

臨床

低ナトリウム血症を契機として発見されempty sellaを伴ったadrenocorticotrophic hormone (ACTH) 単独欠損症の1例

氷見市民病院内科

中川 淳[◇] 西野逸男 中村保雄 蜂谷春雄 山田隆千 積良 愚

氷見市民病院脳神経外科 江守 巧

金沢大学医学部第二内科 中林 肇 川東正範 竹田亮祐

概要 症例は56才, 男性. 54才時より食欲不振が出現, 昭和59年, 低Na血症にて入院. 昭和60年4月より悪心, 嘔吐出現し当科紹介. 血清Naの最低値は105mEq/l. 血中コルチゾール, 尿中17-OHCSの著しい基礎低値. 血漿ACTH基礎値は測定感度以下で, インスリン低血糖, L-8-V, CRFに無反応. 他の下垂体前葉ホルモン正常. ACTH単独欠損症と診断, 画像診断上empty sellaが確認された. 低Na血症下のACTH-Z負荷にてコルチゾール, 17-OHCSは増加し, 自由水クリアランスは $-0.85 \sim -0.95$ ml/分よりほぼ0に至り, 低Na血症は改善, ADHは $1.4 \rightarrow 0.5$ pg/mlと低下した. 本例の低Na血症にはグルココルチコイド欠乏を基にSIADH様病態の関与が示唆された. (日内会誌76:1856~1861, 1987)

緒言

下垂体前葉機能低下症によるグルココルチコイド(GC)欠乏状態に, しばしば低Na血症が伴うことが知られており, この機序に抗利尿ホルモン(ADH)が関与するか否かが従来より議論されている¹⁾. 近年我が国でも, 汎下垂体前葉機能低下症^{2)~4)}あるいはACTH単独欠損症⁵⁾⁶⁾において, 低Na血症を呈し, ADH分泌異常を認めた臨床報告は少なからずある. しかしその低Na血症の極期にADH分泌異常とコルチゾールレベルの関連を検討した報告はない.

さらに, 近年ACTH単独欠損症例の報告は増加しているが, 本症の成因はなお不明である. ACTH単独欠損症に慢性甲状腺炎あるいは多発性内分泌不全症を合併する症例が存在する事実よ

り, 本症の成立に何らかの自己免疫性機序が関与することが示唆されるが, 一方, 形態学的にはempty sellaを伴う本症例にも興味を寄せられている⁷⁾.

今回我々は, 著明な低Na血症を契機に発見, 診断に至ったACTH単独欠損症例において, empty sellaを伴うことを見出した. さらに本症例にみられた低Na血症がACTH-Z負荷により速やかに改善し, その際に興味あるADH分泌動態を認めたので報告する.

症例

患者: 56才, 男性. 建設業.

主訴: 悪心, 嘔吐.

家族歴: 父が心筋梗塞で死亡, 母は高血圧を有し脳卒中で死亡, 兄に高血圧.

[昭和60年9月1日, 第128回北陸地方会推薦]

A case of isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency associated with severe hyponatremia and an empty sella

Atsushi NAKAGAWA, Itsuo NISHINO, Yasuo NAKAMURA, Haruo HACHIYA, Takayuki YAMADA, Gu TSUMURA and *Takumi EMORI, Department of Internal Medicine and *Department of Neurosurgery, Himi Municipal Hospital

Hajime NAKABAYASHI, Masanori KAWATO, Ryoyu TAKEDA, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa

既往歴： 42才より高血圧にて加療中。

現病歴： 患者は建設業の現場監督として強度の肉体労働を行ってきたが、昭和58年10月（54才）肺炎罹患後から食欲不振、全身倦怠が続くようになり、休職していた。昭和59年4月、感冒様症状に引続き悪心、嘔吐出現、次第に傾眠傾向を呈し某病院入院となった。その際、血清Na 106 mEq/lにも及ぶ低Na血症を認めたが、食塩補給による改善を契機に患者は自己退院した。その後、全身倦怠感、食欲不振にて近医入退院を繰り返していたが、昭和60年4月下旬より再び悪心、嘔吐出現し、同5月8日当科へ紹介され入院となる。この間、約16カ月間に約11kgの体重減少を認めている。

