

尿崩症と視床下部－下垂体－性腺系の機能異常を呈したサルコイドーシスの1例

森本耕三, 坂本 徹, 神宮浩之, 安藤常浩, 生島壮一郎, 折津 愈

【要旨】

症例は43歳女性。口渇, 多飲, 多尿, 無月経を主訴に日本赤十字社医療センター受診。胸部単純X線所見, 胸部CT所見, ぶどう膜炎, 血清ACE値上昇, ガリウムシンチグラフィ所見などからサルコイドーシスと診断した。同時に水制限試験/バソプレッシン負荷試験にて中枢性尿崩症と診断し, 頭部MRI上Gd-GTPAにて造影される下垂体腫大を認めたことからサルコイドーシスによる尿崩症と考えた。前葉ホルモン負荷試験では視床下部－下垂体－性腺系の遅延反応を認めた。ステロイド治療により, 月経は正常に復し下垂体の腫大は軽快したが, 尿崩症の改善は得られなかった。臨床経過からはサルコイドーシスによる視床下部障害があるものと考えた。サルコイドーシスによる尿崩症に対してステロイド治療は可及的速やかに投与すべきと考えるが, 臨床的に改善が得られていない症例も多いため, 無効と判断した例には漫然と使用しない方針が現実的と考えられた。無効例に対する代替治療は今後の課題である。

[日サ会誌 2007; 27: 43-47]

キーワード: 尿崩症, 性腺機能低下, 神経サルコイドーシス

A Case of Sarcoidosis with Diabetes Insipidus and Hypogonadism

Kozo Morimoto, Tetsu Sakamoto, Hiroyuki Kamiya, Tsunehiro Ando, Souichiro Ikushima, Masaru Oritsu

【ABSTRACT】

A 43-year-old woman was admitted to Japanese Red Cross Medical Center complaining of dry mouth, polyposia, excessive urination, and amenorrhea. Based on chest x-ray and chest CT, granulomatous uveitis, elevation of serum angiotensin converting enzyme (ACE), and Gallium scintigraphy, we diagnosed her sarcoidosis. The urine/blood osmolarity ratio was elevated less than 1 by a water deprivation test and increased after the injection of vasopressin. A brain MRI study showed enlarged pituitarium enhanced by Gd-GTPA. Endocrinological tests revealed decreased function of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. Steroid therapy improved amenorrhea and the enlarged pituitarium, but couldn't improve the diabetes insipidus (DI). We concluded that we should use steroid for DI patients caused by neurosarcoidosis as soon as possible, but not continue it for long when it is not effective.

[JJSOG 2007; 27: 43-47]

keywords ; Diabetes insipidus, Hypogonadism, Neurosarcoidosis

日本赤十字社医療センター呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

著者連絡先: 森本耕三

〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22
日本赤十字社医療センター呼吸器内科
TEL : 03-3400-1311
FAX : 03-3409-1604
E-mail : aquablueblue@yahoo.co.jp

はじめに

サルコイドーシス（サ症）はあらゆる臓器を侵すことから多彩な臨床症状を呈する。下垂体病変を伴ったときに呈する尿崩症もその一つとして知られているが、下垂体前葉ホルモン異常が検索されることは稀と思われる。今回我々は尿崩症とともに視床下部—下垂体—性腺系の機能異常の存在が示唆された症例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症例提示

- 患者：43歳，女性
- 主訴：口渇，多飲，多尿，無月経
- 既往歴：ぶどう膜炎
- 家族歴：特記事項なし
- 喫煙歴：10本／日を5年（30歳代で禁煙）
- 出身地：東京
- 現病歴：2005年2月に霧視，結膜の充血あり近医にてぶどう膜炎と診断される。3月より耳鳴り，頭痛があり大学病院にてサルコイドーシスと臨床診断されたが，症状は自然軽快した。6月を最後に現在まで月経は認められていない。8月から口渇，多飲，多尿が生じ，症状の改善なく精査を希望され11月に当院受診される。
- 入院時現症：身長155.7cm，体重44.7kg，意識清明，血圧110/68mmHg，脈拍72/分・整，体温37.0℃，表在リンパ節は触知せず，神経学的所見にも異常は認められなかった。一日の尿量は5Lを越えていた。

●入院時検査所見（Table 1）：白血球，CRPの上昇を認めず，GPTの軽度上昇はあったが，腎機能に問題無く，低カリウム，高カルシウム血症などの電解質異常は認めなかった。血清ACEが36.9IU/L/37℃（～21.4）と上昇を認めた。ツベルクリン反応は陰性であった。内分泌検査ではADHが0.24pg/mlと低値を示したが，LH，FSH，PRLを含むホルモン検査は正常範囲内であった。尿検査では比重が1.002と低く，尿浸透圧も68 mOsm/kg H₂Oと明らかに低値であった。髄液検査では低髄圧とわずかな細胞数の増加を認めるのみで，蛋白やACEの上昇，糖の低下は認めなかった。X線写真（Figure 1）では両側肺門部リンパ節の腫大，両肺野にはわずかに網状斑状陰影を認め，胸部CT（Figure 2）では縦隔および両側肺門部リンパ節の腫大と，肺野条件ではびまん性散在性に斑状網状陰影を認めた。ガリウムシンチグラフィでは両眼，両側耳下腺，縦隔肺門リンパ節に異常集積を認めた。

●臨床経過：本人の同意は得られなかったため，気管支鏡は施行しておらず，組織診断は得ていないが，以上の検査所見よりサルコイドーシスと臨床診断した。頭部MRIでは（Figure 3-A）T1強調像では正常にみられる下垂体後葉の高信号域が消失し，下垂体は長径で10mm大に腫大していたことからサルコイドーシスによる尿崩症を先ず考えたが，心因性多飲，ならびに腎性尿崩症との鑑別のために水制限試験ならびにバソプレッシンテストを施行した（Figure 4）。水制限テストでは5時間後においても，尿浸透圧は153mOsm/kg

Table 1. Laboratory data

Hematology		Serology		Endocrinology	
WBC	3500 /ul	CRP	0.03 mg/dl	ADH	0.24 pg/ml
Neut	67.6 %	IgG	1308 mg/dl	FT4	1.15 ng/dl
Lymph	13.9 %	IgA	216 mg/dl	TSH	2.13 μ U/ml
Eos	4.9 %	IgM	147 mg/dl	LH	2.5 mIU/ml
RBC	410 × 10 ⁴ /μ L	ANA	(-)	FSH	6.1 mIU/ml
Hb	12.6 g/dl	anti-SS-A/Ro Ab	(-)	Estradiol	139 pg/ml]
Plt	24.7 × 10 ⁴ /μ l	anti-SS-B/La Ab	(-)	PRL	10.0 ng/ml
		OSM-S	290 mOsm/kg H ₂ O	GH	0.57 ng/ml
		KL-6	358 U/ml	ACTH	15 pg/ml
Biochemistry		PPD skin test	negative	Urinalysis	
TP	7.1 g/dl	Cerebrospinal fluid		OSM-U	68 mOsm/kg H ₂ O
Alb	4.3 g/dl	Opening pressure	25mmH ₂ O	SG	1.002
AST	39 IU/l	PH	7.6	pH	6.5
ALT	52 IU/l	SG	1.005	Prot	(-)
LDH	184 U/l	cell	14/3	Glu	(-)
BUN	6 mg/dl	TP	69 mg/dl	Ket	(-)
Cr	0.75 mg/dl	Glucose	58 mg/dl	OB	(-)
Na	140 mEq/l	LDH	20 IU/L	Uro	(±)
K	4.9 mEq/l	ACE	0.4 IU/l	RBC	1-4/HPF
Ca	9.9 mg/dl			WBC	1-4/HPF
ACE	36.9 IU/L/37℃			CCR	108.3 ml/min

H₂O以下と血清浸透圧 (304mOsm/kgH₂O) を上回ることはなく尿崩症の所見を示し、バソプレッシン投与にて尿量の減少と尿浸透圧 (529mOsm/kgH₂O) の著明な上昇を認めた。従ってADH分泌低下に基づく中枢性尿崩症と診断しバソプレッシン投与を継続したところ5,000から7,000mlあった尿量は2,000から3,000ml程度へ減量した。無月経や体重減少などの多様な所見を認めたことから、ホルモン基礎値には明らかな異常は認められなかったが、下垂体-性腺系の機能異常を含め視床下部下垂体前葉機能を調べる必要があると考え4者負荷試験を施行した (Figure 5)。視床下部-下垂体-性腺系の検索のため行ったLH-RH負荷による血中LH、FSHの反応は遅延反応を示した。プロラクチン、TSH、ACTH、GHには明らかな障害はなかった。婦人

