

## 一過性下垂体機能低下症を認めた糖尿病性 ケトアシドーシスの1例

本間多恵子, 中山加奈子, 城 和歌子, 齋田 吉伯, 佐野 仁美, 須藤 章,  
川村 信明

### 要 旨

症例は13歳女児。来院2か月前から体重減少があり、10日前から全身倦怠感、口渇、多飲多尿、食欲低下を認めたため近医受診し1型糖尿病疑いで当院紹介となった。高血糖と脱水、代謝性アシドーシスを認め糖尿病性ケトアシドーシスと診断、入院加療となった。治療によりケトアシドーシスは改善、以後インスリン治療の導入を行った。また、来院時低身長および低体重を認め、思春期遅発も疑われたため内分泌学的検査を追加したところ、IGF-1、LH、FSH、TSH、fT3、fT4 がいずれも低値であった。このため血糖コントロールを行ったのちに頭部MRI、4種負荷試験、アルギニン負荷試験を行ったが明らかな異常所見は認めず、一過性の下垂体機能低下が疑われた。糖尿病では一時的に内分泌異常を伴うことがあり、それらの中には血糖コントロールを行うことで改善するものもある。このため、血糖値を改善させたのちに再度内分泌学的検査を行う必要がある。

キーワード：糖尿病性ケトアシドーシス、下垂体機能低下症、思春期遅発症

### はじめに

糖尿病性ケトアシドーシスは、血液中のインスリンの絶対的あるいは相対的欠乏と、カテコラミン、グルカゴン、コルチゾール、成長ホルモンなど拮抗ホルモンの上昇により生じる。糖尿病による循環、視覚、腎、末梢神経障害については幅広く知られているが、インスリン分泌能低下やインスリン抵抗性が内分泌器官に与える影響についてはあまり知られていない。今回糖尿病性ケトアシドーシスを発症し、同時に一時的な下垂体機能低下症を呈した症例を経験したので報告する。

### 症 例

13歳 女児

主訴：体が疲れやすい。食欲がない。

現病歴：X年10月初旬より口渇、多飲多尿、食欲低下、易疲労感があり、2か月間で約7kgの体重減少を認めたため10月9日近医受診、簡易血糖測定で測定不能(High)、尿糖3+であり1型糖尿病の疑いで当院紹介となり入院となった。

既往歴：特記事項なし

出生・発達歴：41週2日、身長49.5cm 体重2844gで出生。発達の異常を指摘されたことなし。初経は12歳時に性器出血が1度みられたのみで以後なし。

家族歴：父身長161cm、母身長157cm、弟10歳身長137cm。

入院時現症：身長139.2cm(-2.94SD) 体重 26.6kg(-2.55SD)。BMI 13.7 肥満度-18.4%。

表1 入院時検査所見

血 算		血 液 ガ ス	
RBC	527×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	pH	7.191 mEq/l
Hgb	15.1 g/dl	BE	-16.3 mEq/l
Hct	44.9 %	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-10.8 mmol/l
Plt	24.4×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>		
血液生化学		尿 検 査	
T-bil	0.8 mg/dl	Na	131 mEq/l
AST	15 U/l	K	4.2 mEq/l
ALT	22 U/l	Cl	92 mEq/l
γGTP	21 U/l	Ca	10.6 mg/dl
LDH	189 U/l	Pi	4.1 mg/dl
AMY	35 U/l	Mg	1.8 mg/dl
TP	8.1 g/dl	UN	17 mg/dl
Alb	5.0 g/dl	Cr	0.51 mg/dl
		UA	8.2 mg/dl
		T-chol	278 mg/dl
		TG	318 mg/dl
		HDL-C	65 mg/dl
		LDL-C	158 mg/dl
		血 糖	646 mg/dl
		HbA1c	13.7 %
		IRI	1.9 μU/ml
		CPR	0.5 ng/ml
		pH	5.0
		S.G	1.020
		Glu	2+
		Ket	3+
		OB	-
		Pro	±

HR 99回/分 整、血圧 89/59 mmHg、体温 37.4°C。意識 清明 眼窩陥没軽度、甲状腺腫大なし、呼吸音 清、心雑音 なし、腹部 自発痛 圧痛なし 肝臓脾臓腫大なし、四肢 末梢冷感あり。Tanner性成熟度分類 乳房 2度 陰毛 1度。入院時検査所見（表1）：ヘモグロビン、ヘマトクリットの上昇およびUN / Cre の解離があり脱水の所見が認められた。血糖値は646 mg/dl、HbA1Cは13.7%と高値、血中Cペプチドは低値であった。高血糖・代謝性アシドーシス・尿中ケトン体陽性であり、中等度の糖尿病性ケトアシドーシスと診断した。また尿中CPRは4.8 μg/dayと低値、抗IA-2抗体が18.8U/ml、抗GAD抗体が271U/mlと高値であったことから1型糖尿病と診断した。

臨床経過：絶食のうえただちに脱水の補正を行った。その後インスリン投与を開始、来院16時間後には血糖は136mg/dlまで低下したため来院22時間後より経口摂取とインスリンの皮下注射を開始、来院31時間後にインスリン持続投与は中止し以後超速効型および持続効果型インスリンの皮下注射を用いて血糖コントロールを開始した。

また、来院時に低身長と思春期遅発を疑う身体所見を認めたため、内分泌学的検査も追加した（表2）。その結果、IGF-1が33ng/ml(-4.55SD)と低値、LH・FSH、TSH、fT3、fT4も低値であっ

表2 内分泌学的検査

IGF-1	33 ng/ml (-4.55SD)
LH	0.1 mIU/ml
FSH	0.84 mIU/ml
プロラクチン	3.77 ng/ml
TSH	0.33 U/ml
fT3	1.02 pg/ml
fT4	0.64 ng/dl
ACTH	19.7 pg/ml
コルチゾール	18.8 μg/ml
エストラジオール(E2)	10.0 pg/ml
バソプレッシン	1.2 pg/ml

た。このため成長ホルモンの分泌不全も含めた下垂体機能検査も必要と考えられた。図1に成長曲線を示す。身長は7歳より-2SD、11歳からは-2.5SD、13歳では-3SD近くとなった。体重は8歳で-1SD、13歳で-2SDとなっていた。両親の身長からは児の予測最終身長は152.5cmであった。図2に頭部MRIを示す。脳実質には異常信号は認められず、下垂体腫瘍を疑う所見も見られなかったが下垂体前葉は年齢に比してやや小さめであり下垂体前葉ホルモンの産生が低下している可能性が示唆された。抗下垂体抗体は前葉、中葉とも陰性であった。手根骨のX線写真では、骨年齢は日本人TW2法でおおよそ11.5歳前後と考えられた。

