ACTH 単独欠損症の治療前後における 下垂体前葉ホルモン分泌能

自験およびアンケート調査による23例の統計的検討

北里大学医学部内科

増 戸 尚, 高 田 一太郎
見 坊 隆, 渡 辺 斌

関東通信病院内科

氷 室 一 彦

Anterior Pituitary Function Before and After Treatment
in Twenty-Three Patients with Isolated Adrenocorticotrophic
Hormone (ACTH) Deficiency Reported in Japan

**Takashi MASHITO, Ichitaro TAKADA,
Takashi KENBO and Akira WATANABE**

Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Kitasato University,
Kanagawa, Japan

Kazuhiko HIMURO

Department of Medicine,
Kanto Teishin Hospital

Anterior pituitary function in 23 patients (16 men and 7 women, aged 27 to 68) with isolated ACTH deficiency was analyzed. Four were our own cases while the other 19 cases were ascertained by questionnaire.

Both the baseline TSH levels and the peak TSH responses to TRH were high before treatment in more than half the cases but were normalized after treatment. This abnormality was found in patients younger than 50. The peak prolactin responses to TRH were excessive before and after treatment in three-fourths of the cases but decreased after treatment. The peak GHG responses to ITT were excessive in 3 patients before treatment and increased after treatment in 5 out of 6 cases. The peak LH and FSH responses to LH-RH were low or high in 20~30% of cases, but these abnormal responses were reduced to half after treatment.

These results demonstrate that many disorders of the anterior pituitary function were found in patients with isolated ACTH deficiency but that these disorders became normal after treatment.

緒 言

ホルモン測定法の進歩に伴ない，近年 ACTH 単独欠損症の報告が増加している。それらの症例では，他のホルモン分泌にも異常を呈することが知られており，ホルモンの相互作用を解明する上で興味がある。

著者ら²¹⁾は ACTH 単独欠損症の 4 例を経験し，hydrocortisone による補償療法の前後に他の下垂体前葉ホルモン分泌能にも種々の変化がみられることを観察し報告した。そして，その原因の一部は glucocorticoids の欠乏と，その補償による正常化により説明し得ることを示した。

今回，本邦で報告された ACTH 単独欠損症のアンケート調査を行ない，自験例も含め 23 例を集め，治療前後における他の下垂体前葉ホルモン分泌能の検討を行なったので報告する。

対象および方法

対象は本邦で報告された ACTH 単独欠損症 45 例にアンケート調査を行ない，回答のあった男子 17 例，女子 6 例，計 23 例（自験 4 例を含む）であった。年齢は 27～68 才であり，平均年齢は 49 ± 11 （平均土標準偏差）才であった。

健常対照として，男女各 10 例，計 20 例，年齢は 18～42（ 28 ± 6 ）才に TRHtest を行ない，TSH を測定した。このうち，男女各 9 例，計 18 例で prolactin（PRL）をも測定した。さらに，男子 6 例，女子 7 例，計 13 例，年齢 15～50（ 26 ± 10 ）才に insulin 負荷試験（ITT）を行ない，HGH を測定した。なお，LH および FSH は，年齢・性を考慮した健常対照者を集め得なかったため，Hashimoto ら⁸⁾の成績を用いた。

方法は，各症例の下垂体前葉ホルモン分泌能について調査を行ない，治療前および治療開始後に TRHtest，ITT および LH-RHtest を行なった時の TSH，PRL，HGH，LH および FSH の基礎値および peak 値を健常対照群と比較し，各ホルモンの分泌異常について検討した。

各症例は，尿中 17-OHCS 値，17-KS 値，血中 cortisol および症例により血中 ACTH 値の測定を行ない，さらに ACTHtest，metyrapone test および ITT 等により二次性の副腎皮質機能低下症の診断を得ている症例であり，日本内科学会および日本内分泌学会等で ACTH 単独欠損症として報告された症例であった。^{1) 2) 3) 7) 9) 10) 11) 13) 14) 21) 25) 26) 29) 34) 36) 38) 42) 45) 46) 49)}

なお，各ホルモン測定値が，測定感度以下および測定感度以上の場合は，それぞれの値を測定感度最低値および測定感度最大値として統計処理を行なった。

結 果

1) TSH 値について

健常者 20 例における TSH の基礎値は 3.8 ± 1.1 （平均値土標準偏差） $\mu\text{U/ml}$ であり，TRHtest での peak 値は $17.1 \pm 5.8 \mu\text{U/ml}$ であった。この成績と他の報告²⁴⁾などから，TSH の基礎値は $10 \mu\text{U/ml}$ 以上を高値とし，peak 値は $10 \mu\text{U/ml}$ 以下を低反応， $30 \mu\text{U/ml}$ 以上を高反応とし，その範囲を Fig. 1 に shadow で示した。

ACTH 単独欠損症 23 例における TSH の成績を Fig. 1 の左側および Table 1 の上段に示した。基礎値は $1.5 \sim 71.0 \mu\text{U/ml}$ ，平均値は $13.8 \pm 14.7 \mu\text{U/ml}$ であり，高値は 12 例（52%）で認められた。TRHtest での peak 値では低反応は 3 例（13%），高反応は基礎値の高かった 12 例を含む 14 例（61%）でみられた。

Fig. 1. Basal TSH levels and peak TSH levels at the time of TRH test in patients with isolated ACTH deficiency before and after hydrocortisone treatment.
(shaded area: normal range, —: mean value)

Table 1. Frequency of abnormalities of pituitary function tests in 23 cases of isolated ACTH deficiency before and after hydrocortisone treatment reported in Japan.

