

症例報告

当初無菌性髄膜炎と診断したリンパ球性下垂体炎の1例

三浦 亅人¹⁾, 小松原 宇蘭¹⁾, 梅田 能生¹⁾, 赤壁 尚太²⁾, 藤田 信也^{1)*}, 小宅 睦郎¹⁾

1) 長岡赤十字病院神経内科

2) 長岡赤十字病院糖尿病・内分泌・代謝内科

要旨: 症例は57歳男性。頭痛と発熱が出現し、単核球優位の髄液細胞増多があり、無菌性髄膜炎と診断された。1か月後より再増悪し、無気力もめだつようになった。下垂体機能低下症を疑わせる電解質異常や血清CK上昇はなかったが、頭部MRIで下垂体から下垂体茎の腫大と均一な造影効果を認めた。内分泌試験では汎下垂体機能低下を認め、下垂体炎をきたすサルコイドーシスや梅毒、結核、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスは否定され、臨床的にリンパ球性下垂体炎と診断した。ホルモン補充療法で症状は速やかに改善し、下垂体の腫大も消失した。一般血液検査の異常を認めず無菌性髄膜炎で発症した下垂体炎で、教訓的な症例と考えられた。

Key words: 無菌性髄膜炎、リンパ球性下垂体炎、下垂体機能低下、無気力

はじめに

典型的な無菌性髄膜炎で発症しても、真菌や結核のほか、自己免疫疾患や悪性疾患、薬剤性などの非感染性疾患を鑑別することは重要である。特に再発性の経過をたどる際には十分な原因の検索が必要である。リンパ球性下垂体炎は、下垂体から視床下部に炎症細胞浸潤を認める疾患で、稀ではあるが無菌性髄膜炎の合併が報告されている^{1)~7)}。我々は、髄膜刺激徴候のみで発症し、電解質異常や血清CK上昇などの下垂体機能低下症を疑わせる一般血液検査異常を認めなかったリンパ球性下垂体炎の症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 57歳、男性

主訴: 発熱、頭痛

既往歴・常用薬: なし。

現病歴: 2024年6月下旬より発熱と頭痛が出現し、7月上旬に当院を受診した。脳脊髄液検査で、細胞数33/μl(単核球97%)、蛋白66mg/dlと単核球優位の細胞増多を認め、無菌性髄膜炎と診断した。解熱鎮痛薬のみで一旦症状は軽減するも、7月中旬より発熱、頭痛が再増悪し、無気力や全身倦怠感が顕著となったため入院となった。

入院時現症: 身長177cm、体重70kg、BMI22.3、血圧108/70mmHg、脈拍82/分、体温37.6°C。心肺腹部に異常所見はなかった。意識は清明だが、活動性は低下しており、日中もほぼ臥床している状態であった。Jolt accentuationは陽性であったが、項部硬直やKernig徴候は陰性であった。軽度の霧視を訴えていたが、視力に異常はなく、眼球運動制限はなかった。そ

の他脳神経系に異常を認めなかった。四肢の運動系、感覚系に異常はなく、四肢腱反射も正常範囲内であった。失調や膀胱直腸障害は認めなかった。

検査所見: 血液検査では、白血球10,060/μl、CRP1.2mg/dl、赤沈60mm/hrと炎症反応の軽度上昇を認めた。肝腎機能に異常はなく、電解質やCKも正常であった。脳脊髄液検査では、初圧180mmH₂O、細胞数18/μl(単核球100%)、蛋白49mg/dlと軽度の細胞増多、蛋白上昇を認めた。脳脊髄液の細菌培養、HSVやVZVのPCRは陰性であった。初診時の頭部computed tomography(CT)を再度確認したところ、下垂体の腫大が疑われたため(Fig. 1)、頭部MRIを撮影すると、下垂体から下垂体茎の腫大と均一なガドリニウム増強効果を認め(Fig. 2A, B)、T₁強調画像で下垂体後葉の高信号の消失を認めた。脳幹や小脳表面にはleptomeningeal enhancementを認めた。内分泌学的検査では、TSH、F-T₄、LH、テストステロン、ACTH、コルチゾールが低値であり(Table 1)、TRH試験、CRH試験、LHRH試験、高張食塩水負荷試験で下垂体前葉・後葉機能低下症を認め(Fig. 3)、汎下垂体炎と判断した。抗核抗体は40倍で、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗RNP抗体、抗TPO抗体、抗サイログロブリン抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、RPRはいずれも陰性であり、IgG4も正常であった。抗下垂体抗体や抗ラプフィリン3A抗体は測定していない。結核菌特異的インターフェロンγ産生能(T-SPOT.TB[®])が陽性であったが、脳脊髄液のアデノシンデアミナーゼは<2.0U//と陰性で、脳脊髄液と胃液の抗酸菌塗抹・培養検査、結核菌PCRがいずれも陰性であったことから活動性結核は否定的であった。アンギオテンシン変換酵素は正常であったが、リゾチームは13.3mg/ml(正常値5~10)、可溶性インターロイキン-2受容体は811U/ml(正常値122~496)



Fig. 1 Brain computed tomography (CT) findings.

Plain axial brain CT (3 consecutive slices 1.0 mm thick) on the 14th day of illness, showing pituitary enlargement.

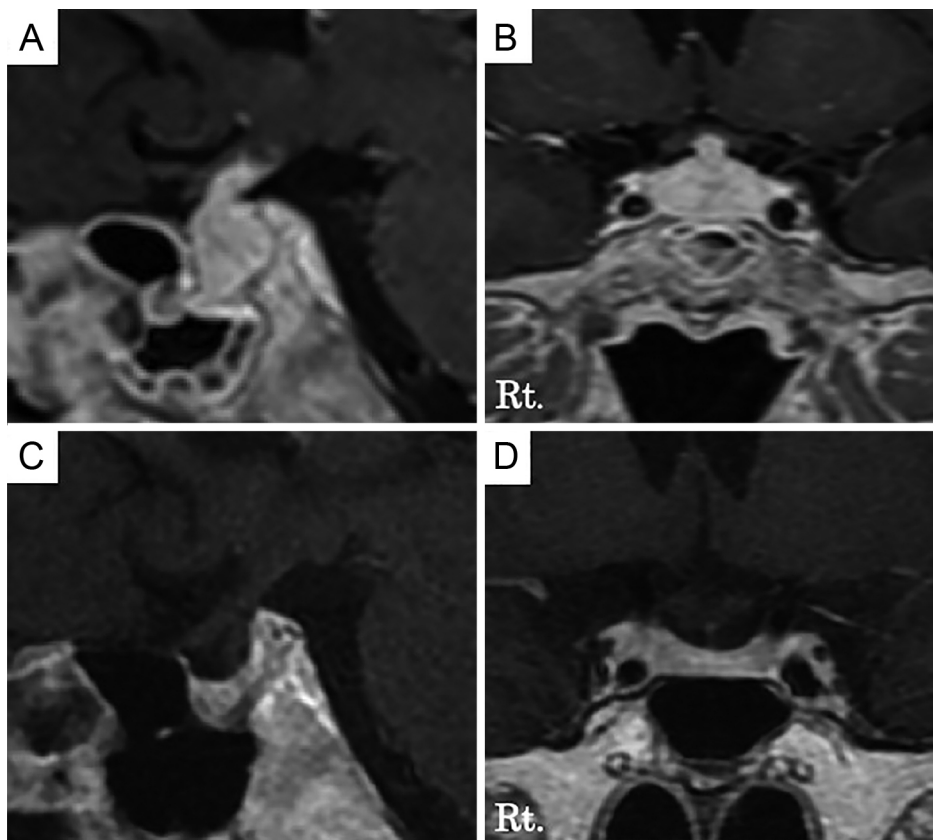


Fig. 2 Brain MRI findings.

