症例報告

ステロイド剤投与により急速な縮小を示した分娩後下垂体部腫瘍症例 —リンパ球性下垂体炎に対する非手術的治療の可能性に関して—

大熊 洋揮 真鍋 宏 鈴木 重晴

A Case of a Pituitary Mass Suspected of Being Lymphocytic Adenohypophysitis that Rapidly Regressed after Start of Steroid Therapy

by

Hiroki Ohkuma, M.D., Hiroshi Manabe, M.D., and Shigeharu Suzuki, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Hirosaki University School of Medicine

We report the case of a pituitary mass that rapidly reduced after start of steroid therapy. The patient, a 25-year-old woman, had complained of headaches and visual disorders that began during the 8th month of pregnancy; the symptoms worsened soon after giving birth.

Ophthalmological examinations revealed bitemporal hemianopsia with bilateral impaired visual acuity. Further, CT and MRI revealed a symmetric pituitary mass with a suprasellar extension. Endocrinological tests disclosed hypopituitarism consisting of a low PRL, TSH, ACTH, LH, and FSH response to hormone stimulation. Immunologically, an antinuclear antibody was also detected.

These findings lead to a diagnosis of lymphocytic adenohypophysitis and steroid therapy (prednisolone, 60 mg/day) was initiated. Two days after the start of therapy her visual disturbances began to improve and returned to normal 2 weeks later. CT and MRI also confirmed that the pituitary mass had markedly reduced in size 2 weeks after the start of steroid therapy. These findings suggest that steroid therapy may be effective for reducing masses associated with lymphocytic adenohypophysitis.

(Received September 20, 1994; accepted May 29, 1995)

Key words: lymphocytic adenohypophysitis, pituitary tumor, pregnancy, visual disturbance, steroid administration

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 4: 564-569, 1995

はじめに

リンパ球性下垂体炎はリンパ球の浸潤を主体とする下垂体前葉の慢性炎症性疾患であり、主に妊娠・分娩を契機に発症し、下垂体部の腫瘍形成による頭痛、視力・視野障害や、下垂体前葉細胞の障害による下垂体機能低下をもたらす¹⁾。腫瘍を形成した場合、下垂体腺腫との鑑別が困難なことから、従来手術により本症と診断されることが多かったが、本症が下垂体前葉自体の炎症であるこ

とから、手術は極力避けるべきであるとする意見もみられる²⁾⁵⁾。しかし腫瘍形成による視力・視野障害が進行性の場合、手術以外の適切な治療法は未だ確立されていない。

今回分娩後に視力・視野障害をきたした下垂体部腫瘍症例に対し、ステロイドの投与を行い、急速な腫瘍の縮小および症状の改善の得られた症例を経験した。本例をもとに、リンパ球性下垂体炎の非手術的治療の可能性に関し検討を加えた。

弘前大学医学部脳神経外科／〒036 弘前市在府町5〔連絡先：大熊洋揮〕

Address reprint requests to: Hiroki Ohkuma, M.D., Department of Neurosurgery, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki-shi, Aomori 036, Japan

Table 1 Immunological findings

IgG : 1,254 mg/dl, IgA : 354 mg/dl, IgM : 223 mg/dl, ASLO : 49.4 U/ml, CRP : 0.7 mg/dl, RF : 3.5 U/ml RAHA : ×40, cold aggregation test : ×16, C3 : 87 mg/dl, C4 : 25 mg/dl, direct Coom's test : (−), indirect Coom's test : (−) OKT 4 : 44.2%, OKT 8 : 21.4%, OKT 4/OKT 8 = 2.07 antinuclear antibody : (+) (speckled type) anti-smooth muscle antibody : (−) anti-RNP antibody : (−) anti-microsomal antibody : (−) anti-thyroglobulin antibody : (−) anti-pituitary antibodies : anterior lobe : (−) intermediate lobe : (−) AtT-20 cell : (−) GH ₃ cell : (−)

Table 2 Endocrinological findings

		Dec. 11, 1993		Jan. 11, 1994	
		Base	Max	Base	Max
GH	(ng/ml)	3.5	18.2 (60 min)	1.5	11.8 (60 min)
PRL	(ng/ml)	4.0	9.6 (60 min)	11.3	47.6 (30 min)
TSH	(μU/ml)	0.3	0.7 (90 min)	2.4	6.9 (60 min)
ACTH	(pg/ml)	30.9	46.2 (60 min)	9.1	49.4 (60 min)
LH	(mIU/ml)	<0.3	<0.3	0.7	4.7 (90 min)
FSH	(mIU/ml)	1.8	4.7 (120 min)	7.6	19.3 (90 min)
T3	(pg/ml)	3.5		2.5	
T4	(ng/dl)	0.4		0.9	
17-KS	(mg/24 hrs)	1.7		<0.1	
17-OHCS	(mg/24 hrs)	1.1		0.6	
cortisol	(μg/dl)	6.0		<0.1	

