機能性下垂体腺腫の薬物治療と手術適応

押野 悟¹⁾, 齋藤 洋一²⁾, 木下 学¹⁾, 貴島 晴彦¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学, 2) 同 脳神経機能再生学

Medical Treatment and Surgical Indications for Functioning Pituitary Adenomas

Satoru Oshino, M.D., Ph.D.¹⁾, Youichi Saitoh, M.D., Ph.D.²⁾, Manabu Kinoshita, M.D., Ph.D.¹⁾, and Haruhiko Kishima, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2) Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

Functioning pituitary adenomas cause various clinical manifestations due to excess hormones secreted by the tumor. The prevalence is, in order, prolactinoma, acromegaly, and Cushing disease. Surgical treatment is the treatment of choice, except for prolactinoma, while medical therapy is for the patients without endocrinological remission after surgery. Dopamine agonists and somatostatin analogs are the major tumor-target medications, as those receptors are expressed on the majority of the adenoma cells. Also, end-organ-target medications are used as adjuvant therapy for biochemical control.

Prolactinoma is the most common subtype of functioning pituitary adenomas. Some pitfalls exist in the diagnosis, including non-tumor causes of hyperprolactinemia, macroprolactinemia, hook effect, and possibility of plurihormonal adenoma. Medical treatment with dopamine agonists can achieve tumor shrinkage and hormonal control in a majority of patients. The goal of treatment in prolactinoma is different, depending on the patient's age, sex, and situation. Surgical treatment might be considered positively for macroadenoma in young women in whom strict hormonal control will be required.

Dopamine agonists, first and second generation of somatostatin analogs, and GH receptors antagonist are used as medical therapy for acromegaly. Through combinations of those medications as well as recent advancements in surgery, the control rate of IGF-1 has been improved. More "certainty" and "safety" will be required for surgical treatment of acromegaly.

Same as acromegaly, surgical treatment is the first choice for Cushing disease. Dopamine agonists and second generation somatostatin analogs as tumor-target medications, and inhibitors of adrenal steroidogenesis or antagonists of glucocorticoid receptors as adjuvant end-organ targets are used as medical treatment. However, the disease control rate is not satisfactory. The presence of MRI-invisible adenoma is an unsolved problem and new imaging modalities are expected.

Some new medical therapies are in development (undergoing clinical trials), including from molecular-target drugs for tumor control to end-organ targeted selective estrogen receptor modulators as adjuvant therapy. Although those medical treatments will progress, surgery is the ideal modality and mainstay of treatment. The future direction will be to maximally remove the tumor and select an effective adjuvant therapy based on the characteristics of the receptor and gene expression.

(Received September 25, 2020; accepted October 19, 2020)

Key words: functioning pituitary adenoma, prolactinoma, acromegaly, Cushing's disease
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 30: 19-28, 2021

連絡先: 押野 悟, 〒565-0871 吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学

Address reprint requests to: Satoru Oshino, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

はじめに

機能性下垂体腺腫は腫瘍細胞から分泌される過剰なホルモンによりさまざまな症状を呈する疾患である。本稿ではそれらのうち頻度の高いプロラクチノーマと先端巨大症、クッシング病の薬物治療と外科治療の現状について概説する。特に脳神経外科医が単独で薬物治療まで担うことが多いプロラクチノーマについては、診断の注意点なども記載した。なお、本稿では扱わなかったが、放射線治療も大変重要なオプションであり、機能性下垂体腺腫に対する集学的治療として広く用いられている。

機能性下垂体腺腫の新分類と薬物治療

これまで機能性下垂体腺腫は分泌されるホルモンによって分類されてきたが、2017年にWHOから転写因子に基づき、腫瘍の起源となる細胞系統で分類することが提唱された³⁰⁾。その新分類について表 (Table 1) と下記に簡単にまとめる²⁵⁾²⁹⁾³⁷⁾。まず PRL, GH, TSH を分泌する細胞はおおの lactotroph, somatotroph, thyrotroph と呼ばれるが、系統としては同じ Pit-1 陽性細胞となる。ACTH を分泌する corticotroph は T-Pit 陽性、FSH や LH を分泌する gonadotroph は SF-1 陽性の細胞系統に分類される。Pit-1 系の大部分がホルモン過剰症状を呈するのに対し、SF-1 系は多くがホルモン過剰症状のない非機能性下垂体腺腫の臨床像となることが多い。そして T-Pit 系には症候性 (クッシング病) と無症候のものが混在する。さらにこの分類では増殖能が高く aggressive な性質をもつ 5 タイプとして male lactotroph adenoma,

