汎下垂体機能低下症を呈した中枢神経サルコイドーシスの1例

小野紘貴¹⁾, 杉野圭史¹⁾, 渡邊菜摘²⁾, 安藤真弘¹⁾, 蛇澤 晶³⁾, 坪井永保¹⁾

【要旨】

症例は78歳、女性。X年1月下旬から著明な全身倦怠感、食欲不振が出現し当院消化器科を受診。胸部-骨盤造影CTで肺門、縦隔リンパ節の腫大を認め当科へ紹介となった。気管支鏡検査を施行し、気管支肺泡洗浄でリンパ球比率46.4%およびCD4/8比4.7と上昇を認めた。#4Rリンパ節からの生検で非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を認めた。頭部MRI検査で下垂体柄の腫大を認め、内分泌学的検査でLH、FSH、TRH、ACTHといった下垂体前葉ホルモンの低下を認めた。ガリウムシンチグラフィで両側肺門部、縦隔リンパ節、両側涙腺および耳下腺に対称性の集積を認めた。以上から下垂体機能低下症を合併した全身性サルコイドーシスと診断しX年2月よりPSL 60 mg/日の内服を開始した。また尿崩症の合併に対しデスマプレシン点鼻を併用した。治療開始後、食欲不振、全身倦怠感は消失し同年2月のCT検査では両側肺門、縦隔リンパ節腫大は消失し多尿も改善を認めた。

[日サ会誌 2021; 41: 86-90]

キーワード：神経サルコイドーシス、汎下垂体機能低下症、尿崩症

A case of neurosarcoidosis with panhypopituitarism

Hirotaka Ono¹⁾, Keishi Sugino¹⁾, Natumi Watanabe²⁾, Masahiro Ando¹⁾, Akira Hebisawa³⁾, Eiyasu Tuboi¹⁾

Keywords: neurosarcoidosis, panhypopituitarism, diabetes insipidus

はじめに

サルコイドーシス（以下、サ症）は原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。主に肺、眼、皮膚に病変を生じることが多いと知られている¹⁾。サ症のうち神経病変を呈した症例は5~13%と報告され¹⁻³⁾、その中でも視床・下垂体病変は約3%と報告⁴⁾されている比較的稀な合併症である。今回我々は汎下垂体機能低下症を合併した中枢神経サ症1例を経験したため報告する。

症例呈示

●症例：78歳、女性。
●主訴：食欲不振、全身倦怠感。
●既往歴：2型糖尿病、高血圧症、脂質異常症。
●喫煙歴：なし。
●現病歴：X年1月より微熱、食欲不振、全身倦怠感、口渇、多飲多尿が出現し近医を受診。原因検索目的に当院消化器内科へ紹介となり上部消化管検査を施行するも異常所見を認めず。胸腹部CT検査で縦隔リンパ節腫大を指摘され当科へ紹介となった。

●入院時現症：身長147.2 cm、体重60.3 kg、BMI 27.8 kg/m²、体温36.5℃、血圧144/90 mmHg、脈拍86回/分・整、呼吸数15回/分、SpO₂ 98%（室内気）、口腔粘膜乾燥あり、表在リンパ節触知せず、皮疹なし、肺音清・ラ音聴取せず、心音純・不整なし、神経学的異常所見なし。尿量5200 mL/日。下腿浮腫なし。顔面や眼瞼の浮腫といった粘液水腫を示唆する所見を認めず。

●検査所見（Table 1）：軽度CRP上昇を認めた。腫瘍マーカーは正常範囲内であった。可溶性IL-2受容体（sIL-2R）は507 U/mLと軽度上昇を認めたが、ACE、リゾチームは正常範囲内であった。

●胸部X線検査：肺野に明らかな異常所見を認めなかった。

●胸部～骨盤造影CT：両側肺門部リンパ節、#4Rリンパ節、#4Lリンパ節の病的腫大を認めた。肺野には特記すべき異常所見は認めなかった。また腹部リンパ節の病的腫大や肝脾腫は認めなかった（Figure 1a）。

●頭部MRI：T1強調像で下垂体後葉の高信号消失、造影MRI検査で造影効果を伴う下垂体の腫脹を認めた（Figure

1) 一般財団法人慈山会医学研究所付属坪井病院 呼吸器内科

2) 公立大学法人福島県立医科大学 呼吸器内科学講座

3) 地方独立行政法人総合病院国保旭中央病院 臨床病理科

著者連絡先：小野紘貴（おの ひろたか）

〒963-0197 福島県郡山市安積町長久保1丁目10番地
13

Email: honoivanhoe@yahoo.co.jp

1) Department of Respiratory Medicine, Tuboi Hospital, Koriyama city, Fukushima, Japan

