

「先端巨大症治療の手術療法、その成果と限界」

有田和徳先生

(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経外科病態制御外科学)

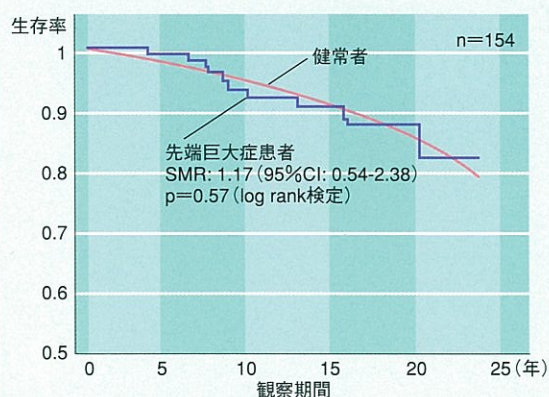
先端巨大症の治療において、手術療法が治療の第一選択であることは衆目の一致するところである。しかし、その治療評価の認識は、個々の医師で違いがあると思われる。そこで、本セミナーでは、自験例及び最新のエビデンスを検証し、その成果と限界について考察する。



手術療法と生命予後

先端巨大症治療で、「GH値をより低値に管理するほど生命予後は改善する」ことは、多くの報告で既に裏付けられている¹⁾。我々も、手術を施行した154例の標準化死亡比 (standardized mortality ratio:SMR)は1.17(95%信頼区間(CI):0.54-2.38, $p=0.57$, log rank検定)と術後患者の生命予後が健常者に近づくことを報告している(図1)²⁾。また、最近Dekkersらにより生命予後を評価した論文の大規模メタアナリシスが行われ、16研究を統合解析した場合のSMRは1.72であり、そのなかで経蝶形骨洞手術を第一選択とした場合のSMRは1.32と、手術療法(80%は経蝶形骨洞手術)の有効性を評価する結果が発表された³⁾。さらに、Dekkersらは、初期治療として手術療法を行い、治癒に至った4シリーズのSMRは1.09(95%CI:0.81-1.48)であったと報告している。このように、手術療法は生命予後の大幅な向上をもたらす。

図1 手術を行った先端巨大症患者の生存率曲線

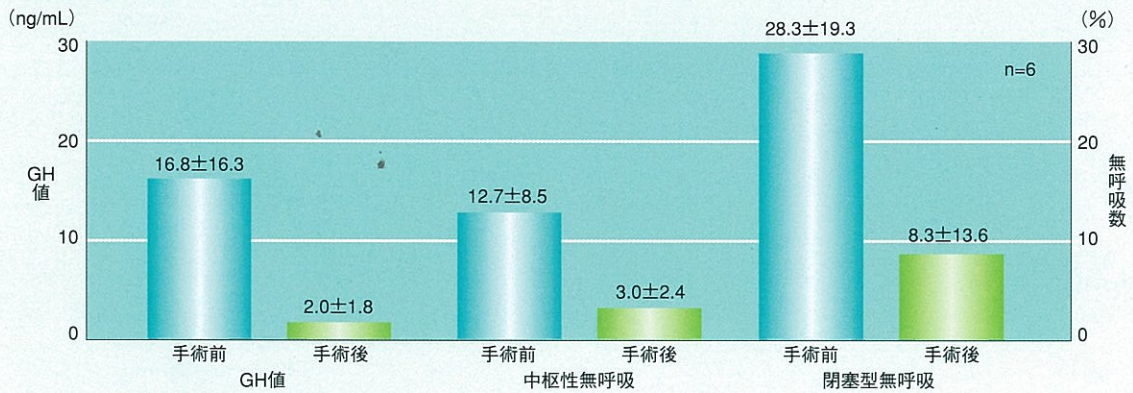


手術療法と合併症管理

先端巨大症では、「糖尿病」、「高血圧」、「脂質異常症」、「心疾患」、「悪性腫瘍」などの合併症管理も問題となる。自験例でみると、糖尿病の合併率は術前が約30%であるのに対し、術後には約10%と顕著に低下する。また、手術により血圧が低下する症例も多く認められ、手術療法は合併症管理の面でも有用であると考えている。近年、これらの合併症の他に、睡眠時無呼吸も注目されているが、Szeらは中枢性無呼吸及び閉塞型無呼吸のいずれも術後にGH値が低下する事により改善が認められたと報告しており(図2)⁴⁾、実際私自身も著効例を経験している。また、手術療法で心肥大の改善が認められるとの報告もある⁵⁾。

