

内科的精査にて診断がつかず男性更年期外来を 受診した ACTH 単独欠損症の 1 例

佐藤 嘉一, 丹田 均, 加藤 修爾, 大西 茂樹
中嶋 久雄, 新田 俊一, 赤樫 圭吾, 半澤 辰夫
三樹会病院

ISOLATED ACTH DEFICIENCY IN A LATE ONSET OF HYPOGONADISM (LOH) CLINIC, NOT DIAGNOSED BY EXAMINATIONS IN INTERNAL MEDICINE: A CASE REPORT

Yoshikazu SATO, Hitoshi TANDA, Shuji KATO, Shigeki OHNISHI,
Hisao NAKAJIMA, Toshikazu NITTA, Keigo AKAGASHI and Tatsuo HANZAWA
The Sanjukai Hospital

We present a case of isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency (IAD) in a late onset hypogonadism (LOH) clinic, not diagnosed by examinations in internal medicine. A 54-year-old man showed body weight loss with severe appetite loss, general malaise and hypotension. He visited our clinic for a checkup for LOH after general examinations in internal medicine. His hormonal examination showed undetectable ACTH and cortisol levels. However, the values of other pituitary hormones and testosterone were normal. A load test for anterior pituitary hormone (CRH+TRH+LHRH+GRH test) revealed that the ACTH-cortisol system showed no response although the other pituitary hormones responded. These findings confirmed the diagnosis of isolated ACTH deficiency. Administration of hydrocortisone dramatically improved his symptoms. Symptoms of IAD are similar to those of LOH syndrome and depression. Thus, we should consider IAD as one of the differential diagnoses in LOH clinics.

(Hinyokika Kiyo 54 : 573-575, 2008)

Key words : Isolated ACTH deficiency, LOH clinic

緒 言

男性更年期外来には、種々の症状を主訴に多様な患者が受診する¹⁻³⁾。抑うつ症状、倦怠感などを主訴に受診する患者が多い。食欲不振による著明な体重減少、倦怠感および低血圧を主訴に、内科的精査では診断がつかず、男性更年期外来を受診した ACTH 単独欠損症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：54歳，男性

主訴：著明な食欲低下（2 カ月で 7 kg の体重減少）、倦怠感、低血圧（収縮期 90～70 mmHg）

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：2007年4月中旬より食欲低下、倦怠感を自覚した。それらに伴い体重減少を認め、同年5月に総合病院を受診した。消化器科・循環器科にて入院による精査を行い、低血圧を認めた。しかし腹部画像診断・消化管内視鏡・循環器検査・一般採血・内分泌検査として甲状腺機能に異常を認めなかった。循環器科

医師より、低血圧に対し昇圧剤投与されるも、低血圧の改善を認めなかった。同担当医より心療内科受診を勧められる。心療内科にてうつ病の診断を受け抗うつ薬投与されるも、症状改善せず2007年6月男性更年期障害を疑い、精査のため当院受診となる。

受診時現象：受診時血圧は 90/70 mmHg、食欲低下、倦怠感は継続しており、症状出現の4月からの2カ月間で 7 kg の体重減少を認めていた。Aging Male Symptom (AMS) スコア³⁾ 17点と Late-onset hypogonadism (LOH) 様症状は明らかではなく、大うつ病の診断として Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) を用いた問診では、うつ症状を認めなかった。

血液検査所見：LOH 症候群の検査のため、testosterone 値の測定および症状より副腎不全を疑い ACTH, cortisol を測定した。ACTH < 5 pg/ml, cortisol < 1.0 μg/dl とともに感度以下の低値であった。総 testosterone 値 4.33 ng/ml、遊離 testosterone 値 5.6 pg/ml と遊離 testosterone 値の低下を認めるものの、testosterone 値はほぼ正常と考えられた。また同時に測定した PRL 38.2 ng/ml が高値を認めた。一

Table 1. Results of hormonal and laboratory findings

Cortisol $\mu\text{g/dl}$	<1.0	(4.3-23.3)
ACTH pg/ml	<5	(7-56)
LH mIU/ml	6.8	(1.7-8.6)
FSH mIU/ml	2.5	(1.5-12.4)
PRL ng/ml	38.2	(1.5-9.7)
TSH $\mu\text{U/ml}$	1.17	(0.38-3.64)
GH ng/ml	0.15	(0.0-6.4)
Total T ng/ml	4.33	(2.01-7.50)*
Free-T pg/m	5.6	(6.9-18.4)**
Na mEq/l	133	(137-147)
K mEq/l	4.6	(3.5-5.0)
Cl mEq/l	96	(98-108)
総蛋白 g/dl	6.0	(6.7-8.3)
血糖 mg/dl	105	(60-110)
WBC $/\mu\text{l}$	3,500	(4,000-8,000)
RBC $\times 10^4/\mu\text{l}$	345	(410-540)
Hg g/dl	10.8	(14.0-18.0)
Ht %	31.3	(39.0-50.0)

(): 施設内基準値. *: 文献 3 による. **: 文献 3 による 50 歳代の基準値.

