

症例報告

下垂体腫瘍摘出術後に発症した橋中心及び橋外性髄鞘崩壊症の1例

石黒 敬信¹⁾ 石原 智彦¹⁾ 畠野 雄也¹⁾
 阿部 孝洋²⁾ 下畑 享良¹⁾ 西澤 正豊^{1)*}

要旨：症例は21歳女性。前医で下垂体腫瘍摘出術が施行された。術後11日目に血清Na 111 mEq/lと著明な低Na血症を来し、その2日後にNa 137 mEq/lまでの急速な上昇を認めた。術後20日目より構音障害及び歩行障害が出現し、術後30日目の頭部MRIで、橋中心部及び両側線条体に信号変化を認めた。血清Na変動を原因とした橋中心及び橋外性髄鞘崩壊症と診断した。リハビリテーション、抗痙縮薬内服により症状は改善した。下垂体後葉神経終末部障害による抗利尿ホルモン分泌異常が血清Na変動の原因と考えられた。下垂体腫瘍摘出術は髄鞘崩壊症の発症リスクとなり、術後は慎重な血清Naのモニタリングが必要である。

(臨床神経 2017;57:21-25)

Key words：低Na血症，橋中心髄鞘崩壊症，橋外性髄鞘崩壊症，下垂体手術，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群

はじめに

橋中心及び橋外性髄鞘崩壊症 (central pontine myelinolysis/extrapontine myelinolysis; CPM/EPM) は血漿浸透圧の急速な変化に由来する脱髄性疾患であり、典型的には低Na血症の急速補正が原因となる^{1)~3)}。1959年にAdamsらによってCPMとして最初に報告されたが、頭部画像検査の発達に伴い、橋以外にも基底核病変が生じることが明らかとなった²⁾³⁾。このため両者をまとめてCPM/EPMの病名が用いられる。予後は不良のこともあり、約25%が死亡に至る重篤な疾患である³⁾。また原因となる低Na血症は嘔吐、利尿薬投与、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; SIADH) など生じる。まれに下垂体腫瘍摘出術の合併症としても、低Na血症が生じることが報告されているが⁴⁾⁵⁾、その機序としてはSIADHを介すると推測されている⁶⁾。

今回われわれは下垂体腫瘍摘出術を契機に、CPM/EPMを発症した1例を経験した。同手術後の電解質管理を考える上で示唆に富む症例と考えられたので報告する。

症 例

症例：21歳，女性，司会業

主訴：しゃべりにくい，歩きにくい

既往歴：中学生頃から週2，3日の頻度で，右頭頂部を最強

点とし，数時間持続する拍動性の頭痛があり，市販の頭痛薬を月に数回内服していた。

現病歴：2014年4月中旬から，以前と異なる前頭部の頭重感を主徴とする頭痛が出現した。前医A病院脳神経外科を受診し，頭部MRIで下垂体に腫瘍性病変を指摘された。腫瘍内部はT₁強調画像及びT₂強調画像で一部低信号を呈した (Fig. 1A)。血液成分を伴ったラトケ嚢胞と診断され，頭痛の原因と判断された。同院に入院の上で，同病変に対し経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘出術が施行された。手術前の血液検査では血清Naは143 mEq/lと正常範囲内であった。また内分泌的検査含めた血液生化学検査でも明らかな異常所見を認めなかった。

前頭部の頭痛は術後から消失し，術後経過は良好であった。しかし，術後7日目頃から新たに頭痛，嘔気，食欲不振が出現し，血清Na 126 mEq/lと低Na血症を認めた。頭部MRIでは明らかな病変は指摘されなかった (Fig. 1B)。同日より細胞外液及び維持液による補液が連日1,000 ml行われた。補液中のNa含有量は65~130 mEq/dayであった。経過を通じて，高張食塩水や利尿剤による治療は実施されなかった。術後11日目に血清Na 111 mEq/lと低Na血症はさらに進行したが，術後13日目に血清Na 137 mEq/lと急速な上昇を認めた (Fig. 2)。血清Na値の正常化を確認したのち，術後16日目にA病院を退院した。しかし，退院後も食欲不振が続き，徐々に構音障害と歩行障害が出現し，増悪した。術後30日目にA病院で頭部MRIを施行したところ，橋中心部及び両側線条体で拡散

