Anorexia nervosa における視床下部-下垂体- 副腎皮質機能の異常について

岡山大学医学部第三内科学教室 (主任: 大藤真教授)

細 木 秀 美, 高 原 二 郎, 安 原 東陽子
橋 本 浩 三, 大 藤 真

Hypothalamic-hypophyseal-adrenocortical dysfunction in patients with anorexia nervosa

**Hidemi HOSOGI, Jiro TAKAHARA, Toyoko YASUHARA,
Kozo HASHIMOTO and Tadashi OFUJI**

Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical
School, Okayama (Director: Professor Tadashi Ofuji)

Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function was investigated in 14 patients with anorexia nervosa. Impaired suppression of plasma cortisol by dexamethasone was revealed.

In 14 patients with anorexia nervosa, circadian rhythm of plasma cortisol, insulin tolerance test, rapid ACTH test and overnight dexamethasone suppression test were examined.

Levels of plasma cortisol were higher than those in control subjects through out the day, and normal circadian rhythm of plasma cortisol was not observed. Basal levels of plasma ACTH were within normal range. The response of plasma cortisol to insulin-induced hypoglycemia was lower than that in control subjects, while the response of plasma cortisol in rapid ACTH test was normal. In overnight suppression tests, in which one mg dexamethasone was administered orally, 11 of 14 patients showed no suppression of plasma cortisol and 3 other patients showed incomplete suppression.

Elevated levels of plasma cortisol and the absence of normal circadian rhythm in patients with anorexia nervosa and malnutrition have already been reported by other investigators, and these abnormalities were ascribed to the delayed half life of plasma cortisol due to impaired cortisol metabolism.

However, according to our investigation, it is difficult to explain the failure of dexamethasone to suppress cortisol only by the delayed half life of plasma cortisol, and it is supposed that some kind of abnormal hypothalamic control is also involved.

緒 言

古くより, anorexia nervosa の内分泌学的異常の有無について種々の報告がなされているが, 近年, radioimmunoassay の導入により, 各種 hormone 測定法の著しい進歩に伴い, anorexia nervosa に於いては視床下部の異常に基づくと考えられる内分泌機能の異常が次々と報告されている. 今回, 我々は anorexia nervosa と診断された症例14例の視床下部-下垂体-副腎皮質機能につき検討を加えた結果, 本症では dexamethasone 負荷に対する血漿 cortisol 値の抑制不全が存在することを明らかにしたので報告する.

対 象

1970年より1974年までの5年間に, 食思不振, るい瘦, 無月経を主訴とした13例の女性, 及び, るい瘦, 食思不振を主訴とした17才の男性1例の計14例の anorexia nervosa を対象とした. その年齢は14~31才で, 平均年齢 17.5 ± 4.4 (SD) 才であった. 体重は $25 \sim 40.5$ kg で平均体重 32.1 ± 5.6 (SD) kg であり, 標準体重比で表わすと $-27 \sim -50\%$, 平均 -38.3 ± 8.5 (SD) %であった (Table 1).

Table 1. Clinical features in 14 patients with anorexia nervosa.

No.	case	age	sex	body weight at administration (standard weight) ratio %	body weight before onset (standard weight) ratio %	amenorrhea
1	M. K	15	F	25.0 (-49%)	43.0 (-12%)	+
2	Ma. T	17	F	25.0 (-46%)	38.0 (-17%)	+
3	Mi. T	15	F	25.5 (-50%)	48.0 (- 5%)	+
4	K. I	22	F	38.0 (-27%)	50.0 (- 3%)	+
5	U. N	16	F	31.0 (-39%)	46.0 (- 9%)	+
6	U. M	14	F	36.0 (-35%)	48.0 (-13%)	+
7	Y. H	31	F	27.0 (-44%)	40.0 (-17%)	+
8	Y. A	14	F	39.5 (-27%)	60.0 (+11%)	+
9	K. N	18	F	30.0 (-41%)	54.0 (+ 7%)	+
10	S. T	16	F	27.0 (-48%)	47.0 (- 8%)	+
11	K. S	17	F	35.5 (-29%)	48.0 (- 4%)	+
12	I. H	16	F	30.2 (-40%)	41.0 (-11%)	+
13	N. N	18	F	37.5 (-27%)	54.0 (+ 5%)	+
14	T. O	16	M	40.5 (-34%)	57.0 (- 7%)	
mean		17.5		32.1 (-38.3%)	48.4 (-7.6%)	
SD		4.4		5.6	6.2	

