

症例報告

視床下部性と推測される出産後下垂体前葉機能低下症の 1 症例

林瑞樹¹⁾ 宮本正治²⁾ 豊田洋平²⁾

¹⁾恵寿総合病院 2021 年度臨床研修医 ²⁾恵寿総合病院 内科

【要旨】

症例は 28 歳女性。特記すべき既往症はなく、母、母方伯母に甲状腺疾患がある。初経は 11 歳で月経周期は整であった。20XX 年に第 1 子を経膈分娩した。約 800g 強の弛緩出血があったがショックには至らなかった。出産後は母乳が出ず、腋毛・恥毛が脱落し無月経が続いた。産後 6 ヶ月の検査では、血中コルチゾール、ACTH 低値で、CRH 負荷、ACTH-Z 負荷正常であり、血中 GH が低値で重症成長ホルモン分泌不全に該当する値であった。甲状腺は FT3、FT4 が低値、TSH 軽度高値、TRH 負荷での反応遅延を認めたが、ヒドロコルチゾン補充後、TSH が軽度低値となり、TRH 負荷反応が正常化した。以上の結果より、ACTH、GH、TSH は視床下部性低下と判断した。ヒドロコルチゾン補充療法開始後にレボサイロキシンを投与したところ 3 日目より月経が起り、その後周期的となった。無月経の原因として甲状腺ホルモン欠乏の関連も示唆された。視床下部障害の原因は、頭部 MRI にて視床下部に腫瘍、浸潤性病変、血管障害などの器質的な疾患は認めず、妊娠・出産を契機とした特発性視床下部障害と考えられた。

Key Words : 視床下部性下垂体前葉機能低下症, 出産後, 無月経

【はじめに】

出産前後に発症する下垂体機能障害として Sheehan 症候群が知られているが、近年リンパ球性下垂体炎、IgG4 関連下垂体炎による下垂体機能障害などが報告されている。なかでも、視床下部性の下垂体機能低下は極めて稀である。今回、出産後継続する無月経のために行った内分泌検査の結果、視床下部性下垂体前葉機能低下症と診断した症例を経験したので報告する。

現病歴：20XX-1 年 7 月に妊娠 39 週 0 日で第 1 子を経膈分娩した。分娩時出血量は約 800g 強あったがショックには至らなかった。母乳は搾乳をしても数滴しか出なかった。手指や下腿の軽度浮腫、腋毛・恥毛脱落を認め、産後に無月経の状態が続いた。頭痛や視力・視野・体温の異常はなかった。20XX 年 2 月に無月経を主訴に他院を受診し、下垂体機能精査のため同年 3 月に当科に入院した。

初診時現症：身長 168.3cm, 体重 64.6kg, BMI 22.7, 体温 36.7°C, 血圧 135/80mmHg, 脈拍 91 回/分 整, 頭頸部 甲状腺腫大・圧痛なし, 胸部・腹部 特記すべき所見なし, 腋毛 なし, 陰毛 疎(Tanner 分類 II), 皮膚 皮疹なし

血液検査所見：異常高値には下線, 異常低値には二重下線を引いた。

TP 7.2 g/dl, Alb 4.1 g/dl, Na 140 mEq/l, Cl 105 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Osm 264 mOsm, BUN 10.4 mg/dl, Cr 0.48 mg/dl, eGFR 123, UA 3.7 mg/dl,

