

臨床 Sheehan症候群発症後に黄色腫, 冠動脈狭窄
の進展をきたしたと思われるⅢ型高脂血症の1例

金沢大学医学部第二内科

亀谷 富夫[◇] 多々見良三 上田 良成 上田 幸生
羽場 利博 伊藤 清吾 小泉 順二 太田 正之
宮元 進 上田 操 馬淵 宏 元田 憲
斉藤 善蔵 竹田 亮祐

A CASE OF TYPE 3 HYPERLIPOPROTEINEMIA ASSOCIATED WITH
XANTHOMATOSIS AND CORONARY ARTERIOSCLEROSIS
MANIFESTED WITH DEVELOPMENT OF
SHEEHAN'S SYNDROME

Tomio KAMETANI, MD, Ryozo TATAMI, MD, Ryosei UEDA, MD, Kosei UEDA, MD
Toshihiro HABA, MD, Seigo ITO, MD, Junji KOIZUMI, MD, Masayuki OTA, MD
Susumu MIYAMOTO, MD, Misao UEDA, MD, Hiroshi MABUCHI, MD
Akira GENDA, MD, Zenzou SAITO, MD and Ryoyu TAKEDA, MD
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Kanazawa University

概要 下垂体前葉機能低下症に合併した高脂血症の報告は少なく、Ⅲ型と確定診断され報告された例はみあたらない。本症例は38才の主婦で、約11年前に出産時大量出血あり、その後下垂体前葉機能低下症状が出現し、4年前より全身に黄色腫を認めるようになった。入院後の各種負荷試験ではTSH, ACTH, LH, HGH, IRIの低反応が認められSheehan症候群と診断された。また血清トリグリセリド、コレステロール（以下chol. と略す）はそれぞれ898, 500mg/dlと高く、リポ蛋白のアガロース電気泳動でbroad-β bandとβ-VLDLを認め超遠心法にてもVLDL Chol値の上昇がみられ、Fredrickson分類のⅢ型高脂血症と診断された。Ⅲ型高脂血症は動脈硬化をきたしやすいことが知られているが、本症例でも冠動脈造影にて両側の冠動脈に約50~70%に及ぶ狭窄が認められた。乾燥甲状腺末と副腎皮質ホルモン剤の治療により血清脂質は正常化したが、broad-β bandは持続し、超遠心法でもVLDL-Chol値は高値のままであった。また治療2カ月では黄色腫に少し消退が認められた。以上の観察により、本症例では潜在的な原発性Ⅲ型高脂血症があり、これが出産時の大量出血による下垂体前葉機能低下により増強されて黄色腫の発現に至つたものと考えられる。

はじめに

Fredricksonの分類によるⅢ型高脂血症、いわゆるBroad-β diseaseは家族性高脂血症の他、糖尿

病、原発性甲状腺機能低下症等に認められることが知られているが、下垂体前葉機能低下症に合併した高脂血症は希で、とくにⅢ型高脂血症と診断された報告例は見あたらない。

今回、われわれはSheehan症候群の発症後、黄

〔昭和51年8月11日受稿〕

色腫が出現し著しい冠動脈狭窄をきたしたⅢ型高脂血症を経験したので報告する。

症 例

患者： 38才，主婦。

主訴： 黄色腫の精査

既往歴： 特記すべきことなし。

家族歴： 父，糖尿病。母，肺結核。高脂血症および黄色腫の家族歴はない。

現病歴： 昭和34年5月，第3子出産時大量の性器出血あり，その1週間後に傾眠状態となり急に大声をあげる異常行動が出現し2日間ほど持続した。出産後無月経となり，その6ヵ月後より恥毛の脱落を認めた。7～8年前より労作時動悸や顔面の浮腫を時々認め治療ですぐに消失していたが，6～7年前より会話や動作が緩慢となり寒さに敏感となった。また4年前，まず右第1指に黄色腫が出現，その後両側手掌，肘，足背，膝，足底にも黄腫を認め，昭和50年12月精査のため当科に入院した。

入院時現症： 身長156cm，体重55kg，意識清，会話緩慢，皮膚乾燥，両側肘，足背，足底および右膝，殿部に結節状黄色腫を認め(図1)，両側手掌には図2の如く線状黄色腫を認めた。顔面と手は粘液水腫状，眉毛は薄く，恥毛，腋毛は欠除，脈拍64/分，整，血圧84/58mmHg，眼瞼結膜は貧血状，眼球結膜に黄疸なし，甲状腺触知せず，心濁音界左へ1横指拡大の他，胸部では異常



図1. 左下腿外果。大小様々な結節状黄色腫が見られる。



図2. 右手掌。皮膚線条に一致して線状黄色腫が見られる

なし，腹部異常なし，膝蓋腱反射減弱，アキレス腱反射弛緩相遅延あり。

入院時検査成績および入院後経過： 入院時，胸部X線像では軽度の心陰影拡大がみられ，UCGで心嚢水が確認された。心電図では安静時，低電位の他所見なく，マスターの二重負荷試験でも著変を認めなかつた。眼底は正常であつた。一般検査では表1のごとく中等度の正色素性貧血が認められ，酵素ではGOT，GPT，LDH，CPK値の上昇

表1. 入院時検査成績

検血：	RBC 247×10^4 ，Hb55%，WBC5000，(Neutro72%，Eosino4，Baso1，Mono1，Lympho23)			
検尿：	蛋白(-)，糖(-)，ウロビリノーゲン(出)，沈渣RBC(-)，WBC13~20/vf，円柱(-)			
検便：	潜血(-)			
血清生化学：	血清蛋白8.5g/dl，(alb 69.2%， α_1 2.5， α_2 9.9， β 5.9， γ 12.5)II6U，ZTT8.5U，TTT9.3U，Alk-P-ase2.1U，GOT113U，GPT48U，LDH859U，ChoE97U，CPK400U，S-amylase155U，ICG(15')20.2%，Na139mEq/l，K4.1，Ca4.8，Cl100，P4.9mg/dl，BUN14，Uric Acid4.6			
腎機能：	PSP(15')26%，(120')63.5%，RBF389ml/min，RPF280，GFR54，濃縮テスト862mOsm/kg			
その他：	Fibrinogen195mg/dl，ESR23mm/h，CRP(-)，RA(-)，STS(-)			
Plasma lipoprotein electrophoresis on agarose gel				
chylomicron	0%			
β -lipo	91%			
pre- β -lipo				
α -lipo	9%			
Ultracentrifugation				
	Serum	VLDL	LDL	HDL
Cholesterol(mg/dl)	500	310	113	77
Triglyceride(mg/dl)	898	528	186	184

表2. 内分泌機能検査

○ Thyroid function		BMR -23.7%, ¹³¹ I-uptake 0.9%, T ₄ -I 0γ/dl, Triosorb 18.1%						
○ 50gGTT		before	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Blood glucose(mg/dl)		80	100	91	97	86	101	65
IRI (μU/ml)		6	5	7	8	6	7	5
○ TRH test		before	20'	40'	60'	120'		
TSH (μU/ml)		2.4	3.2	2.7	3.1	2.8		
○ LH-RH test		before	30'	60'	90'	120'		
LH(mIU/ml)		1.0	12.1	6.2	5.2	9.0		
FSH(mIU/ml)		4.6	21.0	12.8	8.2	16.2		
○ Rapid ACTH test		before	30'	60'				
Plasma cortisol (μg/dl)		6.5	7.0	8.0				
○ ACTH-Z test:		before	1st	2nd	3rd	4th	Day	
Urinary 17 OHCS(mg/d)		0.8	1.4	6.4	5.8	4.3		
Urinary 17 KCS (mg/d)		0.1	0.3	0.3	0.5	0.2		
○ Insulin tolerance test		before	30'	60'	90'	120'		
Blood glucose(mg/dl)		73	48*	105	44*	120		
HGH (mμg/ml)		0.3	0.3	0.1	0.3	0.3		
○ Arginine tolerance test		before	15'	30'	45'	60'	90'	120'
HGH (mμg/ml)		0.9	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	1.9
IRI (μU/ml)		8.7	19.3	31.1	20.0	12.7	6.9	6.1
○ Postheparin lipolytic activity(heparin 0.1mg/kg)		PHLA(μEq FFA/ml/h)						
		Total		Hepatic				
before treatment		7.04		2.09				
Hydrocortisone		8.10		0.69				
Hydrocortisone + Desiccated Thyroid		11.02		4.00				
normal control (Mean ± SD)		11.17 ± 2.72		8.86 ± 3.23				