症 例

患 者：25 歳，女性

主 訴：頭痛，視力・視野障害

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：24 歳で結婚し，妊娠・出産歴はない。最終月経は 1993 年 3 月 4 日で，7 月 5 日当院産婦人科を初診し，妊娠が確認された。10 月中旬（妊娠 32 週）より前頭部痛が生じ，11 月末より視蒙感も自覚するようになった。またこの頃から一時みられた乳汁分泌が不良となった。12 月 1 日同科に入院し，12 月 2 日（妊娠 39 週）正常分娩にて男児を出産した。分娩直後より視蒙感の増強に加え，視野狭窄も自覚し，12 月 4 日当院眼科を受診し，視力低下〔右眼 0.1，左眼 0.1（矯正視力）〕，両耳側半盲を指摘された。12 月 6 日 CT にて plain で等吸収域を示し，造影剤で均一に増強される鞍内から鞍上部に及ぶ腫瘍が認められ，12 月 9 日当科に転科になった。

初診時所見：身長 160 cm，体重 62 kg，血圧 120/70 mmHg で，全身の皮膚に異常所見は認めず，甲状腺の腫大もみられなかった。乳汁分泌はみられなかった。

検査所見：末梢血，血液生化学検査では異常を認めなかった。免疫系では抗核抗体が陽性であったが，他は異常を認めなかった（Table 1）。内分泌学的検査（Table 2）では基礎値として TSH，LH，T4，17-KS，17-OHCS などが低値を示し，PRL も分娩直後としては低値であった。TRH，LHRH，インスリン低血糖による負荷（分泌刺激）試験では TSH，PRL，LH，FSH の低反応が認

められた。

神経放射線学的検査：12 月 13 日の MRI では T1 強調画像で等信号域，T2 強調画像で軽度高信号域を示し，ガドリニウム（Gd）にて均一に増強される鞍内～鞍上部の左右対称な腫瘍を認めた（Fig. 1A, B）。再検した CT でも前回と同様の所見であった（Fig. 2A）。脳血管撮影では両側 A1 の挙上を認めたが，腫瘍陰影はみられなかった。

入院後経過：12 月 11 日の眼科的再検査でも初回同様の視力・視野障害を認めた（Fig. 3A）。下垂体腺腫とともに，内分泌学的検査所見，抗核抗体陽性などからリンパ球性下垂体炎が強く疑われた。そこで視力・視野障害の進行に留意し，2～3 日毎に眼科的検査を行いつつ，12 月 14 日から prednisolone 60 mg/日の投与を開始した。

投与翌日にはわずかながら視力の改善を自覚し，12 月 16 日には鼻側視野の改善がみられた（Fig. 3B）。さらに投与開始 1 週間後の 12 月 20 日には明らかな視力（右眼 0.7，左眼 0.5），視野の改善がみられ（Fig. 3C），CT 上も腫瘍の縮小が確認された（Fig. 2B）。投与 2 週間後の 12 月 27 日には視力・視野ともにほぼ正常化し（Fig. 3D），CT（Fig. 2C），MRI（Fig. 1C, D）上も著明な縮小が得られ，この時点でステロイドの漸減を始めた。

1994 年 1 月 11 日 prednisolone 20 mg/日投与時の内分泌学的検査結果を Table 2 に示す。1 月 14 日退院し，以後他院にて補充療法も含め経過観察中である。

考 察

リンパ球性下垂体炎は従来稀な疾患と考えられてきたが，最近報告例が増加し，検索した範囲では組織学的確定診断のなされていない症例も含め 69 例の報告がみられる。このうち男性例は 5 例のみであり，他は女性例で，特に妊娠・分娩に関連したものが 45 例と多数を占めてい

Fig. 1 Serial changes seen in magnetic resonance imaginings (MRI)

A, B : Before steroid administration, on 13 Dec.

A : Axial sections on Gd enhancement (T1-weighted image)

B : Coronal sections (T1-weighted image)

C, D : Two weeks after steroid administration, on 27 Dec.

