

症例報告

低血糖症状を契機に発見されたACTH単独欠損症の1例

平原克己*

全身倦怠感、発熱、食欲低下という非特異的な症状で発症し、低血糖症状を契機に発見されたACTH単独欠損症の一例を経験した。本例では、両側慢性硬膜下血腫で、血腫洗浄ドレナージ術を施行した既往があることを考えると、頭部外傷が誘因になった可能性がある。しかし本例では、頭部MRIおよびCT所見は正常であった。本症が念頭にないと、確定診断に苦慮する可能性があるため、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、低血糖、食欲不振等が中高年者でみられ、原因がはっきりしない場合、ACTH単独欠損症をつねに念頭において、検索を進めるべきである。

キーワード：ACTH単独欠損症、低血糖、慢性硬膜下血腫、コルチゾール、CRH

はじめに

全身倦怠感、発熱、食欲低下という非特異的な症状で発症し、低血糖症状を契機に発見されたACTH単独欠損症の一例を経験した。本症が念頭にないと、確定診断に苦慮する可能性があるため、若干の文献の考察を加え報告する。

症例

症例：61才、男性。

主訴：全身倦怠感と発熱。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：60才；両側慢性硬膜下血腫、この時まで低血糖発作を認めたことはない。

現病歴：1992年1月構語障害、意識消失発作出現し当院脳外科受診。両側慢性硬膜下血腫の診断で、同年3月、同科入院し血腫洗浄ドレナージを施行された。入院中時々低血糖発作を認めたが、点滴により改善していた。1993年4月16日、全身倦怠感、発熱、食欲低下、低血糖、低血圧のため当科紹介され、精査加療目的で入院した。

入院時現症：身長：150cm、体重：42kg、血圧：86/46mmHg、脈拍：84/分、整、体温：37.5度、意識：清明、顔貌：軽度無欲状、眼瞼結膜：軽度貧血あり、皮膚・口腔内：色素沈着無し、甲状腺腫：なし、体毛：正常、胸腹部：異常なし。神経学的検査：異常なし。

入院時一般検査成績 (Table 1)：CRP陽性・血沈亢進と炎症所見を認め、正球性正色素性貧血、著しい

低血糖を認め、尿中CPRは排泄低下していた。なお、抗下垂体抗体は陰性であった。

Table1 入院時一般検査成績

血液学的検査	
RBC	338 X10 ⁴ /mm ³
Hb	9.6 g/dl
Ht	28.7 %
Plt	12.5 X10 ⁴ /mm ³
WBC	7000 /mm ³
Sta	1%
Seg	71%
Mono	6%
Ly	22%
Eos	0%
ESR	98 mm/h
血清学的検査	
CRP	15.8mg/dl
RA	1.0 IU/ml
ASLO	3 IU/ml
ANA	40 X
CEA	1.9 ng/ml

尿検査

蛋白	(-)
糖	(-)
ケトン体	(-)

尿沈査

RBC	3~5/vf
WBC	1~3/vf

便潜血反応

(-)

生化学的検査

T-Prot	6.3 g/dl
Alb	56.8 %
α1	4.8 %

*〒941-8502 新潟県糸魚川市大字竹ヶ花457番地1 糸魚川総合病院内科

$\alpha 2$ 10.8 %
 β 8.5 %
 γ 19.1 %
 Na 140 mEq/l
 k 4.1 mEq/l
 Cl 105 mEq/l
 BUN 8.8 mg/dl
 Cr 0.7 mg/dl
 UA 3.6 mg/dl
 T-Bil 0.6 mg/dl
 D-Bil 0.3 mg/dl
 GOT 41 IU/ml
 GPT 24 IU/ml
 Al-p 249 IU/ml
 γ -GTP 6 IU/ml
 LDH 257 IU/ml
 CPK 116 IU/ml
 Ch-E 5.8 KIU/l
 T-chol 141 mg/dl
 TG 64 mg/dl
 FBS 28 mg/dl
 HbA1c 3.4 %
 尿CPR 5.1 μ g/day
 抗下垂体抗体 (-)