*印は低血糖発作により, フドウ糖降注す

があり, ICG 15分値も高値を示した. 電解質には異常を認めないが, RBF, RPF, GFRは低値を示した.

内分泌検査では表2のごとく, 50g GTTの血糖値は低く, IRIは低反応であった. 甲状腺および副腎皮質機能は著明に低下しており, TRHテストではTSHの反応は認められなかつた. 副腎皮質機能は, rapid ACTHテストでは無反応であったが, ACTH-Z 2日間筋注法では反応が認められた. 成長ホルモンはアルギニン負荷およびインスリン低血糖のいずれに対しても反応がみられなかつた. 血清脂質は, 総コレステロール(以下Cholと略す) 500mg/dl, トリグリセリド(TG) 898mg/dlと高く, リポ蛋白のアガロース電気泳動では図3のごとくいわゆるbroad βと呼ばれる幅広いbandがみられた. Havelらの方法による超遠心法

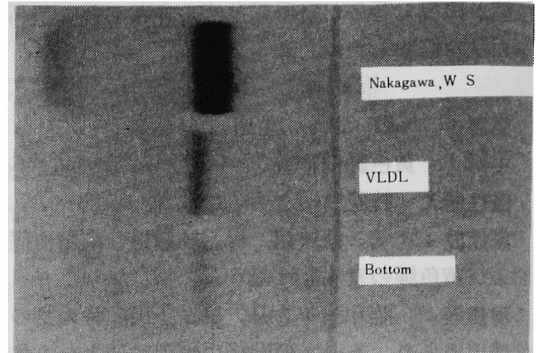


図3. アガロース・ゲル電気泳動像. 上段は全血清でbroad β bandが見られ, 中段は105,000g, 20時間の超遠心法によるvery low density lipoprotein (d < 1.006) でβに近い移動度をしめしている. 下段はd > 1.006のリポ蛋白泳動像である.

で得られた超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein, VLDL, d < 1.006)分画はβに近い移動度であり, いわゆるβ-VLDLが証明された. またVLDL-Chol. は310mg/dlと高くVLDL-Chol./血清TG比は0.35で, VLDL中Chol./TG比は0.58であった.

以上の検査成績より, 本例の黄色腫はⅢ型高脂血症によるものであり, 内分泌学的には出産時の大量性器出血が原因となつて生じた下垂体出血壊死(Sheehan症候群)と診断されるが, FSH系は温存されるものと考えられた.

Kraussらの方法¹⁾によりpost heparin lipolytic activityを¹⁴C-trioleinを使つて測定したが, 15分値で治療前は正常人の11.17 ± 2.72(肝性8.86 ± 3.23) μEq FFA/ml/h. (Mean ± SD) に比べ7.04(肝性2.09) μEq FFA/ml/hと低値をしめた. 入院後のTG, コレステロールの推移は図4に示したごとく, ハイドロコチゾン20mg/d, 乾燥甲状腺末70mg/d投与により血清コレステロール, TGは治療4カ月で正常化し, PHLAも改善したが, その後もアガロース電気泳動上broad β bandが認められ, 超遠心によるVLDL-Chol. は83mg/dlと高値を呈し, VLDL-Chol./血清TG比は0.47でVLDL中Chol./TG比は1.93とⅢ型高脂血症の性状は持続

