下垂体腺腫に対する radiosurgery—適応と治療成績

辛 正 廣 栗 田 浩 樹 桐 野 高 明

Gamma Knife Radiosurgery for Pituitary Adenomas : Indications and Treatment Outcomes

by

Masahiro Shin, M.D., Hiroki Kurita, M.D., and Takaaki Kirino, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

For the treatment of pituitary adenomas, transsphenoidal surgery is established as a first choice of treatment. However, pituitary adenomas are occasionally not curable by surgery alone, when they extend into the cavernous sinus or are found in the patients with poor physical conditions.

Here we present our experience with stereotactic radiosurgery using a gamma knife in the treatment of 34 pituitary adenomas. There were 3 non-functioning adenomas and 31 functioning; 17 growth hormone (GH) and 14 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) adenomas. The mean radiation dose delivered to the tumor margin was 16 Gy and 32.1 Gy for non-functioning tumors and functioning tumors, respectively, while keeping the dose to the optic pathway below 10 Gy. With a median follow-up of 3 years, tumor growth control was achieved in all cases. In GH producing tumors, 8 of 16 evaluated cases were endocrinologically improved; serum GH < 5 ng/mL, the insulin like growth factor-1 (IGF-1) < 450 ng/mL, and the remaining 5 cases also showed a steady decrease of the GH and IGF-1 level. In ACTH producing tumors, 7 of 11 cases were endocrinologically normalized (< 90 µg/day 24 hour-urinary free cortisol). One patient showed permanent hypopituitarism, and another one presented with abducens nerve palsy more than 5 years after radiosurgery.

Gamma knife radiosurgery is a safe treatment modality for pituitary adenomas, with an effectiveness equivalent to conventional radiation therapy but with much less risk of radiation injury to the surrounding structures. Longer follow-up data with a further accumulation of cases is essential, but our experience reported here will contribute to establish a radiosurgical protocol for these tumors.

(Received July 9, 2002; accepted October 23, 2003)

Key words : gamma knife, radiosurgery, pituitary adenoma, transsphenoidal surgery, conventional radiotherapy,

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 12 : 337-342, 2003

はじめに

頭蓋内の主要な内分泌器官である脳下垂体より発生する下垂体腺腫の治療では、腫瘍自体による周辺解剖構造に対する圧迫の軽減とともに、機能性腺腫によって引き

起こされるさまざまな内分泌学的症状を改善させることが、重要な達成目的となる。これらの治療目的を同時に達成するにあたり、経蝶形骨洞的手術は最も有効な治療手段であり、治療の第一選択といえる。しかしながら、経蝶形骨洞的手術では、初回手術で治癒に至らなかった

東京大学附属病院脳神経外科／〒113-8655 文京区本郷 7-3-1 (連絡先: 辛 正廣)

Address reprint requests to: Masahiro Shin, M.D., Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

Fig. 1 The axial (A) and coronal (B) T1-weighted MR images showing a GH producing pituitary adenoma invading into the cavernous sinus, for which stereotactic radiosurgery was performed

The whole tumor volume was covered within a 50% isodose line using a marginal dose of 30 Gy.

場合、2回目以降からの手術では、正常下垂体の内分泌機能の低下をきたす可能性が高く、術後残存腫瘍に対する適応は困難な場合が多い。また、腫瘍がトルコ鞍外側の海綿静脈洞にまで進展している場合には、腫瘍に到達し安全に全摘出することは困難である¹⁾²⁾⁵⁾⁹⁾¹⁷⁾。

近年、放射線治療技術の進歩に伴い、標的となる病巣に対し、正確かつ選択的に高い線量を集中して照射することが可能となり、外科的摘出による治療が困難な、深部脳病変に対する最も侵襲の少ない治療法として、急速な普及をみせている。ガンマナイフに代表されるこれら定位放射線外科治療では、下垂体腺腫に対する有効性について、現在までに多くの報告がなされている⁴⁾⁶⁾⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾。しかしながら、比較的新しい治療法であるため、5年以上の長期経過観察に基づいた治療の有効性および安全性に関する報告が少なく、不明の点が多い。このため、従来より行われている、手術や分割照射による放射線治療と比較した場合、その的確な治療の適応については、いまだ議論の余地がある。

