トピックス

II. 治療の進歩

1. 下垂体疾患治療の進歩

高野 幸路

要 旨

下垂体疾患の臨床は近年大きく進歩した。外科治療の進歩に加え、有効な内科治療薬が多くの分野で複数開発された。これにより、先端巨大症、プロラクチノーマなどでは大多数の患者を治癒状態にできるようになってきている。これには、各疾患の病態生理が明らかになり、治療薬の作用機構も詳細に解明されたことも大きく寄与している。基礎研究、臨床研究の成果により優れた治療薬の開発がなされてきた。本稿ではその一端を紹介したい。

〔日内会誌 101: 975~984, 2012〕

Key words 先端巨大症, ソマトスタチンアナログ, GH受容体拮抗薬, D₂アゴニスト

はじめに

下垂体疾患の治療は近年大きく進歩した。中でも、薬物治療は作用機構や特徴の異なる治療薬が開発されている。本稿では先端巨大症、プロラクチン産生腫瘍、下垂体癌の治療薬と、成人GH分泌不全症に対するGH補充療法について紹介する。

1. 先端巨大症の治療薬

1) 先端巨大症の治療目的

先端巨大症は、未治療の場合生命予後が悪化し、またQOL (quality of life) の低下、合併症の発症によって患者を長期にわたり苦しめる疾患

である。生命予後の悪化については、コントロール不良の場合に死亡率の2~3倍の上昇が認められることが多くの臨床研究に報告されており¹⁾、本邦の厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班の調査結果でもこのことは明らかになっている²⁾。QOLの低下、合併症についても治療によって改善することが多くの臨床研究で報告されている。先端巨大症の治療により、治癒基準が達成されると、生命予後が一般人口と同程度になり、QOLの改善、合併症の改善が報告されている(図1)³⁾。これらのことから、先端巨大症の治療は治癒を目指して、外科治療、内科治療、また選ばれた症例において定位放射線治療を組み合わせる集学的に行われている。

生命予後を正常化し、合併症、QOLの改善を達成するために、治癒基準を達成することが重

東京大学腎臓・内分泌内科

Endocrine Disease: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: II. Progress in Treatment; I. Development of medical treatment for pituitary disease.

Koji Takano : Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo, Japan.

トピックス

図 1. 先端巨大症患者の生命予後

先端巨大症患者の最終外来GH値と生命予後の関係をNew Zealandの一般人口の生命予後（NZ population）と比較したKaplan-Meier法による解析（文献 3 より引用）

表 1. 先端巨大症の治療効果判定基準（参考文献 5 より改変）

	基準	管理方法
活動性あり	Random GH値>1 ng/ml かつ OGTTでのGH底値≥0.4 ng/ml 性別年齢別のIGF-1 の基準値以上 臨床的活動性あり	定期的にMRI撮影 活動性の評価と合併症の治療 積極的に治療や治療法の変更を考える
管理されている	Random GH値<1 ng/ml または OGTTでのGH底値<0.4 ng/ml 性別年齢別のIGF-1 の基準値以内 臨床的活動性なし	定期的にMRI撮影（2-3 年に一回など） 治療を継続する ソマトスタチン治療の場合は減量を考慮

外科治療後はOGTTとIGF-1 で評価
ソマトスタチンアナログ治療の場合はrandom GHで管理。採血結果が臨床所見と合わない場合は 2 時間の間に 3-5 回採血したGHの値で評価

要であることが明らかになっている。治療基準は時代とともに厳しくなっている。2000 年に発表されたCortina consensusの治療基準では不十分であるとして 2010 年に治療基準の改定が示された。図 1 に示すように、薬物治療では外来の GH 値が 1 ng/ml 未満を達成する、術後の場合は糖負荷後に 0.4 ng/ml 未満を満たすものを治療とする（表 1、図 2）⁵⁾。本邦においては厚生労働省

間脳下垂体機能障害調査研究班から治療基準が提唱されており（表 2）⁶⁾、治療、コントロール不十分、コントロール不良の 3 つの群に分けて考えている。治療を目指して治療を行うのが基本である。

2) 治療方法の種類と内科治療

先端巨大症の治療の第一選択は外科治療である。外科治療が可能ならば、習熟した術者によっ

図 2. 先端巨大症患者の治療と経過観察のアルゴリズム（文献5より引用）

表 2

平成 17 年度 厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班報告書より引用

コントロール良好 (治癒または寛解)	ブドウ糖経口負荷後のGH底値が 1 ng/ml未満、かつIGF- I 値が年齢・性別基準値内である臨床的活動性を示す症候が全くない
コントロール不十分	1 および 3 のいずれにも該当しないもの
コントロール不良	ブドウ糖経口負荷後のGH底値が 2.5 ng/ml以上、かつIGF- I 値が年齢・性別基準値を超える臨床的活動性を示す症候がある

