視床下部性甲状腺機能低下, 性腺機能低下症に高Na血症を伴った下垂体後葉機能不全症の1例

札幌医科大学内科学第2講座

花輪 和夫[◇] 安藤 利昭 林 健治 大野 克幸
島本 和明 森口 修身 宮原 光夫

北海道倶知安町佐久間医院

佐久間真樹

A CASE OF HYPOTHALAMIC HYPOTHYROIDISM, HYPOGONADISM AND DIABETES INSIPIDUS ASSOCIATED WITH HYPERNATREMIA

Kazuo HANAWA, MD, Toshiaki ANDO, MD, Kenji HAYASHI, MD, Katsuyuki OHNO, MD

Kazuaki SHIMAMOTO, MD, Osami MORIGUCHI, MD and Mitsuo MIYAHARA, MD

Department of Internal Medicine (Section II), Sapporo Medical College

Masaki SAKUMA, MD

Sakuma Hospital in Kuchan, Hokkaido

概要 視床下部性甲状腺機能低下, 性腺機能低下症に, 高Na血症を伴った極めて希なる1例を経験したので報告する。症例は25才の女性。12才初潮。16才より月経不順, 食欲不振, やせ, 多飲, 多尿出現。19才より無月経。22才頃より多飲, 多尿消失。内分泌学的精査を求めて入院。入院時, 体温, 血圧低く, 徐脈を呈する。外生殖器には異常ない。血清Na 158mEq/l, Cl 115mEq/l。甲状腺機能は低値を示すが, TSH, TRH試験は正常反応。性腺機能は尿中エストロゲン, 総ゴナドトロピンは低い, LH-RH試験に正常に反応。コーチゾールは正常の日内リズムをもち, 血漿ACTHは前, メチラポン負荷後も正常値を示す。その他の前葉機能として, 成長ホルモンは基礎値, インスリン負荷後ともに低値。プロラクチンは正常。後葉機能は血漿ADHは低く, 水制限にても血漿ADH, 尿浸透圧の上昇はない。Cater-Robbins試験では尿量の減少なく, ピトレスシンで尿量の減少, 尿浸透圧の上昇をみた。以上から, 視床下部病変に基づく甲状腺, 性腺機能低下症と後葉機能不全症と診断。さらに多飲の傾向がないことから, 渴中枢の障害を思わせる。神経症状なく, 視力, 視野, 眼底, トルコ鞍, 脳シンチに異常はない。髄液は正常, その他の諸検査成績からも, 現在のところ如何なる視床下部病変かは明らかにしえなかつた。なお, 高Na血症の機序につき若干の考察を加えた。

はじめに

下垂体ペプチドホルモンである, thyroid stimulating hormone(TSH), luteinizing hormone(LH),

follicular stimulating hormone (FSH) のradioimmunoassayの普及と, 合成視床下部遊離ホルモンの臨床応用が可能となり, 下垂体予備能検査としての応用が確立し, 視床下部性の病変と, 下垂体性の病変との鑑別が可能となつた¹⁾²⁾。その結

〔昭和50年9月6日 第116回北海道地方会推薦〕

果、最近、視床下部性甲状腺機能低下症⁸⁾⁴⁾、視床下部性性腺機能低下症⁵⁾、視床下部性汎下垂体機能低下症⁶⁾⁷⁾の報告が散見されるようになった。一方、中枢性高Na血症について内外に多数の報告がみられ、それらの原因は視床下部に存在するとされている渴中枢、anti diuretic hormone (ADH) 分泌中枢の異常に基づくと考えられている⁸⁾。

今回、われわれは、視床下部に原因があると思われる甲状腺機能低下、性腺機能低下症に、高Na血症を合併した下垂体後葉機能不全症の極めて希な1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者： 25才，主婦。

主訴： 全身倦怠感，無月経。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 身体発育や知能に特別な異常なく，その他特記すべきことなし。

現病歴： 昭和41年（16才）春頃より，漸次，食欲不振，やせ，全身倦怠感が出現，同時に口渇，多飲，多尿を認め，寒さにも敏感となつた。月経は12才で初潮，以後月経は16才まで順調であつたが，この頃より2～3カ月に1回ぐらゐと不規則となり，44年（19才）春頃より無月経となつた。46年（22才）9月頃より食欲不振，やせ，全身倦怠感が増悪し，某医を受診し，低血圧，低体温，貧血を指摘され，治療により症状は幾分軽減。又，この頃より多飲，多尿の傾向が消失し始め，現在は全くない。49年（24才）2月頃より黄疸，浮腫を認め，某院に入院。約1カ月で症状改善，入院中，一時プロゲステロン療法で月経の発来をみたが，内分泌学的精査を求めて6月17日当科に入院した。

入院時現症： 身長156.6cm，体重51.5kgで体格中等度。栄養は良。視力，精神機能に異常なく，皮膚は乾燥状で冷たいが，色素沈着を認めない。甲状腺は触知しない。体温は35.5℃と低く，脈拍整，1分間48の徐脈を示し，血圧84/52mmHg

と低い。胸部，腹部に特記すべき所見はない。乳房の発育は正常であるが，恥毛，腋毛は疎である。浮腫なく，神経学的所見にも異常を認めず，視野狭窄もない。尿量は1日約1800ml。

入院時検査成績

一般臨床検査（表1）： 末梢血で正色素性貧血を呈し，血沈は中等度に亢進している。検尿では比重低下以外異常ない。肝機能では，GOT，GPTが中等度に高く，アルカリフォスファターゼ（alk-P-ase） γ -GTPも高値を示し，肝生検では慢性肝炎の組織像を示した。入院後，2回の肝機能の増悪をみている。腎機能はFishberg濃縮試験での尿比重の低下をみる。電解質では高Na，高Cl血症を呈する。血清脂質では，総コレステロール，トリグリセライド，リン脂質は高値を示す。血漿レニン活性は6.84ng/ml/h，血漿アルドステロンは28.4ng/dlと何れも高い。循環血漿量は77.6ml/cm-%normalで低値。血漿浸透圧は318.5mOsm/lと高値である。

胸部X線像には異常はない。心電図ではPQ時間0.20秒，四肢誘導で電位が軽度到低い以外とくに異常を認めない。

内分泌学的検査（表2）：

ACTH，副腎皮質機能検査； 血漿コルチゾールは正常の日内変動を示すが，午後はやや低値である（図1-1）。メチラポン試験では，尿中17-OHCSは前値，負荷後もやや低い傾向を示すが，血漿ACTHは前値，負荷後の最大値は3倍以上で，ともに正常である。 β^{1-24} ACTH 0.5mg静注後の血漿コルチゾールは正常な反応を示す（図1-2）。

甲状腺機能検査； T_3 レジンスポンジ摂取率，血漿 T_4 値，基礎代謝率と何れも低値である。 ^{131}I 摂取率も低い，TSH試験では正常反応を示す。TRH試験での血漿TSHは，後半やや反応が遅延しているが正常反応である（図1-3）。

性腺機能検査； 基礎体温は二相性でなく，不規則である。尿中エストロゲン，尿中プレグナンジオールともに低値。尿中ゴナドトロピンも低い。LH-RH試験では血漿LH，FSHは正常反応を

