

慢性甲状腺炎を合併し、推定発症から50年を経て 副腎不全症状で発見された下垂体前葉機能低下症の1例

吉田梨恵子 伊海 貴子 島田 直 金崎 淑子
吉田 智則 新谷 保実 宮 恵子 長田 淳一

徳島赤十字病院 総合診療科

要 旨

患者は73歳，女性．23歳，第1子出産時に大出血などはなかったが，この時から無月経であった．50歳時に甲状腺機能低下症を指摘され，一時期，治療を受けた．2006年5月に全身倦怠感，悪心，嘔吐に続いて，意識消失をきたして当科に入院した．BMI 20.5kg/m²，脈拍 40/分，眉毛外側 1/3 は欠落していた．甲状腺腫はなく，恥毛・体毛は稀少であった．入院時検査で低 Na 血症 (113mEq/l) があり，血漿 ACTH 41.7pg/ml，Cortisol 7.4μg/dl，尿中 cortisol 13.9 μg/日，17-OHCS 2.6mg/日より続発性副腎不全と診断した．視床下部ホルモン4者負荷試験では，GH，PRL，TSH，FSH，LH は低反応，ACTH は遅延反応を示したことから，下垂体前葉機能低下症と診断した．一方，Free T₄ < 0.4 μg/dl と甲状腺機能低下があり，抗 Tg 抗体 15.6U/ml，MCHA 400倍と慢性甲状腺炎の合併と診断した．下垂体 MRI では empty sella が認められ，抗下垂体抗体は陰性であった．Hydrocortisone の先行補充後に L-thyroxine の投与を行い，すみやかに症状・低 Na 血症とも改善した．本例は周産期に発症したと考えられる下垂体前葉機能低下症で，Sheehan 症候群の可能性が高いが，ACTH-cortisol 系分泌能の部分的残存のために，発症から50年を経て副腎不全が顕在化した稀な症例と考えられた．

キーワード：下垂体前葉機能低下症，副腎不全，慢性甲状腺炎，Sheehan 症候群

はじめに

高齢者の低ナトリウム (Na) 血症は临床上，稀ならず遭遇する病態である．原因としては，抗利尿ホルモン不適当分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone: SIADH) や利尿剤服用例が多いが，甲状腺機能低下や副腎不全など内分泌異常の症例も含まれるため，鑑別診断が重要である．

今回，我々は，慢性甲状腺炎を合併し，周産期に発症したと考えられる下垂体機能低下症が，50年を経て副腎クリーゼで顕在化した稀な症例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：73歳，女性．

主 訴：全身倦怠感，悪心，嘔吐，意識消失．

既往歴：23歳，第1子出産時に大出血などはなかった

が，この時から無月経になった．乳汁分泌は5年間保たれていた．50歳時に甲状腺機能低下症と診断され，一時期治療を受けたが，自己判断で中止した．

家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：2006年5月 (73歳)，全身倦怠感，悪心，嘔吐が出現し，近医で経過観察されていたが，自宅で意識消失をきたしたため，当科に救急搬送された．

入院時現症：意識は清明，身長 148cm，体重 45kg，BMI 20.5kg/m² で，血圧 148/83mmHg，脈拍 40/分，体温 35.5℃ と徐脈・低体温が認められた．眼瞼結膜には軽度貧血があり，眼球結膜に黄疸なし．甲状腺腫には触知せず，胸・腹部に異常は認められなかった．眉毛外側 1/3 は欠落し，腋毛・恥毛は脱落していた．
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，Hb 8.6g/dl，白血球 2,810/μl，血小板 13.0 × 10⁴/μl と軽度の汎血球減少であった．血液化学では CK，LDL-C が高値を示し，Na 113mEq/l と著明な低 Na 血症が認められた．