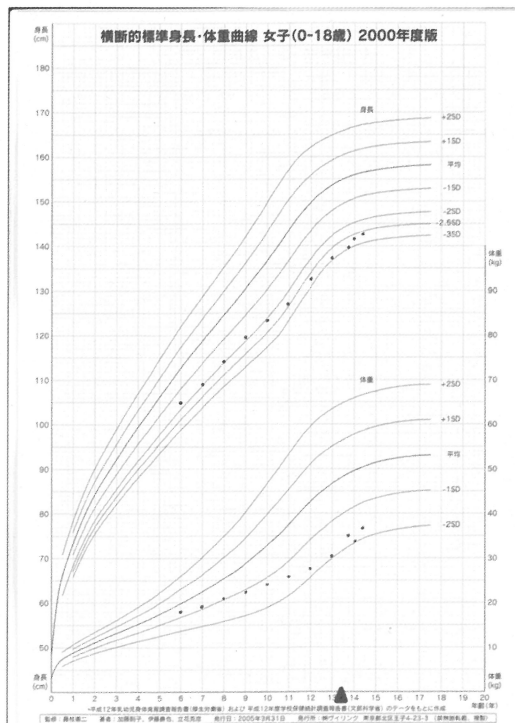


図1 成長曲線  
▲は今回の糖尿病性ケトアシドーシス発症時を示す。

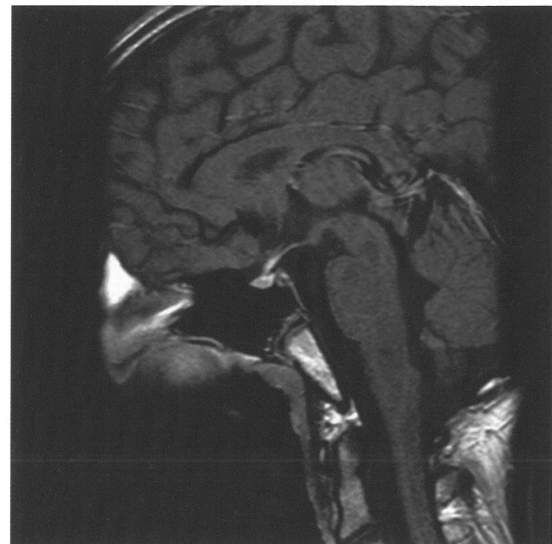


図2 頭部MRI

表3 4種負荷試験

時間(分)	0	15	30	60	90	120
GH(ng/ml)	0.923	1.635	1.704	1.322	0.666	2.211
BG(mg/dl)	156	90	50	73	72	92
TSH( $\mu$ U/ml)	1.51	19.71	20.35	13.85	9.75	7
PRL(ng/ml)	4.28	54.24	39.74	21.21	14.04	10.65
LH(mIU/ml)	0.15	7.05	7.96	6.17	5.04	4.18
FSH(mIU/ml)	3.92	14.08	18.65	20.17	21.3	19.92
ACTH(pg/ml)	2.7	11.2	12.1	19.3	8.7	3.5
Cortisol( $\mu$ g/dl)	11	11.4	14.4	20.1	17.3	13.9

表4 アルギニン負荷試験

時間(分)	0	30	60	90	120
GH(ng/ml)	0.286	1.56	4.063	7.158	1.581
BG(mg/dl)	171	228	216	203	172

表5 甲状腺ホルモンの推移

	基準値	10月9日	11月15日	12月25日	4月1日
FreeT3(pg/ml)	2.39-4.06	1.02	3.85	4.57	3.53
FreeT4(ng/ml)	0.76-1.65	0.64	1	0.95	1.01
TSH( $\mu$ g/ml)	0.54-4.27	0.33	1.88	0.79	0.91

来院15日目に施行した4種負荷試験の結果(表3)および16日目に施行したアルギニン負荷試験の結果(表4)を示す。TRH負荷試験、CRH負荷試験では正常反応がみられた。LH-RH負荷試験ではLHの頂値は10mIU/mlを超えず、LHの頂値よりFSHの頂値のほうが高いことから前思春期の反応と考えられた。インスリン負荷試験では頂値が基準の6 ng/mlを超えなかったが、アルギニン負荷試験では基準を超えたため成長ホルモン分泌不全性低身長症の基準は満たさなかった。以上の結果および両親とも身長増加のサポートが比較的遅い時期にみられたとの情報も考慮し、低身長については他の負荷試験は追加せず経過観察とした。

次に、甲状腺ホルモン値の推移について示す(表5)。甲状腺機能は特に治療を要することなく改善傾向が認められた。同様にIGF-1も2か月後には234ng/mlに改善した。LH、FSHは半年後の時点でそれぞれ1.36mIU/ml、4.37mIU/mlといまだFSH優位の前思春期パターンではあるがともに上昇が認められている。また、月経はいまだ認めないもののTannerの性成熟度分類で乳房は4度まで成熟が進んでいる。身長の増加も見られており(図1)、現在も外来で経過観察中である。

## 考 察

今回の症例では来院時IGF-1、TSH、fT3、fT4、LH、FSHの低下が認められたが糖尿病の治療以外の特別な治療を要することなく自然に改善がみられた。糖尿病性ケトアシドーシスによる脳浮腫発症後に下垂体機能低下を呈した報告は散見される<sup>1) 2)</sup>が、いずれも一過性ではなく治療を要しており今回の症例にはあてはまらなかった。また、慢性甲状腺炎や悪性貧血、特発性副腎炎や1型糖尿病などの自己免疫疾患と下垂体前葉ホルモンの欠乏を合併することが多い疾患としてリンパ球性下垂体炎も鑑別に挙げられるが、MRIでの特徴的な異常を認めず抗下垂体抗体が陰性であったこと、下垂体前葉ホルモンの分泌低下が一過性であり治療を要することなく改善していること、またリンパ球性下垂体炎と1型糖尿病の合併例では糖尿病が緩徐進行1型糖尿病であり、下垂体炎より10年以上先行して発症している例が多い<sup>3)</sup>ことから可能性は低いと考えられた。

コントロール不良の糖尿病患者では視床下部より分泌されるホルモンに対する下垂体の反応や視床下部からのTRH分泌、下垂体のTSH分泌、甲状腺への直接的な影響も示唆されており、加えて視床での神経伝達物質の代謝にも変化が及ぶことで視床下部のLHRH分泌も影響を受け生殖機能にも障害が生じるとされており、インスリン補充を行うことで改善することもあれば血糖コントロールが良好になっても回復しないこともあるといわれている<sup>4)</sup>。今回の症例ではインスリン治療により血糖コントロールが改善したことで視床下部および下垂体の内分泌機能が改善した可能性が考えられるが、インスリン治療導入後2週間という短時間で正常範囲内まで回復し得るものかどうかについては疑問が残る。

