

# Primary empty sella syndrome における 抗下垂体細胞膜抗体の検討

駒 津 光 久

信州大学医学部老年医学教室  
(指導: 山田 隆司教授)

## Pituitary Cell Surface Antibodies in Patients with Primary Empty Sella Syndrome

Mitsuhisa KOMATSU

*Department of Geriatrics, Endocrinology and Metabolism,  
Shinshu University School of Medicine  
(Director: Prof. Takashi YAMADA)*

Frequency of detection of pituitary cell surface antibodies (PCSA) was determined in 50 patients with the primary empty sella syndrome. Antibodies reacting with corticotropin-secreting mouse AtT<sub>20</sub> and prolactin and growth hormone secreting rat GH<sub>3</sub> cells were found in 35 (70%) and 19 (38%), respectively, of the 50 patients; 16 patients (32%) had antibodies reacting with both cell lines. In patients with pituitary adenomas (13 with acromegaly, 9 with prolactinoma, 4 with Cushing's disease and 7 with nonfunctioning adenoma), the frequency of positive PCSA was significantly lower (11/33, 33%) than in those with the primary empty sella syndrome. Three of 6 patients with idiopathic diabetes insipidus showed positive PCSA. None of 5 patients with autoimmune disease (3 with systemic lupus erythematosus and 2 with autoimmune adrenal failure) had positive PCSA in their serum. In 21 (70%) out of 30 patients with autoimmune thyroid disease (12 with Hashimoto's thyroiditis and 18 with Graves' disease), anti-AtT<sub>20</sub> and/or anti-GH<sub>3</sub> cell antibodies were found. These results suggest the pathophysiological significance of PCSA for the development of pituitary atrophy in the primary empty sella syndrome. The measurement of PCSA may be clinically useful as a screening test for the empty sella syndrome. The unexpectedly high frequency of positive PCSA in autoimmune thyroid diseases, on the other hand, indicates that caution in interpreting the results is necessary in some patients with autoimmune disorders. *Shinshu Med. J.*, 38:77-88, 1990

(Received for publication October 2, 1989)

---

**Key words:** primary empty sella syndrome, pituitary cell surface antibodies, autoimmunity, GH<sub>3</sub> cell, AtT<sub>20</sub> cell

原発性エンブティセラ症候群, 抗下垂体細胞膜抗体, 自己免疫, GH<sub>3</sub>細胞, AtT<sub>20</sub>細胞

---

## I 緒 言

自己免疫異常は多くの疾患でその発症、疾患の進展などと深く関係しており<sup>1)</sup>、内分泌疾患のなかでも橋本病や、バセドウ病、特発性アジソン病、特発性副甲状腺機能低下症、若年性糖尿病、原発性性腺機能低下症などは、自己免疫異常と密接な関連があり、相互の合併もしばしばみられることから、自己免疫性内分泌疾患と総称されている<sup>2)</sup>。原発性エンブティセラ症候群 (Primary empty sella syndrome: PESS) は下垂体の萎縮とトルコ鞍内への脳脊髄液の貯留を来す疾患で、大部分の患者が重篤な臨床症状を来さないため、高解像度 CT によるトルコ鞍の撮影が一般化されるまでは発見される頻度は決して多くはなかった<sup>3)</sup>。しかし最近、高解像度 CT の普及と内分泌異常に対する精密な検査が一般化されたことにより、多くの臨床報告がなされるようになってきている<sup>4)-9)</sup>。本症候群の病因は確立されておらず、鞍隔膜の欠損などが考えられているが<sup>10)-12)</sup>、病因論的には不明な点が多い。本研究では PESS の病因を検討するために多数例の PESS 患者において、最近 Sugiura らにより開発された抗下垂体細胞膜抗体 (Pituitary cell surface antibody: PCSA)<sup>13)</sup> を測定し、その頻度を下垂体腫瘍患者および、自己免疫性甲状腺疾患 (橋本病、バセドウ病) の患者などと比較検討した。

その結果、PCSA は PESS の患者において高率に陽性であることが判明し、PESS における下垂体萎縮に自己免疫機序が関与している可能性が強く示唆された。

## II 対象と方法

PESS 患者50名と、下垂体腫瘍患者33名、特発性尿崩症患者6名、バセドウ病患者18名、橋本病患者12名、全身性エリテマトーデス (SLE) 患者3名、アジソン病患者2名、そして対照群28名について検討した (Table 1)。

PESS の診断は、下垂体の萎縮とトルコ鞍内への脳脊髄液の貯留という形態学的所見が CT 像で証明できて、脳腫瘍や、脳外傷、頭蓋内手術、中枢神経系の感染症などの既往がないものとした<sup>3)14)</sup>。高解像度 CT 像における empty sella の診断基準は確立されていないが<sup>15)-19)</sup>、empty sella ではトルコ鞍内の少なくとも25%を water density が占めていると報告されているので<sup>15)-19)</sup>、本研究では、冠状断の CT 像にお

いて、少なくとも連続する2スライス以上において、トルコ鞍内の25%以上が water density、またはトリザマイドで占拠されている場合に empty sella が存在すると判断した (Fig. 1)。CT スキャナは GE 社製 CT/T9800 Quick を用い、冠状断像および横断断像を連続3 mm 間隔でスキャンした。

トルコ鞍の容積は単純X線写真において、Di Chiro と Nelson の方法を用いて測定した<sup>20)</sup>。

下垂体腫瘍の診断については、末端肥大症では、特徴的な身体所見を有し血中成長ホルモン (GH) が5 ng/ml 以上、およびソマトメジン C が2.00U/ml 以上で、下垂体の CT 像で腫瘍を認める患者とし、プロラクチノーマでは、血中プロラクチンが高値 (30ng/ml 以上) で、下垂体の CT 像で腫瘍を認めるもので、高プロラクチン血症を来しうる薬剤を服用していない患者とした。クッシング病は、尿中17-OHCS、尿中17-KS 高値 (それぞれ9.0mg/日、8.0mg/日以上) と、血中コルチゾールの日内変動の消失があり、少量 (0.5 または 1mg) デキサメサゾン投与にて早朝血中コルチゾールが抑制されず (2.0 $\mu$ g/dl 以上)、大量 (2 または 8 mg) デキサメサゾン投与にて初めて早朝血中コルチゾールが抑制される症例で、CT 像にて両側副腎の過形成を認め、異所性 ACTH 産生腫瘍を除外できる患者とした。下垂体の CT 像にてクッシング病患者4例中2例に、微小腺腫を認めた。下垂体の CT 像で、下垂体部に腫瘍を認めるにもかかわらず、内分泌学的に異常を認めない患者をホルモン非産生性下垂体腺腫と診断した。多飲、多尿を認め、水制限試験<sup>21)</sup>にて完全型尿崩症のパターンを示し、脳腫瘍、外傷、頭蓋内手術、サルコイドーシスなどによる続発性尿崩症、および家族性尿崩症を除外し得た症例を特発性尿崩症と診断した。バセドウ病は特徴的な臨床症状と身体所見を有し、血中トリヨードサイロニン ( $T_3$ ) および血中サイロキシン ( $T_4$ ) が異常高値で、血中甲状腺刺激ホルモン (TSH) が高感度アッセイにて測定感度以下の症例とした。橋本病は、1976年の厚生省特定疾患橋本病調査研究班の診断基準により診断した<sup>22)</sup>。SLE の診断は、1982年に報告された診断基準に基づいた<sup>23)</sup>。アジソン病は、原発性副腎皮質機能低下を認める患者で、結核や、悪性腫瘍の転移などを除外できるものとした。対照群は、軽症糖尿病あるいは軽症高血圧症などで通院中の患者で、下垂体機能および甲状腺機能が正常で、年齢と性別の点で PESS 群患者とほぼ一致するように選定した。対照群28名については、

Table 1 Characteristics of patients with empty sella syndrome, pituitary tumor, DI, autoimmune thyroid disease and other autoimmune disease

Group	No. of patients	Age (yr)	Sex (M/F)	% IBW	Blood pressure (mmHg)	Cortisol ( $\mu$ g/dl)	T <sub>3</sub> (ng/dl)	T <sub>4</sub> ( $\mu$ g/dl)	TSH ( $\mu$ IU/ml)	PRL (ng/ml)	Vol of sella (mm <sup>3</sup> )
<b>A Empty sella syndrome</b>											
1. ACTH deficiency	4	45±9	0/4	87±14*	104±5/71±9	1.2±0.9**	105±31	6.6±2.4	9.2±2.5**	26±13	763±196
2. Panhypopituitarism	4	67±9	3/1	102±12	91±5/67±6*	3.0±1.5**	55±30**	4.4±1.1*	0.8±0.6*	11±8	945±73
3. Other patients	42	58±12	4/38	104±19	127±19/77±12	14.9±5.4	100±30	8.3±1.9	2.3±2.9	23±39	841±325*
4. Total	50	57±12	7/43	102±18	123±20/76±12*	12.2±7.2	96±32	7.7±2.2	2.9±3.5	22±32	844±295*
<b>B Pituitary tumor</b>											
1. Acromegaly	13	43±13	6/7	112±9	141±15/88±11	14.3±3.2	90±20	6.8±1.2	0.8±0.8	16±16	2,073±1,311**
2. Prolactinoma	9	36±8	1/8	111±8	116±16/72±9*	8.1±1.3**	106±26	6.8±1.0	2.8±1.9	368±329**	2,042±965**
3. Cushing's disease	4	34±15	3/1	114±6	167±15/103±12**	27.1±3.8**	60±7.2*	5.7±1.1*	0.8±0.6	22±4	755±241
4. Nonfunctioning tumor	7	52±24	4/3	109±7	120±16/81±9*	1.8±0.6**	66±42*	5.0±2.2*	1.5±0.9	26±26	2,223±732**
5. Total	33	43±23	14/19	111±8	132±17/83±12	11.5±3.0**	86±25	6.3±1.2	1.5±1.1	115±102**	1,937±962**
<b>C Diabetes insipidus</b>											
	6	51±12	4/2	112±12	137±16/87±6	11.1±3.3*	102.0±6.0	8.5±1.0	2.5±1.2	ND	637±79
<b>D Autoimmune thyroid disease</b>											
1. Hashimoto's thyroiditis	12	48±17	0/12	109±19	131±17/78±11	ND	83±33	6.9±2.9	31.8±62**	ND	ND
2. Graves' disease	18	42±16	4/14	107±15	126±17/73±11	ND	295±185**	16.6±8.9**	0.5±0.8**	ND	ND
3. Total	30	45±16	4/26	108±17	129±16/75±11	ND	210±175*	12.4±8.4	13.5±42.0	ND	ND
<b>E Other autoimmune disease</b>											
1. SLE	3	57±2	0/3	109±1	145±7/75±7	10.5±0.5	108.0±3.0	8.5±0.4	2.0±0.3	ND	720±35
2. Addison's disease	2	55±10	0/2	91±1	118±3/69±1	1.8±1.0	96.0±30.0	9.2±4.4	7.0±7.1	ND	760±85
<b>F Control subjects</b>											
	28	55±16	8/20	106±13	137±15/83±10	15.1±4.2	97±18	7.9±1.6	1.7±0.7	12±6	670±99

ND, not determined. Values are the mean±SD, except for group E-2 where the values are the mean±range.

\* p<0.05 and \*\* p<0.01 compared to respective value in control subjects

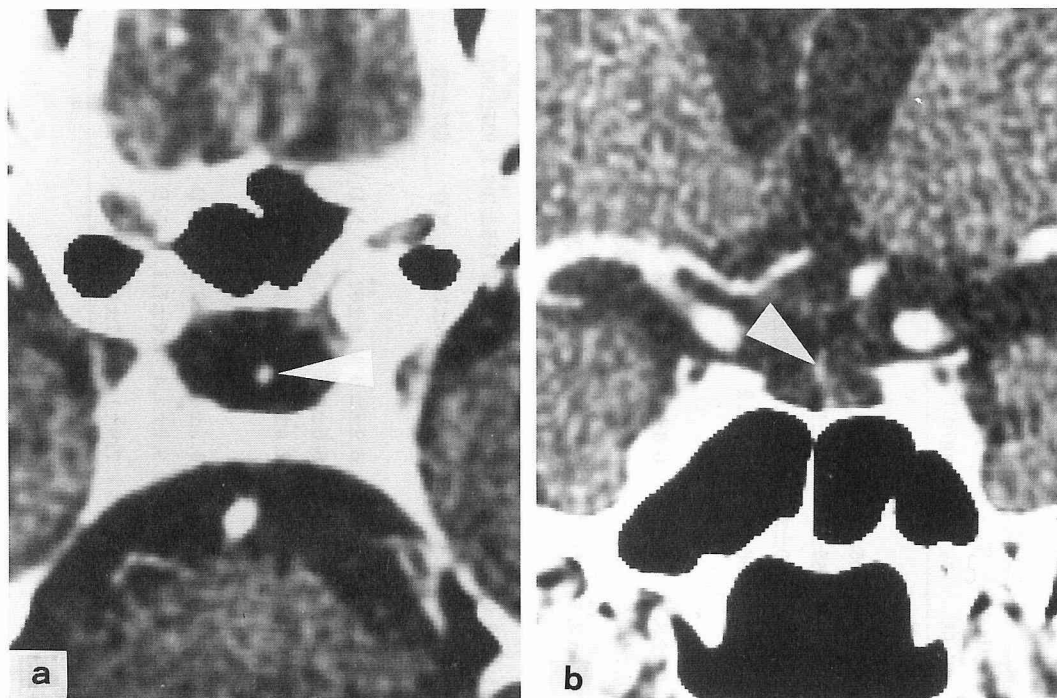


Fig. 1 Contrast enhanced CT image of a patient with the primary empty sella syndrome. An area of water density is shown inside the pituitary fossa in continuity with the suprasellar cistern. a : Axial image. The pituitary stalk indicated by an arrow is shown surrounded with water density area in the pituitary fossa. b : Coronal image. The arrow indicates the hypophyseal stalk.

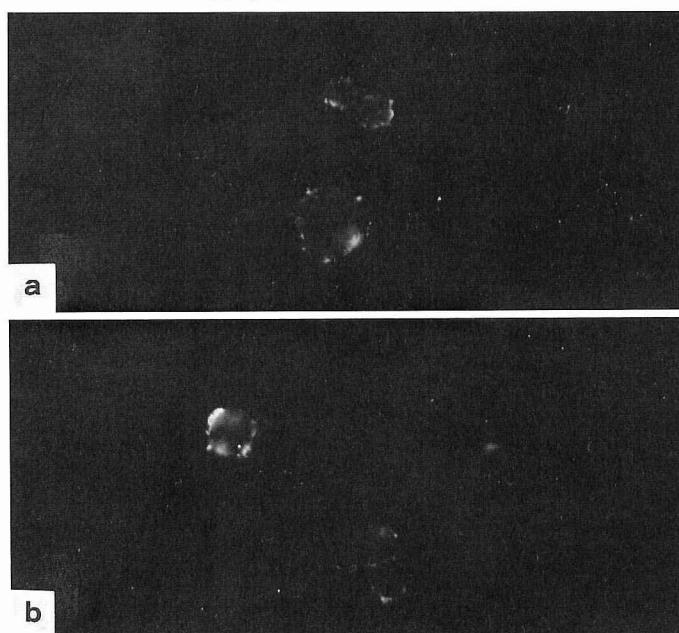


Fig. 2 Photomicrograph of GH<sub>3</sub>(a) and AtT<sub>20</sub>(b) cells incubated with the serum of PCSA positive patient and stained with FITC-labeled goat anti-human IgG.

全例に下垂体の CT スキャンを施行し下垂体の形態異常のないことを確認した。

採血は早朝空腹時に行い、 $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH、コルチゾール、プロラクチン、および抗サイログロブリン抗体 (TGHA)、抗マイクロゾーム抗体 (MCHA)、抗GH 3細胞膜抗体 (GH 3抗体)、抗 AtT 20細胞膜抗体 (AtT 20抗体)などを測定した。一部の症例では、血中コルチゾールを14時、23時にも測定し日内変動を検討し、必要に応じてデキサメサゾン抑制試験を施行した。卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、成長ホルモンは、臨床的に性腺機能低下または末端肥大症が疑われる患者について測定した。PESS 患者50名中38名では、下垂体の CT 像で empty sella の診断が得られた後に PCSA を測定するための採血を施行した。残り12名では、血中 PCSA 陽性のために下垂体の CT スキャンを施行し、PESS と診断した。下垂体腫瘍患者33名においては、未治療の状態で PCSA を測定し得た患者が10名、下垂体腫瘍摘出術後に PCSA を測定した患者が23名であった。特発性尿崩症の患者は全例、酢酸デスマプレシンによる治療がすでに行われている状態で PCSA を測定した。橋本病患者12名では、PCSA 測定時にサイロキシン投与をうけていた者が5名、甲状腺機能が正常のため経過観察のみを続けていた者が4名、甲状腺機能低下があり治療前の者が3名であった。バセドウ病患者18名では、PCSA 測定時に未治療の患者が2名、再発状態にある患者が7名、抗甲状腺剤で治療中の甲状腺機能正常の患者が9名であった。各ホルモンおよび TGHA、MCHA は市販のキットを用いて測定した。ホルモンの正常値はそれぞれ次のごとくである。 $T_3$ : 84~180ng/dl,  $T_4$ : 5.1~12.8 $\mu$ g/dl, TSH: 0.2~3.0 $\mu$ IU/ml, コルチゾール (早朝空腹時): 10.0~15.1 $\mu$ g/dl, プロラクチン: <30ng/ml, GH: <5ng/ml, TGHA, MCHA は40倍希釈の血清で反応を認めるとき陽性と判定した。

PCSA は以下に述べる方法によって、相互生物医学研究所にて測定した。患者血清をあらかじめリン酸緩衝液 (pH 7.4, NaCl 137mM, KCl 2.7mM,  $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$  8.0mM,  $KH_2PO_4$  1.5mM) で洗浄してあるラット肝アセトン粉末 (シグマ社製, 100mg/ml) で4°C, 24時間吸収し、遠心分離後上清を被検検体とした。抗原となる細胞にはラット下垂体由来の GH, プロラクチン産生腫瘍細胞株である GH 3細胞<sup>24)</sup>と、マウス下垂体由来の ACTH 産生腫瘍細胞株である

AtT 20細胞<sup>25)</sup>を用いた。GH 3細胞または、AtT 20細胞は、ウマ血清 (85g/l), ウン胎児血清 (100g/l) を含んだ Ham's F-10培養液で培養した。Ham's F-10, 100 $\mu$ l に浮遊させた細胞  $5 \times 10^4$  個と、4% bovine serum albumin (BSA) を含む Hank's 液 (NaCl 137mM, KCl 5.4mM,  $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$  0.3mM,  $KH_2PO_4$  0.4mM,  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.8mM,  $CaCl_2$  1.3mM,  $NaHCO_3$  4.2mM, glucose 100mg/dl, BSA 4.0%) (A液) で希釈した被検検体 (GH 3抗体では4倍希釈, AtT20抗体では10倍希釈) 200 $\mu$ l とを、37°C, 30分間インキュベートした。細胞をA液で2回洗浄後、A液で10倍に希釈した FITC 標識抗ヒト IgG 抗体100 $\mu$ l 中で、4°C, 30分間インキュベートし、再度A液で2回洗浄後、無作為に100個の細胞を顕微鏡下で観察し、蛍光色素陽性細胞の頻度を求めた。1細胞について4つ以上の蛍光点が観察された場合、その細胞を陽性と判定した (Fig. 2)。正常人血清により得られた値の平均+3SD を正常上限として、GH 3抗体では25%未満を陰性、25%以上35%未満を弱陽性、35%以上を強陽性とした。AtT 20抗体では、8%未満を陰性、8%以上15%未満を弱陽性、15%以上を強陽性とした。同一検体を10回測定して得られた変異係数は、陰性血清では GH 3抗体で22.2%, AtT 20抗体で25.3%であり、陽性血清ではそれぞれ8.1%と5.5%であった。

有意差検定は Student's t test および, Chi square test を用いて行った。

### III 結 果

#### A PESS

##### 1 臨床症状および身体所見

入院時、副腎不全による低 Na 血症のための意識障害を認めた患者が3名、副腎不全による低血糖のための意識障害を認めた患者が2名あった。他の33名の患者は、原因不明の低血圧や、るいそう、頭痛、倦怠感などの所見および症状を認めた。残りの12名の患者はとくに臨床症状を有していなかったが、抗下垂体抗体陽性のため、下垂体の CT スキャンを施行し PESS と診断された。橋本病を合併した2名をのぞくと、PESS 患者では甲状腺腫を認めなかった。

##### 2 トルコ鞍の形態

PESS の患者全体としてみると、トルコ鞍容積は  $844 \pm 295 \text{mm}^3$  で軽度増大していた。すなわち56%の患者では正常、44%の患者では正常上限の  $900 \text{mm}^3$  を

こえていた。トルコ鞍の破壊は、いずれの症例にも認めなかった。

### 3 内分泌学的所見 (Table 1)

明らかな副腎機能不全を呈した患者は8名で、そのうち4名は、ACTH 単独欠損症と診断された。他の4名では、汎下垂体機能低下が認められた。PESSで明らかな副腎機能不全のない患者42名のうち12名で、内分泌学的異常が認められた。5名で早朝血中コルチゾール値の軽度低下 ( $7.2 \sim 9.9 \mu\text{g/ml}$ ) を認め、4名で血中プロラクチン値の上昇 ( $45.8 \sim 139.0 \text{ng/ml}$ ) を認めた。また、原発性副甲状腺機能亢進症を合併している症例が2例、橋本病を合併している症例が2例あった。

### 4 PCSA および、MCHA, TGHA (Table 2, 3)

PCSA (GH 3 抗体または AtT 20 抗体) は50名中38名 (76%) で陽性であった。GH 3 抗体および AtT 20 抗体の両方が陽性であった患者は16名 (32%)、GH 3 抗体のみが陽性であった患者が3名 (6%)、AtT 20 抗体のみが陽性であった患者が19名 (38%) であった。ACTH 単独欠損症4名では、GH 3 抗体を3名に、AtT 20 抗体を全例に認め、汎下垂体機能低下を呈した4名では、GH 3 抗体、AtT 20 抗体をそれぞれ1名に認めた。PCSA が陽性であったために下垂体 CT を施行し、PESS と診断された12名を除くと、PCSA 陽性者は38名中26名 (68%) であった。PCSA 陽性者の抗体価は、GH 3 抗体陽性者19名中14名 (74%) が強陽性であり、AtT 20 抗体陽性者35名中24名 (69%) が強陽性であった。

PESS 患者50名中8名 (16%) で、MCHA および TGHA がともに陽性であり、MCHA のみ陽性の患者が6名であった。TGHA のみ陽性の患者はいなかった。

## B 下垂体腫瘍および特発性尿崩症

### 1 臨床症状および身体所見

末端肥大症の患者では前述のごとく全例で、手足容積の増大や、下顎突出、眉弓部の膨隆、軟部組織の肥厚などの特徴的な身体所見を認めた。

クッシング病患者4名中1名は尿路結石による仙痛発作を、3名は高血圧症を、2名は糖尿病を有していた。身体所見上、明らかな中心性肥満や、満月様顔貌、皮膚線条などを呈していた者が2名いた。

プロラクチノーマ患者9名中3名は乳汁分泌を、4名は無月経を主訴に受診した。腫瘍そのものによる mass effect と思われる頭痛や視力障害を2名で認め

た。

ホルモン非産生性下垂体腺腫患者7名中3名は持続する頭痛のために受診し、3名は視力障害を主訴に受診した。また倦怠感や、体重減少などを自覚していた3名の患者では軽度の副腎機能低下を認めた。

特発性尿崩症の患者では、全例に多飲、多尿を認めたが、他の症状はなかった。

### 2 トルコ鞍の形態

末端肥大症や、プロラクチノーマ、ホルモン非産生性下垂体腺腫の患者では全例で頭部単純X線写真上、トルコ鞍容積の増大を認め、それぞれ  $2,073 \pm 1,311 \text{mm}^3$ 、 $2,042 \pm 965 \text{mm}^3$ 、 $2,223 \pm 732 \text{mm}^3$  (M $\pm$ SD) であった。

クッシング病および特発性尿崩症の患者ではトルコ鞍容積はそれぞれ、 $755 \pm 241 \text{mm}^3$ 、 $637 \pm 79 \text{mm}^3$  (M $\pm$ SD) であり、対照群の  $670 \pm 99 \text{mm}^3$  と有意差を認めなかった。また、トルコ鞍の破壊や double floor などは認めなかった。

### 3 内分泌学的所見 (Table 1)

末端肥大症の患者では血中 GH 濃度の上昇 ( $18.7 \pm 10.8 \text{ng/ml}$ , M $\pm$ SD) があり、コルチゾールや、 $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH などの濃度は正常であった。血中プロラクチン濃度は2名で上昇しており、全患者では  $16 \pm 16 \text{ng/ml}$  (M $\pm$ SD) であった。

プロラクチノーマの患者では血中プロラクチンの上昇以外に、1例で ACTH 分泌不全による副腎不全を認めた。その他の患者のプロラクチン分泌以外に関する内分泌機能は、調べた限りではすべて正常範囲内であった。

