

男性更年期外来受診を契機に発見された 鞍上部嚢胞性腫瘍による汎下垂体機能低下症の1例

山本 致之¹, 高田 晋吾¹, 金城 孝則¹
野々村大地¹, 米田 傑¹, 野村 広徳¹
鄭 則秀¹, 松宮 清美¹, 大楠 崇浩²
¹大阪警察病院泌尿器科, ²大阪警察病院内分泌内科

PANHYPOPITUITARISM CAUSED BY AN INTRASELLAR CYSTIC MASS IN LATE-ONSET HYPOGONADISM CLINIC

Yoshiyuki YAMAMOTO¹, Shingo TAKADA¹, Takanori KINJO¹,
Daichi NONOMURA¹, Suguru YONEDA¹, Hironori NOMURA¹,
Norihide TEI¹, Kiyomi MATSUMIYA¹ and Takahiro OKUSU²

¹The Department of Urology, Osaka Police Hospital

²The Department of Internal Medicine, Osaka Police Hospital

A 74-year-old man who was referred to our late onset hypogonadism clinic presented with sweating and loss of appetite. His aging males' symptoms (AMS) and international index of erectile function (IIEF-5) scores were 59 and 2, respectively. His hormonal examination revealed extremely low free testosterone values. The patient was started on androgen replacement therapy, but his symptoms did not improve. Additional hormonal examinations revealed low values for other anterior pituitary hormones. Magnetic resonance imaging revealed an intrasellar cystic mass with suprasellar extension. We considered this mass caused hypothalamic hypopituitarism. A load test for anterior pituitary hormones revealed panhypogonadism. His symptoms improved after administration of adrenal and thyroid hormones and androgen. Five months after start of drug administration, his AMS score improved to 29, but IIEF-5 score showed little change. As a matter of course, not only androgen but all pituitary-related hormones are needed for hypopituitarism patients.

(Hinyokika Kiyo 59 : 683-686, 2013)

Key words : Hypopituitarism, Intrasellar cystic mass

緒 言

近年, 男性更年期障害は広く認知されつつあるが, 受診患者は精神症状 (抑うつ症状), 身体症状 (発汗・ほてりなど), 性機能関連症状 (ED・性欲低下) など多彩な臨床症状を呈している. 男性更年期外来を受診する患者の中には, 少数であるが下垂体機能低下症例が存在する¹⁾. 今回われわれは男性更年期外来受診を契機に発見された鞍上部嚢胞性腫瘍による汎下垂体機能低下症の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患 者 : 74歳, 男性
主 訴 : 発汗, 食欲不振
既往歴 : 腰部脊柱管狭窄症
家族歴 : 兄 : 肝硬変, 弟 : 胃癌.
現病歴 : 2010年10月, 発汗と食欲不振が出現し, 近医受診した. 自律神経失調症と診断され, 内服加療を

開始したが症状の改善を認めなかった. 2011年7月, 男性更年期障害疑いにて, 当科を紹介受診した.

受診時現症 : 身長 160 cm, 体重 58.9 kg, 腹囲 88 cm, 血圧 124/98 mmHg, 脈拍74回/分, 体温 36.9°C, 陰毛・腋毛の脱落を認め (pubic hair : Tanner I), 外陰部は正常であった (genitals : Tanner V). IIEF5 は 1 + 1 + 0 + 0 + 0 = 2 点であり, AMS スコアは心理的因子が15点, 身体的因子が24点, 性機能因子が20点で, 合計は59点で重度と判定した.

検査所見 : 末梢血液像 : WBC 5,200/ μ l, RBC 318 万/ μ l, Hb 10.1 g/dl, Ht 29.0%, Plt 17.4万/ μ l と軽度貧血を認めた.

血液生化学検査 : TP 5.7 g/dl, Alb 3.4 g/dl, T-Bil 0.3 mg/dl, AST 36 U/l, ALT 25 U/l, γ -GDP 11 U/l, LDH 190 U/l, Cre 1.2 mg/dl, 尿酸 7.0 mg/dl, Chol 169 mg/dl, TG 162 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 102 mEq/l, Ca 8.4 mg/dl, CRP 0.22 mg/dl, 空腹時血糖 75 mg/dl, HbA1c 4.6%であり, 血清総蛋白・アルブミンの軽度低値, 尿酸高値, Na 低値を認

めた。

腫瘍マーカー：PSA 0.01 ng/ml.