て腫瘍切除術を受けることが、医療経済的にも、患者の負担においても薦められる。外科治療の進歩により、1 cm未満のmicroadenomaでは慣れた施設では9割を超える治癒率が期待できる。macroadenomaについては施設間の相違はあるものの50～85%の治癒が期待できるようになっている。

心不全などで外科治療がはじめから困難な例や、外科治療後に治癒に至らなかった場合は内科治療が適応になる。

内科治療に用いられる薬剤の開発はこの20

年間に大きく進み、治療薬の種類、有効性、治療の受け入れやすさの改善において著しい進歩があった。これらから、手術療法で治癒が得られない場合は内科治療を優先することが推奨されている。

一方放射線治療については、かつては内科治療の発達が不十分であったこともあり、外科治療の次の治療手段であった。しかし、外照射治療を受けた患者の生命予後が改善しないことから、現在では限られた症例でしか適応にならない。外照射治療を受けた患者において生命予後

トピックス

表 3. 先端巨大症患者の原因別死亡率（文献 7 より引用）

Cause	Observed deaths	Expected deaths	SMR (95% CL)	P
All-cause	95	75.5	1.26 (1.03—1.54)	0.045
Cerebrovascular	20	7.5	2.68 (1.73—4.15)	0.007
Cardiovascular	35	25.6	1.37 (0.98—1.90)	0.111
Respiratory	13	8.6	1.52 (0.88—2.61)	0.219
Malignancy	21	23.1	0.91 (0.59—1.39)	0.650

放射線治療を受けた患者の原因別死亡率

Cause	Observed deaths	Expected deaths	SMR (95% CL)	P
All-cause	59	37.4	1.58 (1.22—2.04)	0.005
Cerebrovascular	16	3.6	4.42 (2.71—7.22)	0.005
Cardiovascular	20	12.5	1.60 (1.03—2.48)	0.096
Respiratory	7	4.0	1.75 (0.84—3.68)	0.261
Malignancy	12	12.0	1.00 (0.57—1.76)	1.000

図 3. ソマトスタチンによるGH産生腺腫の過分極反応，活動電位の抑制と細胞内カルシウム濃度の低下（膜電位と細胞内カルシウム濃度の同時記録）（文献 8 より引用）

が改善しない原因として，外照射治療を受けた患者群で脳血管合併症による死亡率の増加が見られる（odds比約 4 倍）ことから，外照射による脳血管障害の発生が考えられている⁷⁾。

2. 内科治療法の種類と選択

1) ソマトスタチンアナログ

ソマトスタチンアナログは，現在内科治療の第一選択となっている。月 1 回の筋注製剤の開発により，治療の受け入れやすさは格段に改善した。ソマトスタチンアナログは約 6～7 割の患者で治癒を達成する。また，半数以上の症例で腫瘍縮小が認められ，速い場合では 1～3 カ月で効果が見られる。ソマトスタチンアナログによる GH 分泌抑制作用は次のようなものであることが明らかになっている。ソマトスタチンは Gi₃ 蛋白を介した内向き整流性カリウムチャネルの活性化により膜を過分極し，活動電位の発生を抑え，活動電位発生の際に細胞内に流入するカルシウム量が減少し，膜直下のカルシウム濃度の低下により GH 分泌顆粒の顆粒分泌が抑制される（図 3，4）^{8,9)}，ソマトスタチン受容体は多くの腺腫に発現しており有効性は高い。腫瘍縮小効果は長期投与の場合，腫瘍体積で平均 5 割減に達する（図 5）¹⁰⁾。また，多くの受容体作動薬では脱感作が生じることが知られているが，ソマトスタチンアナログにおいてはほとんどの症例

図 4. ソマトスタチンアナログの作用機構

図 5. オクトレオチド治療による先端巨大症患者の腫瘍の縮小（文献 11 より引用）

で長期間脱感作が起こらない(図 6)¹¹⁾。GH分泌抑制と腫瘍縮小の2つの作用が長期間認められることから、手術のみで治癒が得られないことが予測されている大きい腫瘍の場合に、手術を行わずにソマトスタチンアナログで内科治療を行う primary therapy の是非が検討され、治療方法のひとつとしてガイドラインにも取り上げられている¹²⁾。一方、手術によって腫瘍量を少なく

