

# 頭部外傷後に発症したと考えられる adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 単独欠損症の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

藤本伸一, 上村史朗

橋本俊雄, 土肥和敏

## A CASE OF ISOLATED ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE DEFICIENCY AFTER HEAD INJURY

SHINICHI FUJIMOTO, SHIRO UEMURA,

TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received February 6, 1997

*Abstract:* A 52-year-old male was admitted to our hospital with the complaints of general malaise, pretibial edema, speech disturbance, difficulty of grasping, hip joint pain, and calf myalgia. He had fallen from the roof of his house and had skull fracture and brain injury at 30 years old. After the accident, he had manifested general malaise and pretibial edema several times a year. Laboratory data on admission revealed high antidiuretic hormone secretion (0.9 pg/ml), in spite of low plasma sodium level (120 mEq/l) and low plasma osmotic pressure (255 mOsm/kg · H<sub>2</sub>O). Then he was diagnosed as having syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Further endocrinological investigation revealed isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency low plasma cortisol. Intravenous administration of ACTH raised plasma cortisol level, and insulin-induced hypoglycemia made blunted response of ACTH. These findings confirmed that he had isolated ACTH deficiency. The electroencephalogram revealed diffuse slow wave, and brain MRI showed normal pituitary gland. The electromyogram revealed the neurological pattern on right deltoid muscle, biceps brachii muscle, and triceps brachii muscle, and myogenic pattern on abductor digiti minimi muscle. Corticosteroid replacement therapy improved both clinical symptoms and manifestation of SIADH.

This is a rare case of isolated ACTH deficiency with various kind of symptoms which occurred after head injury.

### Index Terms

isolated ACTH deficiency, head injury

### はじめに

adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 単独欠損症は、1954年に Steinberg, et al<sup>1)</sup> によって初めて報告された

疾患であり、従来ではきわめて稀な疾患と考えられていた。しかし現在、各種内分泌機能検査の進歩に伴って報告例が急増している。本症についての初期の報告では、全身倦怠感や食思不振などの非特異的な症状を呈すること

が多いとされていたが、最近では電解質異常、脳波異常、あるいは筋・関節症状などを呈する症例が相次いで報告されている。このように本症は、症例毎に臨床症状が大きく異なっているので、病態生理がすべて解明たわけではない。今回著者らは、頭部外傷後に発症し、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; SIADH)、脳波異常、筋電図異常、関節可動域制限などの多彩な臨床症状を呈した ACTH 単独欠損症を経験したので報告する。

## 症 例

患 者：52歳，男性，豆腐製造業

主 訴：悪心，嘔吐

既往歴：特記事項なし

家族歴：母親 骨肉腫(詳細不明)

現病歴：昭和45年に自宅の屋根から転落して頭蓋骨を骨折し、近医で脳挫傷と診断された。以後、年に数回、高度の全身倦怠感、手のこわばり感、および軽度の下腿浮腫を自覚することがあったが、数日間の安静で改善したので放置していた。平成4年9月に発熱と腹部膨満感が出現、さらに数日後から顔面・下腿の浮腫、腓腹筋痛、股・両肩の関節痛、および手のこわばり感を自覚するようになった。また、同年11月8日から悪心と嘔吐も加わったため、当科に入院した。

入院時身体所見：身長157cm，体重48kg。意識は清明であるが、発声は小声で、会話に抑揚が乏しい。動作は緩慢であり、前傾姿勢を呈している。血圧98/56mmHg。脈拍は90/分で、整。結膜に貧血と黄疸を認めない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺胞音で、副雑音を聴取しない。腹部は平坦、軟で、肝・脾・腎を触知しない。下腿に軽度の浮腫を認める。腋毛と陰毛に脱落はない。右肩関節の可動域は前方挙上70度、外転が30度、左肩関節の可動域は前方挙上70度、外転が20度であり、両肩関節に可動域の制限を認める。深部腱反射に左右差はなく、亢進や減弱も認めない。知覚異常を認めない。

入院時検査成績：検尿に異常はない。血液学的検査には軽度の正球性正色素性貧血を認めるが、白血球数、白血球百分率、および血小板数には異常がなかった。血液生化学検査では、総蛋白と血糖値が軽度に低下していた。血清Na値は、120mEq/lであり、著明に低下していた。一方尿中Na濃度は、血清Na値の低値にもかかわらず、正常範囲内の54mEq/lであった。また血漿コレステロール値と血清Cl濃度もきわめて低下していた。抗核抗体とリウマチ因子は陰性であり、抗下垂体抗体を含む各種の自己抗体も陰性であった(Table 1)。

