

●症 例

汎下垂体機能低下症をきたした中枢神経サルコイドーシスの1例

島岡 雄一¹⁾ 田島 俊児¹⁾ 古塩 奈央¹⁾ 富士盛文夫¹⁾
 津畑千佳子¹⁾ 小屋 俊之¹⁾ 森山 寛史¹⁾ 寺田 正樹¹⁾
 高田 俊範¹⁾ 下条 文武¹⁾ 長谷川隆志²⁾ 鈴木 栄一²⁾

要旨：症例は63歳の男性。めまい、多飲多尿、性欲減退などの症状で受診した。頭部MRIで下垂体の腫大があり、内分泌学的に汎下垂体機能低下を認めた。ホルモン補充療法としてヒドロコルチゾン、デスマプレシン、レボチロキシナトリウムが開始された。胸部X線とCTで肺野の多発濃度上昇、ガリウムシンチでの肺門部への取り込み、ツ反陰性、気管支肺泡洗浄液中のリンパ球増加とCD4/8比の上昇を認めた。経気管支肺生検で組織診断は得られなかったが、臨床的に汎下垂体機能低下症を合併した中枢神経サルコイドーシスと診断した。プレドニゾロン60mg内服を開始したところ、下垂体および肺野病変の明らかな縮小が認められた。尿量は一時増加するもその後減少し、抗利尿ホルモンや下垂体前葉ホルモンの上昇傾向を認めた。本症例は症状出現から治療まで約5カ月経過していたが、ステロイド治療によって内分泌学的所見の改善傾向を認めた示唆に富む症例と考えられた。

キーワード：サルコイドーシス、尿崩症、汎下垂体機能低下症

Sarcoidosis, Diabetes insipidus, Panhypopituitarism

はじめに

サルコイドーシス（以下サ症）は全身に非乾酪性肉芽腫を生じる原因不明の疾患である¹⁾。本邦で尿崩症を呈したサ症は27例報告されているが、その中でも汎下垂体機能低下症をきたした症例は12例にすぎず、ステロイド治療に対しても抵抗性とされている。今回我々は尿崩症と下垂体前葉機能不全を呈した中枢神経サ症において、ステロイド治療により内分泌学的に改善傾向を認めた1例を経験したため報告する。

症 例

患者：63歳、男性。

主訴：めまい、性欲減退、多飲多尿。

既往歴：学童期に虫垂炎手術、35歳時に自然気胸。

家族歴：母が胃癌、兄が食道癌。

喫煙歴：40本/日×40年（20歳～60歳）。

現病歴：2005年頃から、めまい、性欲減退、多飲多尿などを自覚していた。2007年2月初旬より症状が増悪したため、26日に近医神経内科を受診した。頭部MRI

で下垂体の腫大が認められ、3月12日に当院脳神経外科に紹介された。内分泌検査で汎下垂体機能低下が認められ、ヒドロコルチゾン15mg内服（効果不十分のため、3カ月後より25mgへ増量）とデスマプレシン点鼻2.5μg（効果不十分のため、3カ月後より5μgへ増量）が開始され、1週間後からレボチロキシナトリウム50μg内服が開始された。胸部CTで異常陰影を認め、サルコイドーシスなども疑われたため、6月18日に当科に入院した。なお眼科ではぶどう膜炎を指摘されなかった。

入院時現症：身長161cm、体重52.8kg、体温36.0℃、血圧140/78mmHg、脈拍60/分・整。結膜に貧血なし・黄疸なし。心雑音なし。呼吸音正常。腹部異常なし。表在リンパ節触知せず。浮腫なし。ばち指なし。皮疹や皮下結節なし。

神経学的所見：意識清明。視野異常なし。顔面神経麻痺なし。他明らかな脳神経症状なし。錐体路兆候なし。髄膜刺激兆候なし。末梢神経障害なし。

入院時検査所見（Table 1）：軽度の正球性貧血を認めたが、白血球やCRPの上昇はなかった。ACE17.2U/L、リゾチーム4.6μg/mlと正常範囲であった。生化学検査では高ガンマグロブリン血症は認めなかった。尿浸透圧は103mOsm/Lであり、血漿浸透圧290mOsm/Lと比較し著しく低下していた。内分泌学的検査においてはADHが検出感度以下であった。またLH、FSHなどの下垂体前葉ホルモンやcortisol、fT3、fT4も低下を認