してから内科治療を行った場合に、primary therapy よりも治癒率を高くすることができるということも報告されており、可能なら外科治療を第一選択とし治癒に至らない場合に内科治療を加えるというアルゴリズムの根拠になっている¹³⁾。

2) D₂ 受容体作働薬

一部のGH産生腺腫にはD₂受容体が発現しており、D₂アゴニストがGH分泌の抑制に有効である

トピックス

図 6

A. オクトレオチド長期使用による先端巨大症患者のGH値改善の経過 (文献 11 より引用)
 B. オクトレオチド長期使用による先端巨大症患者のIGF1 値改善の経過 (文献 11 より引用)

ことが報告されている。D₂アゴニストによって膜の過分極反応が生じ、細胞内カルシウム濃度が低下し、GH分泌抑制が起こることが報告されている¹⁴⁾。本邦ではプロモクリプチンのみに適応があるが、欧米ではカベルゴリンも用いられている。最近のメタ解析では、カベルゴリンで34%

に症例にIGF1の正常化が達成できている¹⁵⁾。また、ソマトスタチンアナログで治療にいたらない症例で併用した場合52%にIGF1の正常化が達成できている。いずれも、カベルゴリン治療前のIGF1値の高くないものほど正常化しやすいことがわかっている。

図 7. pegvisomant投与による先端巨大症患者のIGF1 値の正常化 (文献 15 より引用)

3) GH受容体拮抗薬

GH受容体拮抗薬のpegvisomantは、GH受容体に強く結合するが、GHの刺激伝達経路を活性化できないGHアナログとして開発された薬剤である。GH作用を強く抑制し、肝臓でのIGF1 産生抑制にそれが反映されることから、治療の指標はIGF1 の正常化をもって行う(血中GH値は増加する)。一日一回の皮下注射により、8~9 割近くの症例でIGF1 を正常化する¹⁶⁾。この薬剤は腫瘍に作用するものではなく、GH分泌抑制効果や腫瘍縮小効果はない。このため、腫瘍容積が問題になる症例では注意深く画像検査により腫瘍増殖について経過観察を継続する必要がある。治療基準として、年齢、性別でのIGF1 の正常化と臨床的活動性の消失を用いる。また、治療初期に一過性の肝酵素の上昇を15% の症例でみとめるので注意が必要である。しかし、耐糖能異常のある症例では、耐糖能障害を軽減する利点があることが報告されている。

3. ソマトスタチンアナログとGH受容体拮抗薬combination therapyの位置づけ

本邦ではGH受容体拮抗薬はソマトスタチンアナログ不応性の症例の治療に適用されているが、海外ではソマトスタチンアナログと週2 回や毎日のpegvisomantの併用療法が試みられている¹⁷⁾。併用療法によってQOLの改善が得られたとする報告などがある。今後の報告が期待される。

4. 今後の展望

サンドスタチン以外のソマトスタチンアナログとして、ランレオチドやパシレオチドがある。ランレオチドの徐放製剤は現在本邦で治験を終了している。海外では、すでに長期の成績が報告されている製剤であり、サンドスタチンとほぼ同等の有効性が報告されている。サンドスタ

トピックス

チンLARと異なり、深部皮下注で投与され、pre-filledの注射薬として提供される。

サンドスタチンはソマトスタチンのtype2とtype5の受容体に親和性が高い薬剤であるが、1, 2, 3, 5という多くの受容体タイプに親和性の高いpasireotideが、先端巨大症に対して海外で治験が終了している。サンドスタチン不応性の腫瘍に対する有効性も報告されている¹⁸⁾。また、投与方法の工夫としてソマトスタチンアナログを腸管から吸収させる取り組みがなされており期待される¹⁹⁾。

1) プロラクチン産生腫瘍の治療薬

高プロラクチン血症の患者で薬剤、妊娠、原発性甲状腺機能低下症などの他の原因がなく、下垂体腺腫がその原因と判断される場合は内科治療が優先される。他の下垂体腺腫では外科治療が第一選択となるが、プロラクチン産生腺腫においては内科治療が第一選択になる。これは、D₂アゴニストによりプロラクチン値の正常化のみならず腫瘍の縮小が期待でき、希には腫瘍の消失までが観察されることによる。

