

脳波異常を呈した若年発症の ACTH 単独欠損症の 1 例

医仁会平井病院内科

野村久美子, 布谷隆治, 藤田泰三, 平井純

同 神経内科

中室卓也

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

山野繁

A CASE OF YOUNG FEMALE ISOLATED ACTH DEFICIENCY WITH ABNORMAL EEG FINDINGS

KUMIKO NOMURA, RYUJI NUNOTANI, TAIZOU FUJITA and ATSUSHI HIRAI

Department of Internal Medicine, Hirai Hospital

TAKUYA NAKAMURO

Department of Neurology, Hirai Hospital

SHIGERU YAMANO

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received February 20, 1997

Abstract: A case of isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency is reported. A 25-year-old unconscious female was referred to Hirai Hospital. On admission, her blood glucose level was 25 mg/dl, and her systolic blood pressure was 110 mmHg. She became alert just after intravenous administration of glucose. Plasma ACTH, plasma cortisol, urinary 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) and urinary 17-ketosteroid (17-KS) levels were low. The circadian periodicity of ACTH and cortisol was disordered. The ACTH-Z test indicated a delayed response in the urinary 17-OHCS and 17-KS levels. Following the rapid ACTH test and lysine vasopressin (LVP) test, plasma ACTH and cortisol were disordered. The levels of other pituitary hormones were within normal limits, and the various stimulation tests also showed normal responses. Hence, a diagnosis of isolated ACTH deficiency was made. On the 3rd hospital day, a diffuse slow-wave pattern was observed on the electroencephalogram (EEG). The clinical symptoms improved notably after oral administration of hydrocortisone 20 mg/day. On the 50th hospital day, the EEG did not show a diffuse slow-wave pattern. We therefore suggest that hydrocortisone is effective for treatment of diffuse slow-wave pattern on the EEG. In this case, it is believed that the hypoglycemic symptoms and the diffuse slow-wave pattern were induced by isolated ACTH deficiency.

Index Terms

adrenocorticotrophic hormone (ACTH), anti-pituitary antibodies, electroencephalogram (EEG)

はじめに

ACTH 単独欠損症は、1954年に Steinberg et al.¹⁾ によって初めて報告された疾患であり、下垂体前葉ホルモンの中で ACTH 分泌が単独に障害される疾患である。本疾患は、副腎皮質機能低下に基づく全身倦怠感、体重減少、食欲不振、悪心、嘔吐、低血糖症状などを呈し²⁾、主として 50~60 歳代に多く発症するとされている³⁾。今回著者らは、低血糖性昏睡で発症し、脳波異常を呈した ACTH 単独欠損症の若年者を経験したので報告する。

症 例

患者：25 歳，女性。

主 訴：昏睡

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：1992 年 12 月 2 日に 39℃ の発熱と水様性下痢が出現したために近医を受診した。急性胃腸炎と診断されて薬物治療を受けた。しかし食欲低下のために経口摂取はほとんど不可能であった。12 月 4 日午前 8 時頃、家人に昏睡状態で発見されて、同日に平井病院に緊急入院した。

入院時現症：身長 160 cm。体重 48 kg。血圧 110/70 mmHg。脈拍 76/分、整。体温 34.5℃。意識レベルは Japan Coma Scale (JCS) の 300。皮膚と口腔粘膜に色素沈着を認めない。結膜に貧血と黄染を認めない。表在リンパ節と甲状腺腫を触知しない。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。下腿に浮腫を認めない。外性器に異常はない。眉毛、腋毛、および陰毛の脱落を認める。筋トヌスは、正常であり、病的反射も認めない。

入院時検査成績：検尿では、尿中ケトン体が 3+ の強陽性を示した。血液学的検査は、赤血球数が 334 万/ μ l、Hb が 10.4 g/dl、Ht が 30.6% であり、軽度の正球性正色素性貧血を呈した。また白血球百分率では、好酸球は 8% であり、軽度増多していた。血液生化学検査では、総蛋白も、6.2 g/dl であり、軽度低下していた。電解質には異常がなかったが、血糖値は 25 mg/dl まで低下していた (Table 1)。

血清学的検査では、CRP が陽性であったが、サイロイドテストとマイクロゾームテスト、および抗下垂体抗体の AtT-20 cell と CH-3 cell はいずれも陰性であった (Table 1)。