内分泌検査 (1)：総テストステロン 1.16 ng/ml (基準値：2.01~7.5)，遊離テストステロン <0.4 pg/ml (70歳代の基準値：4.5~13.8)²⁾ と共に著明な低下を認めた。

尿所見：蛋白 (-)，糖 (-)，RBC 5~9/HPF，WBC 5~9/HPF.

以上の結果から LOH 症候群と診断した。アンドロゲン補充療法の適応と判断しエナント酸補充療法を開始したが、症状の改善を認めなかった。このため、さらに他の内分泌検査を追加施行した。

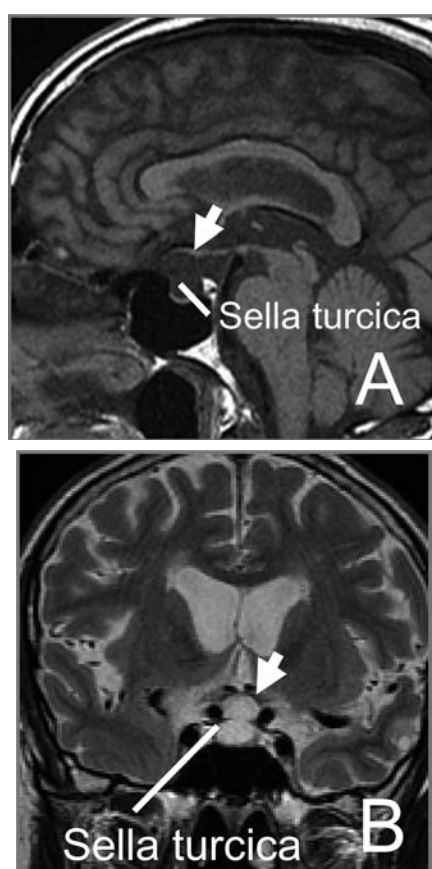


Fig. 1. MRI scan shows an intrasellar cystic mass (arrows). (A) T1-weighted sagittal image. (B) T2-weighted coronal image.

内分泌検査 (2)：LH 0.29 mIU/ml (基準値：0.79~5.72)，FSH 0.74 mIU/ml (2.0~8.3)，プロラクチン (PRL) 114 ng/ml (3.58~12.78)，TSH 1.98 μ g/ml (0.35~4.94)，Free T3 2.37 pg/ml (1.71~3.71)，Free T4 0.5 ng/dl (0.7~1.48)，ACTH 9.3 pg/ml (7.2~63.3)，コルチゾール <0.4 μ g/dl (4.0~19.3)，DHEA 11 μ g/dl (5~253)，アドレナリン 0.03 ng/ml (0.17以下)，ノルアドレナリン 0.39 ng/ml (0.15~0.57)，ドーパミン <0.02 ng/ml (0.03以下)，成長ホルモン (GH) 0.047 ng/ml (0.003~0.971)，ADH 1.39 pg/ml (0.3~4.2) であり、ゴナドトロピン、Free T4 の低値、PRL の高値、コルチゾールの著明低値を認め、下垂体機能低下症が疑われた。

画像所見：頭部 MRI にて、トルコ鞍内から鞍上部にかけて直径 15 mm 大の嚢胞性病変を認め、内部は T1 強調像で low intensity，T2 強調で high intensity であった (Fig. 1)。嚢胞性病変の辺縁は造影効果を認め、正常下垂体・下垂体茎は不明瞭であった (Fig. 1)。鑑別診断としてラトケ嚢胞、くも膜嚢胞が考えられた。当院脳神経外科、内分泌内科と協議し、悪性を疑う所見を認めず、74歳と比較的高齢であり、また頭痛や視力障害に比し、内分泌異常は手術で改善しにくいとため、手術は施行しない方針とした。

入院後経過：当院内分泌内科で下垂体機能評価のため各種負荷試験を施行し、甲状腺機能低下症、続発性副腎皮質機能低下症、ゴナドトロピン低下症、重症型成長ホルモン分泌不全を認めた (Table 1)。PRL 基礎値高値、CRH・TRH 負荷にて正常反応を示し、視床下部性汎垂体機能低下症と診断した。また、ACTH 負荷試験の際に、尿量増加を認め、尿崩症を疑い、高張食塩水試験、DDAVP 試験を追加し、部分型中枢性尿崩症を認め、仮面尿崩症と診断した。