内分泌検査 (表2) では，IGF-I，PRL，FSH，LH

表1 入院時一般検査成績

1. 検尿		3. 凝固系		CRNN	1.02 mg/dl
比重	1.008	PT	108 %	Na	113 mEq/l
蛋白	(-)	APTT	37.4 sec	K	3.9 mEq/l
糖	(-)	Fib	325 mg/dl	Cl	81 mEq/l
潜血	(-)	4. 血液化学		Fe	53 µg/dl
ウロビリ	(±)	T-bil	0.3 mg/dl	ferritin	270 ng/ml
2. 末梢血		AST	30 U/L	CRP	0.22 mg/dl
Hb	8.6 g/dl	ALT	10 U/L	FPG	74 mg/dl
RBC	384×10 ⁴ /µl	LDH	214 U/L	OsmP	232 mOsm/kg
WBC	2,810 /µl	CK	214 U/L	FPG	282 mOsm/kg
neu	53.9 %	LDL-C	174 mg/dl	5. 免疫血清	
eos	3.9 %	TG	45 mg/dl	STS	(-)
baso	1.0 %	HDL-C	51 mg/dl	HBs-Ag	(-)
mono	6.9 %	TP	7.2 g/dl	HCV-Ab	(-)
lym	34.3 %	Alb	4.5 g/dl		
Plt	13.0×10 ⁴ /µl	BUN	18 mg/dl		

表2 内分泌・自己抗体検査所見

1. 下垂体		3. 副腎	
GH	0.1 ng/ml	Cortisol	7.4 µg/dl
IGF-I	7 ng/ml	PRA	0.9 ng/ml/hr
PRL	1.7 ng/ml	Aldosterone	110 pg/ml
ACTH	41.7 pg/ml	DHEA-S	104 ng/ml
TSH	3.4 µU/ml	(u)cortiso	113.9 µg/day
LH	0.4 mIU/ml	(u)17-OHCS	2.6 mg/day
FSH	1.6 mIU/ml	(u)17-KS	0.96 mg/day
ADH	3.6 pg/ml	4. 自己抗体	
2. 甲状腺		抗下垂体抗体	(-)
Free T ₃	<1.0 pg/ml	抗 Tg 抗体	15.6 U/ml
Free T ₄	<0.4 ng/dl	MCHA	1:400

はいずれも低値を示し、また、free T₃<1.0pg/ml、free T₄<0.4ng/dlと著明な甲状腺機能低下にもかかわらず、TSHは3.4µU/mlと上昇していなかった。また、下垂体-副腎系では、血漿ACTH 41.7pg/ml、血清cortisol 7.4µg/dlと急性ストレス時には高くなく、尿中17-OHCS、遊離 cortisol 排泄量やDHEA-Sはいずれも低値で、副腎不全の存在が疑われた。

視床下部ホルモン4者同時負荷試験では、GH、PRL、TSH、LH、FSHはいずれも低反応であった。他方、CRHに対するACTH-cortisolは、分泌増加は得られたものの遅延反応を示した(図1)。以上より、下垂体ホルモンの種類によって程度に差はあるものの、汎下垂体前葉機能低下症と診断した。

自己抗体検査では、抗下垂体抗体は陰性であったが、抗Tg抗体15.6U/ml、マイクロゾームテスト400倍といずれも陽性で、慢性甲状腺炎を合併していた(表2)。頭部MRIでは下垂体前葉は同定出来ず、一部高信号の後葉は認められるものの、トルコ鞍内のほとんどはwater intensityで占められ、いわゆる“empty sella”の状態であった(図2)。

入院後経過：以上の検査結果より①下垂体前葉機能低下症による低Na血症、②慢性甲状腺炎・甲状腺機能低下症と診断し、hydrocortisoneの内服を開始し、8日目からL-thyroxineを併用した。補充療法後は症状・低Na血症ともに速やかに改善した(図3)。