*Corresponding author: 新潟大学脳研究所神経内科 [〒951-8585 新潟市中央区旭町通1番町757番地]

¹⁾ 新潟大学脳研究所神経内科

²⁾ 新潟大学医学部血液・内分泌・代謝内科

(Received August 31, 2016; Accepted November 16, 2016; Published online in J-STAGE on December 16, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.000956

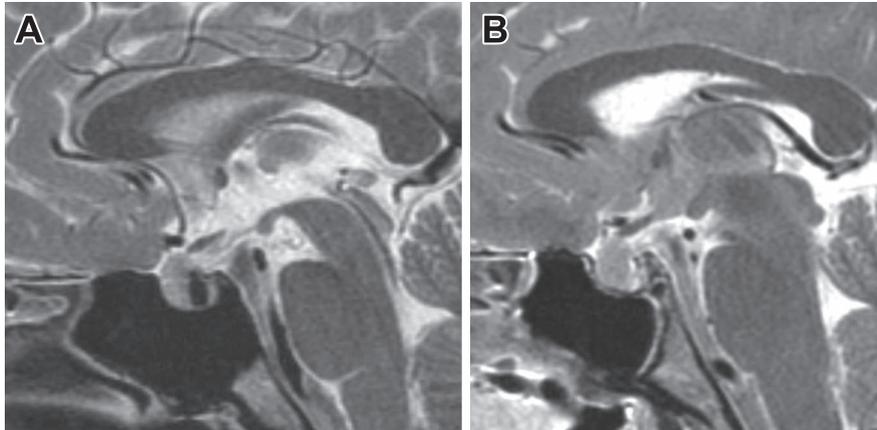


Fig. 1 MRI findings before transsphenoidal pituitary surgery (A) and 7 days after surgery (B). A) T₂ weighted imaging (T₂WI) (Sagittal, 1.5 T; TR 4,000 ms, TE: 98.59 ms). Low intense lesions which were suggested Rathke's cleft cyst detected in pituitary gland. B) T₂WI (Sagittal, 1.5 T; TR: 4,000 ms, TE: 98.59 ms). After surgery, there were not new lesions around pituitary gland.

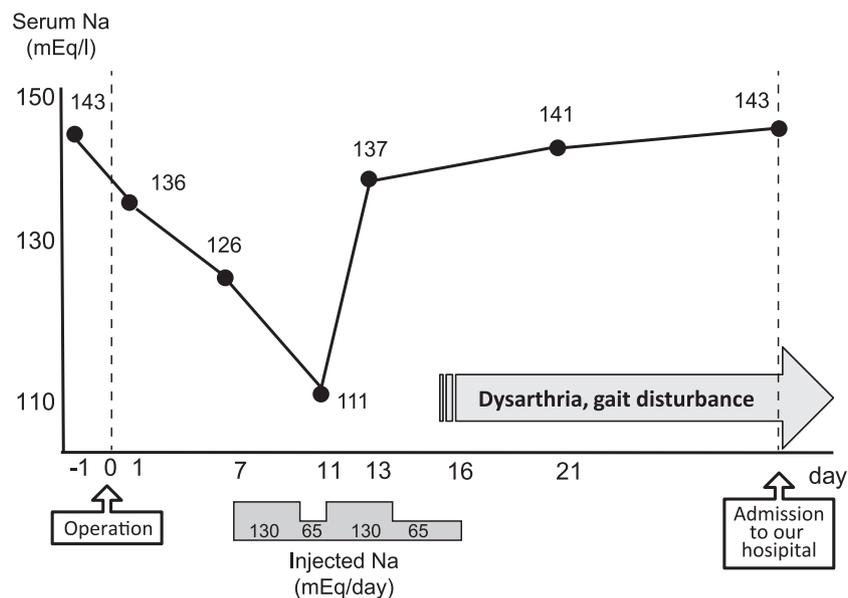


Fig. 2 Serum sodium concentration around the transsphenoidal pituitary surgery. This graph shows changes in this patient's serum sodium concentration from the day of surgery.