sparsely granulated adenoma, Crooke's cell adenoma, silent corticotroph adenoma, plurihormonal Pit-1-positive adenoma が加えられた (Table 1)。後述するが男性はプロラクチノーマにおける薬剤抵抗性の一因子である⁴¹⁾。Sparsely granulated somatotroph adenoma は分泌顆粒がまばらにしかない GH 産生腫瘍で、腫瘍細胞の 70% 以上に fibrous body がみられる。分泌顆粒が密にある densely granulated somatotroph adenoma と比べて、大型で薬物反応性に乏しいことが多い。ACTH 産生腫瘍ではクッシング徴候を呈さない silent corticotroph adenoma や、Crooke 変性、つまり細胞内にサイトケラチン線維 (硝子化) が蓄積した Crooke's cell adenoma が aggressive な性質を有するとして挙げられている⁴¹⁾。Plurihormonal Pit-1-positive adenoma は、従来 silent subtype III pituitary adenoma と呼ばれていたもので、その名のとおりに Pit-1 陽性で複数のホルモンを有している腫瘍細胞からなる。ホルモン過剰症状を呈さない例が多く、若年発症で大型浸潤性のことが多い³⁰⁾。転写因子に基づく方向、つまり特定のホルモンを分泌する細胞に分化しなかったものが、より腫瘍としての性質を強く呈するのかもしれない。これらのタイプは経過が必ずしも良好ではないため、下垂体腫瘍を良性の意味が強い腺腫 (adenoma) ではなく、下垂体神経内分泌腫瘍 (pituitary neuroendocrine tumor: Pit-NET) と呼ぶように提唱されている³⁰⁾³⁷⁾。今後はこの新分類に基づく知見が蓄積し、後述する薬物治療にも応用されると期待されるが、本稿では現時点で一般的と思われる従来の分類や表現を用いる。

下垂体前葉ホルモンには、それ自体の作用と副腎皮質や甲状腺など下流器官を介した作用がある。下垂体前葉

Table 1 WHO (2017) classification of pituitary adenoma (pituitary neuroendocrine tumor) (from Ref. 26, 30, 37)

Producing hormone	Clinical diagnosis	Prevalence (%)	Cellular lineage	Transcription factors	Specific type (aggressive)
PRL	Prolactinoma	32-66	Lactotroph	Pit-1	Male lactotroph
GH	Acromegaly	8-16	Somatotroph	Pit-1	Sparsely granulated
ACTH	Cushing disease	2-6	Corticotroph	T-pit	Silent corticotroph, Crooke's cell
TSH	TSH producing adenoma	<1	Thyrotroph	Pit-1	
FSH (>LH)	≡NFPA	28-54	Gonadotroph	SF-1	
None	NFPA	Rare	Null cell	None	
Multiple		Rare		Multiple	Plurihormonal Pit-1 positive

PRL: prolactin, GH: growth hormone, ACTH: adrenocorticotrophine stimulating hormone, TSH: thyroid stimulating hormone, FSH: follicle stimulating hormone, LH: luteinizing hormone, NFPA: non-functioning pituitary adenoma

からのホルモン分泌は視床下部により制御されるが、抑制系の軸はドーパミンとソマトスタチンで、前者はPRLの、後者はGHとTSHの分泌を抑制する。この作用を利用したのがドーパミン作動薬とソマトスタチン製剤でのおのPRL, GH, TSH産生腫瘍の治療に用いられる。また、これらの薬物が作用するドーパミンD2受容体やソマトスタチン受容体は、種々の下垂体腺腫細胞に発現しているため、2剤とも機能性だけでなく非機能性下垂体腺腫の治療にも用いられている⁹⁾。薬物治療としては、ドーパミン作動薬やソマトスタチン製剤のように腫瘍そのものを抑制するものと、下流器官でのホルモン産生やその作用を抑制するもの、不足したホルモンを補充するものが考えられる。

プロラクチノーマについて

① プロラクチノーマの診断

プロラクチノーマは機能性下垂体腺腫の中で最も頻度が高く、50歳までは女性に多いが50歳以降では男女差がないとされる⁴⁰⁾。女性では月経異常が診断の契機となるが、最近は男性の不妊や更年期障害から診断される例もしばしば経験する。プロラクチノーマの診断ではMRIの読影が重要なこともあり、脳神経外科に直接紹介されることが多いと思われるが、診断が難しい例も少なくない。ここではプロラクチノーマの診断における注意点を4つ紹介する。

まず、プロラクチノーマ以外の高PRL血症の要因についてである。一般的にPRLが250 ng/ml以上だと腺腫の可能性が高いが、100 ng/ml以下の場合には他の要因を考えるべきで⁴¹⁾、最も頻度が高い薬剤性から疑い、ドーパミン遮断作用のある抗精神病薬や抗うつ剤などの服用歴を確認する⁶⁾。次に原発性甲状腺機能低下や腎機能障害を除外する。またPRL値はGHやACTHほどではないが生理的に変動することがあり、再検したら正常値という例も経験する。正常化しなくてもPRL値が大きく変動する例も腺腫以外の要因が多いので注意したい。大型の非機能性下垂体腺腫やラトケ嚢胞などでも下垂体茎の障害で高PRL血症になるが、腫瘍の大きさに対してPRL値が低いことで判断できる。ただし嚢胞性の腺腫や下垂体卒中例では判断が難しい場合がある。PRLが100 ng/ml前後で、MRIでごく小さな病変のみが疑われる例での判断は難しいが、プロラクチノーマと診断して薬物治療を開始した場合はPRL値の低下とともに腫瘍と判断した病変が縮小するかを必ず確認する。どのような要因でもドーパミン作動薬によりPRL値は低下することが多く、そ

のまま治療が継続されると診断に戻れなくなるので、迷った場合は内分泌内科にも相談し、慎重に診断すべきである。

2つ目はマクロプロラクチン血症である。マクロプロラクチンとはPRLとその自己抗体(IgG)との複合体で、それ自体には生理活性がないため、無症状の高PRL血症となる。決してまれな現象ではなく、高PRL血症の要因の19%を占め⁴¹⁾、日本の医療機関職員1,330人(女性1,010人)を対象にした調査では全体の3.68%にマクロプロラクチンが検出されたという¹⁶⁾。ポリエチレングリコールで処理すると除去できるので、疑わしい場合は臨床検査技師に相談するとよい。

3つ目はHook効果である。これは、いわゆるサンドイッチ法、つまり固定抗体で抗原を捉え、それに標識抗体を吸着させる検査法で、抗原が過剰な場合に生じ得るものである。多すぎて固定抗体に吸着しなかった抗原に標識抗体が付着し流されてしまうため、見かけ上低値になってしまう。Vilarら⁴¹⁾は分葉型の巨大腺腫で、本来21,200 ng/mlのPRL値が92 ng/mlだった例を報告している。非機能性下垂体腺腫かプロラクチノーマかで治療方針がまったく異なるので、注意したい現象である。Hook効果が疑われた場合は、サンプルを希釈することで正確な値が得られる。

4つ目はホルモン同時産生腫瘍の可能性である。PRLとGHの組み合わせの頻度が高いが、それらはGH値が低く先端巨大症の徴候に乏しいことも多いので注意したい⁴²⁾。診断時には必ずIGF-1を含めた下垂体ホルモ一式を計測し、同時産生腫瘍ではないか確認する。

② プロラクチノーマに対する薬物治療

プロラクチノーマに対してはドーパミン作動薬による薬物治療が第一選択である²⁸⁾。日本ではカベルゴリン、プロモクリプチン、テルグリドが使用されるが、D2受容体への親和性がより高く、ホルモン抑制と腫瘍縮小効果に高いカベルゴリンが推奨されている⁶⁾²⁸⁾。カベルゴリンは半減期が長いので週1~2回の内服でよく、他の2剤と比べ嘔気などの副作用も少ない。ドーパミン作動薬は妊娠が判明したらすぐに中止するが、直近に妊娠を計画している場合はあえて作用時間の短いプロモクリプチンやテルグリドを使用する考えもある⁴¹⁾。

ドーパミン作動薬の副作用として嘔気や眠気、精神症状がある。それに加え、麦角系アルカロイドのカベルゴリンではパーキンソン病に対する長期投与での心臓弁膜症が報告されている⁴³⁾。ただし、プロラクチノーマに対する投与量(1~2 mg/週)での危険性は少なく、50歳以上

で3 mg/週を5年以上継続した場合に定期的な心エコーが推奨されている⁵⁾。

ドパミン作動薬を投与すると腫瘍は劇的に縮小するが、頭蓋底浸潤例では髄液漏に注意する。投与前に必ずCTやMRIで頭蓋底や硬膜の状態を確認する。また妊娠中はドパミン作動薬の中止に加え、エストロゲンが生理的に増加するため腫瘍が増大することがある。Molitch²⁶⁾のreviewによると、妊娠中に腫瘍が増大する割合はミクロ腺腫で2.1%、手術や放射線治療後で4.7%と低かったが、薬物治療のみで妊娠に至った例では21%と比較的高かった。薬物治療前の腫瘍が大きかった場合や嚢胞性病変例では、注意して観察しなければならない。

カベルゴリンでの内分泌寛解率は90%とされるが、抵抗性のプロラクチノーマもあり、男性例、大型で浸潤性の腫瘍、MEN-1やAIPといった遺伝子異常、若年発症、嚢胞性などが因子とされる⁴¹⁾。その場合、手術や放射線治療が検討されるが、年齢や性別によっては高PRL血症を是正する必要がない場合もある²⁾。個人的には閉経後の女性や男性の多くでは、腫瘍サイズの制御を治療目標としている。PRL値が正常化するのに越したことはないが、仮に高値でも無症状であるなら、その状態を維持できればよいという考えである。もちろん男性例でも性腺機能を重視する場合は、PRLの制御を治療目標とすべきである。また閉経前の女性でPRL値がどうしても制御されない場合は、骨塩低下の予防や子宮粘膜のサイクル維持を目的に抑制された性ホルモンのみ補充することもある。患者の状況によって治療目標は異なるので、よく検討し柔軟に対応すべきである。

