

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

偶発的下垂体腫瘍の診断と治療に関する研究

研究分担者

田原 重志 日本医科大学大学院医学研究科神経病態解析学分野 准教授

有田 和徳 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経外科学 教授

山田 正三 虎の門病院 間脳下垂体外科部長

井野元 智恵 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学 講師

研究要旨

平成 13 年度厚生労働省特定疾患・間脳下垂体機能障害研究班による偶発的下垂体腫瘍の全国調査が行われ、これらの自然歴を元に日本脳ドック学会における偶発的下垂体腫瘍の治療指針が示された。また本研究班においても、これに従って偶発的下垂体腫瘍の診断と治療の手引きが作成された。これらの治療指針を見ると、推定診断や腫瘍サイズあるいは視神経との関係のみが手術適応を左右しているが、内分泌機能に関しては主に基礎値の測定のみで、手術適応と内分泌機能との関連については述べられていない。そこで当施設で経験した偶発的下垂体腫瘍の内分泌機能の検討を行うとともに、今後この疾患についての診断治療指針を改定する上での問題点について考察した。当施設で 2015 年 10 月から 2016 年 10 月までに経験した偶発的下垂体腫瘍は 46 症例で推定診断は下垂体腺腫 23 例、ラトケ嚢胞 23 例であった。これらの症例に対して内分泌基礎値の測定および GHRP-2 負荷試験を行い、特に GH 分泌能を評価した。その結果、重症型 GH 分泌不全症の頻度は下垂体腺腫で 6 例(26.1%)、ラトケ嚢胞で 2 例(8.7%)であり、全体では 8 例(17.4%)に認められた。また両疾患とも腫瘍サイズと GHRP-2 負荷での peak GH に相関は認められなかった。偶発的下垂体腫瘍診断時に得られる情報は、主に画像診断である。今後、これに加え内分泌機能について多数例での検討を行い、どのような症例が下垂体機能低下症のリスクが高いかを検討する必要がある。また現在、手術適応は腫瘍の推定診断と、上方への進展のみが規定されているが、今後患者の年齢や腫瘍の形態など多くの側面から検討する必要があると思われる。

A．研究目的

もともと、偶発腫とは副腎疾患で最初に使用された概念であり、あくまでも臨床的な慣用語として通常用いられている。一方偶発的下垂体腫瘍とは、一般的に下垂体病変とは無関係な理由で画像検査を行い

偶然発見される下垂体部腫瘍を指す。また剖検にて偶然発見される下垂体部腫瘍も同様である。本邦においても CT や MRI の普及、さらに脳ドック受診者の増加に伴い偶発的下垂体腫瘍に遭遇する頻度が増加している。

過去においては平成 13 年度厚生労働省特定疾患・間脳下垂体機能障害研究班による偶発的下垂体腫瘍の全国調査が行われ、これらの自然歴を元に日本脳ドック学会における偶発的下垂体腫瘍の治療指針が示された。また本研究班においても、これに従って偶発的下垂体腫瘍の診断と治療の手引きが作成された。これらの治療指針を見ると、推定診断や腫瘍サイズあるいは視神経との関係が手術適応を左右しているが、内分泌機能に関しては主に基礎値の測定のみで、手術適応と内分泌機能との関連については述べられていない。

今回、当施設で経験した偶発的下垂体腫瘍の内分泌機能についての検討を行うとともに、今後この疾患についての診断治療指針を改定する上での問題点について考察した。

B . 研究方法

慢性頭痛、めまい、頭部外傷、健診など下垂体部腫瘍による症候(視機能障害、下垂体機能低下症など)以外の理由で施行された画像検査で発見された下垂体部腫瘍を偶発的下垂体腫瘍と定義した。

この定義に基づいて、当施設で 2015 年 10 月から 2016 年 10 月までに経験した偶発的下垂体腫瘍は 46 症例であった。年齢は 25 ~81 歳(平均 59.5 歳)であり、男性 19 例、女性 27 例であった。初診時の推定診断は下垂体腺腫 23 例、ラトケ嚢胞 23 例であった。これらの症例に対して内分泌基礎値の測定および GHRP-2 負荷試験を行い、特に GH 分泌能を評価した。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし

C . 研究結果

1. 発見契機

偶発的下垂体腫瘍の発見契機は頭痛が 12 例(26.1%)と最も多く、脳ドック 10 例(21.7%)、めまい 7 例(15.2%)、頭部外傷 3 例(6.5%)、脳梗塞精査 3 例(6.5%)、物忘れ 2 例(4.3%)であった。

2. 下垂体偶発腫の形態と GH 分泌能について

偶発的下垂体腫瘍を下垂体腺腫とラトケ嚢胞に分類し、年齢・性別、腫瘍最大径・鞍上進展の大きさ、さらに IGF-1 SDS と GHRP-2 負荷における重症型 GH 分泌不全症(sGHD)の頻度につき検討した。この 2 群間で腫瘍最大径のみが下垂体腺腫群で大きかった。また sGHD の頻度は下垂体腺腫で 6 例(26.1%)、ラトケ嚢胞で 2 例(8.7%)であり、全体で sGHD は 8 例(17.4%)に認められた。

3. GHRP-2 負荷における peak GH と腫瘍サイズとの相関

GHRP-2 負荷試験における peak GH と腫瘍最大径、鞍上進展の大きさとの相関について検討を行った。下垂体腺腫およびラトケ嚢胞ともに peak GH との強い相関は認められず、ラトケ嚢胞でより顕著であった。

D . 考察

剖検例において偶発的下垂体腫瘍の頻度は 3-9%程度とされている。また、日本人 1000 症例での剖検例の検討では、MRI で検出しうる 2mm 以上の病変は 6.1%であったと報告されている。一方、脳ドックでの下垂体病変の

検出率は0.11-0.3%と低く、これは一般のスクリーニング検査で下垂体を中心に撮像を行っていないことが関係していると考えられている。

これまで偶発的下垂体腫瘍の治療に関しては、その自然歴が不明なため施設によって方針にばらつきがあった。これを解決するために、平成13年度厚生労働省特定疾患・間脳下垂体機能障害研究班による偶発的下垂体腫瘍の全国調査が行われた。その結果40施設から506例(男性213、女性293例)の回答が得られた。その中で6ヶ月以上の経過観察例は248例(男性102、女性146例)で、平均追跡期間は26.9ヶ月(6-173ヶ月)であった。推定診断は我々の検討と同様に下垂体腺腫が46%、ラトケ嚢胞が40%と大部分を占めた。経過であるが、不変が70%、縮小が12%、増大が10%であり、ラトケ嚢胞では縮小と増大を繰り返す症例も見られた。縮小例ではラトケ嚢胞が52%と多く、また増大例は下垂体腺腫が77%と多かった。すなわち、実質性病変では経過観察中に増大する可能性が比較的高く、縮小することは稀である。

これらの結果をもとに、日本脳ドック学会で偶発的下垂体腫瘍の治療指針が示された。これによるとトルコ鞍上部に進展し視神経に接する、あるいは圧迫する実質性腫瘍には手術が勧められるというものである。つまり内分泌機能は基礎値のみ精査するものの、この結果が手術適応に関連するものではないということである。一方、今回の我々の検討では偶発的下垂体腫瘍の中で下垂体腺腫の26.1%、ラトケ嚢胞の8.7%にsGHDを認めた。このように、予想以上に下垂体機能低下症が認められたが、一方MRI

で判断可能な腫瘍サイズと下垂体機能障害に相関がないことも示された。一般的に下垂体腫瘍の手術によって下垂体機能が改善するという症例もあり、我々も実際に経験している。一方で経過観察を続ける場合、どのような症例に下垂体機能低下症をきたす可能性があるか、また手術を行うことによってそれを予防できるかどうか不明であり、今後検討する必要があると思われる。

また手術適応について腫瘍の上方への進展、すなわち視神経との関連のみが述べられているが、側方進展すなわち海綿静脈洞浸潤については言及していない。つまり将来腫瘍の側方への増大により海綿静脈洞浸潤をきたし、このため腫瘍の全摘出が困難になる恐れがある症例についての対応も重要である。最後に、手術適応となる年齢についても多数例での検討が必要になってくるだろう。

