

学術

プロラクチン産生下垂体腺腫（プロラクチノーマ）の病態と治療 その1

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態制御外科学（脳神経外科）

湯之上 俊二, 平野 宏文, 藤尾 信吾
羽生 未佳, 花谷 亮典, 有田 和徳

I. はじめに

プロラクチン産生下垂体腺腫（プロラクチノーマ）は、プロラクチン（PRL）の過剰分泌により乳汁分泌と無月経を呈する腫瘍で、過去30年間でその診断と治療は大きく進歩してきた。1970年代初頭に血中PRLの測定法（RIA：radioimmunoassay）が開発されると、本邦でも無月経患者を対象にPRL値の測定が行われるようになり、高PRL血症が高頻度で発見されるようになった。1970年代後半になるとCTが普及し、またその精度も向上していったことから、微小下垂体腺腫が発見されるようになった。このような時期に一致して、日本でも経蝶形骨洞手術が行われるようになり、手術による腫瘍の根治と月経の回復が可能になってきた。一方、これと相前後して高PRL血症に対するプロモクリプチンの効果が報告され、本邦では1983年、末端肥大症への適応に続いて、高PRL血症に対するプロモクリプチンの効能追加が行われた。プロモクリプチンは大部分の症例で、血中PRL値を正常化し、80-90%で排卵性月経が回復する²⁾。また、最近では長時間作用性のカベルゴリンが健保適用となり、プロラクチノーマの薬物療法はより簡

便になった。しかし、これらの薬物療法には根治性はなく、内服を中止すれば、プロラクチン値は再上昇し、腫瘍も再増大することが多いため、若年者では20年近くも内服を続けなければならない。また、プロラクチノーマの約10%は薬剤抵抗性である。

これらのことより、我々は、比較的小型で、MRI上辺縁が明瞭なプロラクチノーマ（図1a）に対して根治を目的とした経鼻経蝶形骨洞手術を実施している（図1b）。また、薬剤抵抗性のプロラクチノーマに対しては手術の絶対適応と考えている。

最近、鹿児島大学脳神経外科で手術を実施したプロラクチノーマ症例を3例供覧し、senior author（有田）が行ってきた月経障害を主訴とするプロラクチノーマに対する手術療法の成績について報告する。

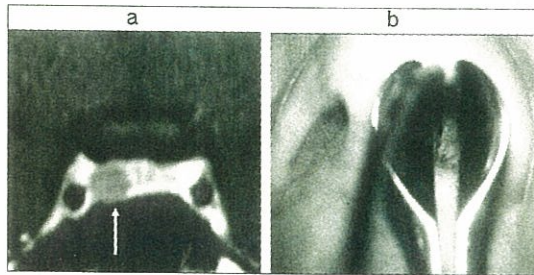


図1

- a. 手術で高率に根治が期待できるプロラクチノーマのMRI冠状断像。矢印の相対的低吸収域が腺腫
b. 経鼻経蝶形骨洞手術

II. 症例

症例1.

24歳女性。初経は12歳。月経は不順であったが18歳頃から無月経となった。近医で約3000 ng/mLに達する高PRL血症が指摘され、MRIで最

大径約3 cmの下垂体腫瘍が発見された。腫瘍は右海綿静脈洞に侵入していた。カベルゴリン0.25 mg/dayの投与で、PRL値は若干低下したが、薬剤性肝障害が出現したため、増量出来なかった。PRL血中濃度は次第に増加し、3800 ng/mLに達し、MRI上も腫瘍は増大し、同時に激しい頭痛を訴えるようになった。MRI上、腫瘍は右海綿静脈洞を充満し、内頸静脈孔に達していた。また、鞍上部にも進展し、視交叉の圧迫が認められた(図2a)。手術+ガンマナイフ治療で腫瘍の制御を目指すこととし、経蝶形骨洞手術で、まずトルコ鞍内の腫瘍を除去し、視神経への圧迫を解除した。海綿静脈洞内腫瘍に関しては、内頸動脈の内側部分を除去した。手術後、頭痛は消失し、PRL値は2000 ng/mL前後まで低下した。手術6ヶ月後のMRIでは、術前の計画通り、トルコ鞍内と内頸動脈より内側の腫瘍は摘出されていた(図2b)。この後、ガンマナイフ治療を実施しさらなる腫瘍の縮小を得ている(図2c)。

症例2。(鹿児島県医師会報, 2008年にて既報)

