

**症 例****分娩時大量出血後 21 年経過した部分的 Sheehan 症候群に対し、  
ホルモン補充療法を行った 1 例**

横井大祐 石野秀岳

京都府立医科大学北部医療センター 総合診療科

**A case of partial Sheehan syndrome 21 years after massive bleeding  
during parturition treated with hormone replacement therapy**

Daisuke Yokoi Hidetaka Ishino

Department of General internal medicine , North Medical Center ,  
Kyoto Prefectural University of Medicine**要 旨**

分娩時大量出血のエピソードより 21 年経過した Sheehan 症候群を経験した。症例は 59 歳女性。意識障害と原因不明の発熱、低血圧、低 Na 血症で入院した。低血圧が遷延し、下垂体性副腎不全を疑われた。ホルモン負荷試験により下垂体性副腎皮質機能不全と重症成長ホルモン分泌不全症との確定診断に至り、副腎皮質ホルモン、成長ホルモン補充療法の導入にて QOL を改善した。

キーワード：Sheehan 症候群、続発性副腎皮質機能不全症、成人成長ホルモン分泌不全症

**Abstract**

We report a case of a 59-year-old woman who was hospitalized for impaired consciousness , unexplained fever , hypotension and hyponatremia. She had prolonged hypotension and we suspected pituitary adrenal insufficiency. Since hypotension was prolonged and pituitary adrenal insufficiency was suspected. Hormone tolerance test led to a definitive diagnosis of pituitary adrenocortical dysfunction and severe growth hormone deficiency. Her QOL was improved by introducing adrenal cortical hormone and growth hormone replacement therapy .She experienced post partum hemorrhage 21 years ago.

Key word: Sheehan' s syndrome , Adult growth hormone deficiency , Hypopituitarism

## はじめに

Sheehan 症候群は分娩時の大量出血に伴い、下垂体が虚血を起こすことで発症する下垂体機能低下症である。部分的な下垂体前葉機能障害は症状がわかりにくく診断の遅れが生じたり、見逃されることも多いといわれる。症例は 59 歳女性で意識障害と原因不明の発熱、低血圧、低 Na 血症で入院した。低血圧が遷延し、下垂体性副腎不全を疑われたことから確定診断に至り、ホルモン補充療法の導入にて著しく QOL を改善したため、ここに文献的考察を加えて報告する。

症例 59 歳女性

既往歴：27 歳 卵巣のう腫手術

38 歳 分娩時の大量出血

57 歳 右橈骨骨幹部骨折（保存的治療）

主訴：食欲不振、意識障害

家族歴：内分泌疾患の家族歴なし

## 現病歴

2016 年に入ってから食欲不振を認めており、嘔吐や下痢がたびたびみられていた。2016 年 4 月 X 日 5 時起床後に嘔吐がみられ、8 時半頃に反応が乏しく、座り込んだまま発語もないため救急搬送された。来院時には高熱を来しており、低 Na 血症を来していた。精査加療のために入院となった。

来院時現症

身長 159.6cm 体重 38.5kg BMI 15.1

意識レベル JCS I -3

BT 39.7 °C BP 95/59mmHg HR 106bpm

整 RR 27/min SpO2 97% (room)

やや項部の硬直あり

眼瞼結膜：貧血所見なし 眼球結膜：黄疸なし

頸部リンパ節腫脹なし

胸部、腹部 身体所見に異常なし

浮腫なし

来院時検査所見（表 1）

胸部 X 線 異常なし

## 入院後経過

急激な高熱のエピソードにて救急室では原因は不明であった。当初は脱水と感染症による経過として、輸液、抗菌薬による治療を開始した。2 病日には収縮期血圧が 50-60mmHg と低下し、HCU に転棟し、塩酸ドパミンとノルアドレナリンによる昇圧療法を併用した。3 病日目には一度解熱したが、低血圧が継続し、カテコラミンからの離脱はできなかった。6 病日～8 病日まで 38°C 台の発熱がみられていたが、全身状態は比較的落ち着いており、WBC や CRP は低下傾向にあったため、同治療を継続した。11 病日より症状は改善傾向になり、12 病日に抗菌薬治療は終了した。しかし、低血圧が継続しており、昇圧剤からの離脱ができずにいた。入院当初に内分泌的なスクリーニングは行い、異常な所見は認められていなかった。しかし、遷延する低血圧や低 Na 血症を認めており、ACTH を測定したところ 4.4pg/ml と低値であり、ACTH 欠損症を疑われ、15 病日に総

WBC	7700/ $\mu$ l	BG	75 mg/dl	血液培養	2セット陰性
RBC	375 $10^4$ / $\mu$ l	CRP	2.8 mg/dl	髄液培養	陰性
Hb	11.4 g/dl			インフルエンザ迅速検査	陰性
Ht	34.7 %				
Plt	12.0 $10^5$ / $\mu$ l			抗核抗体陰性	
		C3	74 mg/dl		
		C4	36.1 mg/dl		
BUN	12.5 mg/dl				
Cr	0.7 mg/dl				
Na	125 mEq/L	TSH	2.63 $\mu$ U/ml		
K	4.0 mEq/L	FT3	1.75 pg/ml		
Cl	94 mEq/L	FT4	0.68 ng/dl		
Ca	8.5 mg/dl				
T-bil	0.7 mg/dl	プロラクチン	10.6 ng/ml		
TP	5.8 g/dl		(3.6-12.8)		
AST	43 IU/L	コルチゾール	12.6 $\mu$ g/dl		
ALT	18 IU/L		(4.5-21.1)		
LDH	192 IU/L				
ALP	112 IU/L				
$\gamma$ GTP	11 IU/L				

