

症例 続発性副腎不全と中枢性尿崩症を呈し、下垂体嚢胞性病変の縮小と前葉機能の回復が認められた下垂体機能低下症の1例

新谷 保実¹⁾ 金崎 淑子¹⁾ 當別當洋平¹⁾ 吉田 智則¹⁾
宮 恵子¹⁾ 城野 良三²⁾ 長田 淳一¹⁾

- 1) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科
- 2) 徳島赤十字病院 放射線科

要 旨

患者は67歳、女性。2005年7月より全身倦怠感、食欲不振があり、当科に入院した。BMI 22.4kg/m²、腋毛・恥毛は稀少であった。低Na血症（120mEq/l）があり、血漿 ACTH 20.4pg/ml、Cortisol 4.3μg/dl、DHEA-S 167ng/ml、尿中17-OHCS 2.1mg/日より続発性副腎不全が疑われた。視床下部ホルモン負荷試験では、ACTH・PRL・TSHの反応は保たれるも、GH・LH・FSHの低反応、PRL高値などから、主に視床下部～茎部障害による下垂体機能低下症と診断した。一方、free T₄ 0.6ng/dlと甲状腺機能低下があり、抗甲状腺抗体は陽性であった。MRIでは下垂体～茎部に連続する嚢胞性病変があり、内部はT1でやや低、T2で高信号を呈し、辺縁はGdで均一に増強された。ステロイド補充後に尿崩症が顕性化した。その後、甲状腺ホルモン補充のないままT₄は正常化し、7ヶ月後のMRIで嚢胞性病変は縮小していた。尿崩症状態は不変ながら、LH・FSH分泌は改善しており、DHEA-S 786ng/mlとACTH分泌の回復も示唆された。形態的にラトケ嚢胞の可能性も否定できないが、慢性甲状腺炎の合併や下垂体前葉機能が回復した点などは非典型的であり、稀な症例と考えられた。

キーワード：下垂体機能低下症、副腎不全、尿崩症、慢性甲状腺炎、ラトケ嚢胞、リンパ球性下垂体炎

はじめに

視床下部・下垂体機能障害をきたす疾患の中には、画像による原因診断が困難な例が少なくないが、慢性甲状腺炎など自己免疫疾患の合併や他疾患の除外により自己免疫機序の関与を想定させる例がある。視床下部・下垂体へのリンパ球浸潤を主体とする疾患は、病変部位により、①リンパ球性下垂体前葉炎、②リンパ球性漏斗神経葉炎、③リンパ球性汎下垂体炎に分類されるが、個々の例によって内分泌異常の部位や程度は様々であり、画像所見も施行時期により典型例ばかりではない^{1), 2)}。

一方、視床下部・下垂体に嚢胞性病変をきたす疾患として、ラトケ嚢胞、嚢胞性下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫などが知られているが、画像検査による鑑別診断は必ずしも容易でなく、一度発症した下垂体機能障害は永続し、回復しないことが多い。

今回、我々は、続発性副腎不全と中枢性尿崩症を呈

して発見され、経過中に下垂体嚢胞性病変の縮小と前葉機能の回復が認められた、慢性甲状腺炎を合併した下垂体機能低下症の稀な1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：67歳、女性。

主 訴：全身倦怠感、食欲不振、嘔気。

既往歴：10年前より高血圧にて近医で治療。閉経は55歳。

家族歴：特記事項なし。子供は3人でいずれも正常分娩。

現病歴：2005年7月はじめより全身倦怠感、食欲不振が出現した。7月末には嘔気が強くなり、当院救急外来を受診したところ、低ナトリウム（Na）血症（119mEq/l）を指摘され、精査のため入院した。

入院時現症：意識は清明で、身長 158cm、体重 56kg、BMI 22.4kg/m²と体格は正常。血圧 136/73mmHg、

脈拍 63/分・整, 体温 35.6℃と vital sign に著変なく, 皮膚はやや白く, 恥毛・腋毛は稀少であった. 眼結膜に貧血・黄疸はなく, 甲状腺腫は認められない. 胸部では心雑音はなく, 呼吸音は正常, 腹部は平坦・軟で, 肝・脾・腎に触知しない. 下腿浮腫はなく, 深部腱反射は正常であった.

