

症例報告

汎下垂体機能低下症と中枢性尿崩症を呈し IgG4 関連下垂体炎が疑われた 1 例

久保 仁^{1)2)*}, 大坪 治喜¹⁾, 白岡 朗¹⁾, 渡部 真志¹⁾, 京樂 格¹⁾, 岡本 憲省¹⁾

1) 愛媛県立中央病院脳神経内科

2) 鬼北町立北宇和病院内科

要旨: 78 歳男性。食思不振、歩行障害が出現し開脚小刻み歩行を認めた。頭部 MRI で造影効果を伴う下垂体柄から下垂体の腫大がみられた。PET-CT で下垂体と縦隔リンパ節に FDG 集積を認めた。汎下垂体機能低下症があり血清 IgG4 は 265 mg/dl と高値だった。縦隔リンパ節の病理診断では IgG4 陽性細胞浸潤はなかったが、臨床症状と画像所見から IgG4 関連下垂体炎を疑った。ステロイド療法が著効した。中枢性尿崩症が顕在化した。テソモプレシン内服で軽快した。本疾患は多彩な臨床症状を呈し、multimorbidity を有する患者では不定愁訴や基礎疾患に関連した症状として対応される可能性があり注意を要する。

Key words: IgG4 関連下垂体炎, 汎下垂体機能低下症, 中枢性尿崩症, multimorbidity

はじめに

IgG4 関連下垂体炎は IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease, 以下 IgG4-RD と略記) による続発性下垂体炎である。本疾患では内分泌障害に関連して多彩な臨床症状を呈する。当初、他科にて不定愁訴や基礎疾患による症状として対処されていたが、その後の精査にて IgG4 関連下垂体炎による汎下垂体機能低下症と考えられた高齢患者を経験したので報告する。

症 例

症例: 78 歳の男性

主訴: 全身倦怠感, 食思不振, 歩行障害

既往歴: 原発性肺癌, 2 型糖尿病, 脳梗塞。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 30 年前から 2 型糖尿病にて加療中であった。1 年前に左上葉非小細胞性肺癌で左上葉切除術を施行され再発なく経過していた。脳梗塞の既往があったが ADL は自立していた。入院 3 週間前から全身倦怠感, 食思不振が出現し当院総合診療科を受診した。血液検査では軽度の好酸球増多の他に異常はなく経過観察となった。2 週間前から歩行障害が出現した。頭部 CT にて大脳深部白質に慢性虚血性変化を認めた。歩行状態からパーキンソン症候群を疑われて当科へ紹介された。

来院時現症: 身長 158.7 cm, 体重 63.2 kg, 血圧 158/86 mmHg, 脈拍 75/分。意識清明。一般身体所見では異常はなく、皮膚病変も見られなかった。受診時、自覚的な複視と視野異常を訴えたが、診察上、眼球運動障害や視野欠損はなく、その他の脳神経にも異常はみられなかった。四肢・体幹に粗大な筋力低下や不随意運動はなかったが、両下肢にて他動的運動により変動す

