

— 症例報告 —

リンパ球性漏斗下垂体後葉炎により
中枢性尿崩症をきたしたと考えられた5歳女児例沼田 亮介, 中川 智博, 鵜養 大輝
佐伯 尚美, 藤本 大森, ひろみ
崔 裕貴, 加藤 歩, 近田 祐介
守谷 充司, 川野 研悟, 北村 太郎
藤原 幾磨

要旨: 5歳女児。3か月前から多飲多尿が出現し、前医を受診、幼稚園のクラス替えによる精神的なストレスの影響と考えられていたが、症状改善なく精査目的に当院紹介。下垂体単純MRI検査では下垂体後葉のT1高信号域の消失と下垂体柄肥厚を認めた。腫瘍の鑑別のため下垂体造影MRI検査が行われ、下垂体実質から下垂体柄の均一な造影効果を認め、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎が疑われた。水制限試験で尿浸透圧は上昇せず、バソプレシン負荷後尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めたことから、中枢性尿崩症と診断された。リンパ球性漏斗下垂体後葉炎は自己免疫学的機序による慢性炎症性疾患であり確定診断には下垂体生検が必要だが、高侵襲のため経時的な画像上の改善で臨床診断される場合が多い。中枢性尿崩症と診断した場合には慎重な経過観察と頭部MRI画像フォローアップが必要である。

諸 言

中枢性尿崩症は、脳下垂体後葉から分泌される抗利尿ホルモンであるアルギニン・バソプレシンの分泌不足により多尿をきたす疾患である¹⁾。リンパ球性漏斗下垂体後葉炎 (lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis; LINH と略) は主要な原因の一つだが、胚細胞腫や頭蓋咽頭腫をはじめとした腫瘍が原因となることも多く、時に鑑別が困難となる。今回我々は、頭部MRI検査の所見からLINHが原因と疑われた中枢性尿崩症の幼児例を経験したので報告する。

症 例

5歳女児。

既往歴・家族歴: 周産期歴、発達歴、既往歴に特記事項なし。内分泌疾患や悪性腫瘍の家族歴は

なかった。

現病歴: 3か月前から1日に2~2.5Lの飲水や夜間1~2回はトイレに起きるといった多飲多尿症状が出現し、前医を受診した。前医では幼稚園のクラス替えによる精神的なストレスの影響と考えられていたが、症状の改善が見られないため、精査目的に当院紹介入院となった。飲水量は2,700 mL/dayと多く、尿量は3,317 mL/day (5,079 mL/m²/day, 9.2 mL/kg/hr)であった(小児の多尿の基準: 2,000 mL/m²/day以上)。成長曲線ではSD値の低下と体重減少を認めていた(図1A, B)。

入院時現症: 身長103.2 cm (-0.83 SD)、体重14.9 kg (-1.12 SD)、BMI 13.9、肥満度 -9.0% 胸腹部異常所見なし、咽頭発赤なく口腔内湿潤、皮膚乾燥なし。

入院時検査所見: 尿浸透圧は低値であったが明らかな腎機能異常や電解質異常はなく、IgG4高値も認めなかった。内分泌学的検査ではADHは感度以下と低値、また正常値内ではあったが、