25歳女性。約8年前から稀発月経と

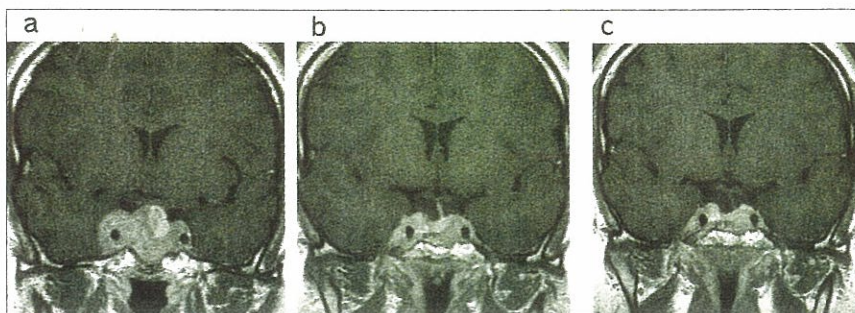


図2

- a. 長期の薬物療法にもかかわらず増大を続け、両側海綿静脈洞まで浸潤するようになったプロラクチノーマ症例のMRI冠状断像
b. 手術によりトルコ鞍内の腫瘍が廓清され、両側海綿静脈洞内の腫瘍も体積を減じている
c. ガンマナイフ照射後、腫瘍はさらに縮小している

なり、4年前から無月経となった。産婦人科で高PRL血症(PRL:900-1200 ng/mL)と下垂体腺腫を指摘された(図3a)。薬物療法を約3カ月間実施されたが、PRL値は(約)半減したに留まった。薬剤抵抗性のプロラクチノーマと考え、経鼻経蝶形骨洞手術を実施した。手術後PRL値は3.1 ng/mL~6.6 ng/mLまで低下した。MRIで全摘出が確認出来た(図3b)。LHRH負荷後のLH(黄体化ホルモン)頂値は術前3.1 mIU/ml, 手術後1週間目6.4 mIU/ml, 手術後6カ月で43.1 mIU/mlと順調に回復した。手術後8カ月目から、排卵性月経が認められるようになった。

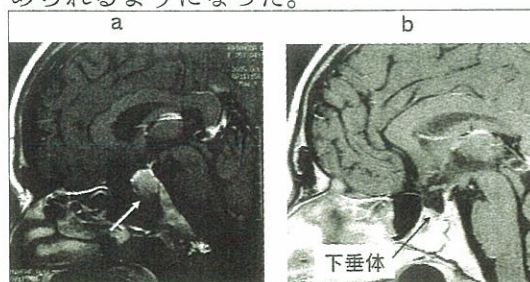


図3

- a. MRI矢状断像。薬物療法によっても腫瘍縮小が得られず、腫瘍はトルコ鞍内から鞍上部に伸びている。白矢印がプロラクチノーマ
b. 手術後、腫瘍は全摘出されている。黒矢印は下垂体

症例3.

23歳女性。約3年前から無月経となり、近医産婦人科でプロモクリプチンの投与を受け月経が再開した。しかし、嘔気などの副作用のため、内服を数ヶ月で中止し、その後再び無月経となった。無月経の精査のため他の産婦人科を受診し、長径18mmで視交叉を圧迫する下垂体腺腫を指摘された(図4a)。血中PRL値は399 ng/mLであった。患者の薬物療法に対する抵抗感が強いいため、経鼻経蝶形骨洞手術を選択した。手術後のPRL値は7.5-14.5 ng/mLまで低下した。MRIでも腫瘍の全摘出が確認出来た(図4b)。手術後2カ月目から規則性月経が回復している。手術前、成長ホルモン分泌障害が認められたが、手術後は著明に改善、インスリン低血糖負荷試験に対する成長ホルモン頂値も手術前の0.5 ng/mLに対して、手術後6.2 ng/mLまで上昇していた。その他の下垂体ホルモンの分泌能は手術前、手術後ともに正常であった。

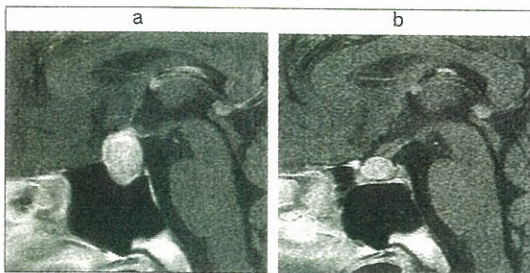


図4

- a. MRI矢状断像。トルコ鞍内から鞍上部に進展する腫瘍が視交叉を圧迫している
b. 手術後。腫瘍は全摘出されている

Ⅲ. 月経障害を主訴とするプロラクチノーマに対する手術成績

有田らは従来、月経障害を主訴とするプロラクチノーマのうち腫瘍が比較的小型で、海綿静脈洞浸潤がないものでは、下垂体機能を障害することなしに、手術に

よるPRL値の正常化が可能であるとの観点から、積極的に手術療法を行ってきた。1996年から2005年までの10年間に手術した44例についてその成績をまとめる。手術療法の対象とした腫瘍の径は4~17mm (median: 8 mm) で大部分が15mm以下であった。MRI上明らかな海綿静脈洞浸潤が認められるもの、薬物療法などによって腫瘍全体が嚢胞化しているものは手術の対象から除外した。血中PRL濃度はケミルミACSプロラクチン(バイエルメディカル)を用いて測定した。成人女性の基準値は26 ng/ml以下である。手術直後の正常化率は93%であったが、1カ月ではやや低下して91%であった。その後、12-120カ月(中央値:24ヶ月)の追跡を行なったが、最終追跡段階でのPRLの正常化率は68%であった(図5)。他の下垂体前葉ホルモンに関しては手術前と手術後3カ月から6カ月に下垂体負荷試験を行い評価した。手術後に新たに障害された下垂体前葉ホルモンはなく、手術前に比較して下垂体前葉ホルモンの正常率は向上していた(図6)。手術前約7割が無月経、2割が稀発月経、1割が不規則性月経であった。手術後は追加治療無しで、平均追跡期間28.6カ月の段階で、約8割が規則性月経、2割が不規則性月経となった(図7)。

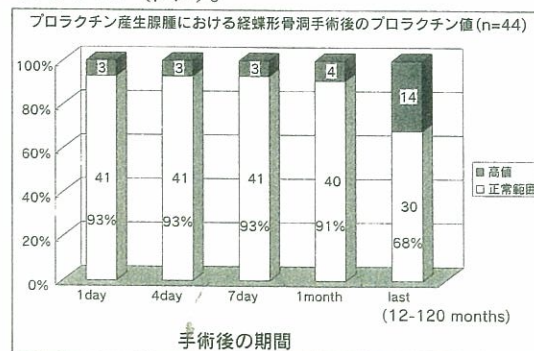


図5

プロラクチノーマにおける経蝶形骨洞手術後のプロラクチン値 (n=44)

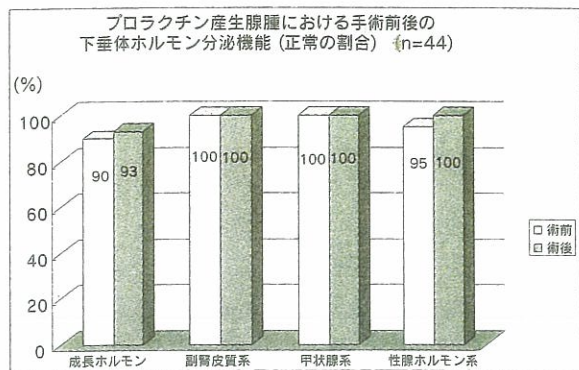


図6

プロラクチノーマにおける手術前後の下垂体ホルモン分泌機能 (正常の割合) (n=44)

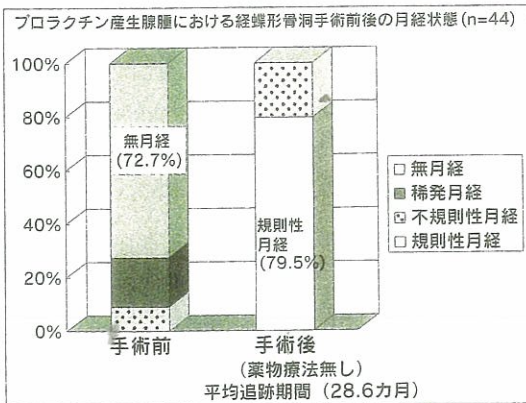


図7

IV. まとめ

今回は、プロラクチン産生下垂体腺腫 (プロラクチノーマ) の病態と治療 その1として、代表症例3例を提示し、月経

障害を主訴とするプロラクチノーマに対する手術成績を報告した。次回は、プロラクチノーマの概説と手術療法の意義について考按する。