強調画像及び FLAIR 画像で高信号変化を認めた (Fig. 3)。髄鞘崩壊症が疑われ、当科を紹介されて同日入院した。

入院時現症：身長 159.6 cm，体重 50.3 kg，体温 36.7°C，血圧 121/84 mmHg，脈拍 83/分，一般身体所見に異常なし。神経学的には，意識は清明で，眼球運動は制限なし。発語速度は低下し，挺舌が不良で，門歯を越えなかった。寡動，姿勢保持障害，加速歩行などのパーキンソン症候を認めた。四肢筋力では，近位筋で徒手筋力テスト 4 レベルの低下を認めた。協調運動は正常であった。四肢腱反射の亢進を認め，両側で Babinski 徴候が陽性であった。感覚系には異常を認めなかった。

入院時検査所見：血算，血球像に異常なし。血清 Na は 143 mEq/l と正常であり，甲状腺ホルモン値，副腎皮質ホルモン値を含む生化学一般検査はいずれも正常であった。下垂体前葉の 4 重負荷試験に対する反応はいずれも正常範囲内であり，明らかな下垂体前葉機能低下は認めなかった。また，抗利尿ホルモン値 (antidiuretic hormone/arginine vasopressin; ADH/AVP) は 1.4 pg/ml と正常範囲内であった。

経過：当科入院後は発語・発声訓練や歩行訓練を中心としたリハビリテーションを継続し，構音障害，歩行障害ともに徐々に改善した。術後 50 日目に施行した頭部 MRI では，両

