

## 突然発症の頭痛と下垂体機能低下症を呈したラトケ嚢胞の一例

<sup>1</sup>東京女子医科大学総合診療科<sup>2</sup>東京女子医科大学医学部内科学（第二）<sup>3</sup>東京女子医科大学医学部病理学（第一）<sup>4</sup>東京女子医科大学医学部脳神経外科学

シラトリ	キョウコ	ミヨシ	ナオミ	ヒロカワ	リエ	サイトウ	ヒロシ	サイトウ	ノボル
白鳥	恭子 <sup>1</sup>	三好	直美 <sup>1</sup>	広川	理恵 <sup>1</sup>	齋藤	洋 <sup>1</sup>	齋藤	登 <sup>1</sup>
ムラオカ	トウコ	イチハラ	アツヒロ	サワダ	タツオ	アマノ	コウサク	ノムラ	カオル
村岡	東子 <sup>2</sup>	市原	淳弘 <sup>2</sup>	澤田	達男 <sup>3</sup>	天野	耕作 <sup>4</sup>	野村	馨 <sup>1</sup>

(受理 平成25年3月1日)

## A Case of Rathke's Cleft Cyst Presenting with Acute-onset Headache and Hypopituitarism

Kyoko SHIRATORI<sup>1</sup>, Naomi MIYOSHI<sup>1</sup>, Rie HIROKAWA<sup>1</sup>, Hiroshi SAITO<sup>1</sup>,  
Noboru SAITO<sup>1</sup>, Toko MURAOKA<sup>2</sup>, Atsuhiko ICHIHARA<sup>2</sup>, Tatsuo SAWADA<sup>3</sup>,  
Kosaku AMANO<sup>4</sup> and Kaoru NOMURA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Medicine, Tokyo Women's Medical University<sup>2</sup>Department of Medicine II, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>3</sup>Department of Pathology I, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>4</sup>Department of Neurological Surgery, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

A 55-year-old man visited our clinic with a chief complaint of sudden-onset headache followed by hypotension and general malaise. He had a history of dyslipidemia, head trauma, and arrhythmia. Laboratory examination showed low basal levels of thyroid hormones, adrenocortical hormones, and gonadal hormone. He was given a diagnosis of panhypopituitarism because of no or decreased responses of pituitary hormones in stimulation tests. Magnetic resonance imaging revealed a T1, T2 high-intensity homogeneous intrasellar lesion with clear margin, which was compatible with the diagnosis of Rathke's cleft cyst. It was removed by transsphenoidal surgery and examined pathologically. The pathological diagnosis was Rathke's cleft cyst with mild inflammatory changes at the pericystic lesion. Based on MRI and pathological findings, we found that the inflammatory process around the Rathke's cleft cyst injured the pituitary tissue and induced hypopituitarism. This was a case of initial headache symptoms followed by acute-onset of hypopituitarism. The significance of this case and of understanding the mechanism of hypopituitarism could contribute to the treatment of future cases of Rathke's cleft cyst.

**Key Words:** Rathke's cleft cyst, headache, hypotension, panhypopituitarism

## 緒 言

ラトケ嚢胞は胎生期において下垂体前葉が形成される過程において、トルコ鞍内に遺残した Rathke's pouch より発生する嚢胞組織で非腫瘍性病変である。画像診断の進歩とともに発見されることが増えてきた。多くは無症候に経過するが、頭痛、視野障害、下垂体機能低下などが認められるものは症候性ラトケ嚢胞とされ、手術対象となる<sup>1)~3)</sup>。今回、突然

の激しい頭痛を発症した後に低血圧を呈し汎下垂体機能低下症と診断した症例を経験した。

頭痛は日常診療において頻度の高い症状であり、初診時には鑑別診断が必要である。鑑別疾患にラトケ嚢胞が含まれていること、そしてその診断時の注意点を知ることが臨床医にとり大切である。またラトケ嚢胞による下垂体機能低下症についても考察する。

