

Empty Sella症候群を伴った先端巨大症の一例

和田あゆみ¹⁾ 近藤 剛史¹⁾ 小原 孝仁¹⁾ 清水 一磨¹⁾ 小松真貴子¹⁾
 山本 清成²⁾ 岩崎 優¹⁾ 山本 英司³⁾ 金崎 淑子¹⁾

1) 徳島赤十字病院 糖尿病・内分泌内科

2) 徳島赤十字病院 呼吸器外科

3) 徳島赤十字病院 消化器内科

要 旨

患者は70歳代、男性。8年前、意識障害と発熱、消化器症状で入院し、中枢性副腎不全としてHydrocortisoneを開始した。当時の検査でGH 8.47ng/mL, IGF-1 167ng/mL, 再検でGH 18.6ng/mL, IGF-1 415ng/mLであったが、下垂体MRIでempty sellaであり、先端巨大症の診断想起はなく、精査は行われていなかった。1か月前より持続する食欲不振と頻回の下痢で来院し、消化管精査で異常なく、当科紹介。意識清明だが活気なし、眉弓部膨隆、鼻や舌の肥大を認めた。内分泌検査でACTH 5.3pg/mL, Cortisol 0.8 μ g/dL, DHEA-S 24ng/mL, TSH 0.10 μ IU/mL, fT4 0.83ng/dL, GH 1.15ng/dL, IGF-1 94ng/mL, PRL 12.3ng/mL, LH<0.1mIU/mL, FSH 0.9mIU/mL, free-T<0.2pg/mLと汎下垂体機能低下症があり、下垂体MRIでは以前同様のempty sellaであった。先端巨大症顔貌、以前のIGF-1高値より75g-OGTTを施行し、GH底値22.7ng/mLで先端巨大症と診断した。同時に胸部CTで肺癌を認め、現在化学療法を行っている。Empty sellaを伴う先端巨大症は稀でないが、診断を遅らせる要因になりうる。GH-IGF-1シグナルの活性化と肺癌の関連は以前より指摘されており、本症例でも影響を与えた可能性があり、示唆に富む症例と考え報告する。

キーワード：先端巨大症, empty sella, 副腎不全

はじめに

先端巨大症は成長ホルモン (growth hormone : GH) の自律的な過剰分泌と、その結果産生されるインスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor-1 : IGF-1) によって生じる全身性代謝性疾患である。過剰なGHとIGF-1分泌によって、特有の顔貌や四肢末端の肥大、糖尿病、高血圧、心筋障害、睡眠時無呼吸症候群、悪性腫瘍等の様々な合併症を起こすことが知られている。その病因の大部分はGH産生下垂体腺腫であり、稀な要因として異所性GH産生腫瘍やGHRH産生腫瘍が知られている。しかし、下垂体の手術や放射線治療に続発したempty sellaを背景として先端巨大症が見つかることもあり¹⁾、最近では、その病因の約20%を占めるといふ報告も複数あるため^{2)~4)}、画像診断の進歩に伴い決して稀ではなくなっている。今回我々は、食欲不振と下痢を主訴に来院し、

empty sellaを伴う先端巨大症と診断した一例を経験したので報告する。

症 例

患 者：70歳代、男性

主 訴：食欲不振、下痢

既往歴：45歳 高血圧症、56歳 脳動脈瘤クリッピング術後、74歳 膀胱癌

家族歴：特記事項なし

現病歴：8年前、発熱と意識障害、消化器症状で入院し、中枢性副腎不全としてHydrocortisoneを開始した。当時の検査でGH 8.47ng/mL, IGF-1 167ng/mL, 再検でGH 18.6ng/mL, IGF-1 415ng/mLであったが、下垂体MRIでempty sellaであり、先端巨大症の診断想起はなく、精査は行われていなかった。1か月前より持続する食欲不振と頻回の下痢で当院紹

