＜症例報告＞

類宦官症を主徴とし、汎下垂体機能低下症を伴った 頭蓋咽頭腫と考えられる高齢者の1例

野倉 一也   稲垣 俊明   内藤 敬子*   新美 達司
山本 俊幸   三竹 重久**   小鹿 幸生**   山本 正彦**

＜要 約＞ 症例は78歳男性。外陰部は幼児様であり、陰毛、髭は欠如、声はやや高く、指極長の過長、下口唇の肥厚、円形顔貌など類宦官症候を認めた。知的機能の障害は明らかでなかった。耳側半盲を認めた。頭部単純レントゲン写真でトルコ鞍の拡大、上方に進展した石灰化腫瘍を認め、CT では辺縁と内部に石灰化を認めた。MRI、T1強調画像では脳実質と等信号、T2強調画像では低信号であり、頭蓋咽頭腫が疑われた。内分泌機能検査からは腫瘍の下垂体、視床下部圧迫による低 gonadotropin 症を主体とした汎下垂体機能低下症と考えられた。性腺系以外の内分泌機能低下症状が現在まで顕在化していないのは、受容体 up-regulation の関与、甲状腺系と副腎皮質系が均衡を保ちながら徐々に低下したこと、老化が加わったためと推測された。また良性単クローン性高ガンマグロブリン血症を合併したが因果関係は不明であった。

Key words : 頭蓋咽頭腫, 類宦官症, 汎下垂体機能低下症

はじめに

下垂体前葉から分泌される gonadotropin, すなわち LH, FSH が思春期に血中に増加することで、性成熟が起こるが、種々の原因によりこれが十分に作動しないと臨床的に類宦官症と呼ばれる性器発育不全、二次性徴欠如、手足の不均り合いな伸長、特有の顔貌をきたす¹⁾。一方、頭蓋咽頭腫は頭蓋咽頭管の胎生遺残から発生、全頭蓋内腫瘍の4%を占め²⁾、周囲組織を圧迫し、下垂体機能低下症をはじめとする内分泌異常や鞍上腫瘍に共通する種々の神経症状を呈する。高齢者では頭蓋咽頭腫の報告は比較的少ないが³⁾⁴⁾、われわれは類宦官症状のみを前景にし、巨大な石灰化脳内病変を認めた高齢者例を経験したので報告する。

症 例

患者：78歳、男性。

既往歴：8歳時に内臓、脊髄の疾患に罹患したという

K. Nokura, T. Inagaki, T. Niimi, T. Yamamoto :
名古屋市厚生院内科

*K. Naitou : 名古屋第二赤十字病院内分泌内科

**S. Mitake, K. Ojika, M. Yamamoto : 名古屋市立
大学第二内科

受付日：1992. 4. 1, 採用日：1992. 9. 2

が詳細は不明である。学歴は小学校卒。20歳頃まである程度性器の発育はあり、女性にも興味があったがその後性器の発育は停止した。射精の経験はなく、声変わりや髭が生えたこともないという。結婚歴はなく、特に治療を受けた事もない。炭商の店員などを経て、単身高齢のため1988年より養護老人ホームへ入所した。1976年に軽い意識障害で当院へ入院し、代謝性の異常が疑われたが、血液、生化学検査に異常を認めず、回復し退院したことがあった。

現病歴：1988年7月頃より左眼の疼痛、視力低下を認め、緑内障の診断を受け、眼科に通院していた。その後、右白内障の手術が施行されたが、直前に顔貌や体型の異常から頭蓋内疾患が疑われ、8月16日、頭部CT撮影により異常が発見された。自覚症状は特にないが、病識の低下も示唆された。

理学所見：性器発達障害があり、外陰部は幼児様であり、両側陰嚢内に5mm程の睪丸と思われる索状物を触知した。恥毛、髭は欠如。軽度の gynecomastia を認めた(図1a, b)。声はやや高く、声変わりはなかったという。身長149.8cmに対し、指極長は162cmと長く、指極長身長比は1.08、上肢長下肢長比は0.98であった。顔貌はやや特異で円形であり、下口唇がやや分厚い。亀背、胸廓の変形を認めた(図1a, b)。脊椎レントゲン写真では慈恵医大分類2度の骨粗鬆症を認めたが、

