妊娠合併の Cushing 症候群

— 自験例副腎腺腫例1例と文献的考察 —

日本大学医学部第二内科

中山 智 祥, 相 馬 正 義, 久 保 淳, 松 岡 昌 子
阿 部 好 伸, 伊 藤 み き, 渡 辺 昌 司, 渡 辺 吉 康
泉 洋 一, 八 杉 忠 男

Pregnancy in Cushing's Syndrome

Tomohiro NAKAYAMA, Masayoshi SOMA, Atsushi KUBO,
Masako MATSUOKA, Yoshinobu ABE, Miki ITO,
Masashi WATANABE, Yoshiyasu WATANABE,
Yoichi IZUMI and Tadao YASUGI

The Second Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine
30-1 Ooyaguchi Kamimachi, Itabashi-ku Tokyo 173, Japan

Pregnancy in cases of Cushing's syndrome is rare. A pregnant patient with Cushing's syndrome due to an adrenal adenoma who was diagnosed in the third trimester is described. She underwent conservative treatment for Cushing's syndrome and delivered a normal infant by Caesarean section.

Currently, 121 pregnancies in 97 patients have been reported, but a principle for the treatment of the mother and fetus has not yet been established. We reviewed pregnancy in Cushing's syndrome based on the world literature and evaluated the choice of treatment to take. In the first trimester of pregnancy, therapeutic abortion or surgical treatment, such as adrenalectomy or resection of the pituitary tumor in Cushing's syndrome, is recommended for patients with severe hypercorticism (plasma cortisol $\geq 30 \mu\text{g/dl}$, urinary 17-OHCS $\geq 15\text{mg/day}$, urinary free cortisol $\geq 1000 \mu\text{g/day}$), while conservative treatment is recommended for patients with mild hypercorticism (plasma cortisol $< 30 \mu\text{g/dl}$, urinary 17-OHCS $< 15\text{mg/day}$, urinary free cortisol $< 1000 \mu\text{g/day}$). In the second trimester of pregnancy, surgical treatment is recommended for patients with severe hypercorticism, while conservative treatment is recommended for patients with mild hypercorticism. In the third trimester of pregnancy, Caesarean section is recommended for most cases. Drug treatments such as with metyrapone should be limited to patients showing severe hypercorticism or a maternal high risk who have contraindications to surgical treatment.

Key words : Cushing's syndrome, Pregnancy, Delivery

緒 言

Cushing 症候群では50～75%に無月経が認められ、その原因としてグルココルチコイドやアンドロゲンの過剰分泌による LH のパルス性放出の抑制が示唆されている。又、Cushing 症候群と妊娠の合併する症例は非常に稀であり、現在まで内外を含めて、97症例、121例妊娠の報告がある。更に妊娠中においてはエストロゲン、その他いくつかの因子が重なり合って Cushing 症候群の症状を増悪させるため¹⁾分娩まで至った例は121例妊娠中99例にすぎない。

今回、我々は妊娠後、右副腎腫瘍による Cushing 症候群と診断し、妊娠35週で帝王切開により女児を得た後、腫瘍摘出術を施行した症例を経験した。

現在、Cushing 症候群に合併した妊娠での児および母体の安全を守るための治療方針は確立されておらず、内外の報告例も合わせて若干の検討を加えたので報告する。

症 例

症例：30歳女性

主訴：頭痛，手足のしびれ

現病歴：昭和61年，第1児出産，妊娠35週にて前期破水し，自然分娩による早産であった。児は出生体重2530g で出生直後に頭蓋内出血，水頭症に罹患したが軽快している。産後，無排卵性月経となり治療を行った。平成元年3月および4月に一度ずつ排卵誘発剤を服用し，2回目の妊娠をした。平成元年8月12日（妊娠17週）の妊婦検診では血圧は正常範囲であった（収縮期血圧 120mmHg 程度）が，不正出血を認め，切迫流産と診断され，保存的治療を受けた。同年8月19日より頭痛，手足のしびれ，眼がチカチカするなどの症状があり，近医受診し9月4日～18日まで入院。高血圧（140/98 mmHg）以外，心電図，脳波，胸部レントゲン上には異常を指摘されなかった。それ以後も頭痛，手足のしびれが持続し，血圧の上昇傾向を認めたため，同年9月28日，当院産婦人科受診後同日精査目的にて妊娠25週2日で入院となった（Fig.1）。

既往歴：22歳時メニエル氏病 1カ月で軽快

月経歴：初経12歳，28日型，持続5日間

妊娠歴：妊娠1，分娩1

入院時現症：妊娠25週2日，身長147cm，体重44kg（妊娠前39kg），満月様顔貌と中心性肥満傾向を示していた。血圧180/74mmHg，脈拍数113/分で整，眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄染はなかった。甲状腺は触知せず，呼吸音 清，心雑音なし。腹部 肝，腎，脾，腫瘍触知せず，下腿浮腫なし。頸部リンパ節触知せず，皮膚は菲薄化し，下腹部に皮膚線条を認めた。神経学的に異常はなかった。

家族歴：祖父母に高血圧を認める（Fig.2）。

一般検査成績：妊娠30週において，赤血球290万/ μ l，血色素10.3g/dl，ヘマトクリット30.2%と軽度貧血，総蛋白6.1g/dl と低蛋白血症を認めた。総コレステロール424mg/dl，中性脂肪 1587mg/dl と高脂血症，血清カリウム2.9mEq/l と低カリウム血症を認めた。これら入院時（妊娠30週）検査成績と妊娠33週，分娩後の右副腎腫瘍摘出術前，および術後の検査成績を併せて示した（Table 1）。

Fig. 1 Clinical course

Fig. 2 Family history

Table 1 Laboratory data

		30th week of gestation	33th week of gestation	After delivery before opera- tion	After operation
WBC	(3600-9100/ μ l)	7900	7500	8400	4600
RBBC	(374-502 $\times 10^4$ / μ l)	290	280	380	292
Hb	(11.1-15.3g/dl)	10.3	10.1	12.5	9.5
Hct	(33.2-45.3%)	30.2	30.1	37.1	28.2
Plt	(13.0-37.0 $\times 10^4$ / μ l)	28.7	28.4	29.2	27.4
GOT	(11-35 IU/l)	8	9	12	17
GPT	(4-30 IU/l)	6	6	14	18
LDH	(220-440 IU/l)	343	359	595	448
Alp	(66-250 IU/l)	81	114	167	199
LAP	(38-94 IU/l)	116	152	44	48
YGTP	(4-62 IU/l)	13	17	23	31
ChE	(256-613 IU/l)	356	417	453	528
TP	(6.5-8.0g/dl)	6.1	6.6	6.1	6.0
Alb	(59.6-69.9%)	53.5%	56.1%	56.3%	62.8%
A/G	(1.45-2.19)	1.16	1.28	1.29	1.69
BUN	(8.0-19.0mg/dl)	6.8	8.0	15.1	7.5
Cr	(0.5-1.0mg/dl)	0.4	0.4	0.8	0.7
UA	(2.6-6.0mg/dl)	3.6	4.3	5.5	5.6
Tchol	(130-250mg/dl)	424	530	299	163
TG	(55-130mg/dl)	1587	2100	413	260
Na	(136-148mEq/l)	138	137	144	144
K	(3.6-5.0mEq/l)	2.9	3.4	4.1	3.5
Cl	(98-109mEq/l)	99	99	105	108
FBS	(70-110mg/dl)	106	95	94	87

内分泌学的検査：妊娠30週では，血中コルチゾールおよび尿中17-OHCS，尿中17-KSの高値，血中ACTHの低値を認めた（Table 2）。

デキサメサゾン抑制試験では少量（2mg/日を6時間毎2日間経口投与）および多量（8mg/日を6時間毎2日間経口投与）負荷ともに反応を示さず（Fig. 3），血漿コルチゾールの日内変動は認めなかった（Fig. 4）。