内分泌学的検査：ADHは、血漿浸透圧が255mOsm/kg・H<sub>2</sub>Oであるにもかかわらず0.9pg/mlであり、過剰

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis			Biochemistry	
specific gravity	1.025		T-Bil	0.8 mg/dl
protein	(-)		ALP	0.7 IU/l
sugar	(-)		GOT	27 IU/l
occult blood	(-)		GPT	21 IU/l
Hematology			LDH	252 IU/l
RBC	424×10 <sup>4</sup>	/μl	CK	44 IU/l
Hb	13.8	g/dl	TP	6.1 g/dl
Ht	37.8	%	Alb	3.8 g/dl
WBC	3,500	/μl	T-chol	122 mg/dl
Plt	21.5×10 <sup>4</sup>	/μl	TG	73 mg/dl
Immunology			FBS	66 mg/dl
CRP	(-)		Scr	0.5 mg/dl
RF	(-)		BUN	10 mg/dl
antinuclear antibody	(-)		Na	120 mEq/l
anti-DNA antibody	(-)		K	4.3 mEq/l
anti-thyroglobulin antibody	(-)		Cl	87 mEq/l
anti-microsome antibody	(-)		P osm	255 mOsm/l
anti-pituitary antibody	(-)		U-Na	54 mEq/l
PAB-1	(-)		U-K	35 mEq/l
GH-3	(-)		U-Cl	80 mEq/l
AtT-20	(-)		U osm	380 mOsm/H <sub>2</sub> O·kg

Table 2. Endocrinological data

			(normal range)
ACTH	6.0	pg/ml	4.4~48.0
GH	0.7	ng/ml	≤2.3
LH	6.9	mIU/ml	1.8~5.2
FSH	3.5	mIU/ml	2.9~8.2
PRL	5.0	ng/ml	≤10
ADH	0.9	pg/ml	≤3.1
TSH	0.7	μU/ml	0.4~5.0
free T3	3.5	pg/ml	2.8~6.0
free T4	1.1	ng/dl	0.8~2.1
cortisol	0.6	μg/dl	4.3~10.7
testosterone	5.3	ng/ml	3.3~7.4
PRA	1.50	ng/ml/hr	0.5~2.0
PAC	45.4	pg/ml	56.9~150.3
17-OHCS	0.4	mg/day	2.7~9.8
17-KS	1.7	mg/day	5.8~21.3

Abbreviations: ACTH; adrenocorticotrophic hormone, GH; growth hormone, LH; luteining hormone, FSH; follicle stimulating hormone, PRL; prolactin, ADH; antidiuretic hormone, TSH; thyroid stimulating hormone, free T3; free triiodothyronine, free T4; free thyroxine, PRA; plasma renin activity, PAC; plasma aldosterone concentration, 17-OHCS: 17-hydroxycorticoid, 17-KS; 17-ketosteroid.

に分泌されていた。LH の分泌も軽度に亢進していたが、ADH と LH 以外の GH, PRL, FSH, TSH などの各種下垂体ホルモンには分泌異常が認められなかった。甲状腺ホルモン濃度と血漿レニン活性も正常範囲にあった (Table 2)。

下垂体副腎系機能検査: 午前 9 時の安静時での ACTH は 6.0 pg/ml, コルチゾールは 0.6 μg/dl であり, いずれも低下していた。さらに 17-OHCS の 1 日尿中排泄量が 0.4 mg, 17-KS の 1 日尿中排泄量が 1.7 mg であり, いずれも排泄量が減少していた。

rapid ACTH 負荷試験では, 血漿コルチゾールは 0.2 から 5.3 μg/dl に上昇, 血漿アロドステロンも 26.5 から 128.0 pg/ml に上昇した。一方, インスリン負荷試験で

Table 3. Pituitary-adrenal function test

Rapid ACTH test		pre	60 min
cortisol	(μg/dl)	0.2	5.3
aldosterone	(pg/ml)	26.5	128.0

Insulin tolerance test		pre	30 min	60 min
glucose	(mg/dl)	71	42	28
ACTH	(pg/ml)	6.0	8.1	9.6