2) Department of Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

3) Department of Pathology, Asahi General Hospital, Chiba, Japan

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1. 検査所見

Hematology		Serology		Endocrinology	
WBC	7100/ μ L	CRP	3.7 mg/dL	TSH	0.017 μ IU/mL
Neut	77.1 %	IgG	1115 mg/dL	FT ₄	0.66 ng/dL
Lymph	13.2 %	IgG4	327.0 mg/dL	FT ₃	1.58 pg/dL
Mono	6.4 %	IgA	303 mg/dL	ACTH	2.4 pg/mL
Eosino	0.3 %	IgM	342 mg/dL	Cortisol	0.6 μ g/dL
RBC	423×10^4 /mm ³	KL-6	378 U/mL	LH	<0.1 mIU/mL
Hb	12.6 g/dL	SP-A	66.1 ng/mL	FSH	0.6 mIU/mL
HCT	37.6 %	SP-D	75.4 ng/mL	PRL	34.1 ng/mL
Plt	33.9×10^4 /mm ³	ANA	<40 fold	ADH	0.6 pg/mL
Biochemistry		RF		Urinalysis	
TP	6.5 g/dL	CCP-Ab	<0.5 IU/L	specific gravity	1.01
ALB	3.1 g/dL	DNA-Ab	1.8 U/mL	osmotic pressure	162 mOsm/L
AST	23 IU/L	U1RNP-Ab	0.8 U/mL	pH	7.0
ALT	18 IU/L	SSA-Ab	<0.5 U/mL	sugar	(-)
LDH	256 IU/L	SSB-Ab	<0.5 U/mL	protein	(-)
ALP	127 IU/L	Scl70-Ab	<0.6 U/mL	blood	(-)
T-bil	0.4 mg/dL	Centromere-Ab	<0.5 index	Blood gas analysis (room air)	
γ -GTP	12 IU/L	ARS-Ab	<5.0 index	pH	7.54
BUN	9.0 mg/dL	RR3-ANCA	<0.5 U/mL	pCO ₂	32.9 Torr
Cre	0.61 mg/dL	MPO-ANCA	<0.5 U/mL	pO ₂	82.6 Torr
CK	196 IU/mL	Tumor marker		HCO ₃ ⁻	25.9 mmol/L
Na	141 mEq/L	CEA	2.7 ng/ μ L	BE	3.2 mmol/L
Cl	4.1 mEq/L	SCC	0.6 ng/mL		
Ca	9.1 mg/dL	ProGRP	32.0 pg/mL		
Glucose	122 mg/dL	CA19-9	4.0 U/mL		
Osmotic pressure	281 mOsm/L	可溶性IL-2R	507.0 U/mL		
ACE	10.3 U/L				
Lysozyme	5.4 μ g/mL

Figure 1. 胸部造影CT

- (a) 入院時の胸部造影CT：両側肺門部リンパ節，#4Rリンパ節，#4Lリンパ節の病的腫大を認めた。肺野には特記すべき異常所見は認めなかった。また腹部リンパ節の腫大や肝脾腫は認めなかった。
- (b) 治療5ヵ月後の造影CT：両側肺門，縦隔リンパ節は縮小を認めた。

2a, b).

●ガリウムシンチグラフィ：両側耳下腺，涙腺への集積を認める。縦隔肺門リンパ節への集積はごく軽度認めた。

●心電図：洞調律 心拍数84回/分。

●心臓超音波検査：左室駆出率62%，心室中隔の菲薄化なし，壁運動異常認めず。

●入院後経過：画像所見や経過から悪性リンパ腫，縦隔型肺癌，サ症などを鑑別に挙げ，気管支鏡検査を施行した。気管支粘膜には網目状毛細血管拡張は認めなかった。気管

支肺泡洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) では総細胞数上昇 (1.69×10^5 /mL) とリンパ球比率の上昇 (46.4%) を認め，CD4/8比4.7と軽度上昇を認めた。#4Rリンパ節から経気管支針生検を施行し非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫 (Figure 3) の所見が得られた。全身検索として施行した頭部MRI検査で下垂体腫大を認めた。血液検査では下垂体前葉ホルモンである副腎皮質刺激ホルモン (adenocorticotrophic hormone: ACTH)，甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH)，性腺刺激ホルモン (luteiniz-

Figure 2. 頭部MRI

- (a) 入院時の頭部MRI (T1強調画像) : T1強調画像で下垂体後葉の高信号消失を認める (矢印).
 (b) 入院時の頭部造影MRI : 下垂体および下垂体柄の腫大を認める (矢印).