ここでは下垂体腺腫に対するガンマナイフの治療成績について検討を行うとともに、下垂体腺腫の治療におけるその役割と適応について考察を行う。

ガンマナイフが適応可能な下垂体腺腫とは

視神経、視交叉、視索は、一般に anterior visual pathway といわれ、放射線による神経障害が最も起こりやすい部位の一つである。この部位に対し、一括で 10 Gy を超える放射線が照射された場合、視力・視野障害が起こる可

能性がある¹¹⁾。しかしながら、ガンマナイフによる下垂体腺腫の治療では、非機能性腺腫において増殖抑制を治療目的とする場合には、腫瘍境界線量で 14 Gy 以上を必要とし、また機能性腺腫で内分泌学的治癒を目的とする場合には、最低でも 25 Gy 以上の照射が必要である (Fig. 1A, B)。このため、腫瘍が鞍上部に進展し、視神経に接する症例では、十分な線量を安全に照射することがむずかしく、治療のよい適応とはならない。

具体的には、非機能性腺腫であれば、腫瘍が anterior visual pathway に接しておらず、直径の平均が 3 cm 以内である必要がある。また機能性腺腫であれば、anterior visual pathway より約 2 mm 以上腫瘍の全体が離れている必要があり、平均径 2 cm 以内が限度である。しかしながら「治療が可能である」ということは、必ずしも「治療のよい適応である」ということを意味しない。ガンマナイフの適応は、個々の症例で、治療後の予想される治癒率を考慮し、顕微鏡下手術や分割照射による放射線治療法の治療成績と比較したうえで決定される。以下、ガンマナイフの適応を決定する際の判断基準となる治療成績について述べる。

自験例における治療成績の概要

過去 10 年間に当科にてガンマナイフで治療した下垂体腺腫 34 例を対象とした (Table 1)。患者は平均 47.0 歳 (22~75 歳)、平均体積 1.6cm³ (0.5~5.5cm³)、平均追跡期間 52.9 カ月 (6~128 カ月, median 36 カ月) で、これらのうち、16 例 (47.1%) はトルコ鞍外に進展した腫瘍

Table 1 Clinical diagnosis, radiosurgical dose, and follow-up periods of 34 pituitary adenomas

	Number of patients	Mean tumor volume (cm ³)	Mean marginal dose (Gy)	Mean follow-up periods (months)
Pituitary adenoma	34	1.6 (0.5-5.5)	29.9 (6-49)	52.9 (6-128)
Functioning	31	1.1 (0.5-3.1)	32.1 (6-49)	56.2 (6-128)
Non functioning	3	2.9 (1.4, 1.9, 5.5)	16.0 (14-18)	18.7 (13-25)

Table 2 Summary of endocrinological outcomes of functioning pituitary adenomas

	Number of patients	Controlled	Improving	Hypopituitarism
GH producing adenoma	16	8 (50.0%)*	5 (31.3%)	1 (6.3%) [#]
ACTH producing adenoma	11	7 (63.6%)* [*]	0	1 (9.1%) ^{##}

*Defined as both GH level less than 5 ng/ml and IGF-1 level less than 450 ng/ml.

**Defined as 24 hour-urinary free cortisol level less than 90 µg/day.

[#]Permanent deterioration requiring hormonal replacement.

^{##}Only transient hypophyseal insufficiency and no permanent deterioration.