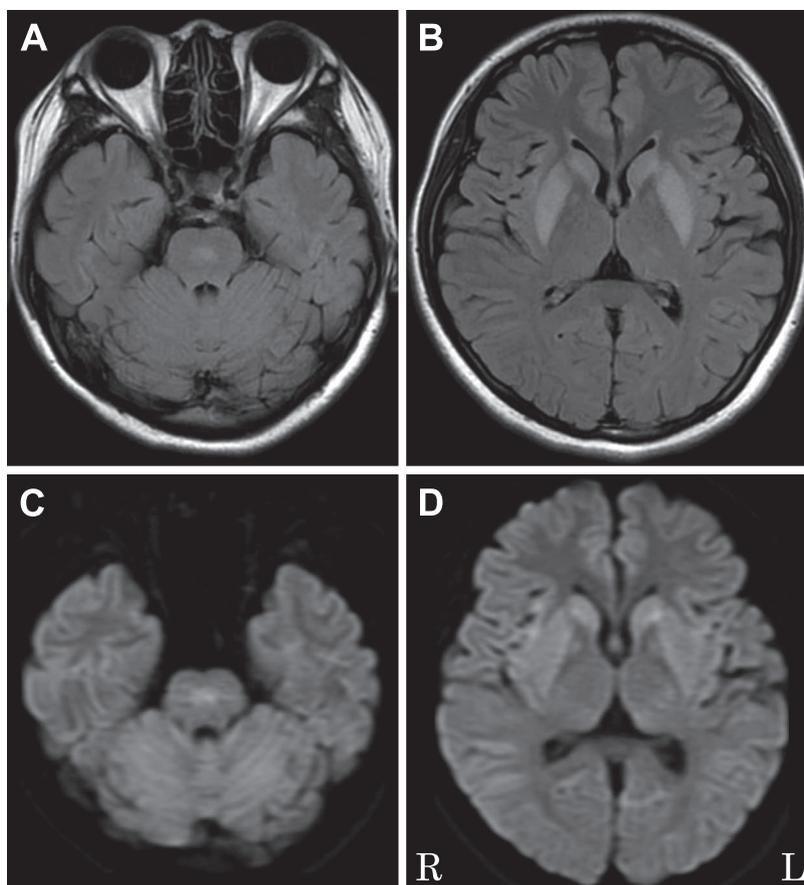


Fig. 3 MRI findings on admission (30 days after transsphenoidal pituitary surgery). A, B) FLAIR (Axial, 1.5 T; TR 8,002 ms, TE 98.15 ms). C, D) DWI (Axial, 1.5 T; TR 3,200 ms, TE 67.5 ms). On both imagings, high signal intense lesions were detected in the pons and bilateral corpus striatum.

側線条体病変の拡散強調画像, FLAIR 画像での信号変化が一過性に明瞭化したが, 同 79 日目では同部位の信号変化は軽減した. 術後 70 日目頃から両下肢の痙性が顕在化したが, チザニジン 150 mg の内服にて軽減した. 構音障害は短時間の発語では認めないが, 数分程度の会話で出現し, 耐久性の低下がみられた. 術後 105 日目に C 病院へリハビリテーション目的に転院し, 術後 262 日に同院を退院した. 経過を通じて血清 Na 値の再度の低下はみられなかった. 以降は当科外来で引き続き経過観察を行っている. 長時間の会話では発語速度のわずかな低下がみられるが, 職場に復職し司会業を再開できるまで改善した. 四肢腱反射の亢進は残存しているが, 歩行や日常生活に支障は来していない. 術後 386 日に施行した頭部 MRI では両側線条体及び橋の信号変化はほぼ消失していた.

考 察

本例は下垂体腫瘍摘出術後に急速な血清 Na の変動を認め, CPM/EPM に至った症例である. 同手術後には一過性の血清

Na 異常が生じることが報告されている⁴⁾⁵⁾. 多数例の検討では経蝶形骨洞的腫瘍摘出後の低 Na 血症 (135 mEq/l 以下) の頻度は 15% (56/373 例)⁷⁾ から 18% (17/93 例)⁸⁾ であった. 両者の検討で, 共通する危険因子は見出されていない. また腫瘍のサイズ, 腫瘍の種類 (機能的/非機能的腫瘍) はどちらの報告でも低 Na 血症との相関はみられなかった⁷⁾⁸⁾.

下垂体腫瘍摘出術後の血清 Na の変動は, AVP 分泌障害を介すると考えられるが不明な点が多い. AVP は生理的には視床下部室傍核及び視索上核の AVP 産生神経細胞で産生され, 下垂体後葉へ投射された軸索終末から血中に分泌される. Ulmann らによれば術後の AVP 分泌障害は 3 相の経過をとる⁹⁾. 第 1 相は術後 12 時間から 24 時間後に起こり, AVP 産生細胞の軸索障害による AVP 分泌障害により, 尿崩症, 高 Na 血症を呈する. 第 2 相は術後 7 日目程度で生じ, 第 1 相で変性を来した AVP 分泌細胞の軸索終末から AVP が無秩序に分泌されることで過剰となり, SIADH による低 Na 血症を生じる. 第 3 相は多数の AVP 産生神経細胞が失われた場合に生じ, AVP の慢性的な不足から尿崩症を来すとされる⁹⁾.