手術療法にはこれらの利点があるが、その一方で手術による合併症も存在する。なかでも問題となるのは、成長ホルモン欠損症(GHD)である。GHDの患者では、心血管疾患による死亡率が一般集団に比べ上昇することが報告されている⁶⁾。自験例で術後のGH底値が 1ng/mL に低下した46例の患者のGH反応性を検討したところ4例(8.7%)にGHDが認められた。GH産生腫瘍および非機能性腫瘍のGHD合併率を比較した場合、GH産生腫瘍のGHD合併率は非機能性腫瘍に比べて高くはないが、手術に際しては、GHDの危険性を常に念頭に置かなくてはならない。

図2 先端巨大症患者における手術療法による無呼吸症の改善



治癒の因子と“Failed surgery”の意義

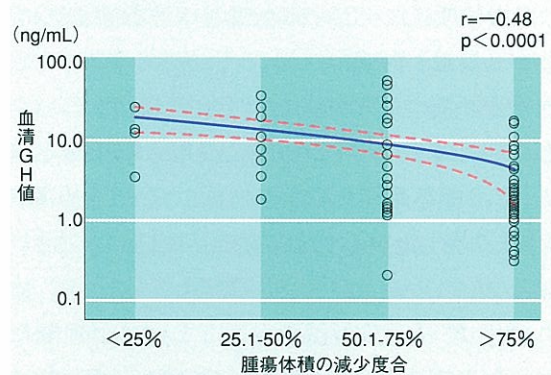
下垂体外科医は「患者にとっての最良のminimum invasivenessは1回の手術で治癒させる」ことを認識する必要がある。腫瘍を被膜ごと摘出するには顕微鏡下が有利であるが、内視鏡では死角の部分も徹底的に摘出することができる。我々の施設でも、顕微鏡単独で手術を施行していた時代に比べると、最近の顕微鏡+内視鏡手術の治癒率は53.8%から69.2%と上昇しており、特に腫瘍の外側進展がみられるKnosp's Grade II及びIIIの患者で、より改善が認められる。

また、私自身はKnosp's Grade IVのように手術で根治困難な症例に対する“Failed surgery”にも意義があると考えている。自験例でも、Cortina consensus基準[※]で治癒が得られない症例においても、手術療法によりインスリン抵抗性(HOMA-IR)が改善し、糖尿病合併率にも低下が認められた。Damjanovicらは、術後治癒群のみならず術後非治癒群においても左室心筋重量係数が自然経過群に比べて改善していたと報告している⁷⁾。

また、手術でGH値を下げた後に定位放射線治療(ガンマナイフ)を施行したほうが、より治療効果が大きいとの報告もある⁸⁾。さらに、手術で75%以上腫瘍を切除した症例では、追加の薬物療法としてオクトレオチドを使用することにより、さらにGH値が低下することが示されている(図3)⁹⁾。

以上のことから、手術療法で根治を望み難いKnosp's Grade III・IVのような症例においても、合併症の有病率の低下や追加治療の有効率を高める目的で、手術療法を検討する必要があると考えられる。

図3 術後血清GH値に対するオクトレオチドの効果



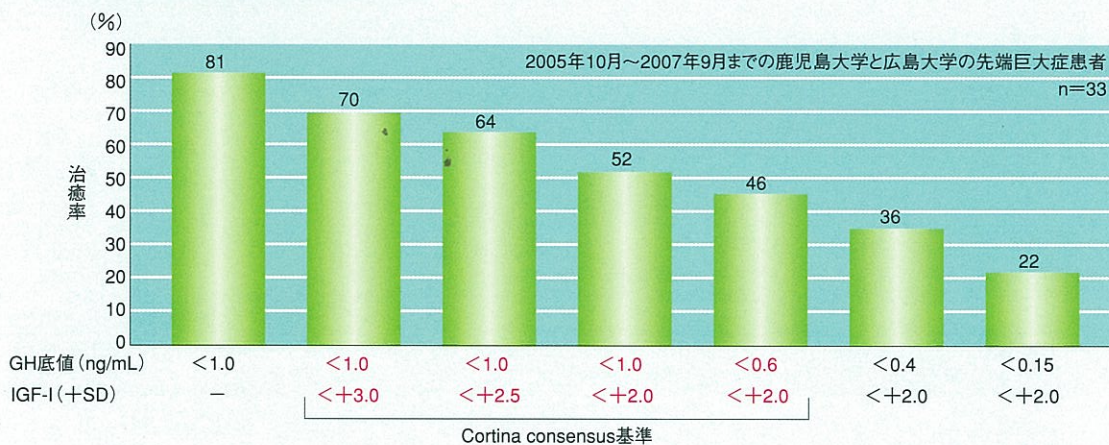
術後療法としてオクトレオチドを投与した患者の血清GH値を測定した。点線は95%信頼区間を示す。

