症例報告

亜急性甲状腺炎, ACTH 単独欠損症を
合併した糖尿病透析患者の1例上江洌 良尚 富山 のぞみ 大城 陽子 徳山 清之
浦添総合病院腎センター

key words: 亜急性甲状腺炎, ACTH 単独欠損症, 慢性腎不全, 糖尿病, 高 Ca 血症

〈要旨〉

症例は51歳, 男性. 糖尿病性腎症による慢性腎不全のため維持透析施行中であつたが, 発熱, 悪心, 嘔吐, 筋力低下, 全身倦怠感が持続するため当院へ紹介となつた. 発熱を認め, 炎症反応も高値であつたが, 感染症を示唆する所見は認めなかつた. TSH は $0.1 \mu\text{U}/\text{ml}$ と低値で, free T3 ($9.5 \text{ pg}/\text{ml}$), free T4 ($4.2 \text{ ng}/\text{ml}$) は高値であつたが, 甲状腺自己抗体は陰性であつた. テクネチウム甲状腺シンチグラムでは甲状腺への RI の取り込みは著明に減少してゐた. 入院後, 高カルシウム血症 ($13.2 \text{ mg}/\text{dl}$) を呈し, 意識障害 (見当識障害) を認めた. 亜急性甲状腺炎と診断し頻回透析を行うとともに prednisolone ($30 \text{ mg}/\text{日}$) を投与開始した. これらの加療により症状は軽快しカルシウム値, 炎症反応はともに正常化した.

しかしその後, prednisolone を漸減中止したところ, 再び全身倦怠感が出現したため再入院となつた. 再入院時の甲状腺機能は正常であつたが ACTH ($5.1 \text{ pg}/\text{ml}$) および cortisol ($0.6 \mu\text{g}/\text{dl}$) は著明な低値を示した. 下垂体前葉ホルモン刺激試験の結果より ACTH 単独欠損症の合併と診断し, hydrocortisone $20 \text{ mg}/\text{日}$ を投与したところ全身状態は速やかに改善した.

本症例は糖尿病維持透析患者に亜急性甲状腺炎, ACTH 単独欠損症を合併した稀な症例であつた. 維持透析患者においては ACTH 欠乏による副腎機能低下があつても, 低血圧, 低血糖, 低ナトリウム血症などの特徴的な臨床所見を呈さないことがあるため注意が必要である.

A case of subacute thyroiditis and isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency in a diabetic patient on hemodialysis

Yoshinao Uezu, Nozomi Tomiyama, Yoko Ohshiro, Kiyoyuki Tokuyama
Kidney Center, Urasoe General Hospital

A 51-year-old man on maintenance hemodialysis for diabetic nephropathy was referred to our hospital for evaluation of symptoms including fever, nausea, vomiting, muscle weakness, and general malaise. Laboratory evaluation revealed accelerated inflammatory reaction, but there was no evidence of infection. Serum thyroid stimulating hormone level was reduced ($0.1 \mu\text{U}/\text{ml}$), and free tri-iodothyronine and free thyroxine level were elevated ($9.5 \text{ pg}/\text{ml}$ and $4.2 \text{ ng}/\text{ml}$, respectively). Thyroid autoantibodies were not detected. Technetium scintigraphy showed remarkably reduced RI accumulation in the thyroid. After admission, his consciousness level was disturbed (disorientation), and laboratory data revealed hypercalcemia ($13.2 \text{ mg}/\text{dl}$). Subacute thyroiditis was diagnosed, and treatment consisting of hemodialysis and prednisolone ($30 \text{ mg}/\text{day}$) administration was initiated. His symptoms subsequently improved, and the serum calcium level and inflammatory reaction normalized with treatment. After prednisolone was tapered off, the patient complained of general malaise again and was readmitted. Laboratory data showed normal thyroid function, but both ACTH and cortisol levels were markedly reduced ($5.1 \text{ pg}/\text{ml}$ and $0.6 \mu\text{g}/\text{dl}$, respectively). The diagnosis of isolated ACTH deficiency was confirmed by the anterior pituitary hormone stimulation test. His condition was improved after hydrocortisone

treatment (20 mg/day).

