

抗内因性 ACTH 抗体により 低 ACTH 血症を呈したと考えられる本態性高血圧の 1 例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

福島 猛, 中谷 晃, 藤井 謙 裕,
川本 篤彦, 土肥 和 紘

錦織胃腸・外科病院

錦 織 山 人

A CASE OF ESSENTIAL HYPERTENSION COMPLICATED WITH LOW PLASMA ACTH LEVEL DUE TO ANTI-INTRINSIC ACTH ANTIBODY

TAKESHI FUKUSHIMA¹⁾, AKIRA NAKATANI¹⁾, YOSHIHIRO FUJII¹⁾,
ATSUHIKO KAWAMOTO¹⁾, KAZUHIRO DOHI¹⁾ and SANJIN NISHIGORI²⁾

1) *First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

2) *Nishigori Hospital*

Received August 29, 1997

Abstract: We report a patient who had a low plasma ACTH level without any symptoms. A 43-year-old female was admitted to our hospital for further evaluation of adrenal enlargement. Endocrinological data on admission revealed that plasma ACTH level was below the assay detection limit (<4.0 pg/ml). Daily profiles of plasma cortisol level, dexamethasone suppressing test, and pituitary function tests were within normal limits. However, plasma ACTH level was increased to the normal range after the adding of polyethylene glycol to the plasma.

These data suggest that low plasma ACTH level was induced by the anti-intrinsic ACTH antibody. In an asymptomatic case with low plasma ACTH level, attention should be paid to the presence of anti-intrinsic ACTH antibody.

Index Terms

anti-ACTH antibody, intrinsic ACTH, low plasma ACTH level, polyethylene glycol

はじめに

1971年には、Girardら¹⁾およびGlassら²⁾が合成 ACTH 投与例の約 30%で抗 ACTH 抗体を検出したと報告している。しかし、本邦での抗 ACTH 抗体の出現についての報告は、1981年に橋本ら³⁾、1982年に石丸ら⁴⁾が合成 ACTH 投与後に抗 ACTH 抗体が陽性になったというものに限られる。一方、内因性 ACTH に対する抗体の出現についての報告は、著者らの検索した範囲内では

見当たらない。今回著者らは、内因性 ACTH に対する抗体の存在が疑われた本態性高血圧例を経験したので報告する。

症 例

患者：43歳、女性。
主 訴：副腎腫大の精査。
既往歴：特記事項はない。
家族歴：両親と姉が高血圧。

現病歴：25歳時から体重が増加し始めており、33歳時には近医で高血圧を指摘されて高血圧薬が開始された(詳細不明)。1995年6月に糖尿病と高血圧の精査のために施行された腹部エコー検査で副腎腫大を指摘され、精査を目的として当科に入院した。

入院時身体所見：身長154cm。体重57kg。脈拍72回/分、整。血圧は110/80mmHgで、左右差がない。結膜に黄染と貧血はない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で、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。また、血管雑音も聴取しない。下腿に浮腫はない。神経学的所見にも異常はない。中心性肥満はなく、皮膚線状も認めない。

入院時検査所見：検尿には異常がなかった。血液学検査および血液生化学検査にも異常はなく、CRPも陰性であった。血清学検査では、血漿コルチゾールが13.5μg/dlの軽度高値、17-OHCSが8.3mg/日の軽度高値

を示した(Table 1と2)。

75g-OGTT検査：血糖の2時間値が215mg/dlであり、糖尿病型を示した(Table 3)。

血漿ACTHとコルチゾールの日内変動：血漿ACTH濃度は、8時、12時、16時および21時のすべての時刻で4.0pg/ml未満であり、測定感度以下であった。一方、血漿コルチゾール濃度は、9時が15.7μg/dl、21時が7.7μg/dlであり、正常の日内変動を示した(Table 3)。

デキサメタゾン抑制試験(1mg法)：ACTH値は、負荷前後で4.0pg/ml未満であった。コルチゾールは、負荷前が13.5μg/dl、負荷後が1.1μg/dlであり、抑制が認められた(Table 3)。