図1-1. 血漿コルチゾルの日内変動

図1-4. LH-RH試験

図1-2. 急速ACTH試験

図1-5. インスリン負荷試験

図1-3. TRH試験

図1-6. TRHに対するプロラクチンの反応試験

表 1. 一般臨床検査成績

末梢血所見		血清電解質	
赤血球	399×10 ⁴	Na	158mEq/l
ヘマトクリット	37.5%	K	4.4mEq/l
ヘモグロビン	11.6g/dl	Cl	115mEq/l
白血球	5600	Ca	9.2mEq/l
(桿状球1%, 分核球45%, リンパ球51%)		P	3.4mEq/l
単球2%, 好酸球1%		血清脂質	
血沈	18mm, 46mm	総コレステロール	298mg/dl
尿所見		中性脂肪	225mg/dl
尿比重	1018	遊離脂肪酸	0.30mEq/l
蛋白	(-)	リン脂質	304mg/dl
糖	(-)	血清蛋白分画	
ウロビリノーゲン	(N+)	総蛋白	7.2g/dl
ビリルビン	(-)	アルブミン	66.0%
沈澱	正常	α ₁ グロブリン	2.0%
肝機能		α ₂ グロブリン	9.0%
黄疸指数	5	βグロブリン	8.5%
総ビリルビン	0.7mg/dl	γグロブリン	14.5%
(直接 0.2mg/dl)		CRP	(-)
TTT	1.0	RA	(-)
ZTT	4.6	ASLO	50U
GOT	165IU	梅毒反応	(-)
GPT	73 Karmen	血漿レニン活性	6.84ng/ml/h (0.30~2.80)
LDH	185IU	血漿アルドステロン	28.4ng/dl (4.0~18.5)
アルカリフォスファターゼ	215IU	循環血漿量	77.6ml/cm-%normal (85~115)
γGTP	90mU/ml	血漿浸透圧	318.5mOsm/l (285~295)
腎機能			
尿素窒素	12mg/dl		
血清クレアチニン	1.0mg/dl		
PSP (15')	33%		
フィッシュバーグ濃縮試験			
(最大比重)	1018		

表 2. 内分泌学的検査成績

- 1) ACTH-副腎皮質機能検査
- ① 血漿コルチゾールの日内変動 (図1-1)
- ② メチラボン試験 (メチラボン 3g/日, 経口)
尿中17-OHCS (mg/日)		血漿ACTH (Pg/ml)	
前	2.7 (4~11)	前 (9:00AM)	88 (20~100)
2日後	5.8	最大値 (翌7:00AM)	359 (前値の3倍以上)
- ③ 急速ACTH試験 (図1-2)
- ④ 甲状腺機能検査
- ① 基礎代謝率 -23% (-10~+10)
- T₃レジンスボンジ摂取率 20% (25~35)
- T₄値 4.0 μg/dl (4~14)
- ¹²⁵I摂取率 (24時間) 7.3% (10~40)
- ② TSH試験
	前	TSH 10U/日 2日間筋注後
¹²⁵ I摂取率 (24時間)	7.3%	21.7%
- ⑤ TRH試験 (図1-3)
- ⑥ 性腺機能検査
- ① 基礎体温 不規則 二相性 (-)
- ② 尿中エストロゲン 2.0 μg/日 (黄体期 2~20, 卵胞期 5~30)
- 尿中プレグナジオール 2.7 mg/日 (黄体期 4.0以上, 卵胞期 4.0以下)
- 尿中総ゴナドトロピン 4 単位/日 (6~16)
- ③ LH-RH試験 (図1-4)
- 4) その他の下垂体前葉機能検査
- ① 成長ホルモン (インスリン負荷試験, 図1-5)
- ② 血漿プロラクチン (TRH試験, 図1-6)
- 5) 下垂体後葉機能検査
- ① 尿量 1500~2200ml/日
- ② 水制限試験 (図2)
- ③ 血漿ADH (図3)
- ④ Cater-Robbins試験 (図4)

呈している (図1-4)。

その他の下垂体前葉機能検査; 成長ホルモン (GH) はインスリン負荷試験での反応は低下して

いる (図1-5)。血漿プロラクチンは前, TRH 静注後の反応とともに正常である (図1-6)。

下垂体後葉機能検査; 8時間水制限試験の尿浸透圧の経過を図2に示すが, 水制限でも尿浸透圧の上昇はみられない。又, 血漿ADHは前 1.5 pg/mlと低く, 16時間水制限でも 2.0pg/mlと充分な上昇が認められない (図3)。Cater-Robbins試験では尿量の減少, 尿浸透圧の上昇がなく, ピトレンシン 0.1単位で尿量の減少, 尿浸透圧の上昇をみた (図4)。

図 2. 水制限試験

図3. 血漿ADH

図4. Cater-Robbins試験

その他の検査:

