

症 例

## ACTH 単独欠損症の 1 例

中谷 均 北野 喜良 上条 賢介  
中川 道夫 古田 精市  
信州大学医学部第二内科学教室

### A CASE OF ISOLATED ACTH DEFICIENCY

Hitoshi NAKATANI, Kiyoshi KITANO, Kensuke KAMIJOH,  
Michio NAKAGAWA and Seichi FURUTA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

NAKATANI, H., KITANO, K., KAMIJOH, K., NAKAGAWA, M. and FURUTA, S. *A case of isolated ACTH deficiency*. Shinshu Med. J., 29: 455-461, 1981

A case of isolated ACTH deficiency with hypoglycemic attack was reported. A 36-year-old man developed fever and nausea, and he went to bed without meal in September 1979. Next day his family found him in comatose state with convulsion. He was examined and it was found that the coma was due to hypoglycemia. He was referred to our clinic. Physical examination revealed hypotension, emaciation, decrease of the axillary and pubic hair and slight anemia, but neither pigmentation nor edema. Plasma electrolytes and renal function tests were within normal ranges. X-ray of the sella turcica and EEG were normal. In the endocrinological test, resting levels of urine 17-OHCS, 17-KS, plasma cortisol and ACTH were abnormally low. ACTH-Z test (1 mg i.m., 7 days) showed a rise of urine 17-OHCS output. He had no response of urine 17-OHCS and plasma ACTH to Metopiron test. On TRH-test, the plasma levels of TSH and PRL were normal and on LH-RH test, LH and FSH were also normal. The arginine infusion test showed normal response in plasma HGH level. Plasma ADH level was slightly low, but water restriction test was normal.  $\beta$ -MSH examined in the insulin tolerance test and lysine-8-vasopressin test was no responses.  $\beta$ -MSH level had no change with ACTH. As he showed allergic reaction to ACTH-Z, hydrocortisone 20 mg/day was prescribed and he has been well on this regimen. As to the etiology of the ACTH deficiency in this case, however, it could not be determined whether the primary site of impairment is either in hypothalamus or in pituitary gland.

(Received for publication, March 20, 1981)

Key words ; ACTH 単独欠損症 (isolated ACTH deficiency)  
低血糖発作 (hypoglycemic attack)

はじめに

1954年, Steinberg ら<sup>1)</sup>により, ACTH 単独欠損症と思われる1例が報告されて以来, 諸外国でも報告例がふえているが, 本邦では1969年の熊原ら<sup>2)</sup>の報告以後, これまで40例の報告がある。今回我々は, 低血糖発作を主訴とした ACTH 単独欠損症を経験したので報告する。

症 例

症例: 36才, 男, 公務員。

主訴: 意識障害。

家族歴: 父, 糖尿病。

既往歴: 17才, 副鼻腔炎, 31才, 急性肝炎。

ステロイド療法の既往はなし。

現病歴: 昭和54年1月頃より脱力感・嗜眠傾向があり, 朝なかなかおきれない事が時々あった。昭和54年10月7日, 悪寒を伴う発熱・吐気があり, 食事をとらずに就床した。翌日, 昏睡状態で痙攣を伴っているところを家人に見つけられ, すぐ近医入院。低血糖を指摘され, ブドウ糖静注により, 数分後意識を回復した。その後, 同年11月末, 昭和55年1月20日にも, 昏睡状態となり, 某医より血糖 24mg/dl と, 低血糖を認められ, ブドウ糖を静注された。低血糖精査の為, 1月24日, 当科入院。尚, 経過中半年で, 体重減少 3 kg を認めた。

入院時現症: 身長167cm, 体重49kg, 体温36.3°C, 血圧94/54, 脈拍60/分整, 意識清明, 知能正常, 顔貌無表情, 皮膚乾燥, 色素沈着(-), 腋毛恥毛貧, 視力正常, 眼底・視野異常なし, 頸部リンパ節触知せず, 甲状腺腫(-), 胸部理学的所見異常なし, 腹部肝2横指触知, 脾・腎触知せず, 神経学的所見異常なし。

検査成績(表1): 軽度の貧血, 総コレステロール, 中性脂肪の低値を認める。電解質肝機能や腎機能の異常は認めない。又, 胸部レ線, ECG は正常。頭部レ線でトルコ鞍正常, 脳 CT scan 異常なし。副腎 scintigram で両側萎縮の像を認めた。腹部 angiography ERCP では, 異常所見を認めなかった。

