

放送 毎週木曜日 21:30~21:45

ラジオNIKKEI

虎ノ門医学セミナー

～より良い地域連携医療をめざして～

企画・制作: 虎の門病院・医師と団塊シニアの会
提供: 総合メディカル株式会社



よい医療は、よい経営から
総合メディカル株式会社

2016年7月14日放送

「下垂体腫瘍の診断と治療」

虎の門病院 間脳下垂体外科 部長 山田 正三

間脳下垂体外科は、下垂体腫瘍をはじめとする下垂体近傍の疾患に対し、より高度で専門的な医療を集学的に行うことを目的として、平成17年4月本邦で初めて独立した標榜科として虎の門病院に新設された診療科であります。本日は我々が扱うこれら下垂体疾患についてお話ししたいと思います。

下垂体は頭蓋底のトルコ鞍内にある、あずき大の小さな器官で、下垂体茎で上位の視床下部と連続しています。下垂体は重要なホルモンの中樞で、構造的には腺性下垂体である前葉と神経性下垂体である後葉からなりますが、前葉からは

- 1) 成長ホルモン (GH)、
- 2) 乳汁分泌を促進するプロラクチン (PRL)、
- 3) 性ホルモンの分泌を調節する性腺刺激ホルモン (LH/FSH)、
- 4) 甲状腺ホルモン分泌を促進する甲状腺ホルモン刺激ホルモン (TSH)、
- 5) 副腎皮質ホルモン分泌を促進する副腎皮質ホルモン刺激ホルモン (ACTH) が分泌され、

- 6) 後葉からは視床下部で産生され、後葉に運搬される抗利尿ホルモン (ADH) や子

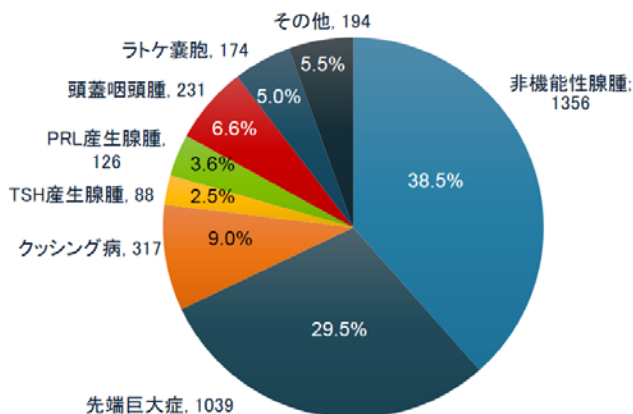
下垂体・近傍腫瘍

- 下垂体前葉細胞由来
 - 下垂体腺腫
 - 下垂体癌
- 下垂体後葉由来
 - 下垂体細胞腫
 - 下垂体顆粒細胞腫
- (非前葉)上皮細胞由来
 - 頭蓋咽頭腫
 - 類上皮腫・類皮腫
 - salivary gland nest tumor
- 神経細胞由来
 - 神経節細胞腫
 - 視床下部過誤腫
 - 神経内分泌腫瘍
- 神経膠細胞由来
 - 視神経膠腫
 - Pilocytic astrocytoma
 - 悪性神経膠腫
- シュワン細胞由来
 - 神経鞘腫
- 髄膜由来
 - 髄膜腫
- 間葉組織由来
 - 脊索腫
 - Giant cell tumor
 - 血管外皮細胞腫
 - 粘液腫
 - 線維腫および肉腫
 - 骨・軟骨腫および肉腫
- 血管性腫瘍
 - 海綿状血管腫
 - 血管芽細胞腫
 - グロムス腫瘍
- 血液細胞由来
 - リンパ腫
 - 形質細胞腫
 - 多発性骨髄腫
- 胚細胞由来
 - 胚細胞性腫瘍
- その他
 - 転移性腫瘍
 - メラノーマ
 - 鼻咽頭癌

宮の収縮に關与するオキシトシンが分泌されます。また前葉ホルモンはさらに上位の視床下部から分泌される下垂体ホルモン調節ホルモンによりその分泌が調節されています。

トルコとその近傍には下垂体を始めとし、中枢神経、髄膜、間葉系組織などが近接しており、これらの組織に由来する様々な腫瘍、腫瘤性病変が生じます。その中で、外科的治療の対象となる疾患についてみますと、最近の10年間の自験3500例の手術症例では、下垂体腺腫が83%と最も多く、本日はこの最も頻度の高い代表的な下垂体腫瘍である下垂体腺腫についてその診断と治療を中心に概説したいと思います。