Sagittal and coronal gadolinium-enhanced T₁-weighted images (1.5 T, TR 500 ms, TE 9.1 ms) show enlargement of the whole pituitary gland spreading to the pituitary stalk and a uniform contrast effect on the 34th day of illness (A, B). The swelling and contrast enhancement effect disappeared after hormone replacement therapy (C, D; 1.5 T, TR 420 ms, TE 11 ms).

と軽度上昇していた。心電図や胸部レントゲン、経胸壁心臓超音波検査で異常はなく、体幹部造影 CT や MRI 背景抑制広範囲拡散強調画像 (DWIBS) でリンパ節腫脹や悪性所見は認めなかった。眼科診察では、両耳側半盲と、前房内にわずかな炎症細胞を認めるも、肉芽腫性ぶどう膜炎はなかった。

入院後経過：サルコイドーシスや梅毒、結核、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスは否定され、臨床的にリンパ球性下垂体炎と診断した。診断後、経口プレドニゾロン (prednisolone, 以下 PSL と略記) 35 mg (0.5 mg/kg/日)、レボチロキシンによる治療を開始したところ、症状は速やかに消失

した。PSL 投与により仮面尿崩症が顕在化したが、デスマプレシン投与により尿量は改善した。脳脊髄液の細胞数は治療後に低下を認め、頭部 MRI でみられていた下垂体から下垂体茎の腫大やガドリニウム造影効果も消失した (Fig. 2C, D)。その後 PSL を 5 mg/月ずつ漸減し、第 142 病日にヒドロコルチゾンへ変更したところ、下垂体から下垂体茎の腫大の再燃を認め、再度 PSL へ変更して投与継続している。

考 察

本例は、発熱、頭痛の典型的な無菌性髄膜炎で発症し、一旦

Table 1 Hormone data on admission.

		reference range
F-T3	2.74 pg/ml	1.88–3.18
F-T4	0.59 ng/dl	0.7–1.48
TSH	0.03 IU/ml	0.35–4.94
LH	0.17 mIU/ml	0.57–12.07
FSH	6.29 mIU/ml	0.95–11.95
Testosterone	4.8 ng/dl	142.4–923.1
PRL	12.96 ng/ml	4.3–13.7
Cortisol	1.1 µg/dl	3.7–19.4
ACTH	6.2 pg/ml	7.2–63.3
hGH	2.4 ng/ml	<2.0
AVP	0.7 pg/ml	<2.8

症状が改善したが、再発性の経過をたどり、無気力と全身倦怠感がめだった症例である。下垂体機能低下症を疑わせる電解質異常や血清CK上昇は認めなかったものの、頭部MRIで下垂体から下垂体茎の腫大と均一な造影効果を認め、内分泌学的検査から汎下垂体機能低下症があり、臨床的にリンパ球性下垂体炎

と診断した。

下垂体炎の原因は多岐にわたるが、このうち軟膜炎をきたす疾患としては、リンパ球性下垂体炎、サルコイドーシス、結核、梅毒、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスが挙げられる⁸⁾。本例は血清リゾチーム、可溶性インターロイキン-2受容体の上昇を認めたため、サルコイドーシスを鑑別の上位に挙げたが、眼・心臓・肺の障害やリンパ節腫脹を認めず、これらの上昇は炎症を反映した結果と判断した。リンパ球性下垂体炎は、下垂体から視床下部にかけてリンパ球・形質細胞浸潤を認める病理学的診断名であり、下垂体生検は侵襲が大きいことから、圧迫性の腫瘍性病変による視野障害や頭痛がない場合などは、基本的には十分な除外診断や診断的治療により臨床的に診断される⁹⁾。本例もホルモン補充療法により症状は速やかに消失したため、下垂体生検は施行しなかった。