【症例】

症例：28 歳女性

主訴：無月経

既往歴：特記事項なし

家族歴：父 高血圧, 母 甲状腺疾患-詳細不明

生活歴：喫煙なし, 飲酒なし, 職業；小学校教諭, 月経；初経は 11 歳, 妊娠前は周期整 (30 日), 出産後月経再開なし

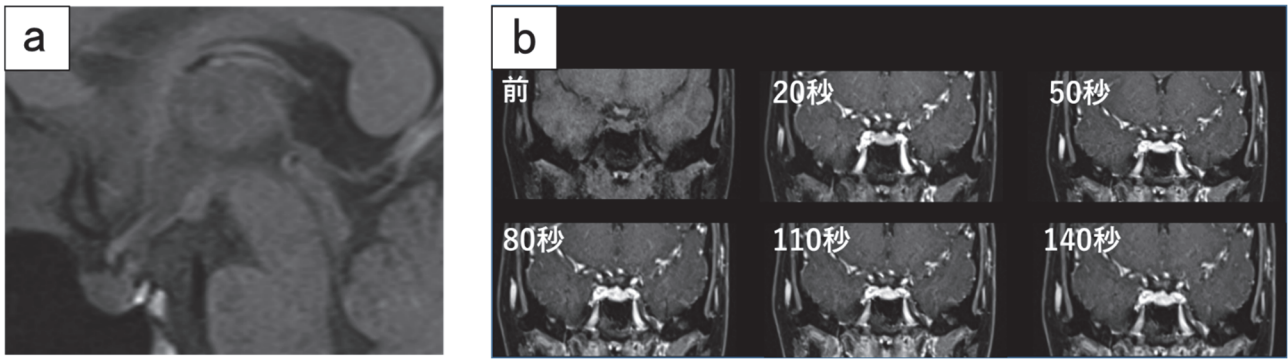


図1 画像所見
 a : T1 強調像矢状断 下垂体前葉・後葉・漏斗に欠損・萎縮はなし。
 b : 頭部 Dynamic MRI 冠状断 下垂体に腫瘍性病変は認めない。