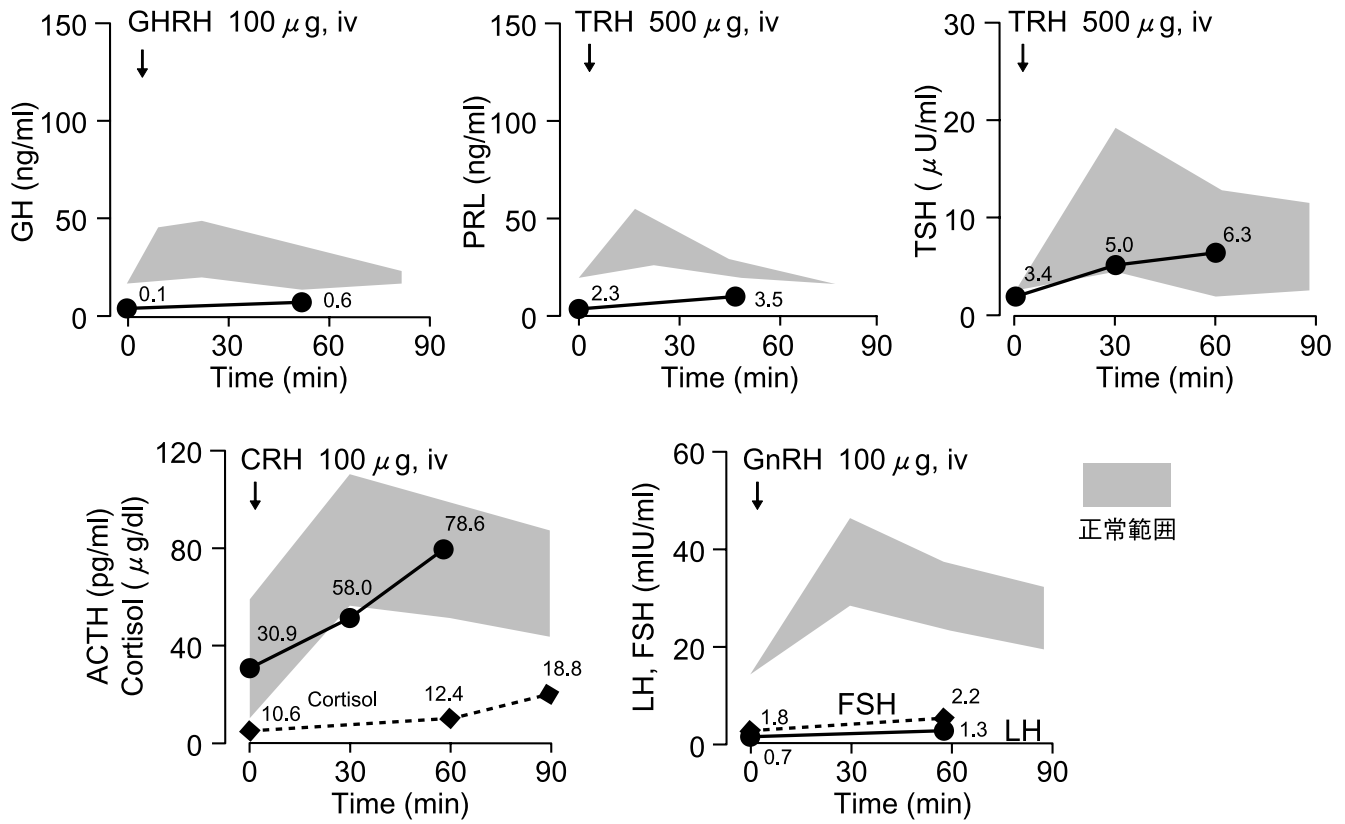


図1 視床下部ホルモン4者同時負荷試験

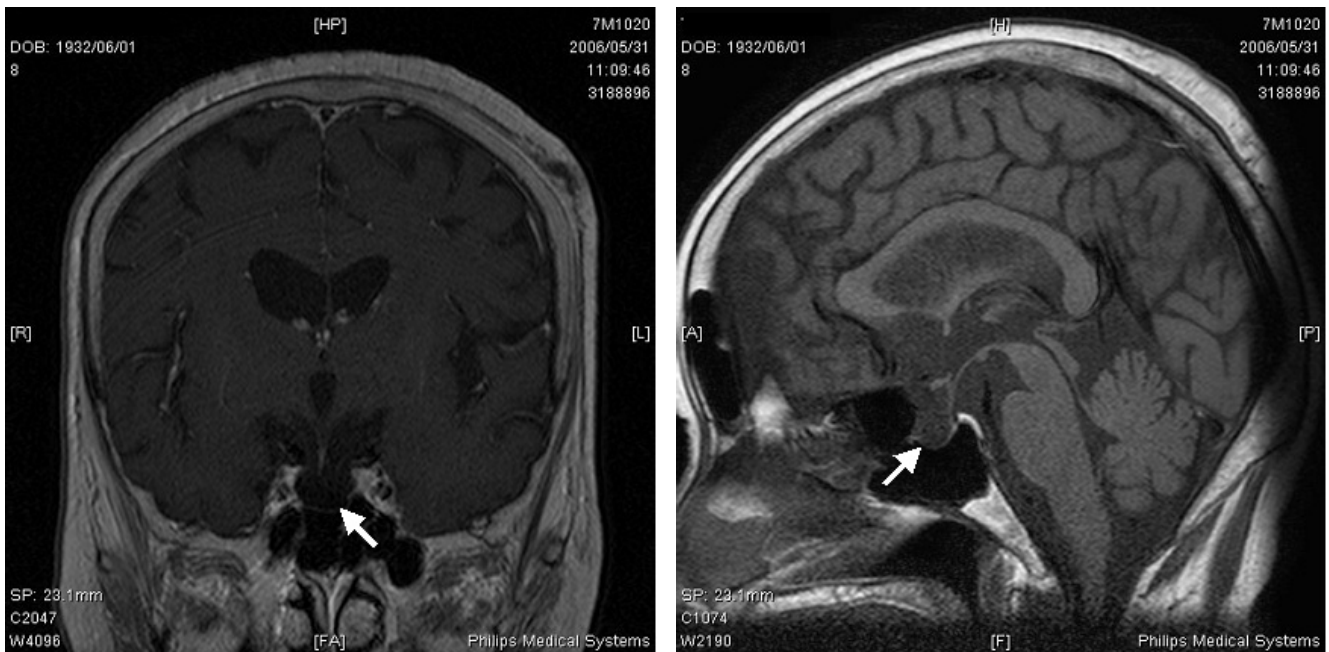


図2 頭部MRI所見

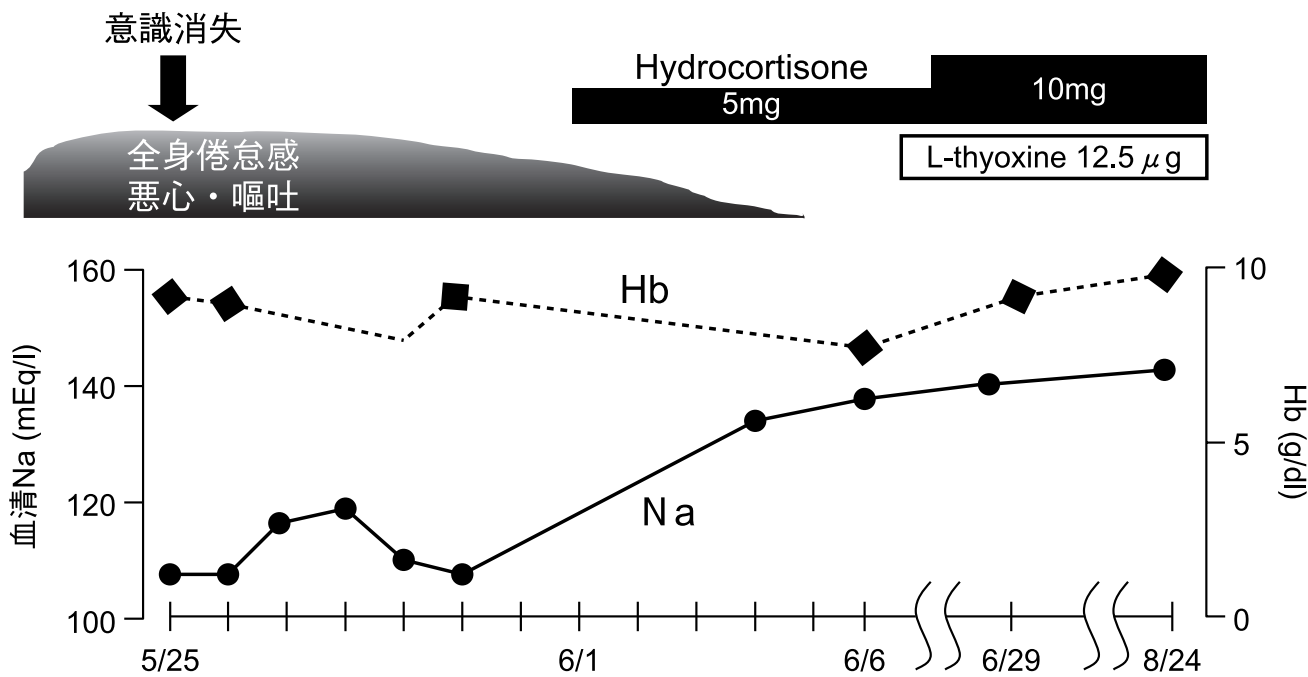


図3 臨床経過

考 察

推定発症から約50年の長期間を経て副腎不全症状で発見された稀な下垂体前葉機能低下症の1例を報告した。本例は第1子の分娩以来、無月経が継続しており、周産期の発症と考えられたが、ACTH-cortisol系の分泌障害が部分的で比較的軽度であったために、50年を経て初めて副腎クリーゼをきたすに至ったと考えられた。

下垂体機能低下症をきたす疾患には視床下部・下垂体の腫瘍、Sheehan症候群などの循環障害、リンパ球性下垂体炎などの自己免疫機序によるものなどがある¹⁾。病歴から本例の下垂体前葉機能低下症は周産期の発症と推定され、MRIで下垂体はempty sellaを呈していたことなどから、原因疾患としてSheehan症候群あるいはリンパ球性下垂体炎が考えられた。

Sheehan症候群、リンパ球性下垂体炎ならびに本症例の臨床像の比較を表3に示す。Sheehan症候群は分娩時の大出血やショックなど虚血により下垂体が梗塞壊死し、内分泌機能低下をきたすが、分娩時のエピソードが必ずしも明らかでない場合もある。初発症