血清プロラクチン値と腫瘍の大きさには相関がある。Maroadenomaであるにもかかわらず100 ng/ml程度のプロラクチン値である場合は、stalk compressionによる高プロラクチン血症や、下垂体のsilent subtype 3 adenomaなどの他の原因を考慮する必要がある。その場合、D₂アゴニストによってプロラクチン値は正常化しても腫瘍縮小は見られず、腫瘍の自然な増大で視力視野障害などの合併症を起こす恐れもある。高プロラクチン血症により女性では無月経、乳汁分泌、性ステロイドの低下による骨そしょう症、性欲の低下がみられ、男性では、性欲の低下、無精子症などが生じる。腫瘍のmass effectにより視力視野障害、動眼神経麻痺などが起こる。このため治療には、プロラクチン値の正常化と腫瘍縮小が求められる。

2) D₂アゴニスト

D₂アゴニストには、プロモクリプチンやカベルゴリンなどがあるが、プロラクチン低下作用、腫瘍縮小作用に優れるカベルゴリンが推奨される。メタ解析では腫瘍縮小(62%：20～100%)、視野欠損の改善(67%：33～100%)、無月経の改善(78%：40～100%)、妊娠(53%：10～100%)、性機能の改善(67%：6～100%)、乳汁分泌の消失(86%：33～100%)、プロラクチン値の正常化(68%：40～100%)などの効果が認められる。455例の後ろ向き研究で、高プロラクチン血症と微小プロラクチノーマ患者の92%、マクロプロラクチノーマ(181例)の77%でプロラクチン値を正常化している。男性でも、性機能の回復、精子数や機能の改善が見られる。異なる薬剤間の直接比較をした報告はないが、プロモクリプチンでは3分の2の患者で腫瘍サイズはほぼ半減し、カベルゴリンではさらに縮小率が高いことが報告されている。週一回の投与で有効であり、承認用量の上限は週1 mgである。

3) 作用機構

D₂アゴニストによるプロラクチン分泌抑制は先端巨大症におけるD₂アゴニストやソマトスタチンアナログの作用機構と同様で、Gi₃蛋白を介した内向き整流性カリウムチャネルの活性化により膜を過分極し、活動電位の発生を抑え、活動電位発生の際に細胞内に流入するカルシウム量が減少し、膜直下のカルシウム濃度の低下によりGH分泌顆粒の顆粒分泌を抑制することによる。腫瘍縮小作用については、アポトーシスの促進、増殖能の抑制などの機構が報告されている^{20, 21)}。

5. 下垂体癌の治療薬

下垂体腺腫に転移や脳内播種を伴う悪性転化症例(下垂体癌)は少ないものの、予後不良であり、治療も難渋する。外科的治療、放射線治

療に加え化学療法薬による治療も行われている。脳腫瘍のgliomaの治療に保険適応のあるテモゾロミドが下垂体癌に有用であることが報告されている。経口のアルキル化剤でダカルバジンのプロドラッグであり、cell cycle specificでないことから神経内分泌腫瘍などの増殖能の低い腫瘍でも有効である。下垂体癌や増殖能の高い下垂体腺腫に用いられている。テモゾロミドの有効性はDNA修復酵素である，MGMT（O6-methylguanine-DNA methyltransferase）の発現によって左右されることが報告されていたが²²⁾，この酵素の発現のみで有効性が決定されるわけでもないことが次第にわかり始めている²³⁾。MGMT以外に，治療反応性を左右するものとして，DNA mismatch repair gene MSHであるMSH6 遺伝子の発現が関与していることがあることがわかってきた。

6. 成長ホルモン補充療法

かつては，汎下垂体機能低下症患者に対しては，甲状腺ホルモン，副腎皮質ホルモン，性ホルモンを補充するのみで，成長ホルモン（GH）の補充は行われてこなかった。GH分泌不全による低身長患者においても，成人身長に到達したところでGH補充は中止されていた。しかし1980年代からGH補充を行われていない患者では，体幹の脂肪蓄積が多い，気力が少ない，疲れやすいなどの症状が一般人口に比べて多いことが気づかれはじめた。

GHは，出生直後と思春期に分泌が多いが，成人身長に達した後も分泌は続き，分泌量は少なくなるものの一生の間続いている。ホルモン産生と分泌というエネルギーを必要とする機能が成長期以降も続いていることには理由があり，成長期以降にも成長ホルモンの生理的機能があると考えられる。このことが詳しく解明されるようになったのは1980年代以降である。GH補充