る下肢の筋抵抗があり軽度のパルトニアが示唆された。両足関節内踝で振動覚減弱を認めたが Romberg 徴候は陰性であった。開脚・小刻み歩行で、継ぎ足歩行は不安定であった。四肢協調運動障害や髄膜刺激徴候は認められなかった。総合診療科受診時の血液検査では好酸球分画が 10.5% と上昇しており、FT4 が 0.68 ng/dl (基準値 0.90~1.70) と低下していた。頭部 MRI・FLAIR 像では両側側脳室周囲と橋底部に陳旧性ラクナ梗塞が散見されたが、大脳基底核の虚血性変化はめだたなかった (Fig. 1A, B)。T₁ 強調画像では下垂体柄から下垂体の腫大が認められ (Fig. 1C, E)、造影 MRI 検査では同部位に均一な造影効果がみられたが (Fig. 1D, F)、硬膜や軟膜に造影効果はなかった。¹⁸F-FDG PET-CT では、下垂体、縦隔、左肺門リンパ節に FDG 集積像を認めた (Fig. 2A, B)。単純 CT 画像では両側肺門リンパ節腫脹はなかった (Fig. 2C)。一連の画像所見からは悪性リンパ腫や IgG4-RD、サルコイドーシスが鑑別にあがった。血清 IgG4 は 265 mg/dl (基準値 11~121)、可溶性 IL-2 受容体は 701 U/ml と上昇を認めた。血清 ACE や CEA, CA19-9 の上昇はなく、渉猟した自己抗体は陰性であった。髄液検査では、細胞数 6/μl (すべて単核球)、蛋白 76 mg/dl、糖 57 mg/dl (血糖 118 mg/dl)、IgG 17 mg/dl と軽度の蛋白、IgG の上昇がみられた。髄液の可溶性 IL-2 受容体の上昇はなく、異型細胞も認められなかった。神経伝導検査では、腓腹神経で感覚神経活動電位の振幅低下 (1.0 μV) と伝導速度の軽度低下 (37.0 m/s) があり、これらは糖尿病性末梢神経障害によるものと判断した。内分泌学的検査では TSH 0.109 mIU/ml (基準値 0.35~4.94)、LH <0.1 mIU/ml (基準値 0.79~5.72)、FSH 0.6 mIU/ml (基準値 2.0~8.3)、GH 0.09 ng/ml (基準値 2.47 未満)、IGF-1 18 ng/ml (基準値 46~172)、ACTH 2.5 pg/ml (基準値 7.2~63.3)、PRL

(Received October 11, 2023; Accepted February 14, 2024; Published online in J-STAGE on May 25, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi.

©2024 Japanese Society of Neurology



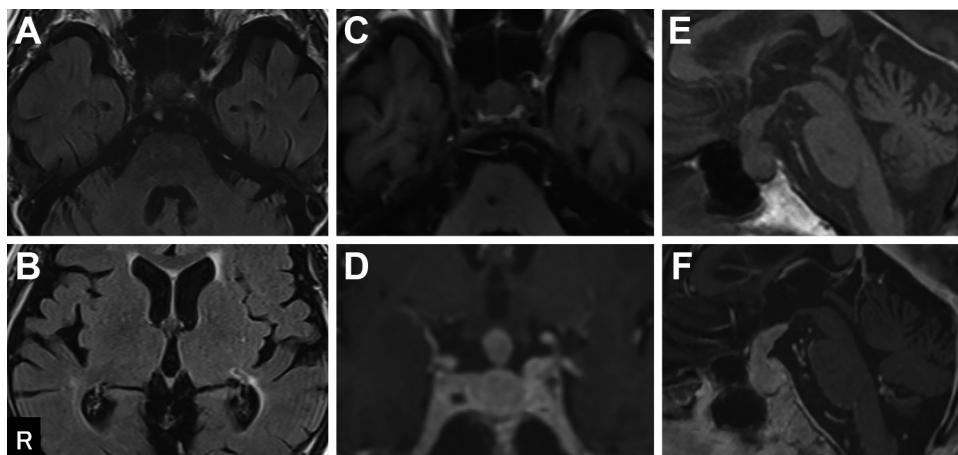


Fig. 1 Brain MRI on admission.

FLAIR images revealed an old lacunar infarction in the pontine base without ischemic changes in the basal ganglia (A, B). T₁-weighted and contrast-enhanced T₁-weighted images on admission revealed an enlargement in the pituitary stalk and gland with uniform enhancement (C, D, E, F).