Before treatment

	basal level			response to loading test		
	low	normal	high	low	normal	high
TSH	—	11	12 (52)	3 (13)	6	14 (61)
PRL	—	13	3 (19)	0	5	9 (59)
HGH	—	20	1 (5)	4 (19)	14	3 (14)
LH	0	17	6 (26)	6 (26)	10	7 (30)
FSH	1 (5)	19	1 (5)	4 (19)	13	4 (19)

After treatment

	basal level			response to loading test		
	low	normal	high	low	normal	high
TSH	—	8	2 (20)	2 (20)	4	4 (40)
PRL	—	8	0	1 (13)	2	4 (50)
HGH	—	6	0	1 (17)	5	0
LH	0	7	2 (22)	1 (11)	6	2 (22)
FSH	0	7	1 (13)	0	7	1 (13)

(%)

治療開始 6 か月～6 年後における 10 例の成績を Fig. 1 の右側および Table 1 の下段に示した。基礎値は $2.6 \sim 22.5$ (7.6 ± 7.0) $\mu\text{U/ml}$ であり, $10 \mu\text{U/ml}$ 以上の高値は 2 例 (20%) のみであった。TRHtest での peak 値は $6.1 \sim 109$ (37.2 ± 30.6) $\mu\text{U/ml}$ であり, $10 \mu\text{U/ml}$ 以下の低反応は 2 例 (20%), $30 \mu\text{U/ml}$ 以上の高反応は 4 例 (40%) でみられた。すなわち, 治療後には TSH の基礎値, peak 値ともに低下する傾向が認められた。

また, 治療前に高反応を呈した 14 例の平均年齢は 41 才であり, それ以外の 9 例の平均年齢は 57 才であり, 高反応を呈した群が有意 ($p < 0.001$) に若かった。

2) Prolactin 値について

健常者 18 例における PRL の基礎値は $9.7 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$ であり, TRHtest での peak 値は $31.4 \pm 6.5 \text{ ng/ml}$ であった。この成績と他の報告^{30,41)} などから, PRL の基礎値は 20 ng/ml 以上を高値とし, peak 値は 20 ng/ml 以下を低反応, 50 ng/ml 以上を高反応とし, その範囲を Fig. 2 に shadow で示した。

ACTH 単独欠損症 16 例における PRL の成績を Fig. 2 の左側および Table 1 の上段に示した。基礎値は $3.8 \sim 27.0$ (12.4 ± 6.5) ng/ml であり, 高値は 3 例 (19%) でみられた。TRHtest での peak 値は $21.0 \sim 200$ (80.4 ± 58.3) ng/ml であり, 高反応は 9 例 (59%) でみられた。

治療開始後の 8 例の成績を Fig. 2 の右側および Table 1 の下段に示した。基礎値は $2.6 \sim 13.0$ (7.9 ± 4.6) ng/ml であり, 全例正常値であった。TRHtest での peak 値は $11.6 \sim 136$ (62.4 ± 40.2) ng/ml であり, 20 ng/ml 以下の低反応は 1 例 (13%), 50 ng/ml 以上の高反応は 4 例 (50%) でみられ, 治療後の peak 値は正常化する傾向にあった。

Fig. 2. Basal PRL levels and peak PRL levels at the time of TRH test in patients with isolated ACTH deficiency before and after hydrocortisone treatment.
(shaded area: normal range, —: mean value)

Fig. 3. Basal GH levels and peak GH levels at the time of insulin test in patients with isolated ACTH deficiency before and after hydrocortisone treatment. (shaded area: normal range, - - : mean value)

3) GH 値について

健常者13例における GH の基礎値は 2.0 ± 1.1 ng/ml であり, ITT での peak 値は 27.2 ± 10.8 ng/ml であった。この成績と他の報告⁴⁾³⁾などから, GH の基礎値は 5 ng/ml 以上を高値とし, ITT での peak 値は 5 ng/ml 以下を無反応, 10 ng/ml 以下を低反応とし, 50 ng/ml 以上を高反応とし, その範囲を Fig. 3 に shadow で示した。

ACTH 単独欠損症21例における GH の成績を Fig. 3 の左側および Table 1 の上段に示した。基礎値は 0.5~6.4 (2.4 ± 1.5) ng/ml であり, 高値は 1 例 (5%) で認められた。ITT での peak 値は 4.1~94.0 (22.0 ± 23.4) ng/ml であり, 無反応は 2 例 (10%), 低反応は 2 例 (10%) であり高反応は 3 例 (14%) でみられた。

