

## ゴナドトロピン分泌不全症と同時発症したと 考えられるインスリン依存型糖尿病の1例

安島 美保 小口 朝彦 小島久美子 戸塚 康男

要約：49歳，女性。IDDM発症後約1年間無月経が続き，Estradiol<10 pg/mlと性ホルモン低値にも関わらずゴナドトロピンの上昇を認めないため，精査目的で入院。身体所見異常なし。HbA<sub>1c</sub>=8.8%，血中Cペプチド<0.2 ng/ml。LH，FSHは基礎値ならびにLHRHへの反応性ともに著しく低下していた。LHRH間欠皮下注入（10 μg/2h）6日後，LHおよびFSHの基礎値はそれぞれ6.2 mIU/ml，46.9 mIU/mlまで増加したが，LHRHの急速投与への反応性は殆ど認められなかった。ICA，ICSA，抗下垂体抗体（GH<sub>3</sub>細胞及びAtT-20細胞）の各自抗体が検出されたが，ゴナドトロピン以外の下垂体前葉ホルモンの分泌は保たれており，甲状腺及び副腎皮質機能も正常であった。MRIではpartial empty sellaを認めた。本症例はIDDMの発症とほぼ同時期にゴナドトロピンの分泌障害をきたしたと考えられ，共通する病因として睪ラ氏島，視床下部-下垂体に対する自己免疫の機序が考えられる。

**Key words**：① インスリン依存型糖尿病 ② ゴナドトロピン分泌不全症 ③ 無月経 ④ 抗下垂体抗体 ⑤ empty sella

〔糖尿病35(10)：851～855，1992〕

### はじめに

IDDMでは，睪β細胞以外の内分泌腺にも機能異常が生じることが知られている<sup>1)</sup>。IDDM女性患者に排卵障害や月経異常を認めることも報告されているが<sup>2)3)</sup>，その病因に関する詳しい検討は殆どない。今回我々が経験した症例では，ゴナドトロピン単独の分泌障害を認めた。睪ラ氏島及び下垂体に対する自己抗体が検出され，IDDMと下垂体ホルモン分泌障害の発症もほぼ同時期と考えられ，病因論的に示唆に富む症例と考えられる。

### 症 例

症例：49歳，女性。既婚(子供2人：23歳，20歳)。

主訴：無月経（最終月経：1989年6月）。

既往歴：特記すべき事なし。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：1989年6月，口渇感で近医を受診，空腹時血糖237 mg/dl，HbA<sub>1c</sub>10.2%で糖尿病と診断された。インスリン治療が開始されたが，コントロールがつかず，当院に紹介され，1989年10月16日～11月21日，第1回目の入院となった。血中および尿中Cペプチドの低値（S-CPR=0.4 ng/ml，U-CPR=4.5 μg/day）より，IDDMと診断した。各食前速効型インスリン3回（Penfil R 6-8-6単位）と，就寝前中間型インスリン（Penfil N 10単位）投与で，HbA<sub>1c</sub>8%程度の血糖コントロールが維持された。しかし糖尿病発症以前は

**Table 1** Endocrinological and immunological data

〈Endocrinological data〉	
①LH/FSH	LH<0.5 mIU/ml FSH=1.7 mIU/ml Estradiol<10 pg/ml
②ACTH	ACTH (pg/ml) : 33 (9 hr), 22 (15 hr), 12 (21 hr) Cortisol (μg/dl) : 16.2 (9 hr), 7.7 (15 hr), 6.7 (21 hr) Urinary cortisol 75 μg/day
③TSH	TSH=3.47 μU/ml fT <sub>3</sub> =1.4 pg/ml fT <sub>4</sub> =0.99 μg/ml
④PRL=11.3 ng/ml	
⑤GH=4.2 ng/ml	
〈Immunological data〉	
Antibody : ICA (+), ICSA (±)	
GH <sub>3</sub> cell (weak+) AtT20 cell (weak+)	
ANF (-), LE test (-), MCHA (-), TGHA (-)	

順調であった月経が、'89年6月を最後に発来せず、無月経の精査目的で1990年11月14日、第2回目の入院となった。

第2回目入院時現症：身長154 cm, 体重42 kg. 血圧104/64 mmHg. 心拍数72/分整. 皮膚の色状態異常なし. 貧血なし, 黄疸なし. 甲状腺軽度触知. 乳房, 胸腹部理学的所見に異常なし. 腋毛, 恥毛は正常. 神経学的異常所見なし. 眼底：福田分類 A<sub>0</sub>, Scheie 分類 H<sub>0</sub>, S<sub>0</sub>. 入院時一般検査所見：尿糖(++) , 蛋白(-), ケトン体(-). 血算正常. 生化学的検査では GOT=37 IU/l, GPT=54 IU/l, LDH=455 IU/l, ChE=18.5 IU/ml の軽度の肝障害の他異常なし. HbA<sub>1c</sub>=8.8%, フルクトサミン=4.47 mmol/l, 血糖日内変動は空腹時血糖71~94 mg/dl, 食後2時間74~278 mg/dl, 血中Cペプチドは検出感度以下でグルカゴンテストにも反応なく, 尿中Cペプチドも0.9 μg/day と低値.