表 1 来院時検査所見

合診療科に紹介となった。16病日にCRH負荷試験(図1)を行い、17病日にはコルチゾールが無反応パターンと判明したため、ヒドロコルチゾン 15mg/日の内服を開始した。開始後2日で昇圧剤からは離脱し、倦怠感や食欲不振もさらなる改善を来した。ACTHも無反応パターンであることが判明し、下垂体性副腎機能低下症と判断した。下垂体前葉は萎縮しており(図5)、病歴聴取から38歳時の分娩時大量出血に伴うSheehan症候群が原因ではないかと考えられた。追加問診では

45歳くらいから易疲労感を感じており、56歳から頻繁に下痢し、体重減少(47kg→38kg)がみられていたとのことであり、症状が徐々に出現していたと考えられた。他の下垂体機能の低下も考えられたため、24病日にGHRP,TRH,LHRH負荷試験(図2-4)を施行し、26病日に退院とした。

### 退院後経過

負荷試験の結果からACTH,GH分泌不全(重症型)と診断した。GH分泌不全が認められたため補充療法も考慮したが、症状が改善しており、自己注射に抵抗があったため経過を見る方針となった。退院1ヶ月程度はまだ元気がなかったが、それから半年程度は調子よく経過していた。2017年2月に嘔吐を機に4日程の入院となった。それから頭痛や関節痛、寒気が起こりやすくなった。3月と4月は眠気や倦怠感が強く、体調不良の訴えが多かったため、2017年5月より成長ホルモン補充療法を導入する方向とした。遺伝子組み換えヒト成長ホルモン製剤:ヒューマト

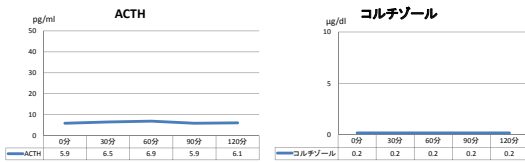


図1 CRH負荷試験

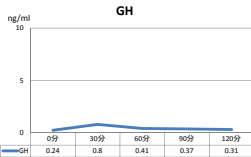


図2 GHRP負荷試験

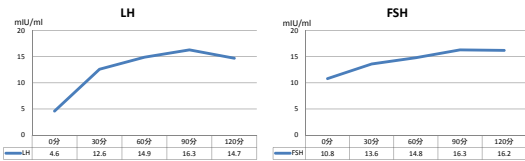


図3 LHRH負荷試験

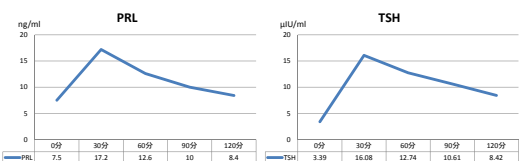


図4 TRH負荷試験

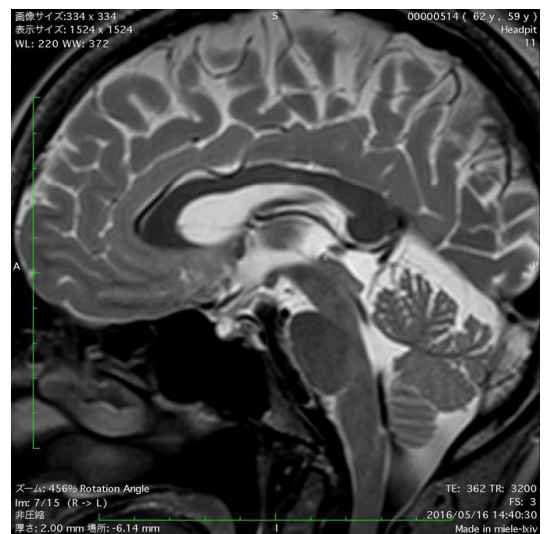


図5 下垂体MRI

ロープ® 0.15mg/日の自己注射を外来にて指導し、導入を行った。自己注射の手技獲得は速やかであった。導入後の経過であるが、漿液性の帯下が2ヶ月程度出現し、関節痛が3ヶ月ほどみられていた。眠気や倦怠感も認められ、ヒドロコルチゾンを追加で服用すると改善するという経過が5ヶ月程認められた。10月からは症状の訴えはなくなり、ヒドロコルチゾンの追加服用もほとんど必要なくなった。以後は症状の訴えはなく経過しており、ジムに通いながらはつらつと生活されている。2019年12月現在、本人が言うには「20年間の中で一番元気です」とのことであった。