般血液生化学検査では, Na が 133 mEq/dl と低値を示し, 低蛋白および貧血傾向を示していた (Table 1).

ACTH, cortisol の再検および他の下垂体前葉ホルモンの採血を行うとともに, まず下垂体腫瘍を疑い脳外科にて MRI を施行した. 再検査においても ACTH, cortisol は感度以下であり, 他の下垂体前葉ホルモンにおいても異常を認めず, MRI 検査において下垂体・脳実質に異常を認めなかった. これらの所見より ACTH 単独欠損症と判断, hydrocortisone の補充を開始し, 補充後より著明な症状の改善を認めた. Hydrocortisone の投与量は 75 mg/日より始め, 以後漸減した. 症状が安定した後, 確定診断のため, 下垂体前葉負荷試験 (CRH+TRH+LHRH+GRH test) を行った. ACTH-Cortisol 系以外は, 正常反応を認め ACTH 単独欠損症と診断した (Table 2). 現在, steroid 補充による耐糖能障害などの内科的管理

Table 2. Results of a load test for anterior pituitary hormones (CRH+TRH+LHRH+GRH test)

負荷前値	30分	60分	90分	120分
ACTH pg/ml <5 (7-56)	6	<5	<5	5
Cortisol $\mu\text{g/dl}$ 7.3 (4.3-23.3)	5.4	4.1	3.5	2.4
GH ng/ml 0.16 (0.0-6.4)	23	15.4	11.8	8.47
TSH $\mu\text{U/ml}$ 1.08 (0.38-3.64)	10.94	10.57	8.13	6.78
PRL ng/ml 2.8 (1.5-9.7)	36.1	27.7	18.5	10.8
LH mIU/ml 5.7 (1.7-8.6)	18.5	19.9	18.7	16.8
FSH mIU/ml 8.7 (1.5-12.4)	10.8	12	12.2	12.2

(): 施設内基準値

も考慮し, 代謝内分泌内科にて補充を継続中である. 治療前に認められた電解質異常, 低蛋白, 貧血傾向も改善し, 治療開始後 6 カ月後の現在, hydrocortisone 10 mg/日にて, 症状および副作用は認めていない.

考 案

ACTH 単独欠損症は, 下垂体の ACTH 産生細胞が障害されて ACTH 産生・分泌が低下する結果, 二次性副腎皮質機能低下症をきたす疾患である⁴⁻⁷⁾. 1969~1991年の間に241例が報告されており⁸⁾, 以前はきわめて稀な疾患と考えられていたが, 疾患概念および内分泌検査の普及によりその後も報告が続いている.

本疾患の原因として, 新生児発症のものには遺伝素因が, 50~60歳代にピークが認められる後天性のものには動脈硬化や自己免疫機序の関与が推測されている. 頻度は後天性のものが多くとされている. 原発性甲状腺機能低下症や橋本病を合併する頻度が高いこと, 抗サイログロブリン抗体, 抗下垂体抗体などの陽性率が高いことなどの所見は, 自己免疫疾患との関連が強いことを示唆している⁹⁻¹¹⁾. 下垂体リンパ球浸潤や選択的 ACTH 分泌細胞の減少などの組織学的な所見から, リンパ球性下垂体前葉炎と類似する疾患と推測されている⁶⁾.

