

生殖補助医療により妊娠・出産に至った汎下垂体機能低下症の一例

澤井 雄大¹⁾・光井 崇¹⁾・岡本 遼太¹⁾・樫野 千明¹⁾
久保光太郎¹⁾・鎌田 泰彦¹⁾・中塚 幹也²⁾・増山 寿¹⁾

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

2) 岡山大学大学院保健学研究科

A case of panhypopituitarism leading to pregnancy and childbirth with assisted reproductive technology

Yudai Sawai¹⁾・Takashi Mitsui¹⁾・Ryota Okamoto¹⁾・Chiaki Kashino¹⁾
Kotaro Kubo¹⁾・Yasuhiko Kamada¹⁾・Mikiya Nakatsuka²⁾・Hisashi Masuyama¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences
2) Graduate School of Health Sciences, Okayama University

汎下垂体機能低下症は様々な誘因により発症しうる。今回、汎下垂体機能低下症による性腺機能低下症の患者に生殖補助医療を行い、妊娠・出産に至った一例を報告する。

症例は30代女性。頭蓋咽頭腫で、2歳時、12歳時に開頭腫瘍摘出手術を施行された。術後に汎下垂体機能低下症となり、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に伴う2次性徴遅延に対して14歳よりカウフマン療法が施行されていた。結婚され、挙児希望のため当科外来を受診。受診時の血清follicle stimulating hormone (FSH) <0.1 mIU/ml, luteinizing hormone 0.1 mIU/ml, エストラジオール<0.5 pg/ml, テストステロン<0.7 ng/dlといずれも低値であり、抗ミュラー管ホルモン 2.73 ng/mlであった。まず一般不妊治療として、リコンビナントFSH 37.5 IU/日によるFSH低用量漸増療法を開始し、100 IU/日まで漸増したところで複数の卵胞発育を認めたため、多胎リスクを考慮し治療中止とした。患者と相談の上で生殖補助医療の方針とし、Progesterin-primed Ovarian Stimulation法にて卵巣刺激を行った。6個の卵胞から4個の卵子が得られ、1個の胚盤胞(day 5, 4AA)を凍結保存した。ホルモン補充周期での凍結融解胚盤胞移植にて妊娠成立し、女性ホルモンに関しては妊娠14週まで補充を継続し、内科的管理も施行しながら妊娠経過は順調であった。妊娠41週1日に予定日超過のため陣痛誘発を開始し、妊娠41週3日に経膈分娩に至った。出生児は女性、出生体重3216 g, 身長52.5 cm, Apgar score 8/9であった。産褥経過は良好で、母乳の分泌を認めたが直母のみでは不十分で人工乳混合となった。カウフマン療法は分娩後6カ月から再開した。

Several factors are involved in panhypopituitarism. Here, we report a case of hypogonadism secondary to panhypopituitarism in a woman who had a successful pregnancy and delivery following assisted reproductive technology.

The patient underwent craniotomies for craniopharyngioma at 2 and 12 years of age. She was diagnosed with panhypopituitarism and had received Kaufmann's therapy since the age of 14 years. Laboratory investigations at the time of her visit to our hospital revealed serum follicle-stimulating hormone (FSH) <0.1 mIU/mL, luteinizing hormone of 0.1 mIU/mL, estradiol <0.5 pg/mL, testosterone <0.7 ng/dL, and anti-Müllerian hormone of 2.73 ng/mL. We initiated low-volume FSH treatment using recombinant FSH 37.5 IU/day, and titration up to 100 IU/day led to the development of multiple follicles. Subsequently, she underwent progesterin-primed ovarian stimulation; four oocytes were obtained, and one blastocyst was cryopreserved. She was successfully treated by transferring frozen blastocysts into a hormone replacement cycle, and female hormone replacement was continued until the 14th week of pregnancy. Following labor induction, she underwent vaginal delivery of a female (birth weight 3216 g, height 52.5 cm, Apgar score 8/9) at 41 weeks and 3 days. The patient's postpartum course was uneventful. Kaufmann's therapy was resumed 6 months postpartum.