E．結論

偶発的下垂体腫瘍の中で下垂体腺腫の26.1%、ラトケ嚢胞の8.7%にsGHDを認めた。現在偶発的下垂体腫瘍の自然歴は明らかにされつつあるが、下垂体機能に関しては詳しい報告はない。今後、内分泌機能について多数例での検討を行い、この疾患についての診断治療指針を改定する上での判断基準にする必要があるだろう。また現在、下垂体偶発腫の手術適応は腫瘍の推定診断と、上方への進展のみが規定されているが、今後患者の年齢や腫瘍の形態など多くの側面から検討する必要があると思われる。

F．健康危険情報

略

G. 研究発表

1. 論文発表

Tahara S, Murakami M, Kaneko T, Shimatsu A. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study. *Endocr J.* 64(7): 735-747, 2017.

Oyama K, Tahara S, Hirohata T, Ishii Y, Prevedello DM, Carrau RL, Froelich S, Teramoto A, Morita A, Matsuno A. Surgical Anatomy for the Endoscopic Endonasal Approach to the Ventrolateral Skull Base. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57(10): 534-541, 2017.

Tsukiyama A, Hattori Y, Tahara S, Ishisaka E, Morimoto D, Oyama K, Teramoto A, Morita A. New Technique for Chiasmpexy Using Iliac Crest Bone Graft: 2 Cases of Visual Impairment Caused by Empty Sella Syndrome. *World Neurosurg.* Nov; 107:1051.e19-1051.e25. doi: 2017.

Miyagi N, Doi R, Kuramoto T, Sakata K, Tahara S, Sugita Y, Morioka M. Double pituitary adenomas associated with persistent trigeminal artery: a rare case report and the review of literature. *Neurosurg Rev.* Oct 27. doi: 10.1007/s10143-017-0924-y, 2017.

Fujio S, Arimura H, Hirano H, Habu M, Bohara M, Moinuddin FM, Kinoshita Y,

Arita K. Changes in quality of life in patients with acromegaly after surgical remission - A prospective study using SF-36 questionnaire. *Endocr J.* 64(1): 27-38, 2017.

Kinoshita Y, Yamasaki F, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K. Transsphenoidal posterior pituitary lobe biopsy in patients with neurohypophysial lesions. *World Neurosurg.* 99: 543-547, 2017.

Kinoshita Y, Yamasaki F, Tominaga A, Saito T, Sakoguchi T, Takayasu T, Usui S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K. Pitfalls of a neuroendoscopic biopsy of intraventricular germ cell tumors. *World Neurosurg.* 99: 543-547, 2017.

Fujio S, Hirano H, Yamashita M, Usui S, Kinoshita Y, Tominaga A, Hanada T, Yamahata H, Tokimura H, Hanaya R, Kurisu K, Arita K. Preoperative and Postoperative Pituitary Function in Patients with Tuberculum Sellae Meningioma - Based on Pituitary Provocation Tests-. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 57(10): 548-556, 2017.

Nishioka H, Hara T, Nagata Y, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Yamada S. Inherent tumor characteristics that limit effective and safe resection of giant nonfunctioning pituitary adenomas. *World Neurosurg* 106: 645-652, 2017.

Nishioka H, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Takeshita A, Takeuchi Y, Yamada S. Pitfalls in early biochemical evaluation after transsphenoidal surgery in patients with acromegaly. *Endocr J* 64: 1073-1078, 2017.

Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Sugano K, Inoshita N, Nakao N, Yamada S, Akamizu T. Atypical pituitary adenoma with MEN1 somatic mutation associated with abnormalities of DNA mismatch repair genes; MLH1 germline mutation and MSH6 somatic mutation. *Endocr J*, 64(9): 895-906, 2017.

Odake Y, Fukuoka H, Yamamoto M, Arisaka Y, Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Cross-sectional prevalence of pancreatic cystic lesions in patients with acromegaly, a single-center experience. *Pituitary*, 20(5): 509-514, 2017.

Tofrizal A, Fujiwara K, Azuma M, Kikuchi M, Jindatip D, Yashiro T, Yamada S. Tissue inhibitors of metalloproteinase-expressing cells in human anterior pituitary and pituitary adenoma. *Med Mol Morphol*, 50(3): 145-154, 2017.

Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M. Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting

Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(2): 566-575, 2017.

Koide H, Shiga A, Komai E, Yamato A, Fujimoto A, Tamura A, Kono T, Nakayama A, Takiguchi T, Higuchi S, Sakuma I, Nagano H, Hashimoto N, Suzuki S, Takeda Y, Shibuya M, Nishioka H, Yamada S, Inoshita N, Ishiwatari N, Horiguchi K, Yokote K, Tanaka T. Prednisolone-responsive Postpartum IgG4-related Hypophysitis. *Intern Med* 17: 8446-16, 2017.

2. 学会発表

田原 重志: 内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術の現状と未来. 神経内視鏡カンファレンス in Kyoto (京都), 2017.01.

田原 重志、石坂 栄太郎、服部 裕次郎、大山 健一、石井 雄道、寺本 明、森田 明夫: 今更だけど下垂体腫瘍は本当に内視鏡がいいのか、それとも顕微鏡なのか? 内視鏡術者の立場から. 一般社団法人日本脳神経外科学会第76回学術総会(名古屋), 2017.10.

田原 重志、服部 裕次郎、石坂 栄太郎、喜多村 孝幸、寺本 明、森田 明夫: 被膜外摘出後にくも膜下出血・水頭症を来した非機能性下垂体腺腫の一例. 第24回一般社団法人日本神経内視鏡学会(横浜), 2017.11.

田原 重志、服部 裕次郎、石坂 栄太郎、喜多村 孝幸、大山 健一、石井 雄道、

野村 竜太郎、寺本 明、森田 明夫：
Micro ACTH 産生下垂体腺腫の治療方針
とその成績。第 27 回日本間脳下垂体腫
瘍学会（東京），2017.02.

田原 重志、石坂 栄太郎、服部 裕次郎、
大山 健一、石井 雄道、喜多村 孝幸、
寺本 明、森田 明夫：内視鏡下経鼻的
腫瘍摘出術における新たな ICG 蛍光内
視鏡(KARL STORZ NIR/ICG-System)の有
用性。第 17 回日本術中画像情報学会
（鹿児島），2017.03.

田原 重志、森田明夫：「手技の定量化
を目指して」-医工連携の道程-。第 26 回
日本コンピュータ外科学会，2017.10.

田原 重志、石坂栄太郎、服部裕次郎、
森田明夫：被膜外摘出後、くも膜下出
血・急性水頭症を来した非機能性下垂
体腺腫の一例。第 2 回関東経鼻内視鏡
手術セミナー（東京），2017.03.

田原 重志、石坂栄太郎、服部裕次郎、
大山健一、石井雄道、寺本明、森田明夫：
内視鏡下経鼻的手術における新たな
ICG 蛍光内視鏡(KARL STORZ NIR/ICG-
System)の有用性。第 29 回日本頭蓋底
外科学会(松本)，2017.06.

井野元智恵：下垂体腫瘍の新 WHO 分類
～臨床へ与えるインパクト 病理学的
観点から。第 21 回日本臨床内分泌病理
学会学術総会（東京）2017.10.

井野元智恵：教育セミナー：トルコ鞍

近傍腫瘍の病理。第 35 回日本脳腫瘍病
理学会学術学会（栃木）2017.05.

井野元智恵：コメンテーター：CPC/症
例検討 2 視床下部下垂体の炎症性疾患
Overview.第 90 回 日本内分泌学会学術
総会（京都）2017.04

井野元智恵，長村義之：ホルモン非産
生下垂体腫瘍における病理診断。第 27
回 日本間脳下垂体腫瘍学会（東京）
2017.02.

Fujio S, Yonenaga M, Habu M, Moinuddin
FM, Hirano H, Tokimura H, Arita K,
Arimura H. Cardiac function changes in
acromegaly patients. 15th International
Pituitary Congress, Orlando, Florida.
2017.03.

Yonenaga M, Fujio S, Habu M, F M
Moinuddin, Hirano H, Tokimura H,
Arimura H, Arita K. Postsurgical Lipid
metabolic change of acromegaly. 15th
International Pituitary Congress, Orlando,
Florida, 2017.03.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし