

症例報告

経時的に消失した下垂体病変を認めた Klinefelter 症候群の一例

渡邊 秀平, 倉科 智行, 五十嵐真由子, 谷口 亜衣, 澁谷 浩史, 山岡 桂子, 齋藤 新介, 岡 聖典, 櫻井 百恵, 甲賀裕希子, 高橋 学, 永島 秀一, 岡田 健太, 海老原 健, 石橋 俊

自治医科大学附属病院内分泌代謝科 栃木県下野市薬師寺3311-1

要 約

25歳の男性が数ヶ月に渡る慢性頭痛を契機に頭部MRIで下垂体腫瘍性病変を指摘され、当院脳神経外科を紹介受診し、下垂体に出血を疑わせる所見を認めたが、手術適応はないと判断された。その後半年の経過で病変は縮小を認めた。病変の鑑別としては下垂体卒中とラトケ嚢胞が考えられた。テストステロン低値、高ゴナドトロピン血症の精査のため、当科紹介受診した。入院精査にて原発性性腺機能低下症を認め、染色体分析の結果47XXYであったことからKlinefelter症候群（KFS）と診断した。合併症として骨粗鬆症を認め、基礎値や負荷試験結果よりその他の下垂体前葉機能に低下は認めなかった。退院後からテストステロン補充療法を開始した。さらに1年6ヶ月後の頭部MRIではトルコ鞍内の病変は指摘できない状態となった。自然経過で縮小した下垂体病変とKFSを合併した症例を経験したため報告する。

（キーワード：Klinefelter症候群、下垂体病変）

緒言

下垂体占拠性病変には下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、髄膜腫など腫瘍性の病変のほか、ラトケ嚢胞やくも膜嚢胞などの嚢胞性病変、サルコイドーシスなどの肉芽腫性病変がある。虚血性病変や炎症性病変では、数年の経過で下垂体の萎縮をきたすことがあるが、占拠性病変において縮小を認めることは少ない。

KFSは性染色体トリソミーXXYで生じる先天異常で、精巣組織で精細胞の欠如、精細管の硝子化・線維化、Leydig細胞の過形成を来とし、原発性性腺機能低下による男性不妊症の原因となる疾患である。有病率は男性10,000人当たり15人（0.15%）程度と推定されるが、思春期以前には診断の契機となる臨床症状は少ないため、診断されている症例の約10%に診断の遅れがあると言われている¹⁾。合併奇形に性腺機能低下による不妊、無精子症などのほか、精神遅滞、内臓脂肪蓄積、2型糖尿病発症があるが、下垂体病変が生じるという報告はまれである²⁾。今回、自然経過で縮小した下垂体病変とKFSを合併した症例を経験したため報告する。

症例

【症例】

25歳男性

【現病歴】

X-1年4月に慢性的に続き対症療法で軽快する頭痛を自覚し、近医を受診した。明確な突発頭痛のエピソードはなく、神経学的所見に異常は認めないものの、頭蓋内疾患を疑われ頭部MRIを撮影したところ、下垂体に径9mm大の腫瘍性病変を認めたため、同年5月当院脳神経外科を紹介受診した。当院脳外科受診時のMRIで下垂体卒中を疑われたが、視野障害や副腎不全がないこと、発症後時間が経過していたこと、頭痛が強くなかったことから、6ヵ月後にMRIを再検査する方針となった。X-1年11月の頭部MRIでは径6mm大へと腫瘍性病変の縮小を認めた。ラトケ嚢胞との鑑別が難しい所見であったが、ガドリニウム造影で造影不良域を認めたことから、下垂体腺腫に生じた卒中の吸収過程を見ている可能性が高いと判断された。頭痛発症後の経過中に明らかな視野障害や、副腎皮質機能低下を示唆する症状の自覚はなかった。

下垂体ホルモン基礎値でLH 16.3mU/ml, FSH 62.5mU/mlと高ゴナドトロピン血症を認めたため、X-1年12月に当科紹介受診した。テストステロン0.6 ng/ml（基準値