リンパ球性下垂体炎の発症には、T細胞系の自己免疫機序が関与していると考えられており⁸⁾、前葉炎の診断マーカーとして抗下垂体抗体や抗視床下部抗体が同定されているほか、後葉炎に対しても、2015年に本邦で抗ラブフィリン3A抗体が同定され、感度、特異度ともに高く診断にも有用と考えられている¹⁰⁾。一方、本例のような汎下垂体炎の自己抗体は同定されていない。

無菌性髄膜炎を随伴したリンパ球性下垂体炎の報告は、渉猟し得た限り過去に8例報告されている (Table 2)^{1)~7)}。平均発症年齢は43.3 ± 14.6歳で、本例を含めた9例中6例が女性であっ

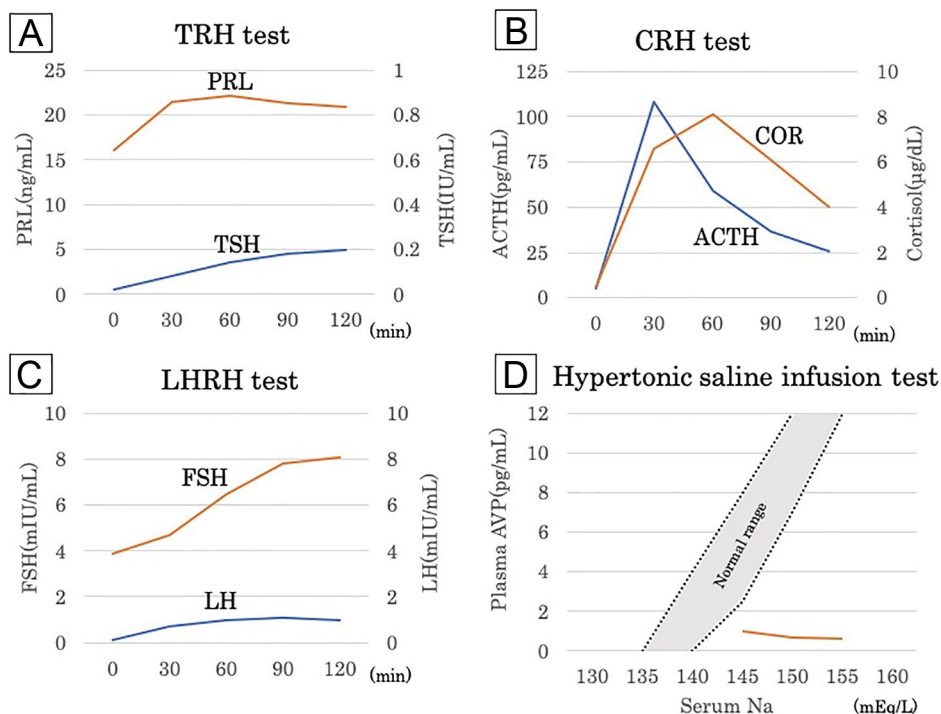


Fig. 3 Results of endocrine stimulation tests on admission.

(A) TSH test: Both TSH and PRL are hypo-responsive with low basal values, representing hypopituitary hypothyroidism and PRL secretory insufficiency. (B) CRH test: ACTH shows a normal response with a low basal value whereas cortisol is hypo-responsive, representing hypothalamic adrenal insufficiency. (C) LHRH test shows a low response but with basal LH values. (D) Hypertonic saline infusion test shows decreased vasopressin secretion even under high plasma osmolality.

Table 2 Clinical features of previously reported cases of lymphocytic hypophysitis presenting as aseptic meningitis.

