

## 頭頸部の浮腫を契機に発見され、高 ADH 血症を示した ACTH 単独欠損症の 1 例

三木 浩和<sup>1)</sup>      三原 愛<sup>1)</sup>      守家 慈子<sup>1)</sup>      宮城 順子<sup>1)</sup>  
 後藤田康夫<sup>1)</sup>      新谷 保実<sup>1)</sup>      佐藤 幸一<sup>1)</sup>      宮 恵子<sup>1)</sup>  
                          長田 淳一<sup>1)</sup>      黒川 千鶴<sup>2)</sup>      檜原 茂<sup>3)</sup>

1) 徳島赤十字病院 総合診療科

2) 町立上那賀病院 内科

3) 木沢村国民健康保険診療所

### 要 旨

症例は73歳、男性。2003年12月6日より発熱、嘔吐が出現して近医を受診した。輸液にて症状は軽快したが、12月22日より顔面の浮腫が出現し、12月25日には意識障害をきたしたため、近医に入院した。低血圧、低酸素血症、低血糖とともに頭頸部の著明な浮腫がみられたため、上大静脈症候群の疑いで当院に救急搬送された。来院時、顔面・頸部の浮腫、全身倦怠感、視野狭窄があり、入院後、浮腫は徐々に軽減したが、食欲不振・低 Na 血症・低血糖は持続した。内分泌検査にて、血漿 ACTH<4.0pg/ml, Cortisol 1.4μg/dl, 尿中 Cortisol 4.9μg/日などから続発性副腎不全が疑われ、hydrocortisone の補充により症状は急速に改善した。視床下部ホルモン4者負荷試験では ACTH 以外の下垂体前葉ホルモン分泌は保たれており、ACTH 単独欠損症と診断した。頭部 CT・MRI では視床下部・下垂体系に形態的異常はなく、抗下垂体抗体は陰性であった。入院時の血漿 ADH 濃度は、低浸透圧にもかかわらず32.0pg/ml と異常高値を示していた。副腎不全や ACTH 単独欠損症の主症状として著明な浮腫が記載された報告はほとんどなく、本例に頭頸部の浮腫が発現した詳細な機序は不明であるが、著明な高 ADH 血症による体液貯留が関与した可能性が示唆された。

キーワード：浮腫、ACTH 単独欠損症、副腎不全、抗利尿ホルモン (ADH)

### はじめに

副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH) 単独欠損症は、下垂体前葉ホルモンのうち ACTH のみの分泌不全により続発性副腎皮質機能低下症をきたす疾患で、食欲不振、全身倦怠感、低血糖による意識障害、低血圧などの副腎不全症状や感染・手術といったストレス時のショックを契機に発見されることが多い<sup>1)</sup>。一方、本疾患や副腎不全に浮腫を伴うことはほとんどなく、通常、浮腫性疾患の鑑別診断に、ACTH 単独欠損症を含む副腎皮質機能低下症が原因疾患として挙げられることはほとんどない。今回、我々は、頭頸部の浮腫を契機に発見された ACTH 単独欠損症を経験したので、その病態に若干の考察を加えて報告する。

### 症 例

患 者：73歳、男性

主 訴：頭頸部の浮腫、全身倦怠感、食欲不振

既往歴：2002年 尋常性乾癬(ステロイド治療歴なし)

家族歴：特記事項なし

現病歴：2003年12月上旬、発熱・食欲不振が出現し、近医を受診した。輸液等の処置で症状は軽快したが、12月22日に顔面の浮腫が出現した。12月25日には意識障害をきたしたため、近医に入院した。低血圧・低酸素血症・低血糖などに加え、頭頸部の浮腫が著明なため「上大静脈症候群」を疑われ、同日当院へ救急車で搬送された。

現 症：意識は清明、身長 165cm、体重 54.0kg、BMI 19.8kg/m<sup>2</sup>、血圧 105/64mmHg、脈拍 65/分・整、体温 36.9℃。顔面に浮腫があり、頸部は腫脹、頸静脈

は両側とも軽度怒張していた。甲状腺腫はなく、リンパ節腫大なし。胸部では心雑音はなく、呼吸音は正常。腹部は平坦・軟で、肝・腎・脾は触知しない。四肢では下腿浮腫なく、神経学的異常なし。