ドパミン作動薬以外の薬物治療としては、他の機能性下垂体腺腫と同様にソマトスタチン製剤やtamoxifenなどの選択的エストロゲン受容体調整薬が試されている³²⁾³⁹⁾。またAMP活性化キナーゼの作用を増強するmetforminや、mTOR阻害薬のeverolimusなどの報告があり、epidermal growth factor系をブロックするtyrosine kinase inhibitorのlapatinibが臨床試験中である³²⁾³⁹⁾。

③ プロラクチノーマに対する外科治療

プロラクチノーマに対する一般的な手術適応は、薬物抵抗性や不耐例²⁸⁾、下垂体卒中や嚢胞でmass effectを有する場合だが、一部のガイドラインでは、「手術で完治が見込まれ、患者が希望した場合」が追記されている²⁴⁾。プロラクチノーマの治療目標は患者の状況によって異なるが、一般的に長期間PRL値を制御する必要があるのは若年女性例である。実際2011年以降の当施設でのプロラクチノーマの手術例は若年女性が80%以上を占めて

いた。35歳以下の31例（平均25歳）では術前PRL値が290.7（89～1,730）ng/mlで、マクロ腺腫、下垂体卒中、薬剤抵抗例が主体だった。術後5.3年で22例（71%）が治癒、8例が少量（0.5 mg/週以下）のカベルゴリンで正常化、1例は月経不順で未投薬の状態、97%で寛解状態が維持されていた。プロラクチノーマに対しては薬物か手術の二者択一で、手術を選択した場合は単独で完治せねばならないと考えられがちである。しかし、術後に再燃しても少量の薬物で制御できることや妊娠中の再増大などを考慮すると、若年女性でPRL値の高いマクロ腺腫例に対しては、総合的に手術の意義があると思われる。

先端巨大症とクッシング病

プロラクチノーマ以外の機能性下垂体腺腫、つまり先端巨大症、クッシング病、TSH産生腫瘍に対しては、外科治療が第一選択となる²⁸⁾。そして、薬物治療は術後の非寛解例に適用されるが、先端巨大症とクッシング病とはその状況が異なる。

① 先端巨大症に対する外科治療の現状

最近のreviewでは先端巨大症に対する術後寛解率は35～65%程度で、全摘出できない例が一定数存在する²¹⁾。しかし、非寛解例でも腫瘍の摘出度は増し、薬剤や放射線治療、合併症の管理により病勢が制御されている例が多いように感じる。実際、先端巨大症の標準化死亡率は2008年の前後10年で1.76から1.35に減少し、報告によっては一般群と差がないものもある¹⁾。死因も先端巨大症の特徴であった心疾患から悪性腫瘍に変化し、やはり一般群と差がなくなりつつあるという¹⁷⁾。これら海外からの報告と日本での状況が同じかは不明だが、これらの傾向を踏まえると、今後の外科治療には安全性と確実性がより求められると考えられる。つまり、全摘出できるはずの例では確実に寛解に持ち込むこと、全摘出が難しい例では神経症状を呈する部位を中心に、最大限かつ安全に摘出し薬物治療につなげることが重要と思われる。代表例として、注意しないと取り残す恐れがあった症例と、海綿静脈洞内の残存腫瘍だが内頸動脈の内後方だったので安全に摘出できた例を提示する（Fig 1, 2）。

② 先端巨大症に対する薬物治療

現在、先端巨大症に使用される薬剤はドパミン作動薬とソマトスタチン製剤、GH受容体拮抗薬である（Table

Fig. 1 Representative cases with acromegaly

Case 1: **A**: The tumor extended from the sellar floor to the top of the left cavernous sinus wall along to the abnormal venous complex, which was detected as flow void (arrowhead) on the gadolinium-enhanced T1-weighted MR image.

B: The tumor and its pseudo-capsule were carefully dissected from the venous complex (arrowhead).

Case 2: An enhanced thin membrane (arrowhead) was detected in the lower part of the tumor on gadolinium-enhanced T1-weighted image (**C**). During surgery, we found a hole in the dura of the sellar floor. A small sinus was formed, and the tumor extended into it. The sinus was opened, and the tumor was totally removed (**D**).

Case 3: The surgery was carried out on a patient with a residual tumor in the right cavernous sinus (**E**) because it is located medial to the internal carotid artery (asterisk) in the posterior part of the cavernous sinus. The tumor was removed safely (**F**), and endocrinological remission was obtained.

2). ドパミン作動薬としてはカベルゴリンが推奨されている¹⁵⁾¹⁸⁾が³⁾, 保険承認外である (ただし, プロモクリプチンは承認されている). カベルゴリン単剤での内分泌学的制御率は 35~40%で²¹⁾, IGF-1 がやや増加 (正常値の 2.5 倍以下) した例での単剤投与やソマトスタチン製剤への追加投与が推奨されている²³⁾.