図 1a 患者正面像。性器発達障害，手足の過長，gynecomastia を認める。
図 1b 患者側面像。胸郭の変形，亀背を認める。

椎体に圧迫骨折の所見は認めなかった。

神経学的所見

やや落ち着きがないが、長谷川式痴呆診査スケールは満点であり、明らかな知的機能の障害は認めなかった。話好きで、他患者の世話をすることもできた。腱反射は全体にやや低下していたが、両側手掌おとがい反射が陽性以外に異常を認めなかった。眼科的に左眼は絶対緑内障で視力は出ず、高血圧性眼底、右は人工的無水晶体眼、視神経萎縮を認めた。Goldmann 視野計による動的視野測定では右眼に耳側半盲を認めた。

画像診断：頭部単純レントゲン写真ではトルコ鞍上に卵円形の石灰化病変を認め、辺縁は明瞭で、内部にも不均一な石灰化を認めた。側面写真ではトルコ鞍は大きく拡大し鞍結節は破壊されていた(図 2a, b)。頭部 CT では鞍上部から第 3 脳室を上方に圧排する巨大な石灰化腫瘍を認めた。腫瘍の辺縁はほぼ骨と同程度の CT 値を示した。内部にも石灰化があり腫瘍実質の CT 値は脳実質のそれよりやや高かった(図 2c, d)。造影剤による増強効果は石灰化の占める部分が大きいので明らかでなかった。頭部 MRI、SE 法による T1 強調画像、矢状断ではトルコ鞍は高度に拡大し、腫瘍の主な部分は脳実質と等信号に示した(図 3a)。冠状断では腫瘍による視床下部の圧排は高度だが Monro 孔閉

塞による水頭症は認めなかった。Gd-DTPA を用いた MRI では信号強度増強を認めなかった(図 3b)。T2 強調画像による冠状断では腫瘍はほぼ全体が低信号であった(図 3c)。動注 DSA による脳血管撮影では腫瘍は血管支配を受けないことが確認された。

血液生化学検査成績

末梢血算では軽度の小球性貧血、白血球数低下を認めたが、末梢血液像に異常はなく、骨髓像では形質細胞は 4.5% であり、異形細胞は認めなかった。生化学検査では膠質反応の亢進、総コレステロール、中性脂肪の高値を認めた。また、空腹時血糖、HbA_{1c}、フルクトサミンは正常であった。蛋白分画では γ globulin の高値を、血清免疫電気泳動では IgG- κ type の M-蛋白を認めた。検尿は正常であり、1 日尿量は 900~1,200ml であった(表 1)。

内分泌系検査成績

TSH 以外の下垂体前葉ホルモンは感度以下の低値から正常下限の値を示した(表 2)。甲状腺ホルモン、血中 cortisol などとも低値を示した。さらに血中、尿中 testosterone は著明な低値を示した。甲状腺ホルモンの低下、TSH の軽度上昇がみられ、原発性甲状腺機能低下症が疑われたが、甲状腺腫は認めず、甲状腺自己抗体は陰性であった。以上より下垂体前葉機能低下が

図 2a, b 頭部単純レントゲン写真, トルコ鞍の拡大, 鞍上に石灰化腫瘍を認める.
図 2c, d 頭部 CT 像, 辺縁および内部に石灰化を認める.

疑われ, 甲状腺ホルモンの補充療法をしていない状態で各種分泌刺激試験を施行した. インシュリン負荷試験では, 著明な低血糖にもかかわらず ACTH, GH, cortisol の上昇は全く認められなかった. TRH 負荷試験では TSH は遅延過大反応を, PRL は正常反応を示した. LH-RH 負荷試験では LH, FSH は無反応であり, GRH 負荷試験では GH も無反応であった(図 4). 染色体は46XY で正常男性型であった. 以上から汎下垂体機能低下症が考えられたが, 患者は自覚症状を欠き, 臨床症状が不顕性と考え, 補充療法は行わず内分

泌機能を経過観察している.