検査成績：入院時の一般検査成績を表1に示す。末梢血では軽度の貧血があり、白血球数は3,610/ $\mu$ lとやや減少し、分類では好酸球が5.5%とわずかに増加していた。血液化学では、Na 128mEq/l, Cl 95mEq/lと低Na・低Cl血症があり、TP 5.5g/dl, T-cho 125mg/dl, TG 42mg/dlと栄養障害も疑われた。空腹時血糖は77mg/dlと低めであった。血清浸透圧は低Na血症を反映し270mOsm/kgに低下していたが、尿浸透圧は633mOsm/kgと血清浸透圧を上回っており、水利尿不全の存在が示唆された。心電図には明らかな異常はなく、心臓超音波検査ではEF 72%と左心機能は比較的良好に保たれていた。

入院時の胸部X線写真と胸部CT所見を図1に示す。胸部XPでは、心拡大や肺うっ血は見られなかった。胸部CTでは、上大静脈は軽度拡張しているようであったが、閉塞をきたすような病変は見出されなかった。また、図には示していないが、腹部・骨盤内にも腫瘍性病変などは認められなかった。

症状、病歴や水利尿不全による低Na血症の存在などから、副腎不全の可能性を疑い、内分泌検査を実施

表1 一般検査成績

1. Urinalysis		5. Blood chemistry	
protein(-)		T-bil	1.4 mg/dl
glucose(-)		GOT	31 U/l
urobilinogen(±)		GPT	22 U/l
sediment : n. p.		LDH	202 U/l
		$\gamma$ -GTP	8 U/l
2. ESR	23 mm/h	CK	98 U/l
		BUN	8 mg/dl
3. Peripheral blood		Cre	0.6 mg/dl
Hb	10.6 g/dl	UA	4.8 mg/dl
RBC	356 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Na	128 mEq/l
WBC	3.610/ $\mu$ l	K	3.4 mEq/l
neu	44.6 %	Cl	95 mEq/l
eos	5.5 %	Ca	9.0 mg/dl
bas	0.8 %	P	4.2 mg/dl
mon	10.0 %	TP	5.5 g/dl
lym	39.1 %	T-cho	125 mg/dl
Plt	30.1 $\times 10^4$ / $\mu$ l	TG	42 mg/dl
		FPG	77 mg/dl
4. Hemostatic test		HbA <sub>1c</sub>	5.7 %
PT	15.0 sec	CRP	0.2 mg/dl
APTT	41.5 sec	(s)OsmP	270 mOsm/kg
Fib	412 mg/dl	(u)OsmP	633 mOsm/kg

した(表2)。下垂体ホルモンでは、血漿 ACTH は4.5 pg/mlと低下していたが、その他の下垂体前葉ホルモンの基礎値はほぼ正常範囲内に保たれていた。一方、血漿抗利尿ホルモン (anti-diuretic hormone : ADH)



図1 胸部XPならびにCT検査所見

表2 内分泌検査成績

<u>1. Pituitary</u>		<u>3. Thyroid</u>	
GH	4.0 ng/ml	Free T <sub>3</sub>	2.5 pg/ml
PRL	6.7 ng/ml	Free T <sub>4</sub>	1.1 ng/dl
ACTH	4.5 pg/ml	<u>4. Others</u>	
TSH	1.7 μU/ml	IRI	2 μU/ml
LH	5.1 mIU/ml	(u) CPR	9.4 μg/day
FSH	15.5 mIU/ml	IGF-I	77 ng/ml
ADH	32.0 pg/ml	Testosterone	3.3 ng/ml
<u>2. Adrenal</u>		BNP	23.2 pg/ml
Cortisol	1.4 μg/dl	<u>5. Autoantibodies</u>	
PRA	0.4 ng/ml/h	ANF	1:40
Aldo.	<25.0 pg/ml	Anti-Pituitary Ab (-)	
DHEA-S	101 ng/ml	Anti-Tg Ab	0.3 U/ml
(u)17-KS	2.2 mg/day		
(u)17-OHCS	1.7 mg/day		
(u)fCortisol	4.9 μg/day		

は低浸透圧血症にもかかわらず、32.0pg/mlと著明な高値を示していた。副腎皮質ホルモンでは、血清コルチゾール 1.4μg/dlと低下しており、DHEA-S、尿中ステロイド排泄量も低値を示し、ACTH分泌不全による続発性副腎皮質機能低下症である可能性が強く疑われた。自己抗体の検討では、抗核抗体は弱陽性であったが、抗下垂体抗体、抗サイログロブリン抗体はともに陰性であった。