に対しガンマナイフを行っており、14例(41.2%)は術後残存・再発腫瘍に対して施行している。照射境界線量は、機能性下垂体腺腫31例に対しては平均32.1 Gy (median 33 Gy, 6~49 Gy)、非機能性下垂体腺腫3例に対しては平均16 Gy (median 16 Gy, 14~18 Gy)にて照射した。視神経と視交叉への照射線量は、全例で10 Gy未満に抑えた。これらにおいてガンマナイフによる治療成績を検討したところ、治療10年後の腫瘍制御率は100%であった。また34例中、成長ホルモン(GH)産生腺腫の16例と、副腎皮質ホルモン刺激ホルモン(ACTH)産生腫瘍の11例で、内分泌機能の評価が可能であり、そのうちGH産生腺腫の8例(50%)で、GH<5 ng/mlかつIGF-1<450 ng/mlと、治癒を含む成長ホルモンレベルの軽快が達成されており、さらに5例では明らかな末端肥大症の改善を認めた(Table 2)。GH産生腫瘍ではガンマナイフ治療時にGH<20 ng/mlの群では、2年以内に同基準を満たす可能性が77.8%と、治療成績が良好であった。またCushing病でも7例(63.6%)で内分泌学的徴候の改善を認めており、24時間蓄尿中 free cortisol <90 µg という治癒基準を満たしていた。

放射線による遅発性神経障害は、治療後2年以内は認められなかったが、汎下垂体機能低下が治療の3年、8年後にそれぞれ1例で発生した。これらのうち、治療3年後に発症した1例では症状が一過性であったが、8年後に発症した1例では、その後、継続的に内服によるホルモン補充療法を必要とした。また5年以上経過した後には治療側の外転神経麻痺を呈した例も2例で認め、そのうちの1例は永続する神経障害を呈していた。

手術、分割放射線照射との治療成績の比較

① 経蝶形骨洞の手術との治療成績の比較

下垂体腺腫に対する経蝶形骨洞の手術は、開頭術に比べて患者の負担が少なく、低侵襲かつ有効性の高い治療といえる²⁾³⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾。近年は神経内視鏡等の技術発展に伴い、海綿静脈洞内に浸潤している場合でも、安全に全摘が可能な症例が増えている⁷⁾。また、機能性下垂体腺腫に対する手術でも、90%程度の患者で内分泌機能の治癒が期待できる³⁾。外科的腫瘍摘出術の最大のメリットとは、直視下に腫瘍の体積を減らすことが可能な点であり、腫瘍が視神経系を圧迫し視野障害を呈している症例などでは、症状のすみやかな改善が期待できる。しかしながら、経蝶形骨洞の手術では、初回手術で治癒に至らなかった場合、2回目以降からの手術は、汎下垂体機能低下をきたす可能性が高く、残存腫瘍の治療は困難であるとする報告がある。また、腫瘍が海綿静脈洞外側まで進展している場合には、内頸動脈や脳神経を巻き込んでおり、安全に腫瘍に到達するのが困難である¹⁾⁹⁾。このため術後の残存腫瘍に対して、ガンマナイフや分割照射による放射線療法がしばしば必要とされる¹⁶⁾。

② 分割照射との治療成績の比較

術後の残存腫瘍が比較的大きく、視神経に接している場合には、従来より分割照射による放射線療法 (conventional radiation therapy) が広く施行されている。この治療法では、長期的な治療成績に対する報告がいくつかなされており、その有効性についてはすでに確立されている⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁹⁾。これらの報告では腫瘍の増殖に対し、80~

Fig. 2 A schematic illustration of our proposed treatment strategy for pituitary adenomas

95%といった高い制御率が達成されている。しかも機能性下垂体腺腫においても、70~90%の患者でホルモン産生過剰が是正されており、内分泌機能に対する治療効果としても非常に高い。

しかしながら、これらの治療では、45 Gy 以上の高線量を、下垂体周辺の比較的広い範囲に照射する必要がある。20~30%と高い確率で正常下垂体機能の低下を合併することも報告されている。また視神経の障害による視力低下の危険性についても、数%ながら報告がある。治療上の最も問題となるのは、機能性下垂体腺腫において、過剰ホルモン産生能を治癒させるまでに5年以上の長期間を要することが多い点で、治癒が達成されるまでの間に症状の著しい進行を認め、全身状態の悪化をきたす場合もある。分割照射による下垂体腺腫の治療は、長期的にみて非常に高い有効性を有しているが、これらいくつかの問題を依然として有している。

下垂体腺腫に対するガンマナイフの利点と欠点

ガンマナイフによる機能性下垂体腺腫に対する治療では、手術や分割照射による従来の放射線治療と比べ、患者の負担は明らかに少なく、汎下垂体機能低下等の合併症もまれである。また最大の利点は、治療入院日数が2泊3日と短期間で済み、海綿静脈洞進展を示している腫