これらの症例はすべて精神科学的な King 及び Russel の診断基準の下に anorexia nervosa と診断されたものであった. 又, 内分泌異常, 及び, 肝・腎疾患の認められない 13~31 才までで平均年齢 23.5 ± 6.7 (SD) 才の14人 (男性6人, 女性8人) に於いても同様の検討を行ない対照群とした.

方 法

我々の教室で以前より視床下部-下垂体-副腎皮質予備能を観察する目的で行ってきた簡易視床下部下垂体副腎皮質機能検査¹⁶⁾ (Short Hypothalamo-Hypophyseal-Adrenocortical Function Test, SHAFT と略す) を anorexia nervosa 14症例, 及び, 対照群14人に施行した.

SHAFT は3日間で血漿 cortisol の日内変動, 視床下部下垂体刺激試験, overnight dexamethasone suppression test, 副腎皮質刺激試験を施行することの出来る方法である.

まず、第1日目には午前9時、午後4時と11時に採血し、血漿 cortisol の日内変動を観察、ついで、午後11時に採血後 dexamethasone 1 mg を経口投与し、翌日、即ち2日目の朝9時に採血、視床下部下垂体刺激試験として regular insulin 0.1 U/kg を生理食塩水 10 ml にとき、静注後、30分、60分、90分に採血する。2日目の午後11時に再度 dexamethasone 1 mg を経口投与し、その翌日(第3日目)の朝9時に採血後、副腎皮質刺激試験として β^{1-24} ACTH 0.25 mg を静注し、30分、60分に採血して、血漿 cortisol を測定した。1日目の午前9時の血漿 cortisol と2日目及び3日目の負荷試験前の血漿 cortisol 値を比較して、dexamethasone による overnight suppression test とした。

Fig. 1. Plasma cortisol levels to hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical function test (circadian rhythm, insulin tolerance test, rapid ACTH test, and overnight dexamethasone suppression test) in 14 patients with anorexia nervosa

採血後、直ちに遠心分離し、血漿を測定まで -20°C に保存した。尚、一部の症例に於いては尿中 17-ke-togenic steroids (17-KGS と略す)、metopirone test, classical dexamethasone suppression test, ACTH-Z test 及び cortisol の血中半減期を測定した。血漿 cortisol の測定は第一ラジオアイソトープ研究所で開発された ^{125}I -cortisol を用いた radioimmunoassay¹⁰⁾ 及び、螢光法として我々の教室で従来より行っている Clark ら⁴⁾ の方法の変法²⁰⁾、及び Murphy¹⁵⁾ の方法に準じた radiostereassay⁹⁾ によって行った。

各々の測定法の accuracy, precision は共に既に報告している如く¹⁰⁾²⁰⁾⁹⁾ 良好であった。朝9時の正常人の血漿 cortisol 値は radioimmunoassay¹⁰⁾ では 10.5 ± 3.3 (SD) $\mu\text{g/dl}$ (N=26), Clark の変法²⁰⁾ では 8.6 ± 2.0 (SD) $\mu\text{g/dl}$ (N=15), radiostereassay⁹⁾ では 10.2 ± 3.1 (S.D.) $\mu\text{g/dl}$ (N=22) であり、ほぼ一致した値が得られた。又、これらの三種類の測定法で測定した血漿 cortisol 値の間の相関については既に報告¹¹⁾ した如く、cortisol 値は三測定法間でほぼ良好な相関が認められたが、cortisol 値が $20 \mu\text{g/dl}$ 前後以上の血漿を測定した場合、螢光法に比して radioimmunoassay 及び radiostereassay がやや高値となる傾向がみられた。この為、すべての測定値を三測定法間の回帰直線を用いて、radioimmunoassay によ