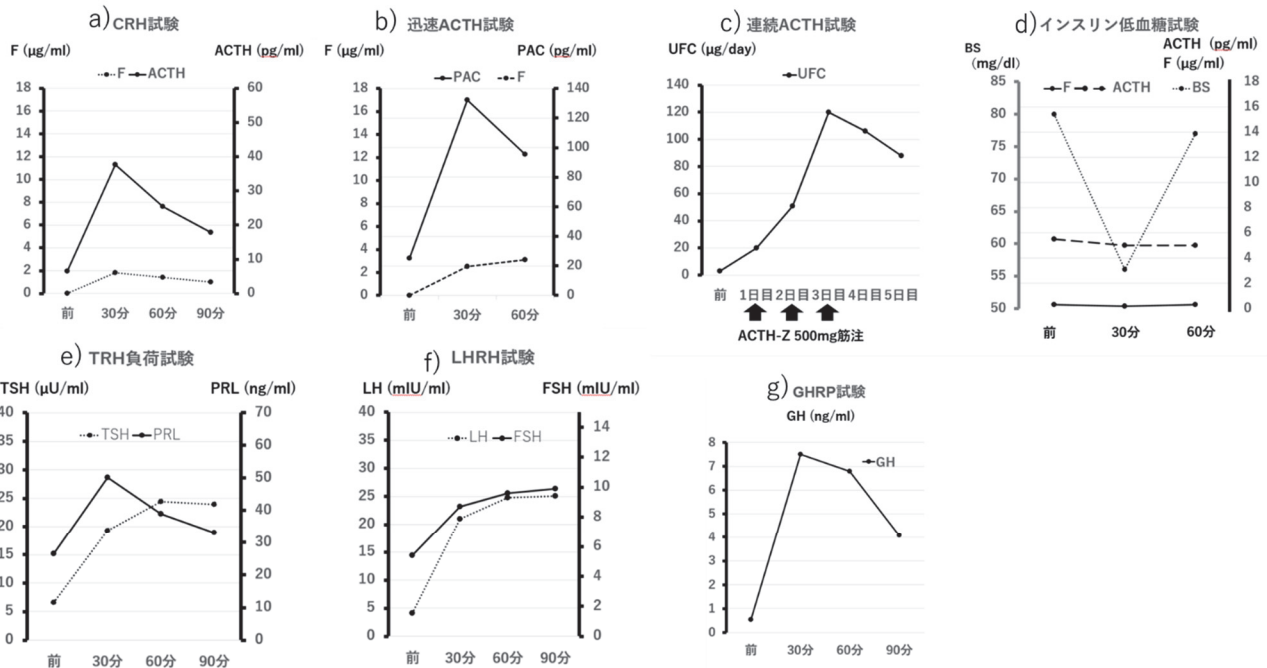


図2 ホルモン負荷試験

F : コルチゾール, PAC : 血漿アルドステロン, UFC : 尿中遊離コルチゾール

AST 36 U/l, ALT 19 U/l, ALP 406 U/l, γ -GTP 24U/l, LD 220 U/l, AMY 83 U/l, TC 248 mg/dl, HDL-C 40 mg/dl, Non-HDL-C 208 mg/dl, LDL-C 176.8 mg/dl, TG 107 mg/dl, FPG 82 mg/dl, IgG 1412 mg/dl, IgG4 9 mg/dl, IgA 265 mg/dl, IgM 162 mg/dl, uOsm 714 mOsm
GH 0.27 ng/ml, TSH 9.84 μ IU/ml, PRL 6.14 ng/ml, ACTH 3.4 pg/ml, LH 4.53 mIU/ml, FSH 6.14 mIU/ml, ADH 1.8 pg/ml, IGF1 64 ng/ml, FT3 1.8 pg/ml, FT4 0.33 ng/ml, アルドステロン 18.4 pg/ml, コルチゾール <0.2 g/dl, DHEA-S 141 ng/ml, Progesterone \leq 1ng/ml, E2 31.8 pg/ml, TgAb 10.1

IU/ml, TPOAb <9.0 IU/ml, Renin 0.4 ng/ml/h, 尿中コルチゾール 2.9 g/day

頭部 MRI : 下垂体の前葉・後葉・漏斗などの基本構造が確認でき、欠損や萎縮、腫瘍性病変は認めない。また、両側視床下部に変形や腫脹は認めない (図 1 a, b)。

ホルモン負荷試験 :

- CRH 負荷試験 ; ACTH は CRH 負荷に対して十分な反応があった。コルチゾールは低値・低反応であった。(図 2a)

- 迅速 ACTH 負荷試験 ; ACTH 負荷にアルドステ

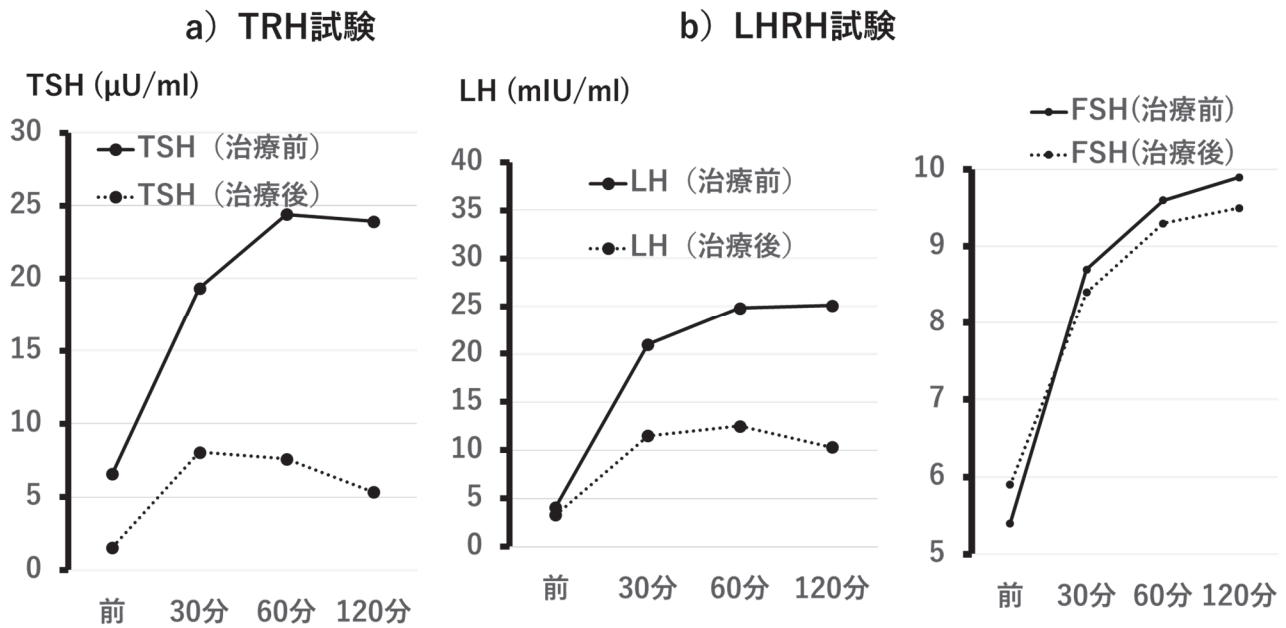


図3 ヒドロコルチゾン，レボサイロキシシン補充後負荷試験

ロンは反応しているものの，コルチゾールは低反応であった。(図 2b)

・連続 ACTH 負荷試験；ACTH-Z 負荷により尿中遊離コルチゾールに大きな反応がみられた。(図 2c)

・インスリン低血糖負荷試験；ACTH の反応は認めなかったが，血糖低下が不十分であった。(図 2d)

・TRH 負荷試験；TSH は負荷前が軽度高値で遅延反応を認め，PRL はやや低反応であった。(図 2e)

・LHRH 負荷試験；LH, RH は反応しているがいずれも遅延反応であった。(図 2f)

・GHRP 試験；GH は反応するものの前値，頂値がともに低下していた。(図 2g)

・ヒドロコルチゾン補充 18 日後の検査結果；TSH 4.6 μIU/ml, FT3 1.96pg/ml, FT4 0.77pg/ml

・ヒドロコルチゾン，レボサイロキシシン補充 2 ヶ月後の検査結果；TSH 1.54 μIU/ml, FT3 2.26 pg/ml, FT4 0.90 ng/ml

・ヒドロコルチゾン，レボサイロキシシン補充 2 ヶ月後の TRH 試験；TSH 前値，反応値ともにホルモン補充前より低下し，遅延反応は認めなかった。(図 3a)

・ヒドロコルチゾン，レボサイロキシシン補充 2 ヶ月後の LHRH 試験；LH と FSH の LHRH 負荷前値は，治療前後でほとんど変化はなかった。治療前も治療後も LHRH 負荷後に遅延反応を示した。(図 3b)

診断と経過：入院時の一般血液検査では高コレステロール血症以外に電解質異常などの異常所見は認めなかった。ホルモン検査では血中 ACTH, コルチゾール, アルドステロン, GH, IGF-1, 尿中コルチゾール低値を認め, PRL, LH, FSH, DHEA-S, ADH は正常, E2 は低値であった。以上より，中枢性の副腎皮質機能の低下, GH 分泌低下を疑った。甲状腺ホルモンは FT3, FT4 低値であったが, TSH が軽度高値で中枢性機能低下と矛盾する結果であった。障害された部位を調べるためホルモン負荷試験を行った。CRH 負荷では ACTH の前値は低下していることから下垂体 ACTH 分泌能は保たれている。ACTH-Z 負荷では尿中コルチゾールに大きな反応が認められた。CRH 負荷, ACTH-Z 負荷の結果より，下垂体，副腎の分泌機能は保持されており，視床下部の障害によるコルチゾール分泌低下と考えた。しかし，インスリン負荷では ACTH が無反応であったが，血糖値が判定基準である前値の 1/2 以下，または血糖値 50 mg/dl 以下までには低下しなかった。そのためコルチゾール低下の原因が視床下部性の分泌障害であるという確定診断はできなかった。GHRP 試験では GH は前値，頂値はともに低下していたが反応を認めた。視床下部障害による GH 分泌障害と考えら