介，消化管精査で明らかな所見なく，当科紹介された。

嗜好歴：焼酎1合/日の飲酒歴，30本/日×50年の喫煙歴あり

内服歴：ヒドロコルチゾン10mg，レボチロキシン50 μ g，ニフェジピンCR 20mg，テルミサルタン40mg，シロドシン8mg

現 症：身長165cm，体重52kg，BMI19kg/m²，意識清明だが活気なし。体温36.4℃，血圧117/71mmHg，脈拍61/min。眉弓部の膨隆および鼻・舌の肥大を認める。頸部に甲状腺腫なし。胸・腹部に特記すべき異常なく，下腿浮腫なし。

検査所見：初診時の一般検査を表1に示す。末梢血で軽度の白血球増多，生化学検査では低アルブミン血症，低ナトリウム血症および下痢に伴うと思われる低カリウム血症を認めた。早朝空腹時，安静臥床30分で測定した内分泌検査の基礎値を表2に示す。GH，PRL以外の下垂体前葉機能低下症の所見であった。ガドリニウム造影下垂体MRIでは以前と同様のempty sellaの所見であったが（図1），レントゲン写真では前頭洞の拡大や手指末節骨の花キャベツ様肥大，heel padの肥厚等先端巨大症に特徴的な所見を認めた（図2）。経口ブドウ糖負荷試験

（75g-OGTT）の底値は22.7ng/mLで（表3），先端巨大症に矛盾しない所見であった。一方，視床下部ホルモン負荷試験（図3）は，GHは基礎値高値で過大反応，PRLは基礎値軽度高値で正常反応，TSHは基礎値低値で無反応，ACTHは基礎値低値で過大反応，Cortisolは基礎値低値で低反応，LH・FSHはいずれも基礎値低値で無反応であり，総合的にGH・PRL以外の汎下垂体前葉機能低下症と診断した。胸部単純CTで右肺S2に21mm大の不整形結節があり，PET-CTでは同部位に高集積，肺門部や胸椎Th10にも高集積を認めた（図4）。

臨床経過：本症例では，副腎不全に対するシックデイ教育はされておらず，下痢が出現した時点でHydrocortisoneの増量を行っていなかった。慢性的な下痢や食欲不振は副腎不全症状と考え，Hydrocortisoneを経静脈的に投与したところ，症状はすみやかに消失した。1か月に及ぶ下痢で一見正常に見えたGHとIGF-1は2週間後の再検でそれぞれ72.7ng/mL，421ng/mLと高値であり，先端巨大症顔貌と75gOGTTの結果から先端巨大症と診断した。入院中に施行した胸部CTで偶発的に肺結節を認め，生検の結果，MET遺伝子エキソン14スキッピング変異をもつ肺腺癌と診断した。現在は呼吸器外科で化学療法を行っている。

表1 入院時一般検査所見

1. 尿検査		3. 血液化学					
比重	1.006	T-bil	1.5 mg/dL	BUN	10 mg/dL		
pH	7.0	AST	13 U/L	Cr	0.63 mg/dL		
糖	(-)	ALT	6 U/L	UA	4.4 mg/dL		
蛋白	(-)	ALP	59 U/L	Na	136 mEq/L		
潜血	(-)	LDH	183 U/L	K	2.8 mEq/L		
		CK	70 U/L	Cl	97 mEq/L		
		LDL-C	39 mg/dL	cCa	9.3 mg/dL		
2. 末梢血		TG	154 mg/dL	P	3.4 mg/dL		
Hb	12.4 g/dl	HDL-C	44 mg/dL	PG	131 mg/dL		
WBC	9,850 / μ L	Alb	2.7 g/dL	HbA1c	5.7 %		
Eos	69 / μ L			CRP	0.32 mg/dL		
Plt	25.5x10 ⁴ / μ L						