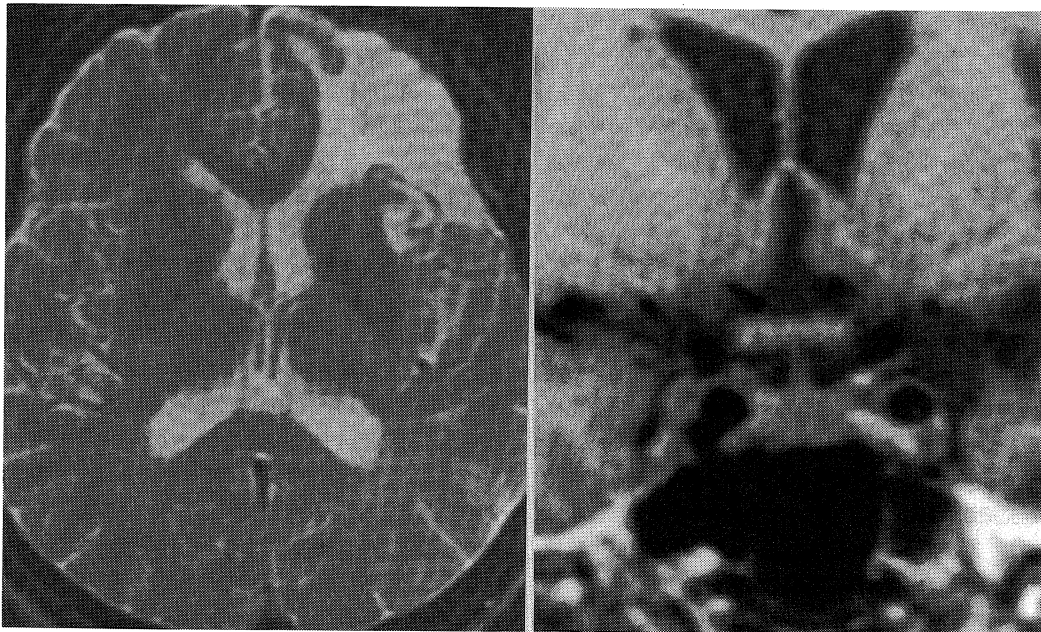


Fig. 1. Magnetic resonance computed tomogram of brain.

- A: Magnetic resonance computed tomogram shows high intensity area in left frontal lobe and temporal lobe.  
B: Magnetic resonance computed tomogram shows normal configuration of hypothalamus and pituitary gland.

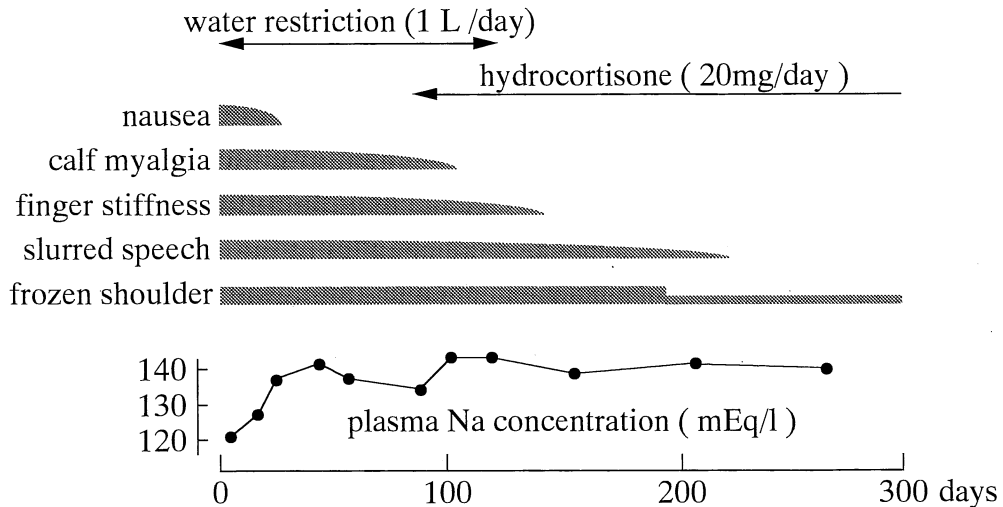


Fig. 2. Clinical course.