る測定値に換算して表示した。血漿 ACTH は RCC 製の radioimmunoassay kit⁸⁾ を用いて測定した。本 kit の accuracy, precision は共に良好で、最少検出量は 12.5 pg/ml であり、正常値は 45.5 ± 19 (S.D) pg/ml であった⁸⁾。測定した血漿 cortisol 値間の有意差検定には Student's t test を用いた。

Table 2. Urinary 17-KGS (mg/day) in patients with anorexia nervosa

	resting urinary 17-KGS	maximal increment with metyrapone
Mean	3.6	13.4
SD	1.8	9.4
SE	0.5	3.0
No.	12	10

結 果

anorexia nervosa 14例の尿中 17-KGS は平均 3.6 ± 1.8 (SD) mg/day と正常下界であった。metopirone test は本症10例に行った。metopirone 投与前の尿中 17-KGS は正常下界であったが、metopirone 3 g (500 mg $\times$ 6)/日、経口投与後の尿中 17-KGS の反応は正常反応を呈した。(Table 2)

又、classical dexamethasone suppression test 及び ACTH-Z test に対する尿中 17-KGS の反応は、いずれも正常であった。

朝9時の血漿 cortisol の基礎値は $8.7 \sim 33.5$ μ g/dl で平均 18.8 ± 1.7 (SE) μ g/dl であり、対照群のそれ (14.0 ± 1.0 (SE) μ g/dl) と比較すると有意 ($P < 0.05$) に高値であった。(Fig. 1)

本症の血漿 cortisol の日内変動は Fig. 1 に示した様に、対照群の日内変動にはほぼ平行した日内変動を呈し、朝9時と午後11時の血漿 cortisol 値間には $P < 0.02$ で有意の減少がみられた。しかし、個々の症例でみると朝9時の血漿 cortisol 値に比し、午後4時のそれが対照群と同等の減少率を示したものは13例中7例で、他の6例ではまったく変動を示さなかった。午後11時の血漿 cortisol 値は3例を除いて、対照群と同様の減少がみられたが、低下のみられなかった3例中1例 (No. 14 T.O) では、午後11時の血漿 cortisol 値の上昇がみられ、本例では日内変動の逆転が想定された。insulin 負荷に対する血漿 cortisol の反応は、前値及び、頂値は対照に比して高値を示したが、反応量は対照群に比して低下傾向が見られた。しかし、それは対照群のそれに比して有意の差ではなかった。

rapid ACTH 試験時における血漿 cortisol の反応も、朝9時の基礎値は insulin 負荷時のそれと同様に明らかに対照群に比して高値を示したが、反応量は対照群と同様であった (Fig. 1)。dexamethasone 1 mg 経口投与による overnight dexamethasone suppression test 時における血漿 cortisol 値の抑制については、対照群に比較すると、本症においては、第一日目の朝9時の血漿 cortisol 値に比して、翌朝9時のそれには有意の減少は見い出せなかった (Fig. 2)。

個々の症例でも、対照群と同様の抑制効果の見られたものは1例もなかった。つづいて、2日目の夜に服用させた dexamethasone 1 mg に対しても、3日目朝9時の血漿 cortisol 値は3例を除く11例で充分な抑制効果は見られなかった。

又、本症6例の1日目の朝9時の血漿 ACTH は平均 24.0 ± 13.8 (SD) pg/ml であり、dexamethasone 1 mg 投与後である2日目の朝9時の血漿 ACTH は平均 22.2 ± 17.0 (SD) pg/ml となり、血漿 ACTH 値の有意の減少はみられなかった。本論文中の anorexia nervosa 14例中2例 (M.T. 及び T.O. 例) と、以後に当教室を訪れた2例 (A.N. と S.T. 例) の anorexia nervosa において、cortisol の生物学的半減期をみる為に dexamethasone 4 mg 筋注 5 時間後に hydrocortisone 40 mg を内服させた所、血漿 cortisol 値は内服後 2~3 時間で peak となり、以後漸減した。この減少率から、これら4例の anorexia nervosa

Fig. 2. Mean plasma cortisol levels to overnight dexamethasone suppression test in 14 patients with anorexia nervosa

Fig. 3. Biological half life of plasma cortisol after oral administration of hydrocortisone in patients with anorexia nervosa.