Figure 2 頭部MRI

内分泌検査基礎値 (Table 2) : 一日血糖およびインスリン (IRI) を測定した。高インスリン血症がみられることは、一度もなかった。甲状腺ホルモン系は正常、副腎系では尿中17-OHCSは著しい低値を認め、血漿レニン活性や血中アルドステロンは正常範囲内であった。下垂体系ではGH、TSH、プロラクチン、LH、FSHの基礎値は正常で、バソプレシンについては基礎値の低下はみられなかった。

頭部CT (Figure 1) 頭部MRI (Figure 2) : 頭部CTおよび頭部MRI所見では、視床下部・下垂体に占拠性病変やempty sellaは認めなかった。入院時電解質異常は認めなかったが、補液後低ナトリウム血症 (最低で123mEq/ml) を呈してきたので、低血糖と考え合わせ副腎不全を疑い諸種の検査を行なった。

Table2 内分泌学的検査 (基礎値)
一日血糖

	朝食後	朝食後2時間	昼食前
血糖(mg/dl)	60	94	84
IRI(μ U/ml)	1.1	4.2	3.3
	昼食後2時間	夕食前	夕食後2時間
血糖(mg/dl)	84	79	85
IRI(μ U/ml)	2.6	0.7	1.7

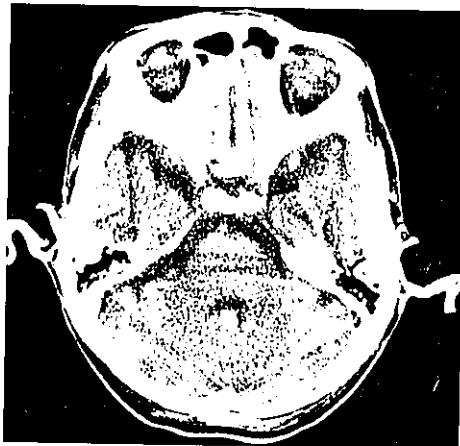


Figure 1 頭部CT

甲状腺
 F-T3 3.2 Pg/ml
 F-T4 1.1 ng/ml
 Thyroid test <100 x
 Microsome test <100 x
 副腎
 PRA 2.43 ng/ml/h
 Aldosterone 7.8 ng/dl
 17-OHCS 0.3~0.7 mg/day
 17-KS 2.8~4.1 mg/day
 下垂体
 GH 1.03 ng/ml
 TSH 3.82 μ IU/ml
 PRL 15.1 ng/ml
 LH 15.1 mIU/ml
 FSH 12.9 mIU/ml
 Vasopressin 1.5 pmol/l

次に下垂体副腎機能について検討した。まずACTHおよびコルチゾールの日内変動をみた (Figure 3)。ACTHおよびコルチゾールの基礎値はともに低下しており、日内変動は認められなかった。次にCRH負荷試験を行った (Figure 4)。CRH100 μ g筋注にて、ACTHおよびコルチゾールは無反応であった。

Figure 3. ACTHおよびCortisolの日内変動

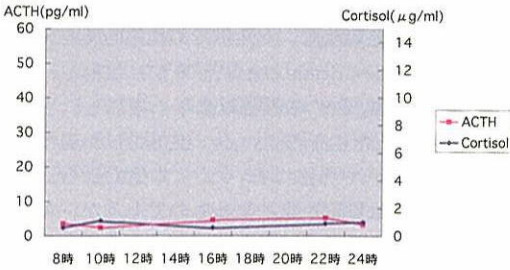
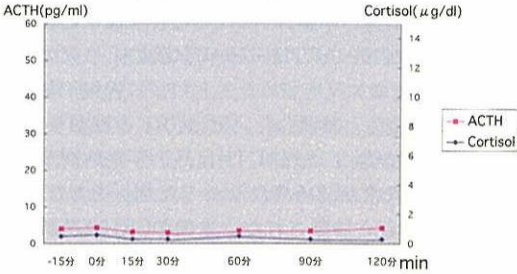


Figure 4. CRH負荷試験(100 μ g,筋注)