1.31-8.71ng/ml)と低値より原発性性腺機能低下症と診断し、精査目的にX年4月に当科入院とした。

【既往歴】

身体発達に異常を指摘されたことはなかったが、言語発達に遅れがあり、小～中学校は特別支援学級に通学していた。

25歳 虫垂炎

【家族歴】

特記事項なし

【身体所見】

身長 180cm, 指極長 181cm, 体重 47kg, BMI 14.5kg/m²。頭頸部に異常なし、ひげは殆どなし、女性化乳房なし、胸腹部に異常なし。性器は男性型で陰毛の発育は正常(Tanner4度)。陰嚢内に精巣と思われる小豆大の索状物を触れる(Tanner1度)。体毛は全身性に薄い。

視野は対座法で異常なし。精巣は右：小豆大、左：小指頭大。

【血液検査所見】(表1)

血球検査、生化学検査では特記すべき異常所見無し。

内分泌学的検査：ホルモン基礎値で、LH・FSH高値、テストステロン・フリーテストステロン低値を認める以外の異常は無し。

【ACTH・コルチゾール日内変動】 日内変動を認める。

8:00 ACTH 26.6pg/ml, コルチゾール 10.1 μg/dl

21:00 ACTH 8.8pg/ml, コルチゾール 2.02 μg/dl

【蓄尿検査】

蓄尿コルチゾール 159 μg/day (基準値 11.2-80.3 μg/day)

【精巣容積(泌尿器科での超音波検査)】

右：0.3ml, 左：1.2ml

【胸腹部骨盤部単純CT】

明らかな異常所見は無し。

【経胸壁心エコー】

LVEF: 71% (Simpson法), 明らかな壁運動低下を認めない。有意な弁膜症を認めない。

【骨塩定量】

大腿骨 T-Score: -2.5, YAM: 65%, Z-Score: -3.4

腰椎 T-Score: -3.3, YAM: 62%, Z-Score: -2.5

【染色体分析】(図1)

性染色体: 47XXY

【負荷試験】

・インスリン低血糖試験

<GH>

GHの頂値は3ng/mlを超えており正常反応である。

<ACTH, コルチゾール>

ACTH頂値は前値の2倍以上, コルチゾール頂値は15 μg/dlを超えており正常反応である。

・迅速ACTH試験(表2)

<コルチゾール>

コルチゾールは頂値が18 μg/dlを超えており正常反応である。

・hCG試験(表2)

<テストステロン>

前値の2倍以上ではあるが、絶対値としては低値であり、低反応と考える。

【下垂体造影MRI】(図2)

X-1年5月にトルコ鞍内にT1強調像(A)で高信号, T2強調像(C)で低信号, ダイナミック造影(B)では増強効果が無い, 9mm大の腫瘍性病変を認めた。X-1年11月にはT1強調像(D)で高信号, T2強調像(F)で低信号の病変は縮小しており, ダイナミック造影(E)では鞍上部左側寄りに造影不良域が出現した。X年5月にはT1強調像(G)で更に縮小しており, ダイナミック造影(H)での造影不良域は不明瞭化した。X年11月(J~M)にはトルコ鞍内に

表1 血液検査所見

<血算>		<ホルモン基礎値>	
WBC	5300 / μl	ACTH	26.6 pg/ml
Hb	12.7 g/dl	コルチゾール	10.1 μg/dl
Plt	24.5 万 / μl	GH	0.7 ng/ml
<生化学>		ソマトメジン C	151 ng/ml (125-337)
BUN	11 mg/dl	LH	16.3 mU/ml (1.7-11.2)
Cr	0.54 mg/dl	FSH	62.5 mU/ml (2.1-18.6)
AST	21 U/L	テストステロン	0.6 ng/ml (1.31-8.71)
ALT	14 U/L	F-テストステロン	3.4 pg/ml (7.6-23.8)
Na	141 mmol/l	TSH	0.76 μU/ml
K	4.5 mmol/l	FT3	2.61 pg/ml
Cl	101 mmol/l	FT4	1.13 ng/dl
IgG4	< 6.0 mg/dl	PRL	17.2 ng/ml
HbA1c	5.5 %		
<腫瘍マーカー>			
AFP	1 ng/ml		
hCG	< 0.5 mIU/ml		