〒951-8510 新潟県新潟市旭町通1番町757番地

¹⁾新潟大学呼吸器内科学分野（第二内科）

²⁾同 医歯学総合病院総合診療部

（受付日平成20年2月6日）

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology		Urinalysis	
WBC	7,610/mm ³	CRP	< 0.1 mg/dl	specific gravity	1.002
Neu	79.6%	IgG	1,125 mg/dl	osmotic pressure	103.3 mOsm/L
Ly	13.9%	IgA	114 mg/dl	pH	7.5
Eo	0.5%	IgM	86 mg/dl	sugar	(-)
Ba	0.3%	ANA	< 5.0 index	protein	(-)
Mo	5.7%	ACE	17.2 U/L	blood	(-)
RBC	402 × 10 ⁴ /mm ³	Lysozyme	4.6 µg/ml	BALF analysis	
Hb	12.8 g/dl	sIL-2R	475 U/ml	Lavage site: rt.B ⁵	
Ht	38.4%	1,25-(OH)2 VitD	36.8 pg/ml	Recovery rate: 126/200 ml	
Plt	18.2 × 10 ⁴ /mm ³	Endocrinology		TCC	2.8 × 10 ⁵ /ml
Biochemistry		ADH	< 0.3 pg/dl (0.3-4.2)	AM	82.7%
TP	6.3 g/dl	PRL	9.2 ng/dl (2.9-12.9)	Ly	16.7%
Alb	65.3%	LH	< 0.6 mIU/ml (1.2-8.0)	Neu	0.4%
α1	2.3%	FSH	0.5 mIU/ml (2.3-15.1)	Eo	0.4%
α2	9.6%	TSH	0.6 µU/ml (0.6-4.1)	Ba	0.0%
β	9.0%	ACTH	7.6 pg/ml (7.4-55.7)	CD4/8 ratio	9.7
γ	13.8%	GH	0.8 ng/ml (< 2.1)	CSF analysis	
AST	25 IU/L	cortisol	1.2 µg/dl (7.6-21.4)	pressure	120 mmH ₂ O
ALT	17 IU/L	fT3	1.4 pg/ml (2.1-3.8)	TCC	8/3 (mononuclear cells)
LDH	275 IU/L	fT4	0.3 ng/ml (0.9-1.6)	TP	41 mg/dl
ALP	218 IU/L	plasma		Alb	24 mg/dl
BUN	17 mg/dl	osmotic pressure	290 mOsm/L	Sugar	60 mg/dl
Cr	0.79 mg/dl	Blood gas analysis (room air)		LDH	32 IU/L
Na	137 mEq/L	pH	7.429	β2-MG	2,091 ng/ml
Cl	102 mEq/L	PCO ₂	42.1 Torr	IgG index	0.975
K	4.0 mEq/L	PO ₂	89.0 Torr	ACE	0.4 U/L
PPD		HCO ₃ ⁻	27.0 mmol/L	Lysozyme	0 µg/ml
4 × 4 mm	negative	BE	2.3 mmol/L		
		A-aDO ₂	8.4 Torr		

め、TSH、ACTHも正常下限であった。

画像検査：入院時胸部X線撮影 (Fig. 1) では、右肺に淡い索状陰影を認めたが、明らかな両側肺門リンパ節腫脹は認められなかった。入院時胸部CT (Fig. 2a, b) では、右肺に多発性に気管支血管束に沿ったいびつな形状の濃度上昇が認められ、胸膜上にも病変を認めた。縦隔条件では肺門、縦隔に有意なリンパ節腫大は認められなかったが、ガリウムシンチでは、両肺門部と右鎖骨上リンパ節に相当する部位に取り込みが認められた (Fig. 3)。頭部MRI (Fig. 4a, b) では下垂体基部から下垂体にかけて腫大が認められ、ガドリニウムにて造影効果を認めた。

入院後経過：気管支鏡では気管支粘膜にネットワークフォーメーションは認められなかった。気管支肺胞洗浄 (BAL) では総細胞数とリンパ球比率がやや増加し、CD4/8比が9.7と著明に上昇していたが、経気管支肺生検 (TBLB) ではサ症に特徴的な所見は認められなかつ

た。髄液検査では細胞数や蛋白の増加を認めなかったが、IgG indexの上昇を認めた (Table 1)。組織診断は得られなかったものの、ツ反陰性 (Table 1)、ガリウムシンチ陽性 (Fig. 3)、BAL液中のリンパ球のCD4/8比上昇などから、臨床的にサ症の診断基準を満たしたため、中枢性尿崩症と下垂体前葉機能低下症を合併した中枢神経サ症と診断した。

治療経過 (Table 2)：7月7日よりPSL 60mg/日の内服を開始した。入院当初、デスモプレシン使用下に2,000ml/日程度であった尿量はPSL開始後一時的に4,000ml/日ほどに増加したが、副腎皮質ホルモンの低下によって尿崩症の症状がマスクされた仮面尿崩症の状態であったと考え、経過観察した。PSL 60mg/日を4週継続した後に減量を開始した。治療開始後2カ月後ころからADHの上昇と尿量の低下が認められ、またCortisol、TSHなどのホルモンも上昇を認めた。また退院前に再検したBALでは、CD4/8比が0.7と低下していた。治

療後の胸部 CT では肺野，胸膜の多発高濃度病変の明らかな縮小が確認され (Fig. 2c, d)，頭部 MRI でも下垂体茎腫大の軽減が認められた (Fig. 4c, d). 患者は PSL を 30mg にまで減量した時点で退院し，以後外来で PSL を 20mg までは 2.5mg/月のペースで，それ以後は十分



Fig. 1 Chest radiograph on admission showed faint shadows in the upper and middle field of the right lung. BHL was not obvious.

な投与期間の後に減量をしているが，現在 PSL 17.5mg の時点で明らかな再燃の所見はない。

考 察

サ症の約 5% に臨床的に問題となる神経病変が認められるとされ²⁾，潜在的な症例を含めると更に頻度は多くなり，剖検時の頻度は 14~30% ともいわれる³⁾。我々の症例は作田の提唱した分類¹⁾によれば，中枢神経サ症の脳内肉芽腫の限局性腫瘤型に分類されると考えられる。本症例は頭部 MRI で造影される下垂体の腫大と後葉高信号の消失が認められ，下垂体腫瘍，リンパ球漏斗下垂体後葉炎，ランゲルハンス組織球症なども鑑別に挙げられた。ランゲルハンス組織球症については，小葉中心性の多発嚢胞などの特徴的画像所見が認められないことや，TBLB の組織で好酸球とランゲルハンス細胞浸潤による特徴的肉芽腫が認められなかったことなどから，可能性は低いと考えた。当時の資料もないため，35 歳時の気胸と原疾患との直接関係については不明である。本症例は臨床的にサ症の診断基準を満たし，MRI も矛盾しない所見であったため，中枢神経サ症と診断した。多飲多尿があり，血漿浸透圧に比し尿浸透圧や ADH が著明に低値であることから中枢性尿崩症を来していると考えられた。

サ症による下垂体前葉機能低下の主因として，Stuart

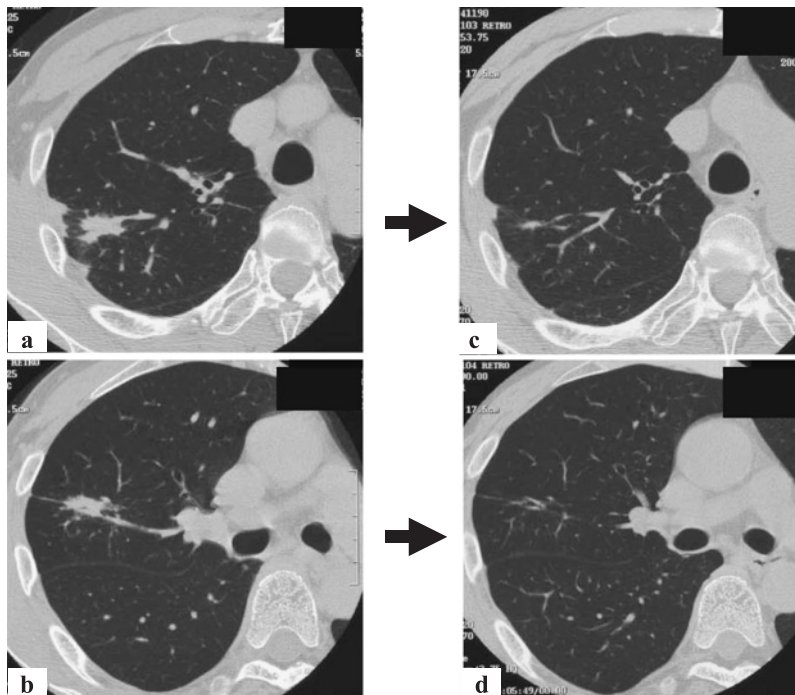


Fig. 2 Chest CT scan revealed multiple irregular nodules which were mainly distributed around bronchovascular bundles and pleura (a, b). They showed significant improvement after administration of prednisolone therapy (c, d).

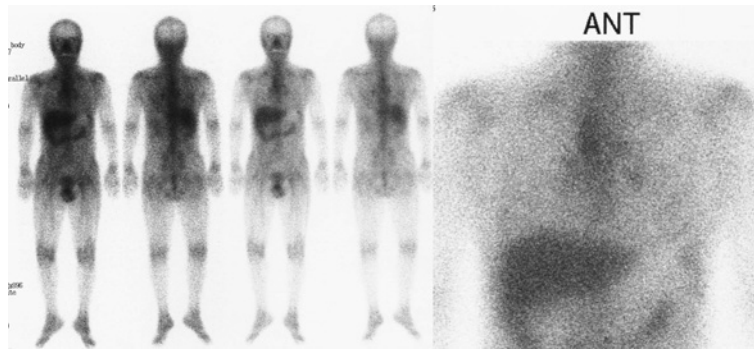


Fig. 3 Gallium scintigram showed uptakes in bilateral hilar and right supraclavicular lymph nodes.

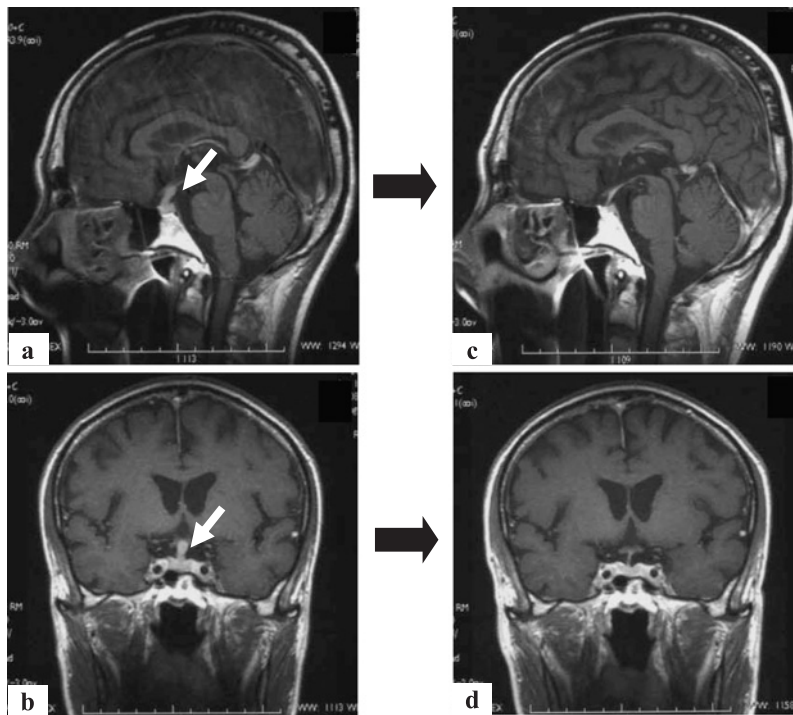


Fig. 4 Brain MRI showed an enlargement of pituitary gland enhanced by gadolinium (a, b). It improved following of prednisolone therapy (c, d).

らは検討した10例全例が視床下部ホルモンに反応したことから、視床下部に肉芽腫病変がおよぶことにより尿崩症や下垂体前葉機能不全が生じることを見出した⁵⁾。本症例では初発症状から約2年経過しており、内分泌学的負荷試験はおこなわずにステロイド治療を優先させたため詳細は不明である。本邦におけるサ症878症例の集計では尿崩症の頻度は3.6%と報告されているが⁶⁾、治療については一般に神経サ症はステロイドに抵抗性とされている。杉山らにより報告された本邦で尿崩症を呈したサ症27例の検討⁷⁾によれば、男性16名、女性11名、平均年齢36.1歳であり、下垂体前葉機能不全を12例に認めたとしている。うちステロイド治療がおこなわれ尿

崩症の寛解を認めたのはわずか3例であり、これらはいずれも発症後1カ月以内に早期に治療を開始されたものであった。Tabuenaらはサ症により発症した4例の中枢性尿崩症を8年間経過観察し、治療によって全例で画像上の縮小が得られたものの、DDAVPの必要量が減ったのは4例中1例であったと報告した⁸⁾。またBullmannらは、中枢性尿崩症と性腺機能低下をきたした5例の中枢神経サ症において、ステロイド治療により5例中4例で尿崩症や下垂体機能不全が残存したとしている⁹⁾。このように発症後長期間経過した内分泌症状は改善しにくいことが指摘されている。中枢神経サ症は生検が困難であり、確定診断までに時間を要する場合が多々あり、