右副腎腫瘍摘出術後は，血中コルチゾール，尿中17-OHCS，尿中17-KSの下降を認めた（Table 2）。

摘出された腫瘍組織内ステロイド含有量を示した（Table 3）。

Table 2 Endocrinological data

	30th week of gestation	33th week of gestation	After delivery before operation	After operation
Plasma cortisol (3.7-13.0 μ g/dl)	40.7	44.6	31.7	1.2
Plasma ACTH (30-60 pg/ml)	11	28	< 10	16
Urinary 17-OHCS (2.2-7.3 mg/day)	28.0	23.7	23.4	7.6
Urinary 17-KS (2.4-11.0 mg/day)	15.9	11.7	14.8	2.6
Urinary free cortisol (30-100 μ g/day)	2130		563	< 9.6
	27th week of gestation			
Plasma estriol (1.8-16 ng/ml, 20-30 w ges)	< 0.299		< 0.01	< 0.01
Plasma adrenaline (< 0.12 ng/ml)	0.01		0.14	0.24
Plasma noradrenaline (0.06-0.45 ng/ml)	0.09			
Plasma renin activity (0.3-2.9 ng/ml/h)	4.8		0.4	1.4
Plasma aldosterone (10.9-62.7 pg/ml)	84		37	25
T _s (0.74-1.82 ng/ml)	0.82		0.59	1.09
T ₄ (4.8-11.5 μ g/dl)	10.7		6.8	4.7
F-T ₄ (0.70-2.00 ng/dl)	1.33		1.42	1.08
T-SH ₄ (0.54-3.80 μ IU/ml)	0.10		0.11	0.86

Fig. 3 Dexamethasone suppression test

Fig. 4 Circadian rhythm of plasma cortisol and ACTH concentration

Table 3 Steroid content in the adrenal adenoma

		Tumor	Normal gland
Progesterone	ng/mg wet wt.	0.161	0.312
D O C	ng/mg wet wt.	0.409	0.333
Corticosterone	ng/mg wet wt.	1.584	1.238
18-OH-DOC	ng/mg wet wt.	0.114	0.118
Aldosterone	pg/mg wet wt.	10.000	9.953
17-OH-progesterone	ng/mg wet wt.	0.870	0.112
11-deoxycortisol	ng/mg wet wt.	3.755	2.626
Cortisol	ng/mg wet wt.	56.88	39.02
DHEA-S	ng/mg wet wt.	23.829	12.850

入院後経過：血中コルチゾールは高値で、日内変動は消失しており、デキサメサゾン抑制試験では2mg, 8mg 負荷ともに反応を示さず、腹部エコーにて右副腎部に39×26mmの腫瘍を認めたことより副腎腺腫による Cushing 症候群と診断した。降圧剤による血圧コントロールを行ったが、160/100mmHg とコントロール不良であった。低カリウム血症に対してはカリウム製剤を投与し、改善を認めた。妊娠33週2日に胎盤早期剥離を発症したため緊急帝王切開術を施行し、女児を出産した。児は外表奇形を認めず、臨床検査上も正常であった。術後急性心不全を併発したが、利尿剤・強心剤等投与にて軽快した。分娩後は、頭痛等の訴えも少なくなり、血圧も140/100mmHg と低下傾向を示した。副腎 CT (Fig.5) および副腎シンチグラムにて機能性副腎腫瘍の存在を確認し、全身状態が改善したところで、平成2年2月21日泌尿器科にて右副腎腫瘍摘出術を行った。重量は14g, 大きさは40×35×21mm, 表面平滑、弾性軟、茶褐色の腫瘍であった (Fig.6)。病理学的診断は adrenocortical adenoma であった。術後は血圧120/80mmHg 程度で安定し、酢酸コルチゾンにて補充療法を行った (Fig.1)。

Fig. 5 CT scan confirms the right adrenal tumor that is 3.7×2.7cm large

Fig. 6 Appearance and cut surface of the right adrenal tumor

児所見：在胎週数33週2日で帝王切開分娩された女児。Apgar score 1分値1点，5分値9点。体重2044g，身長43.5cm，頭囲32cm，胸囲26.8cm，体温37.4℃，血圧66/38mmHg，脈拍166/分 整，呼吸69/分 整。全身状態良好，自発運動活発，骨格に異常なし。皮膚・四肢端にチアノーゼあり，浮腫なし。顔貌正常，泣き声 やや強い。口蓋破裂その他外表奇形なし。眼球結膜黄染なし出血なし，胸部 対称性で心雑音なし，腹部 平坦 軟，小陰唇は大陰唇に被われる。神経学的に異常所見なし。

児検査成績：日令0に白血球24000/ μ l，総ビリルビン2.57mg/dl と高値。血糖34mg/dl と低血糖を示し，血液ガスにて呼吸性アシドーシスを認めた。日令1，日令2，日令80の値と併せて示した (Table 4)。

児経過：出生直後より著明な呼吸性アシドーシスと低血糖を認め，30%酸素およびグルコース輸液開始。日令2にはアシドーシスなく酸素中止，血糖92mg/dl へと改善。同日，総ビリルビン10.2mg/dl と上昇のため光線療法を開始し5日間施行。出生時の血中コルチゾール，ACTH，尿中17-OHCS に異常を認めず。日令7日の頭部 CT にて左側脳室拡大あるも進行を認めず。全身状態および哺乳良好，総ビリルビン値漸減し，日令80には0.87mg/dl となり，日令82日に退院となる。退院時体重3774g，身長55cm，頭囲38.5cm，胸囲35cm。

考 察

妊娠合併の Cushing 症候群の治療法は，未だ確立されていない。妊娠合併の Cushing 症候群では妊娠中毒症，耐糖能異常，高血圧などの妊娠合併症の増悪もあり，児および母体が危険にさらされることも多い。自験例では，妊娠中，Cushing 症候群に対する直接的治療はせずに保存的治療を継続したが，妊娠33週に胎盤早期剥離を発症したため，直ちに緊急帝王切開術を施行し，新生児

仮死の危機を脱した。こうした経験をもとに自験例を含めて現在までに内外で報告された妊娠合併の Cushing 症候群の97症例。121例妊娠についてまとめ (Table 5)。特に児の安全性及びその治療を中心に考察してみる。

1. Cushing 症候群の亜分類別検討

Cushing 症候群の亜分類別に児の予後について検討してみた (Table 7)。ただし CT などの画像診断の発達していない時期の症例の bilateral adrenal hyperplasia (H) は Cushing 病 (CD) である可能性が強いと思われるので、ここでは H + CD を Cushing 病とした。亜分類別にみる児生存率を人工妊娠中絶 (TA) を除いて計算すると Cushing 病 (H + CD) は83.3%, 副腎腺腫は79.7%で両者に差はなく、他の亜分類においても児生存率は60%を越えている。しかし悪性下垂体腫瘍、副腎癌、異所性 ACTH 産生腫瘍では児の予後よりも母体の予後を優先し悪性腫瘍に対する早期治療が大切であると思われる。また亜分類別に Table 5に示した各々の副腎皮質ステロイド値を t-test ($P < 0.05$) によって検定した結果、亜分類別には有意差はなく (データは示さず)、以下の考察においては亜分類別ではなく Cushing 症候群全体として検討する。

Table 4 Laboratory data of the baby

		At birth	First day	Second day	80th day
W B C	/ μ l	24000	11900		11900
Meta	%				+
Band	%		2.0		0.5
Seg	%		36.0		13.5
Eos	%		3.0		4.5
Baso	%				
Lymph	%		54.5		73.0
Mono	%		4.5		8.0
R B C	10^4 / μ l	441	531		364
H b	g/dl	16.3	19.9		10.6
H c t	%	51.4	61.2		32.1
P l t	10^4 / μ l	27.3	22.9		44.1
T b i l	mg/dl	2.57	5.20	10.20	0.87
D b i l	mg/dl		0.48	0.59	0.41
G O T	IU/l	19	37		
G P T	IU/l	1	2		
L D H	IU/l	835	1424		1078
A l P	IU/l	301	273		
T P	g/dl	4.8	4.8		
B U N	mg/dl	8.8	12.3		
C r	mg/dl	0.9	1.3		
B S	mg/dl	34	54		
N a	mEq/l	142	137	137	
K	mEq/l	4.3	6.0	4.6	
C l	mEq/l	99	95	96	
C a	mg/dl		9.4		
C R P	mg/dl		0.3	0.3	0.3
Blood gas(Room Air)					
pH		6.996	7.426	7.414	
pCO ₂	mmHg	84.0	43.4	40.7	
pO ₂	mmHg	68.2	50.8	45.1	
HCO ₃	mEq/l	19.3	28.2	25.7	
BE	mEq/l	-17.3	3.3	1.3	
SAT	%	79.3	86.6	81.5	
Plasma cortisol	μ g/dl	6.2			
Plasma ACTH	pg/ml	51			
Urinary 17-OHCS	mg/day	2.9			
Urinalysis		normal			