Table 1 Serum baseline levels of endocrine hormones

TSH (μU/mL)	0.172 (0.380-4.300)	PRL (ng/mL)	3.2 (upper limit 15)
fT4 (ng/dL)	0.86 (0.94-1.60)	LH (mIU/mL)	0.3 (1.7-11.2)
fT3-II (pg/mL)	3.48 (2.40-4.00)	FSH (mIU/mL)	0.7 (2.1-18.6)
GH (ng/mL)	<0.07	Cortisol (μg/dL)	= <1.0 (lower limit 4.0-18.3)
ACTH (pg/mL)	19.5 (7.2-63.3)	Testosterone (ng/dL)	<0.5 (lower limit 284 ~ 799)

Bracketed, normal range.

Table 2 Results of pituitary hormone stimulation tests

Stimulation	Hormone	00 min	30 min	60 min	90 min
TRH	TSH (μU/mL)	0.401	1.31	1.35	
	PRL (ng/mL)	3.0	4.5	4.1	
LH-RH	LH (mU/mL)	0.3	0.8	1.1	
	FSH (mU/mL)	0.9		1.5	1.5
CRH	ACTH (pg/mL)	25.8	26.0	24.7	
	F (μg/dL)	2.3		2.3	2.0
GHRP-2	GH (ng/mL)	<0.07	0.23	0.17	0.13

## 症 例

症例：55歳，男性

主訴：低血圧，倦怠感

家族歴：父親 糖尿病，母親 乳癌

既往歴：30歳代 高脂血症，43歳 頭部外傷，50歳 高血圧・不整脈

生活歴：喫煙 2008年から禁煙，飲酒 日本酒2合/日

現病歴：2007年頃より降圧剤ピソプロロールフマル酸塩（メインテート®），アムロジピンベシル酸塩（アムロジン®）を内服下で血圧は120/70～80mmHgにコントロールされていた。元来頭痛もちであったが，特に問題なく日常生活を送っていた。突然に寝付けられないほどの激しい頭痛が出現した。目の奥の痛みと頭が締め付けられるような頭痛であり，非拍動性，誘因なしであった。東京女子医科大学病院他科を受診し，頭部CT施行されたが異常所見なく緊張性頭痛と診断された。ロキソプロフェンナトリウム水和物（ロキソニン®），チザニジン塩酸塩（テルネリン®），エチゾラム（デパス®）の処方受け，その後軽快した。しかしその1週間後より血圧は低下し降圧剤内服なしに収縮期血圧100mmHg以下となり降圧剤は中止となった。同時に倦怠感，眩暈，食欲低下があり，1年前と比較し4kgの体重減少を認めた。激しい頭痛から2カ月後に総合診療科を紹介受診した。病歴より下垂体卒中による下垂体機能低下を疑ったが，すでに2カ月経過しており緊急性