2005-2015年間の虎の門病院で施行された
間脳下垂体疾患手術症例3525例の内訳



下垂体腺腫とは下垂体前葉細胞から生じる良性腫瘍で、原発性脳腫瘍の中で、3番目に多い腫瘍で、全脳腫瘍の約2割を占めます。下垂体腺腫は、下垂体前葉ホルモンの過剰産生を呈する、機能性腺腫と、ホルモンの過剰産生をとまなわない非機能性腺腫に2大別されます。我が国の脳腫瘍統計によりますと機能性腺腫が55%、非機能性腺腫が45%で、機能性腺腫ではPRL産生腺腫が最も多く下垂体腺腫の26%、GH産生腺腫22%、ACTH産生腺腫6%、その他の機能性腺腫2%と報告されています。この腫瘍は通常青壮年期から老年期に好発し小児期の発症は極めてまれです。

下垂体腺腫は脳腫瘍としての側面すなわち占拠性病変としての側面と内分泌腫瘍、すなわちホルモンの過剰産生としての両面からその症状を捉える必要があります。すなわち、占拠性症候としては頭痛や視力視野障害、下垂体機能低下症などです。特にホルモンの過剰分泌を伴わない非機能性腺腫では他のトルコ鞍近傍腫瘍同様に占拠性症候が唯一の症状

下垂体腺腫の主症状



- 視野異常、視力の低下
- 占拠性症候
- 下垂体機能低下 (ホルモン低下)
- 頭痛

機能性腫瘍

- GH産生腺腫(巨人症、先端巨大症) 19%
- PRL産生腺腫(無月経・乳汁漏出症) 31%
- ACTH産生腺腫(クッシング病) 12%
- TSH産生腺腫(甲状腺機能亢進症) 1-2%
- ゴナドトロピン産生腺腫(卵巣嚢腫、思春期早発症) Rare

で、かつ治療方針決定の唯一の因子となります。一方機能性腺腫でも時に大きな腺腫で

は当然占拠性症候も随伴しますが、小さな腺腫であっても、腫瘍から過剰に分泌されるホルモンによる特有の症状と、二次性高血圧や、糖尿病などの合併症が認められます。たとえば GH 過剰分泌では巨人症や先端巨大症を、プロラクチン産生腺腫では無月経や乳汁漏出症を、ACTH 過剰ではクッシング症候群を、TSH 過剰では甲状腺機能亢進症を、ゴナドトロピン過剰では稀に思春期早発症や多房性卵巣嚢胞を伴います。従って治療の目的は占拠性症候を呈する大きな腫瘍では減圧を目的とした腫瘍の切除が、機能性腺腫ではたとえ腫瘍が小さくても過剰に分泌されているホルモンの正常化と、それによる全身の合併症の改善のために治療が必要となります。例を挙げますと、GH 過剰分泌による先端巨大症患者さんでは、GH 過剰により健康人と比較して平均寿命が約 10 年短いと報告されていますが、過剰なホルモン分泌状態を正常化するとその後の平均寿命は健康人と変わらなくなることが知られています。またこれらの機能性腺腫はできるだけ早期に診断し、不可逆的変化が生じる前に治療を開始することも重要です。しかしこれらの患者さんの多くは我々下垂体疾患を専門とする機関を直接訪れてくることはありません。多くは合併症による症状を主訴にかかりつけ医、整形外科医、呼吸器科医などを受診しますので、是非関連の先生方には高血圧症、糖尿病、手根管症候群、無呼吸症候群などの患者さんをみられる場合には、常に先端巨大症やクッシング病の患者さんがかくれていないか、その特有の顔貌や容姿をご参考に疑っていただき、専門医にご紹介していただけるようお願い致します。

通常下垂体腺腫の診断は特有の臨床症状と内分泌検査結果を元におこなわれ、次に腫瘍の大きさや腫瘍と周囲との関係性を評価するために下垂体 MRI 検査が施行され、これらの所見を総合的に判断し最終的な治療方針が決定します。

次にこれら下垂体腺腫の治療についてお話いたします。現在 PRL 産生腺腫では腫瘍の大きさに関わらず、cabergoline というドーパミン作動薬が治療の第一選択肢となっており、手術は薬物抵抗性など、ごく一部の症例をのぞき、外科治療の対象になりません。一方先端巨大症の原因である GH 産生腫瘍、クッシング病の原因である ACTH 産生腫瘍、甲状腺機能亢進

下垂体腺腫の基本的治療戦略

	機能性腺腫		非機能性腺腫
	GH産生腺腫 ACTH産生腺腫 TSH産生腺腫	PRL産生腺腫	
治療の第一選択 (first line)	手術	薬物	手術
補助療法 (second line)	薬物	手術	放射線
補助療法 (third line)	放射線	放射線	

の原因の一つである TSH 産生腫瘍、更に現在有効な薬物療法がない非機能性腺腫では治療の第一選択肢は手術による腫瘍の選択的切除療法です。現在ではほとんどの手術が経

鼻手術と呼ばれる、鼻腔から蝶形骨洞を経由し、トルコ鞍部に達する方法でおこなわれます。これらの手術は従来手術用顕微鏡を用いて行われてきましたが、この分野でも内視鏡下の経鼻手術が急速に広まっています。更に極めて大きな腫瘍や頭蓋内に大きく進展する巨大腫瘍は、従来開頭手術の適応と考えられてきましたが、トルコ鞍周囲を大きく解放する拡大経鼻手術や、経鼻手術と開頭術を同時に行うcombinedアプローチなど、どのような腫瘍にもできるだけ安全に、かつ最大限の腫瘍切除が一度にできるような手術法が開発応用されるようになっていきます。その結果、近年手術成績の飛躍的な向上が見られます。

しかし残念ながら依然手術のみで過剰ホルモンの正常化する割合は最も高率な施設でも8割-9割と報告され、内分泌学的に治癒に至らなかった症例については、術後に薬物療法や放射線療法などの補助治療が必要となります。通常、機能性腺腫では薬物療法が施行されます。薬物療法は腫瘍細胞に直接作用し過剰ホルモン分泌を抑制したり抗腫瘍効果を発揮するドーパミン作動薬やソマトスタチン製剤が基本となりますが、これらが無効な場合には、GH産生腫瘍では、GHのレセプター拮抗薬であるペグビソマントや、クッシング病では副腎での副腎皮質ホルモン産生をブロックする薬剤が使用されます。そして薬物療法の効果が不良な場合で、再手術不能な部位に腫瘍の残存が明らかな場合や、現在有効な薬物療法がない、非機能性腺腫の残存腫瘍に対しては放射線療法が適応となります。

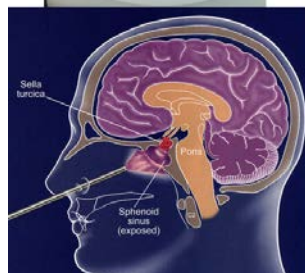
照射に関しては、現在では周囲への影響が少ないγナイフやサイバーナイフといったラディオサージャリーが一般的となっています。

また下垂体腺腫の患者さんの多くは同時に種々の程度の下垂体機能低下を伴っており、治療後も機能低下が認められる場合には長期にわたるきめ細かなホルモン補充療

下垂体腺腫の手術目的

- 機能性下垂体腺腫
 - 過剰なホルモン産生の正常化→細胞レベルでの全摘術
 - 占拠性症候の改善→mass reduction
 - 視機能障害
 - 下垂体機能障害(GHなど前葉機能低下症)
- 非機能性腺腫
 - 占拠性症候の改善
 - 視機能障害
 - 下垂体機能低下(GHなど前葉機能低下症)

内視鏡下経鼻手術



法が必要となります。

以上トルコ鞍近傍には多彩な病変が生じ、多くは手術のみで完結すること無く、薬物、放射線療法など集学的な治療が必要となり、更に長期のホルモン補充療法も必要であることをお話し致しました。従って下垂体疾患の多くは、単科で治療が完結するものではなく、下垂

体外科医、内分泌内科医、小児内分泌内科医を中心に、関連するそれぞれの専門家が連携しつつ、患者さんにテーラーメイド医療を行うことが極めて重要な疾患であると言えます。

本日は下垂体腺腫を中心とした下垂体腫瘍の診断と治療の現状について以上お話しさせていただきました。

下垂体腺腫術後の薬物療法

先端巨大症

- **Tumor-directed therapy**
 - Somatostatin analogs
 - Pasireotide (SOM230)
 - Dopamine agonists
- GH receptor antagonist
 - Pegvisomant

TSH産生腺腫

- **Tumor-directed therapy**
 - Octreotide

クッシング病

- Adrenal-directed therapy
 - Metyrapone
 - Mitotane
- **Tumor-directed therapy**
 - Somatostatin analogs
 - Pasireotide(SOM230)
 - Dopamine agonists

非機能性腺腫

- **現在有効な薬剤なし**
 - Octreotide ?
 - Dopamine agonists?