治療開始後の 6 例の成績を Fig. 3 の右側および Table 1 の下段に示した。基礎値は 1.1~2.7 (1.7 ± 0.6) ng/ml であり, 高値は認めなかった。ITT による peak 値は 7.3~41.3 (27.2 ± 12.0) ng/ml であり, 10 ng/ml 以下の低反応は 1 例 (17%) に認められ, 50 ng/ml 以上の高反応はなかった。治療前に高反応を呈した 3 例の治療後の成績はなかったが, 治療前後で ITT を行なった 6 例中 5 例の peak 値は, 治療前値よりも高かった。

4) LH 値について

Hashimoto ら⁸⁾の成績では, 健常男子33例 (18~70才), 正常月経を有する健常女子14例 (13~47才) および閉経後の健常女子7例 (47~56才) における LH の基礎値は, それぞれ 12.0 ± 9.9 ,

7.2±6.0および74.0±7.7mIU/mlであった。LH-RHtestでのpeak値は、それぞれ95.7±43.2, 71.0±21.0および216±36.8mIU/mlであった。この成績と他の報告^{18) 19)}などから、男子では基礎値は2mIU/ml以下を低値, 30mIU/ml以上を高値とし, peak値では50mIU/ml以下を低反応, 180mIU/ml以上を高反応とした。閉経期以前の女子では基礎値は2mIU/ml以下は低値, 20mIU/ml以上は高値とし, peak値は50mIU/ml以下を低反応, 110mIU/ml以上を高反応とした。閉経後の女子では基礎値は50mIU/ml以下を低値, 90mIU/ml以上を高値とし, peak値は150mIU/ml以下を低反応, 300mIU/ml以上を高反応とした。

ACTH 単独欠損症23例におけるLHの成績をFig. 4の左側およびTable 1の上段に示した。基礎値は2.5~130(27.2±30.6) mIU/mlであり, 性・年齢を考慮した正常値に比べ高値は6例(26%)でみられた。LH-RHtestでのpeak値は4.0~490(140±125) mIU/mlであり, 低反応は6例(26%), 高反応は7例(30%)で認められた。LH-RHtestでの低反応群および高反応群の体重を標準体重に対する割合と比較すると, それぞれ77.6±6.7%および92.1±5.1%であり, 低反応群が有意($P < 0.01$)に低値であった。また, 女子では低反応はみられなかった。

治療開始後の9例の成績をFig. 4の右側およびTable 1の下段に示した。基礎値は8.6~107(26.9±12.0) mIU/mlであり, 性・年齢を考慮した正常値に比べ高値は2例(22%)で認められた。LH-RHtestでのpeak値は34.7~433(131±115) mIU/mlであり, 低反応は1例(11%), 高反応は2例(22%)で認められ, 治療前に比べ低反応, 高反応ともに減少傾向を示した。

Fig. 4. Basal LH levels and peak LH levels at the time of LH-RH test in patients with isolated ACTH deficiency before and after hydrocortisone treatment.
(—: mean value)

Fig. 5. Basal FSH levels and peak FSH levels at the time of LH-RH test in patients with isolated ACTH deficiency before and after hydrocortisone treatment. (—: mean value)

5) FSH 値について

Hashimoto ら⁸⁾の成績では、健常男子33例(18~70才)、正常月経を有する健常女子14例(13~47才)および閉経後の健常女子7例(47~56才)におけるFSHの基礎値は、それぞれ 9.0 ± 7.3 , 7.6 ± 3.8 および 101 ± 23.4 mIU/mlであった。LH-RH testでのpeak値は、それぞれ 18.9 ± 10.5 , 12.1 ± 4.4 および 148 ± 54.8 mIU/mlであった。この成績と他の報告^{10) 19)}などから、男子では基礎値は2 mIU/ml以下を低値、30 mIU/ml以上を高値とし、peak値では10 mIU/ml以下を低反応、40 mIU/ml以上を高反応とした。閉経期以前の女子では基礎値は2 mIU/ml以下を低値、20 mIU/ml以上を高値とし、peak値は10 mIU/ml以下を低反応、30 mIU/ml以上を高反応とした。閉経後の女子では基礎値は50 mIU/ml以下を低値、150 mIU/ml以上を高値とし、peak値は50 mIU/ml以下を低反応、250 mIU/ml以上を高反応とした。

ACTH単独欠損症21例におけるFSHの成績をFig. 5の左側およびTable 1の上段に示した。基礎値は $<2.0 \sim 238 (25.6 \pm 53.5)$ mIU/mlであり、性・年齢を考慮した正常値に比べ高値、低値は1例(5%)づつみられた。LH-RH testでのpeak値は $4.6 \sim 485 (53.8 \pm 104)$ mIU/mlであり、低反応、高反応は4例(19%)づつ認められた。LH-RH testでの低反応群および高反応群の体重を標準体重に対する割合と比較すると、それぞれ $78.0 \pm 6.4\%$ および $99.2 \pm 16.6\%$ であり、低反応群が有意($P < 0.01$)に低値であった。また、女子では低反応例はみられなかった。

治療開始後の8例の成績をFig. 5の右側およびTable 1の下段に示した。基礎値は $9.0 \sim 169 (31.8 \pm 51.9)$ mIU/mlであり、性・年齢を考慮した正常値に比べ高値が1例(13%)で認められた。LH-RH testでのpeak値は $19.6 \sim 242 (53.4 \pm 71.6)$ mIU/mlであり、1例(13%)で高反応を呈したが、治療前に比べ反応は正常化傾向を示した。

Fig.6. Numbers of pituitary hormone disorders in patients with isolated ACTH deficiency before and after hydrocortisone treatment.