C : Axial sections on Gd enhancement (T1-weighted image)

D : Coronal sections (T1-weighted image)

る。この45例中38例で腫瘍の形成が確認され、うち29例は腫瘍による chiasma syndrome で発症している。したがって、妊娠・分娩期の下垂体部腫瘍性病変では、prolactinoma とともに念頭におくべき疾患の一つといえる⁵⁾。

prolactinoma との鑑別上重要な所見は、血中 PRL レベルの変動と腫瘍による症状の推移があげられる⁵⁾。一般に妊娠期にはその経過とともに血中 estrogen レベルが増加し、prolactin 細胞を刺激することで血中 PRL 値の増加を促し（正常妊娠では妊娠36～40週に血中 PRL 値は100～180 ng/ml に達し、分娩後10～20週で妊娠前後に復する¹⁴⁾）、これに伴い乳汁分泌がみられるようになる³⁾。prolactinoma においても estrogen 刺激の増加に伴い細胞の増殖・肥大が生じ、腺腫の増大と血中 PRL 値の上昇がもたらされる¹⁰⁾。しかしこの estrogen 刺激は腺腫の persistent growth をもたらすものではないことから、分娩後の血中 estrogen レベルの急速な低下に伴い、血中 PRL 値の低下（分娩後5～20週で妊娠前値に

復する）と腺腫の縮小による chiasma syndrome の軽快がみられる¹⁵⁾。

これに対しリンパ球性下垂体炎では、妊娠後期～分娩早期の比較的急性期に血中 PRL 値の測定を行い得た17例をみると、14例で30 ng/ml 以下の低値を示し、これに関連し乳汁分泌も記載のある16例中13例で消失がみられており、prolactinoma とは対照的といえる。また、発症時期に関して、chiasma syndrome で発症したリンパ球性下垂体炎29例をみると、妊娠5～7カ月が7例、妊娠8～10カ月が13例と妊娠中～後期に集中する点は prolactinoma と類似するが、分娩後1カ月間にも7例と多発する点は特徴である。さらに、このうち症状の経過に関し記載のある報告例を手術やステロイド投与などによる影響を除外し検討すると、妊娠8カ月までに発症し、分娩前に改善を示す症例（3例）、妊娠8～10カ月に発症し分娩後も症状が継続（3例）または増悪（3例）を示す症例、分娩後に発症し1カ月以上症状の継続する症例（4例）の3群に大別される。分娩を契機に症状の改善を

▲Fig.2 Serial changes seen in enhanced computed tomography scans

A : Before steroid therapy, on 13 Dec.

B : One week after start of steroid therapy, on 20 Dec.

C : Two weeks after start of steroid therapy, on 27 Dec.

▶Fig.3 Serial changes in the visual field

A : Before steroid therapy, on 11 Dec.

B : Two days after start of steroid therapy, on 16 Dec.

C : One week after start of steroid therapy, on 20 Dec.

D : Two weeks after start of steroid therapy, on 27 Dec.

示した症例は1例のみにすぎず、上述の prolactinoma の態様とは明らかに異なっている。

このほかの下垂体前葉機能についても、機能低下に関して下垂体腺腫におけるパターン (GH が最も障害されやすく、ACTH 系および PRL が最も影響を受けにくい)¹¹⁾ に対し、本症では測定時期により変動はあるが、PRL とともに ACTH-cortisol 系の低下が最多 (妊娠・分娩期症例中検査を行い得た 40 例のうち 27 例) で、次いで、TSH (同 22 例)、GH (同 17 例)、LH・FSH (同 8 例) の順に障害されやすく、相違がみられる。

このほか本症の診断に有用なものとしては、成因に自己免疫の関与が示唆されていることと関連し、他の自己免疫疾患との合併や自己抗体の検出があげられている¹⁾⁶⁾¹²⁾。しかし、妊娠・分娩期症例 45 例のうち、他の自

己免疫疾患の合併は12例のみであり、また自己抗体に関しても検査の有無に関し記載のある報告例23例中、自己抗体の陽性例は6例（抗下垂体抗体陽性1例、抗核抗体陽性3例、その他2例）と、必ずしも陽性率は高くはない点は念頭におくべきである。

画像診断では本症に特異的ではないものの、CT上はplainで等吸収値を示し、造影剤で均一に増強される鞍内から鞍上部に及ぶ腫瘤として描出され¹⁾、MRIではT1で低～等信号域、T2で等～高信号域を示し、Gdで均一に増強される左右対称性の下垂体腫瘤として示されることが特徴とされる⁷⁾。妊娠・分娩期に下垂体部腫瘍性病変を認めた場合、以上の所見を総合し検討することでprolactinomaなどと鑑別し得る症例も少なからずあると思われる。本例もこれらの特徴的所見からリンパ球性下垂体炎が第一に考えられた症例である。

