機能性下垂体腺腫の治療

黒崎 雅道

鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経外科学分野

Treatment for Functioning Pituitary Adenomas

Masamichi Kurosaki, M.D.

Division of Neurosurgery, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

There are three therapeutic modes available for management of functioning pituitary adenomas, including surgery, medical treatment, and irradiation. Transsphenoidal surgery (TSS) is the gold standard for the surgical treatment. And as consequently, endoscopic TSS has been recently introduced into many institutes.

1) Growth hormone (GH)-producing pituitary adenoma (acromegaly, gigantism)

Transsphenoidal surgery is the first-choice treatment for acromegaly. Unless the patients have achieved a nadir GH level of <0.4 ng/ml after a glucose load or their normal IGF-1 levels, medical and/or radiation therapy should be considered. Dopamine agonists, somatostatin analogues, or GH antagonists has been the popular options for the medical therapy.

2) Prolactin (PRL)-producing pituitary adenoma

Cabergoline in preference to other dopamine agonists is the treatment of choice for prolactinomas, because of its efficacy in normalizing PRL levels, and inducing tumor shrinkage. However the potential development of cerebrospinal fluid rhinorrhea and meningitis should be carefully monitored following the treatment with cabergoline. Actually the value of high-dose cabergoline treatment for the resistant cases has been reported. Women with prolactinomas should be instructed to discontinue cabergoline therapy as soon as they discover that they are pregnant. It is also prudent to require more frequent clinical examinations including visual field testing because there is a concern that macroprolactinomas may grow during pregnancy.

3) Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-producing adenoma (Cushing's disease)

TSS is the first-choice treatment for Cushing's disease. The selective sampling obtained directly from the cavernous sinus provides information helpful for the precise tumor localization in minute adenoma cases. Unfortunately no medical treatment has ever been available for curing patients. However, stereotactic radiation therapy typically using a gamma knife is effective for refractory cases.

(Received January 9, 2018; accepted February 6, 2018)

Key words : pituitary adenoma, transsphenoidal surgery, acromegaly, prolactinoma, Cushing's disease**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 27 : 449-455, 2018**

連絡先: 黒崎雅道, 〒683-8504 米子市西町 36-1 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経外科学分野

Address reprint requests to: Masamichi Kurosaki, M.D., Division of Neurosurgery, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishi-cho, Yonago-shi, Tottori 683-8504, Japan

はじめに

脳腫瘍全国集計（1984～2000 年）によれば，下垂体腺腫は原発性脳腫瘍の 18%を占め，頻度としては，神経膠腫，髄膜腫に次ぎ 3 番目に多い⁵⁾。臨床では，プロラクチン（PRL）産生腺腫（25%），成長ホルモン（GH）産生腺腫（22%），副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）産生腺腫（6%），甲状腺刺激ホルモン（TSH）産生腺腫（1%）の機能性腺腫と非機能性腺腫（46%）に大別される。機能性下垂体腺腫の治療法としては手術，薬物，放射線治療があるが，PRL 産生腺腫以外は，手術（経鼻的経蝶形

骨洞手術：TSS）が第一選択となる。本稿では，機能性下垂体腺腫のうち，主に GH 産生腺腫，PRL 産生腺腫，ACTH 産生腺腫の治療について最近の知見を踏まえて概説する。

GH 産生腺腫（巨人症・先端巨大症）

病理組織学的には，細胞質内に分泌顆粒を豊富に有する細胞から構成される densely granulated type と細胞質内に分泌顆粒が乏しく，fibrous body とよばれる特徴的な細胞質内構造物を有する sparsely granulated type に大別される。臨床的には，前者では，より高年に発症し，腫瘍の成長速度が遅く，頭部 MRI の T2 強調画像（WI）で低信号を呈し（Fig. 1），後者では若年発症，腫瘍の成長速度が早い，浸潤性，難治性，T2WI で高信号を呈するといった特徴がある⁹⁾¹⁰⁾³⁹⁾。