副腎機能低下症の病因が、副腎原発性か、視床下部下垂体性によるものかを鑑別するために、ACTH-Z負荷試験を行なった。ACTH-Z1mg、3日間筋注法では、コルチゾール、アルドステロンは負荷による上昇反応を示し (Figure 5)、また尿中17-OHCSは遅延反応を認めた (Figure 6)。

Figure 5. ACTH-Z負荷試験(1mg, 筋注x3日間)

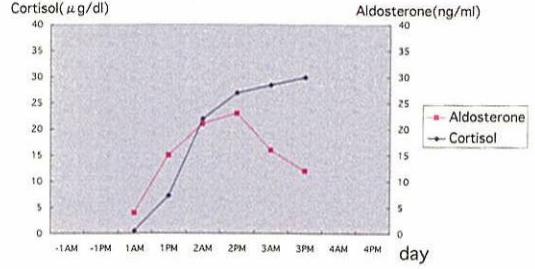
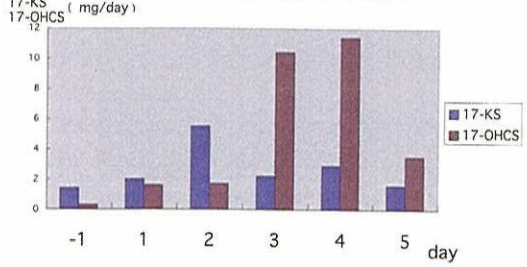
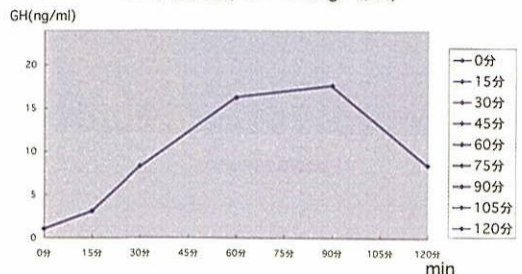


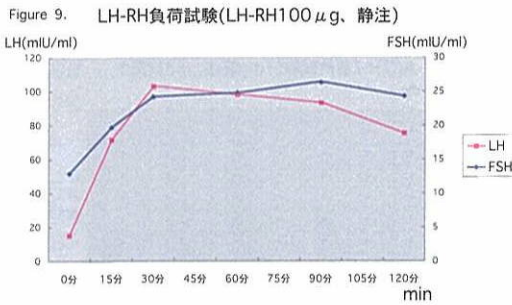
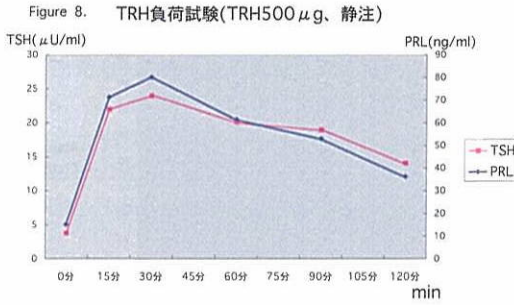
Figure 6. ACTH-Z負荷試験(1mg筋注, x3日間)



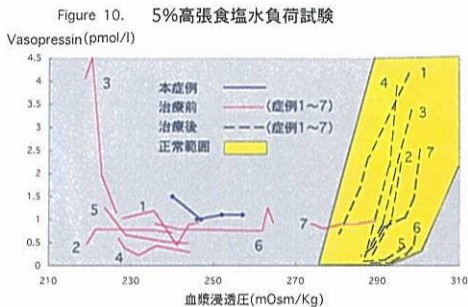
次にその他の下垂体前葉機能について検討した。GRF、TRH、LH-RHによる三重負荷試験の結果を示した (Figure 7, 8, 9)。ヒトGRF100 μ g静注では、GHはピークが90分と遅延反応を認めたが分泌低下はみられなかった (Figure 7)。TRH500 μ g静注でのTSH、プロラクチンは年齢相当の反応を示した。

Figure 7. GRH負荷試験(hGRF100 μ g, 静注)