は、ACTHは、6.0から9.6 pg/mlに推移したが、有意の上昇を示さなかった(Table 3)。

頭部MRI像：左前頭葉から左側頭葉にT2強調画像で4 cm×4 cmのhigh intensity areaが認められた(Fig. 1A)。脳下垂体は、前葉と後葉のいずれにも形態学的異常がなく、empty sellaも呈していなかった(Fig. 1B)。

筋電図所見：右の三角筋、上腕二頭筋、および上腕三頭筋では、脱神経を伴わない神経原性変化が認められた。一方、右手骨間筋と小指外転筋では、筋緊張性放電が認められた。また、右正中神経と右尺骨神経の伝達速度は、正常下限であった。

脳波所見：基礎波は、全体に徐波傾向を示した。

入院後経過：低Na血症の治療として飲水量を1L/日に制限した。血清Na濃度は次第に上昇し、悪心と嘔吐も消失した。しかし、腓腹筋痛、股関節痛、不明瞭な発語、および手のこわばり感は改善しなかった。内分泌検査所見でコルチゾールの分泌不全が確認されたため、ハイドロコルチゾン(20 mg/日)による副腎皮質ステロイド補充療法を開始した。第100病日には上記の諸症状は軽快し、血清Na濃度も飲水制限なしで正常範囲に維持された。さらに、治療開始後から脳波での基礎波が正常化し、前傾姿勢も改善傾向を示した。しかし、両肩関節の可動域制限は改善しなかったため、平成5年4月に整形外科で肩関節授動術が施行された(Fig. 2)。

## 考 察

### 1) ACTH単独欠損症の診断と臨床像

1954年にSteinberg, et al.<sup>1)</sup>は、全身倦怠感、体重減少、食思不振、嘔吐および低血糖を示し、ACTH投与が著効した50歳の女性例をtrue pituitary Addison's diseaseとして報告した。その後、内分泌検査技術の進歩とともに、ACTHの分泌が単独に障害された奨励はACTH単独欠損症として多数のものが報告されるようになった。

本症は、血中ACTH測定、外因性ACTHに対する副腎反応性、および低血糖負荷やcorticotropin releasing hormoneを用いた下垂体刺激試験で比較的容易に診断される。しかし、本症は、症例によって臨床症状が大きく異なることがあり、診断を確定するには本症を念頭におくことが重要といえる。1985年以降には、本邦でも年間50数例のACTH単独欠損症が報告されている。性別は、男女比が1.2~3.6:1であり、男性例が多い傾向にある<sup>2)</sup>。主な臨床症状としては、全身倦怠感(91%)、食思不振(85%)、低血糖症状(67%)、悪心・嘔吐(61%)、皮膚乾燥(53%)、耐寒性低下(50%)が報告されている<sup>2)</sup>。その他には、低Na血症<sup>3,4)</sup>、筋・関節症状<sup>4,5)</sup>、脳波異常<sup>6-8)</sup>、不妊症<sup>9)</sup>といった様々なものも報告されている。また本症は、下垂体前葉機能低下症、ゴナドトロピン単独欠損症、甲状腺刺激ホルモン単独欠損症などの他の下垂体機能低下症と同様に、寛解はほとんど得られないが、副腎皮質ステロイドホルモン補充療法で臨床症状

が比較的容易に改善し、治療後の生命予後も良好とされる<sup>2)</sup>。

## 2) 本例の内分泌学的診断

高度の低 Na 血症から内分泌疾患を疑って本例に内分泌学的検索を実施した。血漿コルチゾール、尿中 17-OHCS 排泄量、および尿中 17-KS 排泄量が低値あるいは低下しており、副腎皮質ホルモン分泌不全が認められた。下垂体機能検査で ACTH 濃度が単独に低値を示したため、rapid ACTH 負荷試験とインスリン負荷試験を施行した。一般に、副腎機能正常例では、ACTH 負荷によって血漿コルチゾール濃度は負荷前の 2 倍以上に増加する。一方、視床下部および下垂体機能正常例では、インスリン負荷時の低血糖に伴って血漿 ACTH 濃度が負荷前の 2 倍以上に増加する。本例では、rapid ACTH 負荷試験で血漿コルチゾール濃度と血漿アルドステロン濃度がともに 2 倍以上に増加した。しかし、インスリン負荷試験で血漿 ACTH 濃度の 2 倍以上の増加がみとめられなかった。以上の所見から、本例は、ACTH 単独欠損症と診断された。