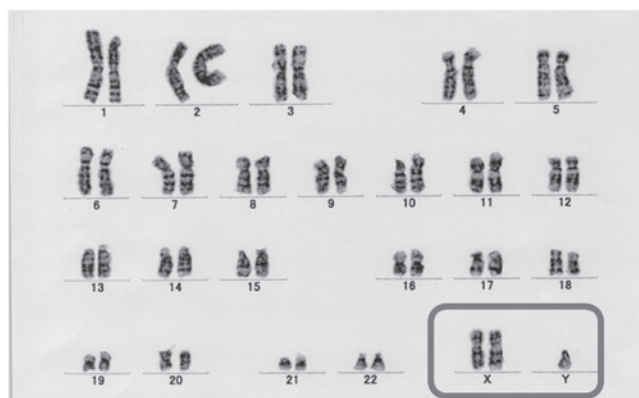


図1 染色体分析

表2 迅速ACTH試験（左），hCG試験（右）

時間	コルチゾール ($\mu\text{g/dL}$)	時間	テストステロン (ng/ml)
前	8.96	前	0.55
30分	16.9	4日目	3.44
60分	18.3		

特記すべき病変は指摘できなくなっており、均一な造影効果を認めることから残存部位は正常下垂体と考えられる。T1強調像の後葉高信号は経過を通じて描出されていた。

【臨床経過】

ゴナドトロピン高値、テストステロン低値から原発性性腺機能低下症で、身体所見上精巣の発育不良を認めた。軽度の知的障害を認めたことから染色体異常を疑った。染色体分析の結果47XXYであったことからKFSと診断した。

合併症としては骨塩定量検査で骨粗鬆症を認めた。その他、甲状腺機能異常や耐糖能異常、心臓弁膜症、胚細胞腫瘍、乳癌は認めなかった。副甲状腺機能やビタミンDに異常を認めず、骨密度低下の原因としては性腺機能低下による続発性骨粗鬆症と診断した。

入院前の下垂体MRIでは左側に下垂体腺腫を疑う造影不良域を認めたことから、下垂体卒中後の経時的変化を見ている可能性を疑った。下垂体卒中には下垂体前葉機能障害が合併することが多いことから、下垂体前葉機能を確認するために各種負荷試験を施行した。GnRH負荷試験、TRH負荷試験は下垂体腺腫例では下垂体卒中の誘因となることが知られており、下垂体卒中後であった場合には再出血を惹起する可能性が高いと判断し、本例では施行を見合わせた。インスリン低血糖負荷試験および迅速ACTH負荷試験を施行し、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモンおよび副腎皮質ホルモンの反応は正常と診断した。甲状腺機能については甲状腺刺激ホルモン・甲状腺ホルモンとも基礎値の低下は認めなかった。下垂体前葉機能に明らかな低下はないと判断した。