内分泌機能検査

1) 下垂体副腎皮質機能検査成績

尿中 17-OHCS の基礎値は0.1~0.6mg/dayと低値, 午前8時の基礎値は, 血中 cortisol が 0.7μg/dl, 血中 ACTH が 13pg/ml 以下と低値であった(表1)。血中 ACTH と血中 cortisol の日内変動は表3のよ

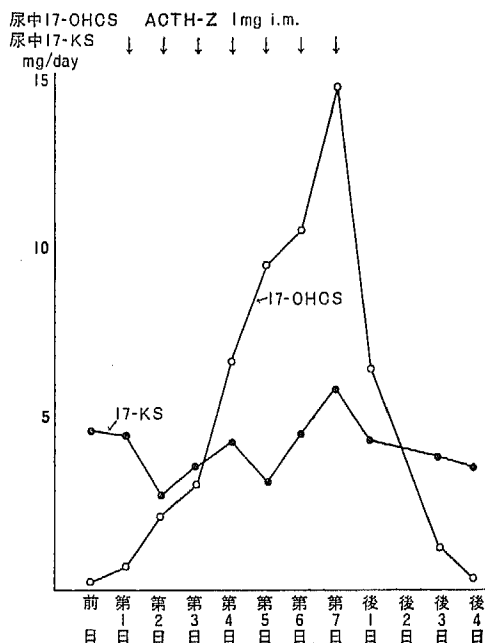


図1 ACTH-Z 試験 (1 mg 7日連続投与)

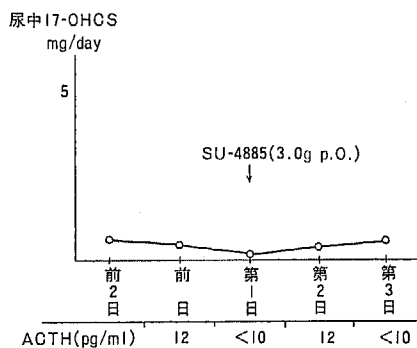


図2 Metopiron 試験

うに値は低値で変化なく消失していた。ACTH-Z 試験(合成 ACTH-Z 1 mg 3日連続投与)では, 投与開始より4日目に1日のみ, 尿中 17-OHCS が 5.1 mg/day と上昇を示したが, 他日は低反応であった。さらに, 反応をみるために負荷量を多くして, ACTH-Z試験(合成 ACTH-Z 1 mg 7日連続投与)(図1)をおこなった。結果は, 投与7日目に 14.3mg/day と最高値を示す遅延型の反応であり, 投与中止と共に再び低値に戻った。Metopiron 試験(図2)では,

## ACTH 単独欠損症

表1 入院時一般検査ならびに内分泌学的検査成績

Blood	RBC	384 × 10 <sup>4</sup>	Blood chemistry	
	Hb	11.4g/dl	T. P.	6.7g/dl
	Hct	33.3%		(alb. 57.9% α <sub>1</sub> -glo. 2.9%
	Platelet	19.4 × 10 <sup>4</sup>		α <sub>2</sub> -glo. 8.9% β-glo. 9.2%
	WBC	4,900		γ-glo. 21.1%)
		(baso. 1% eosi. 4%	Creatinine	1.0mg/dl
		band 15% seg. 42%	BUN	12mg/dl
		lymph. 34% mono. 4%)	T. chol.	110mg/dl
Urine	Specific gravity	1.021	T. G.	35mg/dl
	Protein (-)		Uric acid	2.9mg/dl
	Glucose (-)		GOT	40KU
	Sediments n. p.		GPT	18KU
Stool	Occult blood (-)		Al-phos.	48mIU
Serological data			T. bil.	0.5mg/dl
	ASLO	(-)	LDH	197mIU/l
	CRP	(-)	FBS	84mg/dl
	RA	(-)	Na	139mEq/l
	Throid test	(-)	K	4.1mEq/l
	Microsome test	(-)	Cl	106mEq/l
	Wa-R.	(-)	Ca	4.5mEq/l
	IgG	1,090mg/dl	P	3.0mg/dl
	IgM	81mg/dl	s-Fe	110μg/dl
	IgA	249mg/dl	Renal function test	
			PSP test	15min. : 33%
				total : 87%
			Creatinine clearance	
				95.7ml/min.
			ESR 10/1hr.	20/2hrs.
			Tuberculin-R.	17 × 14mm
Hormonal data			Urine 17-OHCS	2.7mg/day
Blood ACTH	<13pg/ml		17-KS	0.01mg/day
Cortisol	0.7μg/dl		Androsterone	0.49mg/day
Testosterone	11.9ng/ml		Etiocholanolone	0.39mg/day
Aldosterone	124pg/ml		DHEA	0.03mg/day
TSH	8.9μU/ml		Testosterone	31.9μg/day
LH	11.0mIU/ml		Aldosterone	2.42μg/day
FSH	5.5mIU/ml			
PRL	7.0ng/ml			
HGH	1.5ng/ml			
ADH	2.7pg/ml			
T <sub>3</sub>	1.06ng/ml			
T <sub>4</sub>	9.1μg/dl			
BMR	-20%			
Renin activity	2.7ng/ml/hr			
Adrenaline	0.01/ml			
Noradrenaline	0.49ng/ml			