検査成績: 一般検査成績を表1に示す. 検尿に異常なく, 末梢血で軽度の顆粒球減少(31.6%)が認められた. 血液化学では, 肝・腎機能の異常はないが, Na 120 mEq/l, Cl 88mEq/l, 浸透圧 252mOsm/kg と低浸透圧血症が認められた. 尿浸透圧 (253mOsm/kg) の低下はなく, 尿酸 3.4mg/dl とやや低値であり, 水利尿不全による低 Na 血症が疑われた. 胸部 XP や心電図に異常は認められなかった.

表1 一般検査成績

1. Urinalysis		BUN	7	mg/dl
protein	(-)	Cre	0.6	mg/dl
glucose	(-)	UA	3.4	mg/dl
ketone body	(±)	Na	120	mEq/l
		K	4.0	mEq/l
2. Peripheral blood		Cl	88	mEq/l
Hb	11.8	Ca	9.3	mg/dl
RBC	390×10 ⁴	T-cho	176	mg/dl
WBC	4,400	TG	193	mg/dl
neu	31.6	TP	6.7	g/dl
eos	2.3	FPG	95	mg/dl
bas	0.2	CRP	0.13	mg/dl
mon	10.0	(s)OsmP	252	mOsm/kg
lym	55.9	(u)OsmP	253	mOsm/kg
Plt	21.9×10 ⁴			
3. Blood chemistry		4. Serological tests		
T-bil	0.6	ANF	<1:40	
AST	35	Pituitary Ab	(-)	
ALT	20	Tg-Ab	9.2	U/ml
LDH	184	TPO-Ab	443.9	U/ml
γ GTP	15	MCHA	1:6,400	
CK	108	GAD-Ab	<1.3U/ml	

内分泌検査(表2)では, 血漿 ACTH 20.4pg/ml, 血清 Cortisol 4.3μg/dl とストレス時としては低値で, 尿中ステロイド排泄量や DHEA-S の低値(167ng/ml)より続発性副腎不全と考えられた. GH 0.1 ng/ml, IGF-I 107ng/ml と低値, LH・FSH は閉経後としては低値で, PRLは62.8 ng/ml と高値であった. 一方, TSH 2.2 μU/ml, free T₄ 0.6ng/ml と甲状腺機能低下があり, 抗利尿ホルモン (ADH) は1.7pg/ml と低 Na 血症時には高値を示した.

以上より, 個々のホルモンにより程度の差はあるが, ほぼ汎下垂体機能低下症状態にあり, 続発性副腎不全による低 Na 血症をきたしていると考えられた. 血清学的検査では, 抗下垂体抗体は陰性であったが, 抗サイログロブリン抗体・甲

表2 内分泌検査成績

	(入院時)	(8月後)		(入院時)	(8月後)	
1. 成長ホルモン系			(u)Cortisol	12.4	101 μg/day	
GH	0.1	0.1	ng/ml			
IGF-I	107	129	ng/ml			
PRL	62.8	11.9	ng/ml			
2. 下垂体・副腎系			3. 下垂体・甲状腺系			
ACTH	20.4	37.6	pg/ml	TSH	2.2	2.0 μU/ml
Cortisol	4.3	11.8	μg/dl	Free T ₃	2.1	pg/ml
Renin	11		pg/ml	Free T ₄	0.6	1.2 μg/dl
Aldosterone	51	74.2	pg/ml	4. 下垂体・性腺系		
DHEA-S	167	786	ng/ml	LH	0.5	8.2 mIU/ml
(s)17-OHCS	2.10	8.58	mg/day	FSH	3.8	26.0 mIU/ml
(u)17-KS	0.84	3.08	mg/day	Estrogen	<8.0	<8.0 pg/ml
				Progesterone	0.5	ng/ml
				5. 下垂体後葉系		
				ADH	1.7	0.2 pg/ml