6) 各症例でみた他の前葉ホルモン分泌異常数

次に, ACTH 単独欠損症の各例で, 治療前後に認められた他の前葉ホルモン分泌異常数について観察し Fig. 6 に示した。Fig. 6 の横軸には各症例で認められた TSH, PRL, HGH, LH および FSH の基礎値と負荷試験での peak 値の異常数を示し, 縦軸には症例数を示した。

治療前の成績は白カラムで示したが, 分泌異常数の平均は 3.4 ± 2.1 であった。治療開始後の成績は網目のカラムで示したが, 白カラムに比べ左方に移動しており, 分泌異常数の平均は 2.1 ± 1.8 であり, 両者間に推計学的な有意差はなかったが, 治療後には他の前葉ホルモンの分泌異常は是正される傾向にあった。

考 察

近年, 急速なホルモン測定法の進歩に伴ない, 種々のホルモン分泌の相互作用について解明されつつある。著者らは, 本邦において症例報告の増加している ACTH 単独欠損症 4 例を経験し, hydrocortisone による補償療法の前後に他の下垂体前葉ホルモン分泌能にも変化がみられることを報告した²⁰⁾。今回, ACTH 単独欠損症の本邦におけるアンケート調査を行ない, 自験例も含め 23 例を集め, ACTH 以外の下垂体前葉ホルモン分泌能について検討を行なった。以下に ACTH および glucocorticoid 欠乏と, その補償が他の下垂体前葉ホルモン分泌能に及ぼす影響について考察してみた。

なお, 上述の各ホルモン値は, それぞれ治療前後で推計学的な有意差は認められなかった。また, 各症例のそれぞれのホルモン値は, 種々の施設でそれぞれ測定した値であり, 正常, 異常の判定においては HGH 等で一般に用いられている判定, および, 健常対照群の「平均値 $\pm 2\sigma$ 」前後の値で切りの良い数値を用い, きびしく判定した。

まず, TSH についてみると, 治療前の 23 例における基礎値で $10 \mu\text{U/ml}$ 以上の高値は 52% でみられ, TRHtest では $10 \mu\text{U/ml}$ 以下の低反応が 13%, $30 \mu\text{U/ml}$ 以上の高反応は 61% でみられ, 高値, 高反応が目立った。治療後の 10 例では基礎値が高い例は 20%, TRHtest での低反応は 20%, 高反応は 40% であり, hydrocortisone 投与後は基礎値, peak 値ともに低下傾向を示した。また, 上述した如く, 高反応群とそれ以外の群では年齢差があり, 高反応群の方が有意 ($P < 0.001$) に若かった。

Glucocorticoid と TSH の反応については種々の報告があり, Cushihg 症候群や¹⁸⁾, ステロイドホルモンの大量, 長期投与³⁵⁾で TSH の分泌は低下すると報告されている。また, 甲状腺機能正常者

に metyrapone を投与したところ、血中 cortisol が低下し、TSH が増加したとの報告³³⁾や、Addison 病では TSH が高値であるとの報告^{5) 43)}もある。さらに、著者らは尿中 17-OHCS 値と TRHtest での TSH の peak 値は有意に逆相関することを報告²²⁾しており、本症例でみられた TSH 高値と、TRH 負荷に対する高反応は glucocorticoid 欠乏によるものと考えられた。

ACTH 単独欠損症の治療前に TRHtest で TSH が高反応を呈した群と、それ以外の群の血中甲状腺ホルモン値を比較すると thyroxine (T_4) は、高反応群では $6.4 \pm 2.5 \mu\text{g/dl}$ 、それ以外の群では $8.2 \pm 2.4 \mu\text{g/dl}$ であり、後者が有意 ($P < 0.001$) に高値であった。しかし、triiodothyronine (T_3) についてみると、それぞれ 118 ± 40.0 および $115 \pm 36.4 \text{ ng/dl}$ であり、両者はほぼ同様の値であった。Nicoloff ら²⁷⁾ は、甲状腺機能が正常である原発性副腎不全患者に hydrocortisone の投与を中止したところ、血中 TSH 値が増加し、甲状腺よりの T_4 分泌が低下したと報告している。以上の事実から、ACTH 単独欠損症でみられた TSH の高値と高反応は原発性甲状腺機能低下症の存在を示すものではないことが明らかである。最近、Trokoudes ら⁴⁴⁾ は、副腎組織に TSH が結合し、cyclic AMP を産生することを報告しており、glucocorticoid の欠乏時に増加した TSH は ACTH の agonist として作用している可能性も考えられ興味があった。

