経蝶形骨洞腫瘍摘出術後の尿崩症発生を予測する因子 —非機能性下垂体腺腫に対する387手術の検討—

木下 康之^{*1} 田口 慧^{*1} 迫口 哲彦^{*2} 有田 和徳^{*3} 富永 篤^{*2}

^{*1} 広島大学大学院医系科学研究科 脳神経外科学、^{*2} 県立広島病院 脳神経外科・脳血管内治療科

^{*3} 出水郡医師会広域医療センター 脳神経外科

まえがき

非機能性下垂体腺腫(NFPA)に対する経蝶形骨洞腫瘍摘出術(TSS)後の中枢性尿崩症(DI)は遅発性低ナトリウム血症(低Na血症)と共に頻度の高い合併症の一つである。しかし低Na血症に比べDIに注目した論文は少なく、さらにこれまでに対象をNFPAに限定した報告も少ない。本研究はTSSを施行したNFPAの患者を後方視的に検討し、TSS後のDI発生の予測因子を明らかにすることを目的とした。

1. 対象と方法

2005年1月から2020年9月の期間にTSSを行ったNFPA 391例のうち、術前からDIを認めた4例を除外した387例を対象とした。男性216例、女性171例、年齢中央値61.0歳(四分位範囲[IQR] 50–69歳)、追跡期間中央値49.5ヵ月(IQR16.75–82.25ヵ月)であった。評価項目はDIの発生頻度、発生時期と期間、DI発生の予測因子とした。

DI発生予測因子のうちMRI所見は、T1WI矢状断と冠状断で抗利尿ホルモン(ADH)分泌顆粒を示す高信号域(以下T1 high spot)を検索し、T1 high spot消失群とT1 high spotの存在位置(鞍内群と鞍上部群)に分類した。図1にT1 high spot鞍内群(A)と鞍上部群(B、C)の代表症例を示す。MRI所見の検討は初回手術例333例のうち、腫瘍実質や嚢胞成分のT1WI高信号によって、T1 high spotの評価が困難であった13例を除外した320例を対象とした。

図1. ADH分泌顆粒を反映するMRI T1WI high spot (A: 鞍内群。B、C: 鞍上部群)を矢印(白)で示す。

本研究におけるDIの定義は、診療記録上で術後多尿に対しADH投与を必要とした状態とした。当院での術後多尿に対するADH投与は下記の3つの基準を満たした場合としている。①尿量600 ml/h以上、または尿量200 ml/h以上が3時間持続、または尿量150 ml/h以上が4時間持続、②尿比重が1.003以下、③患者の口渴の訴え。DI回復の定義はADH補充が不要となった状態とした。

2. 結果

① DIの発生頻度・時期・期間

術後DIの発生頻度は全体で84/387例(21.7%)であった。最終追跡時までDIが後遺していた症例は4例(1.0%)であった。術後追跡期間はそれぞれ0.5年、3.5年、8.9年、9.0年で、4例中2例が再手術例であった。DIの出現時期は術後1日目(74%)と2日目(18%)が多く、合わせて9割以上を占めた。DIの継続期間は中央値で3日間(IQR 1–5日間)、発症後7日以内に70/83例(83.3%)で軽快した。

図2は術後経過日の各ポイントで、全症例のうちDIを有した患者の割合を示す。術後1日目(16.5%)と2日目(15.5%)にDIを認める患者が多く、経時的に低下した。術後7日目には3.9%まで低下し、術後1年目には1.6%であった。術後1年以上経過してからも2例でDIの回復を認めた。

図2. DIの発生頻度を術後経過日数毎に示す。術後1日目のDI発生頻度が最も高く(16.5%)、7日目は3.9%、12ヵ月目は1.6%であった。

② DI 発生群の患者背景と DI 発生予測因子

表 1 に DI 発生(+)群と DI 非発生(-)群の患者背景を示す。DI (+)群は有意に若く、視機能障害を有し、大きな腫瘍径であった。一方、下垂体卒中、手術回数、手術手技と DI の間に関連は認めなかった。

