

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

京都第二赤十字病院 糖尿病内分泌・腎臓・膠原病内科
 中島 華子 加藤さやか 小牧 和美
 村上 徹 門野真由子 井上 衛
 長谷川剛二

要旨：症例は 43 歳女性。分娩時大量出血の後、産褥 2 か月目の乳汁分泌不全を主訴に受診した。内分泌負荷試験と画像検査の結果、Sheehan 症候群と診断し、無月経に対し Kaufmann 療法を開始した。自覚症状がなかったため、他のホルモン補充は行わず経過観察とした。1 年後の内分泌学的検査では、変化を認めなかった。しかし、成人下垂体機能低下症 QOL 尺度 (Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire; JAHQ) が 100 点満点中 51.5 点と低値であったため、診断から 13 か月後に潜在性副腎皮質機能低下症に対しヒドロコルチゾン 5mg/日の内服を開始した。その後、JAHQ の順調な改善を認めた。JAHQ を用いて軽微な症状を拾い上げることが患者 QOL の正確な評価や治療開始の判断に有効であった。

Key words： Sheehan 症候群, 副腎不全, Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire (JAHQ)

諸 言

Sheehan 症候群は分娩時の大量出血やショック後に下垂体前葉梗塞・壊死を生じ、下垂体前葉機能低下症を呈する病態である¹⁻²⁾。古典的な症状としては分娩後の乳汁分泌不全・無月経が多いが、下垂体壊死の程度・範囲・ホルモン分泌能低下の程度によって様々な経過を辿り、診断までに数年～数十年と長期間要する場合もある³⁻⁷⁾。近年、内分泌学的検査や画像検査等の進歩により早期診断が可能になってきている^{5,8-9)}。

日本人の成人下垂体機能低下症患者の QOL 尺度 (Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire, JAHQ) が石井ら¹⁰⁾によって作成され、下垂体機能低下症患者に特徴的な身体的、心理的問題を整理し、抽出することで下垂体機能低下症の疾患特異的な QOL を評価することが可能となり、本邦で広く用いられている¹¹⁻¹²⁾。具体的な方法としては各質問項目の点数を「0 が最も最悪、6 が最良」となるよう変換し、「社会的機能、精神的機能、身体機能、症状・不安」といった領域得点および下位領域に帰属する質問項目の得点を合計した後、100 点満点に換算する。得点が高いほど

QOL が高いことを示す。

今回、分娩直後に Sheehan 症候群と診断し、明らかな自覚症状はないものの治療開始時期の判断に JAHQ が有効であった 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：43 歳女性

主訴：乳汁分泌不全

既往歴・薬歴：特記すべきものなし

アレルギー歴：花粉症、甲殻類アレルギー

現病歴：2 経妊 2 経産。当院にて妊娠 39 週 0 日に頭位経膈分娩となった。低置胎盤のため胎盤娩出後より約 5L の大量出血を認め、出血性ショックを来した (産科 DIC score 11 点)。合計濃厚赤血球液 10 単位・新鮮凍結血漿 10 単位投与によりバイタルは安定し、その後の経過は良好であった。分娩後より乳汁分泌不全を認めたため、産褥 2 ヶ月目に当科紹介受診された。倦怠感等の症状は認めなかった。

現症：身長 154cm、体重 55kg、BMI 23.2kg/m²、意識清明、血圧 117/68mmHg、脈拍 72bpm (整)、体温 36.2℃、酸素飽和度 96% (室内気)、眼瞼結膜

表 1 血液検査

生化学		血算	
TP	5.9g/dl	WBC	6200/ μ l
Alb	3.7g/dl	RBC	3.11×10^6 / μ l
AST	26IU/l	Hb	9.4g/dl
ALT	36IU/l	HCT	27.5%
ALP	171IU/l	MCV	88fl
r-GTP	11IU/l	MCH	30.2pg
BUN	10.5mg/dl	MCHC	34.2%
Cr	0.59mg/dl	血小板	20.8×10^4 / μ l
Na	142mmol/l	その他	
K	3.4mmol/l	P-Osm	286mOsm/l
Cl	110mmol/l	U-Osm	613mOsm/l
Ca	8.3mg/dl		
CK	40IU/l		
血糖	77mg/dl		