## 3) 本症の病因

ACTH 単独欠損症の原因は不明であるが、慢性甲状腺炎など自己免疫疾患に合併する症例があり、その発症に自己免疫的機序が関与しているとする考えがある<sup>10-12)</sup>。しかし本例は、抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗甲状腺抗体、マイクログローム抗体、および抗下垂体抗体はいずれも陰性であり、自己免疫疾患の合併を示唆する所見を欠いていた。

従来の症例は、発病の原因が大半で不明と報告されている。Scoble & Havard<sup>13)</sup> は、交通事故による頭部外傷後に発症した ACTH 単独欠損症の 1 例を報告している。外傷前にみられなかった全身倦怠感、体重減少、および低 Na 血症が外傷後の嗅覚欠損とともに発症していることから、彼らは発症の誘因が頭部外傷であると推察している。さらに、corticotropin releasing hormone の投与によっても ACTH 分泌が亢進しなかったことから、外傷後下垂体障害が発症原因と推察している。本例も頭部外傷の既往があり、MRI では T2 強調画像で左前頭葉から側頭葉に高信号域が認められている。加えて本例では、ACTH 単独欠損症に特徴的な臨床症状である全身倦怠感のほか、手のこわばり感がこの頭部外傷後から出現している。さらに、腓腹筋痛、股関節痛、および両肩関節痛は、外傷後から緩徐に進行した可能性が捨て切れない。つまり、本症の発症に頭部外傷が関与している可能性が考えられるので、発病機転を推察するうえで興味深い。

## 4) 低 Na 血症について

糖質コルチコイドは、ADH 分泌の抑制作用を有している。このため、2 次性糖質コルチコイド分泌不全である ACTH 単独欠損症では、ADH が過剰分泌されることがあると報告されている<sup>3)</sup>。本例でも、血漿浸透圧が 255 mOsm/l の低値にもかかわらず、ADH は測定感度内の 0.9 pg/ml であった。そこで本例は SIADH と診断されたのであり、低 Na 血症が飲水制限で改善した。さらに、ハイドロコルチゾンによる補充療法後からは、血清 Na 値が正常値を維持するのに飲水の制限を必要としなくなった。以上の所見から、本例の ADH 不適合分泌も、ACTH 単独欠損症に起因する 2 次性糖質コルチコイド分泌不全によるものと考えられる。

## 5) 筋・関節症状について

ACTH 単独欠損症に筋・関節症状が合併したとする報告は少ない<sup>4,5,14)</sup>。しかし本例では、腓腹筋痛、股関節痛、両肩関節痛、手のこわばり感、肩関節の可動域制限など多彩な筋・関節症状がみられた。喜多ら<sup>4)</sup> は、股・膝関節に屈曲伸展制限を有し、下肢筋優位の筋拘縮を呈した症例を報告している。彼らの症例では、筋生検所見に明らかな病変が認められなかったが、筋電図所見が筋原性変化を示し、筋逸脱酵素も軽度上昇していたという。矢吹・塩見<sup>5)</sup> は、顎関節の開口制限、肩、肘、股および膝関節の屈曲性拘縮、腹壁、上腕および大腿筋の硬直を呈する症例を報告し、これを contracture abdomino-crurale en flexion の合併と推察している。contracture abdomino-crurale en flexion は Addison 病に稀に認められる腹部、単径部、大腿部の筋硬直と屈曲性拘縮に起因する筋症状であるが、その発症機序が不明のままである。一方、斎藤ら<sup>14)</sup> は、筋原性でなく神経原性の筋萎縮を呈し、両上肢の挙上困難を合併した症例を報告している。上述の報告を総括すると、本疾患での筋・関節症状には多因子が関与しているものと推察される。

本例の筋電図所見も、小手筋、骨間筋、小指外転筋などの手指筋では筋原性変化を示したが、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋では神経原性変化を示した。つまり、本例の筋症状には筋原性変化と神経原性変化が混在していたことになる。本例の筋・関節症状の大半はグルココルチコイドの投与で改善したが、肩関節は拘縮のために可動域が十分に改善しなかったため、外科的に肩関節授動術が施行された。

## 6) 脳波異常について

ACTH 単独欠損症に特異的な脳波所見はない。しかし、基礎波の徐波化、過呼吸や光刺激に対する易刺激性、およびコルチゾール補充療法による異常所見の正常化が本症で認められたことが報告されている<sup>6-8)</sup>。ACTH 単

独立欠損症での脳波異常の出現機序は明らかではないが、Van der Sande & Van Seters<sup>6)</sup> は Addison 病にみられる脳波異常を報告しており、グルココルチコイド不足に起因する脳血流低下と中枢神経細胞での酸素消費量の減少などが中枢神経活動を低下させると推察している。本例の脳波は、補充療法前には基礎波の徐波化が認められたが、補充療法開始後6か月に正常化した。

### ま と め

ADH 不適合分泌、脳波異常、筋電図異常、関節可動域制限などの多彩な臨床症状を呈した ACTH 単独立欠損症を経験した。さらに、ACTH 単独立欠損症が頭部外傷後に発症しており、本症の病因を推定するのに重要と考えられる。

本論文の要旨は、第141回日本内科学会近畿地方会(平成5年9月、神戸)において発表した。

### 文 献

- 1) Steinberg, A., Shechter, F. R. and Segal, H. I. : True pituitary Addison's disease—A pituitary unitropic deficiency. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 14: 1519, 1954.
- 2) 深田順一, 島津 章, 中井義勝, 井村裕夫 : 日本臨牀 1993 年増刊 本邦臨牀統計集下巻. 日本臨牀社, 大阪, p11, 1993.
- 3) Davis, B. B. and Bloom, M. E. : Hyponatremia in pituitary insufficiency. *Metabolism* 18: 821, 1969.
- 4) 喜多公雄, 岡本新悟, 松山義則, 松井 勉, 辻井 正 : 特異な筋症状と低 Na 血症を呈した adrenocorticotropic hormone (ACTH) 単独立欠損症の 1 例. 日内会誌. 74: 1442, 1985.
- 5) 矢吹聖三, 塩見文俊 : Contracture facio-brachio-abdomino-crurale en flexion を呈した ACTH 単独立欠損症の 1 例. 臨床神経. 24: 729, 1984.
- 6) Van der Sande, J. I. and Van Seters, A. P. : The adrenal gland; its relationship to neurology, *in Handbook of Clinical Neurology* (Vinken P.J. and Bruyn G.B., eds.) Vol. 39, North-holland Pub Co, Amsterdam, 469, 1980.
- 7) Sato, M., Yanagisawa, K., Kondo, H., Wakamatsu, N., Tani, N. and Miyatake, T. : Treatment of neurological complications in isolated ACTH deficiency by glucocorticoid replacement. *Jpn J Med* 30: 243, 1991.
- 8) 船内正裕, 中野龍一, 永井利信, 安田 譲, 新保慎一郎, 小黒美奈子, 深田順一, 中井義勝, 井村裕夫 : 脳波所見に異常を呈した ACTH 単独立欠損症の 1 例. ホルモンと臨床. 37: 73, 1989.
- 9) Atkin, S. L., Masson, E. A. and White, M. C. : Isolated adrenocorticotropin deficiency presenting as primary infertility. *J Endocrinol Invest.* 18: 456, 1995.
- 10) Tamura, M., Yokoyama, N., Nishikawa, T., Takesita, A., Kimura, H., Ashizawa, K., Kiriyama, T. and Nagataki, S. : Improvement of hypothyroidism after glucocorticoid replacement in isolated adrenocorticotropin deficiency. *Intern Med.* 34: 559, 1995.
- 11) Notsu, K., Oka, N., Sohmiya, M., Sato, T., Ando, S., Moritake, K., Inada, K., Osamura, Y. and Kato, Y. : Isolated adrenocorticotrophin deficiency associated with anti-pituitary antibodies, pituitary cyst, sphenoidal cyst and pineal tumor. *Endocr J.* 41: 631, 1994.
- 12) Tovo, P. A., Lala, R., Martino, S., Pastorelli, G. and De Sanctis, C. : Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency associated with common variable immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 150: 400, 1991.
- 13) Scoble, J. E. and Havard, C. W. H. : Anosmia and isolated ACTH deficiency following a road traffic accident. *J Neurosurg.* 73: 453, 1990.
- 14) 斉藤 司, 山門 実, 松崎 宸, 清瀬 闕, 松山繁雄 : 神経原性萎縮を伴った ACTH (adrenocorticotrophic hormone) 単独立欠損症の 1 例. 日内会誌. 75: 455, 1986.