トルコ鞍X線像; 破壊像および異常石灰化像は認めない。

脳, 脊髄液; 初圧 150mmH₂O, 無色清澄, 比重1006, 細胞数3/3 (リンパ球), 総たん白31mg/dl, グロブリン15mg/dl, 糖56mg/dl, 塩素 121mEq/l, トリプトファン反応(一)で, 何れも異常はない。

脳シンチグラフィー; ^{99m}Tc, ²⁰³Hgのシンチグラムに異常所見はない。

眼底; うつ血乳頭, 白斑, 出血などの異常を認めず, 正常である。

入院後の経過

甲状腺機能低下症に対して, チロナミン10μg

より開始し, 漸次80μgまで増量したが, T_s22.9%, T₄値 4.5μg/dl, 基礎代謝率-16%となお機能低下を示し, チラジン15mgを併用し, T_s22.9%, T₄値 7.6μg/dl, 基礎代謝率+5.5%とほぼ正常化した。他方, 月経の発来なく, 又, インスリン負荷でのGHの反応も低下したままである。血清電解質はNa 150~158mEq/l, K 3.7~5.3mEq/l, Cl 110~118mEq/l, 尿量も1日1500~2200mlを示していた。患者は, 甲状腺機能が正常化とともに全身倦怠感が消失し, 動作も活発となり, 50年3月退院し, 51年9月の現在でも健康で家事仕事に従事している。

考 案

視床下部障害による下垂体機能低下症について, Bauer⁹⁾は, 過去の文献により19例の視床下部病変にもとづく性腺機能低下症の剖検例, Fisher¹⁰⁾は視床下部の血管病変, Selenkow¹¹⁾はザルコイドーシスによる汎下垂体機能低下症のそれぞれ1例を報告している。下垂体ペプチドホルモンのradioimmunoassayの確立と, 合成視床下部遊離ホルモンの臨床応用が可能となり, 甲状腺機能低下症が従来の原発性, 下垂体性以外に, 視床下部に基づくものが存在すると考えられ, 1971年Pittman⁸⁾が初めてその1例を報告し, 視床下部性甲状腺機能低下症と命名した。そして, 本例の診断基準として, ① 甲状腺機能低下, ② 正常または低いTSH値, ③ TRHに対する正常なTSHの増量の3点をあげている。翌年, Shenkman⁴⁾は同様の2例を報告している。しかし, Pittman⁸⁾はTSHの他に, GH, ADHの欠損, Shenkman⁴⁾の症例のうち1例はTSHの他にゴナドトロピンおよびGHの欠損をもち, 他の1例ではADH低下によるNa代謝障害を伴っている。また, TRH単独欠損による甲状腺機能低下例も報告されている¹²⁾。一方, 視床下部, 下垂体異常による性腺機能低下症としてのゴナドトロピン単独欠損例の報告が散見されるが, この原因が視床下部か, 下垂体にあるか従来明らかでなかった。1972年Hashimoto⁵⁾は初めてLH-RH試験により視床

下部性性腺機能低下症の1例を報告した。さらに、汎下垂体機能低下症⁶⁷⁾、モザイク型に障害された報告例として、上記報告例以外に、ADH、GH、ゴナドトロピン系の障害例の報告¹⁸⁾もある。

本症例において、甲状腺機能は T_3 レジンスポンジ摂取率、 T_4 値、基礎代謝率、 ^{131}I 摂取率が低く機能低下を示しているが、血漿TSH濃度は低く、TSH試験で ^{131}I 摂取率は正常に上昇したことより原発性機能低下症は否定される。また、血漿TSH濃度は前値が低いが、TRH試験にて良好な反応を示すことから、下垂体性甲状腺機能低下症ではなく、Pittmanら⁸⁾のいう視床下部性甲状腺機能低下症と思われる。