退院後外来でテストステロン補充療法を開始した。X年5月に施行したMRIではT1強調像の高信号域は1年前と比較して著明に縮小しており、ダイナミック造影での造影不

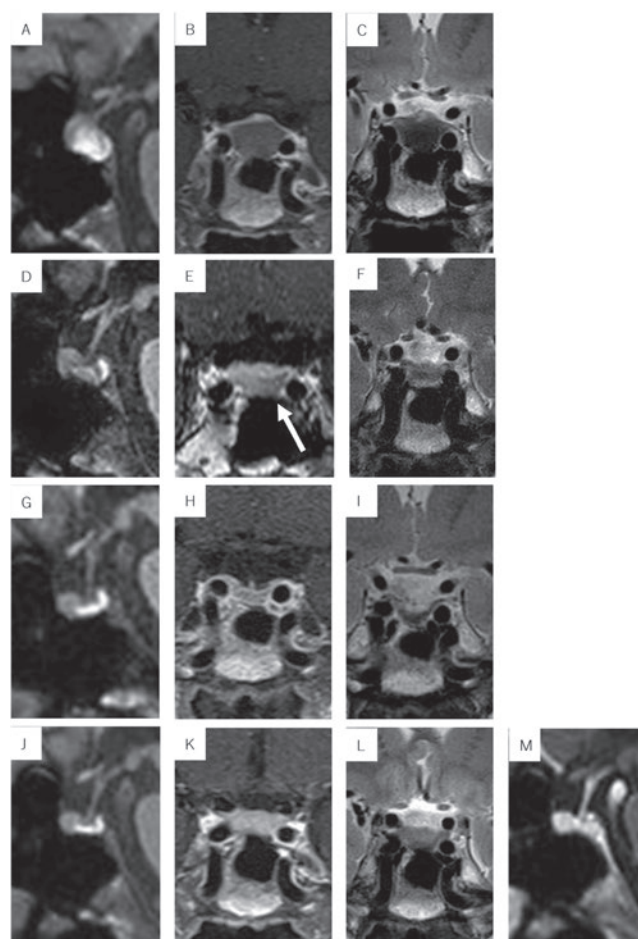


図2

(A)～(C)：X-1年5月，(D)～(F)：X-1年11月，
(G)～(I)：X年5月，(J)～(M)：X年11月

(A) (D) (G) (J)：単純MRI 矢状断T1強調像

(B) (E) (H) (K)：Gdダイナミック造影MRI 冠状断T1強調像

(C) (F) (I) (L)：単純MRI 冠状断T2強調像

(M)：Gd造影MRI 矢状断T1強調像

矢印…指摘された造影不良域

領域は不明瞭化していた。X年11月に施行したMRIではトルコ鞍内に特記すべき病変は指摘できない状態となった(図2)。

考察

今回我々は、慢性的な頭痛精査で発見された下垂体病変が経時的に縮小、消失に至ったクラインフェルター症候群の症例を経験した。頭痛の経過に関しては、言語発達遅滞のために自覚症状の説明が難しく、情報が少なかったが、明確な突発頭痛は無かった。下垂体部に発生する病変としては一般に、過形成、腫瘍性病変（下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍、転移性腫瘍など）、嚢胞性病変（ラトケ嚢胞、くも膜嚢胞など）、炎症性病変（下垂体炎、サルコイドーシス、結核など）があり、さらに二次的変化として下垂体卒中による出血がある。本症例で受診当初のMRIの結果、形態と信号強度からラトケ嚢胞か下垂体卒中後の変

化の可能性を指摘された。その後の経時的観察により病変は縮小、不明瞭化していき、最終的に1年6ヵ月の時点で下垂体病変は消失し、正常下垂体像となった。本症例では病理学的検索が行えていないため、どのような機序によって縮小、消失に至ったか定かではない。下垂体病変が自然経過で消失する原因としてラトケ嚢胞の縮小による場合と下垂体腺腫に下垂体卒中が生じた場合が報告されており、それぞれの可能性について検討した。

ラトケ嚢胞は、トルコ鞍部に発生する頻度の比較的高い非腫瘍性嚢胞性病変で、無症状の場合もあれば頭痛、圧迫による視野障害、下垂体機能障害を合併することもある。頭痛は間欠的炎症反応に由来するとされており、MRIでT1高信号を示す例に多いとされる。炎症が下垂体に波及し二次性下垂体炎をきたすと、内分泌機能障害を示すとされ、19～81%に見られ、高プロラクチン血症や尿崩症を伴いやすいが、下垂体前葉ホルモン分泌不全の頻度には一定の傾向はみられない³⁾。MRI画像所見は症例により異なるが、その理由として、内部に貯留する液体の性質や周囲への炎症の波及の程度により、信号強度が異なるためとされる。貯留液がムチンに富む場合にはT1強調像で高信号を示しやすく、逆に貯留液が脳脊髄液様の場合にはT1強調像で低信号を示しやすいとされる⁴⁾。MRIで発見されたラトケ嚢胞を平均24ヵ月間観察したところ、57%が不変、28%が増大、15%が縮小であったという報告がある⁵⁾。本症例では頭痛で発症しており、MRI像ではT1高信号・T2低信号が半年以上持続していたことから、ラトケ嚢胞による頭痛としても矛盾はない。

一方で一般にトルコ鞍部腫瘍として最も頻度の高いのは下垂体腺腫である。1,000例の剖検例のメタ解析では下垂体腺腫の頻度は11.3%であった⁶⁾。加齢とともに下垂体腺腫、特に非機能性腺腫の有病率は増加する。加齢に伴う性ホルモン低下が下垂体腺腫の増加につながる可能性を示唆する報告がある⁷⁾。下垂体卒中の原因となる疾患としては下垂体腺腫、下垂体炎、転移性腫瘍(腎癌、頭蓋咽頭腫)、ラトケ嚢胞、トルコ鞍結核があるが、大半は下垂体腺腫に生じる⁸⁾。下垂体卒中の平均発症年齢は50歳代と中高年に多い⁹⁾。下垂体卒中の症状としては突発性の頭痛が典型的とされるが、軽微な頭痛の場合や無症状の場合もあり、下垂体卒中の発症で初めて腺腫が発見される割合が75%以上という報告もある⁶⁾。下垂体卒中の合併症として、なんらかの下垂体前葉機能不全は全体の約80%にみられ、ACTH分泌障害が70%、TSH分泌障害が50%、ゴナドトロピン分泌障害が75%と報告されている¹⁰⁾。画像検査では、超急性期はCTによる検出能が優れる。MRI画像では時期により信号強度が変遷する。発症6日以内、7～14日、15日以降では、それぞれT1強調画像で等信号、斑状高信号、高信号、T2強調画像で低信号、信号増加、高信号となる¹⁰⁾。さらに時間が経過した例では、正常下垂体像を呈する場合の他、いわゆるempty sellaとなる場合がある^{11), 12)}。成長ホルモン産生下垂体腺腫やACTH産生下垂体腺腫に下垂体卒中が生じた結果、成長ホルモン過剰が消失し、下垂体サイズも正常化したという報告¹³⁾をはじめ、下垂体卒中後に腺腫が消失したという報告は複数ある。本症例では、初診時