治療の目的は，GH 分泌過剰に起因する症候の是正と，合併症の罹患率減少を図り死亡率を一般人口の平均まで引き下げるとともに腫瘍周辺正常組織の障害を軽減することにある³⁶⁾。ニュージーランドの疫学調査によれば，血中 GH 値が 1 ng/ml 未満または IGF-1 値を正常化することによって生存率は健康成人とほぼ同等になることが示唆された¹¹⁾。このエビデンスを基に，1999 年にコルチナ（イタリア）で行われた国際会議で治療基準が提唱された⁸⁾。わが国においてもこれに準じて，厚生労働省間脳下垂体機能障害に関する調査研究班によって策定された「先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き」に，（臨床的活動性を示す徴候がまったくなく，ブドウ糖 75 g 経口投与後の血中 GH 底値が 1 ng/ml 未満か

Fig. 1 Coronal-postcontrast T1-weighted (A), and T2-weighted (B), 3 T MR images of the sellar region of a 42-year-old man with a GH-producing pituitary adenoma.

- A : The adenoma is depicted clearly as a less enhanced area.
B : The adenoma is clearly visible as a hypointense mass.

Fig. 2 Management of acromegaly
Based on the reference²⁰⁾

つ IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内であること)と治療基準が定められた²⁰⁾。

Fig. 2 で示すように、治療の第一選択は TSS である。術後に前述の治療基準を満たさないコントロール不十分、不良例に対しては、薬物療法や主にガンマナイフを用いた定位的放射線治療が行われる。上記の診断と治療の手引きの平成 26 年度改訂版では、治療基準のブドウ糖 75 g 経口投与後の血中 GH 底値が 1 ng/ml から 0.4 ng/ml に変更となり、さらに厳格となった。

手術では多くの場合、TSS が行われる。従来、下垂体外科を専門とする施設での治療率は 42~70% とされていた²⁸⁾。手術による治療が困難となる因子として、術前の血中 GH 値の高いもの、腫瘍が大きいもの、海綿静脈洞への浸潤を示すものが挙げられる²⁸⁾。Nishioka ら²⁷⁾は、海綿静脈洞浸潤部分に対しても積極的に摘出を行うことにより、内分泌学的治療率が 84.7% と非常に良好な成績を報告している。また、病理組織学的な pseudocapsule を意識したいわゆる被膜外摘出を行うことで治療率が向上するとされている¹⁴⁾³⁰⁾。最近では神経内視鏡を用いた TSS が普及してきている。Starke ら³⁸⁾は、熟練した下垂体外科医が TSS を行った場合、内視鏡手術あるいは顕微鏡手術での内分泌学的治療率に差はないと報告しているが、最近では、海綿静脈洞浸潤を示さない macroadenoma では内視鏡手術のほうが、治療率がよくなっている³³⁾。

薬物療法では、ドパミン作動薬、ソマトスタチン誘導体、GH 受容体拮抗薬が用いられる¹⁵⁾²⁰⁾³⁹⁾。ドパミン作動薬は経口投与で、カベルゴリンが一般的に使われる(ただし、保険適用は高 PRL 血性下垂体腺腫に限る)。

ソマトスタチン誘導体(オクトレオチド、ランレオチド)は現在、内科治療の第一選択薬であり、約 6~7 割の患者で内分泌学的治療が得られ、約半数で腫瘍の縮小を認める¹⁵⁾²⁰⁾³⁹⁾。月 1 回投与の注射剤の開発により、治療の受け入れやすさは格段に改善した。術前投与に関しては、手術成績が向上するという報告もあるが、米国のガイドラインでは routine で行う必要はないとされている¹⁵⁾。喉頭浮腫や心機能障害による周術期のリスク軽減のためには有用である。