現時点での薬物治療の軸はソマトスタチン製剤で, GH の分泌抑制と腫瘍縮小効果を有する. 受容体のサブタイプ 2 (SSR-2) への親和性が高い第一世代のオクトレオチド (octreotide) とランレオチド (lanreotide) では, 内分泌学的制御 (IGF-1 が正常化かつ GH<2.5 ng/ml) は 30~40%で得られ, 20%以上の腫瘍縮小が 67%の例にみられる²¹⁾. SSR-2 と 5 に親和性のあるパシレオチド (pasireotide) が第二世代のソマトスタチン製剤で,

第一世代が無効だった例にも効果がみられる⁷⁾. いずれの世代にも徐放剤があり, 月 1 回の投与が基本となる. ソマトスタチンは膵臓や消化管からも分泌されるホルモンで, インスリン分泌や消化管の活動を抑制する作用がある. そのため, ソマトスタチン製剤の副作用には下痢などの消化管症状や胆石の形成, 血糖値の上昇がある. 特にパシレオチドでは約 70%で耐糖能が悪化するため, 糖尿病合併例では要注意である.

ソマトスタチン製剤とドパミン作動薬が腫瘍からの GH 分泌を抑制するのに対し, 分泌された GH の作用を阻止するのが GH 受容体拮抗薬のペグビソマント (pegvisomant) で, 肝臓での IGF-1 合成が抑制され, 筋肉や骨への GH の直接作用も抑えられる. ガイドラインでは 2nd line として, ソマトスタチン製剤で制御できなかった

Fig. 2 Invisible tumor in a patient with Cushing's disease

Preoperative T2-weighted (A), gadolinium-enhanced T1-weighted (B), and postoperative enhanced T1 image (C) are shown. A small cystic lesion at the midline was Rathke's cleft cyst, which was detected during surgery. Although venous sampling showed an apparent left-side dominance of the ACTH gradient, the tumor was found at the right side of the pituitary gland. Endocrinological remission was obtained; however, we could not detect the tumor, even reviewing the preoperative MR images (A, B).

Table 2 Current available medical treatment for acromegaly in Japan (from Ref 21 and 24)

	Action site	Endocrinological normalization rate *	Major side effects	Position in guideline
Dopamine agonist Cabergoline **	D2R	—36%	Liver dysfunction	1st line
Somatostatin analogue Octreotide, lanreotide	SSR-2	30-40%	Gastrointestinal symptoms, diarrhea, gallstone	1st line
Pasireotide	SSR-2, -5	—50%	Gastrointestinal symptoms + Hyperglycemia (70%)	2nd line
GH receptor antagonist Pegvisomant	GH receptor	90%	Liver dysfunction	2nd line

GH: growth hormone, D2R: dopamine receptor subtype 2, SSR-2 or 5: somatostatin receptor subtype 2 or 5

*The definitions of normalization: normal range of IGF-1 + GH < 2.0 (or 2.5) ng/ml

**Not approved by national health insurance

た例や高度な糖尿病合併例などへの投与が推奨されている。注意すべき副作用に肝機能障害がある。また投与中はGHが高値となるため、病勢の指標はIGF-1のみとなる¹⁵⁾¹⁸⁾²⁸⁾。臨床試験では90%以上のIGF-1の正常化率が得られたが³⁵⁾³⁸⁾、実臨床では60%、長期間の継続例で78%だった⁴⁾¹³⁾。この要因は投与量の違いで、実臨床では慎重に少量から投与される例が多かったためと推察されている²³⁾。また作用機序からはクッシング病でみられるNelson症候群のような現象が危惧されるが、2,090例を対象としたACROSTUDYでは腫瘍が増大したのは6.8%のみでpegvisomantの影響はなかったと判断されている⁴⁾。ただし、投与中はMRIで残存腫瘍を定期的にモニタリングする必要はある¹⁸⁾。

実際は上記薬剤が併用されることが多く、2019年のドイツの報告では、併用療法により420例中73%でIGF-1が正常化し、非正常化群の57%もIGF-1が正常値の1.25倍以下にとどまっていたという³¹⁾。われわれの施設で2011年以降に経験した先端巨大症の薬物治療34例（オクトレオチド22、ランレオチド16、パシレオチド1、ペグビソマント5例、重複あり）でも31例（91%）でIGF-1が正常化していた。放射線治療例を含むため正常化率が高かったと考えられるが、実際ペグビソマントが投与された5例では全例IGF-1が正常化し、高い効果が確認された。

先端巨大症に対する新規の薬剤として、オクトレオチドの内服薬やSSR-2のアゴニスト、GH受容体に対する

Table 3 Current available medical treatment for Cushing disease in Japan (from Ref. 28, 29, 36)

Action site	Endocrinological normalization rate*	Major side effects	Position in guideline
Dopamine agonist Cabergoline** D2R	40→5% (escape phenomenon)	Liver dysfunction	Adjuvant
Somatostatin analogue Pasireotide SSR-2, -5	—40%	Gastrointestinal symptoms, hyperglycemia (70%)	1st line
Inhibitor of adrenal steroidogenesis Metyrapone 11 β -hydroxylase	—43%	Hypoadrenalism, liver dysfunction, androgeization	Adjuvant
Trilostane 3 β -hydroxylase Mitotane CYP11A1,3A4 etc	Rarely used 72–82% (add on cases)	Hypoadrenalism Permanent hypoadrenalism	Rarely used Rarely used