表2 内分泌検査所見

1. 下垂体 - 副腎系			3. GH-PRL 系		
ACTH	5.3	pg/mL	GH	1.15	ng/mL
Cortisol	0.8	μ g/dL	IGF- I	94	ng/mL
DHEA-S	24	ng/mL	PRL	12.3	ng/mL
2. 下垂体 - 甲状腺系			4. 下垂体 - 性腺系		
TSH	0.10	μ U/ml	LH	<0.1	mIU/mL
FT3	1.32	pg/mL	FSH	0.9	mIU/mL
FT4	0.83	ng/dL	Free-T	<0.2	pg/mL

表3 75g OGTT

	負荷前	30分	60分	120分
血糖値 (mg/dL)	74	162	160	172
GH(ng/mL)	24.5	22.7	37.5	26.5

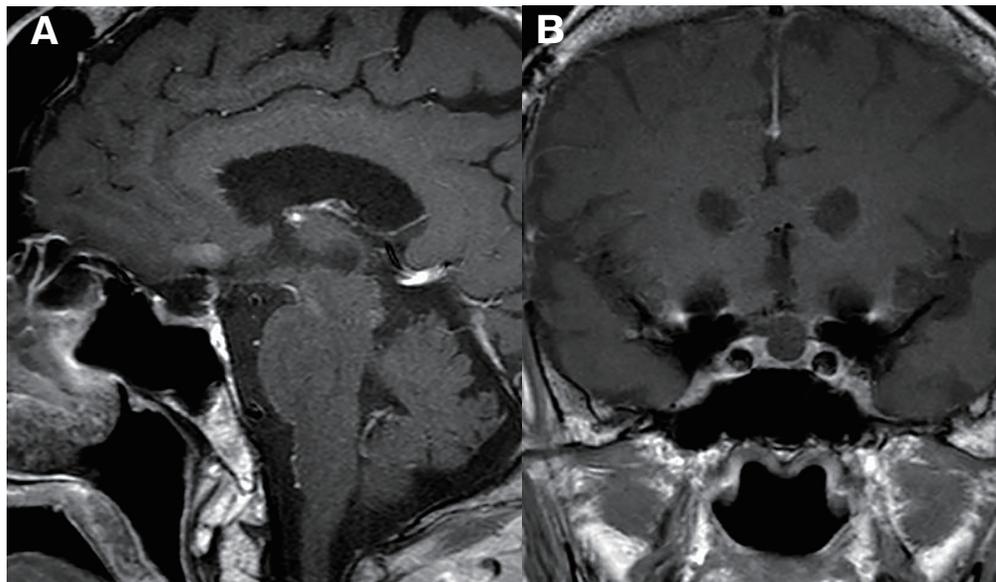


図1 ガドリニウム造影下垂体MRI
矢状断 (A) , 冠状断 (B)