Table 2 Clinical course

	Feb.2007	Mar.	June	July	Aug.	Sep.
Urine volume						
hydrocortisone	15mg		25mg			
DDAVP	2.5 μg		5 μg			
levothyroxine	50 μg					
				PSL 60mg	50mg	40mg 30mg
ACE (U/l)	23.5		17.2		8.7	6.9 7.4
Lysozyme (μg/ml)	7.2		4.6		3.7	
sIL-2R (U/ml)	789		475			365
BAL CD4/8			9.5			0.7
Posm (mOsm/l)			290		287	295
Uosm (mOsm/l)			103		460	158
ADH (pg/dl)			<0.3		<0.3	0.6
ACTH (pg/ml)	7.6					5.5
Cortisol (μg/dl)	1.2		2.0		4.6	3.2
TSH (μU/ml)	0.6		<0.01		0.16	0.93
fT3 (pg/ml)	1.4		2.3		1.7	1.6
fT4 (ng/ml)	0.3		1.0		0.8	0.8

杉山らの報告⁷⁾でも症状発現から診断まで平均3カ月以上を要している。我々の症例は、初発症状から約2年、症状の悪化から治療開始まで約5カ月を要したが、尿崩症の症状および下垂体前葉ホルモン分泌は改善傾向を認めた。

ステロイドの減量方法については日本サルコイドーシス学会などからガイドラインが提唱されている¹⁰⁾。本例もそれに準じて減量をおこない、現在のところ再燃の所見は認めない。文献的にはPSL 20mg前後で再発することが多く¹¹⁾、PSL 20mg以下の減量については十分な投与期間を設け、慎重に減量をおこなう必要があると考えられる。

今後も長期間の経過観察が必要であるが、本症例からは発症後比較的長期間経過した神経サ症でも、ステロイド治療により内分泌症状が改善傾向を示す症例があることが示唆された。

本論文の要旨は第59回呼吸器合同北陸地方会で発表した。

謝辞：本症例の診療に携わっていただいた当院脳神経外科妻沼到先生、神経内科石川正典先生、他田正義先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Statement of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Med* 1999; 160: 736—755.
- 2) Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N*

Engl J Med 1997; 336: 1224—1234.

- 3) 折津 愈. サルコイドーシスの神経病変. *医学のあゆみ* 1996; 178: 56—61.
- 4) 作田 学. 神経サルコイドーシス. *日本臨床* 1994; 52: 1590—1594.
- 5) Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Hypothalamic insufficiency: The cause of hypopituitarism in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 589—594.
- 6) 立花暉夫. サルコイドーシスの全国臨床統計. *日本臨床* 1994; 52: 1508—1515.
- 7) 杉山奏子, 迎 寛, 坂本憲穂, 他. 尿崩症を呈したサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 105—109.
- 8) Tabuena PR, Nagai S, Handa T. Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: Long-term follow-up for more than eight years. *Intern Med* 2004; 43: 960—966.
- 9) Bullmann C, Faust M, Hoffman A, et al. Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 56—61.
- 10) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 他. サルコイドーシス治療に関する見解—2003. *日呼吸会誌* 2003; 41: 150—159.
- 11) 折津 愈. 神経サルコイドーシス. *日本臨床* 1994; 52: 1659—1663.

Abstract**A case of central neurosarcoidosis with panhypopituitarism**

Yuichi Shimaoka¹⁾, Shunji Tajima¹⁾, Nao Koshio¹⁾, Fumio Fujimori¹⁾, Chikako Tsubata¹⁾,
Toshiyuki Koya¹⁾, Hiroshi Moriyama¹⁾, Masaki Terada¹⁾, Toshinori Takada¹⁾, Fumitake Gejyo¹⁾,
Takashi Hasegawa²⁾ and Eiichi Suzuki²⁾

¹⁾Division of Respiratory Medicine, Niigata University

²⁾Department of General Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital

A 63-year-old man was admitted because of dizziness, polydipsia, polyuria, and diminished libido. His brain MRI showed swelling of the pituitary gland. Because of panhypopituitarism suggested by hormonal examination, hydrocortisone, desmopressin and levothyroxine sodium were started as hormone replacement therapy. He was given a clinical diagnosis of central neurosarcoidosis with panhypopituitarism because of the presence of an abnormal lung shadow, positive gallium scintigram in bilateral hilar lymph nodes, negative tuberculin skin test, lymphocytosis and a high CD4/8 ratio in bronchoalveolar lavage fluid. After prednisolone therapy, his lung shadow and pituitary swelling reduced significantly. Anti-diuretic hormones and anterior pituitary hormones tended to increase, and his urine volume also decreased. This case suggested that endocrinological abnormalities in central neurosarcoidosis might be improved by prednisolone therapy even if the initiation of treatment is delayed.