はないと判断した。

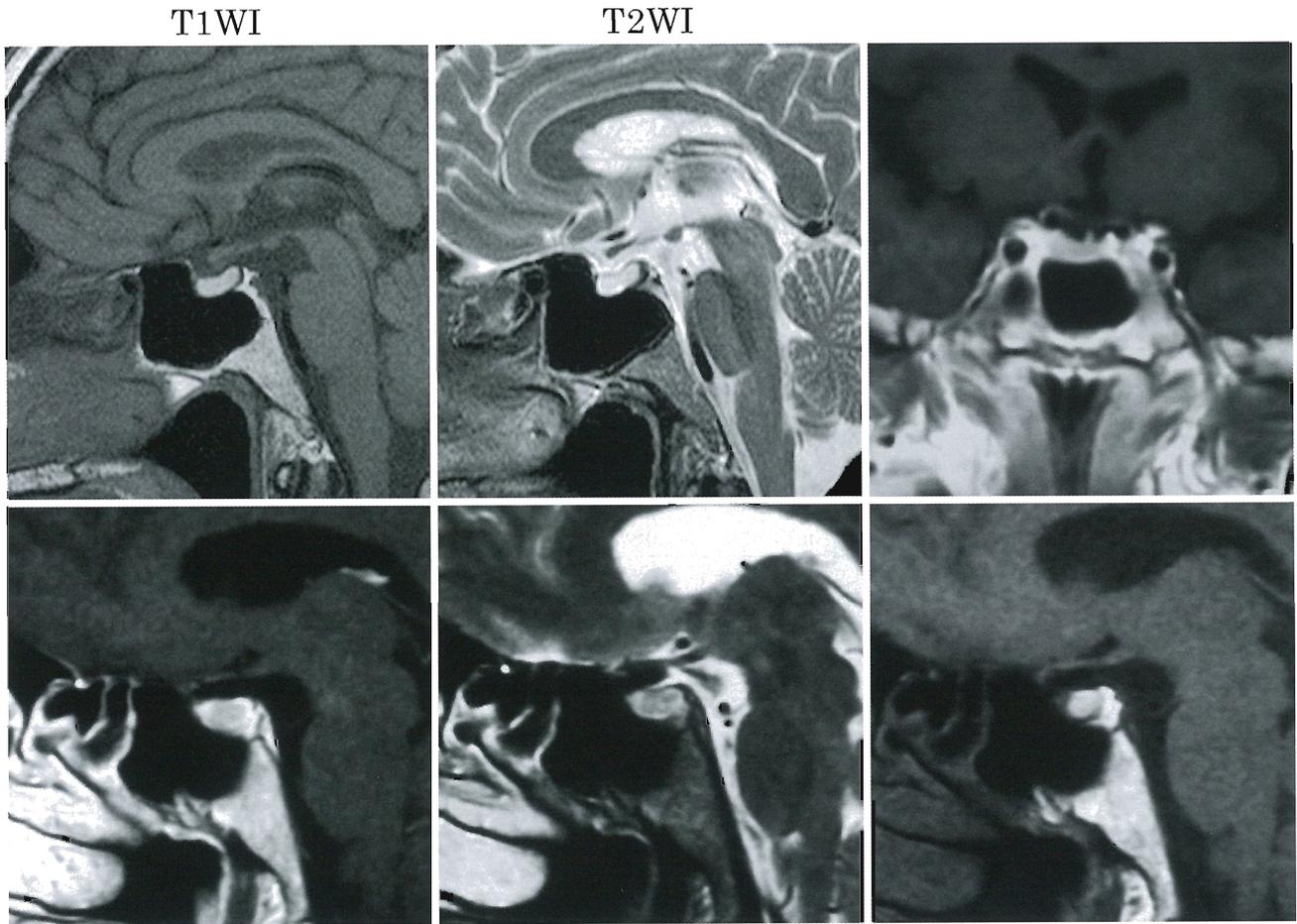
総合診療科初診時現症：身長182cm，体重74.3kg，BMI22.4，体温37.0℃，血圧90/58mmHg，脈拍111/分。身体所見特記すべき異常所見を認めなかった。

尿・血液一般検査：ヘモグロビン12.2g/dL，血清鉄42μg/dLと低値を認め，AST37U/L，CRP2.05mg/dL，クレアチニン1.27mg/dLと軽度上昇および中性脂肪177mg/dLと高値を認めた。

内分泌学的検査：甲状腺ホルモン，副腎皮質ホルモン，性腺ホルモンはいずれも低値であった。その上位の刺激ホルモン（TSH，ACTH，LH，FSH）も低値であり，他にGH，プロラクチンも低値であった（Table 1）。さらに下垂体ホルモン予備能を調べるため負荷試験を行った（Table 2）。TRH，PRL，LH-RH，CRH，GHRP-2の負荷試験において，血漿TSH，LHは遅延低反応，PRL，FSH，ACTH，GHは低反応，コルチゾールは無反応を示した。以上より汎下垂体機能低下症と診断し，まずヒドロコルチゾン15mgの投薬治療を行った。