キーワード：汎下垂体機能低下症, 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症, 生殖補助医療

Key words: panhypopituitarism, hypogonadotropic hypogonadism, assisted reproductive technology

緒言

汎下垂体機能低下症の発症誘因は多岐にわたる。高プロラクチン血症, Cushing症候群, Addison病, 先端巨

大症, 甲状腺機能低下症, 甲状腺機能亢進症などの内分泌疾患の他, 下垂体腫瘍などに対する外科手術, 放射線治療, さらに脳梗塞や外傷なども下垂体機能の低下につながる可能性がある。汎下垂体機能低下症となった場合

には、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症となるため、妊娠には適切なホルモン補充療法やしばしば不妊治療が必要となる¹⁾。

下垂体機能低下症の誘因の1つである頭蓋咽頭腫は原発性脳腫瘍の3%の頻度で発症し、好発年齢は10代と40-60代の二峰性である。治療は手術療法であり、術後は下垂体機能が低下するため、下垂体ホルモンを補充する必要がある²⁾。

今回、我々は、頭蓋咽頭腫の開頭腫瘍摘出術後に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症となった患者に生殖補助医療を行い、妊娠・出産に至った一例を経験したため報告する。

症 例

症例は30代女性。頭蓋咽頭腫の診断で、2歳時、12歳(再発)時に開頭腫瘍摘出術を施行された。術後より汎下垂体機能低下となり、中枢性の2次性徴遅延に対して14歳よりカウフマン療法を施行されていた。結婚され、挙児希望のため31歳の時に当科外来に受診された。頭蓋咽頭腫以外の既往歴はなく、内服薬・使用薬はレボチロキシナトリウム 100 μ g/日、ソマトロピン 12 mg/週、ヒドロコルチゾン 10 mg/日、デスマプレシン 180 μ g/日、エルデカルシトール 0.5 μ g/日、経皮エストラジオール 0.72 mg/隔日、ジドロゲステロン 5 mg/日であった。身長 153 cm、体重 64.0 kg、BMI 27.3、来院時の経膈超音波検査で子宮は長径71.6×短径30.9 mm、挙児希望のため、カウフマン療法を中止しており、内膜肥厚は認めず、両側卵巣は同定されなかった。血液検査所見では、follicle stimulating hormone (FSH) <0.1 mIU/ml, luteinizing hormone (LH) 0.1 mIU/ml, エストラジオール <0.5 pg/ml, テストステロン <7.0 ng/dl といずれも低値であり、抗ミュラー管ホルモン (AMH) 2.73 ng/mlであった。

まず、一般不妊治療としてrecombinant FSH (rFSH) 37.5 IU/日によるFSH低用量漸増療法を開始した。rFSH 37.5 IU/日投与開始後より平均径10 mmを超える卵胞

発育を認めたが、それ以上増大しないため、投与開始5週目よりrFSH 75 IU/日、投与開始8週目よりrFSH 100 IU/日に増量した。しかし、平均径10 mmを超える卵胞が多発したため、多胎リスクを考慮し投与開始12週目で中止とした。

患者と相談の上で生殖補助医療の方針とし、Progesterin-primed Ovarian Stimulation法 (PPOS法) で卵巣刺激を行った。月経開始2日目よりurinary FSH (uFSH) 150 IU/日+human menopausal gonadotropin (hMG) 150 IU/日を投与し、ジドロゲステロン 20 mg/日を内服した。卵巣刺激10日目にhuman chorionic gonadotropin (hCG) 10000 IUを投与後、卵巣刺激12日目に採卵を行い、6個の卵胞を穿刺し、4個の採卵に成功した。媒精後に胚盤胞まで到達した1個 (day 5, 4AA) を凍結保存した (図1)。ホルモン補充周期での凍結融解胚移植により、移植後13日目に妊娠反応陽性を確認した (図2)。女性ホルモンに関しては、経皮エストラジオール 2.16 mg/隔日、ジドロゲステロン 15 mg/日、ヒドロキシプロゲステロン 250 mg/週で継続、妊娠10週時点の血清エストラジオール 494.0 pg/ml、プロゲステロン 24.6 ng/mlを確認した後、経皮エストラジオールは妊娠10週、ヒドロキシプロゲステロンは妊娠13週、ジドロゲステロンは妊娠14週でそれぞれ終了した。また内分泌内科医にて妊娠判明時よりソマトロピンは中止し、レボチロキシナトリウム、ヒドロコルチゾン、デスマプレシンは妊娠前と同量で管理され、妊娠経過は順調であった。

妊娠41週1日に予定日超過に対して陣痛誘発を開始し、妊娠41週3日に経膈分娩に至った。児は女兒、体重 3216 g、身長 52.5 cm、Apgar score 8点/9点 (1分/5分) であった。産褥経過は特に問題なかった。また、妊娠前の血清プロラクチンは5.6 ng/mlであったが、分娩後の血清プロラクチンは32.5 ng/mlと上昇を認めた。母乳の分泌も認めたが、母乳のみでは不十分であり人工乳混合となった。成長ホルモン補充療法およびカウフマン療法は、分娩後6ヶ月で再開した。