A: FLAIR image 3 T TR 12,000/TE 124 (horizontal scan)

B: FLAIR image 3 T TR 9,000/TE 122 (horizontal scan)

C: T₁-weighted image 3 T TR 2,000/TE 9.6 (horizontal scan)

D: Contrast-enhanced T₁-weighted image 3 T TR 6.2/TE 2.46 (coronary scan)

E: T₁-weighted image 3 T TR 450/TE 17 (sagittal scan)

F: Contrast-enhanced T₁-weighted image 3 T TR 6.2/TE 2.46 (sagittal scan)

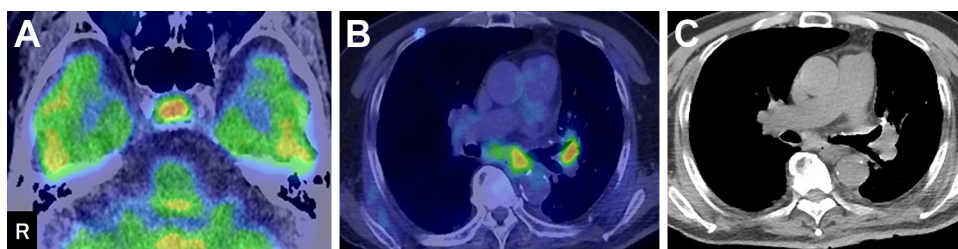


Fig. 2 ¹⁸F-FDG PET CT images after hospitalization.

PET-CT showed FDG uptake in the pituitary, mediastinum lymph nodes, and left hilar lymph nodes (A, B). CT of the chest showed an enlarged left hilar lymph node (C).

A: ¹⁸F-FDG PET CT image of the head (max SUV 9.59)

B: ¹⁸F-FDG PET CT image of the chest (max SUV 6.01)

C: CT of the chest

3.5 ng/ml (基準値 4.29~13.69) と下垂体前葉ホルモンは全般性に低値であった。早朝コルチゾール値は 0.3 µg/dl と低値であり、ACTH とコルチゾールの日内変動は消失していた。以上の結果から汎下垂体機能低下症と続発性副腎皮質機能低下症を疑った。

経過 (Fig. 3) : IgG4-RD の確定診断のため組織診断を考慮した。しかし全身倦怠感と食思不振が急速に悪化した。移動時は車椅子が必要となったため、治療優先の方針へ切り替えて入院当日からヒドロコルチゾンを投与した。治療開始数日後、一連の症状は比較的速やかに改善し、自力歩行も可能となった。第 8 病日に超音波気管支鏡下縦隔リンパ節生検を行った。組織片内に悪性細胞の混在はなく、リンパ球を主体とする炎症細胞の

浸潤がみられた。検体量が少なかったため、免疫染色による IgG4 陽性形質細胞の確認はできなかった。なお非乾酪性類上皮細胞肉芽腫はなかった。血清 ACE の上昇もなかったことからサルコイドーシスの可能性は低いと考えた。病理診断では IgG4-RD の確定診断には至らなかったが、臨床症候や血清 IgG4 値、MRI 所見から IgG4 関連下垂体炎の疑い例と診断した。ヒドロコルチゾンからプレドニゾン内服に変更して加療を継続した。臨床症状の再燃はなかったが、第 12 病日から口渇、多飲・多尿が出現した。下垂体性副腎皮質機能低下の是正に伴い中枢性尿崩症が顕在化した可能性を疑った。高張食塩水負荷試験にて血清 Na 値 (実測値 ; 147 mEq/l) に対して血漿 ADH の分泌低下 (実測値 ; 0.9 pg/ml) が確認されたことから中枢性仮面尿崩

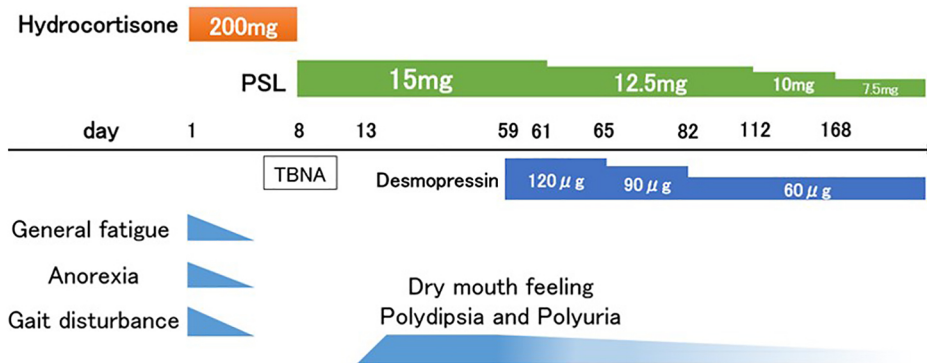


Fig. 3 The clinical course of the patient.
TBNA: transbronchial needle aspiration.

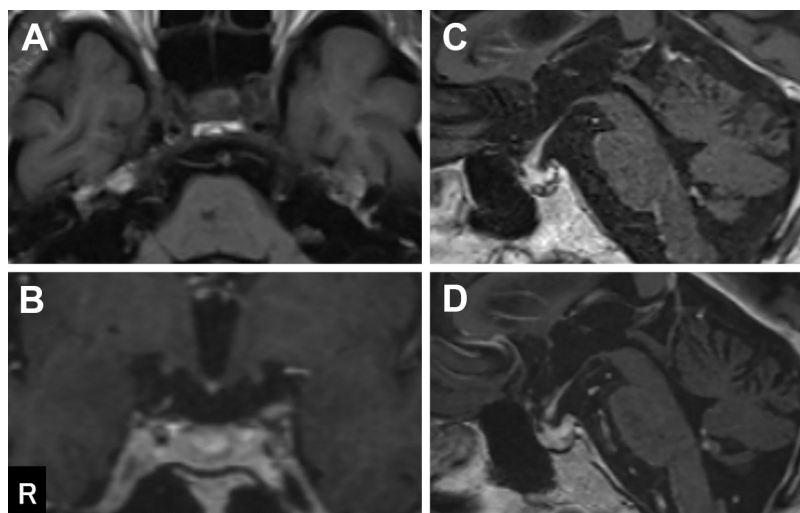


Fig. 4 Brain MRI FLAIR images two months after steroid treatment.

Enlargement of the pituitary stalk and gland were markedly reduced (A, B, C). Contrast enhancement had completely disappeared (D).

- A: T₁-weighted image 3 T TR 2,000/TE 7.2 (horizontal scan)
- B: Contrast-enhanced T₁-weighted image 3 T TR 9.7/TE 4.76 (coronary scan)
- C: T₁-weighted image 3 T TR 550/TE 12 (sagittal scan)
- D: Contrast-enhanced T₁-weighted image 3 T TR 9.7/TE 4.76 (sagittal scan)

症と診断した。デスモプレシン内服を追加して多飲・多尿は軽快した。第60病日の頭部MRI再検では下垂体柄から下垂体の腫大は著明に縮小して造影効果の消退も確認された (Fig. 4)。第64病日の血液検査では下垂体前葉ホルモンの分泌低下も改善がみられ、血清 IgG4 は 51 mg/dl へ低下した (Table 1)。第65病日に独歩にて退院となった。プレドニゾロン 7.5 mg まで緩徐に漸減しているが症状の再燃はなく、好酸球増多は消失して血清 IgG4 も 30 mg/dl 前後と正常範囲内を維持できている。

考 察

IgG4-RD は、膵臓、胆管、唾液腺、後腹膜、腎臓、肺、髄膜、大動脈、甲状腺および下垂体に IgG4 陽性形質細胞の浸潤によって様々な臓器障害を生じる全身性疾患である¹⁾。IgG4-RD