ACTH 単独欠損症の発症は 40 才台に peak を有し、本疾患が後天的原因により発症する可能性を示している。さらに、本疾患では原発性甲状腺機能低下症⁴⁸⁾や慢性甲状腺炎^{12) 49)}を合併した例も報告されており、本疾患の原因を考える上で興味を持たれる。著者らは、本疾患の発症に自己免疫が関与する可能性を考慮し、各例の抗サイログロブリン抗体および抗マイクロゾーム抗体について検討した。

アンケート調査で集めた 23 例中、抗甲状腺抗体が判明している症例は 16 例であり、その内 3 例²⁾^{11) 49)} (19%) で抗マイクロゾーム抗体が陽性であり、1 例⁴⁹⁾の抗体価は 198300 倍と著明に高値であった。この 3 例中 1 例で抗サイログロブリン抗体も陽性であり、慢性甲状腺炎⁴⁹⁾、橋本病²⁾が 1 例ずつみられた。甲状腺抗体が陽性であった 3 例の T_4 、 T_3 値は正常であったが、TSH はいずれも高値であり、TRHtest では過剰反応を呈した。著者ら¹⁵⁾が健常者で調査した抗甲状腺抗体陽性の頻度は 230 例中 17 例 (7%) であり、年齢別にみると、30 才台 6%、40 才台 15%、50 才台 19% および 60 才台 12% と、加齢により増加する傾向が認められた。以上の成績から、ACTH 単独欠損症での抗甲状腺抗体陽性の頻度は同年令の健常者とほぼ同程度であることが示された。しかし、抗甲状腺抗体が陽性であった 3 例中 2 例では慢性甲状腺炎の診断を受けており、1 例での抗体価は著明に高値であり、本症の原因に自己免疫が関与している可能性も考えられた。

年齢と TRHtest 時の TSH の反応について Snyder ら^{39) 40)} は、女子では年齢による差は殆んどないが、男子では高年齢者が若年者に比べ反応が低下すると報告している。本報告で、glucocorticoid 欠乏時にも高年齢者が TRHtest で高反応を呈さなかったのは、男子の例が多かったため、年齢の差が明らかになったものと考えられた。

PRL については、治療前の 16 例における基礎値では 20 ng/ml 以上の高値は 19% でみられ、TRHtest では 50 ng/ml 以上の高反応が 56% でみられ、女子では全例で高反応を呈した。治療後の 8 例では基礎値は全例で正常であり、TRHtest で 20 ng/ml 以下の低反応は 13%、高反応は 50% でみられた。治療前後ともに高反応を呈する割合は同様であったが、その値は治療後に低下する傾向を示した。Glucocorticoid と PRL の反応については、大量長期投与で PRL の分泌反応は著明に減少し、短期投与では過剰反応を呈すとの報告³⁰⁾や、投与前後で著明な変化はないとする報告³³⁾などがみられる。

また, Cushing 病において高 PRL 血症がみられたとの報告¹⁷⁾もある。著者らも 6 例の Cushing 病患者の治療前および治療後に尿中 17-OHCS 値が正常化した時に TRHtest を行ない, PRL の peak 値がいずれも高値であった成績を得ている。さらに, Addison 病の 1 例に治療前後で TRHtest を行ない, 治療前には基礎値, peak 値ともに高値であったが, 治療後には正常化傾向を示した成績を得ている。以上のように glucocorticoid と PRL 分泌の関係は TSH との場合のように単純でなく, 更に他の因子が関与していることも考えられた。しかし, ACTH 単独欠損症においては治療前に過剰反応を呈し, 治療後には正常化傾向を示すように思われた。

HGH については, 治療前の 21 例における基礎値では 5 ng/ml 以上の高値は 5 % でみられ, ITT では 10 ng/ml 以下の無～低反応は 19 %, 50 ng/ml 以上の高反応は 14 % でみられた。治療後の 6 例では, 基礎値は全例で正常であり, ITT で 10 ng/ml 以下の低反応は 17 % であったが, 50 ng/ml 以上の高反応はなかった。しかし, ITT での peak 値を比較すると治療後には増加しており, さらに, 治療前後に ITT を行なった 6 例中 5 例では, 治療後の peak 値の方が高かった。以上より, ACTH 単独欠損症では治療後に ITT での HGH の反応は増加傾向を示すものと思われた。

Glucocorticoid と HGH の反応については, Cushing 症候群²³⁾や, ステロイドホルモンの大量頻回投与で⁶⁾ HGH の分泌反応は低下すると報告されている。しかし, 上述したように本疾患における生理的用量の hydrocortisone 投与により, ITT での HGH 反応は治療前に比べむしろ増加傾向を示しており, glucocorticoid と HGH の反応の間には一定の相関関係は認められなかった。

LH および FSH は性・年齢等により, その値は大きく変動し, 特に女子では月経周期や閉経との関係が著明である。著者らは, これ等の点を考慮した健常対象を集め得なかったので Hashimoto ら⁸⁾の成績を用いて異常値の判定を行なった。