本例では術後に尿崩症は来しておらず, 第 1, 3 相は生じず

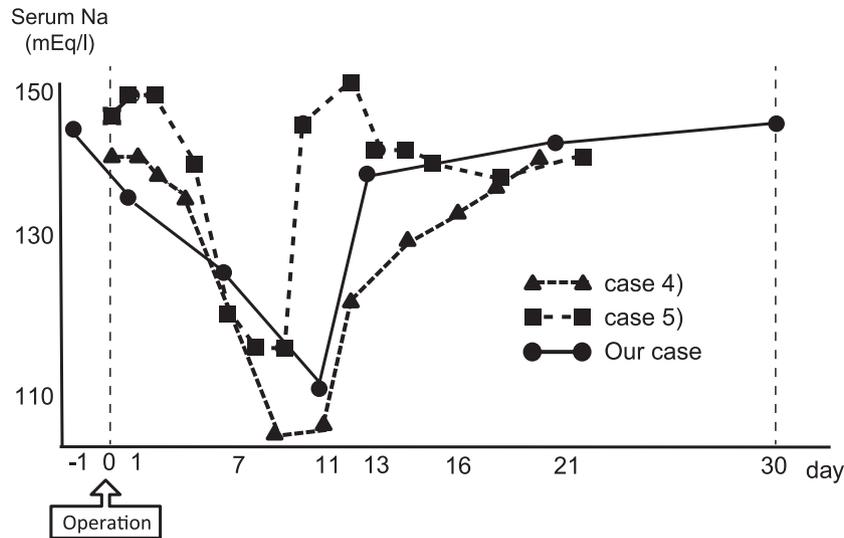


Fig. 4 Serum sodium concentration after transsphenoidal pituitary surgery in this and other cases. The graph shows changes in each patient's serum sodium concentration from the day of surgery. A rapid correction of hyponatremia occurred on the around 10th postoperative day in every cases.

に、第2相を来したものと推測される。実際に下垂体術後に AVP 分泌過剰のみを来した例が報告されている⁶⁾。多くの術後 SIADH 症例では、水分制限や高張食塩水での治療により、早期に低 Na 血症の改善を認め、その後も CPM/EPM を来さない⁸⁾。しかし、稀ではあるが本例のように CPM/EPM に至った症例も報告されている⁴⁾⁵⁾。本例は低 Na 血症発症後も高張食塩水の持続静注などの積極的な Na 補正は未施行だが、急激な血清 Na 上昇を呈し、CPM/EPM の原因となったと考えられる。興味深いことに、本例および CPM/EPM を来した既報例で血清 Na 値は同様に推移している (Fig. 4)。すなわち、いずれの症例も術後 10 日前後で血清 Na 値は最低値となり、補正の有無に関わらず急速に上昇に転じている。この Na の改善速度は Ulmann らの提唱する、AVP の慢性的な不足からの尿崩症⁹⁾ という機序では説明困難である。下垂体腫瘍摘出術後の CPM/EPM 例については、尿崩症以外の病態機序を考える必要があるが、現状では明らかでなく、今後の検討課題である。

CPM/EPM の治療については、薬物による治療介入を行わずに神経症状が消失した症例¹⁰⁾や、パルス療法を含む副腎皮質ステロイド薬治療が奏功した症例¹¹⁾のほか、免疫グロブリン大量療法¹²⁾や血漿交換療法¹³⁾の有効例がある。また EPM によるパーキンソンズムや不随意運動に対する抗パーキンソン病薬の有効例も報告されている。動物実験では、低 Na 血症の補正前や補正早期のステロイド投与が髄鞘崩壊抑制に効果があったとする報告もある¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、疾患の希少性から、いずれの治療についてもランダム化比較試験など、多数例の検討で有用性が示されたものではない。本例では、当科初診時に CPM/EPM 発症から約 2 週間が経過しており、すでに構音、歩行障害も改善傾向にあった。このため、入院後は

