

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2

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）

平野 宏文，湯之上 俊二，藤尾 信吾
羽生 未佳，花谷 亮典，有田 和徳

1. プロラクチノーマ概説

1. 高プロラクチン血症の原因

高プロラクチン（PRL）血症の原因としてはプロラクチノーマの頻度が最も高く本邦では35%を占め，視床下部下垂体に器質的異常が無い機能性高PRLが17%である¹⁾。

PRLは視床下部から prolactin releasing factor (PRF) と prolactin inhibiting factor (PIF) の二重支配を受けている。PIFとしてはドパミンが主体である。視床下部による下垂体PRLのコントロールはドパミンによる抑制的支配が主体であるので，視床下部や下垂体茎への障害は，高PRL血症を引き起こす。

高PRL血症の原因の中で見落としにならないのは薬剤性の高PRL血症である。レゼルピンや α -メチルドーパ，フェノチアジン，ハロペリドール，抗うつ剤，制吐剤（プリンペランなど），ベラパミルなどのカルシウムブロッカー，アンギオテンシン転換酵素阻害剤，H2ブロッカーなどが知られている。その他，原発性甲状腺機能低下症ではPRFの一つであるTRHの活性化あるいはドパミン抑制系の障害によって高PRL血症が起こる。

薬剤性やその他の機能性高PRL血症ではPRL血中濃度が200 ng/mlを越えるこ

とは稀であり，非妊娠時で血中PRL値が200 ng/ml以上の場合は，プロラクチン産生下垂体腺腫が存在する確率が高い。

2. 高プロラクチン血症と臨床症状

高PRL血症で最も多いのは性腺機能低下で，男女ともに高頻度に認められる。女性患者の約94%に月経障害や不妊が認められている¹⁾。一方，無月経患者のうち高PRL血症の頻度は20-40%で，そのうち約30%がプロラクチノーマである²⁾。高PRL血症は視床下部におけるドパミンの代謝回転を促進し，ゴナドトロピン刺激ホルモン（GnRH）分泌を減じ，結果としてLHの放出と排卵が抑制される。末梢では，卵巣顆粒膜細胞のアロマターゼ活性を低下させ，エストロゲン分泌を抑制する。軽度の高PRL血症でも，稀発月経，不規則性月経や黄体機能不全という形で不妊の原因となり得る。乳汁漏出は女性例の80%に認められる¹⁾。また，高PRL血症の女性患者では性腺機能低下により椎体の骨密度が正常より10-25%減じ，骨粗鬆症が稀ではない。

男性ではインポテンツや男性不妊の原因となるが，性機能障害のみで腫瘍が発見されることは少なく，腫瘍が大きくなり視機

学 術

能障害を呈するようになってはじめて診断される。

II. 手術療法の意義

1. プロラクチノーマの治療を考えるに当たって

プロラクチノーマを治療すべきか否かを決めるためにはプロラクチノーマの自然歴、高PRL血症の生体への影響を考慮にいれなければならない。

a. 自然歴

微小腺腫（マイクロプロラクチノーマ）の場合は、PRL値が急速に上昇することは稀で、Marchらの報告によれば、マイクロプロラクチノーマ43例のうち、5.4年の追跡期間中に増大したのは2例に過ぎなかった³⁾。Schlechteらによると、5.2年間の追跡期間で腫瘍径の増大が22% (6/27) に認められた⁴⁾。しかし、追跡期間が5年あまりと短く、画像診断機器も古いものであり、プロラクチノーマの真の長期的自然経過については未解明と言わざるを得ない。

b. 高プロラクチン血症による生物学的な影響

問題となるのは性腺機能低下症、不妊とそれに伴う長期的な生体への影響である。無月経や稀発月経は、骨粗鬆症や冠動脈疾患の危険性を高めるため、性腺機能低下を伴う高PRL血症の大部分は治療の対象となり得る。

2. 薬物療法

麦角系のドパミンアゴニストであるブロモクリプチンは血中PRL値を正常化し、80-90%で排卵性月経が回復する⁵⁾。ブロモクリプチン投与によって腫瘍径は75%の症例で縮小し、早いものでは投与後数日

で、視機能の改善が認められる⁶⁾。しかし、PRL値のみが低下し、腫瘍径に変化がない場合もある。女性患者ではブロモクリプチン服用開始後早期に月経が回復するのに対して、男性ではテストステロンレベルが回復し、性機能が戻るにはPRLレベルが正常化してから数カ月を要する。

ブロモクリプチンの急性の副作用は、吐き気、頭痛、浮動感、鼻閉、便秘などである。飲み始めに多くみられる消化器症状は、はじめ半錠 (1.25mg) を眠前に軽食と服用し、4-5日置きに半錠ずつ増やしていくことにより軽減し得る。内服を続けていてもPRL値が正常化しないブロモクリプチン抵抗型プロラクチノーマが10%前後に存在する⁵⁾。

2003年4月に、本邦で長時間作働型のドパミンアゴニストであるカベルゴリンが高PRL血症の治療薬として承認された。カベルゴリンは半減期が極めて長いため週に1-2回の服用で、ブロモクリプチン一日2-3回服用と同様の効果が得られ、消化器症状などの副作用も少ない^{7,8)}。PRLの正常化は70-90%前後で得られる⁹⁾、ブロモクリプチンに比較して、臨床使用が開始されてからの期間が短いため、妊娠母胎や胎児に及ぼす安全性が確立していない。FDAはカベルゴリンによる妊娠を承認していないが、これまでのところカベルゴリンによる妊娠で母胎や胎児への重篤な有害事象は報告されていない。現時点では妊娠がわかった段階で、カベルゴリンの投与を中止すべきである点は、ブロモクリプチンの場合と同様である。

プロラクチノーマに対して長期に薬物療法を続けると、腫瘍の線維化と易出血性のため、手術での根治が困難となる。したがって、薬物療法を先行させる場合、投与数ヶ

月でPRL値の正常化が得られない場合は、早めに手術療法を検討しなければならない。

3. 手術手技と適応

a. 手術療法の意義

プロラクチノーマに対する手術療法の意義は①腫瘍の大きさや成長形態によっては根治が達成できる、②薬物投与量を減じることが出来る、③妊娠中や追跡中の腫瘍増大を抑制出来る、以上3点にある。

b. 手術手技

月経障害を主訴とする女性プロラクチノーマ患者の場合、大部分経鼻経蝶形骨洞手術が施行される。我々は、下垂体機能の回復と温存を最も重視し、腫瘍の除去は原則としてソフトな搔爬操作で行い、下垂体組織への圧迫、牽引、切除を極力さけている（機能志向型下垂体手術）。また、線維性で正常下垂体との境界が不明瞭な腺腫では、あえて境界を追求せず、その部分は残す方針としている。自験例では若年女性のプロラクチノーマの手術で、新たに下垂体機能障害を引き起こしたことはない。

c. 絶対的手術適応

手術療法の絶対適応は、①薬物療法でPRL値が正常化しないもの（前号図3）、②大型腺腫で、薬物療法で腫瘍径の縮小しないもの（前号図2）、③副作用のため薬物療法を続けられないもの（前号図4）、④臨床的な下垂体卒中例、⑤薬物療法によって髄液漏を来したものである。腫瘍が限局性の場合、腫瘍の被膜外摘出も可能であるので、根治は不可能ではない。一度経験豊かな下垂体外科医に相談するのが良い。

d. 相対的手術適応

相対的適応症例は腫瘍径が15mm以下で海綿静脈洞などの周囲組織に浸潤してい

ないものである（前号図1a）。このような腫瘍であれば、経蝶形骨洞手術によってPRL値の正常化が得られる可能性が9割以上あり、再発の頻度を差し引いても、約7割で根治が達成しうる。世界的な下垂体センターにおいても、PRL値の術後正常化率は微小腺腫で60–90%前後¹⁰⁾、平均70%であり⁵⁾、大型腺腫で30–50%前後である¹⁰⁾。

一方腫瘍径が20mm以上で血中PRL値が500 ng/ml（IRMA法）以上の腫瘍では手術によるPRL正常化の可能性はほとんどなく、手術療法のメリットである根治性は活かされない。しかし、手術後プロモクリプチンの投与量を減らし得る点、妊娠中の腫瘍増大による視機能障害の危険性を減じることが出来る点で手術療法の意義が認められる。また、男性例や閉経後の女性で、視機能障害を主訴とする場合は、手術で腫瘍の過半を摘出し、視神経への圧迫を除去すれば良く、腫瘍の根治を追求する必要はない。

e. 禁忌

非常に大きな侵入（浸潤）型のプロラクチノーマでは、手術自身のリスクが大きく、むしろ長期間にわたる薬物療法を行ったほうが良い。プロモクリプチンやカベルゴリンで頭蓋内突出部分が十分に縮小すれば、手術は相対的に安全に行えるようになるので、まずは薬物療法を選択することになる。