Figure 3. #4Rリンパ節から超音波経気管支鏡下針生検で採取した病理組織学的所見
 豊富な細胞質を有する類上皮細胞および組織球の集簇 (肉芽腫) を認める。肉芽腫は壊死を伴っていない。

ing hormone/follicle stimulating hormone: LH/FSH) は低下を認めた。血中コルチゾールも著明な低下を認め、続発性副腎不全と考えられた。尿中浸透圧は162 mOsm/Lと低下し、抗利尿ホルモン (Antidiuretic hormone: ADH) は検出感度以下であった。組織学的所見、sIL-2Rの上昇、BALでのリンパ球比率およびCD4/8比の上昇から、中枢性尿崩症、汎下垂体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 (Figure 4) : X年2月よりプレドニゾロン (PSL) 60 mg/日の投与を開始した。また中枢性尿崩症に対してデスマプレシン (DDAVP) 2.5 μ g/日の投与を開始したが、多尿症状の改善が乏しく5 μ g/日まで増量し、尿浸透圧上昇と尿量減少が得られた。中枢性甲状腺機能低下症に対してはステロイド投与開始1週間後からレボチロキシン100 μ g/日で投与を開始した。PSLを1ヵ月毎に10 mg

ずつ漸減したところ、PSL 40 mg/日まで減量したところで再度尿量の増加と尿浸透圧低下を認めた。免疫抑制薬としてシクロスポリンの追加に加え、DDAVP 10 μ g/日まで増量を行い尿量減少、尿浸透圧上昇が得られた。その後も1ヵ月ごとにPSL 10 mgずつ漸減を行い、PSL 20 mg/日まで漸減したところで退院とした。退院前に施行した胸部CT検査で縦隔リンパ節の縮小を認めた (Figure 1b)、頭部MRI検査では下垂体腫大は改善が得られていたが、下垂体後葉の高信号消失は回復しなかった (Figure 5a, b)。その後外来でPSL漸減を行い、現在PSL 10 mg、シクロスポリン150 mg/日の治療で病勢コントロールは得られているが、TSH、ADHは回復を認めず、下垂体機能の改善は得られなかった。

考察

本症例は臨床症状として発熱、口渇、多尿、特徴的検査所見として縦隔、肺門リンパ節腫脹とガリウムシンチグラフィでの集積亢進、BALでのCD4/8比上昇、病理学的に非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を認めることから、サ症診断基準2015の組織診断群の基準を満たした。サ症の中枢神経病変は、脳神経、視床下部、下垂体が好発部位とされ⁵⁾、全サルコイドーシスの1~2%で中枢性尿崩症がみられる⁶⁾。その機序は視床下部-下垂体系の肉芽腫により下垂体が圧迫されることによるADH分泌障害あるいは輸送経路の障害によると考えられる⁷⁾。中枢性尿崩症を来すことにより、本症例でみられた口渇、多飲・多尿が出現することとなる。治療の1次治療はステロイドとされる。治療効果判定の期間について一定の見解はないが、メチルプレドニゾロン0.5 m~1 mg/kgの治療を4~8週間施行し、その後病勢をみて漸減することが一般的とされる。ステロイドによる治療で効果が不十分な時や、ステロイド減量中に再燃が認められた場合などでは、2次治療として免疫抑制薬の使用を検討する。ステロイド単独投与による治療に比し

Figure 4. 治療経過

Figure 5. 頭部MRI

- (a) 治療5ヵ月後の頭部MRI (T1経強調像) : T1強調像で下垂体後葉の高信号消失は回復せず。
 (b) 治療5ヵ月後の頭部造影MRI : 下垂体柄および下垂体は縮小がみられた (矢印)。