れた。GH 低下の程度は重症成長ホルモン分泌不全に該当するものであった。

障害部位として視床下部が疑われたため、頭部 MRI を撮影したが下垂体や視床下部に欠損、萎縮、腫瘍や炎症性病変などを示唆する所見は確認できなかった。

コルチゾールおよび甲状腺ホルモン低下に対する治療として、まず 20XX+1 年 3 月 30 日よりヒドロコルチゾン 15mg を投与したところ、倦怠感が軽快し、FT3、FT4 とも低値で、TSH は基準値内で相対的低値となった。その 17 日後よりレボサイロキシン 25 μg 内服を開始した。レボサイロキシン開始 3 日目より 5 日間月経様の出血がみられた。その後一時期無排卵性の月経不順をうかがわせる時期があったが、35 日周期で月経が継続するようになり、徐々に体毛、腋毛、陰毛、体重が妊娠前の状態に戻った。ヒドロコルチゾン、レボサイロキシン補充 2 ヶ月後、FT4、TRH が正常値となり、TRH 負荷試験での TSH 反応が低下し、遅延反応は認めなかった。LH-RH 負荷試験は前値、遅延反応ともホルモン補充前と変化はなかった。

【考察】

前述のとおり、負荷試験の成績から ACTH、GH が視床下部性に障害されていると考えられた。

コルチゾールには TSH の抑制作用および T4 から T3 への分化を抑制する作用がある¹⁾。コルチゾール補充 18 日後の検査では FT3、FT4 が低いにも関わらず TSH が下がり基準値内となった。またヒドロコルチゾンに加えてレボサイロキシン補充後には、TRH 試験で前値・反応値が正常化した。この二つのことから本症例はコルチゾールの不足により TSH が軽度上昇していたと考えられ、TSH も視床下部性に障害されていたと推定される。レボサイロキシン補充 3 日後より月経が再開し無月経は改善した。甲状腺ホルモンの受容体は卵巣にも発現している。甲状腺機能低下症では卵胞成熟が抑制されており、E2 が低下し LH サージが起こらず排卵が行われない²⁾。レボサイロキシン補充 3 日後より月経再開したことを考慮すると、無月経の原因として甲状

腺機能低下症も関与していたと推測する。

重度成長ホルモン欠乏が認められたが、ヒドロコルチゾン、レボサイロキシン補充開始後、症状の改善を認めていること、費用、発癌リスクを考慮し成長ホルモン補充療法は行っていない。今後成長ホルモン欠乏による倦怠感や易疲労感、体脂肪の増加、骨量や筋力の低下などが発症した場合に補充療法開始を検討する。

視床下部性下垂体前葉機能低下症の原因としては、視床下部の腫瘍、浸潤性病変、血管障害、頭部外傷、放射線治療、感染、および自己免疫性視床下部炎³⁾⁴⁾などが報告されている。本症例では、MRI で視床下部の腫瘍や浸潤性病変、血管障害などの器質的異常は認めておらず、頭部外傷歴や放射線治療歴、妊娠前後の感染の既往はない。Chiroilo らは自己免疫性視床下部炎は極めて稀であり、原発性単独性および二次性視床下部炎に分類され、診断には MRI が決定的に重要だと報告している³⁾。原発性単独性自己免疫性視床下部炎では非特異的な lymphoplasmacyte 浸潤病変を認め、93%が 35 歳を中心とした女性であったとの報告がある⁴⁾。二次性自己免疫性視床下部炎は、自己免疫性下垂体炎、全身性自己免疫疾患、免疫障害例での感染、傍悪性腫瘍脳炎などの自己免疫疾患や免疫チェックポイント阻害薬使用例でみられると報告されている³⁾。本症例では視床下部に造影 MRI で免疫細胞の浸潤性病変を示す所見を認めず、自己免疫性視床下部炎を支持する所見はない。以上より本症例の視床下部障害は特発性と考えられる。