表2 内分泌機能検査

Arginine 刺激試験 (Arginine 30g i. v.)								
	0'	15'	30'	60'	90'	120'		
H G H (ng/ml)	1.9	3.1	4.5	8.9	5.5	3.7		
B. S. (mg/dl)	77	78	75	70	77	78		
T R H 試験 (TRH 500g i. v.)								
	0'	15'	30'	60'	90'	120'		
T S H ( $\mu$ U/ml)	11.5	44.0	59.5	54.2	45.8	35.1		
P R L (ng/ml)	7.0	36.0	42.0	30.0	19.4	14.8		
LH-RH 試験 (LH-RH 100g i. m.)								
	0'	15'	30'	60'	90'	120'	180'	24hr
L H (mIU/ml)	9.1	23.0	51.0	51.0	44.0	39.0	28.0	10.0
F S H (mIU/ml)	4.2	5.6	7.7	8.3	7.7	8.4	7.6	5.1
50gOGTT								
	0'	30'	60'	90'	120'	180'		
B. S. (mg/dl)	84	110	80	88	83	50		
IRI ( $\mu$ U/ml)	1.4	30.9	9.0	8.7	17.2	5.1		
CPR (ng/ml)	0.2	3.1	1.6	1.3	1.8	0.7		
Diurnal variation of ACTH and Cortisol								
		ACTH (pg/ml)			Cortisol ( $\mu$ g/dl)			
A. M. 8:00		<13			1.9			
A. M. 12:00		19			1.3			
P. M. 4:00		13			1.6			
P. M. 10:00		<13			2.1			
Insulin 刺激試験 (R. I. 0.1U/kg i. v.)								
	0'	30'	60'	90'	120'			
B. S. (mg/dl)	91	28	36	45	52			
ACTH (pg/ml)	19	31	24	<13	<13			
$\beta$ -MSH (pg/ml)	53	<50	50	<50	<50			
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	2.4	2.3	1.8	1.7	2.1			
H G H (ng/ml)	1.4	1.5	9.2	11.2	9.8			
Lysine-8-Vasopressin 試験 (10 unit i. m.)								
	0'	30'	60'	90'	120'			
ACTH (pg/ml)	<13	<13	<13	17	<13			
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	1.7	1.4	1.4	1.5	1.7			
$\beta$ -MSH (pg/ml)	<50	<50	<50	<50	<50			

尿中 17-OHCS, 血中 ACTH の反応は認められなかった。Insulin 刺激試験 (以下 ITT), lysine-8-vasopressin 試験 (以下 LVP 試験) (表2) でも

ACTH の反応は認めなかった。

尿中 17-KS は, 基礎値1.2~2.1mg/day と低値であり, 合成 ACTH-Z 試験に対し反応を示さなかった。

## ACTH 単独欠損症

表3 ACTH 単独欠損症で ACTH,  $\beta$ -MSH 負荷試験の本邦報告例

(昭和55年10月現在)