状は産褥期の乳中分泌不全と無月経が多く²⁾、機能低下症状は徐々に出現するため、分娩から確定診断までの期間は平均13.9年(6~30年)と報告されている³⁾。内分泌障害はGH, gonadotropin(Gn), ACTH, PRL, TSHの順に分泌不全が認められるが⁴⁾、ホルモン欠落症状の出現時期が極端に異なることは稀である。MRI所見では分娩直後に下垂体は腫大し、その後、徐々に萎縮して“empty sella”を呈することが多い。

一方、リンパ球性下垂体炎は自己免疫機序による下垂体の慢性炎症で、発症時期は女性では妊娠後期~産褥期に多いとされている。また、他の自己免疫疾患の合併が多く、下垂体抗体、甲状腺抗体、副腎抗体、胃壁抗体などの臓器特異自己抗体が認められた報告があり、特に慢性甲状腺炎の合併頻度が高い。内分泌障害では、ACTHの分泌障害が最も多く(約60%)、次いでTSHやGn分泌不全が40~60%と報告されている^{5),6)}。MRI所見では、急性期には下垂体腫大や茎部肥厚をきたすことが特徴的で、時に鞍上部に進展する例もある。頻度は不明だが、長期経過例では“empty sella”を呈する例もある。

本例は出産後から無月経が継続し、その後、副腎不全をきたした点から、常識的には“Sheehan症候群”