最近では、T2WI の信号強度に基づいて追加薬剤を考慮する治療法が提唱されている³⁵⁾。すなわち、T2WI で高信号 (sparsely granulated type) 症例はソマトスタチン誘導体に対して薬剤抵抗性である可能性が高いため、GH 受容体拮抗薬の単独または併用療法を推奨するといったものである³⁵⁾。また、ソマトスタチン誘導体の新しい薬であるパシレオチドが使用可能となり、これは従

来のソマトスタチン誘導体に比べて、ソマトスタチン受容体 (SSTR) 5 との親和性が高く、sparsely granulated type に対する効果が期待されている⁶⁾。

通常の放射線治療では内分泌学的寛解率は 20 年で 70~90% とされてきたが、GH が 5 ng/ml 以下の古い基準によるものである²³⁾。照射後 10 年で何らかの下垂体機能低下症が 80~90% に出現するといわれている²³⁾。最近の定位放射線治療、特にガンマナイフの治療成績として、より厳密な基準を適用した場合、寛解率は 17~50% にとどまっている³⁾¹³⁾¹⁷⁾³⁴⁾。通常の放射線治療と比べて下垂体機能低下症の出現は少ない。視神経への照射を 8~10 Gy 以下にすることが必須とされていたが²²⁾⁴¹⁾、最近視神経の一部であれば 10~12 Gy 程度の照射は問題ないとされている³⁷⁾。

PRL 産生腺腫

高 PRL 血症を呈する疾患および病態としては、非機能性腺腫や他の間脳下垂体疾患、薬物(制吐薬・抗潰瘍薬、向精神薬、降圧薬・循環器薬、エストロゲン製剤)服用によるもの、原発性甲状腺機能低下症などが挙げられるため、これらとの鑑別が必要である¹⁹⁾²⁴⁾。

ドパミン作動薬を用いた薬物療法が第一選択であり、大半の症例で PRL 値の有意な低下と腫瘍体積の減少がもたらされる (Fig. 3)²¹⁾。ドパミン作動薬の中でも第一選択は、カベルゴリンであり、PRL 血中濃度の正常化率は、microadenoma で 81~96%、macroadenoma で 61~83%、腫瘍縮小率は 46~89% と報告されている¹⁹⁾²⁴⁾³¹⁾。

カベルゴリンを高用量使用することにより、プロモクリプチン抵抗症例でも良好な成績が得られるという報告もある³¹⁾³²⁾。ドパミン作動薬服用中に妊娠が判明した場合にはただちに中止するが、腫瘍の急性増悪をきたす可能性があるため、PRL 値を経時的に測定する必要がある¹⁹⁾。カベルゴリンの副作用として、吐き気、胃部不快感、便秘などといった消化器症状や起立性低血圧などが知られている¹⁹⁾²⁴⁾。その他、抗 Parkinson 病薬として使用した場合に心臓弁膜症を発症することが知られている。1 日使用量 3 mg 以上で、6 カ月以上使用すると発症率が高まるといわれており、PRL 産生腺腫に対する通常の使用量では発症の危険性は低いが、長期使用例では超音波検査による定期的な心機能評価が必要である³⁶⁾。

以下の場合には手術適応となる。①薬物療法で PRL 値が正常化しないもの、②大型腺腫で薬物療法により腫瘍径の縮小しないもの、③副作用のため薬物療法を続けられないもの、④臨床的な下垂体卒中例、⑤薬物療法によつ

Fig. 3 Coronal-postcontrast T1-weighted 3 T MR images during cabergoline therapy

Tumor size has decreased considerably. Before therapy (A), at 2 months (B), at 4 months (C), and at 1 year (D).