を受けていない汎下垂体機能低下症患者においては，体組成の変化（体脂肪とくに体幹脂肪の増加と徐脂肪体重（筋肉量）の低下），脂質プロファイルの変化，骨密度の低下，QOLの悪化が報告され成人成長ホルモン分泌不全症として認識されるようになった。1990年にGH補充を受けていない汎下垂体機能低下症の患者が一般人口よりも生命予後が明らかに悪い（SMRで約2倍）ことが示され²⁴⁾，成人成長ホルモン分泌不全症は重大な疾患であることが明らかになった。その後，GH補充で生命予後やこれらの症状が改善するかが研究された。QOLを含めたほとんどの症状，症候がGH補充で改善することが明らかになり，また今年になってGH補充により生命予後も改善することが示された²⁵⁾。これらの結果や，本邦での治験の成績から，本邦でも2006年から成人成長ホルモン分泌不全症の重症例に対してGH補充が保険適応となった。本邦でのGH補充後の臨床報告でも，体組成の改善，脂質プロファイルの改善が示されている。QOLについても下垂体疾患特異的なQOL評価法（ARQ試験紙）の開発により改善が示された²⁶⁾。

AGHDの患者においてNAFLD，NASHの発症が臨床的に問題であることが明らかになりつつある。

成人GH分泌不全症の患者に脂肪肝が多いことを初めて（2003年）報告したのは長崎大学のグループで²⁷⁾，その後海外からも報告されている。比較的，早期に脂肪肝（non-NAFLD）が生じ，一部の患者では非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis：NASH）から肝硬変に至る症例も存在する。この脂肪肝の発症には，GH欠乏とそれに伴う脂肪代謝の異常が関係していると考えられるが，GH補充により肝機能のみならず肝の線維化も改善することが報告され²⁸⁾，GH補充療法の重要性を再確認させるものとなっている。

トピックス

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Holdaway IM, et al : A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 159 : 89–95, 2008.
- 2) 昭和 57 年 厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班報告書.
- 3) Holdaway IM, et al : Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 667–674, 2004.
- 4) Giustina A, et al : Criteria for cure of acromegaly : a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 526–529, 2000.
- 5) Giustina A, et al ; Acromegaly Consensus Group : A consensus on criteria for cure of acromegaly. *Clin Endocrinol Metab* 95 : 3141–3148, 2010.
- 6) 平成 17 年度 厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班報告書
- 7) Ayuk J, et al : Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 1613–1617, 2004.
- 8) Yamashita N, et al : Simultaneous measurement of changes in the membrane potential and intracellular Ca^{2+} concentration caused by somatostatin in human GH-producing pituitary tumor cells. *Endocrinol Jpn* 39 : 491, 1992.
- 9) Takano K, et al : G_{i3} mediates somatostatin-induced activation of an inward rectifier K^+ current in human GH-secreting cells. *Endocrinology* 138 : 2405–2409, 1997.
- 10) Maiza JC, et al : Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-I hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67 (2) : 282–289, 2007.
- 11) Cozzi R, et al : Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR : a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 1397–1403, 2006.
- 12) Bevan JS, et al : Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 4554–4563, 2002.
- 13) Jallad RS, et al : Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf)* 67 : 310–315, 2007.
- 14) Takano K, et al : Activation of G protein-coupled K^+ channels by dopamine in human GH-producing cells. *Am J Physiol* E318–E325, 1994.
- 15) Sandret L, et al : Place of cabergoline in acromegaly : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 1327–1335, 2011.
- 16) van der Lely AJ, et al : Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 358 (9295) : 1754–1759, 2001.
- 17) Neggers SJ, van der Lely AJ : Somatostatin analog and pegvisomant combination therapy for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 5 : 546–552, 2009.
- 18) Petersenn S, et al ; Pasireotide Acromegaly Study Group : Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly : a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 2781–2789, 2010.
- 19) Maggio ET, Grasso P : Oral delivery of octreotide acetate in Intravail® improves uptake, half-life, and bioavailability over subcutaneous administration in male Swiss Webster mice. *Regul Pept* 2011 Epub ahead of print.
- 20) Eguchi K, et al : Effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors: in vitro culture studies. *Endocr J* 42 : 413–420, 1995.
- 21) Eguchi K, et al : In vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors. *Endocr J* 42 : 153–161, 1995.
- 22) Raverot G, et al : Temozolomide Treatment in Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas : A French Multicenter Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 4592–4599, 2010.
- 23) Murakami M, et al : A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma : case report. *Neurosurgery* 68 : E1761–E1767, 2011.
- 24) Rosén T, et al : Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 336 (8710) : 285–288, 1990.
- 25) Christa C, et al : Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 3151–3159, 2011.
- 26) 成長科学協会 2008 年報告書.
- 27) Ichikawa T, et al : Non-alcoholic steatohepatitis and hepatic steatosis in patients with adult onset growth hormone deficiency. *Gut* 52 : 912–916, 2003.
- 28) Takahashi Y, et al : Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. *Gastroenterology* 132 : 938–943, 2007.