表3 Sheehan 症候群, リンパ球性下垂体炎と本例の臨床像の比較

	Sheehan 症候群	リンパ球性下垂体炎	本 例
発症機序	分娩時の大出血や虚血による下垂体壊死	自己免疫機序による	不 明
発症時期	分娩時(分娩前には発症しない)	女性では妊娠後期から産褥期の発症が多い	症状の出現は産褥期だが, 妊娠後期の異常の有無は不明
自己抗体	通常, 認められない	抗下垂体抗体を認める例あり (50~70%)	抗下垂体抗体は陰性, 抗甲状腺抗体は陽性
尿崩症の合併	通常, 合併しない	汎下垂体炎では合併することあり	な し
その他の合併症		他の自己免疫疾患 (SLE, 慢性甲状腺炎, アジソン病など) を合併することあり	慢性甲状腺炎を合併
画像所見	分娩直後に下垂体は腫大, その後は萎縮して “empty sella” に	下垂体腫大や茎部肥厚あり. 時に鞍上部に進展. 長期経過例では “empty sella” も	“empty sella” (推定発症から50年)

との診断がなされるべきである。しかし、分娩時大出血などのエピソードがなく、慢性甲状腺炎を合併していたことや、視床下部ホルモン4者負荷試験でACTH-cortisol 分泌が遅延反応を示し、一見、視床下部病変による内分泌障害の可能性を示す点などからは、リンパ球性下垂体炎の“burn-out”した状態である可能性も完全には否定できないのではないかと考えられる。

