1. 自己免疫疾患 腎器特異的自己免疫疾患

自己免疫性下垂体炎*

1. 概念・定義
一関連語調査三

下垂体組織にリンパ球が浸潤して腫大し、腫瘍を形成して下垂体腫瘍との鑑別が問題になる疾患である。内分泌学的には一般的には機能低下を起こし、障害部位によっては下垂体前葉機能低下症やACTH単独欠損症あるいは中枢性尿崩症の病因と関連している。最近、MRIなどの画像診断の進歩により報告例が増し、約150以上の症例が報告され注目を集めている。本質的には良性疾患であるが、炎症細胞の浸潤による下垂体の腫大が始まり、ときに下垂体腫瘍にみられるような視力障害や視野欠損を起こし、さらに下垂体組織の破壊と線維化による下垂体の萎縮へと進行する。

歴史的には、1962年GoudieとPinkertonが、汎下垂体機能不全で死亡した22歳女性患者を報告し、初めて下垂体における自己免疫学的障害を記載した。その後同様の報告がなされたが、初期の報告はすべて女性であったために、従来妊娠女性にみられる特殊な内分泌疾患と考えられていた。しかし、1987年Guayらが、本症の男性例第1例目が報告されてから、橋本病やSLEなどの膠原病と同様の特異的障害をも特徴とする自己免疫疾患と考えられるようになった。このように、自己免疫性下垂体炎(autoimmune hypophysitis、lymphocytic hypophysitis)という言葉は、最初は下垂体前葉の慢性炎症と破壊によって特徴づけられる比較的まれな疾患と考えられ、一般に後葉は侵されないとされた。

しかし、その後症例が蓄積され、下垂体炎や後葉を傷害するタイプの存在が報告され、1993年Imuraらにより特発性尿崩症の原因がリンバ球性漏斗下垂体神経葉炎(lymphocytic infundibuloneurohypophysitis)であることが提唱され、

2. 分類

炎症の部位によりリンパ球性下垂体前葉炎(lymphocytic adenohypophysitis)とリンパ球性漏斗下垂体神経葉炎に分類されるが、病因論的相違は必ずしも明確にされていない。また、両方に病変を認めるものもある。

3. 病因

本症の病理学的所見としては、高度のリンパ系細胞の浸潤で、浸潤細胞の大部分はリンパ球で、特にCD4やCD45陽性T細胞の浸潤が認められ、一部症例ではかまつぼみ状の細胞をも見ることがある。

女性に多いことや、橋本病、悪性貧血、副甲状腺機能低下、副腎炎やT型糖尿症などの自己免疫疾患を合併することや抗下垂体抗体の証明される症例がみられることが知られ、本症の病因は自己免疫によるものと考えられている。

しかしながら、抗下垂体抗体について、ヒト、モルモットやラットの下垂体を抗原とする方法や、培養細胞株であるマウスのAtT20やラット

Key words：自己免疫性下垂体炎、autoimmune hypophysitis、リンパ球性下垂体前葉炎、リンパ球性漏斗下垂体神経葉炎、lymphocytic infundibuloneurohypophysitis、Autoimmune hypophysitis(lymphocytic hypophysitis)、Takashi FUJIRAI：野口病院、Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation
I. 症候
頭痛、視野障害、乳汁分泌などの下垂体障害に類似の症候や、疲労感、無月経などの下垂体機能低下症に類似の症候がある。

II. 検査所見
1. 血中下垂体前葉ホルモンの1ないし複数の基線値または分泌刺激試験における反応性が低い。
2. 画像検査で下垂体の腫大、ときに下垂体の血腫を認める。造影剤により、早期に著明で均一な造影増強効果が認められる。
3. 下垂体の生検で、前葉に線維化、下垂体細胞の破壊像や下垂体の後葉を含むTリンパ球の浸潤が認められる。

III. 参考所見
1. 女性でしかなく妊娠末期、産褥期の発症が多い。
2. 尿崩症を呈する例がある（注1）。
3. プロラクチンの上昇が1/3以上の症例に認められる。
4. 他の自己免疫疾患（慢性甲状腺炎など）の合併を認める例が比較的多い。
5. 抗下垂体抗体を認める例がある。
6. 長期経過例はまれにempty sellaを示すことがある。