## 考 察

本症例は発熱、意識障害、遷延する低血圧から副腎不全が判明し、ACTH 低値から下垂体性が考えられた。病歴から Sheehan 症候群が疑われ、ホルモン負荷試験、画像検査から確定診断され、ホルモン補充療法にて改善したという経過である。分娩時大量出血のエピソードからは 21 年が経過していた。

Sheehan 症候群は分娩時の多量出血が原因で下垂体壊死および汎下垂体前葉機能低下を来す疾患である<sup>1)</sup>。出血量により下垂体前葉機能は完全欠損から症候に乏しい部分的な欠損までさまざまな程度を示す<sup>2)</sup>。また、発症までの期間も幅があり、分娩時多量出血後数日で発症するケース<sup>3)</sup>から、緩徐に出現するケースは、診断までの期間が7-20年程度かかるといわれている。特に部分欠損例は症状がわかりにくく、診断が遅れやすく、見逃されている症例も多いと考えられている<sup>4)</sup>。本症例は分娩時多量出血後7年程度で易疲労感の症状が出現し、18年程度で頻回の下痢や体重減少がみられていたが、診断に至らずに生活していた。感染を契機に副腎不全が顕在化し、今回の経過になったと考えられる。成長ホルモン欠落症状に関しては易疲労

感という形で出現していたが、精査に至らなかった。下垂体前葉機能低下症の診断に関してはホルモンの基礎値のみでは判断できず、負荷試験が必要である。下垂体前葉機能低下症の原因は下垂体腺腫の手術後や放射線療法後、頭蓋咽頭腫、サルコイドーシス、前述の Sheehan 症候群が挙げられるがいずれも複数のホルモン欠落があり得るため、原則、黄体化ホルモン放出ホルモン (LHRH)、副腎皮質刺激ホルモン (CRH)、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) を用いた 4 者負荷試験を行い、それぞれの反応をみる<sup>5)</sup>。

本症例は ACTH の分泌不良、重症成長ホルモン分泌不全と診断し、補充療法を行った。成長ホルモン分泌不全の診断基準は間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引きに準拠して行った<sup>6)</sup>。成人成長ホルモン分泌不全症に対する成長ホルモン補充療法は 2006 年より保険収載されているが重症のみが適応である。治療の目的は成長ホルモン分泌不全に起因すると考えられる易疲労感、スタミナ低下、集中力低下などの自覚症状を含めて生活の質 (QOL) を改善すること。体脂肪量の増加、除脂肪体重の減少などの体組成変化および血中脂質高値を是正し、動脈硬化を予防することである<sup>7)</sup>。治療法はヒト遺伝子組み換え成長ホルモンの皮下注射製剤であり、血中 IGF-1 濃度を測定しながら用量を調節する。治療効果は数ヶ月～1年ほどで徐々に現れてくるため、患者の治療モチベーションを維持することが肝要である。副作用としては開始初期に浮腫、頭痛、手根管症候群、関節痛、筋肉痛などが認められるが、その多くは治療継続中に消失する。複数のホルモン補充治療を行っている場合は、他のホルモンとの相互作用を認めることがあり、甲状腺ホルモンやコルチゾールなどの増量が必要となることがある<sup>5)</sup>。本症例も導入後5ヶ月程度コルチゾール

の増量を要した。

成長ホルモン補充療法による QOL の評価は日本人の成人下垂体機能低下症患者の QOL 尺度 (Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire) によって行われている報告があり<sup>8)</sup>、社会的機能、精神的機能、身体的機能いずれにおいても治療開始 3 ヶ月～半年程度で改善し、以降維持できるという結果となっている。本症例では臨床症状の経過から治療導入を決定したが、JAHQ を用いて治療の導入を行った例<sup>9)</sup>もあり、今後は質問票での評価も行うことで治療効果を可視化しやすいと考えられた。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 参 考 文 献

- 1) Sheehan HL : Postpartum necrosis of the anterior pituitary. J Patho Bacteriol 45:189-214,1937
- 2) 大井理恵、久保田俊郎:Sheehan 症候群。産科と婦人科 80 増刊 :104-107
- 3) 頼英美、坂手慎太郎、原香織、他:分娩時出血性ショックから救命された後、5 日目に発症した Sheehan 症候群の一例。現代産婦人科 60:91-95,2011
- 4) Halit Diri,Zuleyha Karaca,Faith Tanriverdi et al:Sheehan' s syndrome:new insights into an old disease.Endocrine 51:22-31,2016
- 5) 肥塚直美:内分泌疾患 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療。日内会誌 96:1230-1234,2007
- 6) 有馬寛 他:間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き。日本内分泌学会雑誌 95 増刊 ,1-60,2019
- 7) 高野幸路:成人成長ホルモン分泌不全症の診断とその治療。診断と治療 103:1159-1165,2015
- 8) Hitoshi Ishii et al:Assessment of quality of life on 4-year growth hormone therapy in Japanese patient with adult growth hormone deficiency:A post-marketing,multicenter,observational study: Growth Hormone & IGF Research 36:36-43,2017
- 9) 中島華子、井上衛、他: Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire(JAHQ) が有用であった潜在性副腎機能低下を呈する Sheehan 症候群の 1 例。京二赤医誌 38:21-27,2017