表 2 内分泌学的検査（初回と1年後の検査結果）

内分泌学的検査	初回	1年後
ACTH	16.2pg/ml	11.6pg/ml
Cortisol	3.7 μ g/dl	7.7 μ g/dl
freeT4	0.66ng/dl	0.97ng/dl
freeT3	2.52pg/ml	2.54pg/ml
TSH	0.673mIU/ml	1.18mIU/ml
GH（基準値 0.13-9.88）	0.03ng/ml	0.03ng/ml
IGF-1（基準値 46-282）	19ng/ml	24ng/ml
LH	1.6mIU/ml	0.3mIU/ml
FSH	5.5mIU/ml	0.6mIU/ml
DHEA-S	277ng/ml	
E2	5.0pg/ml 以下	
Progesterone	0.1ng/ml 以下	
PRL	2.6ng/ml	3.2ng/ml
AVP	1.3pg/mL	感度以下
P-Osm	286mOsm/l	279mOsm/l
U-Osm	613mOsm/l	628mOsm/l

貧血なし，頭痛・視野欠損なし，乳汁分泌なし，嘔声なし，呼吸音清，心音整，腹部平坦軟，恥毛・腋毛脱落あり，下腿浮腫なし，色素沈着なし
 血液検査（表1）：肝腎機能正常．電解質異常や低血糖なし．正球性低色素性貧血あり．
 内分泌学的検査（表2，初回）：Cortisol 基礎値は3.7 μ g/dLと低下し，GH・IGF-1・LH・E2・Proges-

terone はいずれも低値であった．freeT4 は軽度低下しているがTSHは正常であり甲状腺機能は異常なし．また，産褥期にも関わらずPRLは低下している．負荷試験（図1）：GHは基礎低値であり反応も低下しており重症型成人GH分泌不全症