クッシング病患者4名全例で早朝血中コルチゾール値が上昇しており、血中コルチゾールの日内変動は消失していた。 $T_3$  は全例で軽度低下 ( $54.4 \sim 70.2 \text{ng/dl}$ ) しており、全例の平均 $\pm$ SD は、 $60 \pm 7 \text{ng/dl}$  であった。 $T_4$  は1名において正常下限以下 ( $4.6 \mu\text{g/dl}$ ) であった。TSH は全例の平均 $\pm$ SD で  $0.8 \pm 0.6 \mu\text{IU/ml}$  と低値の傾向を示した。血中プロラクチン濃度は正常であった。

ホルモン非産生性下垂体腺腫患者では7名中4名に ACTH 単独分泌不全による早朝コルチゾールの低値、3名に汎下垂体機能低下症を認めた。

### 4 PCSA および、MCHA, TGHA (Table 2, 3)

末端肥大症患者13名中5名 (38%) で PCSA (GH 3 抗体または AtT 20 抗体) が陽性であった。GH 3 抗体および AtT 20 抗体の両方が陽性であった患者は1名、GH 3 抗体、AtT 20 抗体が単独で陽性であった患

者はそれぞれ、1名、3名であった。PCSA陽性者の抗体価は、GH3抗体、AtT20抗体とも強陽性を示した患者は1名もなく、すべて弱陽性であった。MCHAとTGHAについては全例で陰性であった。

クッシング病患者4名中1名(25%)でPCSAが弱陽性であった。MCHAとTGHAについては全例で陰性であった。

プロラクチノーマの患者9名中3名(33%)でPCSAが陽性であった。GH3抗体とAtT20抗体の両方が強陽性であった患者が1名、GH3抗体、AtT20抗体が単独で弱陽性であった患者がそれぞれ1名ずつであった。また、1名でMCHAおよびTGHAの両方が陽性であり、MCHA単独陽性者が1名、TGHAの単独陽性者はいなかった。

ホルモン非産生性下垂体腫患者7名中2名(29%)でPCSAが陽性であった。1名はGH3抗体が弱陽性、もう1名はAtT20抗体が強陽性であった。MCHA、TGHAはすべて陰性であった。

特発性尿崩症患者6名中3名(50%)でPCSAが陽性であった。GH3抗体とAtT20抗体の両方が陽性であった患者は1名、GH3抗体、AtT20抗体が単独で陽性であった患者はそれぞれ1名ずつであった。これらPCSA陽性者3名はいずれも強陽性を示した。また、1名でMCHAおよびTGHAの両方が陽性であり、MCHAの単独陽性者は2名、TGHAの単独陽性者はいなかった。

### C 橋本病, パセドウ病

#### 1 臨床症状および身体所見

橋本病患者12名中、PCSA測定時に全身倦怠や、体重増加、ねむけ、脱毛などを自覚し甲状腺機能低下のみとめられた者は2名、自覚症状はないが甲状腺機能低下の認められた者は1名、甲状腺機能正常の者が9名(うち5名は初診時に機能低下あり、PCSA測定時サイロキシン内服中)であった。PCSA測定時に、パセドウ病患者18名中7名に甲状腺腫と、頻脈、眼球突出の3徴候を認めた。残りのうち9名は上記3徴候のうち少なくとも1つを有していた。この他、初診時には全患者に、体重減少や、発汗、動悸、軟便、神経過敏などの症状を認めた。

#### 2 トルコ鞍の形態

橋本病の患者7名および、パセドウ病患者9名のみ頭部単純X線撮影を施行した。これらの患者ではトルコ鞍の形態に異常を認めなかった。

#### 3 内分泌学的所見 (Table 1)

橋本病患者の  $T_3$  は  $83 \pm 33 \text{ ng/dl}$ 、 $T_4$  は  $6.9 \pm 2.9 \mu\text{g/dl}$ 、TSH は  $31.8 \pm 62 \mu\text{IU/ml}$  (M $\pm$ SD) であった。未治療のパセドウ病患者の  $T_3$  は  $552 \pm 174 \text{ ng/dl}$ 、 $T_4$  は  $28.2 \pm 8.7 \mu\text{g/dl}$  (M $\pm$ SD) と全例で高値を示しており、TSHは全例で測定感度以下であった。パセドウ病患者の抗TSHレセプター抗体は  $46.3 \pm 30.8\%$  (N=15, M $\pm$ SD) であった。他のホルモンに、調べた限り異常はなかった。

#### 4 PCSA および、MCHA、TGHA (Table 2, 3)

橋本病患者12名中7名(58%)がPCSA陽性であった。GH3抗体とAtT20抗体の両方が陽性であった患者は4名、GH3抗体、AtT20抗体が単独で陽性であった患者はそれぞれ1名、2名であった。GH3抗体陽性者5名中3名(60%)、AtT20抗体陽性者6名中3名(50%)で強陽性であった。また、7名(58%)でMCHAおよびTGHAの両方が陽性であり、MCHAの単独陽性者は3名、TGHAの単独陽性者はいなかった。

パセドウ病患者18名中14名(78%)がPCSA陽性であった。GH3抗体とAtT20抗体の両方が陽性であった患者は7名(39%)、GH3抗体、AtT20抗体が単独で陽性であった患者はそれぞれ4名、3名であった。GH3抗体陽性者11名中4名(36%)と、AtT20抗体陽性者10名中7名(70%)で強陽性であった。また、9名でMCHAおよびTGHAの両方が陽性であり、MCHAの単独陽性者は7名、TGHAの単独陽性者はいなかった。

### D 他の自己免疫疾患

SLE患者3名ではPCSA陽性者を認めなかった。MCHAが3名中1名で陽性であったが、TGHA陽性の患者はいなかった。

アジソン病患者2名でもPCSAは陰性であった。MCHAは2名とも陽性であったが、TGHAは陰性であった。

### E 対照群患者でのPCSA および MCHA、TGHA (Table 2, 3)

対照群28名中3名(11%)にPCSAを認めた。GH3抗体とAtT20抗体の両方が陽性であった者が1名、GH3抗体とAtT20抗体が単独で陽性であった者がそれぞれ1名であった。GH3抗体陽性患者2名のうち1名が強陽性、AtT20抗体陽性患者2名のうち1名が強陽性であった。MCHAおよびTGHAが陽性の者はいなかった。

Table 2 Frequency of PCSA and antithyroid autoantibodies

Group	Frequency (positive patients/no. of patients)						MCHA	TGHA
	GH <sub>3</sub>		AtT <sub>20</sub>		total	total		
	weak	strong	weak	strong				
<b>A Empty sella syndrome</b>								
1. ACTH deficiency	25 (1/4)	50 (2/4)	75 (3/4)	25 (1/4)	75 (3/4)	100 (4/4)	25 (1/4)	25 (1/4)
2. Panhypopituitarism	0 (0/4)	5 (1/2)	25 (1/4)	0 (0/4)	25 (1/4)	25 (1/4)	25 (1/4)	25 (1/4)
3. Other patients	10 (4/42)	26 (11/42)	36 (15/42)	24 (10/42)	48 (20/42)	71 (30/42)	29 (12/42)	14 (6/42)
4. Total	10 (5/50)	28 (14/50)	38 (19/50)	22 (11/50)	48 (24/50)	70 (35/50)	28 (14/50)	16 (8/50)
<b>B Pituitary tumor</b>								
1. Acromegaly	15 (2/13)	0 (0/13)	15 (2/13)	31 (4/13)	0 (0/13)	31 (4/13)	0 (0/13)	0 (0/13)
2. Prolactinoma	11 (1/9)	11 (1/9)	22 (2/9)	11 (1/9)	11 (1/9)	22 (2/9)	22 (2/9)	11 (1/9)
3. Cushing's disease	0 (0/4)	0 (0/4)	0 (0/4)	25 (1/4)	0 (0/4)	25 (1/4)	0 (0/4)	0 (0/4)
4. Nonfunctioning tumor	14 (1/7)	0 (0/7)	14 (1/7)	0 (0/7)	14 (1/7)	14 (1/7)	0 (0/7)	0 (0/7)
5. Total	12 (4/33)	3 (1/33)	15 (5/33)	18 (6/33)	6 (2/33)	24 (8/33)	6 (2/33)	3 (1/33)
<b>C Diabetes insipidus</b>								
	0 (0/6)	33 (2/6)	33 (2/6)	0 (0/6)	33 (2/6)	33 (2/6)	50 (3/6)	17 (1/6)
<b>D Autoimmune thyroid diseases</b>								
1. Hashimoto's disease	17 (2/12)	25 (3/12)	42 (5/12)	25 (3/12)	25 (3/12)	50 (6/12)	83 (10/12)	53 (7/12)
2. Graves' disease	39 (7/18)	22 (4/18)	61 (11/18)	17 (3/18)	39 (7/18)	56 (10/18)	89 (16/18)	50 (9/18)
3. Total	30 (9/30)	23 (7/30)	53 (15/30)	20 (6/30)	33 (10/30)	53 (16/30)	87 (26/30)	53 (16/30)
<b>E Other autoimmune diseases</b>								
1. SLE	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/3)	33 (1/3)	0 (0/3)
2. Addison's disease	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	100 (2/2)	0 (0/2)
<b>F Control subjects</b>								
	4 (1/28)	4 (1/28)	7 (2/28)	4 (1/28)	4 (1/28)	7 (2/28)	0 (0/28)	0 (0/28)

Values are percentages, with numbers of patients in parentheses.  
 Statistical analyses: GH<sub>3</sub> (strong): A<sub>4</sub> vs B<sub>5</sub>, p<0.001; A<sub>4</sub> vs F, p<0.001; GH<sub>3</sub> (total): A<sub>4</sub> vs F, p<0.001; AtT<sub>20</sub> (strong): A<sub>4</sub> vs B<sub>5</sub>, p<0.001; A<sub>4</sub> vs F, p<0.001; AtT<sub>20</sub> (total): A<sub>4</sub> vs B<sub>5</sub>, p<0.005; A<sub>4</sub> vs F, p<0.005; MCHA: A<sub>4</sub> vs D<sub>3</sub>, p<0.005; A<sub>4</sub> vs F, p<0.001; TGHA: A<sub>4</sub> vs D<sub>3</sub>, p<0.005; A<sub>4</sub> vs F, p<0.005.



Table 3 Frequency of strong positivity in PCSA positive patients

Group	Frequency (strong positive/weak+strong positive)	
	GH <sub>3</sub>	AtT <sub>20</sub>
A Empty sella syndrome	74 (14/19)	69 (24/35)
B Pituitary tumor	20 (1/5)	25 (2/8)
C Diabetes insipidus	100 (2/2)	100 (2/2)
D Autoimmune thyroid diseases	43 (7/16)	63 (10/16)
E Other autoimmune diseases	— (0/0)	— (0/0)
F Control subjects	50 (1/2)	50 (1/2)

Values are percentages, with numbers of patients in pretheses

Statistical analyses : GH<sub>3</sub> : A vs B,  $p < 0.001$  ; AtT<sub>20</sub> : A vs B,  $p < 0.001$

#### IV 考 按

従来 PESS の病因としては、トルコ鞍隔膜の欠損や頭蓋内圧亢進、多産による頻回の下垂体容積の変化、下垂体の血管障害、あるいは原因不明の下垂体萎縮などが考えられていた<sup>10)-12)</sup>。しかし、これらの説はいずれも確定的なものではなく PESS の病因論的解明は不十分であった。自己免疫異常と内分泌疾患との関連は、橋本病や、バセドウ病、若年型糖尿病などの疾患では比較的研究が進んでおり、その発症や進展における自己免疫の役割は明らかになりつつある<sup>26)27)</sup>。PESS でも、これまでにいくつかの症例報告で抗下垂体抗体の存在が指摘されており、そうした症例では自己免疫異常の存在が想定されていたが<sup>28)-32)</sup>、多数例の PESS 患者で系統的に抗下垂体抗体を測定したデータはなかった。

一方、抗下垂体抗体の新しい検索法として、近年 Sugiura ら<sup>13)</sup>により開発された PCSA の測定法は、比較的簡便なため多数の検体の処理が容易なこと、その方法論的特性からある程度定量性があり、さらに細胞表面への抗体を生きた細胞で測定しているため、従来の細胞質に対する抗体を凍結切片で染色する方法<sup>33)</sup>に比べてより生体内で生じている自己免疫反応に近い状態を再現していること、などの利点を有している。Empty sella の診断は高解像度 CT を用いることにより、非侵襲的にトルコ鞍内部の状態がかなり正確に観察できるようになったため、以前に比べて容易になった。以上のごとき事実をふまえて、本研究では高解像度 CT 像を用いて多数例の PESS を集計し、PCSA の出現頻度を検討し、PESS における自己免疫機序の関与について解明を試みた。

本研究の成果の中で最も重要な点は、PESS 患者では76%という高率で PCSA が出現しているという事実である。この出現頻度は下垂体腫瘍患者における出現頻度(33%)より統計学的有意差をもって高率である。さらに、陽性者中に占める強陽性者の割合も、Table 3 に示す様に PESS 患者の方が下垂体腫瘍患者より有意に高かった。このことは、PESS では単純に下垂体の破壊がおこってその結果として下垂体細胞に関連した抗原が出現するのではないことを示唆している。すなわち、こうした下垂体細胞の破壊や下垂体抗原の leak は下垂体腫瘍の患者の方が PESS の患者より強いと考えられるからである。この点からは、抗下垂体抗体は下垂体障害の「結果」として存在するのではなく、むしろ下垂体萎縮の「原因」として存在する可能性が考えられた。

PCSA の特異性については、PESS の患者以外にもかなりの頻度で認められており、必ずしも PESS のみ特異的でないことが明らかとなった。特発性尿崩症では症例が少ないものの50%と比較的高頻度に PCSA が出現しており、PCSA は自己免疫性内分泌疾患のマーカーとしての側面もあり得ると考えられた。他の自己免疫疾患については、SLE や、アジソン病では PCSA はすべて陰性であった。しかし、橋本病や、バセドウ病での PCSA の出現頻度を検討してみると、橋本病で GH<sub>3</sub> 抗体が42%、AtT<sub>20</sub> 抗体が50%、バセドウ病で GH<sub>3</sub> 抗体が61%、AtT<sub>20</sub> 抗体が56%と PESS 患者の GH<sub>3</sub> 抗体38%、AtT<sub>20</sub> 抗体70%に匹敵する高頻度であった。これらの患者では、その大部分の症例で下垂体の CT スキャンを施行していないため、PCSA 陽性患者が PESS を合併している可能性を完全には否定できないものの、一般的に自己免疫性甲状

腺疾患にこのような高率で PESS を合併するという報告はない。したがって 前述の特発性尿崩症患者における場合と同様に自己免疫性甲状腺疾患における PCSA 陽性は、自己免疫異常の非特異的マーカーと解釈すべきものと考えられた。

本研究で測定した PCSA の抗原については、現在のところ十分な解明が進んでいない。もともと GH 3 細胞はラット、AtT20細胞はマウスの下垂体由来の腫瘍細胞であるため、PCSA のヒトにおける臨床的意義については慎重な判断が必要である。しかし、バセドウ病や若年性糖尿病においては、異種動物の内分泌細胞またはレセプターに対する抗体の出現が病態生理的に重要なマーカーとして確立されていることから<sup>34)35)</sup>、単に異種動物の抗原であるということが臨床的意義を否定するものではないことは明らかである。

杉浦<sup>36)</sup>は、橋本病やバセドウ病の患者血清を用いて、ヒトおよび牛の甲状腺、ラット脾、腎、家兎脾、脳などの組織での吸着試験を行って、GH 3 抗体、AtT 20抗体が甲状腺組織など他の臓器と交差反応をしめす場合があるものの、GH 3 細胞や AtT20細胞に固有の膜抗原に対する抗体である可能性を示唆している。

GH 3 細胞はもともと GH とプロラクチンを分泌する細胞で、AtT20細胞は ACTH を分泌する細胞であることから、PCSA がこうした分化した下垂体細胞の機能に対応した抗体であれば、GH 3 抗体陽性者はGH またはプロラクチンの分泌が、AtT 20 抗体陽性者は ACTH 分泌が異常となることも予想される。しかし、本研究のデータからはそうした関連は示されなかった。つまり、PESS では、ACTH 分泌異常が比較的高頻度

に認められたが、こうした患者以外の PESS 患者でも AtT20抗体は高頻度に陽性であり、GH 3 抗体陽性者に GH、プロラクチン分泌異常が特に高頻度に出現しているということにはなかった。抗体価の強弱を含めて検討してみても、GH 3 抗体または AtT20抗体の存在と GH、プロラクチンまたは ACTH 分泌異常の間の相関はなかった。Kobayashi ら<sup>37)</sup>は、PCSA 陽性バセドウ病患者の下垂体機能について詳細な検討を行い、まったく異常のないことを確認している。こうした事実から、現時点では PCSA が下垂体機能異常の原因として直接関与している可能性は少ないものと考えられる。

PESS の患者には、高率に PCSA が出現し、さらにこの抗体は自己免疫性甲状腺疾患の患者にも高頻度に認められた。PESS では PCSA が疾患の発症および進展に病因論的に関与している可能性があるものの、自己免疫性甲状腺疾患における PCSA の病態生理学的意義については今後の解明が必要である。

本論文の要旨は、第85回日本内科学会講演会(1988年4月、仙台)において発表した。稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師山田隆司教授に深甚なる謝意を表します。同時に本研究に際し、直接御指導、御助力下さいました当教室相沢 徹先生に深く感謝致します。また、PCSA 測定に御協力いただいた(株)ビー・エム・エル技術開発課橋本 篤先生および、高解像度 CT の撮影に御協力いただいた放射線医学教室今井 豊先生に、心から感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Cochrane, C. G. : Immune complex diseases. In : Wyngaarden, J. B. and Smith, L. H., Jr. (eds.), Cecil : Textbook of medicine, 18th ed., pp.1960-1962, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1988
- 2) Eisenbarth, G. S. : Autoimmune endocrine disorders. In : DeGroot, L. J. (ed.), Endocrinology, 2nd ed., pp.2632-2648, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1989
- 3) Gammal, T. E. and Allen, M. B., Jr. : The intrasellar subarachnoid recess. Acta Radiol [Diagn] (Stockh), 13 : 401-412, 1972
- 4) Brisman, R., Hughes, J. E. O. and Holub, D. A. : Endocrine function in nineteen patients with empty sella syndrome. J Clin Endocr, 34 : 570-573, 1972
- 5) Jordan, R. M., Kendall, J. W. and Kerber, C. W. : The primary empty sella syndrome. Am J Med, 62 : 569-580, 1977
- 6) Ridgway, E. C., Kourdes, I. A., Kliman, B., Biges, T. and Maloof, F. : Thyrotropin and prolactin pituitary reserve in the "empty sella syndrome". J Clin Endocrinol Metab, 41 : 968-973, 1975

- 7) Malarkey, W.B., Goodenow, T.J. and Lanese, R.R. : Diurnal variation of prolactin secretion differentiates pituitary tumors from the primary empty sella syndrome. *Am J Med*, 69 : 886-890, 1980
- 8) Neelon, F.A., Goree, J.A. and Lebovitz, H.E. : The primary empty sella : Clinical and radiographic characteristics and endocrine function. *Medicine [Baltimore]*, 52 : 73-92, 1973
- 9) Berke, J.P., Buxton, L.F. and Kokmen, E. : The 'empty' sella. *Neurology [Minneapolis]*, 25 : 1137-1143, 1975
- 10) Petrykowski, W.V., Reinwein, H., Ostertag, C. and Fürmaier, R. : Asymptomatic primary empty sella in a 14-year-old girl : Comparison of computer tomography and nuclear magnetic resonance imaging. *Horm Res*, 22 : 58-62, 1985
- 11) Jones, N.S. and Finer, N. : Pituitary infarction and development of the empty sella syndrome after gastrointestinal haemorrhage. *Br Med J*, 289 : 661-662, 1984
- 12) McFadzean, R.M. : The empty sella syndrome : A review of 14 cases. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 103 : 537-542, 1983
- 13) Sugiura, M., Hashimoto, A., Shizawa, M., Tsukada, M., Saito, T., Hayami, H., Maruyama, S. and Ishido, T. : Detection of antibodies to anterior pituitary cell surface membrane with insulin dependent diabetes mellitus and adrenocorticotrophic hormone deficiency. *Diabetes Res*, 4 : 63-66, 1987
- 14) Kaufman, B. : The "empty" sella turcica-a manifestation of the intrasellar subarachnoid space. *Radiology*, 90 : 931-941, 1968
- 15) Bajraktari, X., Bergström, M., Brismar, K., Goulatia, R., Greitz, T. and Grepe, A. : Diagnosis of intrasellar cisternal herniation (empty sella) by computer assisted tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 1 : 105-116, 1977
- 16) Ketonen, L. and Kuuliala, I. : Diagnosis of primary empty sella syndrome by computed tomography. *Ann Clin Res*, 11 : 125-128, 1979
- 17) Guibert-Tranier, F., Elie, G., Guibert, J.L., Piton, J. and Caillé, J.M. : The empty sella. CT diagnosis. *J Neuroradiol*, 7 : 105-119, 1980
- 18) Marano, G.D., Horton, J.A. and Vazquez, A.M. : Computed tomography in diabetes insipidus : Posterior empty sella. *Br J Radiol*, 54 : 263-265, 1981
- 19) Chui, M. and Patel, H.M. : Computed tomography of sellar and parasellar lesions : indications for metrizamide cisternography. *J Can Assoc Radiol*, 33 : 84-88, 1982
- 20) Di Chiro, G. and Nelson, K.B. : The volume of the sella turcica. *Am J Roentgenol*, 87 : 989-1008, 1962
- 21) Miller, M., Dalakos, T., Moses, A.M., Fellerman, H. and Streeten, D.H.P. : Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med*, 73 : 721-729, 1970
- 22) 厚生省特定疾患橋本病調査研究班, 昭和51年改訂橋本病診断基準, 1976
- 23) Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F., Masi, A.T., McShane, D.J., Rothfield, N.F., Schaller, J.G., Talal, N. and Winchester, R.J. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25 : 1271-1277, 1982
- 24) Tashjian, A.H., Jr. : Establishment of clonal strains of rat pituitary tumor cells that secrete growth hormone. *Endocrinology*, 82 : 342-352, 1968
- 25) Buonassisi, V., Sato, G. and Cohen, A.I. : Hormone-producing cultures of adrenal and pituitary tumor origin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 48 : 1184-1190, 1962
- 26) 坂田茂樹, 三浦 清 : 甲状腺疾患—自己免疫性甲状腺疾患でみられる自己抗体とその臨床的意義—。日本臨牀, 564 : 85-93, 1987
- 27) 宮崎 厚, 花房俊昭, 垂井清一郎 : インスリン依存型糖尿病と自己免疫。日本臨牀, 564 : 94-100, 1987
- 28) 大塚 勤, 豊田龍生, 三浦則正, 大野昭二, 安藤昌之, 鈴木知行, 山下博典, 橋添元胤, 阿部祐五, 佐藤善二, 村上 治, 羽二生邦彦 : 抗下垂体抗体陽性を示し, 下垂体前葉機能低下をきたした Empty Sella 症候

- 群の一例. ホルモンと臨床, 36 : 345-350, 1988
- 29) 梶田和男, 安田圭吾, 石塚達夫, 三浦 清, 楠 武史 : 慢性甲状腺炎, Empty Sella を伴い, 抗下垂体抗体の認められた ACTH 単独欠損症の1例. 日本内分泌学会誌, 76 : 1116-1117, 1987
- 30) 梶田和男, 安田圭吾, 石塚達夫, 三浦 清 : 抗下垂体抗体の認められた ACTH 単独欠損症を伴う Empty Sella の1例. 日本内分泌学会誌, 62 : 976, 1986
- 31) Komatsu, M., Aizawa, T., Shinoda, T., Yamada, T. and Mochizuki, T. : ACTH deficiency and TSH hypersecretion in a patient with empty sella turcica. Am J Med Sci, 296 : 186-189, 1989
- 32) Stephens, W.P., Goddard, K.J., Laing, I. and Adams, J.E. : Isolated adrenocorticotropin deficiency and empty sella associated with hypothyroidism. Clin Endocrinol [Oxf], 22 : 771-776, 1985
- 33) Sugiura, M., Hashimoto, A., Shizawa, M., Tsukada, M., Maruyama, S., Ishido, T., Kasahara, T. and Hirata, Y. : Heterogeneity of anterior pituitary cell antibodies detected in insulin-dependent diabetes mellitus and adrenocorticotropic hormone deficiency. Diabetes Res, 3 : 111-114, 1986
- 34) Marshall, N.J. and Ealey, P.A. : Recent developments in the *in vitro* bioassay of TSH and thyroid-stimulating antibodies. In : McGregor, A.M. (ed.), Immunology of Endocrine Diseases, pp.25-49, MTP Press, Lancaster, 1986
- 35) Baekkeskov, S., Christie, M. and Lernmark, A. : Islet cell antibodies. In : McGregor, A.M. (ed.), Immunology of Endocrine Diseases, pp.73-88, MTP Press, Lancaster, 1986
- 36) 杉浦正彦, 橋本 篤, 横井容子, 丸山昭治, 石戸利貞, 森 昌朋, 山口崇彦, 小林 功 : 橋本病およびバセドウ病における下垂体前葉細胞膜に対する抗体の検討. 臨床病理, 35 : 1250-1256, 1987
- 37) Kobayashi, I., Hosaka, Y., Shimizu, H., Ohshima, K., Shimomura, Y., Hashimoto, A., Igarashi, H. and Sugiura, M. : Clinical significance of anterior pituitary cell surface antibodies in Graves' disease. 71st Annual Meeting of American Endocrine Society, Seattle, Abstracts, p.474, 1989

(1. 10. 2 受稿)