下垂体後葉機能について、高張食塩水負荷試験で検討した結果を示した (Figure 10)。低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらずバソプレシンは完全に抑制されず、かつ持続的に分泌され負荷後も平坦型を呈していた。



また腹部超音波検査・腹部CTおよびMRI、ERCP

等各種画像検査では膵臓およびその近傍、副腎を含め異常を認めなかった。

以上の検査結果より本症例をACTH単独欠損症と診断しハイドロコチゾン1日15mg内服による補充療法を開始した。

考 察

ACTH単独欠損症は自覚症状としては、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、低血糖症状、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛などの副腎皮質機能低下症状を示し、他覚的には低血圧 (72~100mmHg/40~60mmHg)、皮膚乾燥、皮膚色素沈着、女性例での体毛の減少等をきたす疾患で1954年Steinbergら¹⁾が最初に報告し、本邦では1969年に熊原ら²⁾の報告以来年々増加し、現在までに240例以上報告されている。また40~60歳代の中老年に多く、やや男性に多い^{3)~6)}。本症で診られるほとんどの症候は副腎不全によるものであるが、本症ではAddison病に比べて、アルドステロン分泌が保持されており、コルチゾール分泌もある程度残存していることが多いため、すべての症候や以上検査所見の頻度や程度は軽度である⁶⁾。

本例は、ACTHとコルチゾール基礎値の低値および日内変動の消失、尿中17-OHCSの排泄低下により副腎不全と診断し、ACTH-Z負荷試験により尿中17-OHCSの遅延増加反応認めたことにより視床下部下垂体性副腎不全症と診断した。更にGRF-TRH-LH-RH三重負荷試験によりACTH以外の下垂体前葉ホルモンの分泌異常が認められなかったことにより、ACTH単独欠損症と診断された。本例のCRH負荷試験では、ACTHやコルチゾールの増加反応はなく、障害部位は下垂体性の可能性が高いが、富田らの診断基準によれば視床下部性の場合、CRFの連続投与で、ACTHやコルチゾールの増加反応が認められることから、視床下部性も完全には否定できない。しかし橋本らの検討によれば、視床下部性ACTH単独欠損症は本邦では81例中1例とごく一部にすぎず、現在のところ、下垂体を原発病変部位とする下垂体障害説が有力である⁷⁾。

ACTH単独欠損症の原因は単一ではなく、多くの例では不明とされているが、抗下垂体抗体の出現頻度が高いことや、自己免疫内分泌疾患の合併が多いことにより、自己免疫性下垂体炎を原因と考える報告がある⁸⁾⁹⁾。橋本らの検討によれば、自己免疫性疾患の合併例としては橋本病⁸⁾⁹⁾・原発性副甲状腺機能低下症⁹⁾・インスリン依存型糖尿病¹⁰⁾¹¹⁾などがあげられているが、本例では抗下垂体抗体は陰性で、自己免疫性内分泌疾患の合併は認められなかった。その他まれではあるが、

頭部外傷後に発生した例¹²⁾、妊娠中に発生した例、分娩後に発生した例、ポルフィリン症やプルスファン使用により発生した例の報告がある³⁾⁹⁾。

本例は両側慢性硬膜下血腫で、血腫洗浄ドレナージ術を施行した時期より、低血糖症状がみられたことを考えると、頭部外傷が本症の誘因になった可能性がある。本例では、頭部MRIおよびCT所見は正常であった。これらの検査で下垂体腫大やempty sellaの所見をみる⁷⁾、本症を疑ったときは、これら画像診断も必要である。なお本症に最も高頻度に合併する(約25%)内分泌疾患である原発性甲状腺機能低下症を合併しているときは、血漿TSHはサイロキシン投与後にはじめて正常化する⁷⁾。

また本例では、5%高張食塩水負荷試験によりパソプレシンは抑制されず、持続的に分泌され、SIADH様の病態を呈していた。コルチゾール欠乏がどのような機序でパソプレシン分泌に影響するかは明かではないが、最近、パソプレシンとCRFが同一ニューロン内に存在することが示唆されており、視床下部下垂体-副腎系とパソプレシン分泌の相互関係の点からも今後検討が必要と思われた¹³⁾。