This case involved rare complications of subacute thyroiditis with isolated ACTH deficiency in a diabetic patient on maintenance hemodialysis. The present findings suggest that if adrenal function is reduced in chronic diabetic patients on hemodialysis, it might not be manifested by typical symptoms related to adrenal deficiency (hypotension, hypoglycemia, or hyponatremia). Thus, we must treat these patients carefully considering these possibilities.

緒 言

慢性腎不全患者においては種々の内分泌代謝異常の存在が指摘されており，視床下部-下垂体-副腎皮質系¹⁻³⁾や甲状腺の異常⁴⁾も報告されている．また，透析患者においては副腎機能障害があってもそれに特徴的な臨床検査所見があらわれにくいことがあり，診断に難渋することがある．今回我々は，透析患者に亜急性甲状腺炎，ACTH 単独欠損症を合併し初期診断に苦慮した症例を経験したので報告する．

I. 症 例

症例：51 歳，男性．

既往歴：10 年前より糖尿病．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：糖尿病性腎症による慢性腎不全のため1997 年9 月より血液透析へ導入され，以後近医にて週3 回の維持透析を受けており，全身状態は安定していた．1998 年7 月初旬より発熱，悪心，嘔吐，下肢筋力低下，全身倦怠感を認めるようになった．近医にて上部消化管内視鏡検査を行うも異常なく，またその他の検査でも感染源と思われる所見を認めなかった．その後も上記症状が持続するため，精査目的にて1998 年8 月4 日に当科へ紹介入院となった．

入院時現症：意識清明，身長168.5 cm，体重72.2 kg，血圧150/80 mmHg，脈拍90/分，体温39.0℃，甲状腺に軽度の腫大を認めるも圧痛なし．リンパ節腫脹なし．肺音，心音に異常なく，腹部所見にも異常を認めなかった．徒手筋力テストにて両下肢に軽度の筋力低下あり．体動時に全身の筋肉痛あり．

入院時検査成績（表1）：透析導入後より無尿の状態であった．血算では白血球は9100 と正常．Hb 10.8 g/

表 1 Laboratory findings on first admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Serologic tests	
WBC	9100 /mm ³	総蛋白	6.4 g/dl	CRP	4.5 mg/dl
st	8 %	Alb	3.7 g/dl	C3	87 mg/dl
seg	41 %	α_1 -glob	4.5 %	CH50	39 IU/ml
Eo	9 %	α_2 -glob	11.8 %	抗核抗体	×20
Mo	12 %	β -glob	10.6 %	HBs-Ag	(-)
Ly	30 %	γ -glob	21.4 %	HCV-Ab	(-)
RBC	359×10 ⁴ /mm ³	血糖	121 mg/dl	Endocrine data	
Hb	10.8 g/dl	総ビリルビン	0.6 mg/dl		
Hct	32.2 %	GOT	29 IU/l	TSH	0.1 > μ g/ml
MCV	90.0 fl	GPT	19 IU/l	free T3	9.5 pg/ml
MCH	30.1 pg	ALP	369 IU/l	free T4	4.2 ng/ml
MCHC	33.4 %	LDH	303 IU/l	TGHA	×100 >
Plt	39.1×10 ⁴ /mm ³	γ -GTP	114 IU/l	MCHA	×100 >
ESR	105 mm/h	S-Amy	42 IU/l	anti-TPO Ab	×0.3 >
		UN	43.4 mg/dl	TSH receptor Ab	(-)
		クレアチニン	9.8 mg/dl	TBG	22.0 μ g/ml
		尿酸	8.2 mg/dl	intact-PTH	11 pg/ml
		Na	140 mEq/l		
		K	3.6 mEq/l		
		Cl	98 mEq/l		
		Ca	11.0 mg/dl		
		総コレステロール	188 mg/dl		
		中性脂肪	473 mg/dl		
		HDL-C	20 mg/dl		
		CK	94 IU/l

図 1 Clinical course

d/l, Hct 32.3%と軽度の貧血を認めた。空腹時血糖は 121 mg/dl。前医にて GOT 39 IU, GPT 81 IU と軽度の肝機能障害を認めていたが、当院入院時には GOT, GPT は正常化していた。ALP, γ -GTP は高値であった。Na は正常値であったが、Ca 11.0 mg/dl と高値であった。また CRP, 血沈はともに高値であった。胸部 X 線では心陰影、肺野ともに特に異常なかった。腹部エコー、心エコー、胸・腹部 CT, 頭部 MRI にても異常は認められなかった。上部消化管内視鏡検査では逆流性食道炎、びらん性胃炎の所見であった。血液培養は陰性で、髄液検査でも感染を示唆する所見はなかった。

入院後の経過 (図 1)：入院後の検査にては、炎症反応は高値であったが明らかな感染を示唆する所見を認めなかった。発熱の鑑別のため甲状腺ホルモン値を測定したところ、TSH は $0.1 \mu\text{U/ml}$ 以下と低値であり、free T3 は 9.5 pg/ml , free T4 は 4.2 ng/ml と両者とも高値であった。TGHA, MCHA, TSH リセプター抗体などの甲状腺自己抗体は全て陰性であった。一方 intact PTH は 11 pg/ml と低値であった。

甲状腺エコーでは甲状腺はびまん性に軽度の腫大を認めたものの、内部のエコーレベルは正常で腫瘍もなく、カラードップラーにて内部血流の増加は認めなかった。

テクネチウム甲状腺シンチグラム (図 2) では、甲状腺への RI の集積は著明に低下していた。甲状腺穿刺吸引細胞診では亜急性性甲状腺炎で比較的特徴的とされる多核マクロファージがわずかながら出現していた

図 2 Thyroid scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$

(図 3)。

本症例は病初期に軽度の咽頭痛はあったものの、すぐに消失していた。入院後も発熱が持続していたが、甲状腺には明らかな圧痛は認めなかった。また、CRP は陽性で、血沈も高度に亢進しているなど炎症所見が強く、甲状腺ホルモンも高値であるが甲状腺自己抗体は陰性で、甲状腺シンチでも集積を認めなかったことよりバセドウ病は否定され、破壊性甲状腺炎と考えられた。さらに、炎症反応が陽性であることより破壊性甲状腺炎の中でも無痛性甲状腺炎ではなく、頸部痛という典型的な症状は明らかなものの亜急性性甲状腺炎による甲状腺中毒症の可能性が考えられた。

入院後も食欲不振、悪心、嘔吐、全身の筋痛は持続していた。また、入院時の血清 Ca 値が高値であったた

図 3 Cytological study of thyroid gland obtained by fine needle aspiration biopsy. Polynuclear macrophages are observed.

めビタミン D 製剤の内服は中止していたが、8 月 19 日より意識障害（見当識障害）をきたしたため、検査を行ったところ Ca 値は 13.2 mg/dl と著明な高 Ca 血症を呈していた。甲状腺中毒症による骨吸収の亢進によって高 Ca 血症をきたし、このために意識障害を引き起こしたものと考え、連日透析を行い、elcatonin の投与、prednisolone 30 mg/日の投与を開始した。これらの加療により、その後血清 Ca 値は徐々に正常化し、発熱、筋痛は消失し意識も清明となり CRP も陰性化した。このようにステロイド剤等の加療により全身状態は速やかに改善し、甲状腺機能も徐々に正常化してきたため、9 月 1 日に一旦退院とした。以後、外来にて徐々に prednisolone を減量し退院後 11 週目の 11 月 18 日より中止としていた。しかし、その後再び全身倦怠感が出現し持続するため再度精査のため 11 月 27 日に入院となった。

再入院時検査所見：血清 Ca 値は 9.8 mg/dl と正常値で CRP は 1.9 mg/dl と軽度上昇していた。内分泌系検査では甲状腺機能は全く正常化していたが ACTH 5.1 pg/ml, cortisol 0.6 μ g/dl と著明な低下を認めた。他の下垂体ホルモンは正常値であった。下垂体機能低下症が疑われたため、下垂体ホルモン分泌刺激試験（表 2）を行ったところ CRH 負荷試験にて ACTH, cortisol は無反応であった。TRH 負荷試験では PRL は正常反応、TSH はやや低反応ながらも反応を認めた。GRH 負荷試験では GH はやや低反応であったが反応を認め、LH-RH 負荷試験では LH, FSH ともに正常反応であった。

ACTH の日内変動は消失し、著明な低値のまま推移した。頭部 MRI では下垂体に異常は認めなかった。以上の結果より本症例は ACTH 単独欠損症を合併して

表 2 Endocrine data

CRH test						
time (min)	0	30	60	90	120	
ACTH (pg/ml)	5.1	6.7	5.5	5.1	5.0	
cortisol (μ g/dl)	0.6	0.7	0.8	0.6	0.6	
TRH test						
time (min)	0	15	30	60	90	120
TSH (μ U/ml)	1.46	4.42	6.46	6.07	5.15	4.45
PRL (ng/ml)	10.1	13.9	18.0	17.6	18.4	8.5
GRH test						
time (min)	0	15	30	60	90	120
GH (ng/ml)	1.6	4.5	5.4	5.9	3.8	2.4
LH-RH test						
time (min)	0	15	30	60	90	120
LH (mIU/ml)	8.3	16.7	37.9	49.3	49.4	50.8
FSH (mIU/ml)	3.4	4.2	5.7	8.0	8.2	8.0
Diurnal rhythm of plasma ACTH						
	8:00	16:00	23:00			
ACTH (pg/ml)	5>	5>	5>			

いると診断した。入院時認めた CRP の上昇は、特に治療を行っていないが入院後徐々に正常化した。12 月 19 日より hydrocortisone 20 mg/日を投与したところ全身倦怠感は速やかに軽減し全身状態は改善した。本症例は現在も hydrocortisone 20 mg/日の内服を継続しており、全身状態良好で外来にて安定した維持透析を施行している。

II. 考 察

ACTH 単独欠損症は 1954 年に Steinberg ら⁵⁾が初めて報告した疾患で、本邦では熊原ら⁶⁾が 1969 年に第 1 例目の報告をしている。橋本ら⁷⁾はそれ以後、1991 年までの 241 例の報告例を集計報告している。それによると男女比は 3:2 でやや男性に多く、平均年齢は 54 歳で特に 40 歳以降に頻度が高く 20 歳以下では極めて稀であるとされている。我々の症例は 51 歳の男性で本邦における平均的な患者像に近いプロフィールであった。主要症状は全身倦怠感、食欲不振、悪心嘔吐、などの消化器症状、体重減少、低血圧を呈し、検査では低 Na 血症、低血糖、貧血などを呈し、血中 ACTH, cortisol, 尿中 17-OHCS が低下する。橋本らの報告によると、241 例中 64 例 (27%) に甲状腺疾患が合併し、さらにこのうち 24 例 (10%) が慢性甲状腺炎であったとしているが、破壊性甲状腺炎の合併例は記載されていない。ACTH 単独欠損症の発症機序に関しては抗下垂体抗体の陽性率が高いことより自己免疫による機

序⁹⁾が想定されており，甲状腺疾患の合併も自己免疫との関連が想定されているが病因はまだ明確ではない．今回我々が経験したような，ACTH 単独欠損症に破壊性甲状腺炎を合併した症例に関しては，泉⁹⁾が同様な症例を報告しているのみで他に報告例はなく，両者の因果関係に関しては今のところ不明である．また，我々の症例では糖尿病と慢性腎不全が基礎疾患として存在するため，ACTH 単独欠損症に特徴的な検査所見である低 Na 血症，低血糖などを認めず，また，亜急性甲状腺炎も合併し初期診断に苦慮したがホルモンの測定および負荷試験により確定診断に至った．