本疾患が疑われたならば, 総合的な下垂体機能検査が必要となる⁹⁾. 他の下垂体前葉ホルモンの基礎値に関しては, cortisol の分泌不全による二次的影響などにより, 異常も認められている. 橋本らの報告では甲状腺刺激ホルモンの高値が43.4%, 本症例でも認められた PRL の高値が26%, gonadotropin の高値が15%で認められている⁸⁾. 本症例では治療前の基礎値で PRL は高値を示していたが, 治療開始後正常化しており, cortisol 低下による二次的な影響と考えられた. 本症例でも認められた低 Na 血症は cortisol 低下による糸球体濾過量の低下や抗利尿ホルモン (ADH) 分泌の非抑制により生ずるものと考えられている. 確定診断のため下垂体前葉負荷試験 (CRH+TRH+LHRH+GRH test) を行い, 反応低下が ACTH のみに認められれば, 本疾患と考えられる. 本症例では負荷テストでは ACTH 以外は正常反応であったが, 無・低反応や過大反応を示す症例も報告されている. また負荷試験の前には MRI などの下垂体の画像検査を行っておくのが望ましい. 大きな下垂体腫瘍が存在した場合, 負荷試験により, いわゆる下垂体卒中が生ずる危険性もある¹²⁾.

治療は継続的な glucocorticoid 補充を要するが, 適切に補充が行われれば, 一般に予後は良好とされている. Cortisol の補充量は, 症状の改善かつ医原性の Cushing 症候群をきたさないことが指標になる⁵⁻⁷⁾.

この疾患では, 全身倦怠感, 食欲不振, 精神症状などの不定愁訴が主症状である. これらの症状に低 Na 血症・低血糖症状および低血圧などの検査・臨床所見が加わり発見されることが多い⁵⁻⁷⁾. 男性更年期外来を受診する症例は, LOH 症候群のみならず, 約半数近くはうつ病や気分変調症などである¹⁻³⁾. そのため男性更年期外来へ受診する患者においては, 全身倦怠感, 食欲不振, うつ症状などは最も多く認められる主訴であり¹⁾, これらの症状が男性更年期障害の主症状として一般的にも認知されつつある. そのため, このような症状を有する, 本疾患や悪性疾患を含む多様な症例が男性更年期障害を疑い, 今後も同外来へ受診する可能性があるものと思われる. 男性更年期外来を担当する医師はこの点にも留意が必要である. 本疾患の報告は増加してきており, 高齢者での報告もある. 男性更年期外来における患者の鑑別診断上, 考慮すべき疾患の1つと考えられた. 特にうつ病症例では通常認められない程の著明な食欲低下, 血圧低下に電解質異常などの血液検査所見を伴った場合, 注意が必要と思われる.

結 語

著明な体重減少, 倦怠感および低血圧を主訴に男性更年期外来を受診した ACTH 単独欠損症の1例を報告した.

文 献

- 1) 佐藤嘉一, 加藤修爾, 大西茂樹, ほか: 男性更年期外来受診患者の自覚症状および内分泌所見の分析. 日泌尿会誌 **95**: 8-16, 2004
- 2) Sato Y, Tanda H, Kato S, et al.: Prevalence of

major depressive disorder in self-referred patients in a late onset hypogonadism clinic. *Int J Impot Res* **19**: 407-410, 2007

- 3) 加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き: 日本泌尿器科学会, 日本 Men's Health 医学会, LOH 症候群診療ガイドライン検討ワーキング委員会編. じほう, 東京, 2007
- 4) Steinberg A, Shechter FR, Segal HI: True pituitary Addison's disease, a pituitary unitropic deficiency; fifteen-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* **14**: 1519-1529, 1954
- 5) 二川原 健, 須田俊宏: ACTH 単独欠損症. 日臨別冊 (内分泌症候群 I), 58-62, 2006
- 6) 橋本浩三: ACTH 単独欠損症. 内分泌糖尿病 **1**: 103-111, 1995
- 7) 石橋みゆき: 下垂体前葉機能低下症. 臨床医 **20**: 1030-1036, 1994
- 8) 橋本浩三, 西岡達矢, 伊予田孝一郎, ほか: 本邦 ACTH 単独欠損症に於ける TSH, Prolactin の過剰反応性および GH の低反応性に関する検討. 日内分泌会誌 **68**: 1096-1111, 1992
- 9) 橋本浩三: 下垂体機能低下症の診断と治療. 日内会誌 **94**: 479-484, 2005
- 10) Miller MJ and Horst TV: Isolated ACTH deficiency and primary hypothyroidism. *Acta Endocrinol* **99**: 573-576, 1982
- 11) Kojima I, Nejima I and Ogata E: Isolated adrenocorticotropin deficiency associated with polyglandular failure. *J Clin Endocrinol Metab* **54**: 182-186, 1982
- 12) Matsuura I, Saeki N, Kubota M, et al.: Infarction followed by hemorrhage in pituitary adenoma due to endocrine stimulation test. *Endocrinol Jpn* **48**: 493-498, 2001

(Received on February 12, 2008)

(Accepted on March 15, 2008/)