のうち IgG4 関連下垂体炎の割合は 4~5%とされている²⁾。IgG4 関連下垂体炎は中・高年齢男性に好発し、特に高齢男性では IgG4 がより高値となり、複数の臓器が障害される傾向がある一方、女性例では下垂体病変のみに留まっている例が多い³⁾。IgG4 関連下垂体炎では下垂体前葉機能低下症で留まる例から下垂体後葉に障害が及び中枢性尿崩症を生じる重症例も存在する。Li ら³⁾ の検討では、下垂体前葉機能低下症のみを生じるものが 18.4%、中枢性尿崩症のみを生じるものが 15.8%、両者を生じるものが 57.9%と報告されている。

IgG4-RD の診断では特に病理組織学的所見が重要である。2020 年の改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準⁴⁾ および日本内分泌学会臨床ガイドラインの IgG4 関連下垂体炎の診断基準⁵⁾ では、Definite あるいは Probable の診断には IgG4 陽性形質細胞の浸

Table 1 Each pituitary hormone, cortisol and IgG4 level before treatment and at day 64.

	Day 0	Day 64
TSH (μIU/ml)	0.109	1.377
LH (mIU/ml)	<0.1	1.0
FSH (mIU/ml)	0.6	6.1
GH (ng/ml)	0.09	0.46
IGF-1 (ng/ml)	18	30
ACTH (pg/ml)	2.5	<1.5
PRL (ng/ml)	3.5	7.0
Cortisol (μg/dl)	0.3	—
IgG4 (mg/dl)	265	51

潤や線維化といった IgG4-RD に特徴的な病理所見が必須とされている。確定診断には障害臓器からの生検が考慮されるが、下垂体生検は非常に侵襲的な検査であるため、実臨床では画像検査なども組み合わせて IgG4 陽性細胞の浸潤の可能性のある別の臓器から生検を考慮する場合も少なくないと思われる。本例では既往の肺癌が関連した病態にも配慮をして FDG PET-CT で集積を認めた縦隔リンパ節より生検を実施した。病理所見は肺癌の再発は否定的であったが、IgG4-RD に特徴的な病理所見はなく IgG4 関連下垂体炎の診断基準上は Possible に留まった。IgG4-RD に類似した画像所見を呈するものにサルコイドーシスがあり両者の鑑別が問題となる。IgG4-RD とサルコイドーシスを比較した検討では、IgG4-RD では IgG4、可溶性 IL-2 受容体、CRP、白血球数や好酸球数が有意に高く、サルコイドーシスでは血清 ACE が有意に高いことが有用な鑑別点との指摘もある⁶⁾。本例では IgG4 や可溶性 IL-2 受容体、CRP、好酸球数の増加を認めており、IgG4-RD の可能性が高い結果であった。IgG4 関連下垂体炎の治療の第一選択薬は糖質コルチコイドであり、プレドニゾロンの初回用量として 30~40 mg/日が推奨されている⁷⁾。下垂体腫大による頭痛や複視、視野欠損がみられる場合には症状の早期緩和を図る必要性も高いことから高用量ステロイドの使用も考慮される。一般にステロイド反応性は良好とされているが、ステロイド漸減中に 10%前後で再発が生じる³⁾ことや IgG4 値の低下が乏しい症例で再発が多いことが報告されている⁷⁾。本例では現在、血清 IgG4 値は基準値内で推移しており、再燃を示唆する臨床症状もみられていない。しかし高齢男性例という点では IgG4 値の推移や多臓器病変の出現にも十分に留意しながら慎重な観察が必要と考えられる。

本疾患は下垂体機能異常に関連して多彩な臨床症状を生じる。全身倦怠感や食思不振が 40.8%、多飲・多尿が 39.5%、視野欠損や複視は 18.4%、性欲減退や無月経、両側性乳汁漏出症が 10.5%と報告されている³⁾。本例では全身倦怠感や食思不振、複視に加えて、早期から歩行障害が認められた点が特徴的であった。基礎疾患や頭部 CT から脳血管性パーキンソニズムが疑われたが、頭部 MRI では大脳基底核に虚血性変化はめだたな