治療経過：以上の経過から、汎下垂体機能低下症に対する治療としてヒドロコルチゾン、レボチロキシナトリウム、バソプレシン、エナント酸テストステロンの補充療法を開始した。治療開始 5 カ月目の時点で、自覚症状として発汗・食欲不振の改善を認め、IIEF5 は 4 点と変わらなかったものの、AMS スコア

Table 1. The results of a load test for anterior pituitary hormone

負荷試験	時間	(min)	施設基準値	0	30	60	90	120
TRH	TSH	(μ g/ml)	0.35-4.94	1.98	7.35	7.31	6.85	4.55
	PRL	(ng/ml)	3.58-12.78	114.7	142.4	139.5	132.8	125.2
	T3	(pg/ml)	1.71-3.71	2.37	2.38	2.47	2.51	2.39
LHRH	LH	(mIU/ml)	0.79-5.72	0.29	0.66	0.77	0.87	0.87
	FSH	(mIU/ml)	2.0-8.3	0.74	0.91	0.95	1.04	1.08
CRH	ACTH	(pg/ml)	7.2-63.3	9.3	61	53.1	48.4	43.8
GHRP	GH	(ng/ml)	0.003-0.971	0.074	0.855	0.28		
ACTH (迅速)	コルチゾール	(μ g/dl)	4.0-19.3	0.5	4.1	5.3		

はすべての因子の低下し29点に改善を認め、現在外来通院中である。

考 察

下垂体ホルモン各種の分泌低下に伴う臨床症状として、LH・FSHでは無月経、性欲低下、腋毛・恥毛の脱落、性器・乳房の委縮、二次性徴発来が遅延、ACTHでは易疲労感、低血圧、低血糖、PRLでは産後の乳汁分泌低下、TSHでは耐寒性の低下、便秘、浮腫、皮膚乾燥、脱毛、不活発、GHでは成長率の低下、低血糖、成人における内臓脂肪型肥満、不活発、気力低下、筋力低下などの多彩な症状が出現する³⁾。これに比べて男性更年期障害では、佐藤らが主訴を便宜上3つに分け、精神症状(抑うつ症状)を54%、身体症状(発汗・ほてりなど)を31%、性機能関連症状(ED・性欲低下)を14%認めたと報告しており⁴⁾、男性更年期障害も類似した症状を呈するものとされている。当然ながら、これらの症状には重なる部分も多い。このために、男性更年期外来を受診する患者の中には、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症や下垂体機能低下症症例が存在する可能性がある。実際、石井らは3年間の更年期外来患者で26例の下垂体性ゴナドトロピン低下症と、9例の頭蓋内疾患を認め、うち2例が下垂体機能低下症であったと報告している¹⁾。

成人の下垂体機能低下症の病因は、男女共に半数以上が視床下部・下垂体腫瘍によるものであり、そのうち男女共に下垂体腺腫が最も多い⁵⁾。自験例のようなトルコ鞍部嚢胞性病変によるものは、男性で5.7%、女性で8.3%と稀である¹⁾。ホルモン基礎値や画像所見から、下垂体機能低下症が疑われた場合には、下垂体前葉機能負荷試験を施行し、下垂体分泌予備能を評価する。欠乏するホルモンの系統数の観点から、単独ホルモン欠損症、複合型下垂体機能低下症、そして下垂体前葉のすべてのホルモンが欠損する汎下垂体機能低下症に分類される。また下垂体・間脳系の障害部位によって、下垂体自体の障害による場合と下垂体門脈あるいは視床下部の障害による場合がある。下垂体前葉ホルモンの中で、PRLは視床下部から分泌抑制的に制御を受けており、自験例はPRLの基礎値が高値であり、またCRH・TRH負荷にて正常反応を示し、視床下部性下垂体機能低下症と診断した。トルコ鞍部嚢胞性病変が、間脳下垂体系を圧迫していたために発症したと考えられた。

トルコ鞍部嚢胞性病変に関して、平均年齢は42歳で、女性に多い傾向にあり、病理組織はラトケ嚢胞が全体の79%で最多である⁶⁾。症状は頭痛を47~63%に、視力障害を24~52%に認め、内分泌異常は57%に認めるが、内分泌異常はもっと少ない報告も散見される^{6,7)}。障害されるホルモンに関して、ACTHが最も