LH については, 治療前の 23 例における基礎値では, 性・年齢を考慮した正常値に比べ高値は 26 % でみられ, LH-RHtest での peak 値での低反応は 26 %, 高反応は 30 % であった。低反応, 高反応ともに年齢による差は明らかでなかったが, 女子では低反応はみられなかった。LH-RHtest での低反応群および高反応群の体重を標準体重に対する割合と比較すると, 低反応群が有意 ($P < 0.01$) に低値であった。治療後の 9 例では, 基礎値の高い例は 22 %, LH-RHtest での低反応 11 %, 高反応 22 % であり, 治療後に反応は正常化する傾向を示した。

FSH については, 治療前の 21 例における基礎値では, 性・年齢を考慮した正常値に比べ高値, 低値は 5 % ずつみられ, LH-RHtest での低反応, 高反応は 19 % ずつみられ, 高反応は高令者でみられる傾向があった。女子では低反応はみられなかった。また, LH-RHtest での低反応群および高反応群の体重を標準体重に対する割合と比較すると, 低反応群が有意 ($P < 0.01$) に低値であった。治療後の 8 例では基礎値の高い例が 13 %, LH-RHtest での高反応 13 % であり, 治療後に反応は正常化する傾向を示した。

Glucocorticoid と LH および FSH の反応については, 長期または大量投与時の LH-RHtest で, LH, FSH はともに分泌反応は低下すると報告³⁷⁾されており, ACTH 単独欠損症でみられた LH, FSH の高値, 高反応は glucocorticoid の欠及によると考えられた。一方, 神経性食思不振症では LH, FSH の基礎値は低く, LH-RH 負荷により LH, FSH の反応は低下している例が多いとの報告²⁸⁾もあり, 著者ら²⁰⁾も 9 例の神経性食思不振症の観察で同様の成績を得ている。以上より, 本症の一部でみられた LH, FSH の低値と低反応には, 前述のように低反応群では有意の体重低下がみられたことからいそうによるものが最も考えられた。

各症例における他の前葉ホルモン異常数を、各ホルモンの基礎値および負荷試験でのpeak値についてそれぞれ数えてみると、治療前には最高9、平均 3.5 ± 2.2 であり、治療後には最高6、平均 2.2 ± 1.7 であり、hydrocortisoneによる補償療法により改善傾向を示した。以上述べたようにACTHまたはglucocorticoidの欠乏が、他の下垂体前葉ホルモン分泌に影響を与えることは明らかである。また、症例により、それぞれのホルモン分泌に相異がみられたが、この原因の一部は前述したように、栄養状態、年齢、性、発症からの経過などの相異とともに、視床下部、下垂体における障害の部位や、その広がり、相異とともに、本論文では述べなかったが、他の内分泌臓器の状態等も関係するものと考えられた

結 論

本邦におけるACTH単独欠損症のアンケート調査を行ない23例(自験4例を含む)を集め、hydrocortisoneによる補償療法の前後で他の下垂体前葉ホルモンの分泌能を検討し、以下の結果を得た。

- 1) TSHは基礎値およびTRHtestでのpeak値の高い例が多く、治療後は正常化する傾向にあった。これらの異常は高令者で少なかった。
- 2) PRLは治療前後ともにTRHtestでのpeak値の高い例が多かった。しかし、治療後のpeak値は正常化傾向を示した。
- 3) GHはITTで高反応を呈す例があった。治療後はITTでのpeak値は増加傾向にあった。
- 4) LH、FSHはLH-RHtestで低反応、高反応が20~30%みられたが、治療後はこれらの異常は減少した。高反応は標準体重に近い症例でみられ、低反応は若い例を呈している例にみられた。
- 5) ACTH単独欠損症は種々の前葉ホルモン分泌異常を伴い、それらの異常は治療後に減少した。

以下の機関および先生方より症例の提供を受けました。ここに慎んで謝意を述べさせていただきます。鳥取大学医学部第一内科重政千秋先生、白根健生病院内科広野茂先生、旭中央病院内科諸橋芳夫先生、東京女子医科大学内科須田俊宏先生、宮崎県立宮崎病院内科福島勇先生、東京大学医学部第二内科村尾覚先生、岡山大学医学部第三内科橋本浩三先生、横浜市立大学医学部第二内科塩之入洋先生、警友総合病院内科伊藤博明先生、神戸市立中央市民病院内科森徹先生、金沢医科大学内分泌内科細島弘行先生、神戸大学医学部第二内科広瀬良和先生、森田聡一郎先生、福井赤十字病院内科川瀬満雄先生、静岡県立中央病院内科高山真一先生。

本論文の要旨は第78回日本内科学会総会にて報告した。

文 献

- 1) 安部喬樹, 中塚嘉津江, 平田幸正, 岡田義明, 井村裕夫: 低血糖を主訴としたACTH単独欠損症の1例。日内分泌誌, 47: 677, 1971.
- 2) 新垣光弥, 塩沢俊一, 加藤 洋, 辰己 学, 森 徹, 五十嵐哲也, 高山英世: ACTH単独欠損症の1例。日内会誌, 67: 95, 1978.
- 3) Baba, S., Takase, S., Uenoyama, R., Morita, S., Mizoi, Y. and Hishida, S.: Isolated corticotrophin-deficiency found through alcohol-induced hypoglycemic coma. Horm. Metab. Res. 8: 274-278, 1976.
- 4) 出村黎子: GH. 内分泌負荷試験, ホルモンと臨床'75秋季増刊特集号: 3-11, 1975.
- 5) Kirkegaard, C., Christy, M., Siersbaek-Nielsen, K., Friis, T. and Nerup, J.: Subclinical hypothyroidism in Addison's disease. Acta Endocrinol. 91: 674-679,