GH: growth hormone, D2R: dopamine receptor subtype 2, SSR-2 or 5: somatostatin receptor subtype 2 or 5

*The definitions of normalization: urine free cortisol < normal range

**Not approved by national health insurance

アンチセンス核酸医薬などが開発、治験の段階である³⁹⁾。またエストロゲンに GH 情報伝達系を抑制する作用があるため、選択的エストロゲン受容体調整薬の raloxifene や tamoxifen が男性や閉経後の女性の補助療法に試みられている³⁹⁾。

③ クッシング病の外科治療

最近のメタ解析によると、クッシング病に対する手術寛解率は、術後早期では 80%だが、一定数再燃し、5 年後では 56%だった³³⁾。クッシング病に特徴的な問題点として、微小腺腫の約 60%が MRI で描出されないことが挙げられる²⁷⁾。そのような場合、現実的には静脈洞サンプリングでの左右差を参考に手術で腺腫を探索するが、静脈還流などの問題もあり正答率は 56～66%程度と低い²⁷⁾。代表例を Fig. 2 に提示するが、同じように手術しても寛解する例としない例があるのが実情である。われわれは微小腺腫の検出のために、より時間分解能の高い CT での造影 dynamic 撮影を応用しているが、他の機能性下垂体腺腫と比べてクッシング病では正常下垂体と腺腫の間に造影コントラストがつきにくい結果が得られている¹⁹⁾。3 T の MRI で撮影法を工夫することで検出率が上昇したという報告¹⁴⁾や methionine-PET, CRH 負荷下の FDG-PET などの報告もあるが³⁾²⁰⁾、海綿静脈洞壁に浸潤するような微小腺腫をいかに描出できるかが、手術成績向上に向けた今後の課題と考えられる。

④ クッシング病の薬物治療

クッシング病も外科治療で寛解に至らなかった例が薬

物治療の対象となるが、著効例は少なく、現実的には放射線治療の役割が大きい³⁹⁾。現在、クッシング病に使用される薬物を Table 3 に示す。腫瘍に直接作用するものとして、ドパミン作動薬のカベルゴリン（保険承認外）と第二世代ソマトスタチン製剤のパシレオチドがある。カベルゴリンでは 30～40%で尿中コルチゾール値の正常化が得られるが、プロラクチノーマと比べて高用量を要することが多く³⁶⁾、効果が徐々に減弱する escape 現象がみられる例がある¹⁰⁾。またクッシング病に伴う精神症状が強い例にも要注意である。パシレオチドは 2018 年に保険承認された薬剤で、尿中コルチゾール値の正常化率は 40%だが²²⁾、有効例では 3 年以上安定した効果が報告されている¹¹⁾。重要な副作用として耐糖能の悪化があり、先端巨大症と同様、血糖管理には注意を要する³⁴⁾。

クッシング病では、ACTH により副腎皮質から分泌されるコルチゾールが実際に作用するで、その合成阻害薬も治療に用いられる。コルチゾール合成阻害薬には、メチラポン、ケトコナゾール（日本未承認）、ミトタン、トリロスタン²⁸⁾などがあるが、メチラポンが使用されることが多い。メチラポンには即効性があるため、手術前の高コルチゾール血症の是正にも用いられる。メチラポンの投与方法として、尿中コルチゾールが正常化するまで漸増する方法と、内因性のコルチゾールをしっかりと抑制し、必要な分をヒドロコルチゾンとして補充する方法 (block & replacement) がある²⁸⁾。副作用には低血圧など副腎不全様の症状や肝機能障害、フィードバックで ACTH の分泌が促進されることによる男性化（副腎でのアンドロゲン合成が促進されるため）などがある²⁸⁾。実

臨床ではパシレオチドとメチラポンを組み合わせる用いられることも多い。

また病勢が激しく生命の危険がある場合には両側の副腎摘出も1つの選択となるが²⁷⁾、その場合、Nelson 症候群になる恐れがある、従来は、あらかじめ残存腫瘍に放射線治療が追加されていたが、最近パシレオチドが使用されている⁸⁾¹²⁾。

クッシング病に対する開発もしくは治験中の薬剤には、まず腫瘍を標的とした roscovitine (cyclin-dependent kinase 2 の阻害薬) や gefitinib (epidermal growth factor receptor 阻害薬) などの分子標的薬や corticotroph の増殖や ACTH 分泌を抑制するビタミン A 由来のレチノイン酸、腫瘍細胞に過剰に発現している heat shock protein 90 を抑制する silibinin などがある³⁴⁾³⁹⁾。また副腎皮質でのコルチゾール合成経路の阻害剤としては levoketconazole, ATR-101 や osilodrostat が、グルココルチコイド受容体拮抗剤としては mifepristone [米国食品医薬品局 (FDA) では認可済み] や治験中の relacorilant などがある³⁴⁾³⁹⁾。