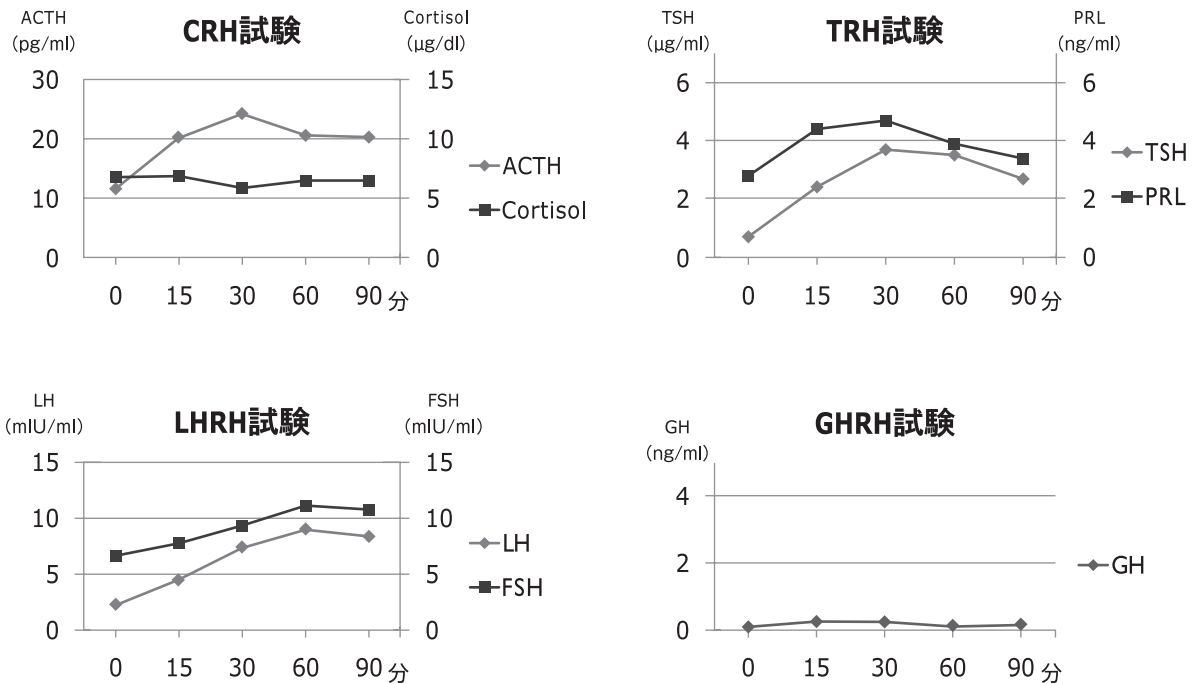


図 1 負荷試験（四者負荷試験）

(aGHD) と診断した。Cortisol・TSH・LH/FSH・PRL の基礎値は保たれているが反応不良であり予備能が低下していた。頭部造影 MRI 検査 (図 2a) : 分娩直後にも関わらず下垂体は軽度縮小, T2 強調画像で辺縁部低信号・中心部高信号, 下垂体はリング状に造影効果を認め, 中心部造影効果の低下を示していた。

経過: 重症型 aGHD を合併する Sheehan 症候群と診断した。無月経に対しては産褥 3 ヶ月目から Kaufmann 療法を開始した。成長ホルモン・副腎皮質ホルモン・甲状腺ホルモンについては, 明らかなホルモン欠乏症状を認めなかったため, 補充療法を開始しなかった。副腎不全のリスク説明をした上でシックデイ時にヒドロコルチゾン 20mg の頓服内服を指示した。その後も定期的に症状を確認し, 1 年間で 2 回, 多忙と睡眠不足により全身倦怠感を自覚してヒドロコルチゾンを使用した, それ以外の自覚症状は特になく, 日常生活への支障はなかった。

1 年後にホルモン負荷試験を再検した。内分泌学的検査 (表 2, 1 年後; 図 3) : 基礎値に変化なく, ホルモン負荷試験の結果も初回と著変なく, Cortisol・TSH の反応低下を認めた。ACTH 11.6pg/ml,

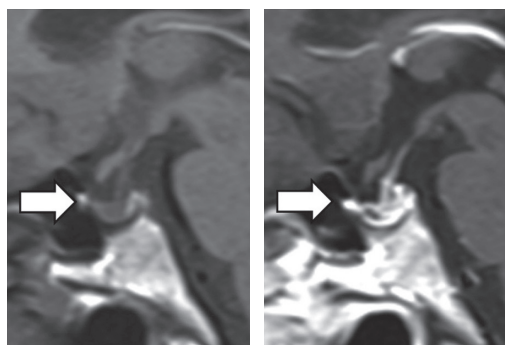


図 2a 頭部 MRI 検査 (左: 単純, 右: 造影)

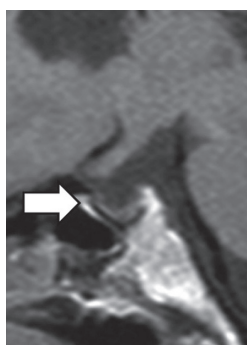


図 2b 1 年後の頭部 MRI 検査 (単純)

