テモゾロミド治療中、髄液漏を起こした下垂体癌の一例

山本 太樹 永谷 哲也 岸田 悠吾 中村 旭宏 関 行雄

名古屋第二赤十字病院 脳神経外科

まえがき

下垂体癌は、頭蓋内への播種や他臓器への転移を認めるものと定義され、下垂体腫瘍のうち0.1–0.2%を占める非常に稀な疾患である。今回我々は、下垂体癌に対しTemozolomide (TMZ)を投与し、経過中に髄液漏を生じたが、良好な局所制御が得られた症例を経験したため報告する。

1. 症 例

36歳男性。視野障害を主訴に眼科を受診し、両耳側半盲を指摘され当科紹介。MRIで長径3 cmの下垂体腫瘍を認めたため経蝶形骨洞的腫瘍摘出術(TSS)を施行し被

膜内全摘出を行った(Fig. 1)。病理診断は当時の診断でAtypical adenoma (LH、FSH、TSH、GH、ACTH、PRL 全て陰性)、Ki-67 labeling index 平均15%と高値を示したが、腫瘍は全摘出し症状も改善していたため定期的な画像評価を行った。術後2年で再発し2回目のTSSを施行(Fig. 2)。腫瘍は硬く癒着も強かったため海綿静脈洞部は一部残存した。手術翌月、頸部リンパ節腫脹を主訴に他院内科を受診。生検の結果、Hodgkinリンパ腫と診断され化学療法(ABVD療法)が開始された。治療によりHodgkinリンパ腫は快方に向かったが、下垂体腺腫は増大し初回手術から3年9ヶ月後、3回目のTSSを施行。しかし腫瘍は非常に硬く術中のわずかな操作で顕著

Fig. 1 初回術前後の頭部造影 T1 強調像
術前(A: 冠状断、B: 矢状断)、術後(C: 冠状断)

Fig. 2 初回手術から診断までの経過

な徐脈が出現したため少量の摘出にとどまった。その翌月に頸部リンパ節腫脹再燃と全身疼痛が出現、PET-CTで頸部リンパ節等の多臓器に集積を認めた(Fig. 3A)。Hodgkin リンパ腫の再燃が疑われ、麻薬での疼痛コントロールを開始したが、生検を行うと頸部リンパ節から神経内分泌腫瘍を認め下垂体癌と診断し、ノバリスによる放射線治療(47.5 Gy)を施行した。その後、腫瘍サイズに変化はなかったが、新規多発肝転移が発見された(Fig. 3B)。病勢制御を目的に TMZ 内服(150mg/m²)を開始し、以降4週毎に5日間の内服を継続した。下垂体病変は縮小し、その他転移巣も TMZ 開始から1年以上、制御が得られた。またこの間、全身疼痛も軽減し麻薬使用量も減量することが出来た。しかし TMZ 開始から18ヶ月時、肝転移が急速に増大しガンマナイフを実施(Fig. 3C)。その翌月、発熱・意識障害で近医に搬送。頭部CT

で気脳症を認め、髄液漏からくる髄膜炎を生じた(Fig. 4)。抗生剤などの治療を行うも敗血症性ショックを起こし永眠された。

2. 考 察

下垂体癌は非常に稀な疾患であり、標準治療がまだ確立されていない。過去の報告では集学的治療が行われるが、他臓器へ転移したものは予後が非常に悪く、診断後の全生存期間中央値は1年程度とされている^{1), 2)}。近年、下垂体癌に対して TMZ を用いた化学療法の有効性が報告されており、生存期間の延長につながるとされている³⁾⁻⁵⁾。国内の報告でも、TMZ 投与が下垂体癌(過去の分類 Atypical adenoma を含む)の77%の症例に有効性を認めたとも報告されている⁵⁾。TMZ の投与量・期間については明確な基準はないものの膠芽腫の stupp レジ

Fig. 3 転移巣の画像

診断時の FDG-PET CT、左頸部リンパ節や椎体等含む全身の骨に集積(A)。腹部造影 CT で多発腫瘍性病変(矢印)が出現(B)。TMZ 開始から18ヶ月後の腹部単純 CT、増大した腫瘍性病変(矢頭)を認めた(C)。

Fig. 4 診断後の治療経過

メンを模倣した報告が多く、本症例でも stupp レジメンを開始し12ヶ月の投与を予定した³⁾⁻⁵⁾。12ヶ月の時点で、下垂体部腫瘍は劇的な縮小を認め、全身疼痛は改善傾向、またTMZによる副作用も認めなかった。しかし骨や肝臓などの転移巣は残存しており、休薬によって急速な増大をする恐れもあったため、12ヶ月を超えて内服継続する事とした。結果として多臓器転移があったが、診断から肝転移が増大するまでの18ヶ月間TMZで良好なコントロールが得られた。下垂体病変については放射線治療を先行しており、どちらも腫瘍制御に関与した可能性はあるが、肝転移等の放射線治療を行っていない他臓器転移巣の制御も出来ていた事から、TMZは頭蓋外転移巣にも効果があったと考えられた。化学療法は投与により、薬効が全身の多病変に渡り効果が得られる可能性があり、多臓器転移を有する症例には有効な治療法と考えられた。また本症例では、治療経過中に髄液漏を生じ、髄膜炎から敗血症を生じてしまった。我々が検索した限り、下垂体癌に対してTMZを使用し髄液漏を来した報告は過去になかった。しかし薬物治療による腫瘍縮小とともに髄液漏を生じる事はプロラクチン産生下垂体腺腫では頻度は低いながらもよく知られている⁶⁾。本症例も、腫瘍によって埋まっていた頭蓋内との交通が、著名な腫瘍縮小のため開通し髄液漏が生じたものと考えられた。下垂体癌は複数回の手術・放射線・化学療法等が複合的に行われることが多く、髄液漏リスクは高いと考えられ、診断後の密なフォローアップが重要と考えられた。

結 語

TMZで多臓器転移巣を含め病勢のコントロールを得られた下垂体癌の一例を経験した。症例毎に検討する必要があるが、下垂体癌に対するTMZ投与は下垂体病変に限らず転移巣へも有効な治療方法の一つである可能性が考えられた。また下垂体癌は、複合的な治療が行われるため、髄液漏リスクが高く、常に慎重な経過観察が必要である。

参考文献

- 1) Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3089-3099. doi:10.1210/jc.2004-2231.
- 2) Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3649-60.
- 3) Santos-Pinheiro F, Penas-Prado M, Kamiya-Matsuoka C, Waguespack SG, Mahajan A, Brown PD, Shah KB, Fuller GN, McCutcheon IE. Treatment and long-term outcomes in pituitary carcinoma: A cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):397-407.
- 4) Aharon-Hananel G, Percik R, Badarna M, Uri I, Tirosh A. Lower all-cause mortality rates in patients harboring pituitary carcinoma following the introduction of temozolomide. *Endocrine.* 2019;65(2):393-398.
- 5) Hirohata T, Asano K, Ogawa Y, Takano S, Amano K, Isozaki O, Iwai Y, Sakata K, Fukuhara N, Nishioka H, Yamada S, Fujio S, Arita K, Takano K, Tominaga A, Hizuka N, Ikeda H, Osamura Y, Tahara S, Ishii Y, Kawamata T, Shimatsu A, Teramoto A, Matsuno A. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: The national cooperative study by the Japan society for hypothalamic and pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1130-1136.
- 6) Česák T, Poczos P, Adamkov J, Náhlavský J, Kašparová P, Gabalec F, Čelakovský P, Choutka O. Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review. *Pituitary.* 2018;21(6):561-570.