術後治癒判定と課題

治癒の評価は、通常Cortina consensus基準に基づいて行うが、我々はCortina consensus基準に基づき治癒に至った例でも、術後8年目に再発した1症例を経験している。自験例ではCortina consensus基準で治癒とされた患者の約10%に術後TRH-tに対するGHの反応性が認められている。これは腫瘍細胞の残存を意味しており、Cortina

※Cortina consensus基準
コントロール良好:OGTT後GH(底値) < 1ng/mL、IGF-Iが年齢・性別基準値内、無症候

図4 先端巨大症の治癒基準による治療率の違い



consensus基準が生物学的な根治の基準ではないことを示している。また、下垂体腫瘍が大きいながらもGH値が比較的高くない症例においては、術後に腫瘍が残存していても、この治癒基準を満たしている可能性がある。このような症例は寛解状態にあっても、根治とはいえず慎重なフォローアップが必要だと考える。

また、治療評価の基準値についても今後検討していくことが望ましい。リコンビナントGH標準品を用いたGH測定値は、リコンビナント標準品導入前の約0.6倍となることから、GHの正常値を底値1ng/mLではなく0.6ng/mLとすべきとの意見もある。また、Fredaが1998年に報告しているように、健康人のブドウ糖経口負荷試験(OGTT)のGH底値は0.15ng/mL以下とされているが、2005年のSevilla Consensus Meeting¹⁰⁾ではGH底値を0.4ng/mLとするよう推奨されている。さらに、日本人のIGF-Iの基準値は島津らにより見直された¹¹⁾が、健常の範囲を2SDとするか3SDとするかに関しても、今後見極める必要があると思われる。

リコンビナントGHが標準品として導入された後、2年間(2005年10月-2007年9月)にわたり、鹿児島大学と広島大学での33例の先端巨大症患者の治療成績をみたところ、評価基準により治療率は異なることがわかる。すなわち、GH底値<1ng/mL達成率は81%であったが、IGF-Iを含めたCortina consensus基準による治療率を算出すると、IGF-I値が+3SD、+2.5SD、+2SDを治癒基準とした場合の治療率はそれぞれ70%、64%、52%と異なってくるのがわかる。さらに、リコンビナントGH導入を考慮して、底値GH値<

0.6ng/mLでIGF-I値を+2SDを治癒基準とした場合の治療率は46%となる(図4)。これらのことを踏まえ、今後、各報告の治療の評価基準を検討していく必要性を感じている。

また、生物学的指標の他に、「臨床的活動性の停止」あるいは、「合併症の改善」も、臨床的な治癒に関する重要な指標となる。私自身は患者の7~8割が手術療法で臨床的活動性が停止するという実感を持っている。また、高齢者の場合には、ほとんどの患者が手術療法によりQOLや合併症の改善が見られるが、GHが下がることでアクティビティが低下する患者がいることにも配慮しなければならない。

先端巨大症における手術療法は、生命予後を大幅に向上させ、合併症の改善も期待できる。しかし、手術療法のみでは生物学的治癒の達成は難しい症例も少なくなく、生物学的寛解という真の意味での根治が達成されるのは半数以下である。追加治療の必要性については、個々の症例ごとに合併症や臨床的活動性も評価しながら検討すべきであると考えられる。

【参考文献】

1. Holdaway IM et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89, 667.
2. Arita K et al. *Endocr J*, 2003, 50, 163.
3. Dekkers OM et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93, 61.
4. Sze L et al. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156, 321.
5. De Marinis L et al. *Pituitary*, 2008, 11, 13.
6. Rosen T et al. *Lancet* 1990 336, 285
7. Damjanovic SS et al. *Clin Endocrinol*, 2005, 62, 410.
8. Castinetti F et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, 4483.
9. Colao A et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91, 85.
10. Melmed S et al. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153, 737.
11. 島津 章 ほか, *ホルモンと臨床*, 2007, 55, 393.