③ DI 発生を予測する T1 high spot 所見

表 2 に T1 high spot と DI 発生頻度の関係を示す。DI の発生頻度が最も高いのは T1 high spot 消失群で、消失群 16 例のうち 7 例(44%)で DI が発生した。続いて鞍内群の 26%であった。一方、各群の腫瘍径は消失群が最も大きく(中央値 27.5 mm)、続いて鞍上部群(中央値 27.0 mm)、鞍内群(中央値 21.0 mm)であった。鞍内群は鞍上部群と比較して腫瘍径は有意に小さいに

もかわらず($P<0.0001$)、DI 発生頻度は高かった。

鞍内群と鞍上部群の DI 発生頻度を、腫瘍の大きさに別々に検討した(図 3)。鞍内群と鞍上部群のいずれも腫瘍径が大きくなるほど DI 発生頻度は高くなる傾向を示したが、鞍内群の方がその傾向が顕著であった。さらに鞍内群では小さい腫瘍でも DI 発生頻度が高かった。

④ DI 発生予測因子のロジスティック回帰分析

表 1 と表 2 で DI 発生予測因子として挙げた、年齢、腫瘍径、T1 high spot をロジスティック回帰分析すると、いずれも有意な術後 DI 予測因子であった(表 3)。T1 high spot の位置が鞍内にあると鞍上部と比較して約 2 倍の頻度で DI が発生した。

表 1. 患者背景

	DI (+)	DI (-)	P value
症例数	84	303	
年齢(歳)	54.0 (42.3–79.0)	62.0 (52.0–70.0)	0.0005
性別(男性)(n)	49 (58.3%)	167 (55.1%)	0.6215
視機能障害(n)	61 (72.6%)	163 (53.8%)	0.0026
下垂体卒中(n)	6 (7.1%)	19 (3.0%)	0.8024
初回手術(n)	74 (88.1%)	259 (85.5%)	0.2982
最大径(mm)	26.5 (21.0–34.5)	24.0 (20.0–30.0)	0.0155
Knosp grade (0–2)(n)	57 (67.9%)	195 (64.4%)	0.6059
腫瘍全摘出(n)	61 (72.6%)	234 (77.2%)	0.3872
偽被膜全摘出(n)	28 (33.3%)	99 (32.7%)	0.8964
術中髄液漏(n)	33 (39.3%)	94 (31.0%)	0.1888
脂肪充填(n)	31/82 (37.8%)	86/294 (29.3%)	0.1408
術後遅発性低 Na 血症(n)	26 (31.0%)	77 (25.4%)	0.3299
術後 7 日目血清 Na (mEq/l)	139.0 (135.0–141.0)	139.0 (135.0–141.0)	0.9385

数値は中央値(四分位範囲)

表 2. 術前 MRI における T1 high spot の所見

	DI (+)	DI (-)
症例数	70	250
T1 high spot		
消失(n)	7 (44%)	9 (56%)
鞍内(n)	38 (26%)	108 (74%)
鞍上部(n)	25 (16%)	133 (84%)

$P=0.0094$ (Chi-square test)

図 3. 腫瘍径毎の DI 発生頻度を示す。鞍内群、鞍上部群ともに腫瘍径が大きいくほど DI 発生頻度は高いが、その傾向は鞍内群でより顕著であった。また、鞍内群の方が腫瘍径が小さくても DI を発生する傾向が認められた。

表 3. DI 発生予測因子のロジスティック回帰分析

要因	オッズ比	下限 95%	上限 95%	P value
年齢(歳)	0.9707	0.9514	0.9905	0.0037
最大径(mm)	1.0408	1.0078	1.075	0.0155
T1 high spot (鞍内/鞍上部)	2.1689	1.169	4.0242	0.0133