Table 5 Reported cases of Cushing's syndrome in pregnancy

No.	Year	Age	Pregnancy No.	Cause	Treatment during pregnancy	Plasma cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	Urinary 17-OHCS (mg/day)	Urinary free cortisol ($\mu\text{g/day}$)	Fetal outcome	Birth weight and S.D.	Apgar score 1min 5min	Report
1	1953	28y	1	H	0	*	*	*	SA 20w			Hunt 1)
			2	H	0	*	*	*	MD, PB 32w			
			3	H	0	*	*	*	PB 32w	*	*	
2		32y	1	H	0	*	*	1160, 2080 (AD)	PB 28w	*	*	
3		35y	1	H	0	*	*	1800 (BP)	TB *	3500g	*	
4		31y	1	C	0	*	*	2710, 2430 (AD)	SB			
5	1955	*	1	Unknown	0	*	*	2080 (AD)	PB 34w	3400g +4.6	*	
		*	2	Unknown	0	*	*	*	Alive	*	*	Cope 2)
		*	3	Unknown	0	*	*	*	Alive	*	*	
6	1959	33y	1	C	0	*	*	*	SA 12w		*	Greenblatt 3)
			2	C (RE)	0	*	*	*	TB *	*	*	
7		39y	1	C	0	*	63 (AD)	*	TB *	*	*	Birke 4)
8	1960	24y	1	H	0	*	*	*	SA 10w	*	*	MacGregor 5)
9		37y	1	H	BA 12w	*	7.4	*	TB *	*	*	Bergman 6)
10	1962	24y	1	H	BA 20w	*	*	*	CS TB *	1850g	*	Andreoli 7)
11		23y	1	H	BA 12w	*	*	*	TB *	*	*	Litowsky 8)
12	1963	24y	1	A	UA 18w	*	30 (9w) 26 (17w)	*	PB 35w	1660g -2.2	*	Eisenstein 9)
13	1964	23y	1	H	BA 12w	*	14.5-16 (12w)	*	PB 32w	1850g +0.6	*	Molinatti 10)
14		34y	1	A	0	*	13.6-21.8 (16w)	*	SB 32w	1610g -0.5	*	Kreines 11)
15		23y	1	A	0	*	*	*	PB 32w	*	*	
			2	A	0	*	45 (30w)	*	SB 33w	1300g -2.4	*	
16		16y	1	C	0	*	*	*	CS 31w	1800g +1.3	3	Lopez 12)
17	1965	24y	1	C (RE)	0	45 (3rd TR)	46-53 (3rd TR)	*	CS 33w	2850g +3.8	*	Bank 13)
18	1966	31y	1	A	0	*	*	*	SA 20w		*	Parra 14)
			2	A	0	*	10.2 (16w)	*	SA 23w		*	
19			1	A	0	24.9 (AD)	*	*	PB 32w	1784g +0.3	*	Bowman 15)
20	1969	32y	1	A	TA	*	*	*	TA 7M		*	小林 博 16)
			2	A	0	*	12.4 (AD)	*	ND CS 33w	1500g -1.6	*	
			3	A	0	*	5.6 (AD)	*	PB 9M	2680g +0.3	*	
			4	A	0	*	32 (22w)	*	ND PB 29w	2330g +6.7	4-7	
21	1971	28y	1	A	0	72 (AD OD)	22.4 (AD6w)	*	PB 30w	1780g +2.3	*	Kreines 17)
22		29y	1	Unknown	TA	*	75.9	*	TA 14w		*	Wieland 18)
23	1972	30y	1	H	0	33.6 (33w)	7.8 (28-34w)	*	PB 34w	1700g -1.5	*	Lee 19)
24	1973	36y	1	H	0	20 (AD)	19 (32w)	*	PB 33w	2183g +1.1	9	Calodney 20)
25		25y	1	A	UA 16w	*	13.3 (12w)	*	TB *	2749g	3 9	Grimes 21)
26		26y	1	H?	0	*	*	*	SB 39w	2600g -1.8	*	Jorgensen 22)
			2	H?	0	14.6 (37w)	*	110	TB 41w	3150g -0.9	*	
			3	H?	0	*	*	*	CS TB41w	3950g +0.8	*	
27		28y	1	A	0	*	*	*	PB 9M	2300g -0.8	*	金子 兼三 23)
			2	A	0	*	*	*	SA 3M		*	
			3	A	TA	*	*	*	TA 3M		*	
			4	A	TA	*	*	*	TA 3M		*	
			5	A	TA	30 (4M)	66.3 (4M)	*	TA 5M		*	
28	1974	22y	1	CD	Am+BA 21w	*	*	*	TB *	3130g	*	Hanson 24)
29	1975	33y	1	CD	Cypro	14.5-24.5 (AD)	16.6-19.4 (AD)	248-361 (AD)	PB *	*	*	Krieger 25)
30	1976	26y	1	A	0	*	7.8 (AD6M)	260 (AD6M)	TB *	3730g	9	Anevlavis 26)
31		24y	1	A	0	56 (8M)	*	*	PB 34w	1615g -1.8	*	Keegan 27)
32		23y	1	H (CD)	PI 24w	37.0 (38w)	*	# 96.4/dl/24h	TB 38w	3950g +2.1	9 (2min)	Anderson 28)
33		23y	1	H	0	21.3	*	294, 582	PB 36w	1780g -2.3	*	Groos 29)
34	1978	25y	1	A	UA 18w	* >43	16	*	SA 21w		*	Blumschn 30)
35		27y	1	A	0	*	22.0 (3M)	*	PB 9M	2600g +0.0	*	Reschini 31)
36	1979	23y	1	CD	0	33.4 (6M)	# 9.7 mg/gUcr	1556 (6M)	SA 30w		*	Check 32)
			2	CD	0	*	*	*	TB *	*	*	
37	1980	31y	1	CD	Cypro	50.4 (15w)	3.81 (18w)	*	PB 30w	3010g +9.4	*	Kasperlik 33)
			2	CD	0	*	*	*	TB 39w	2990g -0.9	*	
38	1981	21y	1	CD	Cypro	11.4 (AD)	*	*	TB *	3100g	*	Griffith 34)
39		29y	1	A	0	32 (AD)	41.0 (8M)	*	TB *	4093g	*	野手信哉 35)
40		28y	1	ABA	TA	60.3 (3M)	13.2	1610.8 (3M)	TA 22w		*	小田桐恵美 36)
41	1982	26y	1	A	0	28 (32w)	13 (32w)	316 (32w)	PB 36w	1650g -2.7	*	Khakoo 37)
42		23y	1	A	Metyra	28 (23w)	*	893 (23w)	CS 36w	*	4 7	Gormley 38)
43		29y	1	A	0	62 (31w)	8.0 (6M)	*	PB 32w	1980g +1.1	*	Verdugo 39)
44		34y	1	H	0	*	26.9 (BP)	*	TB *	*	*	Aron 40)
45		28y	1	CD	Cypro	50.0 (32w)	*	#35162.5/molcr	PB 36w	*	*	Khir 41)
46		27y	1	A	0	32.3 (AD)	17.9 (AD)	*	PB 9M	2700g +0.3	*	内田健三 42, 43)
47	1983	28y	1	H	0	*	20.4 (3M)	255 (3M)	PB 32w	934g -3.5	*	Liu 44)
48		22y	1	A	0	13 (29w)	4.0 (29w)	8.2 (29w)	CS 38w	1580g -4.0	*	Margulies 45)
49		24y	1	A	0	26 (AD)	11.1 (AD)	*	CS 8M	*	*	村上宜男 46)
50	1984	31y	1	NAH	0	28.8 (23w)	*	*	CS 34w	1620g -1.8	4 8	Volker 47)
51		30y	1	CD	0	*	*	*	CS 36w	2490g -0.3	8 9	Glassford 48)
52		25y	1	CD	Cypro	38.6 (7-13w)	7.9 (7-13w)	221.1 (7-13w)	TB 40w	2840g -1.4	9 10	須藤寛人 49)
53	1985	* 1	A	0	0	61.6 (34w)	*	1399 (34w)	CS 36w	3610g +2.9	7 9	Tuimala 50)
54		28y	1	A	0	32.6 (9w)	*	#290000/molcr	CS 34w	2100g -0.1	3 7	Temple 51)
55		20y	1	C	Metyra	74.0 (23w)	*	#212425/molcr	ND CS 27w	1200g +1.4	*	Connell 52)
56		24y	1	A	UA 21w	24 (19w)	33.3, 44.8 (19w)	387, 440 (19w)	TB 42w	2700g -1.7	*	Martinez 53)
57		36y	1	CD	TA	*	*	*	TA *	*	*	亀田和夫 54)
58		*	1	A	0	*	*	*	PB 33w	*	*	林 香利 55)
59		28y	1	A	0	59.5 (32w)	10.8 (32w)	573 (32w)	CS 32w	1840g +0.5	*	岡田 56) 本間 57)
60	1986	25y	1	A	UA 16w	31.5 (16w)	*	1123.8 (16w)	TB 38w	1850g -3.3	*	Abrahamson 58)
61		24y	1	A	0	*	*	*	SA 10w		*	Koerten 59)
			2	A	0	*	*	*	SA 10w		*	
			3	A	0	23 (25w)	20 (25w)	*	CS 27w	660g -2.6	*	