これまでの報告では血液透析患者の ACTH 値は正常かまたはやや上昇しているとされている^{2,10)}．また，血液透析患者では血漿 cortisol の半減期は延長しているが基礎値では正常範囲内¹⁰⁻¹²⁾あるいは高値^{1,2)}となると報告されている．したがって我々の症例で認められた ACTH，血漿 cortisol の著明な低下は，慢性腎不全あるいは血液透析の施行による影響ではなく原発性の ACTH 欠乏に伴い二次的に血漿 cortisol の低値をきたしたものであると考えられた．

ACTH 単独欠損症では，cortisol の分泌不全による二次的な影響や他の原因によって ACTH 系以外の内分泌系にも様々な異常がみられるとされている．たとえば GH の基礎値は 8.8% で低値となるとされており⁷⁾，我々の症例において GRH 負荷による GH の反応が低反応を認めたのも cortisol 分泌不全が影響している可能性が考えられた．また，TRH 負荷試験においては，PRL は正常反応を示したが TSH はやや低反応であり，TSH の分泌障害を示唆していた．

ACTH 単独欠損症には下垂体障害による ACTH 単独欠損症の他に，CRH の選択的な分泌不全でも ACTH 欠損症をきたすことがあり，視床下部性の ACTH 単独欠損症と分類されている．視床下部障害による副腎皮質機能低下症では CRH 投与により ACTH に遅延型分泌反応がみられることが多く，時に過剰反応がみられる．我々の症例のように ACTH に分泌反応がみられない場合は下垂体性の ACTH 単独欠損症である場合が多いが，しかし，CRH の選択的な分泌不全の場合，ごく一部の症例では CRH の連続投与で ACTH に分泌反応がでる症例もあるとされている．我々の症例では残念ながら CRH の連続負荷試験は行っておらず，したがって，この症例の ACTH 単独欠損症は下垂体性なのか視床下部障害によるものかは不明である．

また，本症例は典型的な自覚症状を認めない亜急性甲状腺炎も合併していた．亜急性甲状腺炎は，20～50

歳代の女性に多く，上気道感染後に発症しやすい．ウイルス感染が原因との説があり，mumps, measles, influenza, adenovirus, EB virus, coxsackievirus の感染との関連が報告されている¹³⁾．典型例では甲状腺部の自発痛，圧痛を認め，甲状腺に硬結を認めることが多い．しかし，このような臨床症状を認めない症例もわずかながら認めるとされており¹³⁾，頸部痛を認めず，いわゆる不明熱の精査のために施行したガリウムシンチにて甲状腺に異常集積を認めたことを契機に亜急性甲状腺炎の診断に至った症例も報告されている¹⁴⁾．我々の症例も病初期に軽度の咽頭痛はあったもののこれはすぐに消失しており，甲状腺には明らかな圧痛は認めなかった．しかし，入院後の検査にて炎症反応は高度に亢進しており，甲状腺ホルモンも高値であるにもかかわらず甲状腺自己抗体は陰性で，甲状腺シンチでも集積を認めなかったことより，亜急性甲状腺炎と診断した．さらに，甲状腺の吸引細胞診にて亜急性甲状腺炎にて比較的特徴的とされる多核のマクロファージ¹³⁾を認めたことも我々の診断を支持するものであろう．また，入院時認めていた肝機能障害も亜急性甲状腺炎の影響¹³⁾と考えており，ステロイドの投与による炎症反応の改善とともに正常化した．また，入院時に認めた高 Ca 血症は，亜急性甲状腺炎による甲状腺中毒症により骨吸収の亢進¹⁵⁾がおこったために惹起されたものと考えられた．しかし，通常では骨吸収の亢進がおこっても Ca の尿中排泄の亢進により血中 Ca 値は正常に保たれるが，本症例は透析患者であり，無尿の状態であったために Ca の尿中排泄が行えず，このため著明な高 Ca 血症を惹起したものと考えられた．

以上のように，本症例は透析患者に亜急性甲状腺炎，ACTH 単独欠損症を合併した症例で，極めて稀で興味ある症例であると思われた．透析患者における発熱，炎症反応高値の際の鑑別診断においては，甲状腺疾患も鑑別診断において念頭におく必要があり，また，透析患者では ACTH 欠乏による副腎機能低下症があっても，これによる特徴的な検査所見が出現しにくい可能性があるため鑑別診断をするにあたっては注意が必要であると考えられた．