下垂体MRI検査：トルコ鞍の拡大は軽度である。トルコ鞍内にT1で高信号，T2で不均一な信号を示す境界明瞭な領域を認める。サイズは約15×6×10mm。下垂体柄の偏位はない。鞍上部，海綿静脈洞への進展はない。ラトケ嚢胞を疑う所見であった<sup>7)15)</sup>（Fig. 1）。

経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術と病理所見：症候性



**Fig. 1** Magnetic Resonance Imaging of the Pituitary Gland

Magnetic resonance imaging demonstrating an intrasellar cystic lesion of 15×6×10 mm with homogeneous high intensity content on both T1-weighted (left) and T2-weighted (right) sequences. Pituitary stalk is not deviated. Neither suprasellar extension nor cavernous sinus invasion is found. Signal of the posterior pituitary lobe has disappeared.

ラトケ嚢胞として手術による治療が選択された<sup>2)~4)</sup>。

2010年12月当院脳神経外科にて経蝶形骨洞下垂体腫瘍経蝶形骨的に内容摘出，被膜部分摘出術を施行した。術中所見ではラトケ嚢胞の内容物は青白色粘液であった。

病理組織学的診断はラトケ嚢胞であった(Fig. 2)。線毛と胚細胞を有するケラチン陽性の上皮組織を確認した。背景の基質は線維化し，組織内に少数の好中球がみられるが，炎症性変化としては軽度である。Xanthomatous change は認められない。

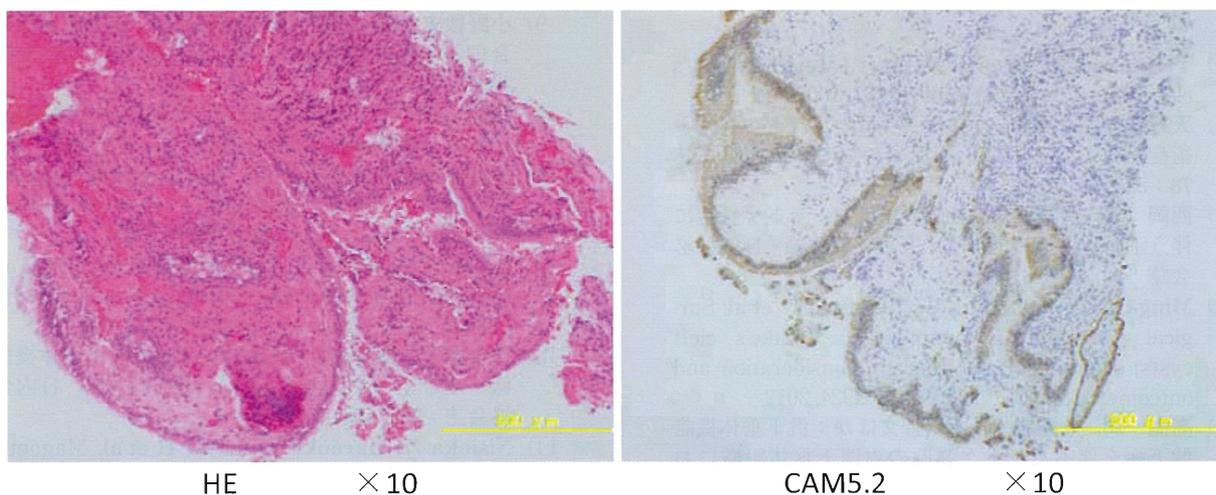
術後経過：術後14日目に下垂体ホルモン予備能の再評価を行ったが，改善はみられなかった。ホルモン補充療法(ヒドロコルチゾン，Lサイロキシン)を行い，現在良好なADLで経過している。頭痛は解消した。