ACTH単独欠損症の治療は、ハイドロコルチゾン1日20~15mgの内服で、全身状態の改善がえられる⁹⁾。本例でも、糖質ステロイドホルモン投与により、数日で全身倦怠感が消失した。

全身倦怠感、易疲労感、体重減少、低血糖、食欲不振等が中高年者でみられ、原因がはっきりしない場合、ACTH単独欠損症をつねに念頭において、検索を進めるべきであると思われた。

結 語

全身倦怠感、発熱、食欲低下という非特異的な症状で発症し、低血糖症状を契機に発見されたACTH単独欠損症の一例を経験した。本例では、両側慢性硬膜下血腫で、血腫洗浄ドレナージ術を施行した既往があることを考えると、頭部外傷が本症の誘因になった可能性がある。本症が念頭にないと、確定診断に苦慮する可能性があるため、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、低血糖、食欲不振等が中高年者でみられ、原因がはっきりしない場合、ACTH単独欠損症をつねに念頭において、検索を進めるべきである。

謝 辞

御教示を賜った長岡赤十字病院の鴨井久司先生に感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Steinberg A, et al : True pituitary Addison's disease: A pituitary unitropic deficiency (fifteen year follow up). J.Clin.Endocrinol. Metab 14:1519,1954
- 2) 熊原雄一他: 単一前葉ホルモン欠損症、臨床科学 5:28,1969
- 3) Stacpoole PW, et al : Isolated ACTH deficiency : A heterogeneous disorder : Critical review and rerort of four new cases. Medicine 61:13,1982
- 4) Carroll PB, et al : Isolated ACTH deficiency Presenting as chronic hyponatremia. N Y State J Med 90:210,1990
- 5) 久保敬二他: ACTH単独欠損症の1例および本邦報告例による文献的考察、最新医学39:543,1984
- 6) 熊原雄一、大西利夫: ACTH単独欠損症、厚生省間脳下垂体機能障害調査研究班、昭和59年度総括研究事業報告書、p18,1985
- 7) Yamamoto T et al : Isolated ACTH deficiency in adults : Report of ten cases and review of literature. Arch Intern Med 152:1705,1992
- 8) Kojima I, et al : Isolated ACTH deficiency associated with polyglandular failure. J.Clin. Endocrinol. Metab 54:182,1982
- 9) Richitsmeier AJ, et al : Lymphoid hypophysitis with selective ACTH deficiency. Arch Intern Med 152:1705,1992
- 10) Wieland RG, et al : Isolated ACTH deficiency with antepartum pituitary infarction in a type 1 diabetic. Obstet Gynecol [Suppl] 65:58s,1985
- 11) Sandler R, Proudfoot GR : Isolated ACTH deficiency contributing to frequent hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 8:302,1985
- 12) Scoble JE, et al : Anosmia and Isolated ACTH deficiency following a road traffic accident : Case report. J Neurosurg 73:453,1990
- 13) 由良高文他: 著明な低Na血症を呈したACTH単独欠損症の1例-低Na血症の発現機序に関する検討、日腎会誌、32:829,1990

A case of isolated ACTH deficiency manifested by hypoglycemic symptoms

Katsumi Hirahara*

We encountered a case of isolated ACTH deficiency manifested by hypoglycemic symptoms. The patient complained of nonspecific symptoms such as general malaise, fever, and anorexia. Considering that the patient had undergone washing drainage of bilateral chronic subdural hematoma, cranial injury seems to be a possible cause of isolated ACTH deficiency. However, cranial MRI and CT findings were unremarkable. When middle-aged or elderly patients complain of general malaise, fatigability, weight loss, hypoglycemia, anorexia and so forth and the cause of these symptoms is unknown, isolated ACTH deficiency should be considered in the differential diagnosis.

Key words: isolated ACTH alone deficiency, hypoglycemia, chronic dural hematoma, cortisol, CRH

**Department of Medicine, Itoigawa General Hospital
Takegohana457-1, Itoigawa, Niigata941-8502*