		基礎値		Insulin 刺激試験		Lysine-8-Vasopressin 試験	
		ACTH	$\beta$ -MSH	ACTH	$\beta$ -MSH	ACTH	$\beta$ -MSH
1	塩之入 洋 日内会誌67.47.1978	<10	<20			<10	<20
2	高橋 文夫 日内会誌68.92.1979	16	<20	反応(-)	反応(-)		
3	白井 厚治 日内会誌68.97.1979	14	78		反応(-)		
4	宮田 省三 日内会誌68.98.1979	41	<20			220と増加	反応(-)
5	堀井 和臣 日内会誌69.83.1980	15.7	71	反応(-)	反応(-)		
6	広野 茂 日内会誌69.98.1980	✓	✓	反応(-)	反応(-)	反応(-)	反応(-)
7	本 症 例	<13	53	反応(-)	反応(-)	反応(-)	反応(-)

ACTH (pg/ml)       $\beta$ -MSH (pg/ml)

又、睪丸由来の性ホルモンである血中 testosterone は、11.58ng/ml、尿中 testosterone は、31.9 $\mu$ g/day と正常値である事より、adrenal androgen の分泌低下が推測された。

## 2) 下垂体甲状腺系機能検査成績

T<sub>3</sub> 1.06ng/ml、T<sub>4</sub> 9.1 $\mu$ g/dl、TSH 8.9 $\mu$ U/ml と基礎値は正常であり。TSH は TRH 試験(表2)で頂値 59.5 $\mu$ V/ml と若干の過剰反応を示した。

## 3) ゴナドトロピン検査成績

LH 11.0mIU/ml、FSH 5.5mIU/ml、PRL 7.0 ng/ml と基礎値は正常であり、LH、FSH は LH-RH 試験(表2)で正常反応を、PRL は TRH 試験(表2)で正常反応を示した。

## 4) 成長ホルモン検査成績

HGH 1.5ng/ml と基礎値は正常であり、arginine 負荷試験、ITT (表2)で正常反応を示した。

以上より、ACTH 以外の前葉ホルモンは正常～過剰反応である事より ACTH 単独欠損症と診断した。

## 5) その他のホルモン成績

ADH は、基礎値 2.7pg/ml と若干低値であったが、血漿浸透圧 286m Osm/kg、尿浸透圧 640m Osm/kg であり、水制限試験(6時間30分飲水制限法)をおこない、常に尿浸透圧>血漿浸透圧、尿浸透圧/血漿浸

透圧>2 と正常であり、ADH の分泌障害はないものと思われた。

$\beta$ -MSH は、ITT、LVP 試験(表2)で無反応であり、ACTH と同様に欠損しているものと思われた。50g OGTT (表3)では、血糖曲線は平坦、IRI、CPR は、正常反応を示した。

治療: 第110病日目より、合成 ACTH-Z 0.5mg を週2回筋注したが、尿中 17-OHCS が 2 mg/day 以下の値であり、又、ACTH-Z に対し発疹、掻痒感もみられるようになったため、第172病日目より、hydrocortisone 20mg/day 投与に変更。脱力感はまったく消失し、尿中 17-OHCS も 4 mg/day 以上の正常値が保たれ、諸症状の改善がみられた。

## 考 察

本症例は低血糖による意識障害を主訴として来院。初め insulinoma を疑い、50gOGTT、tolubutamide 試験、腹部 angiography、ERCP 等施行したが、異常所見は認められなかった。各種内分泌検査より、尿中 17-OHCS、尿中 17-KS、血中 cortisol の基礎値が低値であり、副腎皮質機能の低下が認められた。さらに、血中 ACTH も低く、ACTH と cortisol の日内変動が消失している事より、続発性副腎皮質不

全が疑われた。副腎皮質刺激試験をおこない、ACTH-Z 1 mg 3日連続投与では、1日のみ尿中 17-OHCS の反応がみられたので、負荷量を多くして、ACTH-Z 1 mg 7日連続投与をおこない、尿中 17-OHCS は遅延型の反応を示した。Metopiron 試験で、尿中 17-OHCS、血中 ACTH が無反応である事より、副腎皮質機能は正常に保たれているが、下垂体前葉より分泌される ACTH が欠損している事が認められた。ほかの下垂体前葉ホルモン HGH, TSH, PRL, FSH, LH は、負荷試験によりいづれも反応を認めた。尚、ADH は、基礎値は若干低値であったが、水制限試験で浸透圧低下を認めず、分泌障害はないと思われた。β-MSH は、ITT, LVP 試験で無反応であり、ACTH と共に欠損していると結論した。