腹部MRI検査：副腎は腫大していなかった(Fig. 1)。

下垂体機能テスト(インスリン、LH-RH、およびTRH負荷テスト)：GH、LH、およびTSHの反応は良好であ

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Biochemistry			
Protein	(-)	T-Bil	0.8 mg/dl	Amy	93 IU/l
Glucose	(-)	GOT	16 IU/l	BUN	12 mg/dl
Occult blood	(-)	GPT	19 IU/l	Scr	0.5 mg/dl
Hematology		LDH	245 IU/l	Na	142 mEq/l
RBC	421×10 ⁴ /μl	TP	8.0 g/dl	K	4.2 mEq/l
Hb	13.6 g/dl	TC	216 mg/dl	Cl	102 mEq/l
Ht	38.7 %	TG	139 mg/dl	Serology	
WBC	8,400 /μl	ALP	142 IU/l	CRP	(-)
Plt	26.7×10 ⁴ /μl	γ-GTP	26 IU/l	ANA	(-)

Table 2. Endocrinological data (1)

Plasma			
Cortisol	13.8	(4.3-10.7)	μg/dl
Adrenaline	0.028	(<0.12)	ng/ml
Noradrenaline	0.242	(0.05-0.40)	ng/ml
Dopamine	0.01	(<0.20)	ng/dl
Serum			
T3	166.2	(80-200)	ng/dl
T4	12.7	(4.5-12.0)	μg/dl
TSH	0.2	(0.4-5.0)	μg/dl
Urine			
Adrenaline	9	(<15)	μg/day
Noradrenaline	92	(10-150)	μg/day
Dopamine	423	(100-700)	μg/day
17-OHCS	8.3	(2.4-5.8)	mg/day
17-KS	7.4	(3.3-13.8)	mg/day

() : normal range

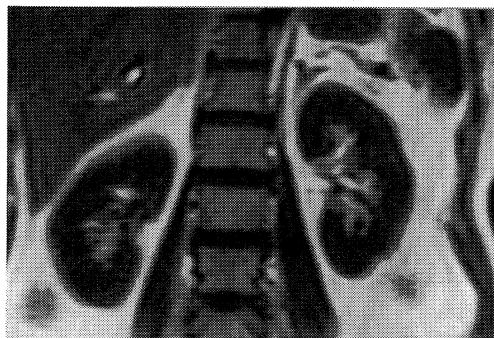


Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the abdomen.

Table 3. Endocrinological data (2)

75g-OGTT						
Item	0	30	60	90	120	180 min.
Blood suger (mg/dl)	102	172	226	254	215	134
Urinary suger (mg/dl)	8	9	23	310	560	26

Daily profile of plasma levels of ACTH and cortisol

Item	8 : 00	12 : 00	16 : 00	21 : 00
ACTH (pg/ml)	<4.0	<4.0	<4.0	<4.0
Cortisol (μ g/dl)	15.7	15.3	12.9	7.7

Pituitary function test

(Insulin, LH-RH and TRH loading test)

Item	0	30	60	90 min.
GH (ng/ml)	0.5	3.8	8.0	2.7
LH (mIU/ml)	8.9	25.8	48.8	101
TSH (μ U/ml)	0.2	1.7	1.0	0.7

Dexamethasone (1 mg) test

Item	Pre	Post
ACTH (pg/dl)	<4.0	<4.0
Cortisol (μ g/dl)	13.5	1.1

り、下垂体全葉ホルモン分泌能も ACTH 以外には異常がなかった (Table 3).

患者血漿のポリエチレングリコール (PEG) 処理による血漿 ACTH 濃度の変化: まず, 患者血漿 500 μ l に 25% PEG 水溶液を 500 μ l 加えて混合し, 30 分間インキュベーションした. その後に 3,000 rpm, 30 分間, 遠心分離し, 上清 200 μ l の ACTH 濃度を測定した. この上清の ACTH 濃度は, 正常域の 30.9 pg/dl であった. つまり, PEG 処理前には 4.0 pg/dl 未満であった患者の血漿 ACTH 濃度は, PEG 処理後に正常域まで上昇したことになる.

考 察

1. 血漿 ACTH 濃度の測定法

ACTH の測定法には, radioimmunoassay (RIA) 法と immunoradiometric assay (IRMA) 法がある. RIA 法は, ACTH の N 末端のみを認識するので, ACTH 以外の物質 (POMC: proopiomelanocortin, Pro ACTH など) も検出する. 一方, IRMA 法は, 2 点測定法が一般に用いられており, ACTH の N 末端と C 末端の 2 点を認識するので ACTH に特異性が高い. しかも, IRMA 法は, RIA 法に比して測定感度が 10 倍高く, 測定域が 4 倍

広いとされている⁵⁾. 上條ら⁶⁾ は RIA 法と IRMA 法の測定値には乖離があると報告しており, 上田ら⁷⁾ も ACTH 分泌不全症の患者では IRMA 法と RIA 法の測定値に差異があったと報告している. そこで本例では, RIA 法に比して高感度かつ特異性の高いと考えられる IRMA 法で血漿 ACTH 濃度を測定した.

