

トピックス

III. 続発性副腎機能低下症の診断
2. ACTH単独欠損症

岩崎 泰正 橋本 浩三

要 旨

ACTH単独欠損症は下垂体前葉ホルモン6種類のうちACTHのみの分泌障害により副腎不全を来す疾患である。近年報告例が増加しており、決して稀な疾患ではない。また不全型(潜在型)の例も存在することから、全身倦怠感などの症状に加え低血糖、低ナトリウム血症、好酸球増多傾向など副腎不全を疑わせる所見を認めた場合には負荷試験で下垂体・副腎系の予備能を評価することが望ましい。

〔日内会誌 97:747~751, 2008〕

Key words : ACTH単独欠損症, 下垂体機能低下症, 副腎不全, グルココルチコイド

はじめに

多くの内分泌系は上位ホルモンである視床下部・下垂体ホルモンの支配下にあるが、実際に生理作用を発揮するのは主として末梢内分泌臓器が分泌する下位ホルモンである。視床下部・下垂体・副腎系(hypothalamo-pituitary-adrenal axis; HPA axis)に関していえば、副腎皮質から分泌されるコルチゾールがこれに相当する。従って、副腎不全の場合、原因が原発性(副腎)であろうと続発性〔二次性(下垂体性)ないし三次性(視床下部性)]であろうと、コルチゾール欠乏という点に変わりはない。しかし基礎疾患や臨床症状などを考慮すると、両者の病態は必ずしも同一ではない。また後者の場合、下垂体の他のホルモン分泌障害を合併するか否かも、臨床像の把握や治療方針を決定する上で極めて重要である。ここでは続発性副腎不全の一種で

あるACTH単独欠損症に関し、診断と治療の要点を簡潔に述べることにする。

1. ACTH単独欠損症の概念

下垂体前葉には5種類の内分泌細胞が存在し、ACTH, GH, TSH, LH, FSH, プロラクチン(PRL)の6種類の下垂体ホルモンを分泌する。下垂体に腫瘍、炎症、外傷、出血、虚血・壊死など種々の障害が生じると、その原因と程度により種々の下垂体ホルモン分泌障害が生じる。このうち全てのホルモン分泌が障害されたものは汎下垂体機能低下症、一部のホルモンのみに分泌障害を認めるものは部分型下垂体機能低下症と呼ばれるが、後者のうち1種類のホルモンのみが障害されたものを特に単独欠損症(isolated deficiency)と呼ぶ。実際にはGHの単独欠損症(下垂体性小人症)と、本稿で述べるACTH単独欠損症が良く知られており、TSH, LH, FSH, PRLの単独欠損症は稀である。

ACTH単独欠損症(isolated ACTH defi-

いわさき やすまさ, はしもと こうぞう: 高知大学
内分泌代謝・腎臓内科

ciency ; IAD)は、その疾患名の印象から、一般臨床医からは「難しい病気」と捉えられがちである。しかし実際は、下垂体ホルモン6種類のうちACTH分泌のみが障害されるという、概念的にはごく「単純な」疾患と考えてよい。1954年にSteinbergらにより最初に記載され¹⁾、本邦では1969年に熊原らにより報告された²⁾。下垂体ホルモンのうちACTHのみの欠損を証明することが困難であった時代には報告も少なかったが、血中ACTHの正確な測定や、CRH負荷試験が可能となった以後は報告数が増加し、1995年の橋本らのまとめで既に304例が報告されている³⁾。最近では内分泌学会・内科学会の地方会レベルでも頻繁に症例報告を目にする。また不全型(部分的なACTH分泌障害)の場合、ストレスのない状態では臨床症状に乏しく発見が困難であることを考慮すると、潜在的な患者はかなり多数存在することが予想される。すなわち決して稀な疾患ではないことを実地医家も認識しておく必要がある。

下垂体前葉ホルモンのうちACTH分泌が単独で障害される病態は、以下の4つに大別される。

- 1) 後天性に成人に発症するIAD(多くは特発)
- 2) 新生児期から発症するIAD(多くは遺伝性)
- 3) Cushing病ないしCushing症候群の術後(正常下垂体からのACTH分泌が回復するまでの期間)
- 4) 治療目的で薬理量のグルココルチコイドを使用した後の状態(上記と同様、正常下垂体からのACTH分泌が回復するまでの期間)

このうち3)、4)に関しては、「ACTH単独欠損状態」ではあるが疾患としてのIADとしては扱わない。本稿では以下、1)と2)に関し述べる。

2. 成人発症のIAD

本疾患は男性にやや多く、発症平均年齢は50歳代と比較的高い。視床下部CRHの欠損が原因

と推察される例も報告されているものの^{4,5)}、通常CRH刺激に対するACTH分泌反応を欠くことから、大部分の例ではACTH分泌細胞自体の障害により発症するものと考えられている。病因は未だ不明であるが、単一疾患ではない可能性が高く、少なくとも1)種々の原因による下垂体の器質的な障害のうち、たまたまACTH産生細胞の障害が強く生じた場合、2)何らかの原因によりACTH産生細胞のみが選択的に障害された場合、3)何らかの原因により生物学的活性のあるACTHが産生不能になった場合、の3つの病態に分類される。1)の場合、炎症性疾患では下垂体前葉のうちACTH分泌細胞が生じやすいことが知られており、リンパ球性下垂体炎に付随して発症する可能性があるが、報告例自体は少ない⁶⁾。また2)の場合には、5種類の分泌細胞が混在する下垂体前葉組織の中でACTH産生細胞(corticotroph)のみが障害されることを考慮すると、ACTH産生細胞に対する特異的な自己免疫機序が最も考えやすく、一部の症例で抗下垂体抗体の存在が報告されている⁷⁻⁹⁾。しかしこのような自己抗体は、疾患の原因ではなく組織障害の結果として生じた産物である可能性もあり、その病因的意義は明らかでない。なおIADの場合、他の自己免疫疾患の合併、特に慢性甲状腺炎(橋本病)の合併はしばしば経験される^{3,10)}。3)に関しては、特殊な症例としてACTH前駆体蛋白の後天的なプロセッシング障害の可能性が報告されている^{11,12)}。

症状はコルチゾール欠損による副腎不全症状(全身倦怠感、食欲不振、意識障害、低血糖症状など)が主体であるが³⁾、Addison病と異なり一般に色素沈着は伴わない。低血糖や精神機能低下(うつ状態など)から精神疾患と誤診される例があり、注意を要する。続発性副腎不全であるIADの場合、副腎ミネラルコルチコイドの合成・分泌は保たれることが多い。しかし一部の例ではグルココルチコイドに依存して肝臓で発現するアンジオテンシノーゲン(レニン基質)の

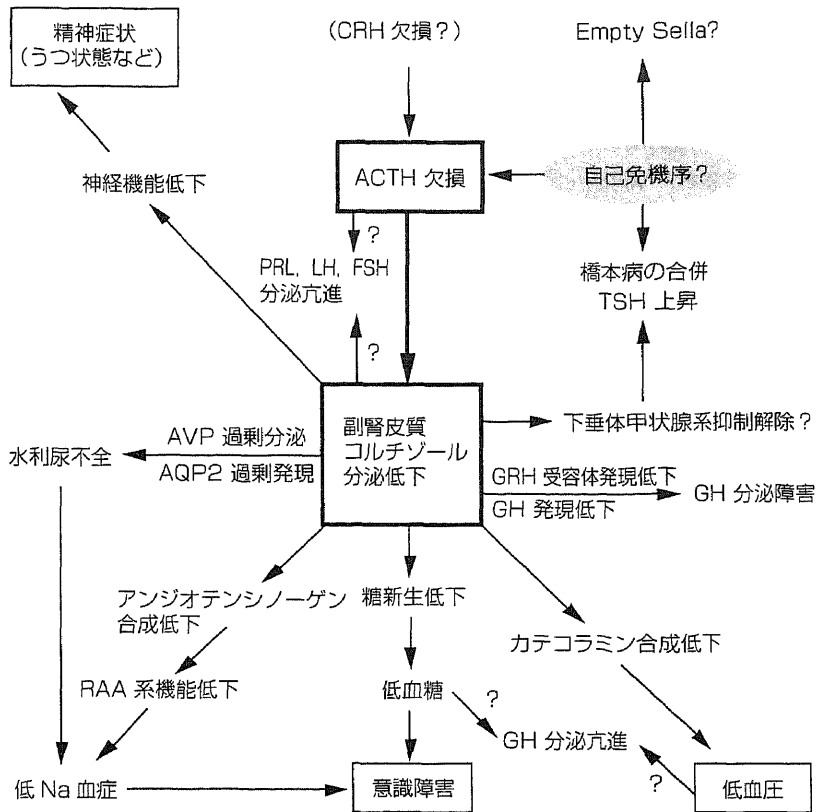


図. ACTH 単独欠損症の病態

低下により、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の機能も低下することがある¹³⁾。画像検査では下垂体MRIにおいてempty sellaを高頻度に合併するが³⁾、疾患との関連は不明である。IADの病態の概略を図に示す。

IADの診断は、顕性の副腎不全症状を伴う例では比較的容易で、上述の臨床症状ならびに副腎皮質機能低下症に特徴的な検査所見（血中ACTH・コルチゾール低値、尿中遊離コルチゾールの低下、低ナトリウム血症、好酸球增多など）に加え、CRH、GRH、TRH、GnRH 4者負荷試験において選択的なACTH・コルチゾールの反応不良を認めれば確定する。視床下部性との鑑別にはインスリン低血糖試験を併用する。なおIADではACTH分泌の残存の程度が症例により差が認められ、基礎分泌能が比較的保たれてい

る例も少なからず存在する。そのような例では、通常は無症状で、感染や発熱、外傷などストレス時に初めて副腎不全が顕性化することがあり、注意を要する。負荷試験においてACTH・コルチゾールの反応が不良な場合、このような部分型（あるいは潜在型）IADの可能性を考慮する。

3. 小児発症のIAD

小児発症のIADは基本的に遺伝子異常に起因することから、一般的なIADの疾患概念には含めない場合も多いが、最近のトピックスとして紹介する。Drouinらのグループは、家族性にACTHの単独欠損による副腎不全を来す極めて稀な病因として、転写因子Tpit遺伝子(*TPIT*)の変異によるACTH欠損症を報告した^{14,15)}。TpitはACTH

をコードするproopiomelanocortin (POMC) 遺伝子の下垂体における発現に必須の転写因子であるのみならず, ACTH産生細胞自体の分化にも必要であることから, 出生直後からACTHの欠損による副腎不全を来す。常染色体劣性遺伝形式により, 変異遺伝子のホモないし複合ヘテロ接合体で発症する。放置すれば副腎不全により新生児死亡を来すため注意が必要である。もう1つの小児発症IADとしてPOMC遺伝子自体の変異が報告されているが, こちらは脳内POMC系の異常も合併するため, 副腎不全以外に過食による肥満や毛髪色異常なども合併する¹⁶⁾。

4. IADにおける他の下垂体ホルモンの分泌異常

IADではACTH以外の視床下部・下垂体系に機能障害を認めないことを前提とした概念であるが, 現実には他のホルモンの分泌異常を合併する例が少なくなく, 検査結果の解釈に難渋する場合もある。それらを要約すると以下のようなになる。

1) IADではGHの分泌障害をしばしば合併する³⁾。この現象はコルチゾール補充後に改善する例が多く, 機能的なものと考えられている。コルチゾールはGH産生細胞におけるGRH受容体遺伝子の発現やGH遺伝子の発現自体を促進することから, その欠損により二次的な機能低下が生じる可能性がある。このような場合にはコルチゾール補充後のGRH試験でGH分泌反応が回復した時点で, IADの診断が確定する。一方でGHの過剰分泌を伴う例もあり, 副腎不全による低血糖や低血圧が関与しているものと推察される。

2) IADではTSH基礎値の上昇ならびにTRHに対するTSHの過剰反応を高頻度に認める⁷⁾。グルココルチコイドは下垂体・甲状腺系に抑制的に作用することが知られており, その欠損によるTSH分泌のセットポイントの上昇である可能性が推察されている。このような例では, コル

チゾールの補充療法後にTSH分泌異常も改善し, T_4 の補充は必要としない。一方, 甲状腺自己抗体陽性例で慢性甲状腺炎の合併による原発性甲状腺機能低下症が同時に存在する場合は, 補充療法を必要とすることもある。いずれにせよ, まずコルチゾールの補充を開始したのち, TSHや甲状腺ホルモン値の推移を注意深く観察した上で治療方針を決定する必要がある。