には明らかでなかったものの、経過観察中のガドリニウム造影MRIにて輪郭不明瞭ながらも造影不良域が指摘されており、下垂体腺腫が存在した可能性も考えられた。ただ、当初の下垂体病変全体が造影効果に乏しかったことから、造影不良域は縮小中の病変を示していた可能性も否定できない。下垂体卒中としては突発性頭痛ではない点、明らかな下垂体機能低下症を合併していない点が典型的ではないものの、MRIでの縮小を示す点や臨床経過からは否定できず、ラトケ嚢胞との鑑別が困難であった。

本症例では指摘された下垂体病変に対して下垂体前葉機能を精査した結果、クラインフェルター症候群が発見された。クラインフェルター症候群にラトケ嚢胞を合併した症例は、検索した範囲では下垂体機能低下を合併した一例のみであった¹⁴⁾。一方クラインフェルター症候群における下垂体腺腫や下垂体細胞過形成を検討した報告では、下垂体細胞過形成および下垂体腺腫の発生に視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)過剰分泌が関与する可能性が示唆されている¹⁵⁾。また下垂体卒中の誘因として下垂体負荷試験(TSH試験, GnRH試験)や癌内分泌療法薬(GnRHアナログ)が知られている⁶⁾。クラインフェルター症候群では、低テストステロンによるネガティブフィードバックからの持続的GnRH過剰分泌が生じうる。臨床的にGnRH測定が困難なため確証は得られていないが、本症例においてGnRH過剰分泌を介して下垂体腺腫の形成および下垂体卒中の発症に影響した可能性は否定できない。下垂体腺腫を合併するクラインフェルター症候群患者に対するテストステロン補充療法は、QOLの観点からのみならず下垂体卒中予防につながる可能性があるが、その判断のためには今後の症例の蓄積が必要である。クラインフェルター症候群患者群における下垂体腺腫の頻度は、一般に比し明らかに高いとはされていないが、その理由としては、クラインフェルター症候群ではテストステロン分泌障害の程度に個人差が大きいことが考えられる。

本症例では病理学的検索が行えなかったことから、組織学的な診断が確定できなかった。MRIによる画像診断からはラトケ嚢胞と下垂体卒中の両者が疑われたが、初回MRIから半年後のMRIでもT1高信号・T2低信号が持続していたことから、画像検査からはラトケ嚢胞が示唆されたが、縮小を続け1年6ヵ月後には完全に消失していた点が典型的ではなかった。クラインフェルター症候群の存在からは、性腺機能低下に続発したゴナドトロピン放出ホルモンの過剰によって下垂体腺腫に生じた下垂体卒中である可能性も考えられた。今後の方針としては、機能性下垂体腺腫が卒中により画像上消失した後に数年を経て再発した報告¹⁶⁾や、ラトケ嚢胞での術後再発が報告されており、どちらの病変でも再発の可能性がある。本症例では初診から2年経過した後も下垂体所見は正常となっているが、今後の再発の危険性が否定できないことから、経時的な画像的フォローアップが必要であると考えられた。

今回我々は、自然経過で消失した下垂体病変を伴うクラインフェルター症候群の一例を経験した。下垂体病変においては、MRIでは時に診断が困難な場合があり、臨床症状、下垂体機能低下の有無などから慎重に可能性を検討す