高齢で発見される下垂体機能低下症は副腎不全症状で顕在化することが多く⁷⁾、高齢者の電解質異常や低血糖の原因には、本例のような下垂体機能低下症や副腎機能低下症が稀ながら存在するため、身長な病歴聴取や注意深い身体診察が重要である。

ま と め

推定発症から50年を経て副腎不全症状で発見された高齢の汎下垂体前葉機能低下症の1例を報告した。ACTH 分泌不全の程度が軽度であったために特異な経過を示した Sheehan 症候群と考えられるが、慢性甲状腺炎の合併や視床下部障害を示唆する ACTH 分泌不全など、リンパ球性下垂体炎の可能性も考慮する余地があると考えられた。

文 献

- 1) 沖 隆：視床下部・下垂体. 下垂体機能低下症 Simmonds 病. 日本臨床別冊 内分泌症候群 I : 41-44, 2006
- 2) 花岡郁子：視床下部・下垂体. 下垂体機能低下症 Sheehan 症候群. 日本臨床別冊 内分泌症候群 I : 33-36, 2006
- 3) Sert M, Tetiker T, Kirim S et al: Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. Endocrine J 50 : 297-301, 2003
- 4) 大塚文男：Sheehan syndrome. 症候群事典 診断と治療 86(Suppl) : 484, 1998
- 5) 橋本浩三：間脳下垂体疾患リンパ球性下垂体炎. ホルモンと臨床 54 : 75-78, 2006
- 6) 橋本浩三：間脳下垂体疾患 (5) リンパ球性下垂体炎. ホルモンと臨床 49 : 52-54, 2001
- 7) 齋藤智之, 中村智弘, 佐々木正美, 他：高齢で発見される下垂体前葉機能低下症の特徴. 日内分泌誌 79 : 145, 2003

A Case with Pituitary Anterior Lobe Dysfunction Complicated by Chronic Thyroiditis Detected based on Symptoms of Adrenal Failure 50 Years after the Estimated Time of Onset

Rieko YOSHIDA, Takako IKAI, Sunao SHIMADA, Toshiko KANEZAKI,
Tomonori YOSHIDA, Yasumi SHINTANI, Keiko MIYA, Junichi NAGATA

Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 73-year-old female. She delivered a first child at age 23 without massive bleeding. Since that time, she had no menstruation. At age 50, she was diagnosed as having hypothyroidism. She received treatment of that disease for a while. In May 2006, she developed general fatigue, nausea and vomiting, followed by loss of consciousness. She was thus admitted to our department. Upon admission, BMI was 20.5 kg/m², heart rate was 40/min, and one-third of the outer eyebrow had been lost. She didn't have goiter, and pubic hair and body hair were scant. When laboratory test was conducted upon admission, hyponatremia was noted (113 mEq/l), plasma ACTH and cortisol levels were 41.7 pg/ml and 7.4 μg/dl, and urinary cortisol and 17-OHCS levels were 13.9 μg/day and 2.6 mg/day, respectively. On the basis of these findings, the female was diagnosed as having secondary adrenal failure. In the test involving loads with 4 hypothalamic hormones, responses of GH, PRL, TSH, FSH and LH were poor, and ACTH showed a delayed response, allowing a diagnosis of pituitary anterior lobe dysfunction. At the same time, a sign of hypothyroidism (free T₄ < 0.4 μg/dl) was noted, and anti-Tg antibody level was 15.6 U/ml and MCHA titer was 1:400. Thus, complication by chronic thyroiditis was diagnosed. Pituitary MRI revealed empty sella. Anti-pituitary antibody was negative. After treatment with hydrocortisone, L-thyroxine was administered, resulting in rapid alleviation of symptoms and hyponatremia. This is a rare case with pituitary anterior lobe dysfunction (probably a case with Sheehan syndrome) possibly having developed perinatal period and detected 50 years later (triggered by signs of adrenal failure) because of partially remaining capabilities of ACTH-cortisol secretion.

Key words: pituitary anterior lobe dysfunction, adrenal failure, chronic thyroiditis, Sheehan syndrome

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 13:105–110, 2008