以上より、ACTH 以外の下垂体前葉ホルモンが正常であり、ACTH の分泌不全による続発性副腎皮質機能低下と考えられ、ACTH 単独欠損症と診断した。

ACTH 単独欠損症は、1954年 Steinberg<sup>1)</sup>が、50才の女性例を報告したのが最初である。本邦においては、熊原ら<sup>2)</sup>が、1969年、45才の男性例を報告して以来、本例を含めて40例の報告がある。

ACTH 単独欠損症の診断基準<sup>3)</sup>は、①臨床的に副腎皮質機能低下症を呈すること、②ACTH の連続投与に尿中 17-OHCS, 17-KS, 血中 cortisol の増加反応が見られること、③ Metopiron 試験で、尿中 17-OHCS, 17-KS, 血中 ACTH の増加反応が見られないこと、④血中 ACTH は低値で insulin 刺激試験, lysin-8-vasopressin 試験でも cortisol と同様に上昇が見られないこと、⑤ACTH, MSH 以外の下垂体前葉ホルモンはそれぞれの刺激試験で正常反応を示すこと、である。本症例は、これらの項目のすべてを充たしていた。

ACTH 単独欠損症の臨床症状として、全身倦怠感、食欲不振、嘔気嘔吐、脱力感、体重減少、低血圧、低血糖、低 Na 血症、無月経、腋毛恥毛の脱落等が認められている。これらの症状は、glucocorticoid と androgen の欠乏状態により、あらわれるものである。本症例では、低血糖、体重減少、脱力感、腋毛恥毛の減少を認めている。

ACTH は、視床下部から分泌される corticotropin releasing factor (CRF) によって調節されている。したがって、ACTH 単独欠損症では、視床下部、下垂体のいづれに原因があってもおこり得る。視床下部障害では、CRF 産生ニューロンの低形成、CRF の合

成障害、CRF の分泌機序の障害、生物活性のない CRF の合成などが考えられる。下垂体障害時の ACTH 分泌異常に関しても同様の事がいえ、抗 ACTH 抗体の産生も考えられている。しかし現在のところ、どちらの障害で生ずるかは不明である。CRF による負荷試験ができれば鑑別可能と思われるが、CRF の合成がなされていない現在、負荷試験として、視床下部を刺激する ITT と、下垂体に直接働くといわれる LVP 試験がおこなわれる。本例において、両試験をおこない反応をみたが、ACTH, β-MSH は、低～無反応であり、鑑別はできなかった。なお、外国例で、急性間歇性ポルフィリン症に ACTH 単独欠損症の合併症<sup>4)</sup>が報告されており、視床下部障害が示唆されている。

Perkoff ら<sup>5)</sup>の報告例では、病理所見で視床下部に異常は認められないが、下垂体で好塩基細胞が消失しており、ACTH 欠損が好塩基細胞の減少が原因であろうと推測している。

本邦文献上において、ACTH, β-MSH の負荷試験をおこなった例は、本例を含めて7例(表3)あり、いずれも基礎値は低値であり、負荷試験でも無反応である。1例(宮田例)において LVP 試験で ACTH の反応があり、この例では下垂体の ACTH 分泌機能が一部保たれている可能性がある。Nichols ら<sup>6)</sup>は ACTH-LPH 欠損例を報告しており、ITT, LVP 試験で ACTH, 3-MSH いずれも平行して低値であり、視床下部、下垂体、どちらかが原因であるとしている。一般に、ACTH と β-lipotropin (β-LPH) は、共通の前駆体から由来するペプチドであり、β-MSH は β-LPH 抽出過程で生ずる人工的な分解産物と考えられるようになっている<sup>7)</sup>。それ故、ACTH と β-MSH が共に低反応であるという事は、ACTH と β-MSH の共通の前駆体の産生低下が推測される。

ACTH 単独欠損症の中で色素沈着を伴う例が報告されている<sup>8)-10)</sup>。これらの例で、ACTH, β-MSH の測定がなされていないので、β-MSH の関与については不明である。

近年、ACTH 単独欠損症に甲状腺機能低下例<sup>11)</sup>、精神症状を伴う例<sup>12)</sup>、低 Na 血症をきたした例<sup>13)</sup>、糖尿病を合併する例<sup>14)</sup>が報告されている。甲状腺機能低下例について、最近橋本ら<sup>15)</sup>が考察を加えており、23例の TRH 試験施行例中10例に TSH の過剰反応が認められ、そのうち7例に原発性甲状腺機能低下例が合併していることがわかり、下垂体副腎機能の低下