(8ヶ月後は hydrocortisone 10mg/日, DDAVP 15μg/日を補充中の測定値を示す)

状腺ペルオキシダーゼ抗体とも陽性で（表1），甲状腺腫は大きくないが，慢性甲状腺炎を合併していた。

頭部 MRI では，下垂体から下垂体茎部に連続する嚢胞性病変が認められ（図1），辺縁は gadolinium

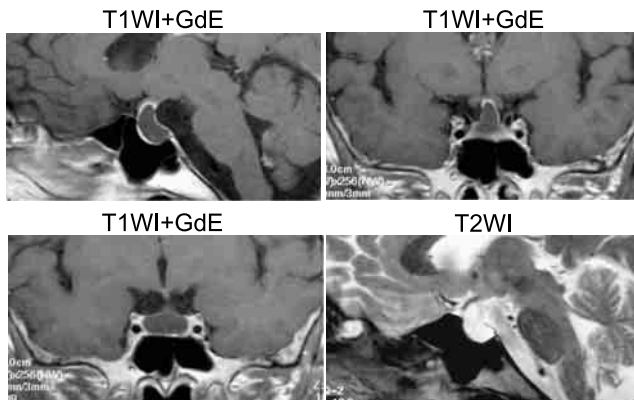


図1 頭部 MRI 所見（2005年8月）

(Gd) にて均一に強く増強された。病変内部は T1 強調にてやや低信号，T2 強調にて著明な高信号を呈した。視床下部ホルモン4者負荷試験（図2）では，

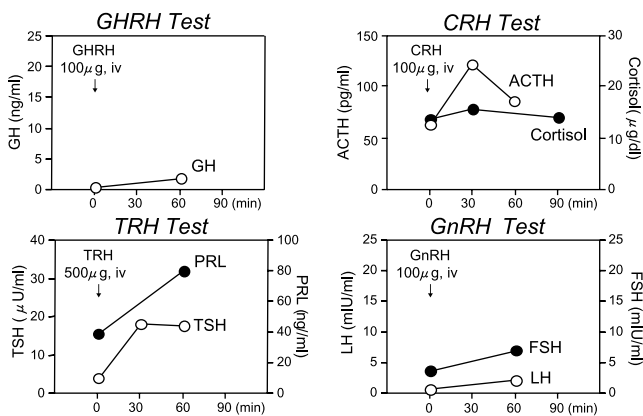


図2 視床下部ホルモン4者負荷試験（2005年8月）

GH, LH, FSH は低反応であったが，ACTH, TSH, PRL の分泌予備能は保たれており，PRL 高値であることと併せて，主に視床下部・下垂体茎部の障害を中心とした混合型下垂体機能低下症と考えられた。

臨床経過：臨床経過を図3に示す。Hydrocortisone の補充を開始したところ，食欲不振・嘔気と低 Na 血症はすみやかに改善したが，多飲・多尿が出現した。副腎不全によりマスクされていた尿崩症が顕性化したと考えられ，デスマプレッシン（DDAVP）の投与を開始し，15μg/日にて尿量はほぼコントロールされ

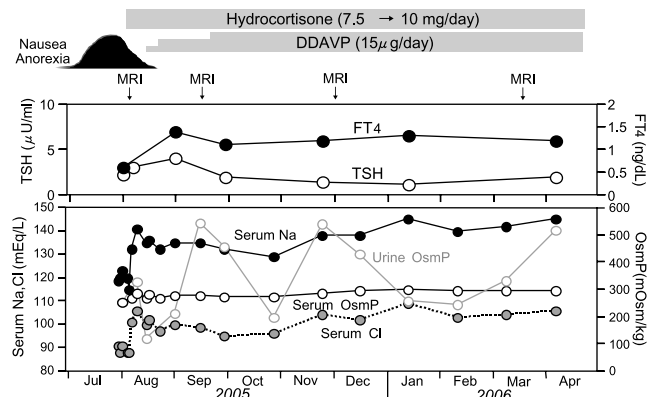


図3 臨床経過図

た。高張食塩水負荷試験では，血清 Na・浸透圧の十分な上昇にかかわらず，尿浸透圧・血漿 ADH の上昇はわずかであり，ほぼ完全型の中枢性尿崩症であることが確認された（図4）。当初，ステロイド補充後に