の血漿 cortisol の半減期は 208.8 ± 32.2 (S.D) 分であり, control の120分に比し血中 cortisol 半減期の遅延が認められた (Fig. 3).

考 案

我々の教室を訪れた anorexia nervosa 14例の早朝空腹時の血漿 cortisol 値は対照群と比べて有意に高く, その日内変動も対照群に比し, 高値を維持する傾向がみられた。

又, insulin 負荷に対する血漿 cortisol の反応性は対照群に比して低下傾向が見られたが, ACTH 静注に対しては副腎皮質は正常な反応を示した. dexamethasone 1 mg を午後11時に内服させ, 翌朝9時に採血した血漿 cortisol 値を前日の朝9時のそれと比較すると, 抑制は不十分であり, 加えて血漿 ACTH も有意の減少を示さなかった.

anorexia nervosa の下垂体-副腎皮質機能の異常については Bliss ら²⁾が尿中 17-OHCS, 17-KS 値は共に低値であるが, 血中 17-OHCS は高値であり, 又, 血漿 ACTH は低値であることを報告し, 本症の下垂体-副腎皮質系の異常は malnutrition による代謝異常の為であろうと報告している. 又, 1966年, Landon ら¹²⁾ は本症5例の血漿 cortisol 値は $20.5 \pm 1 \mu\text{g/dl}$ であり対照に比して有意に高値を呈したが, insulin 負荷に対しては正常反応を示したと報告している. 更に, Warren ら²¹⁾ は尿中 17-KGS, 17-KS は本症42例中12例で低値を示したが, 血漿 corticoids は朝9時にはやや上昇傾向にあり, 全例の48%で日内変動の欠除が見られ, 特に5例では日内変動の逆転が見られたと報告している. 又, metopirone test, ACTH 負荷に対しては, 尿中 17-KGS は正常反応を呈したが, 内2例で hyperresponse であったと報告し, 血漿 cortisol の日内変動の異常, 特に逆転は, 所謂 starvation や malnutrition によって起る変化だけでは説明出来ず, 恐らくは視床下部-下垂体-副腎皮質系の異常が存在することを想定している.

これらの報告に対して, Bassoe ら²⁾ は本症32人に於いて, 尿中 17-KGS, 17-KS は正常範囲で, metopirone にも正常反応を示し, 血漿 cortisol の日内変動もほぼ正常範囲にあることを報告している. 又, Mecklenburg ら¹⁸⁾ も本症に於いては下垂体-副腎皮質系機能には異常はなかったと報告している. この様に本症に於ける下垂体-副腎皮質機能に異常があるか否かは議論の分れる所であるが, Bliss ら²⁾, Landon ら¹²⁾, Warren ら²¹⁾ が指摘している如く, 我々の症例でも尿中 17-KGS は正常下限の低値を示し, 又, 朝9時の血漿 cortisol 値は対照に比して有意に高値を示した. 又, 血漿 cortisol の日内変動は 9.00 am, 4.00pm, 11.00 pm の間に有意の低下は認められたが, すべてが対照群に比し高値を維持しており, 特に14例中6例では日内変動の消失が, 又, 1例では日内変動の逆転がみられたことより, anorexia nervosa では視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能異常が存在すると推定される. 血漿 cortisol の異常高値, 及び, 日内変動の異常の原因としては Cooke ら⁵⁾ や Alleyne ら¹⁾ は malnutrition の患者では cortisol の体内での半減期が延長している為であると推定している. 我々の anorexia nervosa 4例においても dexamethasone で内因性 cortisol の分泌を抑制した後, hydrocortisone 40 mg を内服させ, その吸収時間, 及び, 代謝時間をみた所, peak に達するまでの時間は正常人のそれと同じであったが, 吸収された hydrocortisone の半減期は 208.8 ± 32.2 (S.D) 分と対照に比し延長していた.