2. 内因性および外因性の ACTH に対する自己抗体
抗 ACTH 抗体の出現に関する本邦での報告は少ない. 1981 年に橋本ら⁸⁾ は, 合成 ACTH でショック症状を呈した ACTH 単独欠損症患者の血中には抗 ACTH 抗体が検出されたと報告している. 1982 年に石丸ら⁹⁾ は, 副腎腺腫による Cushing 症候群患者で, 一側副腎摘出後に開始された合成 ACTH によって抗 ACTH 抗体が陽性になったと報告している. しかし, 内因性 ACTH に対する抗体が検出されたという報告は, 著者らの検索した範囲内には見当たらない.

本例は, 2 点 IRMA 法 (ビーズ固相法) では血漿 ACTH 濃度が低値であったが, 全身倦怠感, 悪心, 低血圧, 低血糖などの低 ACTH 血症による臨床症状を呈さなかった. そこで著者らは, ACTH の測定系には干渉するが, ACTH の活性には影響を及ぼさない物質が血中に存在するものと推測した. つまり, 内因性 ACTH の非活

性部位に結合する自己抗体の存在を疑ったのである。そこで、中川ら⁸⁾が抗体結合インスリンと遊離インスリンを分離するのに用いたポリエチレングリコール(PEG)を患者血漿に加え、PEG添加前後での血漿 ACTH 濃度を比較した。ACTH 値は、処理前には 4.0 pg/dl 未満の低濃度であったが、処理後には正常域の 30.9 pg/dl まで上昇した。つまり、患者血漿が PEG 処理で正常範囲の ACTH 濃度を示したことから、本例には内因性の ACTH に対する自己抗体が存在しているものと推測された。

結 語

ポリエチレングリコール処理で抗内因性 ACTH 抗体の存在が示唆された無症候性低 ACTH 血症の1例を経験した。無症候性低 ACTH 血症例では、抗内因性 ACTH 抗体の存在に留意する必要がある。

本論文の要旨は、第149回日本内科学会近畿地方会(1996年6月、奈良)において発表した。

文 献

- 1) Girard, J., Hirt, H. R., Buhler, U., Zachmann, M., Wick, H., Baumann, J. B. and Stabl, M.: Long term treatment with ACTH and allergenic properties of synthetic β 1-24 corticotrophin. *Helv. Paed. Acta.* 1: 46-55, 1971.
- 2) Glass, D., Nuki, G., and Daly, J. R.: Development of antibodies during long-term therapy with corticotrophin in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 30: 593-596, 1971.
- 3) 橋本浩三, 高谷泰正, 柚木 昌, 高原二郎, 大藤 真: 低血糖発作を主徴とし, 合成 ACTH(1-18 ACTH, 1-24 ACTH-Z)にショック症状を呈した ACTH-LPH 単独欠損症. *ホルモンと臨床.* 29(増刊): 27-31, 1981.
- 4) 石丸忠彦, 小松賢市, 森本勲夫, 和泉元衛, 宇佐利隆, 長瀧重信, 前田蓮十: ACTH 併用のステロイドホルモン離脱中に, 抗 ACTH 抗体と副腎不全をみた Cushing 症候群の1例. *ホルモンと臨床.* 30(増刊): 209-211, 1982.
- 5) Chard, T, 北川常廣, 藤原邦雄, 谷森英明: ラジオイムノアッセイ. 第1版, 東京化学同人, 東京, 93-113, 1990.
- 6) 上桂一, 川人由美子, 佐々木 茂, 関谷増夫, 斎藤定三, 佐藤美也子, 谷内 昭, 辰口治樹: Immunoradiometric assay および二抗体法 Radioimmunoassay による血漿 ACTH 濃度の比較検討. *医学と薬学* 23: 987-993, 1990.
- 7) 上田重彦, 岡本新悟, 細川彰子, 泉 由紀子, 塚本昇, 辻井 正: 脱毛と無月経を呈した ACTH 分泌不全症の19歳女性例. *代謝* 28: 61-65, 1991.
- 8) 中川昌一: インスリン抗体価の測定法. *Diabetes J.* 4: 39-41, 1976.