内分泌・免疫学的検査データ (Table 1) : LH/FSH 系は, LH, FSH, Estradiol のいずれも低値で, hypogonadotropic hypogonadism であった. ACTH, コルチゾールの日内変動および尿中の遊離コルチゾールとも正常. 甲状腺機能に関しては fT<sub>3</sub> の軽度低下を認めたが TSH は正常であった. 豚ラ氏島抗体が陽性で, ラットの GH, PRL 分泌細胞, あるいはマウスの ACTH 分泌細胞に対する間接蛍光抗体法で測定された抗下垂体細胞

**Table 2**

1) TRH (500 μg) + LHRH (100 μg) + Insulin (0.1 U/kg) i. v. test

	0	15	30	60	90	120 (min)
LH (mIU/ml)	<0.5	0.6	1.0	1.2	0.8	1.1
FSH (mIU/ml)	1.4	3.3	5.5	7.9	8.3	9.8
TSH (μU/ml)	3.28	22.92	39.2	47.7	44.8	35.29
PRL (ng/ml)	11.8	80.9	85.9	62.7	46.3	31.1
ACTH (pg/ml)	28	18	22	18	22	27
Cortisol (μg/dl)	16.8	16.8	17.2	14.7	14.9	13.8
GH (ng/ml)	4.2	5.0	7.2	19.4	14.1	4.9
PG (mg/dl)	199	140	105	94	94	110

2) LHRH (100 μg) i. v. test (after intermittent subcutaneous injection of LHRH for six days)

	0	15	30	60	90	120 (min)
LH (mIU/ml)	6.2	7.8	8.1	9.1	6.9	7.0
FSH (mIU/ml)	46.9	48.0	49.7	46.2	44.1	44.5

膜抗体も陽性であったが, その他の自己抗体は陰性であった.

下垂体機能検査 (Table 2) : TRH (500 μg), LHRH (100 μg), インスリン0.1単位/kg 静注の三者負荷試験に対して, LH は殆ど増加反応がなく, FSH も最大値9.8 mIU/ml と低反応であった. TSH は軽度の遅延過大反応であった. PRL は正常反応を示し, GH は60分後に頂値19.4 ng/ml まで増加した.

LH, FSH の分泌低下の障害部位を検討する目的で, 6日間, 10 μg の LHRH を2時間毎に間欠皮下注入した後, LH, FSH の分泌を再検討した.

第2回目 LHRH 試験 (Table 2) : LH の基礎値は, LHRH 間欠皮下注入前の測定感度以下から6.2 mIU/ml に増加し, FSH の基礎値も46.9 mIU/ml まで増加したが, LHRH 100 μg の静脈内急性投与に対しては, LH, FSH とともに第1回目と同様に反応性は乏しかった.

下垂体 MRI で partial empty sella を認めた.

## 考 案

本症例では IDDM の発症とほぼ同時期に無月経となった. 加齢に伴う閉経であれば, LH, FSH

の上昇を認めるはずであるが、本症例ではいずれも低値であり、hypogonadotropic hypogonadism を呈したと考えられる。他の下垂体ホルモンの分泌低下はなく、糖尿病によるものと考えられる LowT<sub>3</sub> 症候群<sup>4)</sup>を認めた。三者負荷試験において、インスリンによる低血糖刺激が不十分であった (Table 2: 血糖最低値 94 mg/dl) と考えられるにもかかわらず、GH の増加を認めたのは、糖尿病患者で認められることが知られている、GH の TRH あるいは LHRH に対する奇異反応<sup>5)</sup>であった可能性があるが、いずれにせよ GH の欠乏は無いことが確認された。十分な低血糖刺激が得られなかったため、ACTH、コルチゾールの三者負荷試験に対する反応は認められなかった (Table 2) が、それぞれ正常な日内変動を示し、尿中遊離コルチゾール値も正常であったことから、ACTH 系にも異常はないと判定できる。すなわち本症例では下垂体前葉ホルモンのうち、ゴナドトロピン単独の分泌低下を認めた。