考 察

画像診断では本例における腫瘍の組織型として頭蓋咽頭腫, epidermoid, dermoid, pituitary adenoma, 血栓化動脈瘤などがあげられる. 頭蓋単純レントゲン写真, CT, MRI では, 石灰化は腫瘍の表面, 内部に認められ, 腫瘍実質の CT 値は脳実質よりやや高めであった. epidermoid は MRI では T1強調画像で低信号, T2強調画像で高信号, dermoid は T1, T2強調画

図 3a MRI, SE 法, T1強調画像, 矢状断, 腫瘍は脳実質とほぼ等信号強度を示す。一部の低信号は動脈の signal void と考えられる。

図 3b 図 3a と同法, Gd-DTPA にて造影後, 冠状断, 腫瘍は信号強度増強を認めなかった。

図 3cMRI, T2強調画像, 矢状断, ほぼ全体が低信号である。

表 1 血液生化学検査成績

末梢血		血液生化学			
WBC	2600	Cr	1.5 mg/d/	UA	6.4 mg/d/
RBC	341×10 ⁴	BUN	15.6 mg/d/	HbA _{1c}	5.0 %
Hb	9.3 g/d/	TP	8.0 g/d/	fructosamine	250 μmol/l
Ht	29.0 %	Alb	4.0 g/d/	BS	89 mg/d/
Plt	18.8×10 ⁴	ZTT	32.4 Ku/U	Na	145 mEq/l
		Tch	254 mg/d/	K	3.8 mEq/l
		TG	232 mg/d/	Cl	105 mEq/l
		CPK	72 IU/l	Ca	4.4 mEq/l

蛋白分画: γglobulin 24.8 %
 血清免疫電気泳動: M protein, IgG κ type
 検尿: 正常
 1日尿量: 900-1200 ml

血栓化動脈瘤では内部に同心円状の層構造を認める⁶⁾が本例ではそうした像を認めなかった。頭蓋咽頭腫は文献では MRI, T1強調画像では様々な信号強度を, T2強調画像で高信号⁵⁾, 部分的に低信号⁷⁾になるとされ, 石灰化が高度であれば T2は低信号になる⁶⁾。本例の T2強調画像での低信号は高度な石灰化を反映すると思われる。画像による確定診断は困難であるが, 経過を考慮すると頭蓋咽頭腫が最も疑わしい。頭蓋咽頭腫は若年者に多いが高齢者にも認められ, Lederman ら³⁾は82.5歳の手術例を最高齢として報告しているが病理学的に確定された報告は少ない。

本例では20歳前後には女性に興味を示した時期があることから発症は20歳前後と考えられる。当時の食料事情や射精の経験がないことを勘案すると, 性成熟を経ずに発症したと考えられるが, 類器官症と頭蓋咽頭

像ともに高信号⁵⁾が多いとされ本例とは異なる。pituitary adenoma では石灰化を伴うことはまれである。

表 2 内分泌検査成績

ACTH	10 pg/ml (>40)	TBI	6.6 % (<15)
TSH	15.2 μU/ml (0.3-4.0)	thyroid test	(-)
GH	<0.3 ng/ml (<5.0)	microsome test	(-)
LH	<0.5 mIU/ml (1.1-8.8)	11-OHCS	3.1 μg/dl (6-20)
FSH	1.9 mIU/ml (1.8-13.6)	cortisol	1.9 μg/dl (3.0-15.2)
PRL	13.5 ng/ml (2.0-30)	somatomedin-C	0.32 U/ml (0.36-2.00)
AVP	0.9 pg/ml (0.8-6.3)	testosterone	<5 ng/dl (320-1030)
T 3	91 ng/dl (70-180)	aldosterone	1 ng/dl (2-12)
Free T 3	2.45 pg/ml (2.0-6.0)		
T 4	3.6 ng/dl (4.6-12.2)		
Free T 4	0.55 ng/dl (0.70-1.80)		

尿中 17-KGS 分画 (24時間尿 900 ml 中の総量)

11-oxy-17 KGS	0.6 mg (6-17)	11-deoxy-17 KGS	0.3 mg (2-7)

尿中 17 OHCS 0.7 mg (3.1-8.7)

尿中 17 KS 分画

androsterone	0.07 mg (1.0-6.0)	etiocholanolone	0.01 mg (0.5-4.0)
DHEA	<0.01 mg (<3.0)	11-keto-etio.	<0.01 mg (0.05-1.0)
11-OH-androsterone	<0.01 mg (0.1-1.5)	11-OH-etio.	<0.01 mg (<0.5)