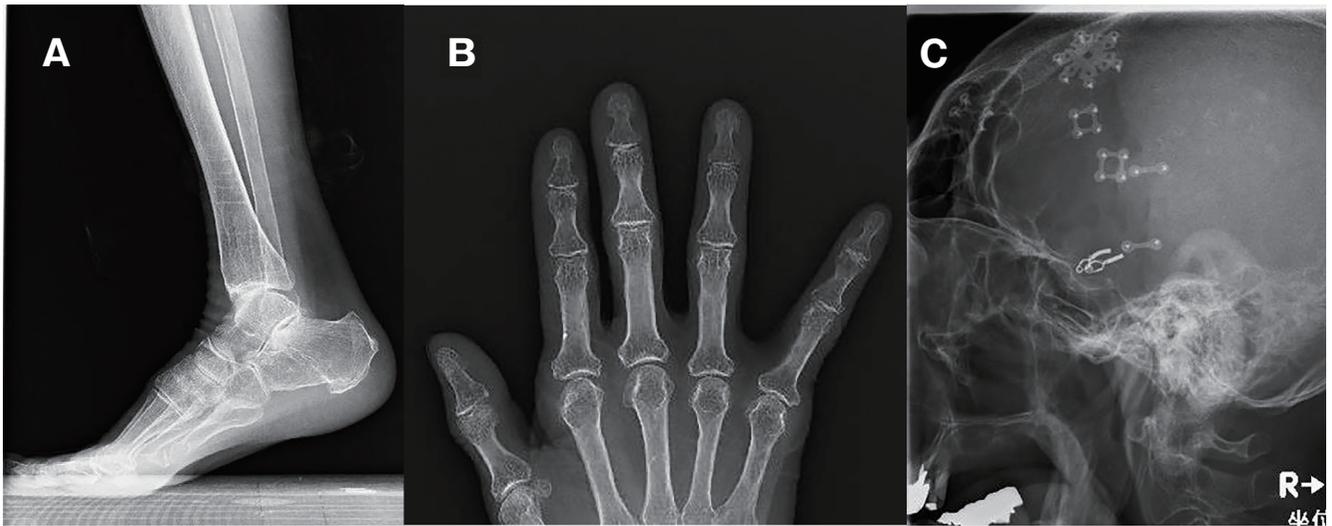


図2 レントゲン所見

右足側面 (A) , 右手正面 (B) , 頭部側面 (C) を示す.

(A) heel pad 23mmと肥厚, (B) 手指末節骨の花キャベツ様肥大, (C) 前頭洞の拡大を認める.