3) 他の下垂体前葉ホルモンの分泌異常(LH, FSH, PRL)も時に報告されている^{3,7)}。いずれもコルチゾールの欠損が直接・間接に影響を及ぼしていた可能性が推察されている。バゾプレシンの過剰分泌を伴う低ナトリウム血症は, 他の副腎皮質機能低下症と同様にIADでも高頻度に認められる。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の機能低下に関しては前述した。

なお血中ホルモン濃度で把握できる異常以外にも, コルチゾールの欠乏は細胞内における甲状腺ホルモン代謝酵素(脱ヨード化酵素)やコルチゾール自身の代謝酵素(11 β -HSD1, 2), あるいは他のホルモンの細胞内シグナル伝達関連蛋白の発現に影響を及ぼすことが, 近年の研究で徐々に明らかとなりつつある。コルチゾールの単独欠損症といえども, 実際にコルチゾール欠乏が他のホルモン系の機能や作用に及ぼす影響は予想以上に大きい可能性があり, このような観点から今後, 臨床病態のより詳細な解析が必要と思われる。

5. IADの治療

ホルモンの補充療法は通常の副腎皮質機能低下症と同様であるが, Addison病の場合のようにACTHの抑制を考慮して薬剤の選択や補充の量, タイミングを調整する必要はなく, 成人の場合, 生理的なグルココルチコイドであるコルチゾール(ハイドロコルチゾン)を一定量補充する方法が一般的である。従来は20mg/日程度が投与されることが多かったが, 日本人の体格や, メ

タボリックシンドロームに代表される近年の過栄養環境を考慮して、最近では15mg/日が標準的な補充量として推奨されている。他の副腎不全の補充療法と同様に、発熱、感染などのストレス時には補充量を2~3倍に増量させるよう、服薬指導を厳重に行っておく必要があることは言うまでもない。

おわりに

IADの病態に関し概説した。本疾患が必ずしも稀でないことを認識し、疑わしい例に対しては積極的にHPA axisの評価を行うことが望まれる。

文 献

- 1) Steinberg A, et al: True pituitary Addison's disease, a pituitary unitropic deficiency; fifteen-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 14: 1519-1529, 1954.
- 2) 熊原雄一, 他: 単一前葉ホルモン欠損症. *臨床化学* 5: 28-37, 1969.
- 3) 橋本浩三: ACTH単独欠損症. *内分泌・糖尿病科* 1: 103-111, 1995.
- 4) Nishihara E, et al: A case of adrenal insufficiency due to acquired hypothalamic CRH deficiency. *Endocr J* 44:121-126, 1997.
- 5) 後田義彦, 他: 視床性ACTH単独欠損症と考えられる1例. *ホルモンと臨床* 50: 93-98, 2002.
- 6) Richtsmeier AJ, et al: Lymphoid hypophysitis with selective adrenocorticotrophic hormone deficiency. *Arch Int Med* 140: 1243-1245, 1980.
- 7) 橋本浩三, 他: 本邦ACTH単独欠損症患者に於けるTSH, Prolactinの過剰反応及びGHの低反応に関する検討. *日内分泌会誌* 68: 1096-1111, 1992.
- 8) 橋本浩三: 下垂体機能低下症の最近の知見. *日本内科学会雑誌* 92: 1862-1868, 2003.
- 9) Bensing S, et al: Autoantibodies against pituitary proteins in patients with adrenocorticotropin-deficiency. *Eur J Clin Invest* 35: 126-132, 2005.
- 10) Hashimoto K, et al: Four patients with polyendocrinopathy with associated pituitary hormone deficiency. *Endocr J* 41: 613-621, 1994.
- 11) Sauter NP, et al: Isolated adrenocorticotropin deficiency associated with an autoantibody to a corticotroph antigen that is not adrenocorticotropin or other proopiomelanocortin-derived peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 1391-1397, 1990.
- 12) O'Rahilly S, et al: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med* 333: 1386-1390, 1995.
- 13) 岩崎泰正, 他: 血中, 尿中アルドステロンが低値であったACTH単独欠損症の1例. *ホルモンと臨床* 7(suppl): 15-17, 1986.
- 14) Lamolet B, et al: A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell* 104: 849-859, 2001.
- 15) Pulichino AM, et al: Human and mouse *TPIT* gene mutations cause early onset pituitary ACTH deficiency. *Genes Dev* 17: 711-716, 2003.
- 16) Krude H, et al: Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 19: 155-157, 1998.