#### 考 察

頭痛は症候性ラトケ嚢胞の主症状である症状の一

つであると考えられるが，CTでは下垂体は周囲の骨組織に干渉されるため，CTのみで診断することは困難である。下垂体病変の画像診断ではMRIが信頼できる方法である。MRIでは，T1, T2 intensityともに high T1 high, T2 low であることが多いが，iso や low である場合もあり多彩な信号を示すため注意が必要である<sup>2)5)6)</sup>。本症の頭痛が下垂体卒中であった可能性も当初考えた。実際にそのような症例報告もなされている<sup>7)</sup>。一般的に下垂体卒中は腺腫に生じて激しい頭痛と視力障害を引き起こすものであり，視力障害を認めなかったことから下垂体卒中を否定した。病理所見でも出血などを示す所見は見られず，下垂体卒中による下垂体機能低下症は否定された。

本症例の下垂体機能低下症の発症時期を推測することは困難であるが，突然の激しい頭痛に続き血圧低下，倦怠感など下垂体機能低下症の症状が現れて



**Fig. 2** Histopathologic features of the resected Rathke's cyst

Photomicrograph of the resected Rathke's cyst showing a columnar epithelium with cilia on the inner surface of the cyst (left: hematoxylin and eosin stain, original magnification  $\times 10$ ). Inflammatory cell infiltration is scant and xanthomatous change is absent. The cyst wall epithelium is immunohistochemically positive for cytokeratin (CAM5.2) (right, original magnification  $\times 10$ ).

いることからこの時期に下垂体機能低下症が顕在化したと考えた。症候性ラトケ嚢胞において急性副腎不全の発症が報告されている<sup>8)</sup>が、本症例では急性副腎不全の症状は認められなかった。しかし何らかの身体的ストレスがあれば急性副腎不全の病態が招来した可能性はある。

下垂体機能低下症をきたす機序については炎症説が報告されている。症候性ラトケ嚢胞の大きさはさまざまで、サイズは3~40mm (平均16mm) であり<sup>29)</sup>、鞍上部伸展は16~97%で認められると報告されている<sup>1)</sup>。一部の臨床症状については嚢胞の機械的圧迫だけでは説明できないものもある。視野障害や単一下垂体ホルモン低下、高プロラクチン血症は嚢胞解放による減圧術後に多くは改善が認められるが、汎下垂体機能低下は嚢胞による圧迫を解除しても下垂体機能の改善はほとんどみられないと報告されている<sup>25)10)</sup>。内分泌障害が嚢胞の大きさと相関なく出現することから、嚢胞による機械的圧迫以外のものが内分泌障害に関与すると推測される。

ラトケ嚢胞の嚢胞壁は一層の円柱上皮や立方上皮・杯細胞より構成されていて、一部で繊毛を有している。しかし摘出標本でラトケ嚢胞壁の上皮重層化や扁平上皮化生<sup>10)~12)</sup>、剖検例で嚢胞周囲の下垂体組織へのリンパ球浸潤や貪食細胞の出現、石灰化、腺房組織の破壊などがみられることがある<sup>3)</sup>。ラトケ嚢胞壁の破綻など何らかの機転で下垂体組織にラト

ケ嚢胞の内容液が漏出すると周囲組織、特に下垂体に炎症を引き起こし下垂体機能低下となると考えられる<sup>3)10)</sup>。その内容液はmucin, colloid, cholesterolなどを含んでいるが、その中でもmucinは炎症を惹起するとされている<sup>9)10)13)</sup>。T1強調画像が高信号なほど粘調度が高い内容液(mucin)であることが多く、炎症を惹起しやすく、早期から症状を呈することが多いと考えられている<sup>10)14)</sup>。T1 highでやや大きめの嚢胞、発作性頭痛のある症例は内分泌障害の潜行を示唆する所見ととらえる報告もある<sup>3)6)12)</sup>。さらに頭痛、特に前頭部の発作性頭痛は間欠的炎症反応を反映する所見と報告されている<sup>3)11)13)15)16)</sup>。

