

# 高カルシウム血症，全身倦怠感で受診した 副腎皮質機能低下症の1例

静岡赤十字病院 内 科

岩本邦弘 村上雅子

浜松医科大学 第二内科

沖 隆 中村浩淑

**要旨：**症例は74歳，女性で3年来骨粗鬆症にてカルシウム(Ca)製剤を内服中，全身倦怠感，悪心を主訴に来院した。入院時著明なやせを認めるが，皮膚色素沈着，甲状腺腫大，下腿浮腫は認めなかった。血清Ca高値，free thyroxin 低値，thyroid stimulating hormone (TSH) 高値で，thyrotropin releasing hormone 負荷後 TSH は過剰反応を示したが，甲状腺自己抗体は陰性であった。cortisol は正常下限ながら，尿中17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS)，17-ketosteroid，free-cortisol はいずれも著しい低値でadrenocorticotropic hormone (ACTH) は著しい高値を示した。corticotropin-releasing hormone 負荷，インスリン負荷後，ACTH は過剰反応ながら，cortisol は正常下限で，迅速 ACTH，連続 ACTH 負荷では cortisol，plasma aldosterone concentration，17-OHCS は反応良好であった。magnetic resonance imaging で下垂体，副腎に腫大を認めなかった。過剰投与による高Ca血症は正後，副腎不全に対しhydrocortisone，fludrocortisone の補償のみで甲状腺機能改善，ACTH 低下，全身状態改善を認めた。以上より本症例の甲状腺機能低下は副腎皮質機能低下に伴う続発性の甲状腺機能低下症が示唆された。また，内因性 ACTH に不応性で，外因性 ACTH に良好な反応を示したことから，低生物活性 ACTH による続発性副腎皮質機能低下を呈した可能性が示唆され興味ある症例と考えられ報告する。

**Key words：**副腎皮質機能低下症，甲状腺機能低下症，低生物活性 ACTH

## I. はじめに

我々は低生物活性 adrenocorticotropic hormone (ACTH) による副腎皮質機能低下症と考えられる1例を経験したので報告する。同時に甲状腺自己抗体陰性ながら thyroid stimulating hormone (TSH) 著明高値の原発性甲状腺機能低下症を呈し，糖質コルチコイドの補償のみで TSH 低下，free thyroxin (FT 4) 増加と甲状腺機能改善を認め，ACTH の低下改善を示した副腎皮質機能低下症の1例で興味ある1例と考えられた。

## II. 症 例

患者：74歳，女性

主訴：食思不振，悪心，めまい，全身倦怠感

既往歴：腎結石にて右腎摘出術(61歳)，胃潰瘍(64

歳，70歳)

家族歴：特記すべき事なし

現病歴：平成11年より腰痛にて近医で，骨粗鬆症と診断され，vitamin D 3，カルシウム(Ca)製剤を内服していた。平成14年3月頃より食思不振，悪心，めまい，全身倦怠感を認めるようになり，平成14年5月当科紹介され，精査加療目的に入院となった。入院時現症：身長：143 cm，体重：26.6 kg，BMI：14.2，血圧：106/52 mmHg，脈拍：60/min・整，体温：36.6°C，意識清明，皮膚色素沈着なく，眼瞼結膜は貧血様であった。甲状腺腫大や胸腹部に異常所見，両下肢に浮腫認めず，神経学的に特記すべき所見は認めなかった。

検査所見：一般検査成績(表1)では末梢血で著明な貧血を認めるが，好中球の減少や好酸球の増加は認めなかった。生化学ではCa高値とblood urea

nitrogen (BUN), creatine (Cr) の若干の上昇を認めるが、片側腎を示唆するものと考えられた。電解質、血糖ともに正常であった。

内分泌学的検査成績(表1)では血清 cortisol は正常ながら、尿中 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) 1.3 mg/day, 17-ketosteroid (17-KS) 1.3 mg/day, free (F)-cortisol 3.5  $\mu$ g/day, plasma aldosterone concentration (PAC) も 10 pg/ml といずれも著しい低値で、ACTH 62.4 pg/ml と上昇を示した。intact-parathyroid hormone (I-PTH) は正常範囲内で、free triiodothyronine (FT 3) 1.36 pg/ml, free thyroxine (FT 4) 0.33 ng/dl と著しい低値、TSH 83.1  $\mu$ U/ml と著しい高値であったが、甲状腺自己抗体は陰性であった。

内分泌学的負荷試験(表2)では corticotropin releasing hormone (CRH) 負荷にて ACTH 頂値 87.8 pg/ml と過剰反応を示し、cortisol 20.1  $\mu$ g/dl と正常下限であった。インスリン負荷でも十分な低血糖に ACTH 頂値 104 pg/ml と過剰反応ながら、cortisol 21.1  $\mu$ g/dl と正常下限を呈し、growth hormone (GH) はおおむね正常反応であった。thyrotropin releasing hormone (TRH) 負荷では TSH 頂値 291.3 uU/ml と過剰反応、prolactin (PRL) は正常反応を示した。luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) 負荷試験では lutein-

izing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) は頂値が各々 20 mIU/ml, 40 mIU/ml で 74 才としては低反応を示した。迅速 ACTH, 連続 ACTH 負荷では cortisol, PAC, 17-OHCS は良好な反応を示した(図1)。

画像所見：下垂体 T 1 強調画像造影後 magnetic resonance imaging (MRI) では下垂体に mass や萎縮は認めなかった(図2 a)。腹部単純 computed tomography (CT) では副腎の石灰化、萎縮は明らかではなかった(図2 b)。technetium-99 m sodium pertechnetate ( $^{99m}\text{TcO}4$ ) による甲状腺シンチグラムでは、uptake はびまん性に見られ、total uptake 5.9% と軽度亢進を認めた(図2 c)。

入院後経過：病歴から過剰投与による高 Ca 血症が疑われ、vitamin D 3, Ca 製剤を中止し、輸液、利尿にて高 Ca 血症は是正されたが、全身倦怠感、悪心は持続した。副腎皮質機能低下症に対し Hydrocortisone 5 mg, fludrocortisone 0.05 mg の補充を行い、約 4 ヶ月後 ACTH は 11 pg/ml と低下改善を示し、同時に甲状腺機能低下は thyroxine の補充なく、糖質コルチコイドのみで徐々に TSH 2.76  $\mu$ U/ml に低下、FT 3 2.14 pg/ml, FT 4 0.90 ng/dl に軽度上昇が認められ、甲状腺機能(図3)及び全身状態が改善し、外来にて経過観察中である。

表1 一般検査成績、内分泌学的検査成績

一般検査成績		内分泌学的検査成績
<b>末梢血</b>	<b>生化学</b>	cortisol 12.8 $\mu$ g/dl
WBC 5280 / $\mu$ l	TP 7.6 g/dl	<u>尿中 17-OHCS 1.3 mg/day</u>
neut 76.6 %	Alb 4.3 g/dl	<u>17-KS 1.3 mg/day</u>
lymp 15.8 %	<u>BUN 31.4 mg/dl</u>	<u>F-cortisol 3.5 <math>\mu</math>g/day</u>
mono 4.6 %	<u>Cr 1.9 mg/dl</u>	<u>ACTH 62.4 pg/ml</u>
eos 2.3 %	<u>TC 269 mg/dl</u>	<u>IGF-I 33 ng/ml</u>
bas 0.6 %	FPG 80 mg/dl	i-PTH 12 pg/ml
<u>RBC 292 <math>\times 10^4</math> / <math>\mu</math>l</u>	Na 142 mEq/l	<u>FT3 1.36 pg/ml</u>
<u>Hb 8.4 g/dl</u>	K 4.3 mEq/l	<u>FT4 0.33 ng/dl</u>
Ht 25.3 %	Cl 104 mEq/l	<u>TSH 83.1 <math>\mu</math>U/ml</u>
Plt 23.3 $\times 10^4$ / $\mu$ l	<u>Ca 12.8 mg/dl</u>	TPO(-)
	P 4.2 mg/dl	TgAb(-)
		<u>PAC 10 pg/ml</u>
		PRA 1.0 ng/ml/hr

表2 内分泌学的負荷試験

**1.下垂体負荷試験 (TRH/LH-RH/CRH)**

Time(min)	0	30	60	90	120
TSH (μU/ml)	43.95	178.7	291.3	269.9	140.4
PRL (ng/ml)	1.8	23	18	14	11
LH(mIU/ml)	1.7	9.1	16	18	19
FSH(mIU/ml)	12	18	25	31	34
ACTH(pg/ml)	37.7	83.8	87.8	74.7	73.4
cortisol(μg/d)	12.6	16.7	20.1	19.8	18.2

**2.インスリン負荷試験**

Time(min)	0	30	60	90	120
BS(mg/dl)	85	35	53	61	71
GH(ng/ml)	10.2	10	34.9	21.3	12.9
ACTH(pg/ml)	35.5	45.3	104	84.1	53.4
cortisol(μg/d)	12.1	11.4	21.1	21.1	17.2

**3.迅速ACTH試験**

Time(min)	0	30	60
cortisol(μg/d)	12.8	26.4	30.4
PAC(pg/ml)	10	82	89

**4.連続ACTH試験**

Time(day)	0	1	2	3
cortisol(μg/d)	15	66.5	57	57
PAC(pg/ml)	14	150	82	78
17-OHCS(mg/)	1.9	11.1	23.2	29.2

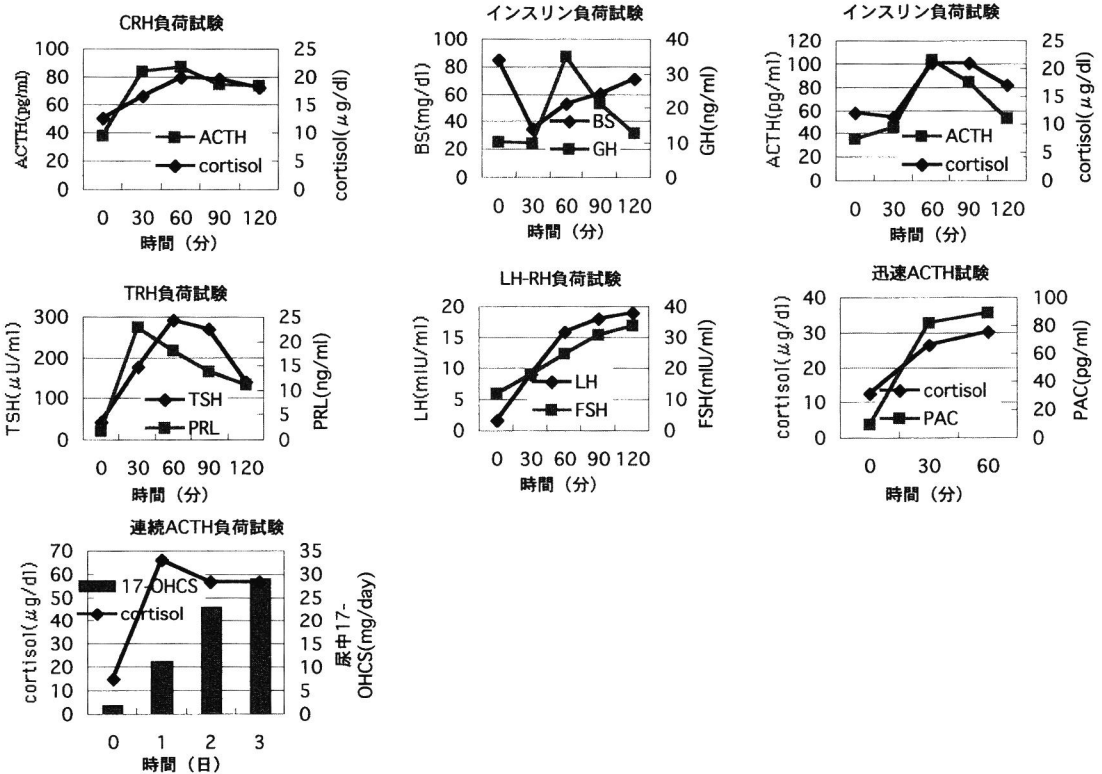


図1 内分泌学的負荷試験

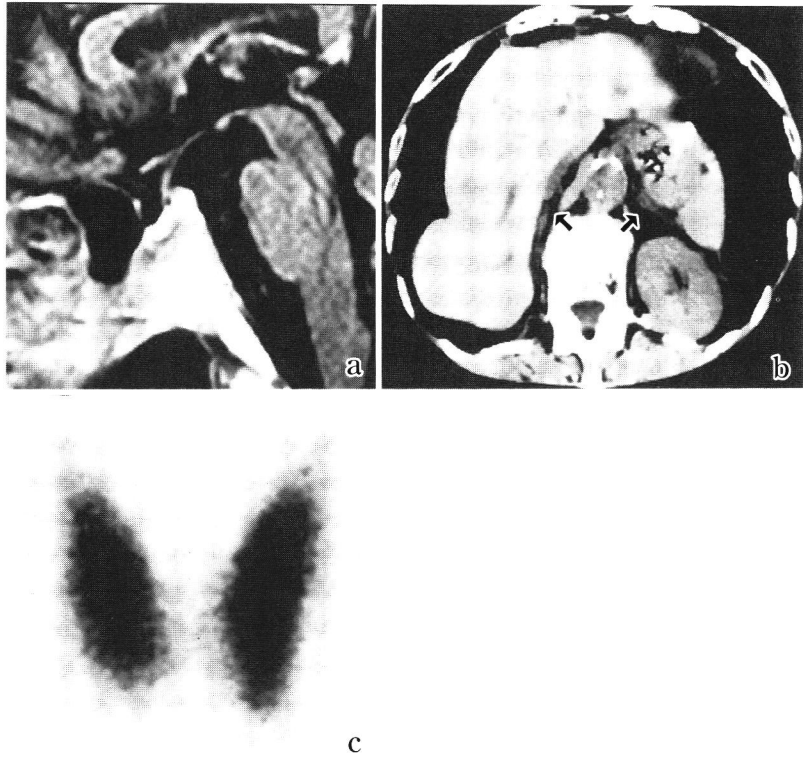


図 2

- a : 下垂体造影MRI T1強調画像造影後の下垂体にmasssや萎縮は認めない。下垂体茎も鮮明に描出されている。
- b : 腹部単純CT 副腎(矢印)の石灰化、萎縮は明らかではなかった。
- c : <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-甲状腺シンチグラム uptakeはびまん性に見られ、total uptakeは5.9%と軽度亢進を認めた。

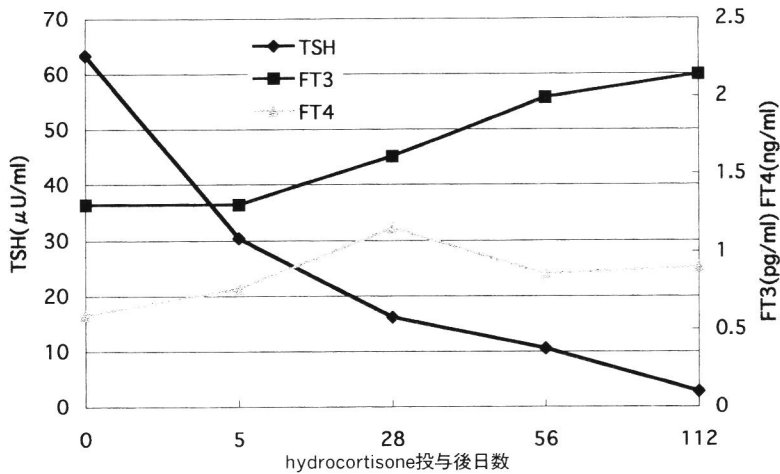


図 3 臨床経過

hydrocortisone 5 mg内服後、徐々にTSHは低下、FT 3, FT 4 は上昇を認め、甲状腺機能は改善した。

### III. 考 察

#### 1. 副腎皮質機能低下症について

本症例では内因性の ACTH には反応を示さない一方、外因性の ACTH には反応良好であり、ACTH 自体の異常—低生物活性 ACTH<sup>1-3)</sup>による副腎皮質機能低下の可能性も全く否定はできない。ACTH の異常としては今までに下垂体腺腫や異所性 ACTH 産生腫瘍で分子量の大きな big ACTH<sup>4-8)</sup>が出現することが報告されている。また最近では ACTH 測定感度上昇に伴い、分子量の異なる異常 ACTH は認めないものの、生物活性の低い ACTH の報告も散見される。本症例では下垂体腺腫摘出の既往もなく、画像上、また、糖質コルチコイド補充にて ACTH 10.7 pg/ml に低下している経過からも下垂体腺腫や異所性 ACTH 産生腫瘍は否定的で、低生物活性 ACTH となる原因は不詳であるが、今後 ACTH の日内変動の有無、ゲル濾過による分子量や bioactivity の検討が必要と考えられる。

#### 2. 甲状腺機能低下症の原因について

TSH 上昇を示す著しい甲状腺機能低下症であったが、甲状腺腫大なく甲状腺自己抗体陰性でエコー上も異常所見を認めなかった。副腎皮質機能低下症に伴う可逆性の甲状腺機能低下<sup>8-15)</sup>が知られており、本症例でも同様な病態が示唆される。生理的な糖質コルチコイドは TSH の正常な放出と生物活性に必要であり、副腎皮質ホルモン欠損は TSH の過剰分泌をもたらす<sup>8,16)</sup>と言われている。本症例は副腎皮質機能低下症に合併した自己抗体陰性の甲状腺機能低下症で、糖質コルチコイド補償後徐々に TSH 低下、FT 3、FT 4 軽度上昇と可逆性の甲状腺機能低下を呈した。副腎不全に伴って今回見られた可逆性の甲状腺機能低下症には副腎皮質ホルモン欠損による下垂体での TSH 過剰分泌、甲状腺の TSH に対する反応性及び甲状腺ホルモンの合成・分泌の障害<sup>8,10,11,13,14)</sup>といった病態が関与すると考えられた。また甲状腺シンチで uptake の軽度亢進 (5.9%) を認め有機化障害も否定できない。有機化障害は典型的には thyroid peroxidase (TPO) 活性の遺伝的な障害、加齢性変化<sup>16)</sup>、慢性甲状腺炎等の病理的変化、ヨード過剰摂取<sup>9,19)</sup>により生じるが、糖質コルチコイド補充にて可逆性の有機化障害を認めたとの報告が見られる<sup>11)</sup>。

#### 3. やせと内分泌異常

本症例では著明なやせを認めており、やせによる

内分泌異常も考慮しなければならない。やせによる内因性 CRH 分泌<sup>17)</sup>に伴う ACTH 高値、また FT 3、FT 4 低値—low T 3 syndrome<sup>18,19)</sup>、GH 基礎値高値が本症例でも認められたが、TRH に対する TSH 過剰反応や CRH に対する ACTH 過剰反応を示したことは典型的ではない。本症例ではこれらの内分泌異常がどの程度関与するのかは不詳であるが、以上の事項も念頭に置く必要があった。

### IV. 結 語

1. 著しいやせ、悪心、全身倦怠感、高 Ca 血症で来院し、甲状腺機能低下症、副腎皮質機能低下症が明らかになった 1 例を報告した。
2. 副腎皮質機能低下症に伴う可逆性の甲状腺機能低下症が疑われ、糖質コルチコイドの補償のみで甲状腺機能は改善、ACTH の低下と全身状態改善を認めた。
3. 副腎皮質機能低下の病態として低生物活性 ACTH の可能性も否定できず、今後の検討を要すると考えられた。

本論文の要旨は第 188 回日本内科学会東海地方会 (2002 年 10 月) にて発表した。

### 文 献

- 1) 小澤恵, 沖隆, 松下文枝ほか. 低生物活性 ACTH による続発性副腎皮質機能低下症の 1 例. ホルモンと臨 2000; 48(特増): 59-63.
- 2) 酒井謙, 堀場伸郎, 酒井陽子ほか. 血漿 ACTH が高値を示した続発性副腎不全の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 1997; 8: 267-271.
- 3) 赤司俊彦, 東條克能, 神尾正己ほか. 下垂体腺腫摘出後 15 年目に ACTH とコルチゾールの分離を認め、続発性副腎皮質機能低下症を呈した 1 女性例. ホルモンと臨 2001; 49: 193-197.
- 4) Orth DN, Nicholson WE, Mitchell WM, et al. Biologic and immunologic characterization and physical separation of ACTH and ACTH fragment in the ectopic ACTH syndrome. J Clin Invest 1973; 52(7): 1756-1769.
- 5) Yalow RS, Berson SA. Characteristics of "Big ACTH" in human plasma and pituitary extracts. J clin Endocrinol Metab 1973; 36(3): 415-423.
- 6) Yalow RS, Berson SA. Size heterogeneity of