No	Patient	Pregnancy	Pituitary biopsy	Symptoms	Nuchal stiffness	Pituitary function		CSF		Antibody
						Anterior	Posterior	Cell (μ l) (MNC ratio)	Protein (mg/dl)	
1 ¹⁾	49F	—	+	Headache, vomiting (4 months later) fatigue, weakness, cold intolerance, diffuse joint pain, and myalgia	±	↓	↓	79 (mainly lymphocytes)	65	
2 ²⁾	25F	—	+	Fever, vomiting, somnolence, polyuria, amenorrhea	ND	↓	↓	600 (45%)	74	Anti pituitary Ab— Anti TPO Ab+
3 ³⁾	18F	—	+	Headache (1 month later) fever, polydipsia, amenorrhea	+	↓	↓	275 (lymphocytes and polymorphonuclear cell)	ND	
4 ³⁾	38F	—	+	Headache, vomiting	ND	↓	↓	540 (lymphocytes)	ND	
5 ⁴⁾	45F	—	+	Fever, headache, photophobia, abnormal visual field	+	↓	—	203 (75%)	136	Anti TPO Ab+
6 ⁵⁾	55F	—	—	Fever (1 month later) headache, vomiting, polydipsia, polyurea	+	↓	↓	1,333 (36%)	120	
7 ⁶⁾	37M	/	—	Headache, abdominal pain, dizziness, fatigue, weight loss	—	↓	↓	288 (98%)	111	
8 ⁷⁾	66M	/	—	Fever, somnolence, fatigue, polyuria	+	↓	↓	40 (100%)	56	Anti pituitary Ab—
Our case	57M	/	—	Fever, headache (1 month later) fatigue, lethargy	—	↓	↓	18 (100%)	49	

CSF: cerebrospinal fluid, MNC: mononuclear cell, M: Male, F: Female, ND: not described, Ab: antibody.

たが、妊娠に関連した発症はなかった。5例で下垂体生検が施行され、組織学的にリンパ球性下垂体炎と診断されていた。ほぼ全例で汎下垂体機能低下症を呈しており、脳脊髄液検査では大部分で単核球優位の細胞増多と蛋白上昇を認めた。自己抗体は、2例で抗下垂体抗体を測定されていたがいずれも陰性であった。症状としては、初期から下垂体機能低下症の症状を認めている症例がある一方で、頭痛や発熱といった髄膜炎症状で発症し、その1~4か月後より多飲、多尿、無月経などの下垂体機能低下の症状をきたした症例が3例みられた(No. 1, 3, 6)¹⁾³⁾⁵⁾。本例も、髄膜炎症状で発症したが、髄膜炎のみでは説明できない無気力、全身倦怠感を認めたことが診断に繋がった。既報のなかには、発熱、頭痛、項部硬直といった髄膜炎症状を繰り返した報告(No. 5)⁴⁾もあり、再発性の無菌性髄膜炎を認める症例では、下垂体機能低下の症状がめだたない場合も本症を鑑別に挙げる必要がある。

リンパ球性下垂体炎に無菌性髄膜炎を随伴する機序としては、①髄膜炎が先行し、髄膜炎を起こしたウイルスが、下垂体を含む内分泌器官に対する抗体の形成を誘導し、下垂体炎を発症させる、②下垂体炎が先行し、下垂体炎の炎症が下垂体から髄腔内に移動し、髄膜炎を発症する、という二つの機序が考えられている⁶⁾。髄膜炎が下垂体腫大に先行した例¹⁾や、髄膜炎とリンパ球性下垂体炎に亜急性甲状腺炎を併発した例があること⁶⁾、動物実験で髄膜炎を誘発する一部のウイルスにより下垂体細胞に対する自己抗体の誘導や下垂体へのリンパ球浸潤の報告があること¹¹⁾は、前者の機序を支持している。本例も髄膜炎症状が先行したため前者の機序を想定したが、初診時の頭部CTで軽度の下垂体腫大を認めていたことから、既に下垂体炎が発症していた可能性も考えられ、髄膜炎と下垂体炎の前後関係は明らかではなかった。

下垂体炎は頭痛や無気力などの症状で発症することがあるが、髄膜炎自体による頭痛や発熱、全身倦怠感で症状が隠れてしまう可能性があるため、特に再発性の髄膜炎では、下垂体機能低下症の症状がないか注意深く症状を観察する必要がある。リンパ球性下垂体炎は基本的に治療反応性が良好であり⁸⁾、診断前にステロイドを安易に投与してしまうと診断が困難となるため、疑わしい場合は十分な検索をすることが重要である。本例は、