内分泌学的検査では、GH、LH、FSH、プロラクチン、MSH、ADH、TSH、T₃、T₄、およびグルカゴンには異常がなかった。一方、血漿レニン活性と血中アルドステロン濃度は、低下あるいは低値を示した (Table 2)。

下垂体・副腎皮質機能検査所見：血中コルチゾール、ACTH、尿中 17-OHCS、および尿中 17-KS は、いずれも低値であった (Table 2)。血中 ACTH およびコルチゾールは、いずれも低値であり、日内変動を示さなかった。

Table 1. Laboratory data on admission

<u>Urinalysis</u>		TP	6.2	g/dl	
protein	(-)	T-cho	128	mg/dl	
glucose	(-)	TG	143	mg/dl	
keton	(3+)	BUN	7.1	mg/dl	
occult blood	(±)	Scr	0.8	mg/dl	
urobilinogen	(±)	Na	141	mEq/dl	
		K	4.2	mEq/dl	
		Cl	103.6	mEq/dl	
<u>Hematology</u>		Ca	7.9	mg/dl	
RBC	334×10 ⁴	/μl	FBS	25	mg/dl
Hb	10.4	g/dl	Amylase	64	IU/l
Ht	30.6	%	<u>Serological</u>		
WBC	5,800	/μl	CRP	(+)	
neutro	39	%	CEA	1.4	ng/ml
lymph	49	%	STS	(-)	
mono	4	%	TPHA	(-)	
eosino	8	%	Antinuclear antibody	(-)	
baso	0	%	CH-50	30.3	U/ml
Plt	30×10 ⁴	/μl	C3	73	mg/dl
			C4	44	mg/dl
<u>ESR</u>			anti-thyroglobulin		
1h	25	mm	antibody	(-)	
			anti-microsome		
<u>Biochemistry</u>			antibody	(-)	
T-bil	0.4	mg/dl	insulin auto-antibody		
GOT	26	IU/dl		2	%
GPT	9	IU/l	anti-pituitary-antibody		
LDH	390	IU/l	CH-3 cell	(-)	
γ-GTP	4	IU/l	AtT-20 cell	(-)	
LAP	36	IU/l			
ChE	0.64	ΔpH			
TP	6.2	g/dl			
ChE	0.64	ΔpH			

ACTH-Zテストも反応遅延を示した(Table 3). しかし, rapid ACTHテストおよびリジン・バソプレッシンテスト(LVP)は, 陰性であった.

その他の下垂体機能検査所見: TRH負荷に対するTSH, GH, およびプロラクチンの反応は, 正常であった(Table 4). LH-RH負荷に対するLHおよびFSHの反応も正常であった(Table 5). ブドウ糖負荷試験も正常反応を示した.

頭部CT検査所見: 異常所見を認めなかった.

頭部MRI検査所見: 軽度の下垂体萎縮を認めたが, empty sellaを認めなかった.

脳波所見: 著明な広汎性徐波(4~5 Hzの θ 波を主とする)を示した(Fig. 1).

入院後経過: 血糖値が25 mg/dlに低下していたため,

直ちに50%ブドウ糖液40 mlを静注し, 以後ブドウ糖の持続輸液を開始した. 意識レベルは, ブドウ糖の静脈注射で速やかにJCS 30にまで改善した.

血中ACTHおよびコルチゾールがいずれも低値であったこと, しかも日内変動を示さなかったこと, ACTH-Zテストが反応遅延を示したこと, および副腎皮質ステロイドやACTHの服薬既往がないことから, 本例は, 続発性副腎皮質機能低下症と診断された. またrapid ACTHテストとリジン・バソプレッシンテスト(LVP)は陰性であることと, その他の下垂体機能検査も正常であったことから, 本例はACTH単独欠損症と診断された. 第50病日からハイドロコルチゾンの投与を開始した. 脳波は, 約5カ月後にもわずかに徐波を認めるが, 入院当初のような広汎性徐波が消失している(Fig. 1).

Table 2. Endocrine function tests

Endocrine function		plasma renin activity	
TSH	3.82 mU/ml	0.1 ng/ml/hr	
T3	0.9 ng/ml	plasma aldosterone	33 pg/ml
T4	6.8 ng/dl	urinary aldosterone	0.4 mg/l
GH	1.44 ng/ml	glucagon	90 pg/ml
urinary GH	7.5 pg/ml	Pituitary-adrenal function	
LH	8.1 mIU/ml	plasma cortisol	0.3 pg/ml
FSH	5.5 mIU/ml	plasma ACTH	5 pg/ml
prolactin	17 ng/ml	urinary 17-OHCS	0.7 mg/day
ADH	1.01 pg/ml	urinary 17-KS	0.3 mg/day
MSH	1.0 pg/ml		

Table 3. ACTH-Z test (following intramuscular injection of 1.0 mg of ACTH-Z)

Items	before		after				
	day 1	day 2	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5
17-OHCS (mg/day)	1.1	0.5	1.1	0.7	0.5	0.8	1.4
17-KS (mg/day)	0.2	0.3	0.8	0.4	1.3	4.0	5.3

Table 4. TRH test (following intramuscular injection of 500 mg of protireline tartrate)

Items	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
TSH (mU/ml)	11.09	35.14	42.46	26.43	17.39
GH (ng/ml)	0.54	2.12	3.51	1.87	0.84
prolactin (ng/ml)	14	117	86	43	24

Table 5. LH-RH test (following intravenous injection of 100 mg of LH-RH)

Items	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
LH (mIU/ml)	15.5	32.8	38.1	35.4	32.8	30.1
FSH (mIU/ml)	18.2	21.1	24.3	23.9	25.2	24.1

Metopiron test; It's stopped because of her neusea and cold sweat.

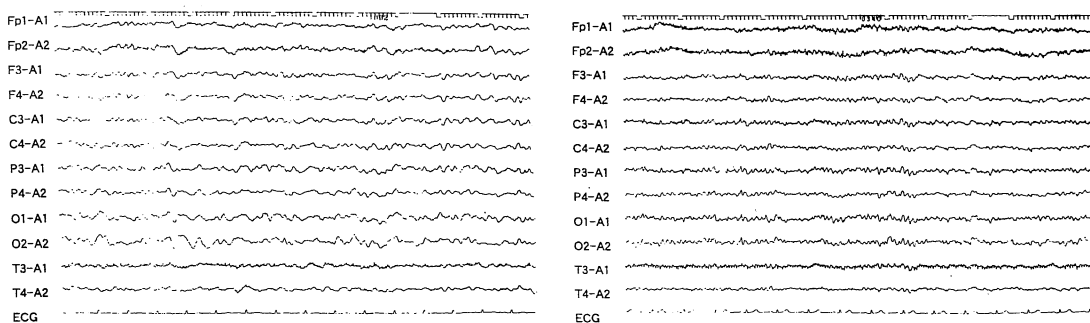


Fig. 1. The electroencephalograms on the 3rd hospital day and after the oral administration of 20 mg/day of hydrocortisone. Lt; The electroencephalogram showed diffuse slow-wave pattern (4~5Hz θ wave) on the 3rd hospital day. Rt; The electroencephalogram did not show the slow-wave pattern on the 50th hospital day, with the oral administration of 20 mg/day of hydrocortisone.

考 察

1. ACTH 単独欠損症の疫学と病因

ACTH 単独欠損症は、1954年に Steinberg et al.¹⁾ によって第1例が報告されており、本邦では1969年に2例^{4,5)}が報告されたのが最初である。その後の本邦例は、橋本⁶⁾の調査によると、1969年から1991年までの23年間に241例が報告されているという。発症の平均年齢については、橋本は54歳と報告している。年齢分布については、斎藤⁷⁾らは、1979年から1985年までに発症した84例では、30歳以下が20歳代の7例にすぎなかったという。本例は25歳の若年発症であり、比較的まれであるといえる。

ACTH 単独欠損症の病因は、大部分で不明とされているが、頭部外傷⁸⁾、妊娠分娩後⁹⁾、ハブ咬傷⁹⁾、ポルフィリン症⁹⁾で発症したとの報告があり、単一でないと考えられる。本例は、分娩に異常がなく、頭部外傷や副腎皮質ステロイド療法の既往もない。また他の自己免疫性内分泌疾患の合併も血液検査から否定される。以上から、本例のACTH 単独欠損症は、特発性と診断するのが妥当と考えられる。