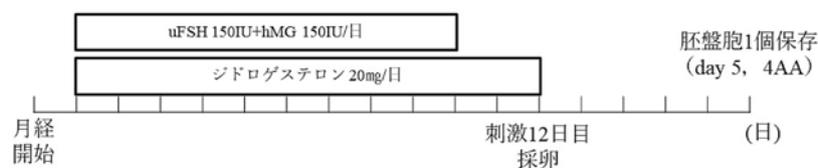


図1 Progesterin-primed Ovarian Stimulation法による卵巣刺激

月経開始2日目よりurinary follicle stimulating hormone (uFSH) 150 IU/日+human menopausal gonadotropin (hMG) 150 IU/日を投与し、ジドロゲステロン 20 mg/日を内服した。卵巣刺激9日目にhuman chorionic gonadotropin (hCG) を投与し、卵巣刺激12日目に採卵を行った。媒精後に胚盤胞まで到達した1個 (day 5, 4AA) を凍結保存した。

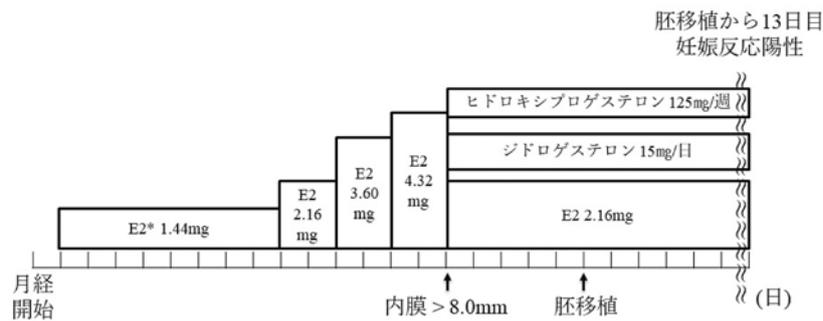


図2 ホルモン補充周期凍結融解胚移植

月経開始後2日目より経皮エストロジオール (E2) を漸増し、経膈超音波で子宮内膜8 mm以上を確認した上で、ヒドロキシプロゲステロン、ジドロゲステロンによる内膜の黄体化を行い、ホルモン補充周期凍結胚移植を施行した。胚移植後13日目に妊娠反応陽性を確認した。

考 案

生殖器官の成熟と機能は下垂体によって制御される。視床下部ニューロンからのgonadotropin releasing hormone (GnRH) の分泌は、下垂体前葉細胞のFSHおよびLHの合成を刺激し、卵胞の形成および性ステロイドホルモンの形成を促進する³⁾。また、妊娠中の下垂体ホルモン分泌は胎盤から産生されるplacental growth hormone (PGH) の影響も受け、適切な胎児発育にも関与すると報告されている⁴⁾。

複数の下垂体機能が低下した女性の生産率は、特発性性腺機能低下症の女性と比較して妊娠率や生産率が低いことが報告されており⁵⁾、また、汎下垂体機能低下症の女性も妊娠率や生産率が低いことが報告されている⁵⁾。また、乳幼児期から下垂体機能低下症を有する女性は血清AMH値が低くなることが報告されている^{6,7)}。

近年の生殖補助医療の発展により、複数の下垂体機能が低下した女性で生産率は47–76%、特発性性腺機能低下症の女性では81%以上と報告されている⁵⁾。下垂体機能低下症を有する女性に対して、妊娠前から適切な下垂体ホルモンの補充療法と生殖補助医療による介入により良好な妊娠率及び周産期予後が報告されている。特に、growth hormone (GH) の補充は卵巣刺激に対する卵胞発育や子宮内膜の増殖を改善するとされており、妊娠前のGHの補充は重要となる^{8,9)}。妊娠後のGH補充に関しては、妊娠結果に影響しなかったとの報告もあるが、結論は出ていない¹⁰⁾。妊娠成立後はPGHが出現し、insulin-like growth factor-1と相関するため、GH補充の中止を勧奨する報告もある¹¹⁾。本症例は妊娠判明時よりGH補充を中止した。副腎皮質ホルモンはヒドロコルチゾンが胎盤11- β -hydroxy steroid dehydrogenaseによって分解され胎児循環に入らないため、妊娠中は妊娠前と同量の補充が推奨される^{12,13)}。甲状腺ホルモンは胎児

発育に関与し、妊娠中に限らず妊娠後も継続したコントロールが必要となる¹³⁾。抗利尿ホルモンは妊娠中も安全に使用でき、尿崩症等の改善に必要である¹³⁾。したがって本症例でもGH以外の下垂体ホルモンは妊娠前と同量で継続とした。妊娠前からの管理も含め、妊娠経過中も関係各科とより緊密に連携することが重要となる。