1979. 6) Frantz, A.G. and Rabkin, M.T.: Human growth hormone. *New Engl. J. Med.* 271: 1375-1381, 1964. 7) 橋本浩三, 高谷泰正, 柚木 昌, 高原二郎, 大藤 眞: 低血糖発作を主徴とし, 合成ACTH (1-18ACTH, 1-24ACTH) にショック症状を呈したACTH-LPH単独欠損症。日内分泌誌, 55: 1113, 1979. 8) Hashimoto, T., Miyai, K., Izumi, K. and Kumahara, Y.: Gonadotropin response to synthetic LH-RH in normal subjects: Correlation between LH and FSH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37: 910-916, 1973. 9) 平沢 康夫, 鈴木 勝, 高林克己, 柳沢孝夫, 土屋聖二, 長谷川浩一, 大谷 彰, 中村和之, 諸橋芳夫: 低血糖発作を繰り返した原発性甲状腺機能低下症にACTH単独欠損症を伴ったと思われる1症例。日内会誌, 68: 1352, 1979. 10) 広野 茂, 真田雅好, 金子兼三, 五十嵐明: ACTH単独欠損症の1例。日内会誌, 64: 609, 1975. 11) 広野 茂, 広野 修, 林 睦子, 上村朝輝, 五十嵐明: 飲酒により高度の低血糖昏睡の誘発されたACTH, β -MSH欠損症と考えられる1例。日内会誌, 69: 1018, 1980. 12) 堀井和臣, 安威正樹, 諏訪雅夫, 足立幸彦, 青木矩彦, 羽白 清, 桑原一郎, 山本俊夫: 橋本病を合併したACTH単独欠損症の1例。日内会誌, 69: 617, 1980. 13) 細島弘行, 能登康夫, 日置長夫: ACTH単独欠損症と思われる一症例。日内分泌誌, 52: 182, 1976. 14) 伊藤博明, 斉藤佳雄, 中原克彦, 横山 剛, 増戸 尚: 低血糖昏睡にて発見されたACTH単独欠損症の1例。第308回日内会関東地方会, 1981. 15) 見坊 隆, 高田一太郎, 増戸 尚, 渡辺 斌, 氷室一彦: 甲状腺疾患患者の血縁者の抗甲状腺抗体の頻度。日内分泌誌, 55: 1058-1064, 1979. 16) 小沼誠一, 玉田太朗: ギナドトロピン放出ホルモン (Gn-RH) の1回静注, 点滴静注および反復皮下注射の効果について。ホルモンと臨床, 24: 809-814, 1976. 17) Krieger, D.T., Howanitz, P.J. and Frantz, A.G.: Absence of nocturnal elevation of plasma prolactin concentrations in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42: 260-272, 1976. 18) Kuku, S.F., Child, D.E., Nader, S. and Fraser, T.R.: Thyrotropin and prolactin responsiveness to thyrotropin releasing hormone in Cushing's disease. *Clin. Endocrinol.* 4: 437-442, 1975. 19) 丸田 浩, 生垣舜二, 熊本悦明: 原発性睾丸機能不全および性ステロイド投与下におけるLH-RHテスト。ホルモンと臨床, 24: 827-834, 1976. 20) 増戸 尚, 高田一太郎, 見坊 隆, 渡辺 斌: 神経性食思不振症患者における下垂体前葉機能。北里医学, 70: 10: 447-452, 1980. 21) 増戸 尚, 高田一太郎, 見坊 隆, 徳弘英生, 渡辺 斌: ACTH単独欠損症4例の治療前後における下垂体前葉ホルモン分泌能。日内会誌, 70: 70-76, 1981. 22) Mashito, T., Takada, I., Kenbo, T. and Watanabe, A.: Inverse correlation between urinary 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) excretion and thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced thyrotropin (TSH) response in disorders of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and adrenal secretion. *Endocrinol. Japon.* 28: 145-149, 1981. 23) McArthur, R.G., Cloutier, M.D., Hayles, A.B. and Sprague, R.G.: Cushing's disease in children. *Mayo Clin. Proc.* 47: 318-326, 1972. 24) 宮井 契: 甲状腺刺激ホルモン (TSH)。p 70-98, 熊原雄一, 垂井清一郎, 血中ホルモン第2版, 医学書院, 東京, 1977. 25) 三室 淳, 梅津真理, 清水陽一, 氷室一彦, 太田明生: ACTH単独欠損症の1例。日内会誌, 69: 1014, 1980. 26) 長嶺元久, 志多武彦, 湯地重壬, 浜崎泰昶, 大蔵英世: ACTH単独欠損症と思われる1例。日内会誌, 66: 1621, 1977. 27) Nicoloff, J.T., Fisher, D.A. and Appleman Jr. M.D.: The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. *J. Clin. Invest.* 49: 1922-1929, 1970. 28) 西村典三, 末広史恵, 三谷裕昭, 井坂勝利,

近藤一正, 森 博愛, 大島一洋, 斉藤史郎: 神経性食思不振症における内分泌機能と治療による影響。日内分泌誌, 55: 171-182, 1979.