尿中 testosterone 1.5 μg (12.0-60.0)

腫の偶然の合併とするより、頭蓋咽頭腫によって類
官症が起こったとする方が自然である。体型からは
Fröhlich 症候群も鑑別するべきであるが、肥満はな
く、内分泌学検査も含めた検討で hypogonadism に
伴う類官症であると考えられた。

骨端線の成長軟骨の増殖は GH によって促進され、
性ホルモンと副腎ホルモンによって抑制される。特に
性ホルモンは成長軟骨の骨化を促進し、骨端線を閉鎖
させる作用を持つ。GH と性ホルモン、あるいは甲状腺
ホルモンの量的不均衡により多彩な骨病変を引き起こ
すことが報告されている⁸⁾⁹⁾。類官症にみられる特有
な体型は骨端線閉鎖不全により長管骨が長くなるため
であり、性ホルモンの低下が関与する。本例では、加
齢に伴い、成長軟骨帯の力学的脆弱による亀背、胸郭
の変形をきたしたものと考えられる。考人性変化とし
ての骨粗鬆症も含めて今後の進行については十分な注
意が必要である。本例における下垂体-副腎皮質系調
節は他に報告を見ないほど特有なものであった。充分
なインシュリン低血糖に対し、低血糖症状は軽度であ

図 4 内分泌分泌刺激試験。インシュリン負荷では
GH, ACTH, cortisol 共に無反応。TRH 負荷では
TSH は遅延高反応、PRL は正常反応。LH-RH 負荷
では LH, FSH はほぼ無反応。また GRH 負荷で
GH は無反応であった (図未記載)。

り、ACTH はごくわずかな増加傾向を認めたが低値であり、cortisol、GH は低値無反応であった。既往歴に原因不明の意識障害があったが、相対的副腎不全症状であった可能性があり、今後もストレス下では注意が必要と考えられる。副腎皮質ホルモンの補充療法を必要とせずに高齢の現在まで経過してきたことの一因として、長年にわたり徐々に下垂体の ACTH 分泌が低下し、副腎の ACTH receptor の感受性が上昇してきたこと、すなわち up-regulation の関与が考えられる。さらに、甲状腺系も副腎系と均衡を保ちながら徐々に低下し、そこに老化が加わったことも重要な因子と推測される。甲状腺機能は、Free T3 が正常下限であり不顕性甲状腺機能低下症を呈した。TSH 基礎値の高値、および TRH 負荷テストに対する TSH の遅延高反応は、視床下部性甲状腺機能障害、すなわち内因性 TRH 低下を示唆する。これは厚生省の間脳下垂体疾患診断基準にも一致する¹⁰⁾。また画像診断上、頭蓋咽頭腫と考えられる病変が、下垂体から視床下部に存在することと矛盾しない。甲状腺機能低下症に特有の精神神経症状は認められなかったが、高齢者では甲状腺機能低下症の症状が正常老化に類似しているため診断が困難であることがある。本例でも対人関係は活発で、行動から甲状腺機能低下症の存在は疑われなかった。高齢者の頭蓋咽頭腫では知能低下、記憶障害の合併が報告されているが⁴⁾本例では明らかでなく、巨大な腫瘍があるにも関わらず神経症状が軽微であることも注目に値する。低 gonadotropin に対するホルモン補充療法は、年齢や内分泌症状によって異なり、小児で HGH、HCG-HMG 療法¹¹⁾、成人での LH-RH 投与¹²⁾が報告されている。本例では、生殖年齢を越えており、男性化の経験もなく、治療は試みなかった。

血清検査では IgG- κ type の M-蛋白を認めたが、骨髄所見、骨レントゲン写真では multiple myeloma を示唆する所見は認めず、良性単クローン性高ガンマグロブリン血症と考えられたが、内分泌異常との因果関係は明らかでなかった。

類官官症を主徴とした頭蓋咽頭腫の報告はわれわれが検索した範囲では見つからず、本例はきわめてまれな症例と考えられる。今後、視床下部ホルモンの定量が正確な病態解明のために必要と考えられる。