次に治療に関してであるが、本症において最も重要なものは、下垂体機能低下に対する補充療法である¹⁾。妊娠・分娩期症例45例中11例が下垂体機能低下として発症し、うち6例が死亡していること、またchiasma syndromeで発症した症例でも、経過とともに症候上または内分泌学的に下垂体機能低下を示す症例が多いことから、頻回の内分泌学的検査を行い、必要があれば時期を失せず補充を行うことが重要である。

問題は腫瘤を形成しchiasma syndromeなどが生じた場合である。従来は下垂体腺腫との鑑別が困難だったこともあり、妊娠・分娩期のchiasma syndromeでの発症例29例中23例に手術が行われている。うち12例では垂全摘以上の摘出が行われ、1例で一過性の症状の悪化がみられた以外は全例で術後の症状の改善が得られ、症状の再発を示した症例もない。したがってchiasma syndromeが強度または進行性の場合は選択すべき治療法の一つといえるが、本症が下垂体前葉自体の炎症性疾患であることから、手術は避けるべきであるとする意見も最近みられる²⁾⁵⁾。また本症が自然経過でも縮小を示すことから、手術は不要とする意見もあるが⁵⁾、手術非施行例は腫瘤が小さく視力・視野障害も軽度のものが多く、一概に経過観察でよいとするのは危険と思われる。したがって、視力・視野障害が進行性または強度の場合には、なんらかの治療を考慮すべきと思われるが、手術以外の適切な治療法は未だ確立されていない。

手術以外の治療法として、本症が炎症性疾患であり、成因に自己免疫が関与しているという観点からステロイドの投与を行った報告が検索した範囲で2例認められる²⁾¹³⁾。Feigenbaumら²⁾は妊娠29週に視力・視野障害で発症した症例にprednisone 7.5 mg/日の投与を行い、

2週過ぎから症状の改善とCT上の腫瘤の縮小が得られた症例を報告している。一方、Reuschら¹³⁾は妊娠20週に頭痛、視野障害で発症した症例に対し、妊娠29週より5日間dexamethasone 4 mg/日の投与を行ったものの、症状の進行がみられ手術を施行した症例を報告し、ステロイドの効果に疑問を呈している。しかし、いずれも投与量が少なく、その効果の有無は確定的とはいえない。

これに対し本症自体の治療としてではないものの、その経過中に比較的大量のステロイドを使用した報告が4例みられる。Mayfieldら⁸⁾は画像上腫瘤の証明はなされていないものの、分娩後に頭痛、視野障害で発症し、症状の継続した症例に対し、pseudotumor cerebriの診断のもと、分娩7カ月目にprednisone 60 mg/日の投与を行い、頭痛、視野障害の改善が得られた症例を報告した。その後下垂体機能低下をきたし、下垂体腺腫の診断で手術を行い、確定診断が得られている。Meichnerら⁹⁾は妊娠7カ月目に頭痛、視野障害で発症した症例に対し、分娩2週後に術前投与としてdexamethasone 24 mg/日の投与を行ったところ、頭痛、視野障害の改善が得られた症例を報告している。Stelmachら¹⁶⁾は妊娠27週に視力・視野障害で発症した症例に対し、手術を前提に胎児肺の成熟と早産の予防の目的でbetamethasone 34.2 mg/日の短期間投与と、これに続きprednisolone 30 mg/日の投与を行い、投与3日目より症状の著明な改善がみられた症例を報告した。石原ら⁶⁾は妊娠36週目に視野障害で発症し、3カ月後に副腎クリーゼを併発した症例にhydrocortisoneの大量投与を行い、MRI上腫瘤の著明な縮小のみられた症例を報告している。

これら4例はいずれも本症の治療を目的としてのステロイド投与ではないが、急性期、慢性期を問わず、ステロイドの比較的大量投与が症状改善、あるいは腫瘤縮小いずれかの契機になっていることを示唆している。われわれの症例は、ステロイドの比較的大量投与による症状および画像上の急速な改善効果を頻回の検査にて把握し得た貴重な症例と思われる。ここで妊娠期のステロイドの使用の可否に関しては、これまでに多くの検討がなされているが、特に胎児との関連において、ヒトではステロイドの投与と先天奇形の発生に関し因果関係は認められていないこと、ステロイドの長期大量投与で新生児に副腎不全がみられたとする症例報告もあるが、その発生頻度はきわめて低いことなどから、ステロイド剤投与が必要な状況下では使用を控える必要はないとするのが一般的な意見である⁴⁾。またステロイドのうちprednisoloneは、胎盤の通過性が低く胎盤で不活化されるた