3. 考 察

本研究では NFPA に対する TSS 後の DI 発生頻度は 21.7%、DI が後遺する頻度は 1.0% であった。これまでの報告では、TSS 後 DI の発生頻度は 7.5%–54% で^{1)、2)}、永続する頻度は 2.0%–10.1% とされている^{3)、4)}。報告によって頻度のバラツキが大きいのは、DI の定義や追跡期間が異なることに加え、対象疾患に機能性腺腫と非機能性腺腫が様々な割合で混在していたり、一部の報告では頭蓋咽頭腫やラトケ嚢胞も含まれていたりすることが大きな原因と考えられる。本研究では対象を NFPA に絞った結果を示した。

DI 発生の予測因子についても報告により様々であるが、本研究と同様に若年と大きい腫瘍をリスクファクターとして挙げている報告は多い^{2)、3)、5)、6)}。なぜ若年者に TSS 後の DI 発症が多いのかという点は大変興味深い。Ajlan らは若年者の方が機能性腺腫の割合が高く、積極的な手術が行われていることが原因かも知れないと考察している³⁾。しかし、本研究結果から非機能性腺腫においても同様に若年者で有意に TSS 後の DI 発生頻度が高いことは明らかで、Ajlan らの考察は誤りであったと考えられる。なぜ若年者の方が TSS 後に DI 発症が多いのか、今後さらなる検討が必要である。

下垂体腫瘍術後の DI 発生と T1 high spot の関係については、Saeki らが過去にも検討し、術後 MRI における T1 high spot 消失群で術後 DI が後遺することが多いことを示した⁷⁾。また、Hayashi らは T1WI 高信号が下垂体茎に認められ、後葉に認められない症例で術後 DI 発生が多いことを報告している⁸⁾。本研究ではさらに簡略な方法として、T1 high spot が消失しているか鞍内に認められる症例で、TSS 後の DI 発生が多いことを示し、さらに腫瘍が大きいほどその傾向は顕著であることを示した。

結 語

NFPA に対する TSS 後の DI は約 20% に発生し、そのうちの 80% 以上の症例は発症後 7 日以内に軽快する。最終追跡時まで DI が後遺したのは 1% であった。術後 DI 発生の予測因子は①若年、②大きな腫瘍、③術前 MRI において ADH 分泌顆粒を示す T1 high spot が消失しているか鞍内に存在することであった。

文 献

- 1) Sorba EL, Staartjes VE, Voglis S, Tosic L, Brandi G, Tschopp O, Serra C, Regli L. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuresis (SIADH) after pituitary surgery: incidence and risk factors. *Neurosurg Rev.* 2021; 44(3): 1503–11.
- 2) Kristof RA, Rother M, Neuloh G, Klingmüller D. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg.* 2009; 111(3): 555–62.
- 3) Ajlan AM, Abdulqader SB, Achrol AS, Aljamaan Y, Feroze AH, Katznelson L, Harsh GR. Diabetes insipidus following endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2018; 79(2): 117–22.
- 4) Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Laws ER. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg.* 2005; 103(3): 448–54.
- 5) Nayak P, Montaser AS, Hu J, Prevedello DM, Kirschner LS, Ghalib L. Predictors of postoperative diabetes insipidus following endoscopic resection of pituitary adenomas. *J Endocr Soc.* 2018; 2(9): 1010–9.
- 6) Schreckinger M, Walker B, Knepper J, Hornyak M, Hong D, Kim JM, Folbe A, Guthikonda M, Mittal S, Szerlip NJ. Post-operative diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery. *Pituitary.* 2013; 16(4): 445–51.
- 7) Saeki N, Hoshi S, Sunada S, Sunami K, Murai H, Kubota M, Tatsuno I, Iuchi T, Yamaura A. Correlation of high signal intensity of the pituitary stalk in macroadenoma and postoperative diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol.* 2002; 23(5): 822–7.
- 8) Hayashi Y, Kita D, Watanabe T, Fukui I, Sasagawa Y, Oishi M, Tachibana O, Ueda F, Nakada M. Prediction of postoperative diabetes insipidus using morphological hyperintensity patterns in the pituitary stalk on magnetic resonance imaging after transsphenoidal surgery for sellar tumors. *Pituitary.* 2016; 19(6): 552–9.