29) 西谷博一, 湯地重壬, 浜崎泰飛, 志多武彦, 福島 勇, 名越敏秀: 精神症状を伴ったACTH単独欠損症の1例。日内会誌, 67: 217, 1978.

30) 小川紀夫, 三好正則, 余財伸一, 鈴木信也, 大藤 真: ヒトプロラクチン分泌に及ぼすグルコルチコイド短期投与の影響。ホルモンと臨床, 22: 1157-1159, 1974.

31) 岡田義明, 岩坪治雄: 成長ホルモン (GH)。p 99-134, 熊原雄一, 垂井清一郎, 血中ホルモン第2版, 医学書院, 東京, 1977.

32) 大西利夫, 宮井 梨, 熊原雄一: 合成TRHによるプロラクチン分泌(第一報), 健康人および甲状腺機能異常者について。日内分泌誌, 51: 161-165, 1975.

33) Re, R.N., Kourides, I.A., Ridgway, E.C., Weintraub, B.D. and Maloof, F.: The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion on thyrotropin and prolactin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 338-346, 1976.

34) 酒井規光, 井内和幸, 友杉直久, 豊岡重剛, 藤記光子, 高沢嘉邦, 山本敏雄: ACTH単独欠損症の1例。日内会誌, 68: 798, 1979.

35) 佐古田雅弘, 大藤 真, 大久保理夫, 馬場茂明: TRF testに関する臨床的研究(第4編)。日内分泌誌, 48: 206-214, 1972.

36) 塩之入洋, 義井 譲, 加藤 孝, 西郡克郎, 近藤 潔, 野田和正, 金子好宏, 清水倉一: 低Na血症を呈しADH分泌異常を認めたACTH単独欠損症の1例。日内分泌誌, 53: 323, 1979.

37) 鎮目和夫, 出村 博, 出村黎子, 小田桐恵美, 市川敬子, 須田俊宏, 前田忠夫: Glucocorticoidの下垂体 gonadotropin分泌への影響。p 42-43, 鎮目和夫, 厚生省特定疾患, 下垂体機能障害調査研究班, 1973.

38) 鎮目和夫, 須田俊宏: ACTH単独欠損症の1例, 未発表.

39) Snyder, P.J. and Utiger, R.D.: Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 380-385, 1972.

40) Snyder, P.J. and Utiger, R.D.: Thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in normal females over forty. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 1096-1098, 1972.

41) 鈴木雅洲, 高橋克幸, 若井貞子: プロラクチン(PRL)。p 134-147, 熊原雄一, 垂井清一郎, 血中ホルモン第2報, 医学書院, 東京, 1977.

42) 高山真一, 鷹津良樹, 小林永治, 進藤俊彦: 著明なNa低血症を呈したACTH単独欠損症の1例。日内会誌, 69: 1157, 1981.

43) Topliss, D.J., White, E.L. and Stockigt, J.R.: Significance of thyrotropin excess in untreated primary adrenal insufficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50: 52-56, 1980.

44) Trokoudes, K.M., Sugeno, A., Hazami, E., Row, V.V. and Volpé, R.: Thyroid-stimulating hormone (TSH) binding to extrathyroidal human tissues: TSH and thyroid-stimulating immunoglobulin effects on adenosin 3', 5'-monophosphate in testicular and adrenal tissues. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48: 919-923, 1979.

45) 上原誉志夫, 林 輝美, 松岡博明, 石井当男, 武田忠直, 村尾 覚: Gynecomastiaを合併したACTH単独欠損症の1例。日内会誌, 67: 328, 1978.

46) 若藤茂夫, 馬場久興, 土井邦紘, 老糰宗忠, 江原成禎, 馬場茂明, 前田昌良: ACTH単独欠損症の1例。日内会誌, 69: 617, 1980.

47) 山路 徹, 石橋みゆき, 片山茂裕, 板橋 明, 小坂樹徳, 寺本 明, 福島孝徳: Cushing病患者にみられる高プロラクチン血症について。日内分泌誌, 56: 1264, 1980.

48) Yamamoto, T., Ogiwara, T., Miyai, K., Kumahara, Y. and Hirata, Y.: Co-existent primary hypothyroidism and isolated ACTH deficiency. Acta Endocrinol. 82: 467-474, 1976.

49) 吉田明雄, 中川純子, 重政千秋, 真柴裕人, 安部喬樹: ACTH単独欠損症に慢性甲状腺炎を合併した1例。第41回日内会中国・四国地方会, 1979. (受付日: 56. 6. 26)