結 語

1) 亜急性甲状腺炎，ACTH 単独欠損症を合併した糖尿病透析患者の一例を経験した．

2) 甲状腺中毒症によると思われる高 Ca 血症をきたし意識障害を認めたが，頻回透析による Ca の除去，elcatonin およびステロイド剤の投与により Ca 値は

正常化し，症状も改善し甲状腺機能も徐々に正常化した。

3) 透析患者における発熱，炎症反応高値の際の鑑別診断においては，甲状腺疾患も念頭におく必要がある。

4) 透析患者では ACTH 欠乏による副腎機能低下症があっても，これによる特徴的な検査所見が出現しにくい可能性があるので注意が必要である。

本論文の要旨は第44回日本透析医学会総会において発表した。

文献

- 1) Wallace EZ, Rosman P, Toshav N, Sacerdote A, Balthazar A : Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure : studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility. *J Clin Endocrinol Metab* 50 : 46-51, 1980
- 2) McDonald WJ, Golper TA, Mass RD, Kendall JW, Porter GA, Girard DE, Fischer MD : Adrenocorticotropin-cortisol axis abnormalities in hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 48 : 92-95, 1979
- 3) Lugar A, Lang I, Kovarik J, Krister H, Stummvoll HK, Templ H : Abnormalities in the Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 9 : 51-54, 1987
- 4) Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriguez HJ, Massry SG : The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine* 67 : 187-197, 1988
- 5) Steinberg A, Shechter FR, Segal HI : True pituitary Addison's disease—a pituitary unitropic deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 14 : 1519-1529, 1954
- 6) 熊原雄一，宮井 潔，岡田義昭：単一前葉ホルモン欠損症—とくに原発性甲状腺機能低下症との合併について。臨床科学 5 : 28-37, 1969
- 7) 橋本浩三，西岡達矢，伊与田孝一郎，中山富雄，伊藤裕之，武田京子，高松和永，沼田幸子，小笠貴司：本邦 ACTH 単独欠損症における TSH, Prolactin の過剰反応性及び GH の低反応性に関する検討。日内分泌会誌 68 : 1096-1111, 1992
- 8) Pouplard A : Pituitary autoimmunity. *Horm Res* 16 : 289-297, 1982
- 9) 泉浩太郎，今村英仁，新名清成，中村昭範，丸山芳一，法化図陽一，新名主宏一，丸山征郎，納 光弘，神崎健至：ACTH 単独欠損症を合併した Destructive thyroiditis の1例。日内会誌 80 : 1956-1958, 1991
- 10) Gilkes JJH, Eady RAJ, Rees LH, Munro DD, Moorthead JF : Plasma immunoreactive melanotrophic hormones in patients on maintenance hemodialysis. *Brit Med J* 1 : 656-658, 1975
- 11) 森頼太郎，荘野忠泰，井原 元，岩崎 徹，平林俊明，依藤良一，宮本 孝，稲垣王子，井上聖士，藤田嘉一：慢性腎不全における ACTH, cortisol 分泌。日腎誌 26 : 721-731, 1984
- 12) Barbour GL, Sevier BR : Adrenal responsiveness in chronic hemodialysis. *N Engl J Med* 290 : 1258, 1974
- 13) Lazarus JH : Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In "Werner and Ingbar's The Thyroid" ed Braverman LE, Utiger RD, p 583-588, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996
- 14) 三宅秀敏，田中良一，竹岡 宏，清末一路，脇坂昌紀，上野真一郎，森 宣：ガリウムシンチグラフィが有効であった無痛性亜急性甲状腺炎。核医学 29 : 1475-1478, 1992
- 15) Moses AJ, Scheinman SJ : The kidneys and electrolyte metabolism in thyrotoxicosis. In "Werner and Ingbar's The Thyroid" ed Braverman LE, Utiger RD, p 678-683, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996