Adapted with permission from Kurosaki²¹⁾

で髄液漏をきたしたものの、

プロラクチン (PRL) 分泌過剰症の診断と治療の手引きでは、macroprolactinoma の場合、ドパミン作動薬の効果が不十分な場合には、短期間で薬物を中止し、手術によって腫瘍容積を可及的に減じたうえで、再度薬物療法を行うことが推奨されている。また、トルコ鞍内に限局した非浸潤性の microprolactinoma の場合、熟達した脳神経外科医が手術すれば治癒する可能性が十分あることを治療の選択肢として説明する必要があるとされている¹⁹⁾。

ACTH 産生腺腫 (Cushing 病)

Cushing 症候群のうち、下垂体腺腫からの ACTH の過剰産生を原因とするものは Cushing 病と呼ばれる。診断のフローチャートを Fig. 4 に示す。腺腫は小さなものが

多く、診断には選択的カテーテル操作を応用した海綿静脈洞サンプリングも有用である⁴⁰⁾。未治療の 5 年生存率は 50% と不良で、死因は重症感染症、心血管障害、電解質異常などである²³⁾²⁶⁾²⁸⁾。

治療に関しては TSS が第一選択である。術後 1 週間以内の血中 ACTH とコルチゾールが測定感度以下、CRH 試験にて ACTH 無反応であれば、ほとんどの例で治癒に至る。Microadenoma の手術による寛解は 86~98% と良好であるが、浸潤性 macroadenoma での長期寛解率は 31~83% と低くなっている¹⁸⁾²⁶⁾²⁹⁾。治癒に至った例では、ヒドロコルチゾンを生理量補充し、6 カ月~2 年で漸減、中止する。術後の ACTH、コルチゾールの低下が正常域にとどまる場合は、治癒に至らず再燃する例が多いため、注意深い観察が必要である。

薬物療法に関しては、直接 ACTH 分泌を抑制するシプロヘプタジン、バルプロ酸、ドパミン作動薬、ソマトスタチン誘導体やステロイド合成阻害剤としてトリロスタン、ミトタン、メチラポンなどが使用されるが、いずれも有効率は低い¹⁸⁾²⁶⁾²⁹⁾。近年、SSTR5 と SSTR2 に親和性の高いパシレオチドは Cushing 病に対しても有効性が期待されている¹⁾。

治療困難例では放射線治療が用いられる。従来、放射線治療では内分泌学的寛解率は 3~5 年で 50~60% とされてきた²⁾。ガンマナイフ治療はホルモン抑制効果、腫瘍抑制効果ともに機能性腺腫の中では、ACTH 産生腺腫に対して高いとされている。内分泌学的寛解率は 17~83% と報告されているが⁷⁾¹²⁾¹⁶⁾⁴²⁾、治癒基準や経過観察期間が施設によりさまざまである点が問題となっている。

摘出組織の正常部分には Crooke 変性細胞 (高コルチゾール血症で negative feedback がかかり、正常 ACTH 細胞が keratin で満たされた丸い細胞に変性する) がみられる。ACTH 陽性細胞が Crooke 変性細胞のようにみえる Crooke cell adenoma は ACTH 産生腺腫の variant であり、浸潤性で macroadenoma であり、aggressive な特徴をもつため、初回治療で良好な結果が得られても、注意深い経過観察が必要である⁴⁾²⁵⁾。

おわりに

機能性下垂体腺腫の治療について、最近の話題も含めて解説した。今後、3D 内視鏡システムや 4K 技術搭載内視鏡システムの普及に伴い、TSS における内視鏡手術のさらなる発展が期待される。また、拡大 TSS や経鼻開頭同時手術の応用により、手術適応が広がると思われるが、その一方、合併症を回避するためには限界を知ること

Fig. 4 Pathways to the diagnosis of Cushing's disease

とも必要である。機能性下垂体腺腫の場合は腫瘍制御のみならず内分泌学的寛解を得ることが重要であるため、海綿静脈洞浸潤症例や男性 PRL 産生腺腫例、GH 産生腺腫の sparsely granulated type, Crouke cell adenoma などの aggressive behavior⁴⁾を呈する症例に対して、手術以外の option (薬物治療、放射線治療) を組み合わせた最適な複合的治療を行うことが必要である。