科診察では子宮、卵巣に器質的な異常は認めずLH-RH試験において遅延反応パターンであり、LHの基礎値が若干低値を示していることから視床下部性 (第1度) 無月経と診断した。原因としては体重減少や、ストレスが関与しているものも否定できないが、サルコイドーシスの関与を最も考えた。尿崩症を呈したサルコイドーシスに対して下垂体後葉機能回復を目的としてプレドニゾロン30mgを開始した。生理は開始後に正常に復したが、半年後のMRIでは、下垂体径は11mmから8mmに縮小したものの (Figure 3-B), T1強調像では後葉の高信号は消失したままであり病変が残存しているものと考えられた。臨床的にもバソプレッシンの使用回数は減らず、無効であると判断し現在ステロイドの減量を行っている。



Figure 1. Chest X-ray on admission demonstrated bilateral hilar lymphadenopathy and bilateral reticular infiltrates.



Figure 2. Chest HRCT showed bilateral hilar lymph node swelling and diffuse ground-glass opacities.

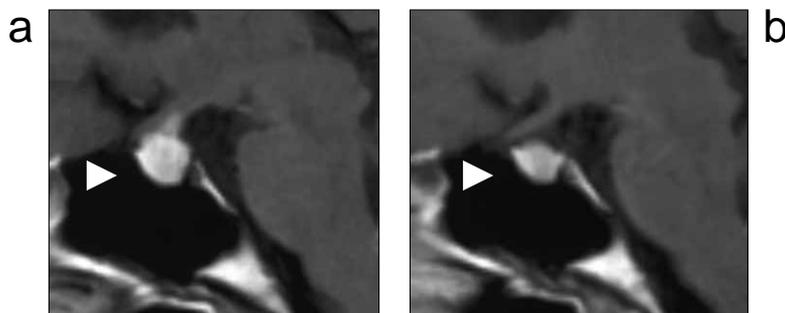


Figure 3. a): Brain MRI before steroid therapy revealed an enhancing suprascleral mass (11mm). b): Six months after initiation of steroid therapy, the mass became smaller than before (8mm).

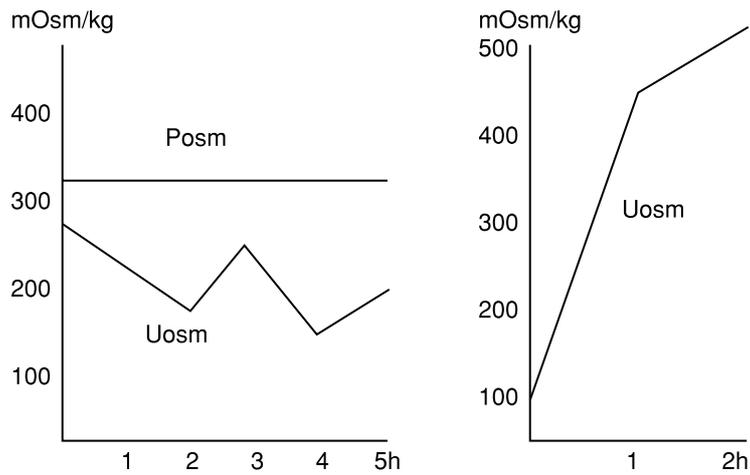


Figure 4. Water deprivation test and vasopressin test revealed central diabetes insipidus.