視床下部ホルモン4者同時負荷試験の結果を図2に示す。GH・PRL・TSH・LH・FSHの分泌反応性は保たれていたが、CRH負荷に対するACTH・コルチゾールの反応はほとんど認められなかった。以上の内分泌検査成績より、本例はACTH単独欠損症と診断した。ACTH単独欠損症の一部にはempty sellaが認められることが知られているが、頭部MRIでは、視床下部・下垂体に明らかな形態的異常は認められなかった(図3)。

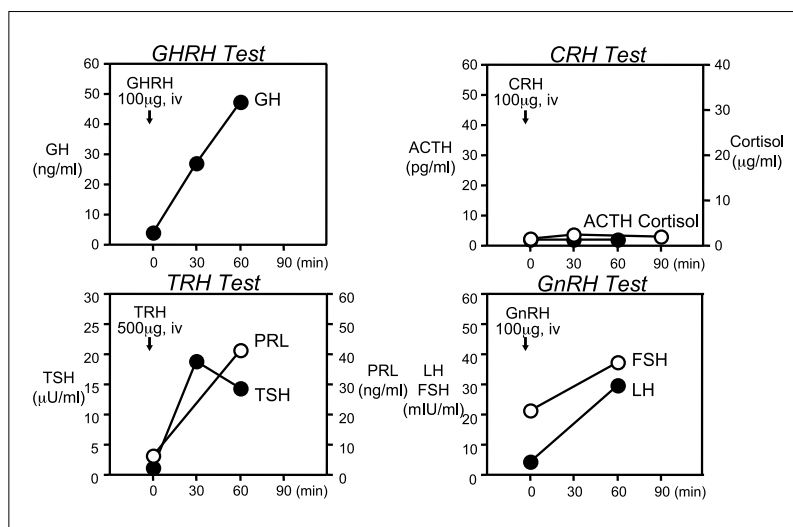


図2 視床下部ホルモン4者同時負荷試験

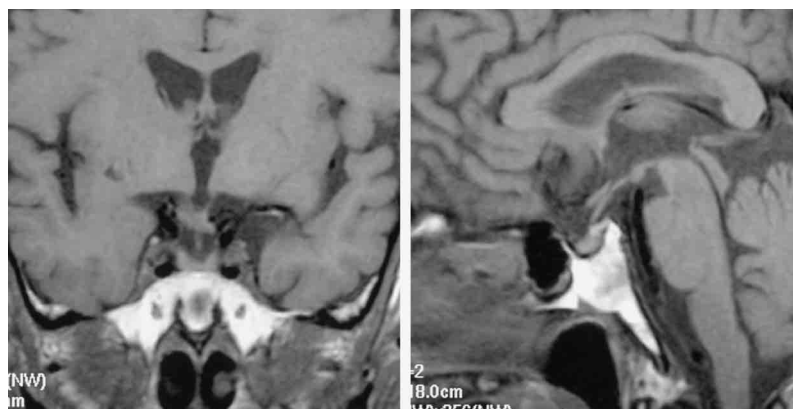


図3 頭部MRI所見

入院後経過：臨床経過を図4に示す。当院に入院後、安静と電解質補正を行ったところ、頭頸部の浮腫は自然に消失した。一方、入院後も食欲不振・全身倦怠感は持続し、低Na血症・低血糖傾向はむしろ悪化した。内分泌検査成績からACTH単独欠損症による副腎皮質不全と判明したため、2004年1月6日よりhydrocortisoneの投与を開始したところ、全身状態・電解質異常とも速やかに回復した。以後、hydrocortisoneを漸減し、20mg/日の維持療法にて食欲不振、全身倦怠、低Na血症などの再燃なく、1月26日に退院した。

## 考 察

ACTH単独欠損症は下垂体前葉からのACTH分泌不全により続発性副腎皮質機能低下症をきたす疾患で、成人の下垂体単独ホルモン欠損症の中では最も頻度が高いことが報告されている<sup>1)</sup>。本疾患の病因は不明であるが、患者の27%に橋本病を含む甲状腺疾患が合併し、他にも1型糖尿病など自己免疫性内分泌疾患の合併例があること、また、30~50%の