汎下垂体機能低下症合併妊婦の分娩方式に関して、一定の見解は得られていないものの、下垂体前葉ホルモンであるオキシトシンが正常に分泌されない可能性もあるため、胎児機能不全や母体適応も含めて高率に帝王切開での分娩となっている¹⁴⁾。本邦でも多くの症例で帝王切開術での分娩となっているが、経膈分娩に至った症例も報告されている¹⁵⁾。本症例も分娩誘発を行うことで、経膈分娩に至った。陣痛発来に関しては、炎症関連物質の何らかの作用が考えられているが¹⁶⁾、未だに不明な点も多く、ホルモン分泌を含めた今後のさらなる知見が必要と考えられる。また、妊娠前と比較し、産褥期のプロラクチンが上昇したのは、妊娠中は胎盤から産生されるエストロゲン、プロゲステロンによりプロラクチンの分泌が抑制されていたが、分娩終了による胎盤娩出後にその抑制がなくなったため、反応性にプロラクチンの分泌が上昇したのではないかと推察された¹⁷⁾。

本症例は、頭蓋咽頭腫の治療による小児期からの汎下垂体機能低下症とそれに伴う性腺機能低下症の患者に対して、妊娠前からの下垂体ホルモンの適切な補充療法を行い、生殖補助医療を行うことで妊娠に至り、良好な周産期予後を得ることができた。

申告すべき利益相反状態にはありません。

文 献

- 1) Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NS,

- Warren MP. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1413-1439.
- 2) 一般社団法人 日本内分泌学会. 頭蓋咽頭腫. 一般の皆様へ. 2019. http://www.j-endo.jp/modules/patient/index.php?content_id=63 [2023.3.23]
 - 3) Coss D. Regulation of reproduction via tight control of gonadotropin hormone levels. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 463: 116-130.
 - 4) Scheithauer BW, Sano T, Kovacs K, Young WF, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 461-474.
 - 5) Vila G, Schalinski MF. Fertility and pregnancy in women with hypopituitarism: A systematic literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e53-e65.
 - 6) Sonntag B, Nawroth F, Ludwig M, Bullmann C. Anti-Mullerian hormone in women with hypopituitarism diagnosed before or during adolescence. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 190-192.
 - 7) Deubzer B, Weber K, Lawrenz B, Schweizer R, Binder G. Anti-Mullerian hormone deficiency in girls with congenital multiple pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: e1045-e1049.
 - 8) Correa FA, Bianchi PHM, Franca MM, Otto AP, Rodrigues RJM, Ejzenberg D, Serafini PC, Baracat EC, Francisco RPV, Brito VN, Arnhold IJP, Mendonca BB, Carvalho LR. Successful pregnancies after adequate hormonal replacement in patients with combined pituitary hormone deficiencies. *J Endocr Soc* 2017; 1: 1322-1330.
 - 9) Aulinas A, Stantonyonge N, Garcia-Patterson A, Adelantado JM, Medina C, Espinos JJ, Lopez E, Webb SM, Corcoy R. Hypopituitarism and pregnancy: clinical characteristics, management and pregnancy outcome. *Pituitary* 2022; 25: 275-284.
 - 10) Vila G, Akerblad AC, Mattsson AF, Riedl M, Webb SM, Hana V, Nielsen EH, Biller BMK, Luger A. Pregnancy outcomes in women with growth hormone deficiency. *Fertil Steril* 2015; 105: 1210-1217.
 - 11) Wiren L, Boguszewski CL, Johannsson G. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient women during pregnancy. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 235-239.
 - 12) Stirrant LI, Sengers BG, Norman JE, Horner NZ, Andrew R, Lewis RM, Reynolds RM. Transfer and metabolism of cortisol by the isolated perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 640-648.
 - 13) Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3888-3921.
 - 14) Kubler K, Klingmuller D, Gembruch U, Merz WM. High-risk pregnancy management in women with hypopituitarism. *J Perinatol* 2009; 29: 89-95.
 - 15) 山口桃李, 加藤徹, 亀井秀剛, 上東真理子, 竹山龍, 田中宏幸, 澤井英明, 柴原浩章. 汎下垂体機能低下症合併妊娠に対して計画的陣痛誘発を行い経膈分娩に至った1例. *日周産期・新生児会誌* 2021; 57: 516.
 - 16) Ding W, Chim SSC, Wang CC, Lau CSL, Leung TK. Molecular mechanism and pathways of normal human parturition in different gestational tissues: A systematic review of transcriptome studies. *Front Physiol* 2021; 12: 730030.
 - 17) 横尾洋一, 千葉博, 大石親護, 鈴木明, 斉藤裕, 矢内原巧. 産褥期における卵巣機能回復に関する研究. *日産婦会誌* 1992; 5: 545-551.

【連絡先】

澤井 雄大

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室

〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話 : 086-235-7320 FAX : 086-225-9570

E-mail : y.sawai7610@gmail.com