2. 抗下垂体抗体の頻度

抗下垂体抗体は、1965年に Engelberth & Jezkova¹⁰⁾ によって Seehan 症候群患者の血清で初めて検出された。本邦では、1984年に年森ら¹¹⁾がACTH 単独欠損症での抗下垂体抗体について報告して以来、抗下垂体抗体陽性のACTH 単独欠損症例が相次いで報告されている¹²⁾。現在では、抗下垂体抗体には、抗細胞質抗体と、マウス AtT-20 に対する抗体とラット GH-3 に対する抗体の2

種類からなる抗細胞膜抗体が判明している。ACTH 単独欠損症での抗下垂体抗体陽性率は、抗細胞質抗体が36.6%、マウス AtT-20 に対する抗体が50%、およびラット GH-3 に対する抗体が28%と報告されている³⁾。すなわち、ACTH 単独欠損症は、抗下垂体抗体の出現頻度が高いことと、自己免疫性内分泌疾患の合併が高い¹³⁾ことから、ACTH 単独欠損症の病因が自己免疫性下垂体炎 (autoimmune hypophysitis) によるとの報告^{14,15)}もある。なお、本例は、抗下垂体抗体が陰性であったことから、特発性と診断された。

3. ACTH 単独欠損症の画像診断

ACTH 単独欠損症と empty sella の合併は、頭部 CT または MRI による検討から、ACTH 単独欠損症126例中38例(22%)³⁾に及ぶと報告されている。さらに、empty sella は、症例の30%が下垂体機能異常を合併するとされている¹⁶⁾。しかし、本例の下垂体は頭部 MRI 検査で軽度の萎縮を示したにすぎず、empty sella は確認できなかった。つまり、本例の病因は、empty sella と関連がないといえる。

4. ACTH 単独欠損症の臨床症状

ACTH 単独欠損症の主要症状は、全身倦怠感、食欲不振、精神機能低下、低血圧、低血糖症状、ういそうなどである。このうち精神症状は、幻覚と妄想が持続的に認められたとの報告もある¹⁵⁾。しかし、一般には症例の約3分の2が、自発性の欠如、非活動性、動作緩慢を呈するにとどまるとされている。しかし、知能低下を示す報告は少ない¹⁸⁾。本例は、高等学校までは活発であったというし、学校の成績も中位であったらしい。高等学校卒業してから就職したが、外部との接触を嫌って易疲労感を訴

えることが多くなり、1年で退職している。以後は家事手伝いをしていた。したがって、本例は、10代後半にACTH単独欠損症を発症した可能性が高い。ACTH単独欠損症の一般臨床検査所見では、低血糖、貧血、および低ナトリウム血症が認められる¹⁹⁾とされている。本例では、軽度の貧血と低血糖が認められたが、低ナトリウム血症はなかった。また、低血糖症状が出現したにもかかわらず、耐糖能異常もなかった。したがって、低血糖症状は、ACTH単独欠損によるコルチゾール欠乏、および発熱による摂食不良から腸管でのブドウ糖吸収の低下によるものと考えられる。

5. ACTH単独欠損症の脳波異常

1978年に早稲田ら¹⁷⁾は、脳波異常を呈したACTH単独欠損症をはじめて報告した。その後、深田ら¹⁸⁾は、ACTH単独欠損症2例について脳波所見を検討し、著明な徐波化、 α 波の減少、および β 波混入が著明であると報告している。ACTH単独欠損症の脳波異常は、グルココルチコイドの欠乏による脳血流低下、および酸素消費量の減少が脳波の徐波化に影響していると考えられている²⁰⁾。したがって、ACTH単独欠損症の脳波異常は、副腎皮質ステロイドの治療によって改善するとされている¹⁸⁾。本例は、脳波に4~5 Hzの θ 波を主とする広汎性徐波を示した。本例の脳波異常は、低血糖によることも考えられたが、低血糖が改善しても脳波異常が持続していたこと、およびハイドロコルチゾンの投与によって脳波異常が改善したことから、ACTH単独欠損症による副腎皮質ステロイドの欠如によるものと考えられる。