る必要があると考えられる。

利益相反の開示

なし

参考文献

1. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: A national registry study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; **88**(2): 622-626.
2. Kristian G, Anne S, Christian H et al. Klinefelter Syndrome – A Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**(1): 20-30.
3. 立花 修. ラトケ嚢胞の病理, 画像診断と外科治療 – 最新の知見. *Neuro-Oncology*の進歩2015; **22**(2): 12-21.
4. 西岡 宏. 脳腫瘍 ラトケ嚢胞: 診断, 手術適応, 手術療法における最新の知見. *脳神経外科速報*2011; Volume **21**, Issue 2: 175-182.
5. Culver S, Grober Y, Ornan D et al. A Case for Conservative Management: Characterizing the Natural History of Radiographically Diagnosed Rathke Cleft Cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**(10): 3943-3948.
6. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, et al. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology* 1994; **193**(1): 161-4.
7. Kastelan D, Korsic M. High prevalence rate of pituitary incidentaloma: is it associated with the age-related decline of the sex hormones levels? *Medical Hypotheses*2007; **69**(2): 307-309.
8. Briet C, Salenave S, Bonneville JF, et al. Pituitary Apoplexy. *Endocrine Reviews*2015; **36**(6): 622-645.
9. Grzywotz A, Kleist B, Moller LC et al. Pituitary apoplexy - A single center retrospective study from the neurosurgical perspective and review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2017; **163**: 39-45.
10. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab*2015; **59**(3): 259-264.
11. Robinson D, Michaels R. Empty sella resulting from the spontaneous resolution of a pituitary macroadenoma. *Archives of Internal Medicine*1992; **152**(9): 1920-1923.
12. Yoshino A, Katayama Y, Watanabe T et al. Vanishing pituitary mass revealed by timely magnetic resonance imaging: examples of spontaneous resolution of nonfunctioning pituitary adenoma. *Acta Neurochirurgica*2005; **147**(3): 253-257.
13. Roerink S, van Lindert E, van de Ven A et al. Spontaneous remission of acromegaly and Cushing's disease following pituitary apoplexy: Two case reports. *Netherlands Journal of Medicine*2015; **73**(5): 242-246.
14. Gotoh M, Nakano J, Midorikawa S et al. Multiple endocrine disorders and Rathke's cleft cyst with Klinefelter's syndrome: a case report. *Endocrine Journal*2002; **49**(4): 523-529.
15. Scheithauer BW, Moschopulos M, Kovacs K, et al. The pituitary in klinefelter syndrome. *Endocrine Pathology*2005; **16**(2): 133-138.
16. Kamiya Y, Jin-No Y, Tomita K et al. Recurrence of Cushing's disease after long-term remission due to pituitary apoplexy. *Endocrine Journal*2000; **47**(6): 793-797.

A case of vanishing pituitary mass with Klinefelter syndrome

Shuhei Watanabe, Tomoyuki Kurashina, Mayuko Igarashi, Ai Taniguchi, Hiroshi Shibuya, Keiko Yamaoka, Shinsuke Saito, Kiyonori Oka, Momoe Sakurai, Yukiko Koga, Manabu Takahashi, Shuichi Nagashima, Kenta Okada, Ken Ebihara, Shun Ishibashi

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

Abstract

A 25-year-old male was referred to Jichi Medical University Neurosurgery for further examination of a sellar lesion, which was detected by MRI. He had experienced chronic headaches for several months but had no history of sudden onset headache. MRI showed a sellar lesion, suggesting pituitary apoplexy. He had no symptoms of adrenocortical deficiency, and his visual field was intact. Surgical treatment was not indicated, and a follow-up repetitive MRI was scheduled. Six months later, the size of his sellar lesion was reduced, and a poorly enhanced nodule suspected to be a pituitary microadenoma was observed in the second MRI. Laboratory examination showed primary hypogonadism, and he was sent to the endocrinology department. His anterior pituitary function tests except for gonadotropin axis were normal. From the results of chromosomal analysis, he was diagnosed with Klinefelter syndrome, and we started testosterone replacement therapy. Following subsequent MRI findings, Rathke's cleft cyst and pituitary apoplexy were also suspected. One year after the first MRI, the sellar lesion became smaller, and after 18 months, the lesion had disappeared and could not be detected. We report a case of a disappearing sellar mass and Klinefelter syndrome along with some literature review.

(Keywords: Klinefelter syndrome, pituitary gland lesion)