

症例報告

Pattern reversal VEPにて視神経炎が示唆された リンパ球性下垂体炎の1例

斎藤 聡* 森 千晃 當間圭一郎
久堀 保 西中 和人 宇高不可思

要旨：視力低下と汎下垂体機能低下をみとめ、造影MRIにて下垂体および下垂体柄に腫脹と異常濃染がみられたことから、リンパ球性下垂体炎(LYH)と考えられた一例を経験した。本例では視力低下に加え、Pattern reversal VEPにてP₁₀₀頂点潜時の左右差と振幅の低下をみとめた。潜時の延長に比べ振幅の低下が重度であったため、多発性硬化症などでみられる自己免疫性の脱髄性視神経炎は否定的であり、下垂体炎が視神経まで波及し、視力障害が生じたと考えられた。副腎皮質ステロイド薬にて視力は回復し、VEPの異常も消失した。LYHでは視神経病変の評価にVEPが有用である可能性が示された。

(臨床神経 2011;51:27-31)

Key words：視覚誘発電位, P₁₀₀, 潜時, リンパ球性下垂体炎, 視神経炎

はじめに

自己免疫学的機序にて発症するリンパ球性下垂体炎(Lymphocytic hypophysitis: LYH)は、1)前葉機能の低下を主徴とするリンパ球性下垂体前葉炎、2)尿崩症を呈するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎、3)前葉、後葉、両者におよぶ広範な炎症によって汎下垂体機能低下をきたすリンパ球性汎下垂体炎に大別される¹⁾。頭痛や乳汁分泌、多尿等を契機に診断される事が多いが、視力障害にて発症する事も少なくない^{1)~4)}。その多くは腫脹した下垂体が視交叉を圧迫し生じる両耳側半盲であるが¹⁾³⁾、これまでに視神経炎をともなったLYHが報告されている^{5)~7)}。しかしながら、LYHに合併する視神経炎についての病理学的な解析や、電気生理学的な検討は未だなされていない。

今回われわれは、視力低下と汎下垂体機能低下をみとめ、造影MRIにて下垂体および下垂体柄に腫脹と異常濃染がみられたことから、LYHと考えられた一例を経験した。視覚誘発電位(Visual evoked potentials: VEP)にてP₁₀₀頂点潜時の延長と著明な振幅低下をみとめたが、われわれがしらべえたかぎりこれまで同様の報告はなく、LYHに合併する視神経炎の病態を検討する上で、貴重と考えられたため報告する。

症 例

患者：30歳、男性

主訴：視力低下

既往歴、家族歴：特記事項なし。

嗜好：ビール1L/日、たばこ20本/日。

現病歴：2009年7月中旬、右眼の視力低下を自覚した。第7病日から左眼でも視力低下が出現し、同時期より意欲の減退や勃起障害がみられるようになった。第9病日当院を受診、入院した。

身体所見：身長177.8cm、体重89.6kg、体温36.9度、血圧119/76mmHg、脈拍86回/分。理学所見に異常はなかった。

神経学的所見：意識清明。高次脳機能障害なし。瞳孔は正円同大(3.0mm/3.0mm)であったが、対光反射は両眼ともに緩慢で、輻輳反射はみられなかった。視力は右眼0.01(矯正不能)、左眼0.04(矯正視力0.2)であった。視野検査にて右眼は測定不能、左眼で求心性視野狭窄をみとめた。眼球運動、眼底所見に異常はなく、その他の脳神経、四肢の運動機能、感覚機能、深部腱反射は正常で、髄膜刺激徴候は陰性であった。

検査所見：血液検査で白血球の軽度増多(9,900/uL)と赤沈の軽度亢進(16mm/h)をみとめたが、CRPは正常であった。電解質、肝機能、腎機能は正常であった。血清補体価(CH50)が軽度高値であったが(56.0/mL)、C3c、C4は正常であった。リウマチ因子、抗核抗体、抗ds-DNA抗体、抗ss-DNA抗体、抗RNP抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCAなどの膠原病関連抗体は陰性で、TPHA、RPR、抗HIV抗体、抗トキソプラズマ抗体、β-Dグルカン、QuantiFERON® TB-2Gなどの感染症関連検査もすべて陰性であった。可溶性IL-2受容体、ACE、リゾチームは正常であった。内分泌関連

*Corresponding author: 住友病院神経内科〔〒530-0005 大阪市北区中之島5-3-20〕

住友病院神経内科

(受付日：2010年5月15日)

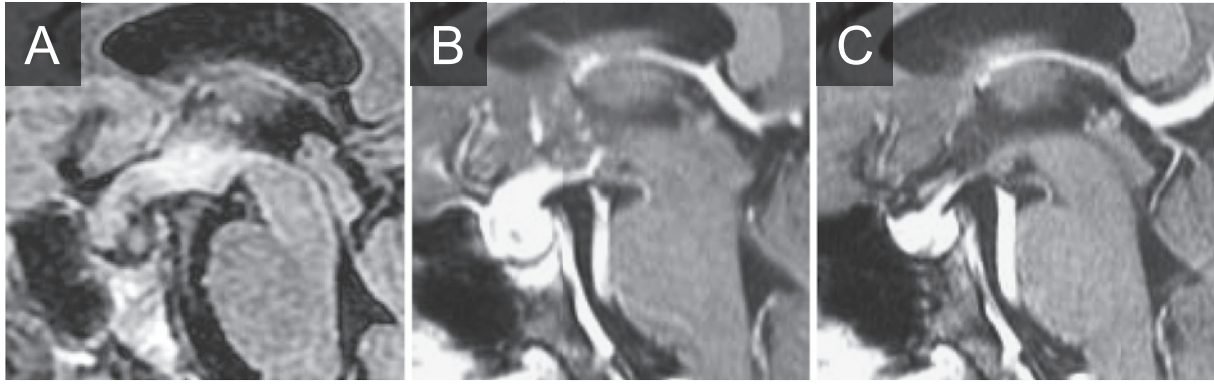


Fig. 1 Brain MRI (Sagittal, 1.5T).

A: Day10. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image (TR 8,002ms, TE 146ms).

B: Day10. Gadolinium enhanced T₁-weighted image with fat suppression (TR 11.77ms, TE 5.68ms).

C: Day197. Gadolinium enhanced T₁-weighted image with fat suppression (TR 11.82ms, TE 5.68ms).

FLAIR image illustrated a high intensity lesion in the thickened pituitary stalk (A). The enlarged pituitary and infundibulum were markedly enhanced after the administration of Gadolinium-DTPA (B). These signal changes had disappeared after the treatment of methylprednisolone pulse therapy (C).

では、甲状腺機能低下 (TSH 0.12uIU/mL : 正常値 0.49~4.67 uIU/mL, fT₃ 2.1pg/mL : 正常値 1.5~3.5pg/mL, fT₄ 0.5ng/dL : 正常値 0.7~1.9ng/dL), 副腎皮質機能低下 (ACTH 11.9 pg/mL : 正常値 7.2~63.3pg/mL, コルチゾール 2.0ug/dL : 正常値 4.0~18.3ug/dL), 性腺機能低下 (LH 0.69mIU/mL : 正常値 1.22~7.05mIU/mL, FSH 1.45mIU/mL : 正常値 2.00~8.03mIU/mL) をみとめた。GH (1.24ng/mL), IGF-1 (234ng/mL) は正常であったが、プロラクチンは高値であった (33.85 ng/mL : 正常値 3.58~12.78ng/mL)。ADH (0.8pg/mL), 血漿浸透圧 (279mOsm/kg), 尿浸透圧 (242mOsm/kg) は正常であった。髄液検査では、初圧は 190mmH₂O で、単核球優位の細胞増多をみとめた (369/uL, 単核球 : 90%)。糖は正常で、蛋白 (63.6mg/dL), IgG-index (1.29) が高値であった。ミエリン塩基性蛋白 (MBP) は陰性であったが、オリゴクローナルバンド (OCB) が陽性であった。血液、髄液の培養検査はいずれも陰性であった。頭部 MRI では下垂体および下垂体柄の腫大とともに著明な造影効果をもとめた (Fig. 1-A, B)。T₁強調像では下垂体後葉の高信号が消失していた。大脳皮質や深部白質など、その他の部位で異常はみられなかった。図形反転刺激視覚誘発電位 (Pattern reversal VEP) では波形の乱れと振幅の低下をみとめた。右眼刺激時の P₁₀₀ 頂点潜時は延長し、有意な左右差がみられた (右潜時 115.5ms, 左潜時 98.7 ms. 正常潜時 < 109.4ms, 左右潜時差の正常上限 < 10.0ms. Fig. 2-A, B)。網膜電図, 心電図, 軀幹造影 CT は正常であった。

入院後経過 (Fig. 3) : 画像所見より LYH の可能性を考え、第 11 病日よりステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1 g×3日) を 3クールおこない、その後 prednisolone 1mg/kg を投与した。第 12 病日から一日尿量が 6~10L に増加したため、デスマプレッシンを開始した。副腎皮質ステロイド薬の投与後、視力は直ちに改善し、第 16 病日の矯正視力は右眼

(0.6), 左眼 (1.2) となり、第 31 病日には両眼ともに (1.2) となった。視野も完全に回復し、第 37 病日の VEP では P₁₀₀ の振幅、潜時が改善していた (右潜時 104.1ms, 左潜時 100.2ms. Fig. 2-C, D)。視力障害の再発に注意しながら prednisolone を 35mg/日まで漸減した。頭部 MRI でも下垂体、下垂体柄の異常は消失し、第 51 病日に施行した GRF, LH-RH, 酒石酸プロチレリンによる 3 者負荷試験の結果も正常であったが、尿崩症が残存した。尿崩症については、高張食塩水負荷試験、デスマプレッシン負荷試験にて完全型中枢性尿崩症と診断した。第 52 病日に腰椎穿刺を行ったが、発症時にみられた異常は改善していた (細胞数 7/uL, 蛋白 20.5mg/dL, IgG-index 0.62, OCB 陰性)。第 54 病日に退院した。退院後も再発はなく、約半年後の頭部 MRI (Fig. 1-C) および VEP は正常であった。

考 察

本例は MRI にて下垂体および下垂体柄に造影効果をとまなう異常信号をみとめ、髄液検査にて単核球優位の細胞増多とともに、OCB, IgG-index の上昇をみとめた点より、下垂体炎を考えた⁸⁾。下垂体柄の異常信号は、LYH でみとめられる特異的な所見であり⁹⁾、病理学的にはリンパ球や形質細胞の浸潤が下垂体後葉および漏斗部に生じた際に出現すると報告されている¹⁰⁾。鑑別疾患としてサルコイドーシス、Wegener 肉芽腫症、梅毒、結核などが挙げられるが¹¹⁾、各種の検査よりそれらの疾患は否定的であった。副腎皮質ステロイド薬が奏効し、その後半年以上病変をみとめない点より、腫瘍性疾患も否定的と考えられる。

本例は血液検査にて、副腎皮質機能、甲状腺機能、性腺機能の低下をみとめ、下垂体前葉機能低下が示唆された。GH は正常で、プロラクチンは高値であったが、LYH では他の下垂体

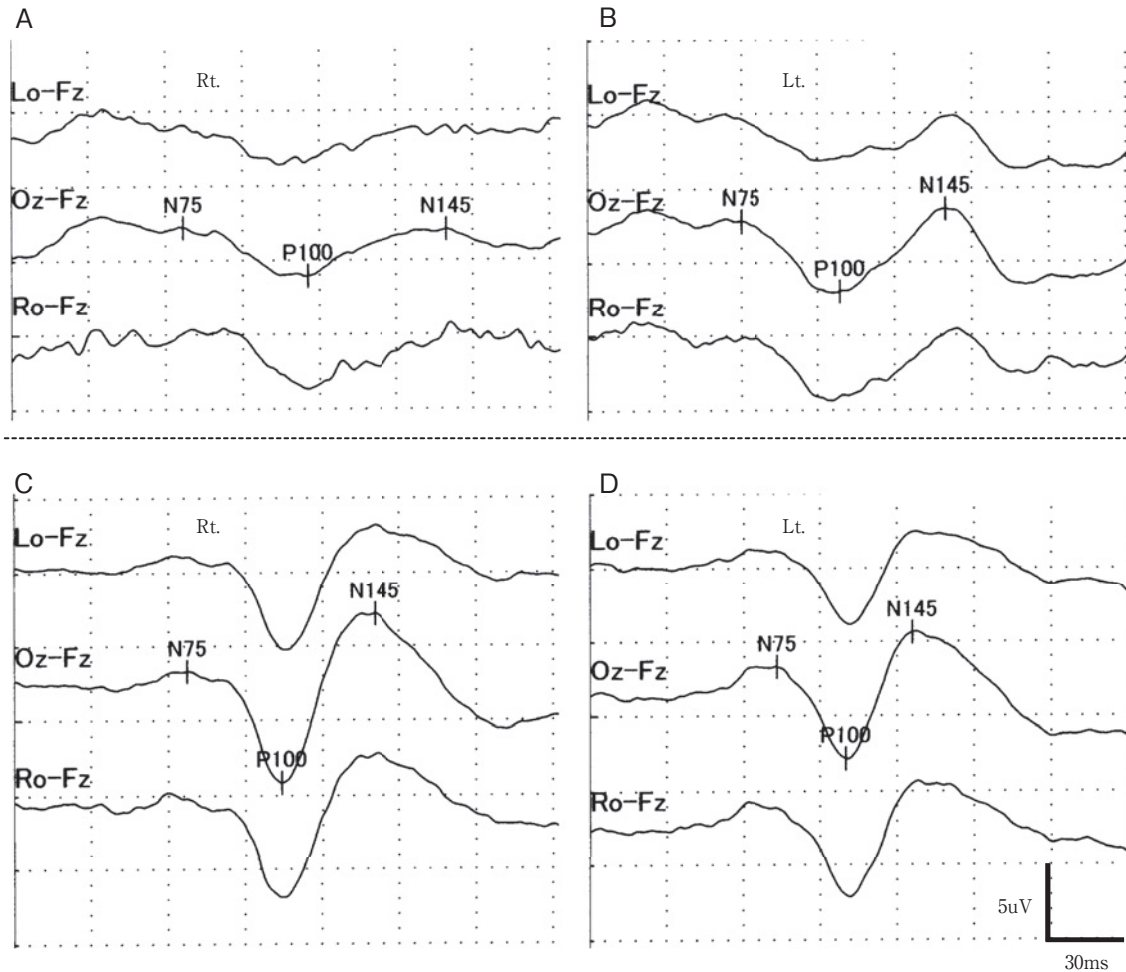


Fig. 2 Pattern reversal visual evoked potentials.

A, B: Day10. C, D: Day37. 200 responses were averaged. The major positive peak (P_{100}) latency for the right eye, measured at Oz electrode, occurred 115.5ms after the onset of pattern reversal (A), and that for the left eye was 98.7ms (B). Note the right-left differences of P_{100} latencies and the amplitudes from N_{75} peak to the P_{100} peak. These abnormal findings showed a rapid improvement in parallel with the recovery of visual acuity (C, D).

機能に異常がみられても、GHは正常である事が多く¹⁾、またプロラクチンは高値になる事が多いと報告されている¹²⁾。さらに本例では高張食塩水負荷試験およびデスマプレッシン負荷試験にて完全型中枢性尿崩症が示された。入院時多尿を呈さなかった点については、副腎不全によって尿崩症が不顕性化されていたためであり¹³⁾、臨床的には汎下垂体機能低下、リンパ球性汎下垂体炎と考えられた。

本例は病初期より両眼の視力低下がみとめられた。LYHに合併する視力障害の多くは、腫脹した下垂体の視交叉への圧迫が原因であるが¹³⁾、本例では全経過を通じて両耳側半盲はなく、視力低下が主徴であった。過去には視神経炎を合併したLYHも報告されており^{5)~7)}、本例の視力低下も下垂体から視神経への炎症浸潤に起因していると考えられた。

本例は右眼に対するPattern reversal VEPにて、 P_{100} 頂点潜時の延長をみとめた。 P_{100} 頂点潜時の左右差は信頼性の高い異常所見として報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。さらに本例では両眼

それぞれにて、波形の乱れと振幅の低下をみとめた。波形や P_{100} の振幅は、個人差が大きく、評価が困難な事が多い¹⁴⁾¹⁶⁾。しかしながら、本例では副腎皮質ステロイド薬の投与によって視力が回復するのと平行して波形の乱れや振幅の低下は改善しており、これらの所見は、視神経炎を反映した異常所見であったと考えられる。

多発性硬化症などの脱髄性疾患ではPattern reversal VEPにて、 P_{100} 頂点潜時の延長をみとめる事が多いが、振幅の低下がみられる事は比較的少ないと報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。また治療によって視力が回復した後も、潜時が正常化するまで、さらに数年の年月を要する事が多い¹⁷⁾。一方虚血性視神経炎などにより、軸索まで障害が生じたばあい、潜時の延長は軽微であっても、重度の振幅低下がみとめられる事が多い¹⁶⁾¹⁸⁾。本例では髄液検査にてMBPの異常をみとめず、VEPでは著明な視力低下に比して、潜時の延長が軽微であり、とりわけ左眼では潜時の延長をみとめなかった。さらに本例では、副腎皮質ス

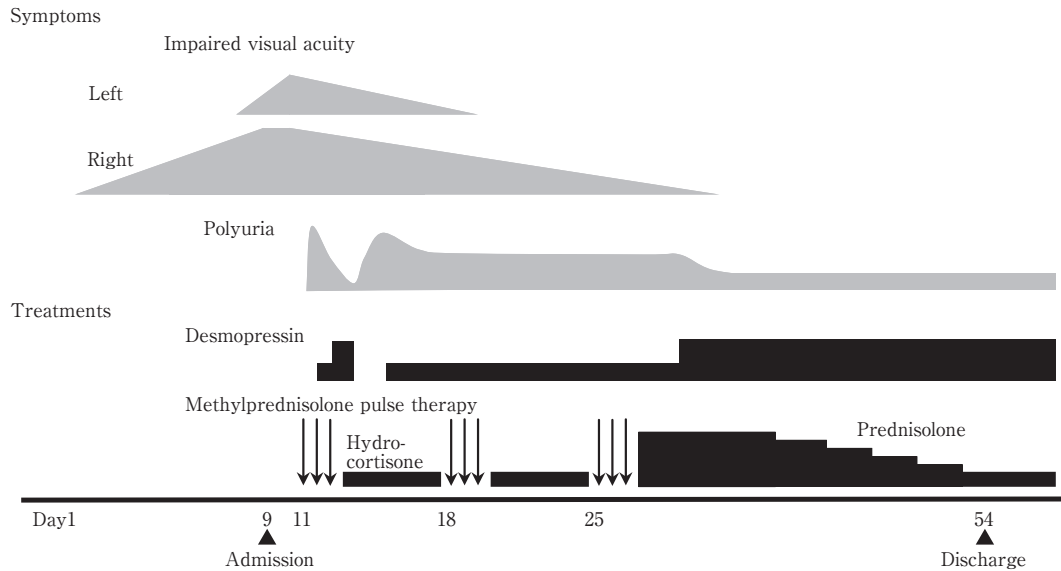


Fig. 3 Clinical course.

The patient developed diabetes insipidus after high-dose intravenous methylprednisolone therapy. Visual impairment made a gradual recovery, and his prednisolone could be tapered without relapse.

テロイド薬が奏効し、短期間で VEP も正常化した点より、髄鞘に対する自己免疫性の視神経炎、すなわち多発性硬化症などでみられる脱髄性視神経炎とは異なり、自己免疫学的機序にて下垂体で生じた炎症が視神経まで波及し、視力障害をきたしたと考えられた。

視力障害を合併した LYH は迅速な治療が不可欠であり、早期に減圧術等の外科的治療をおこなわれる事も多いが¹⁹⁾、下垂体への外科手術は更なる下垂体機能の低下をきたしうするため、その適応については慎重に判断する必要がある²⁾²⁰⁾。腫脹した下垂体が視交叉や視神経を圧迫し、視力障害が生じた際は、外科的な減圧術が有効であると考えられるが⁴⁾、本例のように、下垂体炎の波及にともなう視神経炎では、副腎皮質ステロイド薬の投与のみで、後遺症なく改善がえられる可能性が考えられる。今後の更なる症例の蓄積が必要であるが、LYH では頭部 MRI や内分泌学的検査をおこなうのみならず、Pattern reversal VEP など電気生理学的な検索をおこない、それぞれの病態に基づく、適切な治療法を検討すべきであると考えられた。

本論文の要旨は、第 92 回日本神経学会近畿地方会において発表した (2010 年 7 月, 大阪)。

文 献

- 1) Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 2005;26:599-614.
- 2) Kristof RA, Van Roost D, Klingmüller D, et al. Lymphocytic hypophysitis: non-invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:398-402.

- 3) Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary* 2006;9: 35-45.
- 4) Buxton N, Robertson I. Lymphocytic and granulocytic hypophysitis: a single centre experience. *Br J Neurosurg* 2001;15:242-246.
- 5) Tamiya A, Saeki N, Mizota A. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis associated with recurrent optic neuritis. *Br J Neurosurg* 2001;15:180-183.
- 6) Al-Mujaini A, Ganesh A, Al-Zuhaibi S, et al. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis: an unusual cause of recurrent optic neuropathy in a child. *J AAPOS* 2009;13:207-209.
- 7) Ouma JR, Farrell VJ. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis with hypothalamic and optic pathway involvement: report of a case and review of the literature. *Surg Neurol* 2002;57:49-54.
- 8) 高瀬貞夫, 野村 宏. 髄液検査の臨床的意義. *神経内科* 1992;37:215-232.
- 9) Shin JH, Lee HK, Choi CG, et al. MR imaging of central diabetes insipidus: a pictorial essay. *Korean J Radiol* 2001; 2:222-230.
- 10) Imura H, Nakao K, Shimatsu A, et al. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993;329:683-689.
- 11) 加藤修明, 町田香津子, 佐藤俊一ら. 再発性髄膜炎を呈し臨床的にリンパ球性下垂体炎と診断された 1 例. *臨床神経*

- 2007;47:419-422.
- 12) Abe T. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis and infundibulo-panhypophysitis regarded as lymphocytic hypophysitis variant. *Brain Tumor Pathol* 2008;25:59-66.
 - 13) Arai Y, Nabe K, Ikeda H, et al. A case of lymphocytic panhypophysitis (LPH) during pregnancy. *Endocrine* 2007;32:117-121.
 - 14) 飛松省三. 視覚誘発電位による他覚的視野測定法. *日本臨床* 1997;55 Suppl 1:450-453.
 - 15) Shibasaki H, Kuroiwa Y. Pattern reversal visual evoked potentials in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:1139-1143.
 - 16) Acheson J. Optic nerve and chiasmal disease. *J Neurol* 2000;247:587-596.
 - 17) Hely MA, McManis PG, Walsh JC, et al. Visual evoked responses and ophthalmological examination in optic neuritis. A follow-up study. *J Neurol Sci* 1986;75:275-283.
 - 18) Wilson WB. Visual-evoked response differentiation of ischemic optic neuritis from the optic neuritis of multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1978;86:530-535.
 - 19) Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A, et al. Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. *Neurosurgery* 1997;40:713-723.
 - 20) Kartal I, Yarman S, Tanakol R, et al. Lymphocytic panhypophysitis in a young man with involvement of the cavernous sinus and clivus. *Pituitary* 2007;10:75-80.

Abstract

A case of optic neuritis associated with lymphocytic hypophysitis revealed by pattern-reversal VEP

Satoshi Saito, M.D., Chiaki Mori, M.D., Keiichiro Toma, M.D., Tamotsu Kubori, M.D.,
Kazuto Nishinaka, M.D. and Fukashi Udaka, M.D.
Department of Neurology, Sumitomo Hospital

Lymphocytic hypophysitis (LYH) is a rare neuroendocrine disorder characterized by autoimmune inflammation of the pituitary gland. Visual disturbance is one of the most common and serious symptoms of LYH. Most of the visual symptoms in LYH are secondary to compression of the optic chiasm and some reports have described direct inflammatory involvement of the optic pathways.

We describe a 30-year-old man with a 9-day history of bilateral blurred vision. Ophthalmic examination demonstrated severely impaired vision without temporal hemianopsia. Hypothyroidism, hypocortisolism, and hypogonadism were detected in laboratory tests. Central diabetes insipidus was diagnosed by a hypertonic saline infusion test. MRI revealed thickening of the pituitary stalk and enlargement of the hypophysis, which was enhanced with gadolinium. High intensity of the posterior lobe was not recognized on T₁-weighted images. These findings established a clinical diagnosis of lymphocytic panhypophysitis. Methylprednisolone pulse therapy was introduced and his visual acuity gradually recovered. The anterior pituitary function improved, but desmopressin was still required.

Pattern-reversal visual evoked potentials (VEP) have been widely used to detect optic nerve lesions caused by multiple sclerosis and brain tumors. However, there have been no previous reports of their usefulness for LYH. The P₁₀₀ latency in our case was slightly prolonged and the amplitude was markedly reduced. These findings are similar to ischemic optic neuropathy and other conditions in which axonal damage is prominent. The prolonged latency and low amplitude on VEP examination in this case showed rapid improvement in parallel with the recovery of visual acuity. Taken together, our case implies the usefulness of pattern-reversal VEP for the diagnosis of optic neuritis in LYH, especially for the evaluation of its pathogenic mechanisms.

(*Clin Neurol* 2011;51:27-31)

Key words: VEP, P₁₀₀, latency, lymphocytic hypophysitis, optic neuritis