## ACTH 単独欠損症

状態では、甲状腺ホルモンの低下は、生体にとってむしろ合目的であり、ACTH-cortisol の低下が、直接または何かを介して、甲状腺ホルモンの合成分泌を抑制する可能性があると推測している。本症例でも、TRH 試験で TSH の若干の過剰反応を認めた。しかし  $T_3$ ,  $T_4$  は正常であり、甲状腺機能は抑制されていないと思われた。

ACTH 単独欠損症の治療は、原因が不明である現在、ホルモン補充療法がおこなわれており、ACTH の補充と hydrocortisone の投与とがある。通常は、hydrocortisone を臨床症状に合わせて、10~30mg/day 投与する。本症例においても、1カ月間、合成 ACTH-Z の筋注投与をおこなったが、尿中 17-OHCS

の回復が悪く、アレルギー反応を認めた為、hydrocortisone 20mg/day 投与に変更して諸症状の改善が認められた。

### 結 語

低血糖発作を主訴とし、精査の結果 ACTH 単独欠損症であり、同時に  $\beta$ -MSH も欠損していると思われた1例を、文献的考察を加えて、報告した。

$\beta$ -MSH の測定をして頂きました国立ガンセンター内分泌部部長 阿部 薫先生に感謝します。

本論文の要旨は、第67回日本内科学会信越地方会にて発表した。

### 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 : 1519-1529, 1954
- 2) 熊原雄一, 宮井 潔, 岡田義昭 : 単一前葉ホルモン欠損症. *臨科学*, 5 : 28-37, 1969
- 3) 西里弘二, 吉永 馨 : ACTH 単独欠損症. *総臨*, 27 : 2954-2960, 1978
- 4) Waxman, A. D., Berk, P. D., Schalch, D. and Tschudy, D. P. : Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency in acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med*, 70 : 317-323, 1969
- 5) Perkoff, G. T., Eiknes, K., Carnes, W. H. and Tyler, F. H. : Selective hypopituitarism with deficiency of anterior pituitary basophils : A case report. *J Clin Endocrinol Metab*, 20 : 1269-1279, 1960
- 6) Nichols, M. L., Brown, R. D., Granville, G. E., Cunningham, G. R., Tanaka, K. and Orch, D. N. : Isolated deficiency of adrenocorticotropin (ACTH) and lipotropins (LPHS). *J Clin Endocrinol Metab*, 47 : 84-91, 1978
- 7) 田中雅博, 阿部 薫 : 色素胞刺激ホルモン. *生化学実験講座*, 16 : 593-602, 1977
- 8) 広野 茂, 奥田雅好 : ACTH 単独欠損症の1例. *日内会誌*, 64 : 609, 1975
- 9) 岡山敏賢 : Isolated ACTH deficiency の1例. *日内会誌*, 65 : 395, 1976
- 10) 細島弘行, 能登康夫, 日置長夫 : ACTH 単独欠損症の1例. *診断と治療*, 67 : 1375-1379, 1979
- 11) Yamamoto, T., Ogihara, T., Miyai, K., Kumahara, Y. and Hirata, Y. : Co-existent primary hypothyroidism and isolated ACTH deficiency. *Acta Endocrinol*, 82 : 467-474, 1976
- 12) 西谷博一, 湯地重壬 : 精神症状を伴った ACTH 単独欠損症の1例. *日臨*, 36 : 3016-3021, 1978
- 13) 塩之入洋, 義井 譲, 加藤 孝, 西郡克郎, 二瓶東洋, 近藤 潔, 野田和正, 金子好宏 : 低ナトリウム血症を呈し anti diuretic hormone (ADH) 分泌異常を伴った ACTH 単独欠損症の1例. *日内会誌*, 67 : 47-55, 1978
- 14) 小島 至, 山田義直, 小泉博史, 倉島篤行, 鈴木健世, 高柳 新, 工藤翔二, 子島一郎 : 糖尿病を合併し、感染を契機に Adrenal Crisis を起こした ACTH 単独欠損症の1例. *内科*, 42 : 166-169, 1978
- 15) 橋本浩三, 高原二郎, 大藤 真 : 本邦における ACTH 単独欠損症——特に原発性甲状腺機能低下症との合併について. *医学のあゆみ*, 115 : 201-205, 1980

(56. 3. 20受稿)