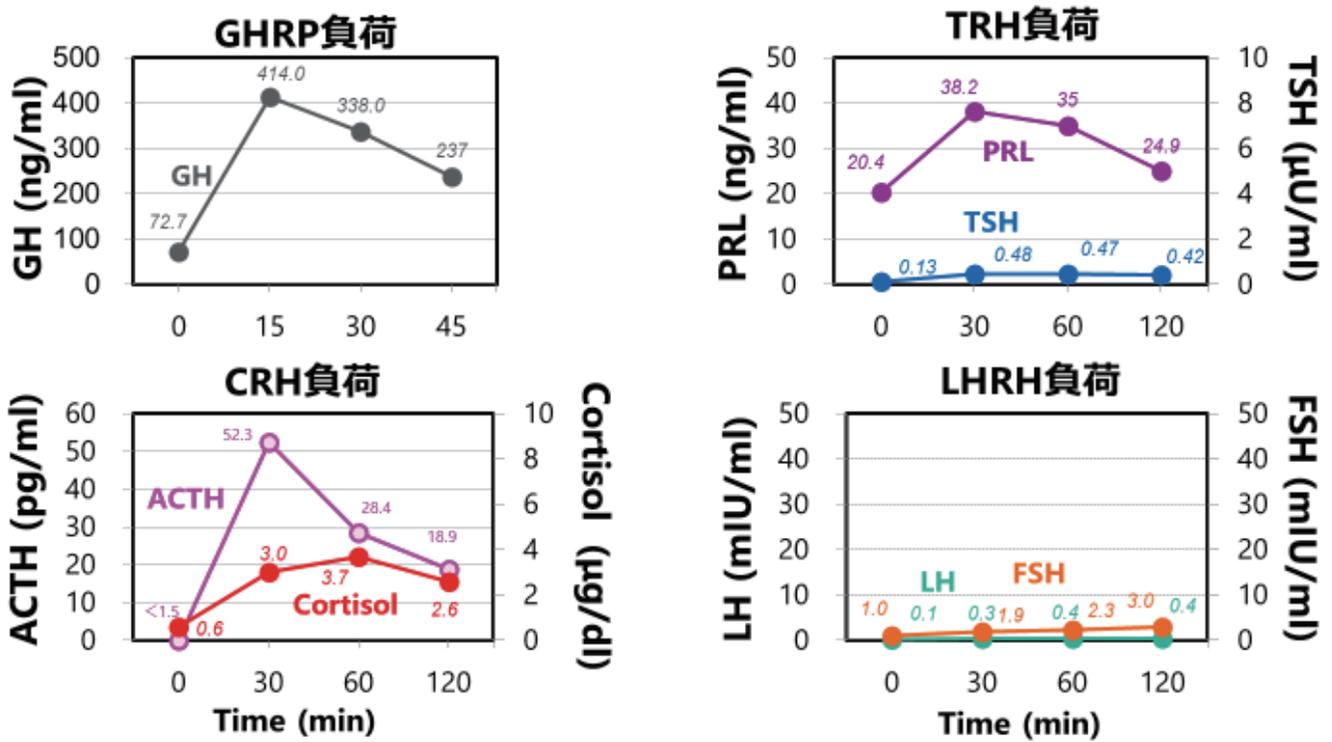


図3 視床下部ホルモン負荷試験

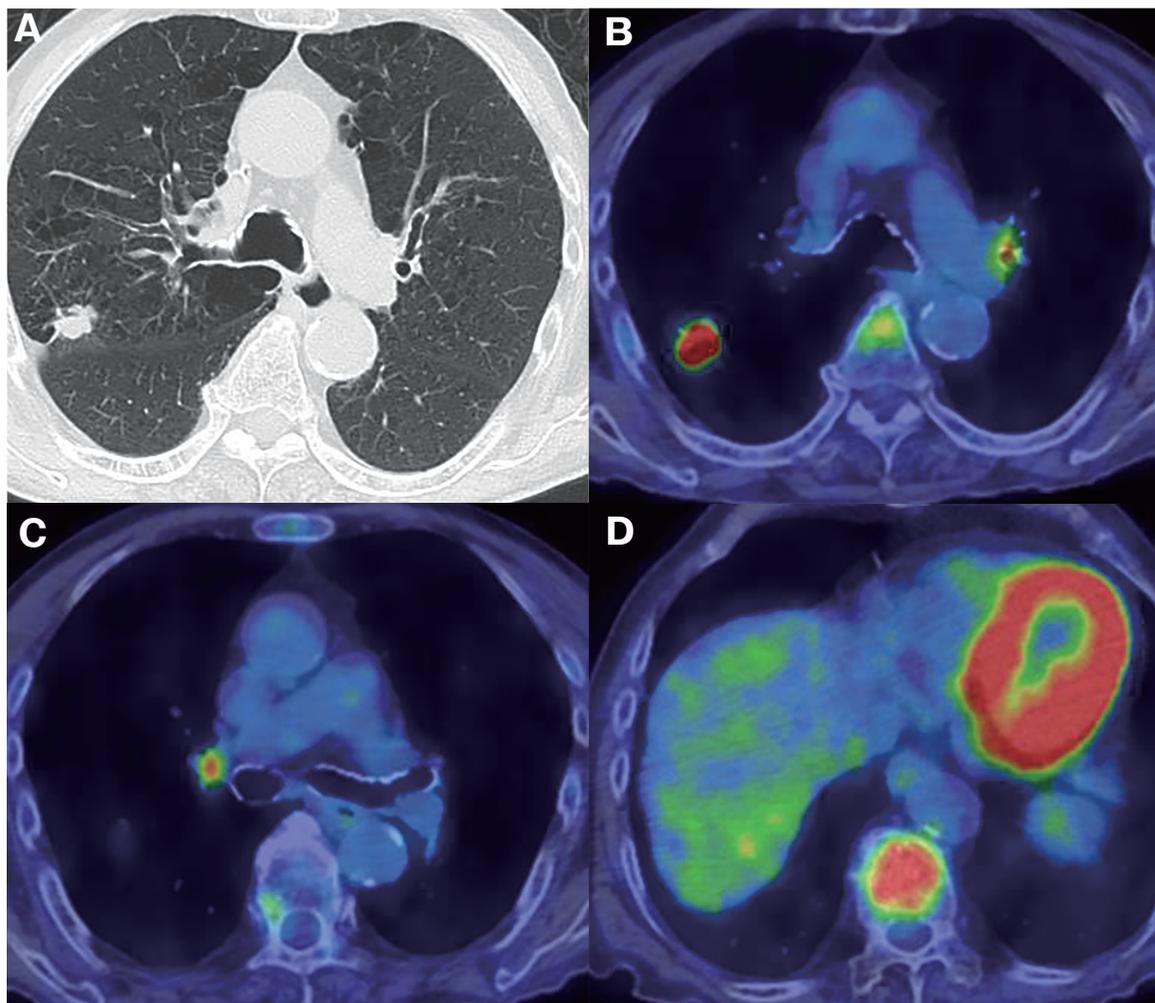


図4 胸部CT, PET-CT

- (A) 右肺S2に21mm大の不整形結節を認める。
 (B) (C) (D) 右肺S2, 肺門部, 胸椎Th10に高集積あり。

考 察

Empty sellaは、何らかの原因によりトルコ鞍内が脳脊髄液に置き換わる解剖学的異常のことを指し、その頻度は剖検例の5.5-23%と報告されている⁵⁾。

Empty sellaに頭痛や視野異常、内分泌異常等の臨床症状を呈する場合をEmpty sella症候群と呼ぶ。Empty sellaは原発性と続発性に大別され、続発性的の原因として①下垂体卒中あるいは薬物療法による下垂体腺腫の容積変化、②内分泌機能低下症の治療による下垂体過形成の改善、③感染性あるいは自己免疫性下垂体炎、④トルコ鞍内もしくは鞍上部の腫瘍

の外科的治療あるいは放射線治療等下垂体容積の減少が原因で生じるとされている⁶⁾。本症例は8年前に当科を初診し、それ以前の頭部画像が確認できなかったため断定はできないが、20年前に脳動脈瘤に対するクリッピング術を施行されており、この際の血管造影あるいはクリッピング術自体が影響し、下垂体卒中を起こした結果、腺腫の容積が大幅に減少し、empty sellaとなった可能性を考えた。画像上、明らかな下垂体腺腫がないこと、GH以外の汎下垂体機能低下症を呈していたことが、先端巨大症の診断想起に繋がらなかった要因と考えられる。8年前、今回のどちらにおいても初診時はGH、IGF-1の双方