性腺機能にかんしては、初潮から16才まで月経は正常であつたこと、プロゲステロン療法で月経の発来をみていること、さらに尿中総ゴナドトロピンが低値であることより、原発性機能低下は考えがたい。また、甲状腺機能低下症による性腺機能低下は、甲状腺ホルモン補充療法で甲状腺機能が正常化したにもかかわらず月経の出現をみない点から否定される。性腺機能低下症の原因としては、血漿FSH、LHはLH-RH試験に正常に反応していることより視床下部病変によるものと推察される。

さらに、下垂体前葉機能では、血漿コーチゾールが正常の内日リズムをもち、メチラポン負荷により血漿ACTHは正常に反応しているので、視床下部—下垂体—副腎皮質系は障害がないものと考えられる。他方、GHは基礎値も低く、インスリン刺激試験でも反応せず、GH分泌能の低下がある。このインスリン刺激は、神経系を介して視床下部に直接働き、GHを遊離する¹⁴⁾ことから、GH分泌能の低下は下垂体障害というより、むしろ視床下部から遊離されるGH-releasing hormoneの障害があると推定される。下垂体プロラクチンは視床下部からのprolactin-release inhibiting factor (PIF) により抑制されており、PIFの遊離障害があると、血漿プロラクチンは高値を示すといわれている¹⁵⁾。また、TRHによる血漿プロラ

クチンの増加は、下垂体基切断を受けた患者でも認められることから、下垂体に対する直接作用と考えられている¹⁶⁾。本例は基礎値が正常であることからPIFの障害を思わせないし、さらに、TRHに正常に反応したことから下垂体でのプロラクチン分泌能は正常に保たれているといえる。

他方、下垂体後葉機能は、本例では、16才より21才にかけて存在した多飲、多尿は現在のみられないが、尿比重、尿浸透圧が低下し、血漿ADHは低値を示している。また、水制限でも尿浸透圧の上昇、尿量の減少はなく、血漿ADHも正常以上の上昇を認めない。そして、Cater-Robbins試験では、尿量の減少がなく、ビトレシンで尿量の減少、尿浸透圧の上昇を示した。このことから、心因性多尿、腎性尿崩症は否定される。また、髄液所見その他の諸検査成績から、脳腫瘍、結核、髄膜炎、外傷などの続発性尿崩症を考えうる原因がなく、特発性尿崩症といえよう。

さらに、本例は高Na血症を伴い、血漿浸透圧の上昇にもかかわらず、多飲の傾向がないことは、渴中枢の障害を疑わせる。渴中枢とADH分泌中枢は、視床下部で近い位置にあるか、あるいは一部重視していることが実験的に推定されており¹⁷⁾、渴中枢の障害とADH分泌不全が同時におこり易く、脱水が生じて高Na血症にひきおこすと考えられている。そして、循環血漿量の低下によるレニン・アンジオテンシンの作動、さらにはアルドステロン分泌が亢進し、高Na血症がさらに増長されるのではないかと推定される。Trustら¹⁸⁾は、松果体腫瘍による汎下垂体機能低下症に尿崩症を伴つた1例で、初期は多飲、多尿を認めたが、経過が進むに従い、渴中枢の障害が生じ、多飲の傾向がなくなつて脱水がおこり、循環血漿量の低下によつて、血中アンジオテンシンが増加して尿量の低下をうながしたと推論している。即ち、彼らは、経過中の血中アンジオテンシン値と尿量の減少とがよく一致し、アンジオテンシンが尿量の低下に原因していると考えている。本症例もADHの分泌不全があるにもかかわらず尿量がそれほど

多くないのは、渴中枢障害により循環血漿量が低下し、それがレニン、ひいてはアンジオテンシンの上昇、さらにアルドステロンの上昇をひきおこし、多尿の出現しない一因となつていると考えられる。

以上により、本例は視床下部病変にもとづく、TSH, LH, FSH, GH, ADHの低下を示すモザイク型の機能低下と、渴中枢障害による高Na血症を認めた。このように視床下部性甲状腺機能低下および性腺機能低下症に、高Na血症を伴った下垂体後葉機能不全症例は、われわれの調べる限り内外の報告にみられず、極めて希と思われる。

視床下部の器質的病変としては、腫瘍が圧倒的に多く、炎症、血管病変、外傷と次ぐ¹⁹⁾。本例は神経症状がなく、視野、視力、眼底、髄液、脳シンチグラフィー、トルコ鞍X線像にも異常なく、また、発症から10年間脳圧亢進症状もなく腫瘍は考え難い。また、炎症、血管障害、外傷も経過および諸検査成績より否定的であり、原因にかんして今のところ不明であるが、今後の経過を詳細に検索して原因を追求する予定である。

まとめ

25才の女性で、合成視床下部遊離ホルモンの負荷試験により、視床下部性甲状腺機能低下および性腺機能低下症に、高Na血症を伴った下垂体後葉機能不全症の極めてまれなる1例を経験し、これに文献的考察を加えた。なお視床下部病変が如何なるものかは明らかにしえなかつた。

この症例を報告するにあたり、ホルモンの一部を測定していただいた本学第一内科、泌尿器科、産婦人科教室の教職員各位に深謝する。

文 献

- 1) Gugal, C, et al: Clinical experience with hypothalamic releasing hormones. Part 1. Thyrotropin-releasing hormone. Recent Progr Horm Res 28: 173, 1972.—2) Kastin, AJ, et al: Release of LH and FSH after administration of synthetic LH-releasing hormone. J clin Endocrinol Metab 34: 753, 1972.—3) Pittman, JA Jr, et al: Hypo-

- thalamic hypothyroidism. New Engl J Med 285: 844, 1971.—4) Shenkman, L, et al: Triiodothyronine and thyroid stimulating hormone response to thyrotrophin-releasing hormone. A new test of thyroidal and pituitary reserve. Lancet i: 111, 1972.—5) Hashimoto, T, et al: Isolated gonadotropin deficiency with response to luteinizing- hormone-releasing hormone. New Engl J Med 287: 1059, 1972.—6) Woolf, PD, et al: Hypopituitarism secondary to hypothalamic insufficiency. Ann Inter Med 78: 88, 1973.—7) Strauss, JH, et al: Hypothalamic hypopituitarism in an adolescent girl: Assessment by a direct function test of the andreno hypophysis. J clin Endocrinol Metab 39: 639, 1974.—8) 吉利 和, 他: 中枢性電解質異常の症例と成立機転—高Na血症を呈した松果体腫瘍の1例—. 日本臨床 22: 19, 1964.—9) Bauer, HG: Endocrine and metabolic conditions related to pathology in the hypothalamus. A review. J Nerv Ment Dis 128: 323, 1958.—10) Fisher, ER and Hellstrom, HR: Pathologic findings in a case of panhypopituitarism and diabetes insipidus. Arch Path 66: 282, 1958.—11) Selenkow, HA, et al: Hypopituitarism due to hypothalamic sarcoidosis. Amer J Med Sci 238: 456, 1959.—12) 吉本祥生, 他: TRH単独欠損症. 日本臨床 32: 2405, 1974.—13) 小橋 喬, 他: 結核性髄膜炎による尿崩症ならびに部分的下垂体前葉機能低下症をきたした1例. 最新医学 30: 864, 1975.—14) Greenwood, FC and Landon, J: Assessment of hypothalamic pituitary function in endocrine disease. J clin Path 19: 284, 1966.—15) Turkington, RW, et al: Elevated serum prolactin levels after pituitary-stalk section in man. New Eng J Med 285: 707, 1971.—16) Lister, RC, et al: Evidence for a direct effect of thyrotropin-releasing hormone (TRH) on prolactin release in humans. J clin Endocrinol Metab 39: 1148, 1974.—17) Goldberg, M, et al: Hyponatremia and the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Amer J Med 35: 293, 1963.—18) Trust, PM, et al: A case of hypopituitarism with diabetes insipidus and loss of thirst. Role of antidiuretic hormone and angiotensin II in the control of urin flow and osmolarity. J clin Endocrinol Metab 41: 346, 1975.—19) 宇尾野公義, 田辺 等: 視床下部腫瘍, 視床下部—基礎と臨床—. 文光堂, 東京, 1966, pp. 408~438.