62	29y	1	A	0	*	*	*	PB 36w	2602g +0.0	*		西森 61) 曲 62)
63	1987	22y	1	A	0	42.1 (31w)	*	489.4 (31w)	CS 37w	3470g +1.6	*	
64	27y	1	A	UA 29w	47.1 (28w)	*	1682.0 (28w)	PB 36w	1870g -2.1	*		根来 63)
65	35y	1	CD	Px 22w	43.1 (18w)	*	304.5 (18w)	CS 30w	1300g -0.4	*		Casson 65)
66	23y	1	A	0	*	*	*	TB 38w	3350g +0.6	9	10	Mazor 66)
67	30y	*	*	0	*	*	*	PB 38w	*	*	*	上塚真理 67)
68	33y	1	A	0	25 (AD)	10.2 (AD)	*	PB 35w	2450g +0.3	*	10	細田修司 68, 69)
69	29y	1	A	0	*	*	*	CS *	*	*	*	照沼正博 70)
		2	A	0	*	*	*	RU *	*	*	*	
70	1988	27y	1	C	0	23.0 (AD)	13.5 (AD)	*	PB 31w	1564g +0.1	*	岸本知己 71)
71	30y	1	A	UA 24w	39.5 (24w)	52.5 (24w)	1850-3500 (24w)	TB 37w	2500g -1.0	9	9	Barasch 72)
72	1989	36y	1	A or C	UA	38.1 (20w)	16.3 (20w)	4205 (20w)	PB 34w	2200g +0.3	*	Cook 73)
73	21y	1	A	0	*	*	1367.5 (27w)	PB 34w	1920g -0.7	9	10	Martin 74)
74	30y	1	CD	opDDD, TA	#10/% (BP)	*	160 (BP)	TA 6w	*	*	*	Leiba 75)
75	33y	1	A	0	26.1-28.9 (AD)	7.3-18.4 (AD)	*	TB 37w	2750g -0.3	*	*	Miyata 76)
76	31y	1	A	TA	31.1 (12w)	26.1 (12w)	*	TA 19w	*	*	*	加藤 健 77)
77	33y	1	A	0	19.5 (AD)	*	*	Alive	*	*	*	坂本洋子 78)
78	25y	1	A or C	0	34.5 (AD)	17.9 (AD)	*	ND PB 24w	624g	*	*	重士79) 板倉80, 81)
79	1990	*	1	A	0	*	*	PB 35w	*	*	*	Aron 82)
80	*	1	A	0	*	*	*	CS 36w	*	*	*	82)
81	27y	1	H?	Cypro	47-56 (30w)	10.4 (30w)	677 (30w)	CS PB 33w	2300g +1.6	8	8	82) 83)
82	*	1	EACTH	0	*	*	*	PB *	*	*	*	82)
83	33y	1	A or C	UA 31w	*	26.4 (5M)	1122 (5M)	CS 31w	1500g -0.2	1	8	Pickard 84)
84	32y	1	CD	0	24.0 (10w)	*	341 (10w)	TB 39w	*	9	9	Lim 85)
85	34y	1	A	UA 20w	22.4 (16w)	*	1426 (16w)	CS 33w	1880g -0.1	*	*	Pricolo 86)
86	28y	1	A	UA 23w	40.2 (23w)	*	*	TB *	2463g	*	*	
87	29y	1	A	0	10.2 (AD)	*	265 (AD)	TB 39w	*	*	*	Mulder 87)
88	25y	1	A	0	*	*	*	PB 36w	2020g -1.6	*	*	
		2	A	0	41.7 (3rd TR)	*	218 (3rd TR)	TB 37w	2280g -1.6	*	*	
89	36y	1	A	Ketoco	29.3 (32w)	15.3 (BP)	394, 1579 (32w)	CS 37w	2080g -2.1	9	9	Anado 88)
90	30y	1	CD	0	32.4 (20w)	*	180 (20w)	TB 37w	3600g +2.0	*	*	Levesque 89)
91	32y	1	A	0	*	*	*	Alive	*	*	*	佐々木悠 90)
92	1991	24y	1	A	0	25.3 (6M)	*	PB 6M	900g	*	*	DA Motta 91)
		2	A	UA 5w	*	*	*	CS TB *	4000g	*	*	
93	33y	1	CD	0	56 (AD)	*	1026 (AD)	TB *	*	*	*	Saeed-uz Zafar92)
94	32y	1	A	0	23.2 (28w)	*	*	CS 31w	1674g +0.7	5	8	長谷川明宏 93)
95	36y	1	A	0	30.8 (25w)	16.4 (26w)	*	CS 30w	1100g -1.6	1	5	今井俊彦 94)
96	37y	1	A	Metypa	63 (22w)	*	1187 (22w)	IUFD 25w	*	*	*	田辺 晶代 95)
97	30y	1	A	0	40.7 (30w)	28.0 (30w)	2130 (30w)	CS 33w	2044g +1.4	1	9	自験例 96)

Abbreviations: H = bilateral adrenal hyperplasia; C = adrenal carcinoma; A = adrenal adenoma; ABA = adrenal black adenoma; NAH = nodular adrenal hyperplasia; CD = Cushing's disease; EACTH = ectopic ACTH syndrome; RE = recurrence; BA = bilateral adrenalectomy; UA = unilateral adrenalectomy; Am = Aminoglutethimide; Cypro = Cyproheptadine; Metypa = Metypapone; PI = pituitary irradiation; Px = resection of the pituitary tumor; opDDD = o,p'-DDD; Ketoco = Ketoconazole; 0 = no treatment for Cushing's syndrome; AD = after delivery; TR = trimester; SA = spontaneous abortion; ND = neonatal death (within 4 weeks); PB = premature birth; SB = stillbirth; BP = before pregnancy; CS = caesarean section; TA = therapeutic abortion; RU = rupture of the uterus; IUFD = intrauterine fetal death; underline = dead; * = no reference; # = excepted from the statistics