ま と め

脳波異常を呈した若年発症のACTH単独欠損症を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第140回日本内科学会近畿地方会(1993年7月、和歌山)において発表した。

稿を終るにあたり、ご校閲を賜りました奈良県立医科大学第1内科土肥和紘教授に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) Steinberg, A., Shechter, F. R. and Segal, H. I. : True pituitary Addison's disease—a pituitary uritropic deficiency-. J. Clin. Endocrinol Metab. 14: 1519, 1954.
- 2) 田中孝司: ACTH単独欠損症. 日内誌. 83: 53, 1994.
- 3) 橋本浩三: ACTH単独欠損症. 治療. 74: 1639, 1992.
- 4) 熊原雄一, 宮井 潔, 岡田義昭: 単一前葉ホルモン欠損症. 臨床科学. 5: 28, 1969.
- 5) 下重正子, 長谷川智子, 柿本圭子, 小田桐玲子, 松尾閉乃, 水野美淳, 小坂樹徳: ACTH単独欠損症の1例. 代謝. 8: 745, 1969.
- 6) 橋本浩三: 本邦におけるACTH単独欠損症に於けるTSH, prolactinの過剰反応性及びGHの低反応性に関する検討. 日内分泌会誌. 68: 1096, 1992.
- 7) 齋藤善蔵, 望月清文, 由雄裕之, 坂井明美, 白倉教臣: 本邦におけるACTH単独欠損症 116例の集計. 金沢大学医療技術短期大学部紀要. 10: 47, 1986.
- 8) 西岡紘一郎, 橋本修治, 迫 順一, 花田修一, 町田定美: 頻回の意識障害発作と高度の好酸球増多症を認めたACTH単独欠損症の1例. 鹿児島大医学誌. 33: 231, 1981.
- 9) Waxman, A. D., Berk, P. D., Schalch, D. and Tschudy, D. P. : Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency in acute intermittent porphyria. Ann. Internal Med. 70: 317, 1969.
- 10) Engelberth and Oard Jezkova, Z. : Autoantibodies in Sheehans' syndrome. Lancet. 1: 1075, 1965.
- 11) 年森啓隆, 栗林忠信, 長嶺元久, 田中政幸: 抗甲状腺抗体, 抗下垂体抗体陽性を示したACTH単独欠損症の1例. ホと臨床. 32: 18, 1984.
- 12) 森 昭裕, 梶田和男, 山北宜由, 森田浩之, 村井敏博, 安田圭吾, 杉浦正彦, 三浦 清: 各種下垂体機能低下症における抗下垂体抗体の検索とその遺伝子的背景についての検討. 日内分泌会誌. 67: 1147, 1991.
- 13) Sugiura, M., Hashimoto, A., Shizawa, M., Tsukada, M., Saito, T., Hayami, H., Maruyama, S. and Ishido, T. : Detection of antibodies to anterior pituitary cell surface membrane with insulin dependent diabetes mellitus and adrenocorticotrophic hormone deficiency. Diabetes Reseach. 4: 63, 1987.
- 14) Goudie, R. B. and Pinkerton, P. H. : Anterior hypophysitis and Hashimotos' disease in a young woman. J. Pathol. 83: 584, 1962.
- 15) 丹村敏則, 勝見康平, 岩田章裕: 橋本病と悪性リンパ腫を合併したACTH単独欠損症の1例. 医学と薬学. 24: 713, 1990.
- 16) Brismar, K. and Efendic, S. : Pituitary function in the empty sella syndrome. Neuroendo-

crinology. **33**: 70, 1981.

- 17) 早稻田芳男, 友成久雄: ACTH 単独欠損症にみられた精神症状と脳波異常について. 精神医学. **20**: 399, 1978.
- 18) 深田信行, 高橋和郎, 北川達也: ACTH 単独欠損症の脳波学的検討-2 自験例ならびに本邦報告例について. 神経内科. **17**: 144, 1982.
- 19) 瀬田太郎, 東 滋, 三輪梅夫, 大屋他喜夫: ADH 不適切異常分泌を伴った ACTH 単独欠損症の1例. ホと臨床. **40**: 27, 1992.
- 20) van der Sande J. J. and van Seters A. P.: Handbook of clinical neurology. (Vinken P. J. and Bruyn G. W. eds) Vol. **39**, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, p469, 1980.