瘍に対しても安全に治療が可能であることである。その治療効果については、通常、治療後2~3年以内に認められる場合が多く、従来の分割照射と比較して早期に症状の改善が認められている¹⁰⁾。下垂体腺腫の増殖制御という点でも非常に優れており、80~100%と高い有効性が報告されている^{4)6)8)12)14)~16)18)}。

このような患者に対する低侵襲性という見地から、定位放射線外科治療は近年急速な普及をみせている。しかしながら鞍上部進展を認める腫瘍では、治療の適応がむずかしい場合が多く、機能性下垂体腺腫に対する治療では、過剰なホルモン産生能の治癒率において25~70%と、手術や分割照射には劣っている。

またこの治療の最大の欠点は、治療開始から10年程度しか経過しておらず、他治療と違い、長期的な合併症や治療成績が依然として不明な点にある。われわれの症例でも治療後5年以上経過して、脳神経麻痺や汎下垂体機能低下の合併症を呈する例を認めており¹⁶⁾、このことはさらに長期的な治療成績の評価が必要不可欠であることを示唆している。

以上の点より、下垂体腺腫のガンマナイフによる治療は、高齢者や全身合併症により安全な手術が困難な場合を除き、現段階ではすべての症例に対し治療の第一選択とはなり得ない。しかしながら、適応を厳密に検討することで、さらなる治療成績の向上が見込める。

われわれの経験では、機能性下垂体腺腫についてい

ば、治療時の過剰ホルモンの血中濃度が低い症例ほど、ガンマナイフ後の治癒率が高く、また治癒までに要する時間が短いようである。したがって安全に摘出可能な症例では、できるかぎり手術摘出を行うことを基本とする。また腫瘍が海綿静脈洞に浸潤し、全摘が困難な場合には、後遺症を残さない程度の切除に止め、後日、ガンマナイフを行うという方針をとっている (Fig. 2)。この治療戦略により、現在までのところ、術後の機能障害は軽度で良好な治療成績が達成されている。

まとめ

下垂体腺腫における治療では、治療の有効性・合併症の低さを考慮すると、手術による腫瘍の摘出が第一選択である。しかしながら、高齢者や全身合併症により安全な手術が困難な患者、術後残存症例に対する治療として、放射線治療は重要な役割を果たしている。

術後、残存腫瘍が小さく、視神経や視交叉との距離が十分保たれているようであれば、ガンマナイフを選択すべきであろう。しかしながら、ガンマナイフは長期的な治療成績については不明の点が多く、若年者に対して適応する場合には、特に十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。また腫瘍の残存が大きく、視神経系との距離が十分保たれていない場合には、従来の分割照射による放射線治療を選択することが、望ましいと思われる。

下垂体腺腫に対するガンマナイフ治療の適応では、その他の治療における利点と欠点を十分考慮したうえで、患者の年齢、腫瘍の大きさ、機能性下垂体腺腫か非機能性下垂体腺腫か、鞍上部進展の有無、下垂体機能やホルモン産生異常による症状の度合い等により、症例ごとに十分検討し、選択していくことが最も重要である。