文 献

が本来の数値より低く算出されているが、これは副腎不全に伴う一定期間の飢餓状態による変化と思われる。いずれも状態改善後に異常高値となっている。副腎不全の合併例や低栄養状態、コントロール不良の糖尿病併存例等では、初診時の内分泌学的評価と状態改善後の内分泌学的評価に乖離がある可能性を考慮しなければならない。

今回、長期間にわたるGH-IGF-1シグナルの恒常的な活性化およびその結果としてのIGF-1過剰分泌が、肺がんの発症ないし増悪に関与した可能性がある。これまでの知見では、先端巨大症患者に合併する悪性疾患のうち頻度の多いものとして甲状腺がん、乳がん、大腸がん等が知られている⁷⁾⁻⁹⁾。その他、最近複数の研究で、IGF-1受容体と肝臓がんや胃がん、肺がんとの関連も指摘されており¹⁰⁾⁻¹²⁾、今回、患者が肺がんを発症したと先端巨大症には何らかの関係性があると推察される。IGF-1の恒常的な活性化は、細胞の増殖・分化を促進することで肺がんの病勢を悪化させる可能性が高く、今後は先端巨大症に対する治療を追加することが生命予後を改善させる可能性がある。

診断当初は、副腎不全によると思われる長期間の食欲不振および下痢でADLが低下しており、原発巣の検索や追加治療を見送っていたが、最近では副腎不全のシックデイ対応ができ、かつ体力も回復してPerformance Status (PS) が改善していることから、ソマトスタチンアナログあるいはGH受容体拮抗薬等の内科的治療について検討している。