COI の開示: 著者は日本脳神経外科学会への COI 自己登録を完了しています。本論文において開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Arnaldi G, Polenta B, Cardinaletti M, Boscaro M : Potential indications for somatostatin analogs in Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* **28** (11 Suppl International) : 106-110, 2005.
- 2) Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M : Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome : a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* **90** : 2454-2462, 2008.
- 3) Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, Conte-Devolx B, Régis J, Dufour H, Brue T : Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly : correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* **90** : 4483-4488, 2005.
- 4) Chatzellis E, Alexandraki KI, Androulakis II, Kaltsas G : Aggressive pituitary tumors. *Neuroendocrinology* **101** : 87-104, 2015.
- 5) Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000). *Neurol Med Chir (Tokyo)* **49** Suppl : PS1-96, 2009.
- 6) Cuevas-Ramos D, Fleseriu M : Pasireotide : a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther* **10** : 227-239, 2016.
- 7) Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millan I, Dez S, Lucas T, Baceló B : The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* **336** : 172-177, 1997.
- 8) Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S : Criteria for cure of acromegaly : a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* **85** : 526-529, 2000.
- 9) Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miya-

- moto T : Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas : imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology* **228** : 533-538, 2003.
- 10) Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, Bollerslev J, Ringstad G : Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrine* **52** : 333-343, 2016.
 - 11) Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD : Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* **89** : 667-674, 2004.
 - 12) Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML : Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* **106** : 980-987, 2007.
 - 13) Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER Jr, Steiner L, Vance ML : Gamma knife radiosurgery for acromegaly : outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* **62** : 1262-1269, 2008.
 - 14) Kawamata T, Kubo O, Hori T : Surgical removal of growth hormone-secreting pituitary adenomas with intensive microsurgical pseudocapsule resection results in complete remission of acromegaly. *Neurosurg Rev* **28** : 201-208, 2005.
 - 15) Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA : Endocrine Society : Acromegaly : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **99** : 3933-3951, 2014.
 - 16) Kobayashi T, Kida Y, Mori Y : Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease : long-term results. *J Neurosurg* **97** (5 Suppl) : 422-428, 2002.
 - 17) Kobayashi T, Mori Y, Uchiyama Y, Kida Y, Fujitani S : Long-term results of gamma knife surgery for growth hormone-producing pituitary adenoma : is the disease difficult to cure? *J Neurosurg* **102** Suppl : 119-123, 2005.
 - 18) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 : クッシング病診断の手引き (平成 21 年度改訂). <http://square.umin.ac.jp/kasuitai/guidance/cushing.pdf> (閲覧日 : 2018 年 1 月)
 - 19) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 : プロラクチン (PRL) 分泌過剰症の診断と治療の手引き (平成 22 年度改訂). http://square.umin.ac.jp/kasuitai/guidance/prolactin_surplus.pdf (閲覧日 : 2018 年 1 月)
 - 20) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 : 先端巨大症および下垂体巨人症の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂).
 - 21) Kurosaki M, Kambe A, Watanabe T, Fujii S, Ogawa T : Serial 3 T magnetic resonance imaging during cabergoline treatment of macroprolactinomas. *Neurol Res* **37** : 341-346, 2015.
 - 22) 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.
 - 23) Melmed S : Medical progress : acromegaly. *N Engl J Med* **355** : 2558-2573, 2006.
 - 24) Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA : Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **96** : 273-288, 2011.
 - 25) Mete O, Grossman A, Trouillas J, Yamada S : Corticotroph adenoma. in Hoyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (eds) : *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs 4th Edition*. Lyon, IARC Publications, 2017.
 - 26) Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A : Endocrine Society : Treatment of Cushing's syndrome : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **100** : 2807-2831, 2015.
 - 27) Nishioka H, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamada S : Aggressive transsphenoidal resection of tumors invading the cavernous sinus in patients with acromegaly : predictive factors, strategies, and outcomes. *J Neurosurg* **121** : 505-510, 2014.
 - 28) Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R : The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* **152** : 379-387, 2005.
 - 29) 沖 隆 : Cushing 病. 平田結喜緒, 山田正三, 成瀬光栄, 沖 隆, 高橋 裕編 : 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第 2 版. 東京, 診断と治療社, 2012, pp.156-162.
 - 30) Oldfield EH, Vortmeyer AO : Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors. *J Neurosurg* **104** : 7-19, 2006.
 - 31) Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, Kubo T, Hori T, Takano K : Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* **93** : 4721-4727, 2008.
 - 32) Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata T, Seki T, Makino R, Takano K, Izumi S, Okada Y, Hori T : Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* **95** : 2672-2679, 2010.
 - 33) Phan K, Xu J, Reddy R, Kalakoti P, Nanda A, Fairhall J : Endoscopic endonasal versus microsurgical transsphenoidal approach for growth hormone-secreting pituitary adenomas—systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* **97** : 398-406, 2017.
 - 34) Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB : Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas : factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg* **106** : 833-838, 2007.
 - 35) Puig Domingo M : Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)* **83** : 3-14, 2015.
 - 36) Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E : Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* **356** : 29-38, 2007.
 - 37) Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ, Leavitt JA : Meningioma radiosurgery : tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* **49** : 1029-1037, 2001.
 - 38) Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA Jr : Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly : outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab* **98** : 3190-3198, 2013.
 - 39) 高橋 裕 : 先端巨大症. 平田結喜緒, 山田正三, 成瀬光栄, 沖 隆, 高橋 裕編 : 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第 2 版. 東京, 診断と治療社, 2012, pp.132-135.
 - 40) Teramoto A, Yoshida Y, Sanno N, Nemoto S : Cavernous sinus sampling in patients with adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome with emphasis on