まとめ

機能性下垂体腺腫に対して、従来のドパミン作動薬とソマトスタチン製剤に加え、分子標的薬などさまざまな薬剤が開発中であるが、その効果は腫瘍細胞に発現する受容体や遺伝子によって異なる。今後は WHO の新分類の普及に加え、受容体や遺伝子の情報が蓄積されることで、個々の腫瘍の特性に合わせた治療法が選択できる時代になると推測される。しかし、疾患の本態が良性のホルモン産生腫瘍であるかぎり、治療の主軸はやはり手術による摘出と考えられる。患者の状態に合わせた安全かつ効果的な外科治療を提供することが、今後の脳神経外科の重要な役割と考えられる。

著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS : Mortality in acromegaly decreased in the last decade : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* **179** : 59-71, 2018
- 2) Bonert V : Do nothing but observe microprolactinomas : when and how to replace sex hormones? *Pituitary* **23** : 307-313, 2020
- 3) Boyle J, Patronas NJ, Smirniotopoulos J, Herscovitch P,

Dieckman W, Millo C, Maric D, Chatain GP, Hayes CP, Benzo S, Scott G, Edwards N, Ray Chaudhury A, Lodish MB, Sharma S, Nieman LK, Stratakis CA, Lonser RR, Chittiboina P : CRH stimulation improves 18 F-FDG-PET detection of pituitary adenomas in Cushing's disease. *Endocrine* **65** : 155-165, 2019

- 4) Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, Ghigo E, Camacho-Hubner C, Pan K, Lavenberg J, Jönsson P, Hey-Hadavi JH : Long-term treatment with pegvisomant : observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol* **179** : 419-427, 2018
- 5) Caputo C, Prior D, Inder WJ : The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma : a systematic review and additional clinical data. *Lancet Diabetes Endocrinol* **3** : 906-913, 2015
- 6) Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A : Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* **65** : 265-273, 2006
- 7) Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JAMJ, Neggers SJCM : How to position pasireotide LAR treatment in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* **104** : 1978-1988, 2019
- 8) Daniel E, Debono M, Caunt S, Girio-Fragkoulakis C, Walters SJ, Akker SA, Grossman AB, Trainer PJ, Newell-Price J : A prospective longitudinal study of pasireotide in Nelson's syndrome. *Pituitary* **21** : 247-255, 2018
- 9) Even-Zohar N, Greenman Y : Management of NFAs : medical treatment. *Pituitary* **21** : 168-175, 2018
- 10) Ferriere A, Cortet C, Chanson P, Delemer B, Caron P, Chabre O, Reznik Y, Bertherat J, Rohmer V, Briet C, Raingeard I, Castinetti F, Beckers A, Vroonen L, Maiter D, Cephas-Velayoudom FL, Nunes ML, Haissaguerre M, Tabarin A : Cabergoline for Cushing's disease : a large retrospective multicenter study. *Eur J Endocrinol* **176** : 305-314, 2017
- 11) Fleseriu M, Petersenn S, Biller BMK, Kadioglu P, De Block C, T'Sjoen G, Vantyghem MC, Tauchmanova L, Wojna J, Roughton M, Lacroix A, Newell-Price J : Long-term efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease : A Phase III extension study. *Clin Endocrinol (Oxf)* **91** : 776-785, 2019
- 12) Fountas A, Lim ES, Drake WM, Powlson AS, Gurnell M, Martin NM, Seejore K, Murray RD, MacFarlane J, Ahluwalia R, Swords F, Ashraf M, Pal A, Chong Z, Freel M, Balafshan T, Purewal TS, Speak RG, Newell-Price J, Higham CE, Hussein Z, Baldeweg SE, Dales J, Reddy N, Levy MJ, Karavitaki N : Outcomes of patients with Nelson's syndrome after primary treatment : A multicenter study from 13 UK pituitary centers. *J Clin Endocrinol Metab* **105** : dgz200, 2020
- 13) Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N, Jonsson P, Koltowska-Haggstrom M, van der Lely AJ : Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly : experience from ACROSTUDY. *Endocr Pract* **21** : 264-274, 2015
- 14) Fukuhara N, Inoshita N, Yamaguchi-Okada M, Tatsushima K, Takeshita A, Ito J, Takeuchi Y, Yamada S, Nishioka H :