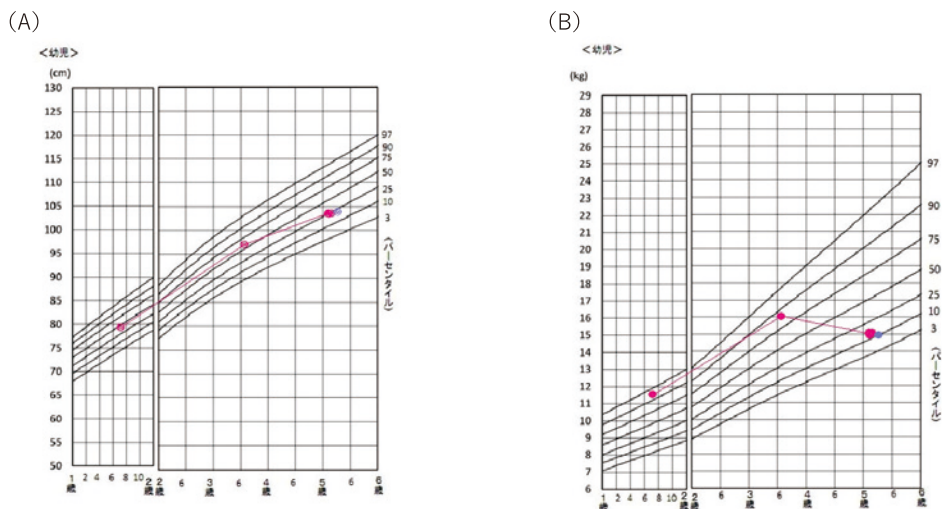


図 1. 成長曲線 (A) 身長 (B) 体重
3 歳 6 か月以降, 身長増加率低下 (SD 値の低下) と体重減少を認める。

表. 入院時検査所見

<血算>		<生化学>			
WBC	6,900 / μ L	AST	35 U/L	Na	138 mmol/L
RBC	4.67×10^6 / μ L	ALT	22 U/L	K	4.5 mmol/L
Hb	13.6 g/dL	ALP (JSCC)	137 U/L	Cl	104 mmol/L
PLT	300×10^3 / μ L	γ -GTP	13 U/L	Ca	10.3 mg/dL
		CK	71 mg/dL	IP	4.3 mg/dL
		T-Bil	0.4 mg/dL	CRP	<0.05 mg/dL
		TP	7.4 g/dL	IgG	1,277 mg/dL
		Alb	4.6 g/dL	IgG4	17.8 mg/dL
		BUN	8 mg/dL	IgA	101 mg/dL
		Cre	0.44 mg/dL	IgM	152 mg/dL
		UA	7.2 mg/dL	血漿浸透圧	277 mOsm/kg
内分泌学的検査 (早朝空腹時)		尿検査			
FT3	3.00 pg/mL	Glu 定性 (-)			
FT4	0.96 ng/dL	Pro 定性 (-)			
h-TSH	1.43 g/dL	pH 7.0			
Tg 抗体	17.9 IU/mL	尿浸透圧 80 mOsm/kg			
TPO 抗体	16.9 IU/mL	成長ホルモン分泌刺激試験			
ソマトメジン C	63 ng/dL (-1.7SD)	(アルギニン)			
コルチゾール	14.5 μ g/dL	GH (頂値) 9.16 ng/mL			
GH	2.36 ng/mL	(基準値: 頂値 6 ng/mL 以上)			
ACTH	7.7 pg/mL	腫瘍マーカー			
ADH AVP	<0.4 pg/mL	AFP <2 ng/mL			
		遊離 β HCG <1.00 ng/mL			
		血中抗ラプフィリン 3A 抗体 陰性			

ソマトメジン C が正常下限であった。

身長 SD 値の低下もみられたことから GH 分泌不全の存在を疑い入院中に成長ホルモン分泌刺激試験を実施したところ、GH 頂値は 9.16 ng/mL と正常であり（基準：6 ng/mL）成長ホルモン分泌不全症は否定的であった。また、腫瘍マーカーとして AFP と遊離 β HCG、さらに血中抗ラプフィリン 3A 抗体も測定したがいずれも陰性であった（表）。

画像所見：下垂体単純 MRI 検査では T1 強調画像で下垂体後葉の高信号が消失しており、下垂体柄の腫大を認めた（図 2A）。造影 MRI 検査では下垂体柄および下垂体に均一な造影増強効果を認めた（図 2B）。

水制限試験では時間尿量の減少は殆ど見られ

ず、尿浸透圧の上昇を認めなかったが、バソプレシン負荷にて尿量の減少及び尿浸透圧の上昇を認めた（図 3）。以上 2 つの試験結果から完全型中枢性尿崩症と診断し、デスマプレシン口腔内崩壊錠内服を開始したところ、尿量のコントロールが得られた。

本症例と LINH の診断基準³⁾を照らし合わせると、水制限試験・バソプレシン負荷試験から中枢性尿崩症に合致する検査所見が得られており、下垂体 MRI 検査においても下垂体柄の腫脹や造影剤による造影増強効果もみられた。本症例では下垂体生検は実施していないため確実例には該当しないが、原因疾患として LINH が疑わしいと思われたため、退院後も頭部 MRI 画像フォローの方針とした。初回の検査から 3 か月後に実施した下