2. Cushing 症候群の治療別にみる有効性

Cushing 症候群の治療別にみると、無治療 (0) が一番多く、121例中83例に及ぶ。このうち児生存が65例、児死亡が18例であり、生存率78.3%である。生存児65例の出生形式は、早産 (PB) 27例、帝王切開 (CS) 17例、満期産 (TB) 16例で、死亡児18例の出生形式は、流産 (SA) 9例、死産 (SB) 4例、新生児死亡 (ND) 4例、子宮破裂 (RU) 1例となっており、やはり流早産率が高い (Table 8)。無治療の場合、満期産は83例中16例あったが、治療を行った場合には人工妊娠中絶 (TA) を除けば満期産は29例中11例であり、満期産のためには Koerten²⁾も指摘しているように治療の重要性が伺われる。しかし無治療83例中生存65例は児生存率78.3%であり、治療29例中生存26例の児生存率89.7%と比して低いが、場合により無治療も選択できる管理方法³⁾であると思われる。ただし121例のうち、出産にかかわる母体死は3例 (Table 5, Lopes 12), Koerten 60), Aron 82))であり、3例とも無治療であったことは見逃せない。次に、副腎摘出術は両側、片側を含めて16例で、このうち児死亡は1例のみで確実な治療法であるが、手術時期が最も遅いもので31週であり、妊娠後期では安全性の面から問題がある。下垂体切除術なども同様である。Metypapone は出産まで使用するという意見もある⁴⁾が胎児への影響については不明であり、また使用3例中2例が児死亡をおこしている。その他の治療としては aminoglutethimide, cyproheptadine, ketoconazole, o,p'-DDD, pituitary irradiation があるが、どれも試行錯誤の段階の域を出ない。最後に、人工妊娠中絶 (TA) は9例あり、これはその後副腎摘出術など確実な治療が施行でき、母体の安全性からは有効であると言える。

Table 6 妊娠合併症のCushing 症候群の報告例の文献

- 1) Hunt AB, McConahey WM. Pregnancy associated with diseases of the adrenal glands. *Am J Obstet Gynecol* 1958;66:970-987
- 2) Cope O, Raker JW. Cushing's disease: the surgical experience in the care of 46 cases. *N Engl J Med* 1955;253:119-127
- 3) Greenblatt RB, Scarpa-Smith C, Metts JC. Endocrinopathies and infertility. II. Cushing's syndrome and pregnancy. *Fertil Steril* 1959;10:323-329
- 4) Birke G, Franksson C, Gemzell CA, Moberger G, Plantin LO. Adrenocortical tumors - a study with special reference to possibilities of correlating histologic appearance with hormonal activity. *Acta Chir Scand* 1959;117:233-246
- 5) MacGregor WG, Spencer AG, Swyer GIM. Cushing syndrome and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1960;67:465-467
- 6) Bergmann P, Ekman H, Hakansson B, Sjogren B. Adrenalectomy during pregnancy with the appearance of pre-eclampsia at term in a case of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol* 1960;35:293-298
- 7) Andreoli C. La chirurgia surrenalica nei suoi riflessi sulla gravidanza. *Minerva Ginecol* 1962;14:139-143
- 8) Litowski D, Ford RV. Adrenalectomy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:756-758
- 9) Eisenstein AB, Karsh R, Gall I. Occurrence of pregnancy in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1963;23:971-974
- 10) Molinatti GM, Olivetti M. Adrenalectomy during pregnancy in a case of Cushing's syndrome. *Minerva Med* 1964;55:1191-1194
- 11) Kreines K, Perin E, Salzre R. Pregnancy in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:75-79
- 12) Lopez-Llera MM, Rodriguez AJ, Linares G. Carcinoma of the adrenal cortex and pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 1964;919:77-87
- 13) Bank H, Beer R, Lunenfeld B, Rabau E, Rumney G. Recurrence of adrenal carcinoma during pregnancy with delivery of a normal child. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:359-364
- 14) Parra A, Cruz-Krohn J. Intercurrent Cushing's syndrome and pregnancy. *Am J Med* 1966;40:961-966
- 15) Bowman WD. Cushing's syndrome complicated by pregnancy. *Rocky Mt Med J* 1966;63:33-35
- 16) 小林 博・他. Cushing 症候群と妊娠 (その1), 産婦治療 1969;19:797-806
- 17) Kreines K, DeVaux WD. Neonatal adrenal insufficiency associated with maternal Cushing's syndrome. *Pediatrics* 1971;47:516-519
- 18) Wieland RG, Shaffer MB Jr, Grove RP. Cushing's syndrome complicating pregnancy - case report. *Obstet Gynecol* 1971;38:841-843
- 19) Lee D, Rapoport A. Cushing's syndrome with amelioration during pregnancy. *JAMA* 1972;221:392-396
- 20) Calodney L, Eaton RP, Black W, Cohn F. Exacerbation of Cushing's syndrome during pregnancy: report of a case. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:81-86
- 21) Grimes EM, Favez JA, Miller GL. Cushing's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973;42:550-559
- 22) Jorgensen PI, Sele V. A case of adrenocortical hyperfunction normalized during the second and third trimesters of three pregnancies. *Acta Endocrinol* 1973;73:105-116
- 23) 金子兼三・他. 妊娠時に限り発症を繰り返した副腎腺腫性クッシング症候群の1例, 代謝 1972;10:1413-1426
- 24) Hanson TJ, Ballonoff LB, Northcutt RC. Aminoglutethimide and pregnancy. *JAMA* 1974;280:963-964

- 25) Krieger DT, Amorosa L, Linick F. Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. *N Engl J Med* 1975;293:893-896
- 26) Anevclavis ES, Schletter FE. Norman infant delivered of woman with Cushing's syndrome. *JAMA* 1976;236:589-590
- 27) Keegan GT, Grabarits F, Rolland AS. Pregnancy complicated by Cushing's syndrome. *South Med J* 1976;69:1207-1209
- 28) Anderson KJ, Walters AW. Cushing's syndrome and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1976;16:225-239
- 29) Groos G, Tharandt L, Benker G, Zah W, Hackenberg K, Reinwein D. Diagnostische Probleme beim Cushing Syndrom in der Schwangerschaft. *Med Welt* 1976;27:1130-1131
- 30) Blumsohn D, Munyadziwa EH, Dajie SK, Sher RC, Prajapat DK. Cushing's syndrome and pregnancy. *South Afr Med J* 1978;53:338-340
- 31) Reschini E, Giustine G, Crosignani PG, D'Alborton A. Spontaneous remission of Cushing's syndrome after termination of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978;51:598-602
- 32) Check JH, Caro JF, Kendall B, Peris LA, Wellenbach BL. Cushing's syndrome in pregnancy : effect of associated diabetes on fetal and neonatal complications. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:846
- 33) Kasperlik-zalvska A, Migdalska B, Hartwig W, Wilczynska J, Marianowski L, Stopinska Gluszek U, Lozinska D. Two pregnancy in a woman with Cushing's syndrome treated with cyproheptadine. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:1171-1173
- 34) Griffith DN, Rose EJ. Pregnancy after cyproheptadine treatment for Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1981;305:893-894
- 35) 野手信哉・他. 副腎皮質ホルモン過剰症と妊娠. ホルモンと臨床 1981;29:61-70
- 36) 小田桐恵美・他. 妊娠によるCushing症候群の増悪因子の検討. 日内会誌 1981;70:1573-1580
- 37) Khakoo H, Schwartz E, Pillari V, Peterson RE. Cushing's syndrome in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1982;20:49-55
- 38) Gormley MJJ, Hadden DR, Kennedy TL, Montgomery DAD, Murnaghan GA, Sheridan B. Cushing's syndrome in pregnancy - treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol* 1982;16:283-293
- 39) Verdugo C, Donoso J, Meza H, et al. Cushing's syndrome and pregnancy with spontaneous remission after delivery. *Rev Med Chil* 1982;110:564-569
- 40) Aron DC, Findling JW, Fitzgerald PA, Forsham PH, Wilson CB, Tyrrell JB. Cushing's syndrome : problems in management. *Endocr Rev* 1982;3:229-244
- 41) Khir ASM, How J, Bewsher PD. Successful Pregnancy after cyproheptadine treatment for Cushing's disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982;13:343-347
- 42) 内田健三・他. 妊娠・出産を経過し, radiculomyelopathyを伴ったCushing 症候群の一例. 日内分泌会誌 1982;58 (増刊):1294
- 43) 内田健三・他. 妊娠・出産を経過し, radiculomyelopathyを伴ったCushing 症候群の一例. ホルモンと臨床 1984;32 (春季臨増) : 212-215
- 44) Liu L, Jaffe R, Borowski GD, Rose LI. Exacerbation of Cushing's disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:110-111
- 45) Margulies PL, Imperato-McGinley J, Arthur A, Peterson RE. Remission of Cushing's syndrome during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1983;21:77-83
- 46) 村上宜男・他. 多発性ろっ骨骨折と強い腰痛をきたしたCushing 症候群の1例 妊娠による増悪. 内科宝函 1985;30:81-86
- 47) Volker W, Gehring WG, Niesert S, Otten G, Schneider J, von zur Muhlen A. Cushing syndrome and pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1984;44:124-126
- 48) Glassford J, Eagle C, McMorland GH. Caesarean section in a patient with Cushing's syndrome. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:447-450