IV. 除外規定
以下の疾患との鑑別が必要である。
1. プロラクチン産生前葉および非機能性下垂体腺癌
2. 頭蓋咽頭腫
3. 脳腫瘍
4. ヤボネ歯
5. 肉芽腫性下垂体炎
6. サルコイドーシスおよび炎症性肉芽腫（結核、真菌症など）

診断基準
1. 確実例
   1) と2)の1-2および4)を満たすもの
   2) と2)の3を満たすもの

(注1) 原則症を示す例ではリンパ球性漏斗下垂体神経垂体炎を併発している場合がある。

のGH3細胞を抗原とした間接蛍光抗体法あるいは免疫ブロット法を検討されたが、陽性率は低く、感度・特異度を満足させるものはいまだ確立されていないのが現状である。

動物実験としては、Levineらは異種の下垂体ホモジネートをアジュバントとともにラットに接種することによって、3週間以内に57％にアレルギー性下垂体炎がみられることを報告した。また最近、Yoonらは高風ウイルスの膜蛋白質E1（58kDa）とE2（47-49kDa）を遺伝子工学的に発現させ、その発現蛋白質によって免疫反応を誘導すると下垂体細胞に対する自己抗体を産生するとともに下垂体にリンパ球浸潤が起こることを証明した。風疹ウイルスは糖尿病におけるラ竜炎との関連も知られており、興味深い事実である。

4. 病態（症候論と検査成績）
臨床症状およびその出現頻度としては、頭痛（56.2％）、視野障害（37％）、発熱感（26％）、無月経（31.9％）、体重減少（30％）、出産後の乳汁分泌不全（26％）、乳汁漏出（13％）、脱力感（12.3％）、嘔吐・嘔吐（23.3％）、食欲不振（15.1％）、脱毛（11％）などがあげられる。

検査成績として、まず一般検査では低Na血症、低血糖、貧血などが見られる。内分泌学的には機能正常のもの（10％）から卵下垂体機能低下症（30％）までと症例によりさまざまなある。部分的機能低下症としては甲状腺機能低下症（27％）、副腎機能低下症（7％）、高プロラクチン血症を伴う性腺機能軽度欠損（10％），ACTH単独欠損（10％），TSH単独欠損
表2 リンパ球性細胞性下垂体神経業の診断基準

I. 症候
尿崩症を呈する。

II. 検査所見
1. 中枢性尿崩症に合致する検査所見がある。
2. 画像検査で、下垂体への限局的肥厚、または下垂体神経業の腫大を認める。造影剤により、均一な造影増強効果が認められる。
3. 下垂体または下垂体腺の生検で、リンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症像が認められる。

III. 参考所見
1. 下垂体前業機能は保たれることが多い(注1)。
2. 画像検査の異常は自然経過で消退することが多い。

IV. 除外規定
以下の疾患との鑑別が必要である。
1) 背側扁桃体
2) ラトケ腫脹
3) 全身性肉芽腫疾患(Serhoidosis、Wegener肉芽腫、ラングハンス細胞組織球(増加)症など)
4) Tolosa-Hunt症候群など下垂体周囲組織からの慢性炎症の波及

【診断基準】

実際例
IとIIの1、2およびIVを満たすもの
IとIIの3を満たすもの

(注1)下垂体前業機能低下を伴うものはリンパ球性下垂体前業炎を併発している場合がある。

5. 診断と鑑別診断

厚生省特定疾患調査研究班による診断基準(1999年)の表1、2に示す。

鑑別診断としては、下垂体が腫大する例では下垂体腫瘍との鑑別、特に下垂体嫌恶性腺腫(chromophobe adenoma)との鑑別は重要である。また、プロラクチンが高値を示すものではプロラクチン型との鑑別が必要となる。

6. 治療と予後

報告例の12.3%に死亡例がみられるが、多くは初期の報告例で、主な死因は下垂体前業機能低下症、特に副腎不全によるものであり、診断が確立され補充療法が適切に行われれば予後は良好である。自然覚解例の報告も4.8%ある。

問題は腫瘍による圧迫症状を示すものである。これにはステロイドの補充療法のみで改善したとの報告もあるが、高度なものでは薬理量のステロイド投与が必要である。これが無効なものに対しては手術療法が適応となる。また、cyclosporineやFK506などの免疫抑制剤の報告はまだみられないが、手術後を考慮すれば検討する価値はあるように思われる。

文献