Cortisol 7.7μg/dl と副腎皮質機能は 1 年前よりも改善していた。頭部 MRI 検査 (図 2b) : 下垂体の縮小はやや進行していた。

ここで, 日本人成人下垂体機能低下症 AOL 尺度 (JAHQ) を測定すると 51.5 点と低値であることが判明し, 疾患特異的な QOL 低下が疑われたため, Sheehan 症候群の診断から 13 ヶ月後にヒドロコルチゾン 5mg/ 日の内服を開始した。成長ホルモンの補充は希望されなかった。治療前には自覚していなかったが, ヒドロコルチゾン 5mg 投与開始後, 夕方以降の眠気や易疲労感について改善を認めた。血液検査では明らかな変化を認めなかった。JAHQ は 1 か月後 62.8 点, 5 ヶ月後 74.2 点, 7 ヶ月後 72.2 点まで改善した (図 4a), 5mg/ 日と少量の補充にも関わらず, 心理社会的領域 (図 4b), 症状関連領域 (図 4c) とともに改善した。心理社会的領域については, 全ての項目が 2 倍程度に改善した。症状関連領域については, 補充後の全般的体力, 免疫・消化器・筋骨格の項目は改善を示したが, 体温調節, 尿量調節といった, 副腎機能にあまり関与しない項目については変化を認めなかった。以上のように, 問診上の自覚症状は乏しいものの, JAHQ 測定によって客観的に QOL の低下を評価することが可能となり, この結果をもとに治療を開始し, 著明な QOL 改善が得られた。

考 察

分娩時大量出血から Sheehan 症候群発症までは平均 13.3 年を要するといわれているが, 内分泌学的検査や MRI 検査等の進歩により, 無症状であっても早期診断が可能となっている。Sheehan 症候群の治療方針を決定するためには, 正確な内分泌機能の評価はもちろんのこと, 自覚症状, 心血管疾患リスク, 年齢, QOL, 生活環境などを考慮し包括的に判断しなければならない。本症例は乳汁分泌不全・無月経以外の自覚症状はなかったが, JAHQ を用いて微細な症状を拾い上げることが患者 QOL の正確な評価や治療開始の判断に有効であり, 最終的には症状改善につながった。

潜在性副腎皮質機能低下症に対してホルモン補充療法を行うべきかどうかについては議論があるところである。本症例の副腎不全は, ホルモンレ

セプターが upregulate されているため、分泌能が低下している状態でも臨床症状が出にくくなっていた可能性がある。今後、ホルモン分泌能の低下が進行することも予想され、基礎値の確保のためにも少量のホルモン補充が望ましいと考える。

成人成長ホルモン分泌不全症の治療目標は生活の質の改善、体組成異常の改善、代謝異常の改善による心血管疾患の予防、骨量の維持である¹³⁻¹⁶⁾。本症例は重症型 aGHD であり、GH の補充によりさらなる QOL の改善が期待された¹⁷⁻¹⁸⁾。しかし、GH の補充は自己注射であり、身体的・精神的負担を考慮した結果、本症例は現時点での GH の補充療法を選択されなかった。今後、JAHQ を用いて臨床症状を再評価した上で治療開始を検討する

必要がある。

本症例において、治療前は症状関連領域よりも心理社会的領域の QOL が低かったものの、治療に伴って症状関連領域と同程度まで改善している。心理社会的領域の下位項目として、うつ気分、社会活動の制限、気力・活力、睡眠等があり、症状関連領域の下位項目としては、体温調節、全般的体力、免疫・消化器・筋骨格、体重等がある。後者に含まれる筋力低下や体重減少、体組成の変化は顕在化するまでにある程度ホルモン欠乏状態とその期間が必要と考えられ、今回のように発症早期でかつ、病態が subclinical な場合には、症状関連領域の各項目が該当しにくかったと考察する。もちろん、心理社会的領域の各項目はホルモ