LHRH の間欠皮下注入後に、ゴナドトロピン基礎値の上昇を認めたことから、本症例の病変部位は視床下部障害がまず第一に考えられる。しかし LHRH 間欠投与後も、LHRH の急性負荷に対する LH、FSH の反応性が乏しく、下垂体自体の障害も否定できない。さらに、本症例で FSH に比して LH の基礎値および LHRH に対する反応性の低下が著明であった点は IDDM にみられる hypogonadotropic hypogonadism の特徴とされており、その原因として下垂体の LH 分泌プールの減少や下垂体の LHRH に対する感受性の差が考えられている<sup>6)</sup>。本症例においても、LH の分泌低下が著しいことは、そのような下垂体レベルでの機能障害の存在が考えられる。

IDDM で月経異常を来す頻度は比較的高く、hypogonadotropic hypogonadism を示すことも知られており<sup>23)</sup>、中枢での dopamine レベルの上昇が原因となっている可能性が報告されている<sup>67)</sup>。しかしゴナドトロピンの分泌を抑制するといわれている中枢の opioid 亢進<sup>8)</sup>に関しては、IDDM の場合には否定的で、血糖コントロール状態の改善もゴナドトロピンの分泌改善には影響しないとされている<sup>9)</sup>。

無月経を伴った IDDM の約半数以上で、発症時期がほぼ同時であるといわれる<sup>23)</sup>ことから、両者には何等かの共通の病因が関与していると考えられる。その一つとして、インスリンが neurotransmitter あるいは neuromodulator の役割を果たしている可能性があげられる<sup>10)</sup>。視床下部にはインスリンレセプターが多数認められ<sup>10)</sup>、インスリン欠乏状態で、視床下部下垂体に形態学的変化が生じうること<sup>11)</sup>が知られている。インスリンが下垂体からのゴナドトロピン分泌に促進的に働くことを示す *in vitro* の成績もあり<sup>12)</sup>、IDDM 発症時のインスリンの急速な減少で視床下部下垂体系のゴナドトロピンの分泌が障害される可能性も示唆された。

本症例の特徴は、下垂体前葉ホルモンのうち、ゴナドトロピン単独の分泌障害が発生していることが内分泌的に証明され、かつ抗下垂体抗体と empty sella の存在が認められた点である。抗下垂体抗体は明らかな下垂体疾患<sup>13)14)</sup>以外にも、IDDM<sup>15)16)17)</sup> や、甲状腺疾患<sup>18)</sup>などでも検出されることが知られており、特に IDDM の発症初期には 16~25%<sup>15)17)</sup>と比較的高率に認められるとされている。抗下垂体抗体の存在と、下垂体機能異常有無との関連は一定ではなく、その病因的意義は必ずしも明らかではない。今回用いられた方法により検出される抗下垂体抗体が、視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモンの分泌、あるいは下垂体ゴナドトロピン産生細胞の機能を障害するメカニズムは明らかではなく、また ICSA と抗下垂体細胞膜抗体が一部同一のものである可能性を示唆した報告<sup>16)19)</sup>もあることから、本症例にみられたゴナドトロピン分泌障害の発生に、抗下垂体抗体が確実に関与したことは断定できない。IDDM 発症時に何等かの原因で下垂体障害が生じ、その結果として、empty sella および抗下垂体抗体の出現をみた可能性も考えられる。しかしながら、自己免疫の関与が考えられている IDDM の発症と同時にゴナドトロピン単独の分泌障害が生じ、抗下垂体抗体と腓ラ氏島抗体が共に陽性であったことは、本症例にみられるこの 2 つの病態が、共に自己免疫反応という共通の因子により惹起された可能性を否定できず、IDDM にみられる

月経異常の発症機序を考える上で極めて興味深い点と考えられる。

IDDM の発症前後に隣ラ氏島以外の内分泌系にも障害を生じうることを念頭においた検索が、今後 IDDM を含めた自己免疫性内分泌腺機能障害の発症様式の解明に役立つものと思われる。

本論文の要旨は第 29 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会で発表した。

## 文 献

- 1) MacCuish AC, Irvine WJ (1975) Autoimmunological aspects of diabetes mellitus. *Clin Endocrinol Metab* 4 : 435-471
- 2) Djursing H, Nyholm HC, Hagen C, Carstensen L, Pedersen LM (1982) Clinical and hormonal characteristics in women with anovulation and insulin-treated diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 143 : 876-882
- 3) Djursing H, Andersen AN, Hagen C, Petersen K (1985) Gonadotropin secretion before and during acute and chronic dopamine-receptor blockade in insulin-dependent diabetic patients with amenorrhea. *Fertil Steril* 44 : 49-55
- 4) Chopra IJ (1983) Thyroid function in nonthyroidal illness. *Ann Intern Med* 98 : 946-957
- 5) 北田雅久, 安田圭吾, 武田則之, 堀谷登美子, 伊藤康文, 後藤 忍, 林 慎, 青山かおり, 三浦 清 (1989) インスリン非依存型糖尿病患者 (NIDDM) における Thyrotropin releasing-hormone (TRH), Luteinizing hormone releasing-hormone (LHRH) 負荷時の奇異性成長ホルモン分泌. *糖尿病* 32 : 819-824
- 6) Djursing H, Hagen C, Nyholm HC, Carstensen L, Andersen AN (1983) Gonadotropin responses to gonadotropin-releasing hormone and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone and metoclopramide in women with amenorrhea and insulin-treated diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 56 : 1016-1021
- 7) Coiro V, Butturini U, Gnudi A, Volpi R, d'Amato L, Speroni G, Capretti L, Roti E, Chiodera P (1987) TSH and PRL responses to domperidone and TRH in men with insulin-dependent diabetes mellitus of different duration. *Hormone Res* 25 : 206-214
- 8) Snowden EU, Khan-Dawood FS, Dawood MY (1984) The effect of naloxone on endogenous opioid regulation of pituitary gonadotropins and prolactin during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 59 : 298-302
- 9) O'Hare JA, Eichold BH, Vignati L (1987) Hypogonadotropic secondary amenorrhea in diabetes : effects of central opiate blockade and improved metabolic control. *Am J Med* 83 : 1080-1084
- 10) Havrankova J, Brownstein M, Roth J (1981) Insulin and insulin receptors in rodent brain. *Diabetologia* 20 : 268-273
- 11) Bestetti GE, Junker U, Locatelli V, Rossi GL (1987) Continuous subtherapeutic insulin counteracts hypothalamopituitary-gonadal alterations in diabetic rats. *Diabetes* 36 : 1315-1319
- 12) Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SSC (1981) Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 108 : 1441-1449
- 13) Komatsu M, Kondo T, Yamauchi K, Yokokawa N, Ichikawa K, Ishihara M, Aizawa T, Yamada T, Imai Y, Tanaka K, Taniguchi K, Watanabe T, Takahashi Y (1988) Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 67 : 633-638
- 14) Mayfield RK, Levine JH, Gordon L, Powers J, Galbraith RM, Rawe SE (1980) Lymphoid adenohypophysitis presenting as a pituitary tumor. *Am J Med* 69 : 619-623
- 15) Mirakian R, Cudworth AG, Bottazzo GF, Richardson CA, Doniach D (1982) Autoimmunity to anterior pituitary cells and the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1 : 755-759
- 16) Sugiura M, Hasimoto A, Shizawa M, Tsukada M, Saito T, Hayami H, Maruyama S, Ishido T (1987) Detection of antibodies to anterior pituitary cell surface membrane with insulin dependent diabetes mellitus and adrenocorticotrophic hormone deficiency. *Diabetes Res* 4 : 63-66
- 17) Bottazzo GF, Mirakian R, Richardson A, Cudworth AG, Doniach D (1981) Autoantibodies reacting with the pituitary gland—an unexpected finding in type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 21 : 252
- 18) 小林 功 (1989) 下垂体抗体と下垂体機能異常. *ホルモンと臨床* 37 : 387-394
- 19) Boitard C, McDevitt HO (1985) Characterisation of a 67000 dalton antigen by precipitation by BB rat monoclonal antibodies. *Diabetes* 34 (Suppl. 1) : 69A

**Abstract**

**Concurrent Development of IDDM with Hypogonadotropic Hypogonadism**

Miho Ajima, Asahiko Oguchi, Kumiko Kojima and Yasuo Totsuka

Diabetes Center, Kanto Teishin Hospital, Tokyo, Japan

A 49-year-old woman with IDDM has been amenorrheic for about one year since the onset of diabetes despite fair control of the disease by multiple insulin injections. Estradiol and basal gonadotropin levels were quite low and gonadotropin responses to LHRH administration were diminished. After intermittent subcutaneous injection of LHRH for six days, LH and FSH levels increased to 6.2 mIU/ml and 46.9 mIU/ml, respectively. However acute administration of LHRH did not elicit a further increase in the gonadotropin levels. Thyroid hormones, adrenocortical steroids and anterior pituitary hormones other than the gonadotropins, were all normal, although MRI revealed a partially empty sella. In addition to ICA and ICSPA, autoantibodies to the pituitary gland were detected using GH<sub>3</sub> cells and AtT-20 cells as antigens. The selective disturbance in gonadotropin secretion in this patient appears to have been concurrent with the manifestation of IDDM ; and could have been caused by an autoimmune mechanism.