て、免疫抑制薬併用は治療への反応性がより高いとの報告があり、再発難治例、脳実質型のような高リスク例などにおいては、早期から積極的に2次治療を行うことを検討しても良いとされる⁸⁻¹⁰⁾。免疫抑制薬としては、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリン、シクロフォスファミドが使用されることが多い¹¹⁻¹³⁾。本症例は高齢であったためステロイド単独で治療を開始したが、漸減中に再燃したため当院での使用経験が多いシクロスポリンを追加した。PSL 40 mg投与下での再燃であり、治療開始時からの免疫抑制薬の併用も選択肢であったと考える。下垂体機能についてはステロイド治療では改善しない例も多く報告されている。Anthonyらは視床・下垂体機能の低下を認めた神経サ症46症例の検討¹⁴⁾で、ステロイドによる治療を必要とした43例において、視床・下垂体機能の改善は5例のみであったと述べている。またTabuenaらはサ症によって発症した4例の中枢性尿崩症を8年間経過観察し、治療により画像上の改善が得られたものの、DDAVPの減量が可能であったのは4例中1例のみであったと報告している⁷⁾。その他、中枢性尿崩症を来した中枢神経サ症では、ステロイド治療により肉芽腫の縮小は認められても尿崩症や下垂体機能不全は残存しており、ホルモン補充療法の継続が必要になっている^{15,16)}。神経系では他の臓器に比して、不可逆的な変化が短期間で生じやすく、下垂体・視床下部でも内分泌細胞が肉芽腫により不可逆性の機能低下を来していると考えられ、早期治療が重要である^{17,18)}。杉山らの報告では尿崩症を合併したサ症27例の検討で、症状出現から1ヵ月以内にステロイド治療が開始された5例中3例が尿崩症の寛解が得られたと報告している⁶⁾。しかし本症例では、発症1ヵ月以内にステロイド治療を開始したが、下垂体機能の改善は得られなかった。既報でも1ヵ月以内に治療介入を行っても尿崩症改善を認めない症例もあり下垂体機能低下は治療抵抗性である可能性が高いと考えられる⁶⁾。ステロイド、免疫抑制薬による治療以外に近年、難治性神経サ症に対してTNF- α 阻害薬の有効性と安全性を示す後方視的観察研究があるが、少数例での報告であり、今後の症例集積が待たれる¹⁹⁾。中枢神経サ症は稀な病態ではあるが、早期治療により改善が得られる症例もあるため、本疾患を鑑別にいれた診断、治療を行う必要がある。

引用文献

- 1) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372-9.
- 2) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board

- of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Med* 1999; 160: 736-55.
- 3) Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med* 2012; 41: e331-48.
- 4) Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis-diagnosis and management. *QJM* 1999; 92: 103-17.
- 5) 河口知允, 古山和人, 綿屋 洋, 他. 尿崩症を合併したサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 345-9.
- 6) 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: 105-9.
- 7) Tabuena PR, Nagai S, Handa T, et al. Diabetes insipidus from neuro-sarcoidosis: Long-term follow-up for more than eight years. *Intern Med* 2004; 43: 960-6.
- 8) Segal BM. Neurosarcoidosis diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 307-13.
- 9) Lacomis D. Neurosarcoidosis. *Curr Neuroparmacol* 2011; 9: 429-36.
- 10) Scott TF, Yandora K, Valeri A, et al. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. *Arch Neurol* 2007; 64: 691-6.
- 11) Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 492-504.
- 12) Segal BM. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 307-13.
- 13) Schwendimann RN, Harris MK, Elliott DG, et al. Neurosarcoidosis: clinical features, diagnosis, and management. *Am J Ther* 2013; 20: 292-9.
- 14) Anthony J, Esper GJ, Ioachimescu A. Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with vision loss and hypopituitarism: case series and literature review. *Pituitary* 2016; 19: 19-29.
- 15) 島岡雄一, 田島俊児, 古塩奈央, 他. 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. *日呼吸会誌* 2008; 46: 814-9.
- 16) 浅野真理子, 佐藤一洋, 竹田正秀, 他. 中枢神経病変により多彩な症状をきたしたサルコイドーシスの一例. *Akita J Med* 2017; 44: 155-61.
- 17) Bihan H, Christozova V, Dumas JL, et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestation of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 259-68.
- 18) 西山和利, 作田 学. 難治性疾患としてのサルコイドーシスの神経・筋病変. *日サ会誌* 2007; 27: 37-42.
- 19) Riancho-Zarrabeitia L, Delgado-Alvarado M, Riancho J, et al. Anti-TNF- α therapy in the management of severe neurosarcoidosis: a report of five cases from a single centre and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 275-84.