本例の血液学的検索についてご教示を賜った本院坂野章吾先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第67回日本神経学会東海北陸地方会で報

告した。

文 献

- 1) 岩動孝一郎：男性の性成熟現象。からだの科学。臨時増刊：20—26, 1981.
- 2) Zimmerman EA: Congenital tumors. In: Merritt's textbook of neurology, Rowland LP (ed), Lea & Febiger, Philadelphia, 1989, 326—333.
- 3) Lederman GS, Recht A, Loeffler JS, Dubuisson D, Kleefield J, Schnitt SJ: Craniopharyngioma in an elderly patient. Cancer 60 : 1077—1080, 1987.
- 4) Russell RWR, Pennybacker JB: Craniopharyngioma in the elderly. J Neurol Neurosurg Psychiatry 24 : 1—13, 1961.
- 5) 児島範明：脳腫瘍。脳神経疾患の MR 画像診断。玉木紀彦、松本 悟 編、朝倉書店、東京、1989, p77—143.
- 6) Sartor K: Tumors and related conditions. In: MR imaging of the skull and brain. Sartor K (ed), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1992, p249—493.
- 7) Sartor K: Vascular diseases. In: MR imaging of the skull and brain. Sartor K (ed), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1992, p495—616.
- 8) 木股敬裕、庄司 明、信田信吾、金成篤志、井出誠、根本 元：下垂体機能低下症に続発した大腿骨頭すべり症の1治療例。整形外科 41 : 1101—1106, 1990.
- 9) 稲田千鶴子、山田研太郎、古賀研志、中尾穂並、小田辺修一、山口 彰、高根直子、野中共平：多彩な骨病変を呈した下垂体機能低下症の1例。ホルモンと臨床 40 : 513—516, 1992.
- 10) 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、平成元年度総括研究事業報告書、p106—108, 1990.
- 11) Kobayashi T, Yoshida J, Kageyama N, Mori O, Ogawa M: Successful treatment of dwarfism and hypogonadism after total removal of craniopharyngioma. Neurol Med Chir (Tokyo) 25 : 61—65, 1985.
- 12) Mortimer CH, McNeilly AS, Fisher RA, Murray MAF, Besser GM: Gonadotrophin-releasing hormone therapy in hypogonadal males with hypothalamic or pituitary dysfunction. Br Med J 14 : 617—621, 1974.

Abstract

A Case of an Aged Patient Suspected of Craniopharyngioma with a Chief Symptom of Eunuchoidism Accompanied with Panhypopituitarism

Kazuya Nokura*, Toshiaki Inagaki*, Keiko Naitou**, Tatsuji Niimi*, Toshiyuki Yamamoto*, Shigehisa Mitake***, Kosei Ojika*** and Masahiko Yamamoto***

A 78-year-old man with developmental disturbance of the genital organs and eunuchoidism was reported. He also had a high pitched voice, thickness of the lower lip and kyphosis of the thorax. He seemed to be fretful, but his intelligence was normal. Neurological tests revealed bilateral hemianopsia and decreased tendon reflexes. A plain skull radiograph clearly showed an egg shaped calcified mass extending upward from the sella turcica which resembled a ballooning shape. Brain CTs showed a high density round mass which expanded the sella turcica and raised the floor of the third ventricle. The inner part of the tumor showed irregular high density.

T1-weighted MR imaging revealed an iso signal intensity, and T2 showed low signal intensity in the mass. These findings strongly supported the diagnosis of calcificated craniopharyngioma. Endocrinological study showed panhypopituitarism caused by the tumor compressing the pituitary gland and the hypothalamus. The main reasons why there were no apparent symptoms of hypopituitarism were because the receptors were up-regulated and secondarily because the thyroid and the adrenal cortical functions decreased while struggling to maintain balance with each other. There was also a possibility that these symptoms might have been masked by normal aging. Benign monoclonal hypergammopathy was also indicated, although we could not find a clear correlation between this finding and others.

Key words: *Craniopharyngioma, Eunuchoidism, Panhypopituitarism*

(Jpn J Geriatr 29: 888—894, 1992)

* Department of Internal Medicine, Nagoya City Kosei-in Hospital

** Department of Endocrinology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

*** Second Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School