f. 合併症

下垂体機能の温存は、排卵性月経の回復のためには不可欠である。PRL値の正常化を追求するあまり、下垂体機能、特にゴナドトロピンの分泌障害を起こしてはならない。

一般に微小腺腫に対する経蝶形骨洞手術の手術死亡は0.3%、その他の合併症は3%

学 術

と報告されており¹¹⁾、決して無視できるほど小さなものではない。少なくともこれと同等の安全性の実績を有する術者でなければ、患者に手術療法を提案する資格はない。最近の報告では、経蝶形骨洞手術の経験数が500例を超える施設では、手術経験数が200例以下の施設に比較して、種々の合併症の発生率が1/3から1/6に抑えられている¹²⁾。プロラクチノーマは若年女性に多く、また元来が良性の腫瘍であるため、手術による合併症は限りなく0に近くなければならない。

Ⅲ. プロラクチン分泌過剰症の治療の手引き (表1)

厚生省科研間脳下垂体機能障害調査研究班は様々な間脳下垂体疾患に関して診断と治療の指針を策定し、公表してきた(日本内分泌学会ホームページ参照)。PRL分泌過剰症の治療の手引き¹³⁾の中から、手術療法に関する部分を抜粋する。

Ⅳ. 結語

プロラクチノーマは良性の腫瘍であり薬物療法と手術療法の組み合わせにより、大部分がコントロール可能である。治療にあたっては患者さんが何を求めているかを良く把握して治療戦略を立てることが必要である。比較的小型の腫瘍では手術による根治の可能性が高いので、下垂体外科専門医の意見を求めた方が良いと考える。

文 献

1. 倉智敬一, 青野敏博ら: 我が国における高プロラクチン血症症例の実態 - 高プロラクチン性腺腫を中心として - 臨床科学 17: 369, 1981
2. 倉智敬一: 高プロラクチン血症の成因と臨床症状. 倉智敬一編 プロラクチン-その基礎と臨床-, 南山堂, 東京, 1984, 150-1591.

3. March CM, Kletzky OA et al : Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas. Am J Obstet Gynecol 139: 835-844, 1981
4. Schlechte J, Dolan K et al : The natural history of untreated hyperprolactinemia: A prospective analysis. J Clin Endocrinol Metab 68: 412-418, 1989
5. Molitch ME: Pathologic hyperprolactinemia. Endocrinol Metab Clin North Am 21: 877-901, 1992
6. Arita K, Uozumi T, Ohta M: A case of large prolactinoma supposed to be cured by bromocriptine therapy. Endocrinologica Japonica 35: 503-509, 1988
7. Webster J, Piscitelli G et al : A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med 331: 904-909, 1994
8. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. : Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. J Clin Endocrinol Metab 84 : 2518-22, 1999
9. 小野昌美, 三木伸泰: プロラクチノーマの薬物療法. 千原和夫 編: 機能性下垂体腺腫 (最新医学別冊), 最新医学社, 東京, 2006, pp125-132
10. Reilly PL: Prolactinomas: surgical results and prognosis. in Landolt AM, Vance ML, Reilly PL (eds), Pituitary Adenomas, New York, USA, Churchill Livingstone, 1996, 363-376
11. Zervas NT: Surgical results in pituitary adenomas: Results of an international study. In Black PM, ed. Secretary Tumors of the Pituitary Gland. New York, USA, Raven Press, 1984, 377-385.
12. Ciric I, Ragin A et al : Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery 40: 225-236, 1997
13. 千原和夫: 厚生労働省科研, 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班. 平成17年度

表1. プロラクチン分泌過剰症の治療の手引き (平成17年度改訂版より手術療法に関する部分を抜粋)

<p>・手術はmacroadenomaの一部で薬物に抵抗する場合に適応となる。</p> <p>・microprolactinomaの中でMRIによりenclosed typeとみられる場合は手術療法の有効性を説明し患者の選択を求めるべきである。手術による治療率が高い(90%以上)。但し、経験豊かな外科医が手がける必要がある。</p> <p>・小型の腺腫で侵入型は薬物療法がよい。</p> <p>・macroadenomaでは、カベルゴリンやプロモクリプチンに反応性が良好ならば、薬物療法を継続してもよい。しかし、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上で、再度薬物療法を行う。</p> <p>・なお、妊娠を早期に望んでいる場合は手術により腫瘍実質容積を減じておく方が安全である。</p> <p>(著者註: microadenoma: 腫瘍径が10mmを超えない下垂体腺腫、macroadenoma: 腫瘍径が10mmを超える下垂体腺腫)</p>