- 49) 須藤寛人・他. Cyprohep tadine の投与により治療され, 妊娠分娩に至ったクッシング病の1例. 日本不妊学会雑誌 1984;29:426-430
- 50) Tuimala R, Heinonen PK, Markkula H, Salmi J. Low serum oestriol and Cushing's syndrome during pregnancy. *Ann Chir Gynaecol* 1985;74(supple 197):61-63
- 51) Semple CG, McEwan H, Teasdale GM, McNicol AM, Thomson JA. Recurrence of Cushing's disease in pregnancy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:295-298
- 52) Connell JM, Cordiner J, Davies DL, Fraser R, Frier BM, McPherson SG. Pregnancy complicated by Cushing's syndrome: potential hazard of metyrapone therapy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:1192-1195
- 53) Martinez EG, Sanchez LP, Martinez DF, Sueiro AM, Lopez JL, Vallego AC. Sindrome de Cushing y embarazo. *Rev Clin Esp* 1985;177:330-332
- 54) 亀田和男 他. 妊娠を契機として増悪を認めたクッシング病の1例. 日内分泌会誌 1985;61増刊:1080
- 55) 林 香利 他. Cushing 症候群合併妊娠の1例. 日産婦東北連会報 1985;32:30
- 56) 岡田義昭 他. 妊娠中クッシング症候群が発症した一症例. 日産婦新潟会誌 1985;35:76
- 57) 本間智子 他. 妊娠32週で見出されたクッシング症候群の1例. 新潟市民病院医誌 1986;7:104-109
- 58) 苅部智子 他. 妊娠32週目に見出されたクッシング症候群の1例. 新潟医学会誌 1986;100:115
- 59) Abrahamson MJ, Miller JL, Alperstein AL, Barron JL. Cushing's syndrome in pregnancy. A case report. *South Afr Med J* 1986;69:834-835
- 60) Koerten JM, Morales WJ, Washington SR III, Castaldo TW. Cushing's syndrome in pregnancy: a case report and literature review. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:626-628
- 61) 西森敬司 他. 妊娠後期に顕性化したCushing 症候群の1例. 産婦の進歩 1986;38:842
- 62) 曲 人保 他. 妊娠を契機として発見されたCushing 症候群の1例. 日泌尿会誌 1987;78:197
- 63) 根来寿郎他. 妊娠を契機に顕性化したCushing 症候群の1例. 日内会誌 1988;77:900
- 64) Bevan JS, Gough MH, Gillmer MDG, Burke CW. Cushing's syndrome in pregnancy: the timing of definitive treatment. *Clin Endocrinol* 1987;27:225-233
- 65) Casson IF, Davis JC, Jeffreys RV, Silas JH, Williams J, Belchetz PE. Successful management of Cushing's disease during pregnancy by transsphenoidal adenectomy. *Clin Endocrinol* 1987;27:423-428
- 66) Mazor M, Leiberman JR, Korenblum R, Katz M. Pregnancy Complicated by Cushing's syndrome, *Arch Gynecol Obstet* 1987;241:191-193
- 67) 上塚真理 他. 妊娠中に症状が出現したクッシング症候群. 日皮会誌 1987;98:762
- 68) 細田修司 他. 妊娠中毒症とCushing 症候群. 日産婦誌 1987;39臨増:S322
- 69) 細田修司 他. 妊娠偶発合併症としてのCushing 症候群. 日産婦誌 1989;41:227
- 70) 照沼正博 他. 妊娠子宮の破裂を契機に発見されたCushing 症候群の1例. 日泌尿会誌 1987;78:197
- 71) 岸本知己 他. 妊娠中に発症した副腎皮質癌によるクッシング症候群の1例. 大阪警察病院医学雑誌 1988;12:143-148
- 72) Barasch E, Sztern M, Spinrad S, Chayen R, Servadio C, Kaufman H, Bassat BM, Blum I. Pregnancy and Cushing's syndrome: Example of endocrine interaction. *Isr J Med Sci* 1988;24:101-104
- 73) Cook DJ, Riddell RH, Booth JP. Cushing's syndrome in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1989;141:1059-1061
- 74) Martin RW, Lucas JA, Martin JN, Morrison JC, Cowan BO. Conservative management of Cushing's syndrome in pregnancy, a case report. *J Reprod Med* 1989;34:493-495
- 75) Leiba S, Weinstein R, Shindel B, Lapidot M, Stern E, Levavi H, Rusecki Y, Abramovici A. The protracted effect of o,p'-DDD in Cushing's disease and its impact on adrenal morphogenesis of young human embryo. *Annales d' Endocrinologie(Paris)* 1989;50:49-53
- 76) Miyata M, Nishihara M, Tokunaka S, Yachiku S. A maternal functioning adrenocortical

adenoma causing fetal female pseudohermaphroditism. *J Urol* 1989;142:806-807

- 77) 加藤 健 他. 妊娠中に診断され、腫瘍摘出により血圧が正常化した正常月経周期を有するクッシング症候群の1例. *Prog Med* 1989;9:1433-1437
- 78) 坂本洋子 他. 重症筋無力症 (MG), 高PRL血症を伴い、妊娠・分娩後発見されたCushing症候群の1例. *日内会誌* 1989;78:1507
- 79) 重土好古 他. 妊娠中にCushing症候群を発症し化膿性脊髄炎を合併した一症例. *日内分泌会誌* 1989;65:921
- 80) 板倉良友 他. 妊娠経過中に高度の骨粗しょう症と脊髄横断麻痺を合併したCushing症候群の1例. *中部日整災外会誌* 1989;32:2594
- 81) 板倉良友 他. 妊娠経過中に高度の骨粗しょう症と脊髄横断麻痺をきたしたCushing症候群の1例. *整形外科* 1990;41:1760-1764
- 82) Aron DC, Schnall AD, Sheeler LR. Cushing's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:244-252
- 83) Aron DC, Schnall AD, Sheeler LR. Spontaneous resolution of Cushing's syndrome after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:472-474
- 84) Pickard J, Jochen AL, Sadur CN, Hofeldt FD. Cushing's syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:87-93
- 85) Lim MCL, Cheah JS. Cushing's disease in pregnancy. *Ann Acad Med* 1990;19:848-850
- 86) Pricolo VE, Monchik JM, Prinz RA, DeJong S, Chadwick DA, Lanberton RP. Management of Cushing's syndrome secondary to adrenal adenoma during pregnancy. *Surgery* 1990;108:1072-1078
- 87) Mulder WJ, Berghout A, Wiersinga WM. Cushing's syndrome during pregnancy. *Neth J Med* 1990;36:234-241
- 88) Amado JA, Pesquera C, Conzalez EM, Otero M, Freijanes J, Alvarez A. Successful treatment with ketokonazole of Cushing's syndrome in pregnancy. *Postgrad Med J* 1990;66:221-223
- 89) Levesque H, Gancel A, Arril CD, Courtois H. Recidive d'une maladie de Cushing au cours d'une grossesse. *La Presse Médicale* 1990;21:763-764
- 90) 佐々木悠 他. 病気の顔貌と容貌 (2). *J Health Sci* 1990;12:173-183
- 91) Motta LACRDA, Motta LDC, Barbosa AM, Ferreira MA, Gagliardi ART. Two pregnancies in a Cushing's syndrome. *Panminerva Med* 1991;33:44-47
- 92) Zafar MS, Mellinger RC, Wisgernot M. Cushing's disease; Dilemmas of diagnosis and management. *Henry Ford Hosp Med J* 1991;39:10-17
- 93) 長谷川明広 他. 分娩後Cushing's syndromeと診断し得た1例. *産科と婦人科* 1991;58:141-145
- 94) 今井俊彦 他. Cushing症候群合併妊娠の1例. *産科と婦人科*. 1991;58:1041-1045
- 95) 田代晶代 他. プロラクチノーマに対するプロモクリプチン治療中に顕性化したCushing症候群の一例. *日内分泌会誌*. 1991;67:919
- 96) 三宅良明他. 妊娠中毒症の治療 妊娠中毒症の病態と母児管理. *産婦人科の実例* 1991;40:141-153