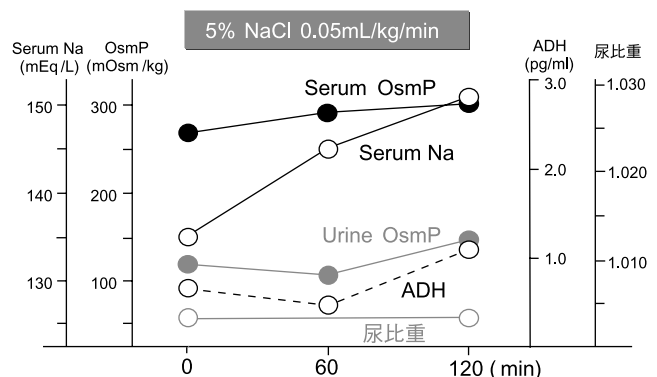


図4 高張食塩水負荷試験

甲状腺ホルモン投与を開始する予定であったが，2回目の free T₄ 測定時には甲状腺機能は正常化していた。下垂体の嚢胞性病変については手術の選択も考えられたが，患者・家族ともに希望しなかったこともあり，増大傾向があれば速やかに手術を検討することとして退院した。

退院後も症状，尿量などの変化なく経過し，1ヶ月後・4ヶ月後の MRI でも下垂体病変の形態変化は認められなかった。しかし，2006年3月に施行した4回目の MRI 検査にて嚢胞性病変の明らかな縮小が認められた（図5）。下垂体茎部は嚢胞性とは言えず，下垂体内部の T2 高信号も軽減していた。内分泌検査でも，補充療法のないまま甲状腺機能は正常に保たれており，高 PRL 血症・低 gonadotropin 血症の改善が認

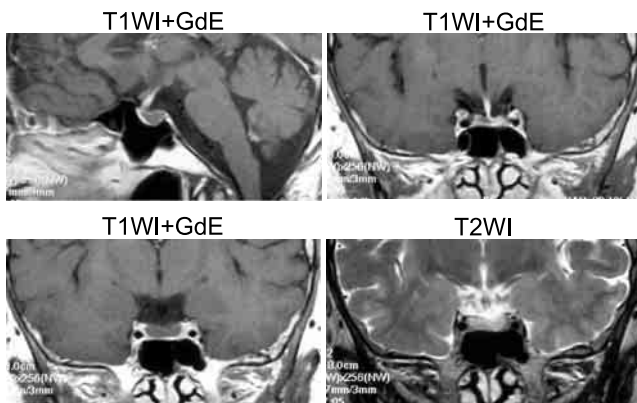


図5 頭部MRI所見(2006年3月)

められた(表2)。4者負荷試験では、GH分泌は低反応であったが、TSH・LH・FSH分泌反応は明らかに8ヶ月前より改善しており(図6)、DHEA-S 786ng/ml

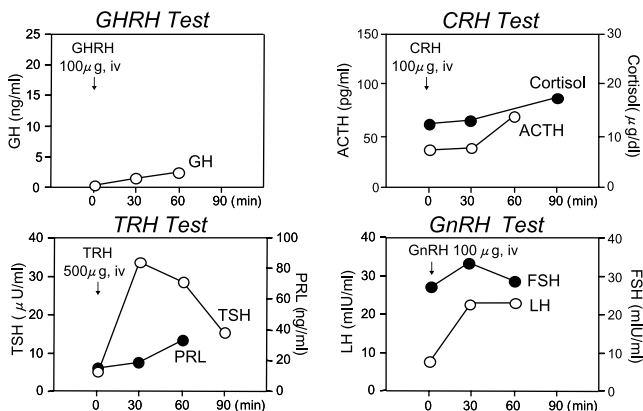


図6 視床下部ホルモン4者負荷試験(2006年4月)