かった。IgG4 関連下垂体炎によって歩行障害を来した報告は渉猟しえた範囲では確認できなかった。IgG4-RD にて歩行障害を来した症例としては、脳底部⁸⁾や大脳鎌部⁹⁾¹⁰⁾、脊椎¹¹⁾の肥厚性硬膜炎や炎症性偽腫瘍¹⁰⁾¹²⁾、血管炎性ニューロパチー¹³⁾の併発の報告例であった。本例では画像検査や電気生理検査の結果からは肥厚性硬膜炎や末梢神経障害を示唆する所見は認められなかった。本例の歩行障害の発症機序として脚橋被蓋核 (pedunculo-pontine nucleus, 以下 PPN と略記) の関与を推測した¹⁴⁾。PPN は橋中脳被蓋尾側に位置し、大脳基底核から脳幹網様体、さらに脊髓へ下行性に投射している主に錐体外路系領域と密接に相互連係している。動物モデルでは PPN やその近傍を電気刺激することによって歩行運動 (locomotor movement) の誘発とともに四肢・体幹の筋緊張の促進、抑制が認められることが示されている¹⁵⁾。パーキンソン病やパーキンソン症候群患者の剖検脳では PPN の変性所見が認められており¹⁵⁾、同部位がパーキンソニズムの一つである小刻み歩行の発現に深く関与していることが推測される。Masdeu らは中脳背側の小出血によって運動麻痺を伴わない起立・歩行障害を呈した 1 例を報告しており¹⁶⁾、同部とその周囲に脳幹の Locomotion movement 中枢の存在が示唆される。本例では脳血管性パーキンソニズム様の歩行障害と両下肢の軽度のパラトニアを認めた。MRI 上は中脳に器質的病変は認められなかったが、下垂体柄の病変の縮小とともに短期間で歩行障害が改善した。本例では下垂体柄の病変によって、大脳基底核と PPN との連絡線維への間接的な機能的障害を生じ、可逆的なパーキンソニズム様の歩行障害を呈したものと推測した。パラトニアに関して PPN との関連性を示した報告は確認できなかった。パラトニアは前補足運動野—一次運動野回路の障害が原因とされ、この回路は大脳基底核からの入力を受け調整されている¹⁷⁾。PPN は大脳基底核および前頭葉皮質とも相互連絡があることから、PPN と大脳基底核や前頭葉皮質の連絡線維の機能的障害によりパラトニアを生じるうことが推測された。本例で認められた一連の症状は高齢者においては不定愁訴や血管リスクを背景とした脳血管性パーキンソニズムとして対処されてしまうことも少なくない。特に multimorbidity を有する高齢者ではその可能性がより高くなると思われる。本疾患は早期に診断して適切な治療介入を行うことで症状の改善や良好な予後も期待できる疾患である。比較的短期間の経過で本例と同様の臨床経過を呈する高齢者を診察した場合には、下垂体を含めた詳細な画像評価や血清 IgG4 の測定にも配慮することが重要と考えられた。

文 献

- 1) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-551.
- 2) Langlois F, Varlamov EV, Fleseriu M. Hypophysitis, the growing spectrum of a rare pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:10-28.
- 3) Li Y, Gao H, Li Z, et al. Clinical characteristics of 76 patients with IgG4-related hypophysitis: a systematic literature review. *Int J Endocrinol* 2019;2019:1-10.
- 4) 梅原久範, 岡崎和一, 川 茂幸ら. 2020 年改訂 IgG4 関連疾患