3. 児の出生形式について

妊娠121例のうち生存91例、死亡30例であった。児の出生形式については生存91例のうち早産 (P B) 34例、帝王切開 (CS) 25例、満期産 (TB) 27例で、一方死亡30例のうち流産 (SA) 10例、死産 (SB) 4例、人工妊娠中絶 (TA) 9例、新生児死亡 (ND) 5例、子宮破裂 (RU) による死亡1例、子宮内胎児死亡 (IUFD) 1例であった (Table 8)。早産は、記載のある例では平均妊娠33.4週で、約4/5の症例が32~36週に出現しており、この期間で早産の危険性がとくに高いと言える。また流産は平均妊娠 17.3週に起こっている。このように Cushing 症候群での妊娠では流・早産率および prenatal mortality が高いことは Grimes⁵⁾, Khakoo⁶⁾の集計と一致している。

Table 7 Relationship between types of Cushing's syndrome and fetal prognosis

Types of Cushing's syndrome		Live	PB	CS	TB	*	Dead	SA	SB	TA	ND	RU	IUFD
H	20	15	7	3	5		5	2	2		1		
CD	18	15	3	3	9		3 (2)	1		2			
H + CD	38	30 (83.3%)	10	6	14		8 (2)	3	2	2	1		
A	64	47 (79.7%)	19	15	11	2	17 (5)	6	2	5	2	1	1
C	8	6 (75.0%)	2	2	2		2	1			1		
A or C	3	2 (66.7%)	1	1			1				1		
NAH	1	1 (100%)		1									
ABA	1	0 (0%)					1 (1)			1			
EACTH	1	1 (100%)	1										
unknown	5	4 (100%)	1		3		1 (1)			1			
Total	121	91	34	25	27	5	30 (9)	10	4	9	5	1	1

Abbreviations are compared to Table 5.

() = The number of dead babies due to therapeutic abortion.

4. 母体血漿コルチゾール値と児出生との関連

正常妊娠中はエストロゲンの増加によりコルチコステロイド結合蛋白 (Corticosteroid binding globulin; CBG) が増加し, 一方これによりコルチゾールの半減期が非妊時より延長するため母体血漿コルチゾール値は上昇するとされており Cushing 症候群の診断において紛らわしいことがある。しかしピークとなる妊娠末期でも $20 \sim 40 \mu\text{g/dl}$ (午前8~9時) 程度と報告⁷⁾されており, 日内変動は正常に保たれている。ここでは報告例のうち母体血漿コルチゾールについて記載のあるものを $\mu\text{g/dl}$ の単位に統一し, Table 5に示した。原則として妊娠中のものを採用し, 妊娠前のものは値の後に (BP) と, 分娩後のものは (AD) と記した。又, 日内変動の記載のあるものは午前中の値を採用した。妊娠前 (BP) と分娩後 (AD) のものは除いた母体血漿コルチゾール値と児の予後については Table 9に示した。 $30 \mu\text{g/dl}$ 未満では児生存13例に対し児死亡0例, $30 \mu\text{g/dl}$ 以上では児生存24例に対し児死亡6例 (人工妊娠中絶例を除くと3例) となっている。母体血漿コルチゾール値が高値なほど児死亡の危険が増大すると思われる。これは増量した母体血漿コルチゾールが胎児副腎を抑制し, 母体尿中の低 E_2 値を引き起こす⁹⁾ことと関連が注目されている。また児の出生体重を Usher¹⁰⁾の体内発育曲線を基準として, $\pm\text{S.D.}$ で表し, 母体血漿コルチゾール値と児の出生体重との関係を調べたが, 両者の間には明らかな相関は認められなかった (Table 12)。

Table 8 Relationship between treatment and fetal prognosis

Treatment		Live	PB	CS	TB	*	Dead	SA	SB	TA	ND	RU	IUFD
None	83	65 (78.3%)	27	17	16	5	18	9	4		4	1	
B A	4	4 (100%)	1	1	2		0						
U A	12	11 (91.7%)	3	3	5		1	1					
Amino+BA	1	1 (100%)			1		0						
Mety	3	1 (33.3%)		1			2				1		1
Cypro	6	6 (100%)	3	1	2		0						
Ketoco	1	1 (100%)		1			0						
P I	1	1 (100%)			1		0						
P x	1	1 (100%)		1			0						
T A	8	0 (0%)					8			8			
opDDD+TA	1	0 (0%)					1			1			
Total	121	91	34	25	27	5	30	10	4	9	5	1	1

Abbreviations are compared to Table 5.

Table 9 Relationship between maternal plasma cortisol level and fetal prognosis

Plasma cortisol (μ g/dl)	Live	Dead
0 ~ 10	0	0
10 ~ 20	2	0
20 ~ 30	11	0
30 ~ 40	9	3 (2)
40 ~ 50	7	0
50 ~ 60	5	0
60 ~ 70	2	2 (1)
70 ~ 80	0	1

() = The number of dead babies due to therapeutic abortion.

Table 10 Relationship between maternal urinary 17-OHCS excretion and fetal prognosis

Urinary 17-OHCS (mg/day)	Live	Dead
0 ~ 5	2	0
5 ~ 10	4	0
10 ~ 15	4	2 (1)
15 ~ 20	4	1
20 ~ 25	3	1
25 ~ 30	3	1 (1)
30 ~ 35	0	1
35 ~ 40	0	0
40 ~ 45	2	0
45 ~ 50	0	1
50 ~ 55	2	0
55 ~ 60	0	0
60 ~ 65	0	0
65 ~ 70	0	1 (1)
70 ~ 75	0	0
75 ~ 80	0	1 (1)

() = The number of dead babies due to therapeutic abortion.

Table 11 Relationship between maternal urinary free cortisol excretion and fetal prognosis

Urinary free cortisol (μ g/day)	Live	Dead
0 ~ 100	1	0
100 ~ 200	2	0
200 ~ 300	4	0
300 ~ 400	3	0
400 ~ 500	2	0
500 ~ 600	2	0
600 ~ 700	1	0
700 ~ 800	0	0
800 ~ 900	1	0
900 ~ 1000	0	0
1000 ~ 1100	0	0
1100 ~ 1200	2	1
1200 ~ 1300	0	0
1300 ~ 1400	2	0
1400 ~ 1500	1	0
1500 ~ 1600	1	1
1600 ~ 2000	1	1 (1)
2000 ~ 3000	1	0
3000 ~ 4000	1	0
4000 ~ 5000	1	0

() = The number of dead babies due to therapeutic abortion.