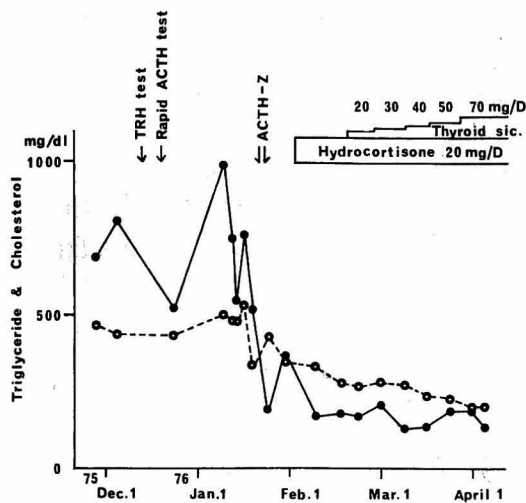


図4. 入院後経過

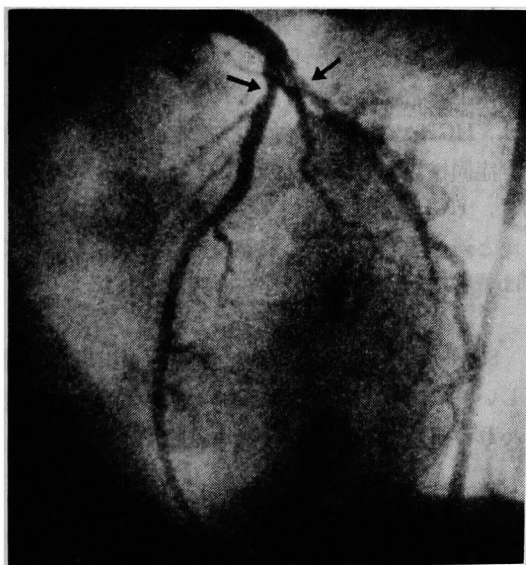


図5. 左冠動脈造影 (LAO). 矢印の如く前下行枝および回旋枝は分岐直後で50%狭窄を示している。またposterolateral枝の蛇行と軽度の拡張性変化がみられる。

した。一方黄色腫も治療2カ月目から少し消退をみた。

冠動脈造影では図5, 6のごとき所見が得られた。即ち、左冠動脈の前下行枝は分岐部直後で50%狭窄を示し、回旋枝も分岐部直後で50%狭窄を

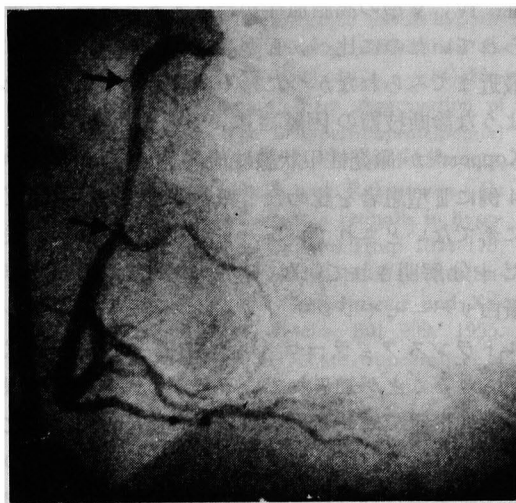


図6. 右冠動脈造影 (RAO). 矢印の如く起始部より1~2 cm, 直後より5~6 cmにわたって70~50%の狭窄がみられ、一部はpoststenotic dilatationがみられる。

有し、さらにposterolateral枝の蛇行と軽度の拡張性変化を認めた。右冠動脈は起始部より1~2 cm直後より5~6 cmにわたって70~50%の狭窄像を有し、一部はpoststenotic dilatationを示した。以上、左右冠動脈共に狭窄所見を有するが、閉塞像および側副血行像は認められなかつた。