と内因性ACTH分泌の回復も示唆された(表2)。しかし、高張食塩水負荷試験の結果は前回同様で、尿崩症状態は継続していた。さらに発症から1年後のMRIでは下垂体嚢胞性病変はほぼ消失し、内部信号の異常も指摘できない状態になっているが、尿崩症は継続しており、引き続き同量のDDAVPを必要としている。

考 察

本例は副腎不全症状で発症し、ステロイド補充後に尿崩症が顕性化した下垂体機能低下症であるが、甲状腺腫を伴わない慢性甲状腺炎を合併しており、経過中に下垂体嚢胞性病変が縮小・消失するとともに前葉機能の回復傾向が認められるなど、特異な臨床像・経過を示した。

下垂体前葉機能低下症や尿崩症を呈し、視床下部・下垂体に嚢胞性病変をきたす疾患としては、嚢胞性下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、ラトケ嚢胞、下垂体膿瘍などが考えられる。本例では手術治療を選択しておらず病理診断は得られていないが、MRI所見や臨床経過は下垂体腺腫や頭蓋咽頭腫などの腫瘍性疾患や下垂体膿瘍とは明らかに異なっていた。比較的薄く均一な嚢胞壁を有し、経過とともに縮小・消失した点などはラトケ嚢胞として一見、矛盾なく、筆者らが本例の画像や臨床経過を呈示した際には、特に脳神経外科医よりラトケ嚢胞ではないかとの意見をいただくことが多かった。

しかし、本例の初回のMRIでは下垂体嚢胞の上方進展というより、当初より下垂体茎部の腫大を伴うように見える形態であったこと、少量とはいえステロイド補充後に嚢胞の縮小のみならず、内部のT2高信号も正常化したこと、診断時には視床下部を強く圧排するほどの鞍上部進展をしていなかったにもかかわらず、退縮後も尿崩症が改善しないことなどから、症候性ラトケ嚢胞の自然退縮と断ずるにも問題があるように思われる。さらに、一般に症候性ラトケ嚢胞が自然退縮する際には、炎症後の縮小のため、下垂体機能の改善は得られないことが多いとされており^{3),4)}、形態とともに機能回復が認められた本例の経過は特異であると言わざるを得ない。

一方、視床下部・下垂体機能障害をきたす疾患の中には、MRIなどでの確定診断は困難ながら、自己免疫機序の関与を想定させる例があることも事実である。リンパ球性下垂体炎は下垂体にリンパ球や形質細胞が浸潤して下垂体前葉や後葉を傷害する慢性的炎症性疾患で、下垂体機能低下症や尿崩症の原因として近年、注目されるようになった^{1),2)}。リンパ球性下垂体炎は主たる炎症部位により、前葉炎、漏斗神経炎、汎下垂体炎に分類されるが、病因には自己免疫機序が関与すると考えられ、合併症としては慢性甲状腺炎の合併が最も多い。リンパ球性下垂体炎の典型的なMRI所見はGdで均一に増強される下垂体腫瘍や下垂体茎の肥厚であるが、病期によっては下垂体腫大の明らかなでない例やempty sellaを示す例もあり、最近、嚢胞性変化を示す症例も報告されている^{5)~8)}。本例は、明らかに閉経後の発症で慢性甲状腺炎を合併しており、自己免疫機序の関与を考えさせる要素が多分にあり、ラトケ嚢胞として必ずしも典型的でない前述の理

由と併せれば，特異な嚢胞状形態を有するリンパ球性下垂体炎である可能性もあり，引き続き経過観察中である。

ま と め

続発性副腎不全による低Na血症で発見され，補充療法後に尿崩症が顕性化した下垂体機能低下症の1例を報告した。本例は，慢性甲状腺炎を合併しており，経過とともに下垂体嚢胞性病変が縮小・消失するとともに，下垂体前葉機能の明らかな回復が認められるなど，特異な病像を呈した。ラトケ嚢胞の自然退縮である可能性を否定することはできないが，嚢胞性変化を示す特異なリンパ球性下垂体炎なども考慮する必要があると思われる，貴重な症例と考えられた。