一般血液検査の異常を認めず、典型的な無菌性髄膜炎で発症したリンパ球性下垂体炎で、無菌性髄膜炎の鑑別の上で貴重な症例と考えられた。

文 献

- 1) Vanneste JA, Kamphorst W. Lymphocytic hypophysitis. Surg Neurol 1987;28:145-149.
- 2) Paja M, Estrada L, Ojeda A. Lymphocytic hypophysitis causing hypopituitarism and diabetes insipidus, and associated with autoimmune thyroiditis, in a non-pregnant woman. Postgrad Med J 1994;70:220-224.
- 3) Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A, et al. Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. Neurosurgery 1997;40:713-723.
- 4) Matta MP, Kany M, Delisle MB, et al. A relapsing remitting lymphocytic hypophysitis. Pituitary 2002;5:37-44.
- 5) 加藤修明, 町田香津子, 佐藤俊一ら. 再発性髄膜炎を呈し臨床的にリンパ球性下垂体炎と診断された1例. 臨床神経 2007;47: 419-422.
- 6) Lim S, Elston MS, Swarbrick MJ, et al. Lymphocytic hypophysitis with associated thyroiditis in a man with aseptic meningitis. Pituitary 2009;12:375-379.
- 7) Suzuki K, Izawa N, Nakamura T, et al. Lymphocytic hypophysitis accompanied by aseptic meningitis mimics subacute meningo-encephalitis. Intern Med 2011;50:2025-2030.
- 8) Langlois F, Varlamov EV, Fleseriu M. Hypophysitis, the growing spectrum of a rare pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 2022;107:10-28.
- 9) 梶村益久. リンパ球性下垂体炎の診断と治療. 日内会誌 2022; 111:830-835.
- 10) Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A, et al. Rabphilin-3A as a targeted autoantigen in lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:E946-E954.
- 11) Yoon JW, Choi DS, Liang HC, et al. Induction of an organ specific autoimmune disease, lymphocytic hypophysitis, in Hamsters by recombinant rubella virus glycoprotein and prevention of disease by neonatal thymectomy. J Virol 1992;66: 1210-1214.

COI : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

***Corresponding author** : 藤田信也, E-mail: fujin@poppy.ocn.ne.jp

長岡赤十字病院神経内科 (〒940-2108 新潟県長岡市千秋2丁目297-1)

A case of lymphocytic hypophysitis initially diagnosed as aseptic meningitis

Eito Miura, M.D.¹⁾, Uran Komatsubara, M.D.¹⁾, Yoshitaka Umeda, M.D.¹⁾, Shota Akakabe, M.D.²⁾, Nobuya Fujita, M.D., Ph.D.¹⁾ and Mutsuo Oyake, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

2) Department of Endocrinology and Metabolism, Nagaoka Red Cross Hospital

Abstract: A 57-year-old man presented with headache and fever, and was diagnosed as having aseptic meningitis on the basis of CSF pleocytosis. One month later, the symptoms became exacerbated, and lethargy also developed. Although general blood tests including electrolytes and creatine kinase showed no abnormalities, brain MRI with Gd-enhancement revealed enlargement of the whole pituitary gland, spreading to the stalk. Hormonal tests revealed pan-hypopituitarism. After ruling out diseases such as sarcoidosis, syphilis, tuberculosis, Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus, which could potentially cause hypophysitis, lymphocytic hypophysitis was diagnosed. Hormone replacement therapy ameliorated both the symptoms and the enlargement of the pituitary gland. This case was considered to be atypical lymphocytic hypophysitis, lacking abnormalities in general blood tests, which is essential when considering a differential diagnosis of aseptic meningitis.

Key words: aseptic meningitis, lymphocytic hypophysitis, hypopituitarism, lethargy

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2025;65:441-446

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-002098