



# ステロイド補充療法中に軽躁状態を呈した ACTH 単独欠損症の 2 例\*

富田洋平<sup>1)</sup> 萬谷昭夫 藤原寛子<sup>2)</sup> 和田 健  
佐々木高伸<sup>3)</sup> 日域広昭<sup>4)</sup> 山脇成人

## Key words

ACTH deficiency, Psychiatric disorder, Steroid induced psychosis, Hypomania, Corticosteroid

## はじめに

副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 単独欠損症は下垂体前葉ホルモンのうち ACTH のみの分泌が障害される疾患で、人口 100 万人あたりの年間発症率は 0.86 人という比較的まれな疾患である<sup>3)</sup>。頭部外傷、髄膜炎、結核、empty sella 症候群、下垂体腫瘍、自己免疫性下垂体炎などが原因と考えられているが、ほとんどの症例が原因不明の特

発性<sup>10)</sup>に分類されている。ACTH 欠損により二次的に生じる副腎不全のため、全身倦怠感・食欲不振、意識障害、体重減少、悪心・嘔吐、発熱、皮膚乾燥、筋痛、精神症状などの症状がみられる<sup>2)</sup>。また内分泌学的には血中 ACTH・コルチゾールの基礎値、分泌予備能の低下を認め、ステロイド補充療法を行うことが主な治療である<sup>3)</sup>。近年、抑うつ症状を呈し抗うつ剤への治療抵抗性を示す場合は、ACTH 単独欠損症を鑑別診断として考慮する必要があるとの報告<sup>8)</sup>やせん妄<sup>9)</sup>、不機嫌状態<sup>4)</sup>、その他多彩な精神症状<sup>11)</sup>を伴った ACTH 単独欠損症の症例報告がみられ、精神科領域においても注意すべき疾患と考えられる。

ステロイド誘発性精神障害では、多幸感、躁状態やうつ状態、不安、幻覚・妄想、緊張病症候群、せん妄などさまざまな精神症状がみられる。その発症の危険因子にはステロイド剤の断続的投与、長期間の投与、高齢、女性などが挙げられ、特にその投与量との関連が指摘されている<sup>5)</sup>。

今回我々は、比較的少量の hydrocortisone 投与中に軽躁状態を呈した ACTH 単独欠損症の 2 例を経験したので報告する。

2010 年 7 月 15 日受稿, 2011 年 1 月 4 日受理

\* Two Cases of ACTH Deficiency with Corticosteroid-induced Hypomania

- 1) 吉田総合病院精神神経科 (☎ 731-0595 安芸高田市吉田町吉田 3666), TOMITA Yohei, MANTANI Akio: Department of Psychiatry, Yoshida General Hospital, Akitakata, Japan
- 2) 広島市民病院精神科, FUJIWARA Hiroko, WADA Ken, SASAKI Takanobu: Department of Psychiatry, Hiroshima City Hospital
- 3) 佐々木メンタルクリニック, Sasaki Mental Clinic
- 4) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻先進医療開発科学講座, JITSUKI Hiroaki, YAMAWAKI Shigeto: Department of Psychiatry and Neurosciences, Division Frontier Medical Science Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

## 症例

〈症例 1〉 70 歳，男性。

**主訴** 多弁・話がまとまらない，セクハラ行動を起こす，家族と喧嘩する。

**既往歴・家族歴** 特記事項なし。

**現病歴** X 年 9 月初旬より食思不振，10 月下旬より倦怠感が出現した。10 月 29 日に興奮状態，四肢緊張，振戦などの不随意運動が出現したため近医内科を受診し，症状より精神疾患を疑われたため A 精神科病院へ紹介され，緊急入院となった。Haloperidol 計 10 mg の筋肉内投与にて興奮状態は改善したが，翌日より再び興奮状態を呈し，誤嚥のため呼吸状態が悪化した。38.0℃の発熱，意識障害を認めたため，10 月 30 日，B 病院 ICU へ入院した。