入院時身体所見： 身長163cm、体重44kg。血圧140/80mmHg、脈拍70/分、整。体温37.2℃。意識清明で、顔貌は軽度無欲状。皮膚、口腔内に色素沈着はなく、体毛正常。咽頭発赤を認める以外、頸部、胸部、腹部には特記すべき異常なし。また、視力視野を含め神経学的所見に異常を認めなかった。

入院時一般検査成績(表1)： 血沈は1時間値39mm、2時間値76mmと軽度亢進、CRP弱陽性で、これらの異常は身体所見とも考え合わせ急性上気道炎によるものと判断された。軽度の正色素性正球性貧血を認め、血清電解質ではNa 128 mEq/l、Cl 87mEq/lの低値を認めたが、K、BUN、クレアチニン値は正常。動脈血ガス分析にて異常を認めず、24時間クレアチニンクリアランスは正常であった。空腹時血糖は63mg/dlと低値を示したが、翌朝には81mg/dlであった。胸部X線写真および心電図に異常を認めなかった。

入院後経過と内分泌学的検査： 入院後、悪心、嘔吐より消化器疾患の存在を疑われ、metoclopramide 1日1回10mgの静脈内投与とNa 65 mEqを含む1日500mlの輸液が連日行なわれた。しかし悪心、嘔吐は次第に増強し、同時に血清Na値は入院第6病日には105mEq/lにまで低下した。

この時点にて内分泌学的異常が疑われ、各種検

表1. 入院時一般検査成績

Urine: n.p. Feces: n.p.	A/G	1.2
ESR: 39 1h, 76 2h	T Bil	0.5 mg/dl
Blood:	GOT	59 IU/l
WBC 9,300 /cmm	GPT	20 IU/l
Band 5%	LDH	293 IU/l
Seg 62%	Na	128 mEq/l
Eosino 3%	K	4.5 mEq/l
Lymph 23%	Cl	87 mEq/l
Mono 7%	Ca	4.1 mEq/l
RBC 389×10 ⁴ /cmm	P	3.7 mg/dl
Hb 12.2 g/dl	BUN	13 mg/dl
Ht 38%	Cr	0.6 mg/dl
Plts 51.8×10 ⁴ /cmm	UA	1.6 mg/dl
Serological Tests:	T Chol	141 mg/dl
CRP (+)	FBS	63 mg/dl
RA (-)	Gas Analysis:	
Renal Function:	pH	7.48
CCr 87-97 ml/min	PCO ₂	33 mmHg
Blood Chemistry:	PO ₂	107 mmHg
T Prot 6.9 g/dl	HCO ₃	24 mmol/l

表2. 内分泌検査基礎値

Thyroid:	Pituitary:	
T ₃ 105 ng/dl	LH	11.9 mIU/ml
T ₄ 11.8 μg/dl	FSH	4.9 mIU/ml
free T ₄ 1.1 ng/dl	TSH	5.5 μU/ml
Thyroid t. (-)	PRL	119.3 ng/ml
Microsome t. (-)	HGH	3.1 ng/ml
Adrenal:	ACTH	<20 pg/ml
Cortisol <1.0 μg/dl	ADH	0.8 pg/ml
Aldosterone 34.9 pg/ml	(s-Na)	105 mEq/l
PRA <0.15 ng/ml/h	(s-Osm)	221 mOsm/kg
u-17-OHCS 0.6-0.7 mg/d		
u-17-KS 1.7-2.7 mg/d		

索が開始された。ホルモン基礎値を表2に示す。甲状腺ホルモン系正常、副腎系では血中コルチゾール、尿中17-OHCS、17-KSはいずれも著しい低値を示した。血漿レニン活性は低値を示したが、血中アルドステロンは正常下限であった。下垂体系ではACTHは測定感度以下であった。PRL高値は前日まで投与されていたmetoclopramideによるものと考えられた。逆相C₁₈シリカカラムを用いたradioimmunoassayによる血漿ADH濃度(正常値0.3~4.2pg/ml: 三菱油化)⁸⁾は、著しい低Na、低浸透圧血症にもかかわらず0.8pg/mlと抑制されてはいなかった。低Na血症改善後実施され