なお肝生検では軽度のヘモジデリン沈着以外著変を認めず、酵素の上昇は甲状腺剤により改善したことから甲状腺機能低下によるものと考えられた。

考 案

Ⅲ型高脂血症は、1967年Fredricksonにより口紙電気泳動上“floating”βリポ蛋白の存在を特徴とする高脂血症と定義づけられた²⁾。本症は臨床的にはⅡ型と同様に動脈硬化をきたしやすく³⁾⁴⁾、本症例に認められた様な手掌の皮膚線条に一致した黄色腫、xanthoma striata palmarisを特徴的所見とするといわれている⁵⁾。前述のβ-VLDLの証明のほか検査上リポ蛋白組成も正常と異なり、VLDL-Chol値の上昇がみられ、Biermanら⁶⁾はVLDLのChol/TG比が0.42以上を、Fredricksonら⁷⁾はVLDL-Chol/血清TG比が0.32以上をⅢ型の診断基準としている。原発性甲状腺機能低下症に

Ⅱ, Ⅳ, Ⅴ型の高脂血症が合併することはよく知られていたのに比べ, Ⅲ型高脂血症合併の報告は最近までみられなかつた. その理由は上にふれたような診断技術の困難さによると思われるが⁹⁾, Koppers⁹⁾が原発性甲状腺機能低下症患者41例中4例にⅢ型患者を認めたと報告して以来, さほどに希でないといわれている. しかし本症の成因は未だ十分解明されていない. VLDLは血中でリポ蛋白リパーゼやレンチン・コレステロール・アシルトランスフェラーゼ (LCAT) によりLDLに代謝されることが知られているが¹⁰⁾, 例えば甲状腺機能低下症では, PHLAの低下や血清のLDL異化作用率の低下, 脂肪静注負荷試験でLDL除去率の低下が観察されており, これらの異常がVLDLやLDL, またはVLDLからLDLへの中間代謝産物であるintermediate LDL即ち β -VLDL増加と関係あるものと考えられている¹¹⁾¹²⁾. 上記の異常は, 甲状腺ホルモン剤療法により改善し血清脂質は正常化することが報告されているが, Rössnerらは9例の甲状腺機能低下症に合併したⅡa, Ⅳ型高脂血症のうち, Ⅱa型1人, Ⅳ型3人では高脂血症が治療後も持続したことを報告し, これらの症例においては潜在した原発性高脂血症が甲状腺機能低下状態で初めて顕性となる可能性をあげている¹³⁾. Hazzardらも治療後血清脂質は正常化し黄色腫が消失しても β -VLDLが認められたⅢ型高脂血症を報告しており同様の推論をしている¹⁴⁾. 本症例でもPHLAの低下が示され, LDL異化の障害にホルモン欠損が関与していると考えられるが, 補償療法においてもⅢ型高脂血症の特徴が持続した事実からみて他の家族に高脂血症を認めなかつたとはいえ, 潜在性的高脂血症が下垂体前葉機能低下により顕性化してきたものと想像される.

甲状腺機能低下症に比べ下垂体前葉機能低下症に合併した高脂血症の報告は少ない. またⅢ型と確定診断された例はわれわれが調べた範囲では見当らなかつた. 甲状腺機能低下のある下垂体前葉機能低下症の高脂血症は, 甲状腺ホルモン剤と副腎皮質ホルモン剤投与で正常化するが^{15)~17)}, 甲状腺機能低下のない例では改善がみられないこと

が多い¹⁷⁾¹⁸⁾. また高脂血症を伴う下垂体機能低下症患者の補償療法中, 甲状腺剤のみを中止しても高脂血症が再発しないことや¹⁹⁾, 成長ホルモン単独欠損症に高脂血症がよく認められる²⁰⁾という報告などより, 下垂体機能低下に合併する高脂血症の成因には単に二次甲状腺機能低下症だけでなく, ACTH, HGH等の欠如や視床下部の放出因子の増加が複雑に関係しているかもしれない⁹⁾. 本症例でもACTH, HGH, TSHは著明に低下しており, 経過中ACTH-Z2日間筋注によりTGが低下し, ハイドロコチゾン投与によりTGの低下が持続した. 恐らく複数のホルモン欠損が典型的なⅢ型高脂血症の表面化に何らかの役割をなしたと思われる. この様に原発性高脂血症でもこれが潜在している場合には, その促進因子となりうる甲状腺機能低下症や下垂体機能低下症等が動脈硬化発生に重要な位置をしめてくるので, その治療は臨床非常に重要と考えられる. 一方Merimeeらは, HGH欠損症に合併した高脂血症では細小血管症同様に臨床的に大血管の動脈硬化がみられず, HGH欠損は動脈硬化を予防するのではないかと述べているが¹⁸⁾, 彼等の推定に反し本症例では著明な冠動脈狭窄の存在が確認された.

結 語

Sheehan症候群の発症後, 黄色腫が出現し, 著しい冠動脈狭窄を来し臨床所見が表面化したと思われるⅢ型高脂血症の一例を報告した.

文 献

- 1) Krauss, RM, et al: Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 54: 1107, 1974. —2) Fredrickson, DS, et al: Fat transport in lipoproteins, an integrated approach to mechanisms and disorders. *New Eng J Med* 276: 32, 1967. —3) Olsson, AG: Signs of coronary atherosclerosis in apparently healthy men with different types of hyperlipoproteinemia. *Postgraduate Medical Journal* 51: 40, 1975. —4) Cohn, PF, et al: Serum lipid levels in angiographically defined coronary artery disease. *Ann Intern Med* 84: 241, 1976. —5) Morganroth, J, et al: The bi-

- biochemical, clinical, and genetic features of type 3 hyperlipoproteinemia. *Ann Intern Med* 82: 158, 1975. —6) Hazzard, WR, et al: Abnormal lipid composition of very low density lipoproteins in diagnosis of broad-beta disease (type 3 hyperlipoproteinemia). *Metabolism* 21: 1009, 1972. —7) Fredrickson, DS, et al: Type 3 hyperlipoproteinemia: an analysis of two contemporary definitions. *Ann Intern Med* 82: 150, 1975. —8) 馬淵 宏ほか: タイプⅢ高脂血症の診断に関する研究—VLDL-CholとVLDL-Chol/VLDL-TG比について. *日老医誌* 14: 50, 1977. —9) Koppers, LE, and Palumbo, PJ: Lipid disturbances in endocrine disorders. *Med Clin North America* 56: 1913, 1972. —10) Eisenberg, S and Levy, RI: Lipoprotein metabolism. *Advance in Lipid Research* 31: 1975. —11) Porte, D, Jr, et al: The relation between postheparin lipolytic activity and plasma triglyceride in myxedema. *Metabolism* 15: 107, 1966. —12) Walton, KW, et al: The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. *Clin Sci* 29: 199, 1965. —13) Rossner, R and Rosenqvist, U: Serum lipoproteins and intravenous fat tolerance test in hypothyroid patients before and during substitution therapy. *Atherosclerosis* 20: 365, 1974. —14) Hazzard, WR and Bierman, EL: Aggravation of broad beta disease (type 3 hyperlipoproteinemia) by hypothyroidism. *Arch Intern Med* 130: 822, 1972. —15) Tabatznik, B and Rabinowitz, D: Hyperglyceridemia and lipemia retinalis in hypopituitarism. *Bull Johns Hopkins Hosp* 107: 175, 1960. —16) Zöllner, N: Hypopituitarismus (Sheehansches Syndrom) mit Hyperlipämie und Xanthomen. *Dtsch Med Wschr* 80: 999, 1955. —17) Jacobs, DR, et al: Late appearance of hyperlipemia in hypopituitarism. *Ann Intern Med* 55: 640, 1961. —18) de Medeiros-Netro, GA, et al: Hyperlipemia and panhypopituitarism, report of 2 cases. *Metabolism* 12: 659, 1963. —19) Summers, VK, et al: Serum lipids in diseases of pituitary. *Metabolism* 16: 1106, 1967. —20) Merimee, TJ, et al: Studies of hyperlipidemia in the HGH-deficient state. *Metabolism* 21: 1053, 1972.