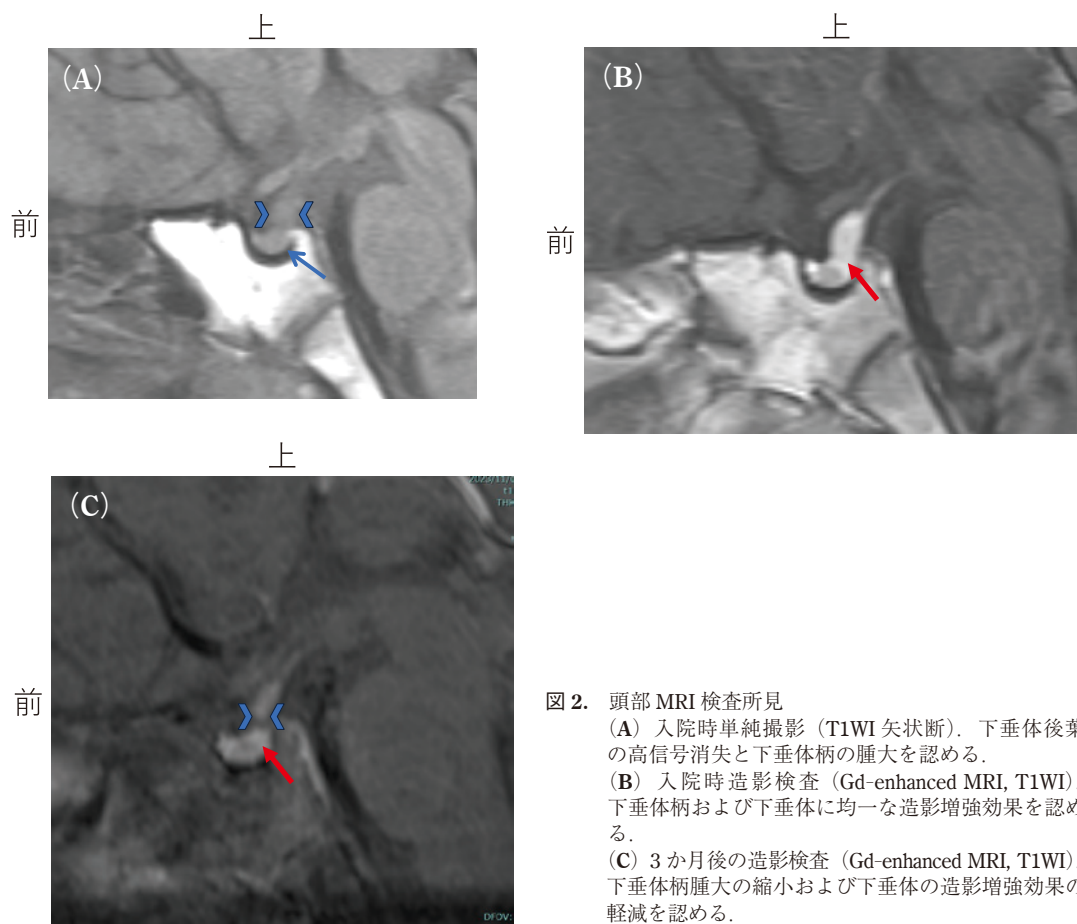


図 2. 頭部 MRI 検査所見

- (A) 入院時単純撮影 (T1WI 矢状断)。下垂体後葉の高信号消失と下垂体柄の腫大を認める。
 (B) 入院時造影検査 (Gd-enhanced MRI, T1WI)。下垂体柄および下垂体に均一な造影増強効果を認める。
 (C) 3 か月後の造影検査 (Gd-enhanced MRI, T1WI)。下垂体柄腫大の縮小および下垂体の造影増強効果の軽減を認める。