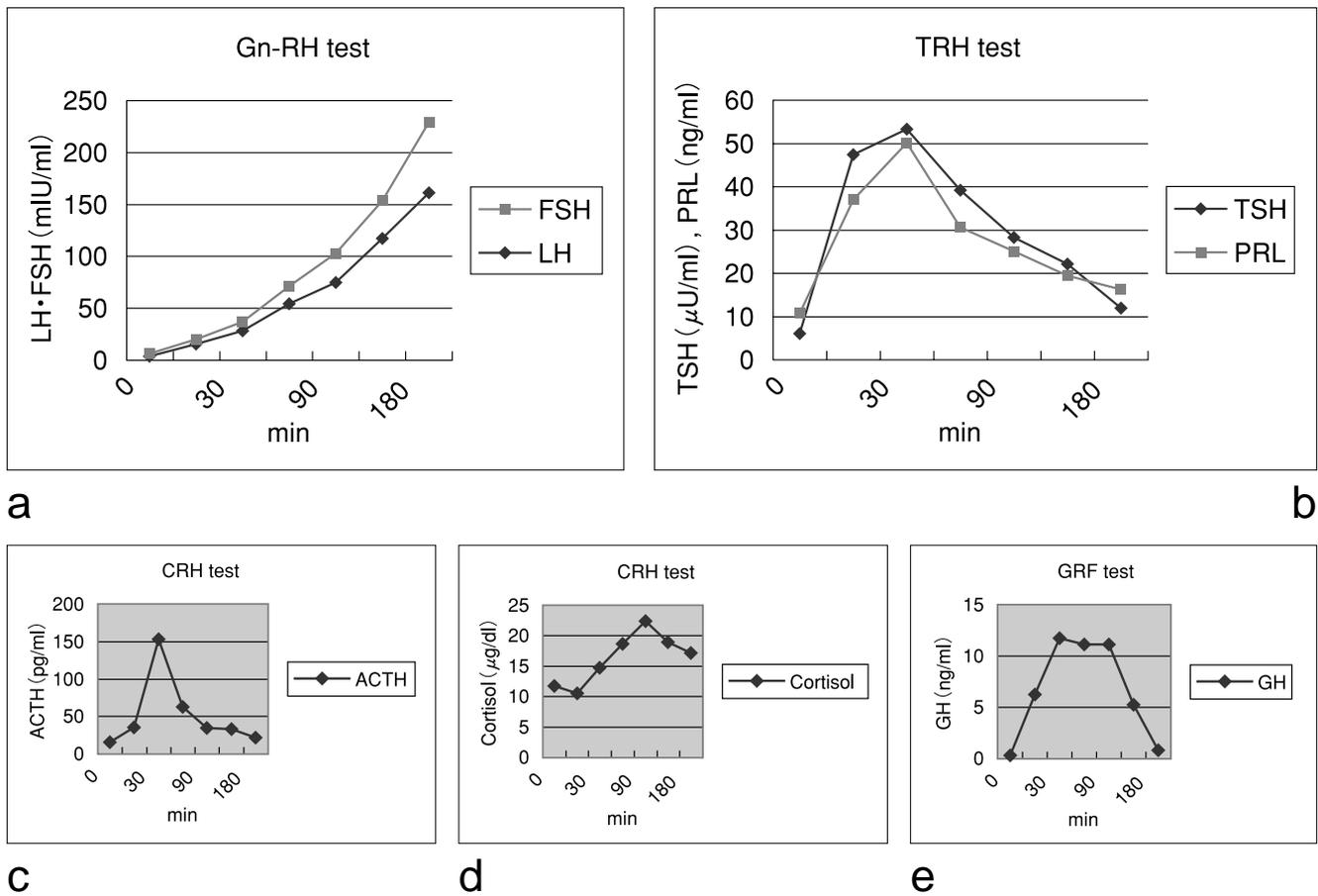


Figure 5. a) Gn-RH test revealed protracted reaction of LH and FSH. b) TRH test revealed normal reaction of TSH and PRL. c) d) CRH test revealed normal reaction of ACTH and Cortisol. e) GRF test revealed normal reaction of GH.

考察

サルコイドーシスの中枢神経障害に、尿崩症を合併する頻度は日本症例を含めて13-35%とされている^{1,2)}。1994年の肺外サルコイドーシスの全国集計では尿崩症を呈する症例は髄膜炎型病型と同じく若年者に多く、胸部単純X線写真ではstage1である傾向があり、また症状出現は経過中よりも症状出現により受診するものが多いことが示されている³⁾。本例は経過中、頭痛、尿量増多、無月経、など多彩な臨床症状を呈し尿崩症の診断とともに視床下部-下垂体系のホルモン障害を疑った症例である。

尿崩症に対する治療は2003年のサルコイドーシス治療に関する見解⁴⁾では脳、脊髄病変に対する治療に準ずるとされステロイド治療が一般的となっている。しかし本症例では無効であり、一般的にも尿崩症に対するステロイドの反応が悪いと認識される傾向にあると思われる^{5,6)}。中枢性尿崩症を呈したサルコイドーシスでステロイドに反応を示した症例は検索した範囲で服部らの報告⁷⁾を含め10例のみであった。この40年間に10例であるため、母数から考えればきわめて少ないと言える。臨床背景に一定の傾向はなかったが比較的若年者に多く認められた。また多彩な臨床症状を呈している症例も散見され、治療は比較的早期から開始されていた。このようなステロイド反応症例が存在することから、尿崩症に対するステロイド治療は早期に投与すべきだが、無効と判断した例には漫然と使用しない方針が現実的と考えられた。無効例に対する治療法は今後の課題である。

当症例では下垂体前葉ホルモン異常の可能性が示唆され、これまでもサルコイドーシスにおいて前葉系ホルモン障害を併発した症例が報告されている^{8,9)}。

日本文献例をまとめて8/20という報告もある²⁾。これらの報告ではその原因が視床下部に存在し、このような症例は従来認識されている以上に多いとされている。下垂体後葉ホルモンの産生は視床下部に依存していることからサルコイドーシスによる視床下部病変に起因する下垂体前葉ホルモン異常は合併し得る。尿崩症のような臨床症状の明らかな症例は原因検索が積極的に行われても、視床下部-下垂体前葉機能異常を検索する機会には現実的には少なかったものと思われる。サルコイドーシスが両者を障害する可能性を考慮し、積極的に検索し、症例を集積していく必要があると思われる。

結語

尿崩症と視床下部-下垂体系ホルモン異常を合併したサルコイドーシスを報告した。視床下部-下垂体系ホルモン異常は症状が明らかでない場合、見逃される可能性がある。明らかな症状がない場合でも尿崩症を

合併したサルコイドーシス症例では積極的な検索が必要であると思われる。ステロイド治療は早期に使用し無効例には漫然と使用しないのが現実的と考えられた。

本稿の要旨は第163回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会関東支部会（2006年6月17日／東京）において発表した。

引用文献

- 1) 松井泰夫, 榎本英寿, 大内田昭二: 7 神経系病変. 第1章 各科領域からみたサルコイドーシス 第3部 サルコイドーシスとは. サルコイドーシス. 日本サルコイドーシス研究協議会編: 東京大学出版会, 東京, 1979; 125-147.
- 2) 渡辺文治, 石丸忠彦, 宇佐利隆, 他: 尿崩症と視床下部下垂体機能障害を合併したサルコイドーシスの1例. ホルモンと臨床 1982; 30: 87-93.
- 3) 立花暉夫: サルコイドーシスの全国臨床統計. 日本臨牀1994; 52:1508-1515.
- 4) 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会他編: サルコイドーシスの治療に関する見解2003. 日サ会誌 2003; 23: 105-114.
- 5) 室 隆雄, 島田幸彦, 三上理一郎: 14. 筋肉病変. 第1章 各科領域からみたサルコイドーシス. 第3部 サルコイドーシスとは. サルコイドーシス. 日本サルコイドーシス研究協議会編: 東京大学出版会, 東京, 1979; 195-206.
- 6) 飯島福生, 福井順一, 滝 滋彦, 他: ステロイド治療により尿崩症と乳汁漏の寛解をみたサルコイドーシスの1例. 日胸疾会誌 1980; 18: 458-463.
- 7) 服部剛弘, 橋本由香子, 松岡 亮: 尿崩症・下垂体腫瘍を認めたサルコイドーシスの1例. 日内会誌 2001; 90:326-328
- 8) 福田莞爾, 難波 学, 川瀬一郎, 他: 尿崩症をはじめとする視床下部・下垂体系内分泌異常を伴い全身に多彩な病像を呈したサルコイドーシスの1症例. 日胸疾会誌 1985; 23: 230-236.
- 9) 東田修二, 赤川志のぶ, 三浦寧子, 他: 尿崩症, 下垂体前葉機能障害と中枢性肺胞低換気を合併したサルコイドーシスの1例. 日内会誌 1989; 78:374-378.