出産後に診断された視床下部性下垂体機能低下症は極めて稀であり、調べ得た限りでは 6 例の報告しか見つけることができなかった⁵⁻¹⁰⁾。6 例の報告はいずれも無月経が共通する主訴であった。これら 6 例のうち、頭部 MRI 検査が記載されている 3 例いづれでも MRI で形態的異常所見を認めておらず、特定の成因に言及されていない⁵⁻⁷⁾。また出産前後には免疫異常が起こることが知られており、出産後に自己免疫疾患である無痛性甲状腺炎が発症した症例の報告がある¹⁾。上記 3 例のうちの Akehi らの症例⁶⁾は、出産後視床下部性副腎不全を発症し、同時に自

己免疫疾患であるバセドウ病が診断された。出産に関連した自己免疫異常が視床下部に起こった可能性が疑われるものの、MRIで視床下部に異常所見を認めず、特発性視床下部性副腎不全と診断されている。

最近、抗視床下部抗体や抗下垂体抗体の測定を行った症例が報告されるようになった。しかし、それら抗体と視床下部・下垂体障害の関連性は明確ではない。本例では測定しなかった。

視床下部性下垂体前葉機能低下症は極めて稀な疾患である。特に出産後に起こった症例では、出産に関連した自己免疫異常との関係が注目されるが、自己免疫異常によることが明らかにされた症例は見い出せなく、その機序が明らかではない。今後症例を積み重ねて、病因・病態が明らかになることを期待する。

【結語】

出産後の腋毛・恥毛減少、無月経、乳汁分泌不全で発症した極めて稀な特発性視床下部性下垂体前葉機能低下症を経験した。その病因は明らかではなく特発性であった。出産後の腋毛・恥毛、乳汁分泌不全、長引く無月経は見過ごされがちであるが、特に無月経が長引く場合には下垂体機能低下症を考えてみる必要がある。

【文献】

- 1)Renata Ś, Agata B, Katarzyna S, et al.: Endocrine Autoimmunity in Pregnancy. *Front Immunol.* 13: 907561, 2022, DOI:10.3389/fimmu.2022.907561
- 2)Zhang S S, Carrillo A J, Darling D S, et al.: Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells. *Mol Hum Reprod.* 3: 555-562, 1997, DOI: 10.1093/molehr/3.7.555
- 3)Sabrina C, Tommaso T, Antonella G, et al.: Hypothalamitis and pituitary atrophy. *Handb Clin Neuro,* 181: 149-159, 2021, DOI: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00011-7.
- 4)Tetsuro N, Ichiro H, Hiromi K, et al.: A case of

isolated hypothalamitis with a literature review and a comparison with autoimmune hypophysitis, *Endocr J.* 68: 119-127, 2021, DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0300

5)大西みずき, 寺島康博: 視床下部性下垂体機能低下の一例. *日内分泌誌* 88: 29-121, 2012

6)Yuko A, Yoko H, Junko M, et al.: Postpartum hypothalamic adrenal insufficiency with remission: A rare case. *Endocr J,* 64: 152-162, 2017, DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0066

7)埋田綾乃, 前川龍也, 野村篤, 他: 正常分娩後に汎下垂体機能低下をきたした1例. *日内会誌(第237回東海地方会抄録)*, 2019

8)廣津貴夫, 井出華子, 浅野裕, 他: 妊娠を契機に発症した視床下部性無月経の1例. *日内分泌誌* 92: 533-659, 2017

9)佐藤弘典, 熊野弘毅, 笠原英樹, 他: 繰り返す低Na血症で発症した特発性視床下部性下垂体機能不全の1例. *日内会誌(第245回北海道地方会抄録)*, 2007

10)Singer PA, Mestman JH, Manning PR: Hypothalamic-hypothyroidism secondary to Sheehan's syndrome. *West J Med.* 120: 416-418, 1974