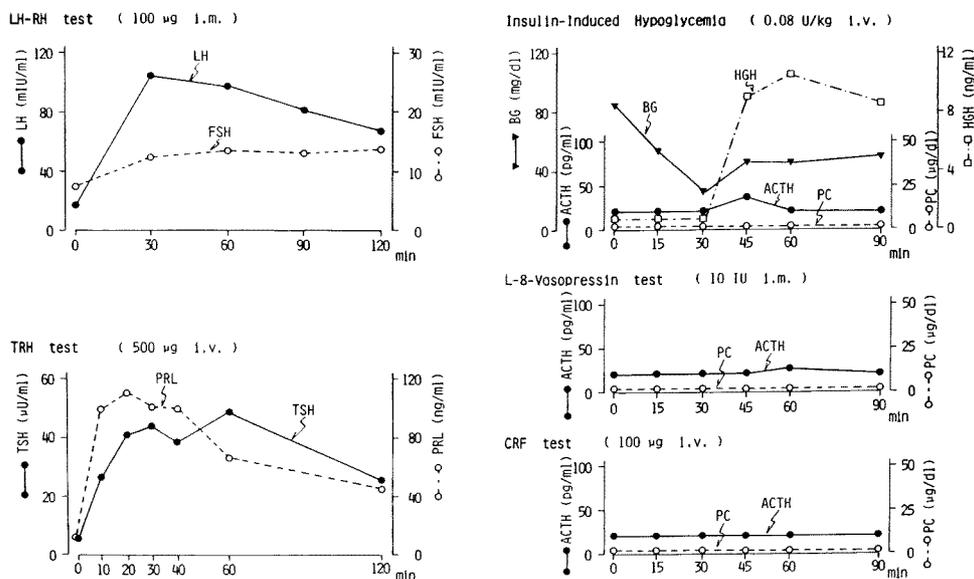


図1. 各種下垂体機能検査. なおBG:血糖, PC:血漿コルチゾール, PRL:プロラクチン, GHG:成長ホルモンを示す.

た下垂体刺激試験の結果を図1に示す. LH-RH試験に対しLH, FSHはともに正常反応, TRH試験に対しTSH, PRLは正常基礎値より軽度過大反応を呈した. インスリン低血糖に対し成長ホルモンは正常反応, ACTH, コルチゾールはインスリン低血糖, リジン-8-バズプレッシン負荷, corticotropin releasing factor (CRF) 負荷のいずれに対しても低値無反応であった.

当初, 本例では著明な低Na血症と身体所見より続発性副腎機能不全が疑われた. そこで低Na血症下にACTH-Z試験を行ない血清Na値のすみやかな改善を得た(図2). すなわち, 合成 α 1-24 ACTH-Z 0.5mgを1日2回2日間筋注により, 尿中17-OHCSは負荷前0.6~0.7mg/日より負荷後20mg/日へと増加し, 血漿コルチゾールも1.4 μ g/dlより41.9 μ g/dlへと上昇した. またアルドステロン濃度は50.0pg/mlより60.8pg/mlへと軽度増加を示したが, 血漿レニン活性は負荷前後ともに測定感度以下であった. なおこの際, ACTH-Z負荷3日前には既に低Na血症への対処として輸液はNa 127mEqを含む500mlに変更されており, これ

により血清Na値は3日間で105→111→113→117 mEq/lへと次第に増加した. しかしこの3日間の尿中Na排泄は100mEq/日以上, 尿浸透圧はたえず血清浸透圧を上回り, 24時間自由水クリアランスは-0.85~-0.95ml/分であった. ACTH-Z負荷後には, 尿中Na排泄および尿浸透圧は低下, 自由水クリアランスは負荷2日目でほぼ0ml/分に至った. これに伴い血清Na値は2日間で117→125→134mEq/lと急速に正常化へと向かい血漿ADH濃度は1.4→0.5pg/mlと, むしろ低Na血症の改善と共に低下した. ACTH-Z負荷前後で体重, 血圧に差は認められなかった.

以上の検査成績より, 本例をACTH単独欠損症と診断, その低Na血症の成因には, GC欠乏に伴うSIADH様水利尿不全の関与が考えられた. 診断後hydrocortisone 1日20mgの補充療法にて諸症状は消失し, 以後血清Na値の低下も認めず, 血漿ADH濃度は0.1以下~0.8pg/mlの間に終始した.