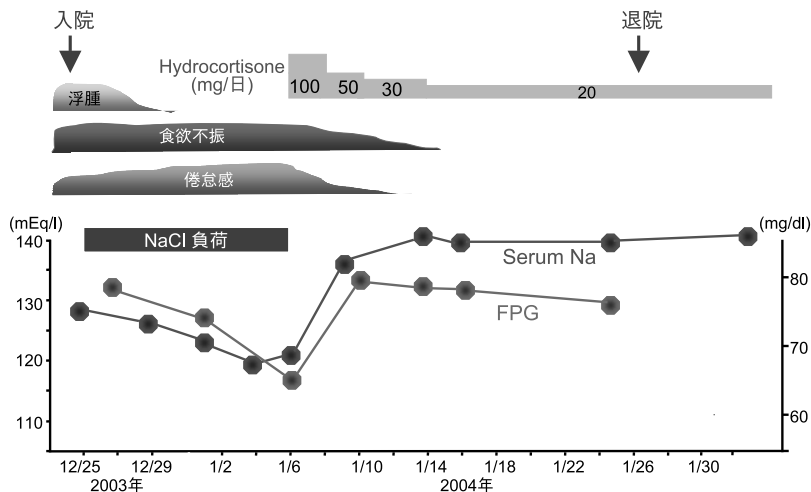


図4 臨床経過

例で抗下垂体抗体が検出されることなどから、自己免疫機序の関与が考えられている<sup>2)</sup>。

原発性副腎不全では、急性期には体液の喪失をきたしており、浮腫をきたすことはない。また、本例のように mineralcorticoid 分泌が比較的保持される続発性副腎不全でも、全身倦怠感、食欲不振など副腎不全に基づく症候を呈することがほとんどで、皮膚乾燥 (40%) を呈することはあっても、浮腫を主症状とするものはほとんどない。過去にも一過性の副腎不全に浮腫を合併した例が1例報告されているのみで、しかもこの例には甲状腺機能低下症の合併が記載されている<sup>3)</sup>。本例では当初、上大静脈症候群をも疑わせるような頭頸部の著明な浮腫が生じて搬送される契機となっており、ACTH 単独欠損症や副腎皮質機能低下症としては極めて特異な臨床経過である。

副腎不全による水利尿不全・低 Na 血症の際には、一般に低浸透圧血症にもかかわらず ADH 分泌量の相対的増加が認められるが、これは視床下部神経核における ADH の合成・分泌がコルチゾールによって持続的な抑制を受けるためと言われている。Oelkers は下垂体前葉機能低下症における低 Na 血症の発現には ADH 分泌抑制障害が関与しており、ステロイド補充に伴って当初高値を示していた血漿 ADH は徐々に低下し、正常化するとの成績を報告している<sup>4)</sup>。しかしながら、本例の血漿 ADH 32.0pg/ml という値は、過去の報告例と比較しても極

めて異常な高値と言わざるを得ず、本例での浮腫の発現に関与していた可能性がある。

本例で推定される浮腫の発現機序を図5に示す。ACTH 単独欠損症による glucocorticoid の分泌不全が副腎クリーゼの原因となるとともに、ショック・血圧低下の結果、ADH 分泌亢進をきたしたと考えられる。一方、原疾患による慢性的な glucocorticoid 分泌不全は持続的な ADH 分泌抑制障害をきたしており、一過性の血圧低下により惹起された高 ADH 血症と水利尿不全を遷延させ、循環血漿量の増加や浮腫の原因になった可能性がある。また、ショック後の systemic inflammatory response syndrome (SIRS) などによる血管透過性亢進や急性期の輸液療法なども加わり、浮腫の発現を急速に増強させる病態になり得たと考えられる。

### まとめ

頭頸部の浮腫から上大静脈症候群を疑われ、著明な高 ADH 血症を示した ACTH 単独欠損症の1例を報告した。本例には心不全・腎不全・ネフローゼ症候群など浮腫の直接原因となる異常はなく、1) 副腎クリーゼに伴う血圧低下による著明な ADH 分泌亢進、2) glucocorticoid 欠乏による ADH 分泌抑制障害によって高 ADH 血症・水利尿不全が持続、3) ショック後の血管透過性亢進、4) 輸液療法など、複数の機

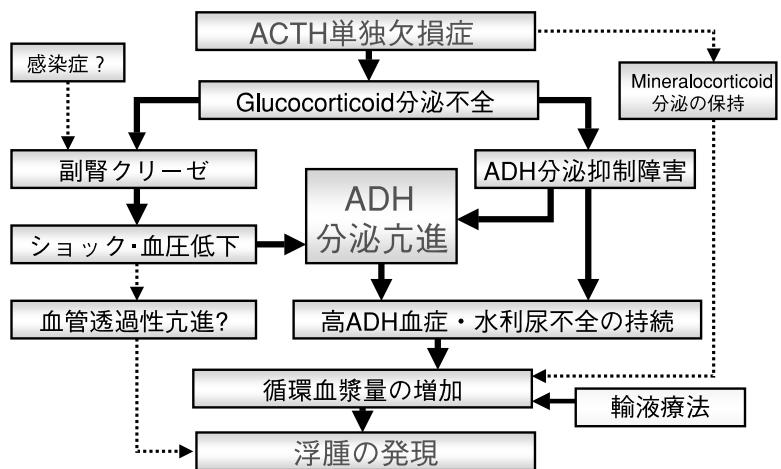


図5 推定される本例での浮腫発現機序

序が浮腫の発現に関与し、極めて特異な病像を呈した可能性が考えられた。

## 文 献

- 1) 田中孝司：視床下部下垂体疾患：診断と治療の進歩 IV. 下垂体前葉疾患：診断と治療のポイントと注意点 6. ACTH 単独欠損症. 日内会誌 83:2087-2091, 1994
- 2) 橋本浩三, 西岡達矢, 伊与田考一郎, 他：本邦 ACTH 単独欠損症における TSH, prolactin の過剰反応性および GH の低反応性に関する検討. 日内分泌誌 68:1096, 1992
- 3) 長谷川元, 伊藤ゆり子, 桜井裕之, 他：一過性副腎不全に浮腫を合併した1例. 臨床体液 17:22-27, 1990
- 4) Oelkers W: Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. N Engl J Med 321:492-496, 1989

---

## A Case of Isolated ACTH Deficiency with Elevation of Blood ADH Level Detected during Detailed Examination of Head/Neck Edema

Hirokazu MIKI<sup>1)</sup>, Ai MIHARA<sup>1)</sup>, Chikako MORIYA<sup>1)</sup>, Junko MIYAGI<sup>1)</sup>,  
Yasuo GOTODA<sup>1)</sup>, Yasumi SHINTANI<sup>1)</sup>, Kohichi SATO<sup>1)</sup>, Keiko MIYA<sup>1)</sup>,  
Junichi NAGATA<sup>1)</sup>, Chizuru KUROKAWA<sup>2)</sup>, Shigeru KASHIHARA<sup>3)</sup>

- 1) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Internal Medicine, Kaminaka Hospital
- 3) National Health Insurance Kisawa Clinic

A 73-year-old man developed fever and vomiting on December 6, 2003. He consulted a nearby clinic. His symptoms subsided following intravenous fluid therapy. However, facial edema developed on December 22. On December 25, consciousness disturbance developed, causing the patient to be admitted to a nearby hospital. Upon admission, hypotension, hypoxemia, hypoglycemia and marked head/neck edema were noted. He was thus suspected of having superior vena caval syndrome and was transferred on ambulance to our hospital. Upon arrival at our hospital, the patient had facial and neck edema, general malaise and visual field defect. After admission, edema alleviated, but anorexia, hyponatremia and hypoglycemia persisted. Endocrinologically, plasma ACTH was lower than 4.0pg/ml, cortisol was 1.4µg/dl and urinary cortisol was 4.9µg/day. On the basis of these and other data, he was suspected of having secondary adrenal failure. Hydrocortisone replacement therapy resulted in rapid alleviation of his symptoms. When a load test was conducted using four hypothalamic hormones, secretion of all hormones (other than ACTH) from the anterior pituitary was normal, allowing the patient to be diagnosed as having isolated ACTH deficiency. Head CT and MRI revealed no morphological abnormalities of the hypothalamus or the pituitary gland. Anti-pituitary antibody was negative. The plasma ADH level upon admission was high (32.0pg/ml) despite a low osmotic pressure. In the past, there were very few reports on cases of adrenal failure or isolated ACTH deficiency presenting marked edema as a major symptom. The exact mechanism for the onset of head/neck edema in the present case is unknown, but it seems possible that bodily fluid retention due to markedly elevated blood ADH level was involved in this case.

Key words: edema, isolated ACTH deficiency, adrenal failure, ADH

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 10:60-64, 2005