め、安全性が高いとされている⁴⁾。

以上より、妊娠・分娩期の下垂体部腫瘍性病変で、前述の診断上の参考所見から本症が強く疑われ、かつ視力・視野障害が進行性である場合、ステロイドの比較的大量投与は試みる価値のある方法と思われる。しかし、報告例が少なく確定的とはいえず、その作用機序も抗炎症、抗自己免疫機序が示唆されているのみで詳細は不明であり²⁾、至適投与量、投与方法などの検討も含め、今後ステロイドの投与報告例の集積を待ちたい。

文 献

- 1) Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SL : Lymphocytic hypophysitis. Report of 3 new cases and review of the literature. *Medicine* 68 : 240-256, 1989.
- 2) Feigenbaum SL, Martin MC, Wilson CB, Jaffe RB : Lymphocytic adenohypophysitis : A pituitary mass lesion occurring in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 164 : 1549-1555, 1991.
- 3) Goluboff LG, Ezrin C : Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab* 29 : 1533-1538, 1969.
- 4) 濱田洋実, 宗田 聡, 久保武士 : 妊娠中の異常 ; ステロイド使用. 周産期医学 24 : 608-609, 1994.
- 5) Ikeda H, Okudaira Y : Spontaneous regression of pituitary mass in temporal association with pregnancy. *Neuroradiology* 29 : 488-492, 1987.
- 6) 石原 隆, 中津正二, 日野 恵, 服部尚樹, 森寺邦三郎, 池窪勝治, 倉八博之 : リンパ球性下垂体炎の疑いで経過観察中に出産後無痛性甲状腺炎を合併した1例. 日内分泌会誌 67 : 222-229, 1991.
- 7) Levine SN, Benzel EC, Fowler MR, Shroyer JV, Mirfakhraee M : Lymphocytic adenohypophysitis : clinical, radiological, and magnetic resonance imaging characterization. *Neurosurgery* 22 : 937-941, 1988.
- 8) Mayfield RK, Levine JH, Gordon L, Powers J, Galbraith RM, Rawe SE : Lymphoid adenohypophysitis presenting as a pituitary tumor. *Am J Med* 69 : 619-623, 1980.
- 9) Meichner RH, Riggio S, Manz HJ, Earll JM : Lymphocytic adenohypophysitis causing pituitary mass. *Neurology* 37 : 158-161, 1987.
- 10) Mgyar DM, Marshall JR : Pituitary tumor and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 132 : 739-750, 1978.
- 11) 森信太郎, 魚住 徹 : Functioning pituitary adenoma. 第2回下垂体 workshop, 1981, p. 103.
- 12) Parent AD, Cruse JM, Smith EE, Smith RR : Lymphocytic hypophysitis-autoimmune reaction? *Adv Biosci* 69 : 465-469, 1988.
- 13) Reusch JEB, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Rappe D, Gutierrez-Hartmann A : Preoperative diagnosis of lymphocytic hypophysitis (adenohypophysitis) unresponsive to short course dexamethasone : case report. *Neurosurgery* 30 : 268-272, 1992.
- 14) Rigg LA, Lein A, Yen SSC : Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 129 : 454-456, 1977.
- 15) Rjosk HK, Fahlbusch R, Werder K : Influence of pregnancies on prolactinomas. *Acta Endocrinol* 100 : 337-346, 1982.
- 16) Stelmach M, O'Day J : Rapid change in visual fields associated with suprasellar lymphocytic hypophysitis. *J Clin Neuroophthalmol* 11 : 19-24, 1991.

要 旨

ステロイド剤投与により急速な縮小を示した分娩後下垂体部腫瘍症例
—リンパ球性下垂体炎に対する非手術的治療の可能性に関して—

大熊 洋揮 真鍋 宏 鈴木 重晴

リンパ球性下垂体炎は下垂体前葉自体の炎症であることから、腫瘍が形成された場合も手術は避けるべきであるとの意見がみられるが、手術以外の治療法は確立されていない。今回本症が強く疑われ、ステロイド投与が著効を呈した症例を経験した。症例は25歳、女性で、分娩直後より視野・視力障害が出現し、CT, MRIで下垂体部腫瘍が認められた。リンパ球性下垂体炎を疑い prednisolone 60 mg/日の投与を開始したところ、急速に視力・視野の改善がみられ、2週間後には正常化した。画像上も1週間後には明らかな縮小がみられた。本症例よりリンパ球性下垂体炎における腫瘍形成に対し、ステロイド投与は試みる価値のある方法と考えた。

脳外誌 4 : 564-569, 1995