- immunoreactive human ACTH in plasma and in extracts of pituitary glands and ACTH producing thymoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1971 ; 44(2) : 439-445.
- 7) Yamakita N, Murai T, Kawamura S, et al. High molecular weight corticotropin measured with immunoradiometric assay in patient with asymptomatic pituitary corticotropinoma. *Endocr J* 1999 ; 46(4) : 563-571.
- 8) Murakami T, Wada S, Katayama Y, et al. Thyroid dysfunction in isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency: case report and literature review. *Endocr J* 1993 ; 40(4) : 473-478.
- 9) Ando Y, Ushioji Y, Toyo D, et al. Diabetic nephropathy accompanied by iodine-induced non-autoimmune primary hypothyroidism: two case reports. *Endocr J* 1999 ; 46(6) : 803-810.
- 10) Tamura M, Yokoyama N, Nishikawa T, et al. Improvement of hypothyroidism after glucocorticoid replacement in isolated adrenocorticotropin deficiency. *Intern Med* 1995 ; 34(6) : 559-563.
- 11) Kaitani K, Inoue D, Sakaguchi H, et al. A case of hypothyroidism associated with iodine organification defect and subclinical adrenocortical insufficiency. *尼崎病年報* 1997 ; 9 : 25-28.
- 12) Proto G, Bertolissi F. Reversible hypothyroidism in idiopathic adrenal insufficiency and in isolated ACTH deficiency. *J Endocrinol Invest* 1988 ; 11(3) : 227-230.
- 13) Barnett AH, Donald RA, Espiner EA. High concentrations of thyroid-stimulating hormone in untreated glucocorticoid deficiency: indication of primary hypothyroidism? *BMJ* 1982 ; 285 : 172-173.
- 14) Topliss DJ, White EL, Stockigt JR. Significance of thyrotropin excess in untreated primary adrenal insufficiency. *J clin Endocrinol Metab* 1980 ; 50(1) : 52-56.
- 15) Candrina R, Giustina G. Addison's disease and corticosteroid-reversible hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1987 ; 10(5) : 523-526.
- 16) Inada M, Nishikawa M, Kawai I. Hypothyroidism associated with positive result of the perchlorate discharge test in elderly patients. *Am J Med* 1983 ; 74(6) : 1010-1015.
- 17) Hotta M, Shibasaki T, Masuda A, et al. The responses of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin-releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *J clin Endocrinol Metab* 1986 ; 62(2) : 319-324.
- 18) Matsubayashi S, Tanmai H, Uehara S, et al. Anorexia nervosa with elevated serum TSH. *Psychosom Med* 1988 ; 50(6) : 600-606.
- 19) Haraguchi K, Aida K, Akasu F, et al. Iodine-induced hypothyroidism in a patient with anorexia nervosa. *Endocrinol Jpn* 1986 ; 33(1) : 61-65.

# A Case of Adrenocortical Insufficiency with General Fatigue and Hypercalcemia associated with Secondary Hypothyroidism

Kunihiro Iwamoto, Masako Murakami

Department of Internal Medicine, Shizuoka Red Cross Hospital

Takashi Oki, Hirotohi Nakamura

Second Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

**Abstract:** A 74-year-old woman with general fatigue and nausea was hospitalized. Physical examination revealed severe lean, but no pigmentation, no goiter, no pretibial edema. Blood examinations showed hypercalcemia and marked hypothyroidism, but anti-thyroid antibodies were negative. Thyrotropin releasing hormone-stimulated thyroid stimulating hormone increased remarkably high. Serum cortisol level showed almost normal, but urinary 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) and 17-ketosteroid levels were remarkably low with increased adrenocorticotrophic hormone (ACTH). In both corticotropin-releasing hormone loading and insulin-induced hypoglycemia, ACTH showed hyper response but cortisol increase remains within lower normal range. The response of cortisol, plasma aldosterone concentration and urinary 17-OHCS in response to rapid ACTH loading and prolonged ACTH loading reached good normal range. No finding of tumor or atrophy were showed in pituitary magnetic resonance imaging and adorenal computed tomography. With glucocorticoid replacement, thyroid function, increased ACTH level, general state were markedly improved. It has been suggested that low bioactive ACTH might be possibly related to adrenocortical insufficiency, accompanied with secondary hypothyroidism.

**Key word:** Hypothyroidism, Adrenocortical insufficiency, Low bioactive ACTH



連絡先：岩本邦弘；静岡赤十字病院 内科

〒420-0853 静岡市追手町8-2 TEL (054)254-4311