inter- and intracavernous adrenocorticotrophic hormone gradients. *J Neurosurg* 89 : 762-768, 1998.

- 41) Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E 3rd, Kooy HM, Flickinger JC : Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol*

Phys 27 : 215-221, 1993.

- 42) Tritos NA, Biller BK : Update on radiation therapy in patients with Cushing's disease. *Pituitary* 18 : 263-268, 2015.

要 旨

機能性下垂体腺腫の治療

黒崎 雅道

機能性腺腫の治療法としては手術、薬物、放射線治療があるが、手術方法としては、経蝶形骨洞的下垂体腺腫摘出術（TSS）が一般に行われる。最近では神経内視鏡を用いた TSS が多くの施設で採用されている。

1) GH 産生腺腫（巨人症・先端巨大症）治療の第一選択は TSS である。術後の治療基準は厳格であり、臨床的活動性を示す徴候がまったくなく、ブドウ糖 75 g 経口投与後の血中 GH 底値が 0.4 ng/ml 未満、かつ IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内であることが求められる。これを満たさないコントロール不十分、不良例に対しては、薬物療法やガンマナイフを中心とした定位的放射線治療が行われる。薬物療法ではドパミン作動薬、ソマトスタチン誘導体、GH 受容体拮抗薬が用いられる。

2) PRL 産生腺腫 ドパミン作動薬の中でもカベルゴリンを用いた薬物療法が第一選択であり、大半の症例で PRL 値の正常化と腫瘍体積の減少がもたらされるが、髄液鼻漏（髄膜炎）をきたす可能性があることに注意する。カベルゴリンを高用量使用することにより、プロモクリプチン抵抗症例でも良好な成績が得られるという報告もある。ドパミン作動薬服用中に妊娠が判明した場合にはただちに中止するが、macroadenoma では増大傾向があるため、定期的な視機能評価などの注意深い観察が必要である。

3) ACTH 産生腺腫（Cushing 病）治療に関しては TSS が第一選択であるが、小さな腺腫では局在診断が困難なため海綿静脈洞からの血液サンプリングが有用とされている。薬物療法に関しては、あまり有効なものがない。治療困難例では、ガンマナイフを中心とした定位的放射線治療が有用である。

脳外誌 27 : 449-455, 2018