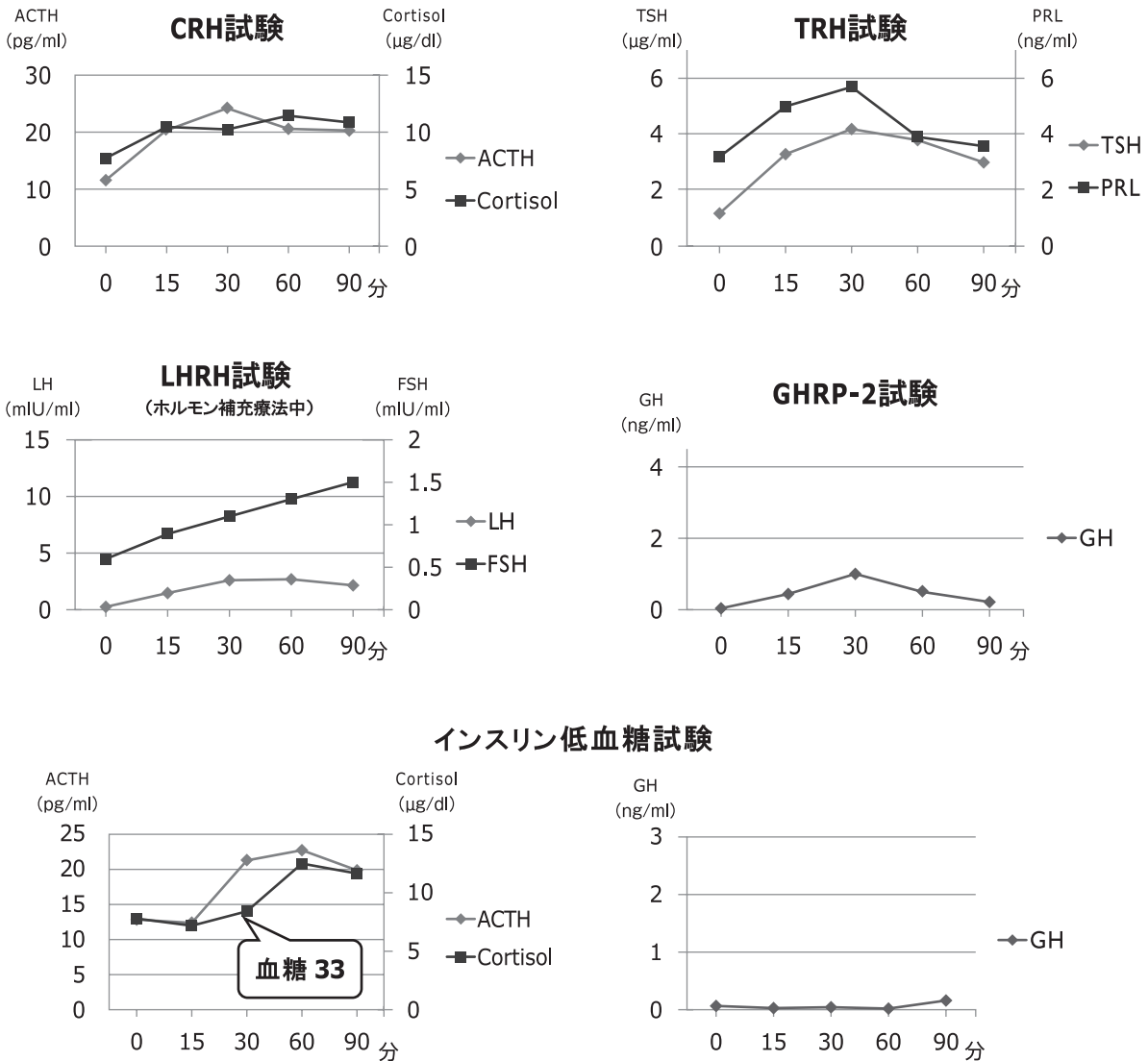


図3 負荷試験 (3者負荷+GHRP-2負荷+インスリン低血糖試験)