文 献

- 1) 橋本浩三：臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル2006 間脳下垂体疾患 リンパ球性下垂体炎。ホルモンと臨床 54 (春季増刊)：75-78, 2006
- 2) Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A et al: Autoimmune hypophysitis. Endocr Rev 26: 599-614, 2005
- 3) 梅岡克哉, 山王直子, 田原重志, 他：ラトケ嚢胞の自然経過に対する検討。日内分泌誌 79 (増刊)：78-79, 2003
- 4) 中平理恵, 齋藤洋一, 泉本修一, 他：ラトケ嚢胞の自然経過と手術適応。日内分泌誌 79(増刊)：83-85, 2003
- 5) Lee SJ, Yoo HJ, Park SW et al: A case of lymphocytic hypophysitis with cacosmia and hypopituitarism. Endocr J 51: 375-380, 2004
- 6) Perez-Nunez A, Miranda P, Arrese I et al: Lymphocytic hypophysitis with cystic MRI appearance. Acta Neurochir (Wien) 147: 1297-1300, 2005
- 7) Farah JO, Rossi M, Foy PM et al: Cystic lymphocytic hypophysitis, visual field defects and hypopituitarism. Int J Clin Pract 53: 643-644, 1999
- 8) Tamiya A, Saeki N, Kubota M et al: Unusual MRI findings in lymphocytic hypophysitis with central diabetes insipidus. Neuroradiology 41: 899-900, 1999

A Case of Hypopituitarism Complicated by Secondary Adrenal Failure and Central Diabetes Insipidus Where the Pituitary Cystic Lesion Diminished in Size and Anterior Lobe Function Recovered

Yasumi SHINTANI¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Yohei TOBETTO¹⁾, Tomonori YOSHIDA¹⁾
Keiko MIYA¹⁾, Ryozo SHIRONO²⁾, Junichi NAGATA¹⁾

- 1) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Radiology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 67-year-old woman. In July 2005, she began to complain of general malaise and anorexia, and was admitted to our department. Upon admission, BMI was 22.4kg/m², and her axillary and pubic hair was very scarce. She had hyponatremia (120mEq/l). Plasma ACTH was 20.4pg/ml, cortisol was 4.3μg/dl, and DHEA-S was 167ng/ml. Urinary 17-OHCS excretion was 2.1mg/day. On the basis of these findings, the woman was suspected of having secondary adrenal failure. In the hypothalamic hormone load test, reactivity of ACTH, PRL and TSH remained normal, while reactivity of GH, LH and FSH was low and basal PRL was elevated, allowing a diagnosis of hypopituitarism primarily due to hypothalamic-pituitary stalk disorder. In addition, free T₄ level was 0.6ng/dl, suggesting hypothyroidism. Anti-thyroid antibody was positive. MRI revealed a cystic lesion contiguous in the pituitary gland and the stalk. The area inside the cystic lesion had a slightly low signal intensity on T₁-weighted images and a high signal intensity on T₂-weighted images. The marginal area showed uniform contrast enhancement with Gd. After steroid replacement therapy, diabetes insipidus became apparent. Thereafter, T₄ level normalized without replacement of thyroid hormone. MRI, carried out 7 months later, revealed reduction of the cystic lesion. Although diabetes insipidus remained unchanged, LH and FSH secretion improved, and recovery of ACTH secretion was suggested by DHEA-S elevation (786ng/ml). Morphologically, Rathke's cleft cyst could not be ruled out, but, this case showed atypical features (complication by chronic thyroiditis, recovery of pituitary anterior lobe function, etc.) to be viewed as a very rare case.

Key words: hypopituitarism, adrenal failure, diabetes insipidus, chronic thyroiditis, Rathke's cleft cyst, lymphocytic hypophysitis

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 12:53-58, 2007