- Outcomes of three-Tesla magnetic resonance imaging for the identification of pituitary adenoma in patients with Cushing's disease. *Endocr J* **66**: 259-264, 2019
- 15) Giustina A, Ambrosio MR, Beck Peccoz P, Bogazzi F, Canavaro S, De Marinis L, De Menis E, Grotto S, Pivonello R: Use of pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. *J Endocrinol Invest* **37**: 1017-1030, 2014
 - 16) Hattori N, Ishihara T, Saiki Y: Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol (Oxf)* **71**: 702-708, 2009
 - 17) Kasuki L, da Silva Rocha P, Lambach EB, Gadelha MR: Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab* **63**: 630-637, 2019
 - 18) 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
 - 19) Kinoshita M, Tanaka H, Arita H, Goto Y, Oshino S, Watanabe Y, Yoshimine T, Saitoh Y: Pituitary-targeted dynamic contrast-enhanced multisection CT for detecting MR imaging-occult functional pituitary microadenoma. *AJNR Am J Neuroradiol* **36**: 904-908, 2015
 - 20) Koulouri O, Steuwe A, Gillett D, Hoole AC, Powlson AS, Donnelly NA, Burnet NG, Antoun NM, Cheow H, Mannion RJ, Pickard JD, Gurnell M: A role for 11C-methionine PET imaging in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* **173**: M107-120, 2015
 - 21) Kyriakakis N, Seejore K, Hanafy A, Murray RD: Management of persistent acromegaly following primary therapy: The current landscape in the UK. *Endocrinol Diabetes Metab* **3**: e00158, 2020
 - 22) Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, Boscaro M, Salvatori R, Yamada M, Tauchmanova L, Roughton M, Ravichandran S, Petersenn S, Biller BMK, Newell-Price J; Pasireotide G2304 Study Group: Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **6**: 17-26, 2018
 - 23) Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A: A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* **14**: 552-561, 2018
 - 24) Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **96**: 273-288, 2011
 - 25) Molitch ME: Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA* **317**: 516-524, 2017
 - 26) Molitch ME: Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol* **172**: R205-213, 2015
 - 27) 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
 - 28) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班, 日本内分泌学会編: 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成30年度改訂). 日内分泌会誌 **95**(suppl): 1-14, 2019.
 - 29) 西岡 宏, 井下尚子: 下垂体腫瘍の2017年WHO組織分類. *No Shinkei Geka* **47**: 597-606, 2019
 - 30) Osamura RY, Grossman A, Korbonits M, Kovacs K, Lopes MBS, Matsuno A, Trouillas J: Pituitary adenoma. in Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel RJ (eds): *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed.* Lyon, IARC, 2017, pp.11-63.
 - 31) Quinkler M, Petroff D, Knappe UJ, Schopohl J, Tönjes A, Schmid SM: Medical therapy of acromegaly in Germany 2019—Data from the German acromegaly registry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020 [Online ahead of print]
 - 32) Souteiro P, Karavitaki N: Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? *Pituitary* **23**: 27-37, 2020
 - 33) Stroud A, Dhaliwal P, Alvarado R, Winder MJ, Jonker BP, Grayson JW, Hamizan A, Harvey RJ, McCormack A: Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* **23**: 595-609, 2020
 - 34) Theodoropoulou M, Reincke M: Tumor-directed therapeutic targets in Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* **104**: 925-933, 2019
 - 35) Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ: Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* **342**: 1171-1177, 2000
 - 36) Tritos NA, Biller BMK: Current management of Cushing's disease. *J Intern Med* **286**: 526-541, 2019
 - 37) Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C: How to classify the pituitary neuroendocrine tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)* **12**: 514, 2020
 - 38) van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO: Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* **358**: 1754-1759, 2001
 - 39) Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M: Functioning pituitary adenomas—Current treatment options and emerging medical therapies. *Eur Endocrinol* **15**: 30-40, 2019
 - 40) Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, Casulari LA, Cunha Neto MBC, Czepliewski MA, Duarte FHG, Faria MDS, Gadelha MR, Garmes HM, Glezer A, Gurgel MH, Jallad RS, Martins M, Miranda PAC, Montenegro RM, Musolino NRC, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Júnior A, Silva CMS, Viecceli C, Bronstein MD: Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas—An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab* **62**: 236-263, 2018
 - 41) Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC: Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* **109**: 7-19, 2019
 - 42) Wang M, Mou C, Jiang M, Han L, Fan S, Huan C, Qu X, Han

T, Qu Y, Xu G : The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas : clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol* 166 : 797-802, 2012

43) Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G : Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 356 : 39-46, 2007

要 旨

機能性下垂体腺腫の薬物治療と手術適応

押野 悟 齋藤 洋一 木下 学 貴島 晴彦

機能性下垂体腺腫のうち、プロラクチノーマはドパミン作動薬による薬物治療が第一選択となるが、その診断にはいくつかの注意点がある。治療目標は患者の状況によって異なるが、長期間 PRL 値の制御が必要な若年女性のマクロ腺腫例には、総合的に外科治療の意義があると考えられる。先端巨大症とクッシング病に対しては外科治療が第一選択で、非寛解例に薬物治療が適用される。腫瘍を標的としたドパミン作動薬とソマトスタチン誘導体が治療の主軸で、GH 受容体拮抗剤やコルチゾール合成阻害剤が補助的に使用される。それらの組み合わせで先端巨大症では内分泌学的に制御される例が増加したのに対し、クッシング病ではまだ薬物治療の効果は不十分である。さまざまな薬物が開発中であるが、機能性下垂体腺腫に対しては手術での摘出が理想的である。全摘出できない例でも最大限に腫瘍を摘出し、受容体や遺伝子の性状から有効な補助療法を選択するのが今後の方向性となるだろう。

脳外誌 30 : 19-28, 2021