高頻度であり、ゴナドトロピンが次いで多い⁷⁾。頭痛や視力障害は手術で70%前後の治癒を認めるが、内分泌障害の治癒は半分弱である⁶⁾。内分泌障害の中で、PRL、GH異常は手術で比較的改善しやすく、逆にTSH、ACTH、LHRH、尿崩症は改善しにくいとされている⁶⁾。また、トルコ鞍部嚢胞性病変を経過観察した場合、67%が不変で、25%が縮小・消失したとの報告も認め⁸⁾、自験例は頭痛・視力障害を認めず、高齢でもあり、手術を施行しない方針を選択した。

ISA、ISSAM、EAUのアルゴリズムでは、総テストステロン値が、2.3 ng/ml以下でアンドロゲン補充療法の適応となっている⁹⁾。一方、本邦におけるアンドロゲン補充療法は、遊離テストステロンが8.5 pg/ml未満で適応とされ、8.5~11.8 pg/ml以下では症状を考慮して投与とされている¹⁰⁾。自験例では遊離テストステロン<0.4 pg/mlと著明に低値であり、当初LOH症候群と診断し、アンドロゲン補充療法を開始したが、症状の改善を認めなかった。追加内分泌検査で汎下垂体機能低下症と診断し、ホルモン補充療法で症状の著明な改善を認めた。また、Tachikiらは後天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、治療前の総テストステロン値は全例1.0 ng/ml以下と著明に低値であったとしている¹¹⁾。男性更年期外来患者で、アンドロゲン補充療法で症状の改善が認められない場合や血中テストステロン濃度が著明に低値の場合には、間脳・下垂体異常も念頭にいった精査が必要であると思われる。

本症例は、男性更年期症状を有し遊離テストステロン値とあわせて、アンドロゲン補充療法の適応を満たし、これを施行したが、効果を認めなかった。下垂体機能検査を行い、はじめて下垂体機能低下症の診断のもと、多種類のホルモン補充療法を行い、症状の著明な改善を認めた。したがって、男性更年期外来のホルモン補充療法の無効例の中には、本症例のような下垂体機能低下症症例が存在している可能性があり、下垂体機能検査が必要であると考えられた。

結 語

男性更年期外来受診を契機に発見された鞍上部嚢胞性腫瘍による汎下垂体機能低下症の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第22回日本性機能学会中部総会(2012年8月4日)において報告した。

文 献

- 1) 石井 聡, 方波見卓行, 田中 逸, ほか: 男性更年期外来受診を契機に発見された下垂体機能低下症の2例. ACTH RELATED PEPTIDES **18**: 23-25, 2007

- 2) 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 並木幹夫, ほか: 日本人成人男子の総テストステロン, 遊離テストステロンの基準値の設定. 日泌尿会誌 **95**: 751-760, 2004
- 3) 福田いずみ, 肥塚直美, 高野加寿恵, ほか: 下垂体前葉機能低下症—GH 分泌不全症を含む—. 内分泌検査マニュアル. 日本医事新報社, 東京, pp 20-38. 2010
- 4) 佐藤嘉一, 丹田 均: 泌尿器科の立場から男性更年期障害の治療を考える. 泌尿器外科 **18**: 1088-1092, 2005
- 5) 厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班平成13年度研究報告書, 167, 2002
- 6) Valassi E, Biller BM, Swearingen B, et al.: Clinical features of nonpituitary sellar lesions in a large surgical series. Clin Endocrinol **73**: 798-807, 2010
- 7) Shin JL, Asa SL, Ezzat S, et al.: Cystic lesions of the pituitary: clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. J Clin Endocrinol Metab **84**: 3972-3982, 1999
- 8) 富永 篤, 栗栖 薫, 魚住 徹, ほか: 非症候性ラトケ嚢胞の治療方針—ラトケ嚢胞の自然経過と術後経過からの検討—. 日内分泌会誌 **79**: 80-82, 2003
- 9) Lunenfeld B, Saad F and Hoelz CE: ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. Aging Male **8**: 59-74, 2005
- 10) 加齢男性性機能低下症候群診療の手引き 日本泌尿器科学会/日本 Men's Health 医学会「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会 2007
- 11) Tachiki H, Ito N, Tsukamoto T, et al.: Testicular findings, endocrine features and therapeutic responses of men with acquired hypogonadotropic hypogonadism. Int J Urol **5**: 80-85, 1998

(Received on April 1, 2013)

(Accepted on May 20, 2013)