5. 母体尿中17-OHCS 排泄量と児出生との関連

妊娠中のグルココルチコイド分泌能の指標には前述したように CBG 量の影響をうける血漿コルチゾール値よりも尿中17-OHCS 排泄量が良いと思われる。妊娠中の尿中17-OHCS 排泄量については非妊時に比べて増加する¹¹⁾¹²⁾¹³⁾という報告があるが、一般には不変または減少¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾するとされている。ここでは、母体尿中17-OHCS 排泄量について記載のあるものは mg/日の単位に統一し Table 5 に示した。母体尿中17-OHCS 排泄量と児の予後については Table 10 に示した。母体尿

中17-OHCS 排泄量が15mg/日未満では、児生存10例に対し児死亡2例（人工妊娠中絶例を除くと1例）、15mg/日以上では児生存14例に対し児死亡7例（人工妊娠中絶例を除くと4例）となっており、母体血漿コルチゾール値と同様、母体尿中17-OHCS 排泄量が高値なほど児死亡の危険が増大すると思われる。ただ母体尿中17-OHCS 排泄量と児の出生体重との間には明らかな相関は認められなかった（Table 13）。

6. 母体尿中遊離コルチゾール排泄量と児出生との関連

母体尿中遊離コルチゾール排泄量について記載のあるものは $\mu\text{g}/\text{日}$ の単位に統一し Table 5 に示した。母体尿中遊離コルチゾール排泄量と児の予後については Table 9 に示した。1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 未満では児生存16例に対し児死亡0例、1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上では児生存10例に対し児死亡3例（人工妊娠中絶例を除くと2例）であった。やはり母体尿中遊離コルチゾール排泄量が高値なほど児死亡の危険が増大すると思われる。また母体尿中遊離コルチゾール排泄量と児の出生体重との間には明らかな相関は認められなかった。

7. 出生時 Apgar score について

記載のある例が少なく正確なことは分からないが早産ほど低い点数である傾向があった（Table 5）。

Table 12 Relationship between maternal plasma cortisol level and birth weight

Plasma cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Birth weight (S. D.)									
	< -2.0	-2.0~-1.5	-1.5~-1.0	-1.0~-0.5	-0.5~-0.0	0.0 ~+0.5	+0.5~+1.0	+1.0~+1.5	+1.5~+2.0	+2.0 $\leq$
<20	1			1			1			
20~30	4	2			1					
30~40	1	1		1	1	1				
40~50	1	1	2		1			1		2
50~60		1					1		1	1
60~70								1		1
70 $\leq$										1

Table 13 Relationship between maternal urinary 17-OHCS excretion and birth weight

Urinary 17-OHCS (mg/day)	Birth weight (S. D.)									
	< -2.0	-2.0~-1.5	-1.5~-1.0	-1.0~-0.5	-0.5~-0.0	0.0 ~+0.5	+0.5~+1.0	+1.0~+1.5	+1.5~+2.0	+2.0 $\leq$
<10	1		2					1		1
10~20	3	1			2	1	2	1		
20~30						1		1		
30~40									1	1
40~50	1	1		1						1
50 $\leq$										

結 語

A: 自験例では、入院時すでに妊娠30週でありその時点で母体の血漿コルチゾール40.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、尿中17-OHCS 排泄量28.0/日、尿中遊離コルチゾール排泄量2130 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。そして Cushing 症候群に対して保存的治療を継続したが妊娠33週に胎盤早期剥離を発症したため、直ちに緊急帝王切開術を施行し、新生児仮死の危機を脱した。出生児は体表奇形なく副腎機能は正常であった。

B: こうした経験をふまえ文献的検索から妊娠時期とステロイド産生の程度を考慮し我々は妊娠合併の Cushing 症候群の治療方針を以下のように導いた。

(1) Cushing 病では母体の血漿コルチゾール値が30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上、尿中17-OHCS 排泄量が15mg/日以上、尿中遊離コルチゾール排泄量が1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上のものは妊娠初期において以後の妊娠の継続が難しいことが予想されるので母体の安全性を考えて人工妊娠中絶を施行するか、または妊娠を継続しつつ原疾患に対して下垂体腺腫摘出術を施行する。妊娠中期では下垂体腺腫摘出術を施行

する。一方母体の血漿コルチゾール値が $30\mu\text{g/dl}$ 未満, 尿中 17-OHCS 排泄量が 15mg/日 未満, 尿中遊離コルチゾール排泄量が $1000\mu\text{g/日}$ 未満のものは妊娠初期および妊娠中期では保存的治療を施行する。

(2) 副腎腫瘍による Cushing 症候群では72例中8例(11.1%)が悪性腫瘍であったため妊娠初期および妊娠中期ではできるだけ副腎腫瘍摘出術を選択すべきであるが, 母体の血漿コルチゾール値が $30\mu\text{g/dl}$ 未満, 尿中 17-OHCS 排泄量が 15mg/日 未満, 尿中遊離コルチゾール排泄量が $1000\mu\text{g/日}$ 未満のものは現在までの統計で全例児が生存しているので保存的治療も手術の危険性を考慮した上で選択可能であろう。

(3) 妊娠後期では Cushing 病および副腎腫瘍による Cushing 症候群では児死亡はほとんどないが, 早産をはじめ様々な合併症が出現することが予想され, 満期産は難しいので注意深い観察のもとに早い時期に帝王切開を施行するのが適当と思われる。

(4) 既に悪性下垂体腫瘍, 副腎癌, 異所性 ACTH 産生腫瘍と診断のついている患者では, 母体の予後が悪いのでいかなる時期においても悪性腫瘍に対して早期治療を開始することが大切である。

(5) ステロイド合成酵素阻害剤は胎児への安全性が不明であることより, 外科的治療が禁忌で, かつ上記ステロイド高値群または母体の危険性が高いものに限定して使用するのが良いと考えられる。

文 献

- 1) 小田桐恵美, 出村 博, 出村黎子, 野村 馨, 肥塚直美, 成瀬光栄, 鎮目和夫, 田中芳雄, 大内広子: 妊娠による Cushing 症候群の増悪因子の検討. 日内会誌 1981; 70: 1573-1580
- 2) Koerten, JM. Cushing's syndrome in pregnancy: A case report and literature review. Am J Obstet Gynecol. 1986; 154: 626-628
- 3) Martin, RW. Lucas, JA. Martin, JN. Morrison, JC. Cowan, BD. Conservative management of Cushing's syndrome in pregnancy. J Reprod Med. 1989; 34: 493-495
- 4) Van. der, Spuy, ZM. Jacobs, HS. Management of endocrine disorders in pregnancy, Part II-pituitary, ovarian and adrenal disease. Postgrad Med J. 1984; 60: 312-320
- 5) Grimes, EM. Fayez, JA. Miller, GL. Cushing's syndrome and pregnancy. Obstet Gynecol. 1973; 42: 550-559
- 6) Khakoo, H. Schwartz, E. Pillari, V. Peterson, RE. Cushing's syndrome in pregnancy. Int J Obstet Gynecol. 1982; 20: 49-55
- 7) Burke, CW. Roulet, F. Increased exposure of tissues to cortisol in late pregnancy. Br Med J. 1970; 1: 657-659
- 8) Carr, BR. Richard Parker, Jr.C. Madden, JD. MacDonald, PC. Porter, JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1981; 139: 416-422
- 9) 金子義晴, 神保利春: 副腎機能異常妊娠. 産婦人科の実践 1984; 33: 1049-1057
- 10) Usher, R. Maclean, F. Intrauterine growth of live - born caucasian infants at sea level: Standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. J Pediatr. 1969; 74: 901-910
- 11) 赤須文男: 副腎皮質と妊娠. 日内分泌会誌 1966; 42: 632-639

- 12) 屋形 稔：尿中17-KS・17-OHCS. 総合臨床 1978; 27増刊号: 2346-2350
- 13) 小野喜志雄, 加藤堅一：尿中17-OHCS・17-KS. 総合臨床 1985; 34増刊: 1800-1803
- 14) 岩井一義, 本田 弘：血漿17-OHCS・17-KS (含・尿中) 日本臨床 1976; 34秋季増刊: 2112-2131
- 15) 金子尚仁, 小田隆晴, 貝淵淑子, 広井正彦, 馬場ひろ子, 原 正雄, 中井 昂：Cushing 病および甲状腺癌の術後に妊娠して生児を得た1症例. ホルモンと臨床 1983; 31: 761-764
- 16) 加藤達雄：17ヒドロキシコルチコイド(17OHCS)とその分画. 日本臨床 1985; 43: 896-901

(受付日：'92. 4. 3)

(採択日：'92. 6. 1)