文 献

- 1) Dolenc VV: Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella. *Neurosurgery* **41**: 542-552, 1997.
- 2) Fahlbusch R, Buchfelder M: Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* **92**: 93-99, 1988.
- 3) Freda PU, Wardlaw SL, Post KD: Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* **89**: 353-358, 1998.
- 4) Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA: The effects of gamma knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies. *Stereotact Funct Neurosurg (Suppl)* **61**: 30-37, 1993.
- 5) Hashimoto N, Kikuchi H: Transsphenoidal approach to infraselar tumors involving the cavernous sinus. *J Neurosurg* **73**: 513-517, 1990.
- 6) Hayashi M, Izawa M, Hiyama H, Nakamura S, Atsuchi S, Sato H, Nakaya K, Sasaki K, Ochiai T, Kubo O, Hori T, Takakura K: Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg (Suppl)* **72**: 111-118, 1999.
- 7) Jho HD, Carrau RL: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Experience with 50 patients. *J Neurosurg* **87**: 44-51, 1997.
- 8) Kliman B, Kjellberg RN, Swisher B: Proton beam therapy of acromegaly: A 20-year experience. in Black PM, Zervas NT, Ridgway EC, et al (eds): *Secretory Tumors of the Pituitary Gland. Progress in Endocrine Research and Therapy*. New York, Raven Press, 1984, pp.191-211.
- 9) Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* **33**: 610-618, 1993.
- 10) Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, Wellis G: Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: Comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* **88**: 1002-1008, 1998.
- 11) Leber KA, Berglöff J, Pendl G: Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* **88**: 43-50, 1998.
- 12) Martinez R, Bravo G, Burzaco J, Rey G: Pituitary tumors and gamma knife surgery: Clinical experience with more than two years of follow-up. *Stereotact Funct Neurosurg (Suppl)* **70**: 110-118, 1998.
- 13) McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB Jr, Rhoton AL, Grant MB, Friedman WA: Radiotherapy for pituitary adenoma: Long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **39**: 437-444, 1997.
- 14) Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, Andrieu JM, Grisoli F, Jaquet P, Peragut JC: Gamma-knife surgery for secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* **140**: 437-443, 1998.
- 15) Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: Imaging, visual, and endocrine results. *Acta Neurochir (Suppl)* **62**: 33-38, 1994.
- 16) Shin M, Kurita H, Sasaki T, Tago M, Morita A, Ueki K, Kirino T: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading into the cavernous sinus. *J Neurosurg (Suppl 3)* **93**: 2-5, 2000.
- 17) 田宮 隆, 小野恭裕, 伊達 勲, 河内正光, 松本健五, 大本亮史: 海綿静脈洞部及び傍鞍部に進展した巨大下垂体腺腫に対する extradural temporopolar approach. *脳外* **26**: 803-811, 1998.
- 18) Thorén M, Rahn T, Guo WY, Werner S: Stereotactic radiosurgery with the cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. *Neurosurgery* **29**: 663-668, 1991.
- 19) Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ: Radiation therapy for pituitary adenoma: Treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **30**: 557-565, 1994.

要 旨

下垂体腺腫に対する radiosurgery—適応と治療成績

辛 正廣 栗田 浩樹 桐野 高明

下垂体腺腫における治療では、有効性・合併症の低さを考慮すると、外科的摘出が第一選択である。しかし、高齢者や全身合併症により安全な手術が困難な患者や、術後残存症例に対する治療として、放射線治療は重要な役割を果たしている。

視神経や視交叉との距離が十分保たれている小さな腫瘍は、ガンマナイフのよい適応であるといえる。しかしながら、ガンマナイフでは長期的な治療成績については不明の点が多く、若年者に対して適応する場合には、十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。また腫瘍の残存が大きく、視神経系との距離が十分保たれていない場合には、従来の分割照射による放射線治療を選択することが望ましいと思われる。

脳外誌 12 : 337-342, 2003

「読者の意見 (Letters to the Editor)」原稿募集のお知らせ

本誌では「読者の意見 (Letters to the Editor)」欄を設けています。読者交流の場として意見交換にご利用いただきたく、下記の要領で編集室宛に原稿をお寄せください。

趣 旨：①掲載論文に対する意見、②編集方針に対する意見、希望などを掲載いたします。①に関しては著者側からのコメントも掲載いたします。

執筆内容：①本文は図表も含め 1,200 字以内 (文献は 3 個以内、写真・図・表は 1 個以内とし、その数に応じて本文を減じてください)、②筆者

名、所属を明記、③著者側からのコメントは 600 字以内

採 否：編集委員会で決定いたします。不採用の場合は速やかに連絡いたしますが、理由はお知らせいたしません。また、採否のいかんにかかわらず、原稿は返却いたしません。

そ の 他：論文掲載後 3 カ月以内に意見をお寄せください。文章は書簡の形式 (口語体) としてください。採用の場合は掲載誌 1 部をお送りいたします。

「脳神経外科ジャーナル」編集委員会