リハビリテーションを中心に保存的に加療した。薬物治療としては下肢痙縮に対して抗痙縮薬を使用した。本例は神経所見及び画像所見のいずれにおいても、経過は良好であった。CPM/EPM の予後不良因子として、発症時点における血清 Na 低値 ($\text{Na} \leq 115 \text{ mEq/l}$)、意識障害の程度 (Glasgow coma scale ≤ 10)、低 K 血症の合併を指摘する報告があり¹⁶⁾、これらの条件を満たした症例は特に慎重に経過をみていく必要がある。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science* 1981;211:1068-1070.
- 2) Kleinschmidt-DeMasters BK, Rojiani AM, Filley CM. Central and extrapontine myelinolysis: then...and now. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:1-11.
- 3) Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol* 2014;21:1443-1450.
- 4) Nakano H, Ohara Y, Bando K, et al. A case of central pontine myelinolysis after surgical removal of a pituitary tumor. *Surg Neurol* 1996;46:32-36.
- 5) Tosaka M, Kohga H. Extrapontine myelinolysis and behavioral change after transsphenoidal pituitary surgery: case report. *Neurosurgery* 1998;43:933-936.
- 6) Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2007;3:489-494.
- 7) Hussain NS, Piper M, Ludlam WG, et al. Delayed postoperative

- hyponatremia after transsphenoidal surgery: prevalence and associated factors. *J Neurosurg* 2013;119:1453-1460.
- 8) Lee JI, Cho WH, Choi BK, et al. Delayed hyponatremia following transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008;48:489-492; discussion 492-484.
 - 9) Ulmann MC, Hoffman GE, Nelson PB, et al. Transient hyponatremia after damage to the neurohypophyseal tracts. *Neuroendocrinology* 1992;56:803-811.
 - 10) Kawahara I, Tokunaga Y, Ishizaka S, et al. Reversible clinical and magnetic resonance imaging of central pontine myelinolysis following surgery for craniopharyngioma: serial magnetic resonance imaging studies. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009;49:120-123.
 - 11) Hagiwara K, Okada Y, Shida N, et al. Extensive central and extrapontine myelinolysis in a case of chronic alcoholism without hyponatremia: a case report with analysis of serial MR findings. *Intern Med* 2008;47:431-435.
 - 12) Finsterer J, Engelmayer E, Trnka E, et al. Immunoglobulins are effective in pontine myelinolysis. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23:110-113.
 - 13) Bibl D, Lampl C, Gabriel C, et al. Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet* 1999; 353:1155.
 - 14) Rojjani AM, Prineas JW, Cho ES. Protective effect of steroids in electrolyte-induced demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987;46:495-504.
 - 15) Sugimura Y, Murase T, Takefuji S, et al. Protective effect of dexamethasone on osmotic-induced demyelination in rats. *Exp Neurol* 2005;192:178-183.
 - 16) Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, et al. Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:326-331.

Abstract

A case of central pontine and extrapontine myelinolysis after surgery for a pituitary tumor

Takanobu Ishiguro, M.D.¹⁾, Tomohiko Ishihara, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuya Hatano, M.D.¹⁾, Takahiro Abe, M.D.²⁾, Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

²⁾Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Graduate School of Medicine, Niigata University

A 21-year-old woman underwent surgery for a pituitary tumor. On the 11th postoperative day, blood examination revealed severe hyponatremia, with a serum sodium level of 111 mEq/l, and two days later this increased rapidly to 137 mEq/l. On the 20th postoperative day, the patient developed dysarthria and gait disturbance. Head MRI on the 30th postoperative day demonstrated intense high-signal lesions in the pons and bilateral corpus striatum on FLAIR and DWI, and central pontine and extrapontine myelinolysis was diagnosed. The patient's symptoms improved gradually after rehabilitation and antispasticity treatment. It was suggested that the changes in serum sodium levels after pituitary surgery were due to impaired secretion of antidiuretic hormone due to degeneration of nerve terminals in the posterior pituitary. As pituitary surgery may trigger changes in serum sodium leading to myelinolysis, this possibility should always be borne in mind when treating such patients.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:21-25)

Key words: hyponatremia, central pontine myelinolysis, extrapontine myelinolysis, pituitary surgery, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone