

## 5-12) 内分泌腺病変

サルコイドーシスは全身性疾患であり、視床下部—脳下垂体系、甲状腺、副腎などの内分泌系にも病変が見られる。ここでは視床下部—脳下垂体系と甲状腺を中心に述べることにする。

### A. 視床下部—脳下垂体系

#### 1) 全体像

神経系のサ症のなかでも、視床下部—脳下垂体系（hypothalamo-pituitary 系；HP系）は頻度の高い部位という<sup>1-3)</sup>。視床下部や下垂体に形成された肉芽腫により、同部位からのホルモン分泌異常をきたし、様々な臨床症状が出現する。ただし、頻度的には極めて稀であり、Bihanらの報告では1600例のサ症患者のうち、わずか9例がHP系のサ症であったという<sup>4)</sup>。以前の報告では<sup>2-3)</sup>下垂体後葉病変が多いとされたが、最近の検討では<sup>5)</sup>、前葉ホルモン低下がかなり多数を占めており、この理由としては以前の報告ではホルモン測定技術の問題等から症状のみの検討が主で、ホルモンの精密な測定がおこなわれてこなかったことがあげられている。

最近の検討では<sup>5)</sup>サ症の経過中に発見された例が46%、内分泌症状が先行した例が54%であり、サ症が未診断でHP系症状が先行する例が少ないことに注意すべきであろう。24例中22例で下垂体前葉の機能異常があり、12例で尿崩症が見られた<sup>5)</sup>。最も多いホルモン異常はゴナドトロピン低下で、ついでTSH低下、高プロラクチン血症、ADH低下と続く<sup>5)</sup>。下垂体前葉が侵されると、性腺機能低下、発達障害、下垂体性小人症などを呈する。このうち多いのは性腺機能低下とされる。後葉病変では、バゾプレシンの低下により、多渴感、多飲、多尿といった尿崩症の症状を呈する。

#### 2) 検査・診断

前述したように、サ症の未診断例で内分泌症状が先行する例があり、臨床医はこれらの内分泌異常をみた際には基礎疾患としてサ症を考慮する必要がある。HP系サ症の診断については、MRIの重要性が指摘されている。MRI所見としては、漏斗部への浸潤、下垂体柄肥厚、腺への浸潤などが挙げられている<sup>5)</sup>。

#### 3) 治療・予後

ホルモン異常に対しての治療と、サ症に対しての治療とがある。ホルモン異常に対しては補充療法が中心となる。尿崩症に対してはバゾプレシンの投与が行われる。サ症に対しては、比較的大量のステロイドとそれに引き続く免疫抑制薬の投与が行われている。

最近の報告では<sup>5)</sup>、24例中22例にステロイド投与が行われ、12例でHP系の放射線学的な所見の改善、消失がみられたという。しかしながら、4年間の観察では2例のみがホルモン異常から回復したに過ぎず、放射線所見とホルモン所見の乖離がみられている。サ症HP系病変においては従って、多くのホルモン異常は不可逆的病変と考えられる。しかし、1例報告では、発見1ヶ月以内の治療スタートにより、機能が回復したとの報告もあり<sup>7,8)</sup>、早期の治療介入が有効かもしれない。HP系治療における全身ステロイド治療の適応についてはさらなる検討が必要である。

## B. 甲状腺

### 1) 全体像

日本でのサ症剖検例320例の検討では、13例(4%)に甲状腺のサルコイド病変が認められており<sup>9)</sup>、欧米の報告でも4.5%という数字がある<sup>10)</sup>。これらの例で生前の甲状腺の臨床的な症状は稀であり、甲状腺機能も正常例が多いとされる<sup>2,10)</sup>。その一方で、サ症患者では甲状腺疾患の合併が多いとの疫学的報告が散見される<sup>11-14)</sup>。

Nakamuraらの報告では<sup>11)</sup>、サ症で27%、甲状腺に対する自己抗体が陽性であり、橋本病が11.3%に合併したという。欧米での報告でも、348例のサ症中、2.9%に自己免疫性甲状腺疾患の合併があり<sup>12)</sup>、他の報告でもサ症の29%で臨床的な自己免疫性甲状腺疾患の合併があったという<sup>13)</sup>。

Antonelliらは、111例のサ症と性、年齢をマッチさせた同じ地域の333例のコントロール例を比較し、女性ではサ症群で潜在的な甲状腺機能低下症のORが2.7、抗thyroid peroxidase抗体陽性2.2、甲状腺自己抗体1.9と報告し<sup>14)</sup>、女性サ症患者に対しては、甲状腺機能検査、抗TPO抗体測定、超音波エコーによる検査を行うべきとしている。

こういった自己免疫の側面を持つ甲状腺機能異常とサ症の関係については、サ症の病態であるB細胞系の機能亢進を含む免疫異常が本質的に関係していることが想定されている。

### 2) 検査・診断

橋本病の合併頻度が高いので、甲状腺機能異常を伴う場合には原因検索が必要である。サルコイド病変に関しては、ほとんどが剖検例での発見であり、積極的な探索は不要と考えられる。

### 3) 治療・予後

甲状腺機能異常を伴えば、原因と検索して治療を行う。

### C. その他の内分泌臓器

その他、稀であるが副甲状腺、副腎、脾臓などのサ症病変の指摘がある<sup>2)</sup>。

#### 文献

- 1) Winnacker JL, Becker KL, Kats S. Endocrine aspects of sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1968; 278: 427-34.
- 2) Winnacker JL, Becker KL, Katz S. Endocrine aspects of sarcoidosis (concluded). *N Engl J Med.* 1968; 278: 483-92.
- 3) Muriadldo G, Tamagno G. Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25: 650-62.
- 4) Bihan H, Christozova V, Dumas J-L, et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. *Medicine(Baltimore).* 2007; 86: 259-68.
- 5) Langrand C, Bihan H, Raverot G, et al. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: A multicenter study of 24 patients. *Q J Med.* 2012; 105: 981-95.
- 6) Tabuena RP, Nagai S, Handa T, et al. Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: long-term follow-up for more than eight years. *Intern Med.* 2004; 43: 960-6.
- 7) Sugiyama K, Mukae H, Sakamoto N, et al. A case of sarcoidosis with diabetes insipidus. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2007; 45: 105-9.
- 8) Inaba H, Suzuki S, Shigematsu S, et al. Spontaneous remission of diabetes insipidus due to CNS sarcoidosis. *Intern Med.* 2009; 48: 225-9.
- 9) Iwai K, Takemura T, Kitaichi M, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathol Jpn.* 1993; 43: 377-85.
- 10) Harach HR, Williams ED. The pathology of granulomatous diseases of the thyroid gland. Sarcoidosis. 1990; 7: 19-27.
- 11) Nakamura H, Genma R, Mikami T, et al. High incidence of positive autoantibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin in patients with sarcoidosis. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1997; 46: 467-72.
- 12) Isern V, Lora-Tamayo J, Capderila O, et al. Sarcoidosis and autoimmune thyroid disease. A case series of ten patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2007; 24: 148-52.
- 13) Malli F, Bargiota A, Theodoridou K, et al. Increased primary autoimmune thyroid diseases and thyroid antibodies in sarcoidosis: evidence for an under-recognised extrathoracic involvement in sarcoidosis? *Hormones (Athens).* 2012; 11: 436-43.

- 14) Antonelli A, Fazzi P, Fallahi P, et al. Prevalence of hypothyroidism and Graves disease in sarcoidosis. CHEST. 2006; 130: 526-32.