トルコ鞍部画像診断: 頭部X線単純写真にてトルコ鞍の拡大, 変形を認めなかったが, metrizamide併用CTを実施するとcoronal sectionに

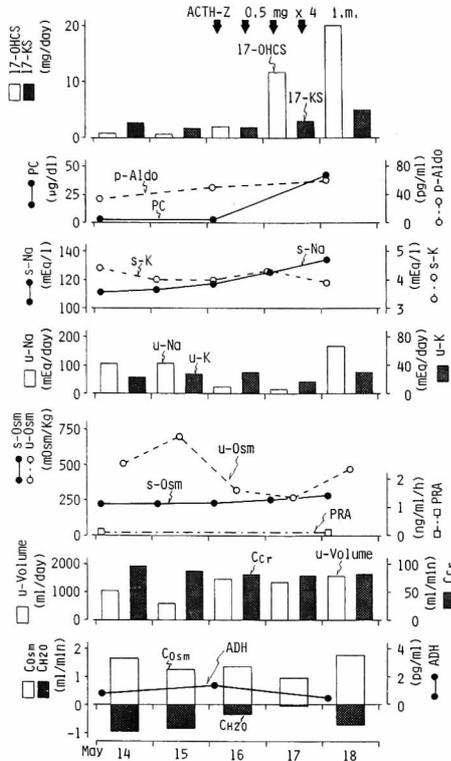


図2. ACTH-Z試験時の尿中17-OHCS, 17-KS, 血漿コルチゾール(PC), アルドステロン(p-Aldo), 血清ナトリウム値(s-Na), カリウム値(s-K), 尿中ナトリウム排泄(u-Na), カリウム排泄(u-K), 血清浸透圧(s-Osm), 尿浸透圧(u-Osm), 血漿レニン活性(PRA), 1日尿量(u-Volume), クレアチンクリアランス(C_{Cr}), 浸透圧クリアランス(C_{Osm}), 自由水クリアランス(C_{H₂O})および血漿ADHの変化

て、トルコ鞍内への造影剤流入が明瞭に認められ(図3), empty sellaの存在が確認された。

考 案

本例の低Na血症の成立には、嘔吐によるNaの喪失、当初の不適切な水・電解質輸液、急性上気道炎に伴うストレスなどの種々の要因が関与したと想定されるが、GC欠乏状態がその成立および継続に必須であったことは疑えない。本例では著しい低Na血症の極期においてさえ、尿中Na排泄は持続し、しかも自由水クリアランスは負を示した。そこでこの病態が、副腎不全それ自体によるものか、ADHを介するものかに興味を持たれる。

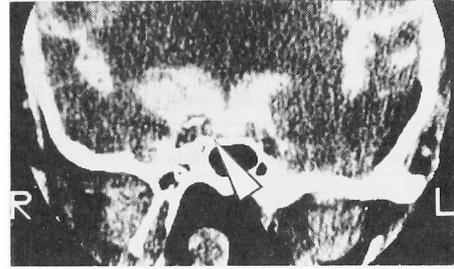


図3. Metrizamide CTトルコ鞍部coronal section. 矢印には圧排された下垂体が認められる。

希釈性低Na血症の観点から、副腎不全に伴う水利尿不全の成因としてGFRの低下、ミネラルコルチコイド(MC)の欠乏、GC自体による集合管透過性の変化、ADHの関与などが挙げられている。さらにまたGCとMCの両者の欠乏状態での水利尿不全については、従来からいくつかの臨床的、実験的成績がある。Gillら⁹⁾は生理食塩水で細胞外液量を是正することにより、アジソン病患者の水利尿不全が改善することを示し、またUffermanとSchrier¹⁰⁾は副腎摘出犬において、充分量の食塩摂取もしくはMC補充により水利尿不全は認められないとしている。しかしBoykinら¹¹⁾はMC補充にかかわらず、副腎摘出犬で水利尿不全とADH高値を認め、GC欠乏状態での血行動態の変化が非浸透圧性ADH刺激となる可能性を示唆している。一方Greenら¹²⁾は尿崩症ラットを用い、ADHを介さずともGC欠乏が水利尿不全を伴うことを示した。

しかし、ACTH欠乏による下垂体性副腎不全においてはMC欠乏は一般に存在しないと考えられている。事実、本例では血中アルドステロン濃度は正常下限であり、臨床的にも脱水徴候を認めず、終始高K血症は存在しなかった。さらに血漿レニン活性も抑制されていた。従って本例の低Na血症の持続とACTH負荷時の改善は、尿中K排泄とも考えあわせ、MCよりむしろGCの関与が大きいと考えられる。一方GCの集合管に対する作用は、臨床的にはGC欠乏時のmasked diabetes insipidusとして知られている。そしてその際には一般に、尿浸透圧が血清浸透圧を極端に上回ることはないとされている。本例では低Na血症時の尿浸透圧

表3. ACTH単独欠損症とempty sellaの合併例

報告者	症例	罹病期間	ACTHの反応性	頭部単純写真	empty sellaの診断	その他
Nakagawa H et al (1982)	54, M	6Mo	インスリン低血糖 (-) バソプレッシン負荷(-)	正常	metrizamide CT	副腎クリーゼ
Stacpoole P W et al (1983)	19, F (出産より15Mo)	6Mo	インスリン低血糖 (-) バソプレッシン負荷(-)	トルコ鞍不整 拡大(-)	気脳撮影	出産後大量出血 prolactine高値
原ら (1983)	42, M	5Yr	インスリン低血糖 (-) バソプレッシン負荷(-)	正常	metrizamide CT	近位筋萎縮
今村ら (1984)	32, F	1Yr	インスリン低血糖 (-) バソプレッシン負荷(-) CRF負荷 (-)	トルコ鞍二重床 拡大(-)	CT	下垂体腺腫 原発性卵巣機能低下 レーノー現象
上條ら (1985)	55, M	5Yr	メトピロン試験 (-) バソプレッシン負荷(-)	不詳	CT	アルギニン, L-DOPA に対しGH低反応
市川ら (1985)	54, F	8Yr	CRF負荷 (-)	正常	metrizamide CT	抗甲状腺抗体陽性
高桜ら (1986)	46, F	10Mo	メトピロン試験 (-) インスリン低血糖 (-) CRF負荷 (-)	正常	metrizamide CT	副腎クリーゼ QT時間延長, 心室頻拍 原発性甲状腺機能低下
斎藤ら (1986)	58, M	2Yr	バソプレッシン負荷(-)	不詳	metrizamide CT	抗下垂体抗体陽性
自験例	56, M	18Mo	インスリン低血糖 (-) バソプレッシン負荷(-) CRF負荷 (-)	正常	metrizamide CT	低Na血症

500mOsm/kg・H₂O以上で、自由水クリアランスは明らかに負を示したことより、ADHの血清浸透圧に“不釣合いな”分泌が持続したと想定された。事実、本例の血漿ADH濃度は低Na血症改善後にむしろ低下した。また低Na血症にもかかわらず認められた尿中Na排泄持続は、前述のMCの関与を考えるよりは、むしろADH分泌異常に伴う細胞外液量増加時のescape現象によるものと考えるのが妥当と思われる。

GC欠乏状態がいかなる機序でADH分泌異常を惹起するかは今日なお明らかではない。しかし最近、視床下部でADHとCRFが同一ニューロン内に存在することが示唆されており¹³⁾、視床下部-下垂体-副腎系とADH分泌の相互関係の点から興味深い。

本例において興味深い第2点はempty sellaの合併である。ACTH単独欠損症とempty sellaの合併例の詳細な報告は、1982年Nakagawaら⁷⁾の症例に始まり、これまでに数篇にすぎない^{14)~19)}。しかし近年、CTと画像診断の進歩により、国内においても学会報告等でその数が増えており、実際にはACTH単独欠損症のかんりの症例にempty sellaが合併すると推定される。表3に、現時点で

我々の知り得たACTH単独欠損症とempty sellaの確実な合併例7例と、以前に我々²⁰⁾が下垂体微小腺腫を伴うACTH単独欠損症として報告し、その後の検討で下垂体腺腫とともにempty sellaをも伴っていることが判明した1例について、その臨床的特徴をまとめた。リジン-8-バソプレッシン、CRFに対する反応性より、推定される障害部位はいずれも下垂体自体と考えられるが、ACTH単独欠損症とempty sellaの病因論的因果関係はいずれも明らかではない。

結 語

著しい低Na血症を契機に発見されたACTH単独欠損症を報告し、この低Na血症がACTH-Z負荷試験により改善した際のADH分泌動態を検討した。さらに本症例はempty sellaを伴っており、ACTH単独欠損症とempty sellaの合併に関して若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Spital A: Hyponatremia in adrenal insufficiency: Review of pathogenetic mechanisms. South Med J 75: 581, 1982.
- 2) 日野原重明, 他: Antidiuretic hormone (ADH) 分泌異常を伴った下垂体前葉機能不全症の1例. 日内会誌 60: 742, 1971.

- 3) 飯竹一広, 他: Osmostatの低下により低Na血症を呈した下垂体腫瘍の1例, 日内会誌 72: 1570, 1983.
- 4) 川東正範, 他: 手術後の著名な低Na血症により発見されたSheehan症候群の1例, ホと臨 33(増刊): 17, 1985.
- 5) 塩之入洋, 他: 低ナトリウム血症を呈しantidiuretic hormone (ADH) 分泌異常を伴ったACTH単独欠損症の1例, 日内会誌 67: 179, 1978.
- 6) 喜多公雄, 他: 特異な筋症状と低Na血症を呈したadrenocorticotrophic hormone (ACTH) 単独欠損症の1例, 日内会誌 74: 1442, 1985.
- 7) Nakagawa H, et al: Isolated adrenocorticotropin deficiency associated with an empty sella. J Clin Endocrinol Metab 55: 795, 1982.
- 8) 桜井兵一郎, 他: 逆相C₁₈シリカカラムを用いた高感度Radioimmunoassayによる血漿8-arginine vasopressinの測定法, 日内分泌会誌 61: 724, 1985.
- 9) Gill JR, et al: Restoration of water diuresis in Addisonian patients by expansion of the volume of extracellular fluid. J Clin Invest 41: 1078, 1962.
- 10) Ufferman RC, Schrier RW: Importance of sodium intake and mineralocorticoid hormone in the impaired water excretion in adrenal insufficiency. J Clin Invest 51: 1639, 1972.
- 11) Boykin J, et al: Role of plasma vasopressin in impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. J Clin Invest 62: 738, 1978.
- 12) Green HH, et al: On the role of antidiuretic hormone in the inhibition of acute water diuresis in adrenal insufficiency and the effects of gluco- and mineralocorticoids in reversing the inhibition. J Clin Invest 49: 1724, 1970.
- 13) Whitnall MH, et al: Co-localization of corticotropin-releasing factor and vasopressin in median eminence neurosecretory vesicles. Nature 317: 248, 1985.
- 14) Stacpoole PW, et al: Primary empty sella, hyperprolactinemia, and isolated ACTH deficiency after postpartum hemorrhage. Amer J Med 74: 905, 1983.
- 15) 原 陽子, 他: Empty sellaに合併したACTH (adrenocorticotrophic hormone) 単独欠損症の1例, 日内会誌 72: 1563, 1983.
- 16) 上條桂一, 他: Empty sellaを伴ったACTH単独欠損症の1例およびGH分泌異常を呈したACTH単独欠損症の2例, ホと臨 33(増刊): 34, 1985.
- 17) 市川昭夫, 他: 下垂体機能低下症を伴ったPrimary Empty Sella Syndromeの2例, ホと臨 33(増刊): 57, 1985.
- 18) 高桜英輔, 他: Primary empty sellaを伴ったadrenocorticotrophic hormone単独欠損症の1例, 日内会誌 75: 414, 1986.
- 19) 斎藤亮彦, 他: 蝶形骨洞からトルコ鞍, 左海綿静脈洞に広がる非特異的炎症性肉芽腫を伴ったACTH単独欠損症の1例と, primary empty sella症候群を伴った同症の1例, ホと臨 34: 415, 1986.
- 20) 今村順記, 他: 下垂体腺腫を合併したACTH単独欠損症の1例, ホと臨 32(春季増刊): 20, 1984.