- 包括診断基準—The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD—. 日本内科学会誌 2021;110:962-969.
- 5) Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related hypophysitis: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr J* 2020;28:373-378.
 - 6) Ozawa Y, Yamamoto H, Yasuo M, et al. A comparison of the features of fluorine-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) between IgG4-related disease with bilateral hilar lymphadenopathy and sarcoidosis. *Nagoya J Med Sci* 2020;82:101-111.
 - 7) Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, et al. Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease. *Intern Med* 2011;50:69-75.
 - 8) Balaban DT, Hutto SK, Panzarini BP, et al. Treatment of IgG4-related disease-associated hypertrophic pachymeningitis with intrathecal rituximab: a case report. *Front Neurol* 2023;14:1189778.
 - 9) Yoshidome Y, Mizoguchi A, Narimatsu K, et al. Immunoglobulin G4-related disease accompanying a small intestinal ulcer: a case. *DEN Open* 2021;2:e76.
 - 10) Sireesha Y, Uppin MS, Ganti S, et al. A series of biopsy-proven patients with immunoglobulin G4-related neurological disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2019;22:73-78.
 - 11) Sankowski R, Lützen N, Hubbe U, et al. Freiburg neuropathology case conference: a 56-year-old man presenting with progressive gait disorder, neck pain, and lower cranial nerve palsy. *Clin Neuroradiol* 2021;31:1215-1221.
 - 12) Ferreira NR, Vaz R, Carmona S, et al. IgG4-related disease presenting with an epidural inflammatory pseudotumor: a case report. *J Med Case Rep* 2016;10:61.
 - 13) Jiang B, Sahenk Z, Satoskar A, et al. Vasculitic neuropathy associated with IgG4-related kidney disease: a case report and literature review. *Clin Nephrol* 2021;96:175-179.
 - 14) 高草木薫. 大脳基底核による運動の制御. *臨床神経* 2009;49:325-334.
 - 15) Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy KA, et al. 脚橋被蓋核の構造・生理・病態生理. *Mov Disord* 2009;24:319-328.
 - 16) Masdeu JC, Alampur U, Cavaliere R, et al. Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann Neurol* 1994;35:619-621.
 - 17) Ganguly J, Kulshreshtha D, Almotiri M, et al. Muscle tone physiology and abnormalities. *Toxins (Basel)* 2021;13:282.

本報告の要旨は、第 113 回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

COI : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

*Corresponding author : 久保仁

愛媛県立中央病院脳神経内科 (〒 790-0024 愛媛県松山市春日町 83 番地)

A case of suspected IgG4-related hypophysitis presented with panhypopituitarism and central diabetes insipidus

Hitoshi Kubo, M.D.^{1,2)}, Haruki Ohtsubo, M.D.¹⁾, Akira Shiraoka, M.D.¹⁾, Masashi Watanabe, M.D.¹⁾, Itaru Kyoraku, M.D.¹⁾ and Kensho Okamoto, M.D.¹⁾

1) Department of Neurology Ehime Prefectural Central Hospital

2) Department of Internal Medicine Kitauwa Hospital

Abstract: A 78-year-old man complained of subacute general fatigue and anorexia, following diplopia and gait disturbance. He demonstrated wide-based and small-stepped gait without objectively abnormal ocular movements. Brain MRI showed enlargement of the pituitary stalk and gland with uniform contrast enhancement. PET-CT showed FDG uptake in the pituitary gland, mediastinal lymph nodes, and left hilar lymph nodes. Blood investigations revealed panhypopituitarism and high serum IgG4 levels up to 265 mg/dl. Histopathological examination revealed no IgG4-positive cell infiltration in the biopsied mediastinal lymph nodes. However, we suspected IgG4-associated hypophysitis based on the clinical symptoms and MRI findings, which were markedly resolved with steroid. Central masked diabetes insipidus was manifested, but was improved with oral desmopressin. We should pay close attention to the fact that IgG4-related hypophysitis may present with various symptoms regarded as indefinite complaints related to aging or underlying diseases, especially in elderly patients with multimorbidity.

Key words: IgG4-related hypophysitis, panhypopituitarism, central diabetes insipidus, multimorbidity

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:398-402

doi: 10.5692/clinicalneurology-001934