入院後精査を行ったところ，低 Na 血症 (115.4 mEq/l)，血中コルチゾール濃度低値 (3.1  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) を認め，その後下垂体前葉機能検査 (4 者負荷試験) にて ACTH 単独欠損症と診断した。なお，プロラクチン (PRL) 基礎値の低下を認めたが，4 者負荷試験での PRL 反応は正常であった。11 月 2 日，hydrocortisone 20 mg/日の内服を開始したところ，発熱および意識障害は速やかに改善傾向を示した。11 月 12 日，再び 40℃の発熱および意識障害を認めたため，同日 hydrocortisone sodium succinate 400 mg/日を点滴投与し，翌日より 2 日間 hydrocortisone 内服を 40 mg/日に増量し，以後 30 mg/日を 1 日間，その翌日には 20 mg/日に戻した。発熱は改善したが話がかみ合わない状態が続くため，11 月 14 日精神科へ転科した。

**血液・生化学検査** WBC 7,700/ $\mu\text{l}$ ，RBC 319 $\times 10^4$ / $\mu\text{l}$ ，Hgb 9.7 g/dl，Hct 28.1%，PLT 44.8 $\times 10^4$ / $\mu\text{l}$ ，AST 56 IU/l，ALT 95 IU/l，LDH 346 IU/l，ALP 605 IU/l， $\gamma$ -GT 237 IU/l，CK 43 IU/l，ChE 130 IU/l，TCHO 131 mg/dl，TP 6.1 g/dl，ALB 2.9 g/dl，BUN 15 mg/dl，Cr 0.6 mg/dl，Na 134.6 mEq/l，K 3.6 mEq/l，Cl 105.3 mEq/l，GLU 85 mg/dl，CRP 3.39 mg/dl。

**副腎機能検査** 尿中遊離コルチゾール低値，コルチゾールの日内変動なし。

**4 者負荷試験** PRL，ACTH，コルチゾール基礎値低値，ACTH，コルチゾールの反応低下。PRL 反応正常。

**甲状腺機能検査** 異常所見なし。

**頭部 MRI 検査** 下垂体 empty sella や下垂体腫瘍などは認めなかった。前頭葉に軽度の萎縮を認めたが，その他の明らかな異常所見は認めなかった。

**頭部 SPECT 検査** 側頭葉に軽度の血流低下が疑われたが，明らかな異常所見なし。

**髄液検査** 異常所見なし。

**脳波検査** 3~6 Hz の  $\delta$  および  $\theta$  波が全般性にみられ，背景活動の徐波化を認めた。

**入院後経過** 記銘力低下，数字の逆唱が困難，注意・集中力の低下を認める以外，明らかな神経学的異常所見はなかった。会話は迂遠の傾向が強く，動作・歩行は緩慢であり，軽度の意識障害が残存すると考えられた (図 1)。この時点では不穏，興奮は認めなかったため向精神薬投与は行わず hydrocortisone 内服のみで経過観察としたところ，徐々に会話の迂遠や動作緩慢は改善し意識障害や記銘力低下も消失した。しかし，意識障害の改善後，話がまとまらない，看護師に対してセクハラ行動を起こす，家族と喧嘩するといった問題行動が出現し増悪したため，軽躁状態と診断し，11 月 19 日より lithium carbonate 300 mg/日，olanzapine 15 mg/日の内服を開始した。11 月 25 日のリチウム血中濃度は 0.29 mEq/l と低値であったため，lithium carbonate を 600 mg/日に増量したところ，徐々に軽躁状態の改善を認め，12 月 6 日自宅へ退院した。退院時のリチウム血中濃度は 0.64 mEq/l であり，退院後の脳波検査では異常波は改善していた。

〈症例 2〉 30 代，女性。

**主訴** 気分高揚，易刺激性。

**既往歴・家族歴** 特記なし。

**現病歴** Y 年 6 月初旬より食思不振，倦怠感

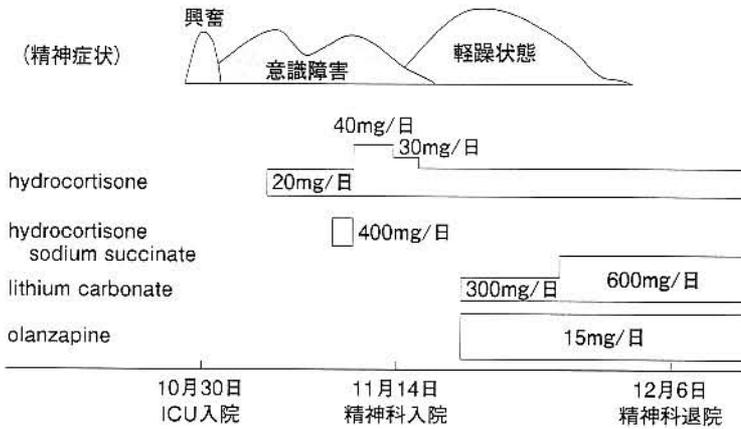


図1 症例1の経過図

が出現していた。6月25日、急性の意識障害にてC病院ICUへ入院した。低血糖 (GLU 22 mg/dl), 低Na血症, 血圧低下, 血中コルチゾール低値が認められ, 副腎不全と診断された。6月29日より hydrocortisone sodium succinate 400 mg/日を3日間点滴投与したところ, 低血圧, 低Na血症は次第に改善したが, 7月1日より失見当識, 幻視, 不可解な言動, 軽度意識障害が出現した。7月2日より hydrocortisone sodium succinate 点滴から hydrocortisone 15 mg/日内服へ変更したところ, 意識障害はやや改善したものの, 気分高揚, 易刺激性, 脱抑制が出現した。軽度意識障害および軽躁状態が疑われたため, 7月6日, 精神科へ転科した。

**血液・生化学検査** WBC 8,540/ $\mu$ l, RBC 246 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, Hgb 7.7 g/dl, Hct 21.1%, PLT 17.6 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, AST 39 IU/l, ALT 44 IU/l, LDH 233 IU/l, ALP 89 IU/l,  $\gamma$ -GT 13 IU/l, CK 271 IU/l, ChE 383 IU/l, TCHO 92 mg/dl, TP 5.5 g/dl, ALB 3.3 g/dl, BUN 9 mg/dl, Cr 0.42 mg/dl, Na 135 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 104 mEq/l, GLU 216 mg/dl, CRP 2.0 mg/dl。

**4者負荷試験** ACTH, コルチゾール基礎値低値, PRL 基礎値軽度上昇, PRL 反応正常, ACTH, コルチゾール無反応。

**インスリン負荷試験** ACTH, コルチゾール無反応。

**Rapid ACTH 負荷試験** 低反応。

**ACTH 連続負荷試験** 検査後半で日ごとに尿中 17-OHCS 上昇。

**甲状腺機能検査** fT3 1.9 pg/ml, fT4 0.6 ng/ml, TSH 14.73  $\mu$ IU/ml, TPOAb 41.9 U/ml。

**頭部 MRI 検査** 異常所見なし。

**脳波検査** 6~7 Hz の  $\theta$  波が全般性にみられ, 背景活動の徐波化を認めた。

**入院後経過** Hydrocortisone 内服を継続したところ徐々に意識障害は改善し, その後の脳波検査で徐波は消失し, 8~9 Hz の  $\alpha$  波へと改善した。軽躁状態に対して olanzapine 20 mg/日および valproic acid 600 mg/日投与を開始した(図2)。4者負荷試験などの内分泌検査を行うため, 7月14日から hydrocortisone を一時中止したところ, 傾眠傾向, 呂律困難, 活動性低下が出現し, 脳波検査にて全般性に 6~7 Hz の  $\theta$  波が出現した。ACTH 連続負荷試験中より, これらの症状は急速に回復したため, 血中コルチゾール低値によるものと考えられた。これらの内分泌検査にて ACTH 単独欠損症と診断した。なお, rapid ACTH 負荷試験で低反応を示したものの, ACTH 連続負荷試験にて尿中 17-OHCS 上昇を認めたため, ACTH 単独欠損症の診断に矛盾しないと考えられた。軽躁状態は次第に改善し, 8月11日自宅へ退院した。

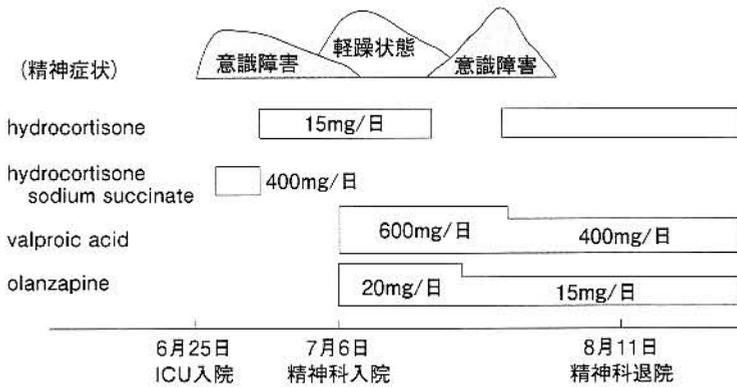


図2 症例2の経過図

## 考察

提示した2症例は双極性障害の既往や家族歴、過去の気分障害エピソードを認めず、ステロイド補充療法中に軽躁状態を呈したACTH単独欠損症である。ACTH単独欠損症による精神障害について、過去の報告例では抑うつ、幻覚・妄想、せん妄などの報告<sup>8)</sup>が散見されるが、我々が調べた限りでは軽躁状態の報告はなかった。本症例はACTH単独欠損症の治療目的でhydrocortisoneを投与した後に軽躁状態を呈していることから、ステロイド誘発性精神障害であったと考えられる。

ステロイド誘発性精神障害とステロイド投与量に関する報告についてまとめてみると、ステロイド剤の1日投与量としては、プレドニゾロン換算40mg/日未満では1.3%に発症するのに対して、40mg/日以上では23%に発症するとした報告<sup>2)</sup>や、ステロイド誘発性精神障害の77%は40mg/日以上投与で生じるとの報告<sup>5)</sup>があり、40mg/日以上以上の投与がステロイド誘発性精神障害の危険因子として重視されている。一方、20mg/日程度あるいはそれ以下で精神変調を来した症例報告もみられるが<sup>13)</sup>、小児における喘息患者を対象とした大規模な比較研究では、10mg/日以下では対照群と差がなかったとの報告があり<sup>12)</sup>、Benderらも小児で2~10mg/日投与では感情障害はみられなかったと報告している<sup>1)</sup>。また、ス

テロイド剤の種類に関しては、cortisoneやdexamethasoneが最も精神症状の発現頻度が高いのに対しtiamcinoloneが最も低く、hydrocortisoneも比較的的精神症状が出現しにくい薬剤といわれている<sup>14)</sup>。本症例で投与したステロイド剤はhydrocortisoneであり、またプレドニゾロン換算で約4mgと低用量であったにもかかわらず精神症状が出現していることから、ACTH単独欠損症では低用量であってもステロイド剤投与により軽躁状態が惹起されやすいと推察された。三國らは、グルココルチコイド受容体とミネラルコルチコイド受容体を介する生体内反応は相互に補完的であり、グルココルチコイド受容体刺激で意欲的な活動性が抑制され、ミネラルコルチコイド受容体刺激では増加する傾向があると述べている<sup>7)</sup>。ACTHの前駆蛋白であるproopiomelanocortin (POMC)を欠損させたマウスは血中ACTH、コルチゾール値が低下していることからACTH単独欠損症のモデル動物とされているが、このマウスではミネラルコルチコイド受容体やグルココルチコイド受容体の発現が亢進していることが明らかになっている<sup>6)</sup>。本症例でも、ACTH単独欠損症発症後に両受容体の発現が亢進していたために、低用量であってもステロイド剤投与により両受容体の反応が強まった可能性が考えられた。

これまで、ステロイド誘発性精神障害を来しやすい基礎疾患として、全身性エリテマトーデス、

天疱瘡、関節リウマチ、乾癬、潰瘍性大腸炎、喘息などの報告<sup>1)</sup>がみられるものの、ACTH単独欠損症についての報告はみられなかった。我々の症例の経過を考えると、ACTH単独欠損症もステロイド誘発性精神障害の危険因子となり得ると思われた。

## おわりに

経過中に軽躁状態を呈したACTH単独欠損症の2例について報告した。比較的少量のhydrocortisoneで軽躁状態が惹起された可能性があり、ACTH単独欠損症にステロイド補充療法を行う際は、ステロイド誘発性精神障害に注意する必要があると考えられた。

### 文献

- 1) Bender BG, Lerner JA, Kollasch E: Mood and memory changes in asthmatic children receiving corticosteroids. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27: 720-725, 1988
- 2) 橋本浩三: ACTH単独欠損症. *内分泌・糖尿病科* 1: 103-111, 1995
- 3) 片上秀喜, 石川恵美, 日高博之, 他: ACTH単独欠損症(IAD)の人口100万人あたりの発症頻度と臨床像. *ACTH RELATED PEPTIDES* 18: 29-32, 2007
- 4) 久保田統, 清水栄治, 児玉和宏, 他: ステロイド投与により不機嫌状態が改善したACTH単独欠損症の1例. *精神医学* 40: 629-636, 1998
- 5) Lewis DA, Smith RE: Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *J Affect Disord* 5: 319-332, 1983
- 6) Michailidou Z, Coll AP, Kenyon CJ, et al: Peripheral mechanisms contributing to the glucocorticoid hypersensitivity in proopiomelanocortin null mice treated with corticosterone. *J Endocrinol* 194: 161-170, 2007
- 7) 三國雅彦: グルココルチコイドと精神症状—その分子機序とうつ状態の解明に向けて. *神経進歩* 42: 656-665, 1998
- 8) 森田幸孝, 神崎明浩, 中村靖, 他: 食欲不振を主症状とし、診断に苦慮したACTH単独欠損症の1例. *広市病医誌* 19: 86-91, 2003
- 9) 斉藤浩, 池田正国, 倉本恭成, 他: 抑うつ状態、せん妄を呈したACTH単独欠損症の1症例. *臨精医* 27: 327-332, 1998
- 10) 斉藤善蔵, 望月清文: 本邦におけるACTH単独欠損症116例の集計. *金大医短紀要* 47: 10, 1986
- 11) 坂口博美, 井上大輔, 前川透, 他: 多彩な精神症状を伴ったACTH単独欠損症の1例. *内科* 77: 989-991, 1996
- 12) Smyllie HC, Connolly CK: Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease: A retrospective study of patients in the Brompton Hospital. *Thorax* 234: 571-581, 1968
- 13) 竹内賢, 三浦至, 丹羽真一: ステロイド精神病の1例. *精神科治療学* 20: 415-419, 2005
- 14) 志波充, 吉益文夫: 薬物療法による精神障害. 松下正明 編, *臨床精神医学講座 S7 総合診療における精神医学*. pp 255-266, 2000

## NEURAL BOOK INFORMATION

医学書院

# 成人の高機能広汎性発達障害とアスペルガー症候群

社会に生きる彼らの精神行動特性

二俣正孝

●B5 頁192 2010年  
定価3,570円(本体3,400円+税5%)  
ISBN 978-4-8860-0110-6

今こそ、成人の高機能広汎性発達障害、アスペルガー症候群とはいかなるものか、真剣に問われなければならない時代といえよう。本書では当障害をもつ大人たちに焦点を当て、職場や家庭など社会における彼らを生き生きと描写し、その精神行動特性について、学問的な裏付けをもってわかりやすく解説した。精神医療に携わるすべての人に読んでほしい著者渾身の意欲作。