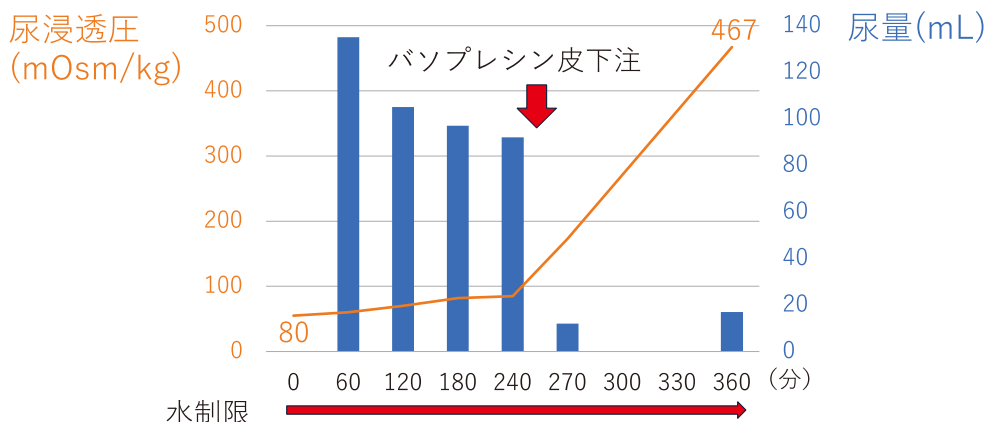


図3. 水制限試験
水制限後、時間尿量の減少を殆ど認めず、尿浸透圧の上昇は見られなかったが、バソプレシン投与後30分以内に尿量の減少を認め、尿浸透圧の著明な増加が得られた。

垂体MRI検査(図2C)では、入院時のものに比べ、下垂体柄腫大の縮小と、下垂体の均一な増強効果の軽減を認めた。

考 察

中枢性尿崩症をきたす疾患には様々なものがあり、原因の多くは後天的な疾患で、視床下部-下垂体領域の腫瘍・炎症・外傷などが挙げられる²⁾。かつては中枢性尿崩症の原因として特発性尿崩症が3-4割とされていたが、昨今のMRIなどの画像診断の進歩により器質的病変が発見される機会が増加した。特に、LINHは特発性と考えられた中枢性尿崩症症例におけるMRIの検討で高率に報告されており、経時的に下垂体の腫大が軽快しているものはLINHが背景にあった可能性が示唆されている⁴⁾。逆に、数か月から数年に及びMRIの経時的な観察で腫大の改善がなかったものは、胚細胞腫瘍などの腫瘍として発見される症例もみられるようになった¹⁾。

LINHは、原因として大きく原発性と続発性の2つに分けられる⁵⁾。男性に比べ女性に多く、特に周産期女性に好発とされており、病理所見としてはT細胞およびB細胞のびまん性のリンパ球浸潤がみられ、およそ半数には形質細胞がみられるとの報告もある⁶⁾。

LINHの診断には、主症状に加え、中枢性尿崩症に合致する検査所見と画像所見、そして生検が必要となる³⁾。しかし、生検は検査による侵襲性が高く、小児はもちろん、成人でも躊躇されるものとなっている。ただ、LINHでは下垂体の腫大が時間経過により改善がみられることから、生検せずとも鑑別できる可能性が考えられる。また近年、血中抗ラプフィリン3A抗体検出がLINHの診断に有用であると報告されているが⁷⁾、臨床的にLINHと診断されても抗ラプフィリン3A抗体が陽性でない例もみられる^{7,8)}。本症例では抗ラプフィリン3A抗体が陰性ではあるが、治療開始3か月後の頭部MRI検査で下垂体柄腫大の縮小を認め、下垂体の造影効果が軽減していたことからLINHを疑った。しかし、腫瘍性病変が否定された訳ではなく、今後も継続的な頭部MRI検査が必要である。

結 語

LINHが原因と考えられた中枢性尿崩症の5歳女児例を経験した。中枢性尿崩症と診断した場合には慎重な経過観察と経時的な頭部MRI画像フォローアップが必要である。

謝 辞

抗ラブフィリン3A抗体を測定していただいた、藤田医科大学（SST ライフサイエンス社）梶村益久先生に深謝いたします。

本論文に関する利益相反はない。

文 献

- 1) Di Iorgi N et al. : Diabates insipidus-diagnosis and management. *Horm Res Paediatr* **77** : 69-84, 2012
- 2) 伊藤純子：中枢性尿崩症. 小児内分泌学 改訂第3版（日本小児内分泌学会編集）診断と治療社，東京，pp. 264-268, 2022
- 3) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き（平成21年度改訂）
https://square.umin.ac.jp/kasuitai/doctor/guidance/jiko_meneki.pdf
令和6年3月6日参照
- 4) Imura H et al. : Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* **329** : 983-689, 1993
- 5) Langlois F et al. : Hypophysitis, the growing spectrum of a rare pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* **107** : 10-28, 2022
- 6) Caturegli P et al. : Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* **26** : 599-614, 2005
- 7) Iwama S et al. : Rabphilin-3A as a targeted autoantigen in lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* **100** : 946-954, 2015
- 8) Arihara Z et al. : Studies on anti-rabphilin-3A antibodies in 15 consecutive patients presenting with central diabetes insipidus at a single referral center. *Sci Rep* **12** : 4440, 2022