結 語

Empty sellaを伴う先端巨大症の1例を経験した。先端巨大症は想起、診断、治療で明らかに生命予後を改善させる。顔貌を含めた丁寧な身体診察、客観データを熟慮すること、日々の臨床の研鑽が重要である。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

- 1) Daya R, Seedat F, Purbhoo K, et al : Acromegaly with empty sella syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2021 ; 21-0049
- 2) Liu W, Zhou H, Neidert MC, et al : Growth hormone secreting pituitary microadenomas and empty sella - An under-recognized association ? *Clin Neuro Neurosur* 2014 ; 126 : 18-23
- 3) Bier G, Hempel JM, Grimm F, et al : Quantification of specific growth patterns and frequency of the empty sella phenomenon in growth- hormone-secreting pituitary adenomas. *Euro J Radiol* 2018 ; 104 : 79-86
- 4) Sasagawa Y, Hayashi Y, Tachibana O, et al : Clinical characteristics of acromegalic patients with empty sella and their outcomes following transsphenoidal surgery. *Pituitary* 2017 ; 20 : 403-8
- 5) Marinis LD, Bonadonna S, Bianchi A, et al : Primary Empty Sella. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 5471-7
- 6) Lenz AM, Root AW : Empty sella syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012 ; 9 : 710-5
- 7) Loeper S, Ezzat S : Acromegaly : re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord* 2008 ; 9 : 41-58
- 8) Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, et al : Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly : 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol* 2010 ; 163 : 21-8
- 9) Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, et al : High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 ; 63 : 161-7
- 10) Kang GH, Lee BS, Lee ES, et al : Prognostic significance of p53, mTOR, c-Met, IGF-1R, and HSP70 overexpression after the resection of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2014 ; 8 : 79-87
- 11) Nakajima N, Kozu K, Kobayashi S, et al :

The expression of IGF-1R in Helicobacter-pylori-infected intestinal metaplasia and gastric cancer.

J Clin Biochem Nutr 2016 ; 59 : 53-7

- 12)Yin M, Guan X, Liao Z, et al : Insulin-like growth factor-1 receptor-targeted therapy for non-small cell lung cancer : a mini review. Am J Transl Res 2009 ; 1 : 101-14

A case of acromegaly with empty sella syndrome

Ayumi WADA¹⁾, Takeshi KONDO¹⁾, Takahito KOHARA¹⁾, Kazuma SHIMIZU¹⁾, Makiko KOMATSU¹⁾
Kiyoshige YAMAMOTO²⁾, Yu IWASAKI¹⁾, Eiji YAMAMOTO³⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾

- 1) Division of Diabetes and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

Acromegaly with empty sella is not rare, but it can lead to a delay in diagnosis. Moreover, activation of the growth hormone (GH) -insulin-like growth factor-1 (IGF-1) signal is related to lung cancer, which was applicable in the present case. The patient was a man in his 70s. Eight years ago, he was admitted with symptoms of consciousness disorder, fever, and digestive discomfort. He was diagnosed with central adrenal insufficiency and treated with hydrocortisone. At that time, hormonal examination showed that his serum GH and IGF-1 levels were 8.47ng/mL and 167ng/mL, respectively (re-examination showed GH and IGF-1 levels of 18.6ng/mL and 415ng/mL, respectively). Pituitary magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated empty sella, because of which we dismissed acromegaly as a diagnosis. One month ago, he presented with appetite loss and diarrhea. There were no abnormal findings on gastrointestinal endoscopy. The patient had an acromegalic appearance with coarse facial features, a bulge of the eyebrow arch, a big nose, and an enlarged tongue. Hormonal examination showed panhypopituitarism, and pituitary MRI revealed empty sella, as observed previously. There was a paradoxical elevation of GH following a 75g oral glucose load. Finally, the patient was diagnosed with acromegaly. At the same time, we found lung cancer. As of now, he is undergoing chemotherapy.

Key words : acromegaly, empty sella, adrenal insufficiency

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 28 : 50-57, 2023