なお、糖尿病患者ではhypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis が活性化され、血漿中のACTH、コルチゾールが上昇するといわれている<sup>5)</sup>が、今回の症例では上昇はみられなかった。

下垂体から分泌されたGHの成長促進作用は肝臓でのGH受容体を介して産生されるIGF-1が標的組織へ運ばれて機能を発揮する。インスリンは肝臓でのGH受容体の発現を促進し、IGFやIGFBP-3 (IGFの半減期を延長し、IGFを標的組

織へと運搬する役割を持つ)の合成を促進する。さらにIGFBP-1の遺伝子発現や分泌を抑制し、IGFBP-1により抑制されているIGF-1の生物学的活性を増加させる。1型糖尿病患者では門脈内のインスリン濃度が低下することでGHの過剰分泌、IGFBP-1濃度の上昇、IGF-1とIGFBP-3濃度の低下が起り、成長障害が生じるといわれている<sup>6) 7)</sup>。今回の症例では発症の6年前よりすでに身長は-2SDとなっていること、今までの学校検尿で異常を指摘されたことがないことから糖尿病が低身長の原因である可能性は低く、低身長・低体重は体質性と考えられた。

また、糖尿病患者では視床下部の障害により低ゴナドトロピン性無月経や思春期遅発を引き起こすといわれている<sup>8)</sup>。今回の症例では血糖値が安定したのちに行ったLH-RH負荷試験ではLH、FSHの基礎値は前思春期としては正常範囲内であった。これらのホルモン値は退院後の経過で両者とも上昇を認めたことより、インスリンの不足によるGnRHの低下、それによるLH/FSHの一過性の低下が起こっていたと推測される。

## 結 語

糖尿病患者ではインスリン不足や血糖コントロール不良により視床下部および下垂体からのホルモン分泌に一過性の障害が生じる可能性がある。血糖コントロールが不十分な患者で、下垂体機能障害を認めた場合はまず血糖をコントロールした上で再評価を行い、治療の必要性を確認する必要がある。

## 参考文献

- 1) Dunlop K A, Woodman D, Carson D J: Hypopituitarism following cerebral oedema with diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child 2002 ; 87 : 337-338
- 2) Keller R J, Wolfsdorf J I: Isolated growth hormone deficiency after cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis. N Eng J Med 1987 ; 316 : 857-859
- 3) 江戸 直樹, 檀原 尚典, 栗原 鮎美, 他: 生理的ステロイド補充で1型糖尿病が顕性化し

- たリンパ球性下垂体炎の1例. 日内分誌, 2012 ; 88 : 8-10
- 4) Steger RW, Rabe MB: The effect of diabetes mellitus on endocrine and reproductive function. Proc Soc Exp Biol Med 1997 ; 214(1) : 1-11
- 5) Chan O, INOUE K, Riddell M.C, et al: Diabetes and the hypothalmo-pituitary-adrenal (HPA) axis. MINERVA ENDOCRINOL 2003 ; 28 : 87-102
- 6) Chiarelli F, Giannini C, Mohn A: Growth, growth factors and diabetes. Eur J Endocrinol 2004 ; 151 : 109-117
- 7) Dunger DB, Cheethan TD: Growth hormone insulin-like growth factor 1 axis in insulin-dependent diabetes mellitus. Horm Res 1996 ; 46 : 2-6
- 8) Codner E, Merino P, M, Tena-Sempere, et al: Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. Human Reproduction Update 2012 ; 18(5) : 568-585

## A case of diabetic ketoacidosis with transient hypopituitarism

Taeko Honma, Kanako Nakayama, Wakako Jo, Yoshinori Saita, Hitomi Sano,  
Akira Sudo, Nobuaki Kawamura

*Department of Pediatrics, Sapporo City General Hospital*

### Summary

A 13-year-old girl, who complained of weight loss and general malaise, thirst, polyuria, and anorexia for 10 days, was referred to our hospital. She was diagnosed as diabetic ketoacidosis and treated with insulin. On admission she had short stature and low weight less than -2SD, and her serum levels of IGF-1, LH, FSH, TSH, fT3, and fT4 were all below the normal values. After lowering her blood glucose level, MRI of her head and provocative tests with insulin, TRH, LH-RH, CRH, and arginine showed no abnormal findings, suggesting that her hypopituitarism had been transient. Diabetes mellitus is sometimes associated with altered endocrinological functions and some of them are normalized after controlling blood sugar. Therefore, the endocrinological functions should be reassessed after the control of diabetes mellitus.

Keywords : diabetic ketoacidosis, hypopituitarism, delayed puberty