血中 cortisol の半減期は ^{14}C -cortisol を投与し, その半減期をみた報告では Sandberg ら¹⁸⁾ は90分, Migeon ら¹⁴⁾ は80分, 吉見²²⁾ は40.3分であり, hydrocortisone の infusion による血中 cortisol のみかけ上の半減期をみた報告では Englert ら⁶⁾ は112分, Peterson ら¹⁷⁾ は110分, 我々の教室のそれは 95 ± 12 (S.D) 分であった. これらの正常人の cortisol の血中半減期と比較すると, anorexia nervosa では, 明らかな血中 cortisol の半減期の延長が存在するものと考えられる.

以上のことから, 本症においては, 肝臓での cortisol の break down の障害により, cortisol の代謝遅延を来し, その為, 血漿 cortisol の高値と日内変動の異常が惹起されることが推定される.

さて, 本研究に於いて最も興味あることは, 本症に於いては dexamethasone による血漿 cortisol の抑制が充分でないと云う結果である. Alleyne ら¹⁾ は protein-calorie malnutrition の小児に於いて dexamethasone による血中 11-OHCS の抑制が不完全であることを報告しており, Smith ら¹⁹⁾ も又, 大人の protein-calorie malnutrition 10例に於いては dexamethasone による血中 cortisol 値の抑制が不完全である事を報告している. 我々の症例でも dexamethasone 投与後の血漿 cortisol 値は前日の朝のそれに比して抑制されておらず, dexamethasone 投与前, 午後11時のそれに比しても上昇傾向がみられ, 又, 常に血漿 cortisol は高値を維持しているにもかかわらず血漿 ACTH 値は基礎値で 24.0 ± 13.8 (SD) pg/ml と軽度の抑制傾向が認められるにすぎず, しかも, dexamethasone 1 mg 投与後にも血漿 ACTH の有意

の低下は見られなかった。従って、これらの抑制不全の原因は血漿 cortisol の半減期の延長のみでは理解出来ず、Cushing (氏) 病における視床下部異常と類似した下垂体-副腎皮質系の視床下部での feed back の異常が加味されていることが考えられる。又、本論文執筆中に Frankel ら⁷⁾ が anorexia nervosa 4 例中 3 例で overnight dexamethasone suppression test に対する血漿 cortisol の抑制が不十分であったことを報告し、この原因として、下垂体からの ACTH 分泌の視床下部での control が障害されている為であろうと述べている。Smith ら¹⁹⁾ も malnutrition の状態では血漿 cortisol が高値に維持されているにもかかわらず、血漿 ACTH 値は正常範囲にあることを指摘しており、malnutrition においても本症と同様、下垂体-副腎皮質系の feed-back に異常があると推定している。

これらのことよりも、本症での視床下部-下垂体-副腎皮質系機能の異常は malnutrition に基づく視床下部及び、他の臓器での種々の機能的異常の為であろうことが推定された。今後、malnutrition での視床下部、肝臓等の機能異常を明らかにすることで、本症に於ける下垂体-副腎皮質系機能の異常の原因を解明することが出来るであろう。

ま と め

以上、我々は anorexia nervosa の視床下部-下垂体-副腎皮質機能につき検討を加え、本症では朝 9 時の血漿 cortisol 値の高値、及び、日内変動の異常と dexamethasone による血漿 cortisol の抑制不全が存在することを報告した。その原因としては、血漿 cortisol の高値と日内変動の異常は malnutrition により、肝臓での cortisol の break down の障害により、cortisol の代謝遅延を来した要素が大きい。しかし、dexamethasone による血中 cortisol の抑制不全の原因は血漿 cortisol の半減期の延長のみでは説明不可能で、視床下部-下垂体-副腎皮質系の feed back の異常が加味されていることが推定される。

文 献

- 1) Alleyne G.A.O. and V.H. Young : Adrenocortical function in children with severe protein-calorie malnutrition. Clin. Science. 33 : 189, 1967
- 2) Bassoe H.H., T. Stray, K.F. Stoa and I. Talstad : The pituitary function in anorexia nervosa. Acta Endocr. (Kbh), Supple 155 : 61, 1971
- 3) Bliss E.L. and C.J. Migeon : Endocrinology of anorexia nervosa. J. Clin. Endocr. Metab., 17 : 766, 1957
- 4) Clark B.R. and R.T. Rubin : New fluorometric method for the determination of cortisol in serum. Anal. Biochem. 29 : 31, 1969
- 5) Cooke J.N.C., V.H.T. James, J. Landon and V. Wynn : Adrenocortical function in chronic malnutrition. Brit. Med. J., 1 : 662, 1964
- 6) Englert E. Jr, H. Brown, D.G. Willardson, S. Wallach and E.L. Simons : Metabolism of free conjugated 17-hydroxycorticosteroids in subjects with uremia. J. Clin. Endocr. Metab., 18 : 36, 1958
- 7) Frankel R.J. and J.S. Jenkins : Hypothalamic-pituitary function in anorexia nervosa. Acta Endocr., 78 : 209, 1975
- 8) 橋本浩三, 細木秀美, 大藤 真 : radioimmunoassay kit を用いた血漿 ACTH 測定法の検討, 核医学, 11 : 489, 1974
- 9) 細木秀美 : radiostereoisotopic assay による血中 steroid hormone の測定, 臨床病理, 20 : 391, 1972
- 10) 細木秀美, 森 正彦, 高原二郎, 大藤 真 : ¹²⁵I-cortisol radioimmuno assay による血中 cortisol 測定法の検討 : ホルモンと臨床, 23 : 721, 1975
- 11) 細木秀美, 森 正彦, 橋本浩三, 高原二郎, 大藤 真 : 各種測定法による血漿 cortisol 値の比較検討, ホルモンと臨床, 23 : 1145, 1975
- 12) Landon J., F.C. Greenwood, J.C.B. Stamp and V. Wynn : The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. J. Clin. Investigation, 45 : 437, 1966
- 13) Mecklenburg R.S., D.L. Loriaux, R.H. Thompson, A.E. Andersen and M.B. Lipsett : Hypothalamic dysfunction in patients with anorexia nervosa. Medicine (Baltimore), 53 :

- 147, 1974 14) Migeon C.J., A.A. Sandberg, H.A. Decker, D.F. Smith, A. C. Paul and L. T. Samuele : Metabolism of 4- ^{14}C -cortisol in man : Body distribution and rates of conjugation. J. Clin. Endocr. Metab., 16 : 1137, 1956 15) Murphy B.E.P. : Some studies of protein-binding of steroids and their application to the routine micro and ultramicro measurements of various steroids in body fluids by competitive proteinbinding radioassay, J. Clin. Endocr. Metab., 27 : 973, 1967
- 16) 小川紀雄, 高原二郎, 大藤 真 : 簡易脳下垂体副腎皮質機能検査法 (第3報), 日本内分泌学会雑誌, 45 : 440, 1969 17) Peterson R.E. : Plasma corticosterone and hydrocortisone levels in man. J. Clin. Endocr. Metab., 17 : 1150, 1957 18) Sandberg A.A. and W.R. Slaunwhite : Metabolism of cortisol- ^{14}C in subjects with Addison's disease. J. Clin. Endocr. Metab., 18 : 662, 1958
- 19) Smith R., T. Bledsoe and M.K. Chhetri : Cortisol metabolism and the pituitary-adrenal axis in adults with protein-calorie malnutrition. J. Clin. Endocr. Metab., 40 : 43, 1975 20) 高原二郎, 青山克子 : 螢光法による新しい血中 cortisol 測定法の検討, ホルモンと臨床, 19 : 483, 1971
- 21) Warren M.P. and R.L. Vande Vele : Clinical and metabolic features of anorexia nervosa. Am. J. Obstet. Gynecol., 117 : 435, 1973 22) 吉見輝也 : Aldosterone 及び cortisol の分泌と代謝に関する臨床的研究 (第2篇), 日本内分泌学会雑誌, 41 : 167, 1965