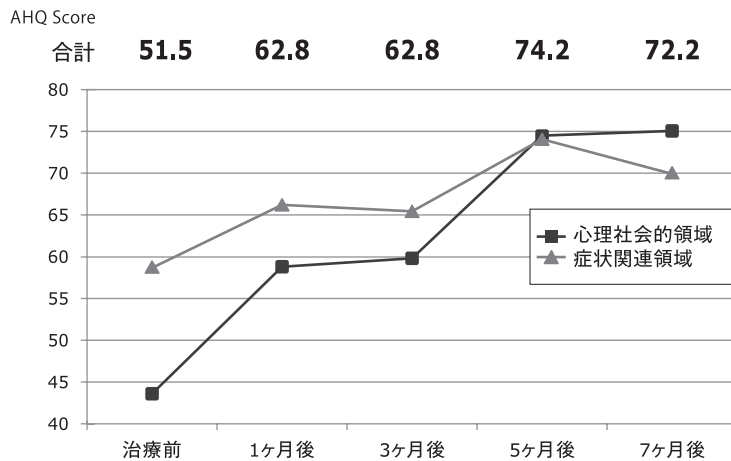


図 4a 治療前後の AHQ Score 推移

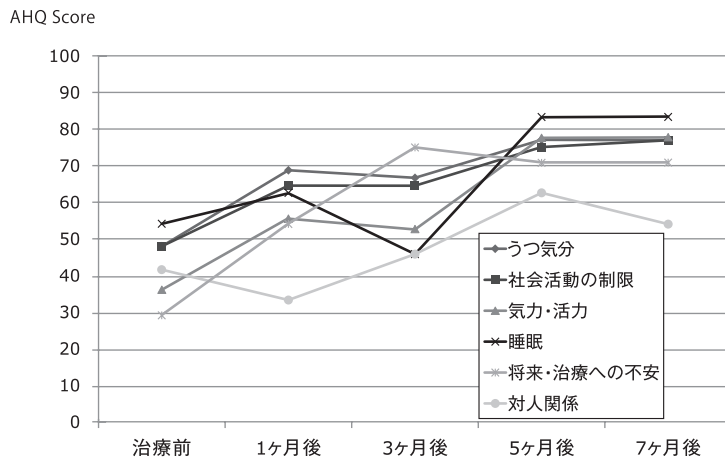


図 4b 心理社会的領域

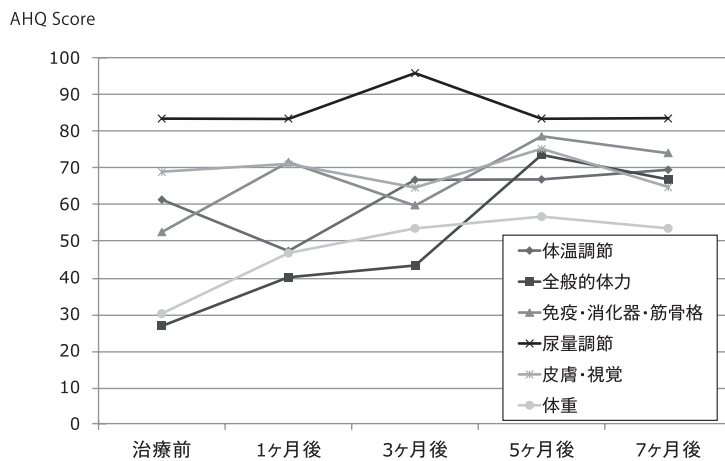


図 4c 症状関連領域

ン欠乏の程度や期間に影響を受けう
るが、今回、発症早期であっても微
細な変化を判定可能であったことか
ら、発症時期に関わらない JAHQ の
有用性を示していると考えられる。

下垂体性甲状腺機能低下症では、
原発性甲状腺機能低下症のように
TSH 値が重症度あるいは適正補充
の指標にならない点に注意を要す
る。本症例は、FT4・FT3 値が正常
範囲に保たれており現時点で補充の
必要性は低いと考えたが、血中 FT4
値を正常高値に保つのが心血管リス
ク軽減のために適正であるとする報
告もある¹⁹⁻²⁰⁾。

本症例では無月経が続いており、
年齢からも Kaufmann 療法の適応に
なる。子宮体癌の予防、性ホルモン
欠乏による代謝異常の予防効果も期
待される。

結 語

明らかな自覚症状はないものの治
療開始時期の判断に JAHQ が有効
であった 1 例を経験した。今後、無
症状と思われる下垂体機能低下症
に対して積極的に JAHQ を測定し、
客観的な QOL 評価をもとに治療適
応を決定することが重要である。

本論文の要旨は第 90 回日本内分泌学
会学術総会（2017 年 4 月京都）におい
て発表した。

開示すべき利益相反はない。

参 考 文 献

- 1) Sheehan HL. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. J Pathol Bacteriol 1937; **45**: 189-214.
- 2) Sheehan HL, Murdoch R. Post-partum necrosis of the anterior pituitary; pathological and clinical aspects. BJOG 1938; **45**: 456-487.
- 3) Sert M, Tetiker T, Kirim S, et al. Clini-

- cal report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocri J* 2003 ; **50** : 297-301.
- 4) Dökmetaş HS, Kiliçli F, Korkmaz S, et al. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006 ; **22** : 279-283.
 - 5) Ramiaンドラソア C, Castinetti F, Raingard I, et al. Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013 ; **169** : 431-438.
 - 6) Gei-Guardia O, Soto-Herrera E, Gei-Brealey A, et al. Sheehan syndrome in Costa Rica: clinical experience with 60 cases. *Endocrine Practice* 2011 ; **17** : 337-344.
 - 7) Diri H, Tanriverdi F, Karaca Z, et al. Extensive investigation of 114 patients with Sheehan's syndrome: a continuing disorder. *Eur J Endocrinol* 2014 ; **171** : 311-318.
 - 8) 宇津木聡, 廣瀬隆一, 岡 秀宏, 他. reversible encephalopathy の像を呈した Sheehan 症候群の一例 Sheehan syndrome with reversible encephalopathy. *日内分泌会誌* 2004 ; **80** : 143-145.
 - 9) 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. *東京産婦会誌* 2011 ; **60** : 91-95.
 - 10) Ishii H, Shimatsu A, Okimura Y, et al. Development and validation of a new questionnaire assessing quality of life in adults with hypopituitarism: Adult Hypopituitarism Questionnaire (AHQ). *PLoS One* 2012 ; **7** : e44304.
 - 11) 栗本真紀子, 福田いずみ, 肥塚直美, 他. 成人成長ホルモン分泌不全症における JAHQ を用いた QOL に関する検討. *日内分泌会誌* 2009 ; **85** : 82-84.
 - 12) Ikeda H, Kudo M. Long-term follow-up results of growth hormone therapy for patients with adult growth hormone deficiency. *Hormones* 2016 ; **15** : 45-53.
 - 13) Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; **89** : 2192-2199.
 - 14) Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC, et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2012 ; **166** : 1069-1077.
 - 15) 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班. 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き, 平成 24 年度総括・分担研究報告書, 2013.
 - 16) Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Ståhl E, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (of)* 1999 ; **50** : 703-713.
 - 17) Burman P, Broman JE, Hetta J, et al. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; **80** : 3585-3590.
 - 18) Kelestimir F, Jonsson P, Molvalilar S, et al. Sheehan's syndrome: baseline characteristics and effect of 2 years of growth hormone replacement therapy in 91 patients in KIMS-Pfizer International Metabolic Database. *Eur J Endocrinol* 2005 ; **152** : 581-587.
 - 19) Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012 ; **172** : 799-809.
 - 20) Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013 ; **2** : 215-228.

A case of Sheehan syndrome with subclinical adrenocortical insufficiency showing the utility of the Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire(JAHQ)

Division of Diabetes, Endocrinology, Nephrology and Rheumatology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Hanako Nakajima, Sayaka Kato, Kazumi Komaki, Toru Murakami,
Mayuko Kadono, Mamoru Inoue, Goji Hasegawa

Abstract

We herein report a case of a 43-year-old female who developed hypogalactia 2 months after vaginal delivery with massive hemorrhaging. She was diagnosed with Sheehan's syndrome based on the results of stimulation tests of pituitary hormones and imaging tests and received Kaufmann's therapy for the treatment of amenorrhea. Other hormone-replacing therapies were not performed because she had no subjective symptoms. One year later, there was no change in the endocrinological examination. However, the score of the Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire (JAHQ) was low at 51.5 points, which prompted us to start 5 mg/day of hydrocortisone-replacing therapy for her subclinical adrenocortical insufficiency 13 months after the diagnosis. After that, her JAHQ score improved steadily. The JAHQ is useful for evaluating a patient's quality of life, picking up minor symptoms and helping to determine treatment policy.

Key words : Sheehan's syndrome, adrenocortical insufficiency, Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire(JAHQ)