本症例でのMRI所見もT1 highであり強い頭痛発作が下垂体機能低下症に先行している。さらに組織の線維化や好中球の浸潤など軽度であるが炎症所見が認められた。これらの所見はラトケ嚢胞内容液による下垂体傷害が、突然の激しい頭痛とその後の汎下垂体機能低下をもたらしたと推測可能である。

## 結 論

本症例の画像所見、病理所見より、ラトケ嚢胞周囲の炎症などが下垂体に傷害を与え下垂体機能低下が起きたと判断した。

## 謝 辞

MRI所見などについて助言をいただいた内科II講師、小野昌美先生に謝辞を呈します。

## 文 献

- 1) **Trifanescu R, Ansorge O, Wass JA et al:** Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol* **76**: 151-160, 2012
- 2) 天野耕作, 川俣貴一, 久保長生ほか: ラトケ嚢胞手術症例における長期治療成績の検討. *東女医大誌* **78**: 519-524, 2008
- 3) 西岡 宏, 伊澤仁之, 池田幸穂ほか: ラトケ嚢胞に伴う下垂体前葉機能障害の長期治療成績. *日内分泌会誌* **84**: 21-23, 2008
- 4) **Ming-chao F, Qiao-ling W, Jing-feng W et al:** Surgical treatment of symptomatic Rathke's cleft cysts: clinical features, therapy consideration and outcomes. *Chin Med J* **125**: 2919-2924, 2012
- 5) 高橋 潤, 北条雅人, 西川智文ほか: 汎下垂体機能低下症を伴ったラトケ嚢胞の周囲下垂体組織における炎症性変化. *脳外誌* **13**: 565-571, 2004
- 6) 西岡 宏, 渋谷 誠, 大塚邦紀ほか: ラトケ嚢胞の画像診断. *日内分泌会誌* **85**: 50-51, 2009
- 7) **Pawar SJ, Sharma RR, Lad SD et al:** Rathke's cleft cyst presenting as pituitary apoplexy. *J Clin Neurosci* **9**: 76-79, 2002
- 8) **Tanigawa K, Yamashita S, Namba H et al:** Acute adrenal insufficiency due to symptomatic Rathke's cleft cyst. *Intern Med* **31**: 467-469, 1992
- 9) 小野敦史, 所 和彦, 鈴木範行ほか: ラトケ嚢胞に合併した下垂体膿瘍の1例. *脳外誌* **6**: 345-349, 1997
- 10) 西岡 宏: ラトケ嚢胞: 診断, 手術適応, 手術療法における最新の知見. *脳外速報* **21**: 175-181, 2011
- 11) **Benveniste RJ, King WA, Walsh J et al:** Surgery for Rathke cleft cysts: technical consideration and outcome. *J Neurosurg* **101**: 577-584, 2004
- 12) **Hama S, Arita K, Nishisaka T et al:** Changes on the epithelium of Rathke cleft cyst associated with inflammation. *J Neurosurg* **96**: 209-216, 2002
- 13) 田中聖子, 柳瀬敏彦, 高柳涼一ほか: 汎下垂体機能低下症を呈したRathke's cleft cystの一例. *日内分泌会誌* **70**: 555-562, 1994
- 14) **Nisioka H, Haraoka J, Izawa H et al:** Magnetic resonance imaging, clinical manifestations, and management of Rathke's cleft cyst. *Clin Endocrinol* **64**: 184-188, 2006
- 15) **Nisioka H, Haraoka J, Izawa H et al:** Headaches associated with Rathke's cleft cyst. *Headache* **46**: 1580-1586, 2006
- 16) **Laws ER, Kanter AS:** Editorial: Rathke's cleft cysts. *J Neurosurg* **101**: 571-572, 2004