

下垂体腺腫

下垂体腺腫という病気の病態と治療について

1. 下垂体腺腫とは

下垂体腺腫とは、ホルモンの中樞である脳下垂体に発生した腫瘍です。脳下垂体は鼻の付け根の奥のトルコ鞍という頭蓋骨のポケットのようなところにあります。脳腫瘍の 17%がこの腫瘍であり、それほどまれな病気ではありません。この病気の原因は不明ですが、子孫に遺伝する病気ではありません。ホルモンの中樞に発生する腫瘍であるため、この病気では以下の症状が出現します。

1) 腫瘍により正常の脳下垂体の機能が障害されることによる下垂体ホルモン欠乏症状

脳下垂体ホルモンには、成長ホルモン（GH）、乳汁分泌ホルモン（プロラクチン）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、性腺刺激ホルモン（LHとFSH）と抗利尿ホルモン（ADH）があります。成長ホルモンや乳汁分泌ホルモンの低下は、成人では無症状です。一方、副腎皮質刺激ホルモンの低下は副腎機能不全をもたらし、全身の脱力や低血圧、さらにはショック、低体温などの生命にかかわる症状も出現します。また、甲状腺刺激ホルモンの低下では、寒冷過敏症などになります。性腺刺激ホルモンの低下は、男性では勃起不能、睾丸萎縮、女性では無月経や不妊の原因となります。さらに、抗利尿ホルモンが低下しますと、短時間に大量の尿が出る尿崩症になります。この場合大量の水を補給するか、抗利尿ホルモンを補わなければ生命にかかわります。

2) 腫瘍が脳下垂体特有のホルモンを分泌することによる下垂体ホルモン分泌過剰症状

成長ホルモンの過剰により手や足などの体の末端が肥大します。糖尿病や高血圧さらには悪性腫瘍の合併も多くみられます。心臓が肥大し心不全症状を呈することもあります。乳汁分泌ホルモンの過剰により乳汁分泌や女性では無月経となります。副腎皮質ホルモンの過剰はクッシング病を引き起こします。

3) 腫瘍増大により周辺の脳組織や神経が圧迫されることによる症状

腫瘍の進展方向により症状は変化しますが、最も多い症状は、腫瘍が上方に進展して視神経や視交叉を圧迫することによる視野や視力の障害です（図1左）。さらに上方に進展しますと視床下部を圧迫して精神障害や意識障害など生命にかかわる症状となります。また、脳は非常に柔らかい組織ですので、頭蓋骨の中では水（髄液と呼ばれます）に浮かんだようにして保護されています。この髄液は脳室と呼ばれる脳の中心部にある空間で毎日約 500 cc 作られ、脳や脊髄

の表面に流れ出て、くも膜顆粒と呼ばれるところで吸収されます。ところが、腫瘍などの圧迫により髄液の通路が閉鎖されると、脳室で作られた髄液が出口を失い、水頭症と呼ばれる状態になります。この状態では貯留した髄液が脳を強く圧迫するため、頭痛や嘔吐の頭蓋内圧亢進症状が出現し、最後には脳幹と呼ばれる重要な部分が押しつぶされることにより（これを脳ヘルニアと呼びます）脳死となります。

側方に進展しますと、脳の最も重要な血管である内頸動脈や海綿静脈洞を障害します。内頸動脈が障害されると、大脳の半分の広範な脳梗塞を起こし、半身不随や言語障害さらには生命にかかわることもあります。また海綿静脈洞が障害されると眼球の運動や顔面の感覚を司る神経が麻痺して、眼球運動障害、顔面の感覚障害などが起こります。

後方に進展しますと、脳幹部に障害がおよび四肢麻痺などの重篤な神経障害が出現します。

前方に進展しますと、嗅覚の消失や痴呆、失禁などの精神症状が出現します。

4) まれに、腫瘍内に出血をきたし脳卒中のように急激な頭痛により発見されることもあります。

また、最近の MRI や CT 検査の進歩により、これまで何ら病気の兆しもないのに偶然の検査で見つかることがあります。当院では眼科、代謝内分泌内科と協力して下垂体腺腫による症状の発現を密にモニターしています。

2. 下垂体腺腫の治療

上で述べた症状がある場合に下垂体腺腫の治療を行います。治療方針は腫瘍を可能な限り摘出して、現在の症状の改善や腫瘍増大に伴う新たな症状の出現を防止することです（図1右）。プロラクチン産生下垂体腺腫だけは治療のファーストチョイスは薬物治療ですが、他は手術による摘出術を行いません。手術のアプローチとしては経鼻経蝶形骨洞法により腫瘍を摘出する方法が一番良い方法であると考えています。

1) 経鼻経蝶形骨洞法による腫瘍摘出術

この方法では、開頭手術と違って、2つの利点があります。第一に、鼻腔および蝶形骨洞と呼ばれる副鼻腔を経由して直接腫瘍に到達するため、手術操作は脳に触れることなく行なわれます。第二に、手術による切開創は上唇の裏側の粘膜を3cm程度（最近では鼻孔からアプローチするので上唇の傷もできません）ですので、頭部に手術による傷はできません。ただし、下腹部や大腿部に3cmの切開を加え、脂肪や筋肉片を手術時に摘出することがあります。これらを腫瘍摘出後に空洞となったトルコ鞍に充填させることにより、脳・神経組織がこの空洞に落ち込まないようにするためです。

我々はこれまでに経鼻経蝶形骨洞法による下垂体腺腫摘出術を 288 例、2002 年からは私が 100 例の手術を行なってきました（表 1）。我々の経験から、この方法の成功率は高い（手術による視力・視野障害の改善は 80%以上期待できます。また腫瘍の大部分を摘出できる可能性も高い）と考えています。腫瘍が前方に進展している場合、上方への進展が強く脳内の血管を巻き込んでいる場合、側方の海綿静脈洞に進展している場合は腫瘍を全摘することは困難です。手術時間は 2-4 時間を予定しています。

最近ではナビゲーションシステム、超音波装置を用いてより安全な手術を心がけると同時に、内視鏡（硬性鏡）を用いて顕微鏡ではみにくい部分の観察を行なうことによりさらに摘出度を高める工夫をしている。

手術は気管内に人工呼吸のためのチューブを挿入して、全身麻酔により行ないますので、手術に伴う痛みは感じません。しかし、この影響により手術後に喉の不快感や声が一時的にかれたりすることがあります。

3. 経鼻経蝶形骨洞法による腫瘍摘出術の合併症について

1) 手術前後に急激な脳下垂体—副腎皮質ホルモン系の機能低下や視床下部機能の一時的な障害によりショック状態となり、最悪の場合は生命にかかわることもあります。手術前、当日のホルモン補充を十分行ないます。

2) 手術中、手術後の出血

腫瘍摘出の過程で大量の出血となることがあります。これは、腫瘍が海綿静脈洞や内頸動脈に浸潤し、血管壁が弱くなっていることがあるためです。これらの血管が手術操作により損傷を受け、出血の原因となったり、手術後この部分が動脈瘤のようになり破裂し、大量の出血をきたすことも考えられます。しかしながら、内頸動脈の手術による損傷例は現在まで当院ではありません。また、手術中に完全な止血を確認して手術を終了しますが、何らかの原因で手術後に再出血をきたし血の固まり（血腫）ができることがあります。通常は少量で血腫は自然に吸収されますが、時には新たに脳や神経への圧迫症状が出現して血腫除去の手術が必要なこともあります。

3) 髄液鼻漏

腫瘍の上方への進展が強いと、トルコ鞍と脳をさかいするくも膜も強く進展されており、腫瘍摘出に伴い手術中に進展されたくも膜から髄液が漏出することがあります。これを髄液鼻漏といい鼻腔内の細菌が脳内に侵入し細菌性髄膜炎などの重篤な合併症をおこすことがあります。髄液漏が手術中にみられた場合（約四分の一くらいの症例）は腹部の脂肪組織をトルコ鞍内に充填することで大体の髄液漏はとまり、細菌性髄膜炎をおこすことはありません。一旦、細菌性髄膜炎と診断されれば抗生物質の投与と腰椎穿刺による髄液の体外へのドレ

ナージにより治癒します。

4) 手術による脳損傷

手術中に脳や神経を栄養する血管を損傷し、その結果脳障害を生じる可能性があります。このようにして視床下部や脳幹の障害が合併しますと、最悪の場合には生命にかかわることがあります。

5) 下垂体機能障害

手術前の検査で下垂体機能が保たれている場合でも下垂体ホルモン欠乏症状が出現する場合があります。腫瘍により長時間圧迫されていた下垂体は通常の手術操作により機能が低下する場合があります。このような機能低下は、多くの場合一過性ですが、時には永久的に下垂体機能が低下する場合があります。特に、副腎皮質ホルモンの低下による全身の脱力や低血圧・ショック、甲状腺刺激ホルモンの低下による低体温などの生命にかかわる症状も出現します。また、抗利尿ホルモン低下による尿崩症があります。さらに、性腺刺激ホルモンの低下により、男性では勃起不能、女性では無月経や不妊は将来の問題となります。幸いにして、多くの場合はホルモン剤の投与を受けることによりコントロール可能ですが、長期間の通院治療が必要になります。

6) 感染

生体は皮膚、粘膜などに被われ、外からの微生物の進入を防いでいます。手術により脳、硬膜、鼻腔の粘膜下組織などが露出されることがあります。我々は無菌手術を心がけていますが、手術の際微生物の侵入を100%ゼロにすることは現在の医学水準からは困難です。従って、術中、術後にわたりこうした微生物を殺す薬剤すなわち抗生物質を投与します。多くの患者さんではこうした治療により術後感染の問題は生じませんが、患者さんの抵抗力が弱かったり、抗生剤の効き目が悪かったりすると術後、細菌性髄膜炎、脳膿瘍、粘膜下膿瘍などの感染性合併症を生じる可能性があります。

7) 麻酔、輸血、薬剤などによるショック、肝炎の感染の危険

手術のためには麻酔薬、抗生物質をはじめさまざまな多くの薬剤を使用します。これらの薬剤は高い安全性が確立されていますが、人によっては使用した薬剤に対し過敏な反応ショック（薬剤アレルギー）や予想し得ない副作用を生じることがあります。

手術時、皮膚切開などからの出血をできるだけ少なくすることを心がけますが、出血量が多くなると輸血をする必要があります。輸血用の血液は病院で用意します。これらの血液はすべてB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、エイズウイルス、梅毒の検査がすべて陰性のものであります。しかし、これらの検査は100%安全ではなくまれに輸血によりこれらの感染症にかかることがあります。

8) 糖尿病、高血圧、肺気腫、胃潰瘍、パーキンソン病、内分泌疾患、精神疾

患などさまざまなこれまで顕在化していなかった疾患が手術を契機として発症することがあります。また患者さんがこれまで既往疾患として持っておられる病気がより重くなることもあります。

9) 経鼻経蝶形骨洞法のうち、歯肉を切開する場合にはう、唇がしびれたように感じたり、歯の噛み合わせが悪くなる場合があります。また、鼻の粘膜が損傷され、においが弱くなったり、悪臭を感じたり、さらに鼻の不快感や乾燥感などの不定愁訴がしばらく続くことがあります。時には、耳鼻咽喉科で通院治療が必要な状態になる場合もあります。

11) 手術時間が長くなり同じ体位をとり続けると、手術台などの器具に接している手足、体部、頭部などに褥そうを生じることがあります。また、眼球部が圧迫をうけると失明することもあります。

4. 腫瘍摘出術後の経過と再手術あるいは他の治療を必要とする場合について

我々は1回の手術にて目的とする腫瘍の摘出による視神経の減圧をめざします。術後上で述べた合併症がおこらなければ、術後7-10日で退院できます。腫瘍を可能な限り摘出して、今後の治療をより容易にしたいと考えておりますが、無理をして腫瘍を摘出することにより重要な血管や脳組織を損傷し、手術後に重い後遺症が出現する可能性の高いときは、途中で手術を止めることがあります。このように1回の手術で効果的な治療ができなかったときは、再手術を計画するか、また別の治療法を計画し再度説明いたします。

5. その他の治療法について

経鼻経蝶形骨洞法による腫瘍摘出以外にも次のような治療法が考えられます。

A. 開頭法による腫瘍摘出術

視神経や内頸動脈などの重要な脳神経や血管を直接確認しながら手術を進めることができます。巨大な腫瘍や経鼻蝶形骨洞法で十分な視神経の減圧ができなかった場合などには有効な方法です。ただしこの方法には次の問題点があります。

- 1) 下垂体腺腫がトルコ鞍というポケット状の部位に存在する場合、この方法では腫瘍をすべて摘出することは困難です。
- 2) 腫瘍が脳の深部にあるため、手術中に脳をある程度圧迫します。このことは特に問題ではありませんが、時にはこの圧迫により脳障害をきたすこともあります。
- 3) 頭皮に傷が残ります。

B. 内服薬（パーロデル、カバサール）による治療

脳腫瘍が手術をしないで薬を飲むだけで縮小したら理想的な治療法といえます。

脳下垂体腺腫のうち、プロラクチン産生腫瘍や成長ホルモン産生腫瘍には、パーロデル、カバサールの内服が有効な場合があります。ただしこの治療には次の問題点があります。

- 1) 内服により腫瘍縮小を認めても、内服中止により腫瘍が再び増大するため、長期間の内服（最低でも5年間）が必要になります。
- 2) 内服により腫瘍が硬くなり、後に手術的に全摘出することが困難になることがパーロデルの服用で報告されています。
- 3) 経過中にプロラクチンに対して抵抗性となり、腫瘍が増大する場合は報告されています。
- 4) 嘔吐等の強い副作用のため、治療有効量のパーロデル、カバサールを内服できない場合があります。
- 5)

C. 注射（サンドスタチン）による治療

脳下垂体腺腫のうち成長ホルモン産生腫瘍の場合にはサンドスタチンの筋肉注射が有効な場合があります。今までは1日のうちで3回の注射か、微量ポンプで持続的に皮下に注入する方法でしたが、最近では1ヶ月に1度の筋肉注射でも同等の効果が得られています。ただし、この治療では以下の問題点があります。

- 1) 注射により腫瘍縮小を認める例もありますが、縮小して十分な視神経の減圧が得られるまで、長時間の内服が必要になります。
- 2) 注射により腫瘍縮小を認めても、注射中止により腫瘍が再び増大するため、長期間の継続治療が必要になります。

D. 放射線治療

脳下垂体腺腫に対しては放射線治療が有効なことが報告されています。しかし、腫瘍以外の脳組織にも放射線が照射され、まれに放射線壊死や悪性腫瘍といった重篤な合併症が報告されています。また、照射1－2年後に高度な下垂体機能低下を生じる可能性があります。このため、放射線治療は手術的に摘出困難な部位に対して補助的に行われることが一般的です。

E. ガンマナイフ（特殊な放射線治療装置）による治療

ガンマナイフによる治療は多くの脳神経外科施設で行われています。そして下垂体腺腫に対するその治療効果も確認されています。現在我々の施設ではガンマナイフによる治療は行っていませんが、我々がガンマナイフ治療がより適切であると判断したり、特にガンマナイフを希望される患者さんにはガンマナイフ治療が可能な施設を紹介しています。ただし、ガンマナイフには次に問題点があります。

- 1) ガンマナイフ治療後、効果がでるまでに約1－5年の時間経過が必要と考えられています。また、1回のガンマナイフ治療では効果がでない場合もあり

ます。

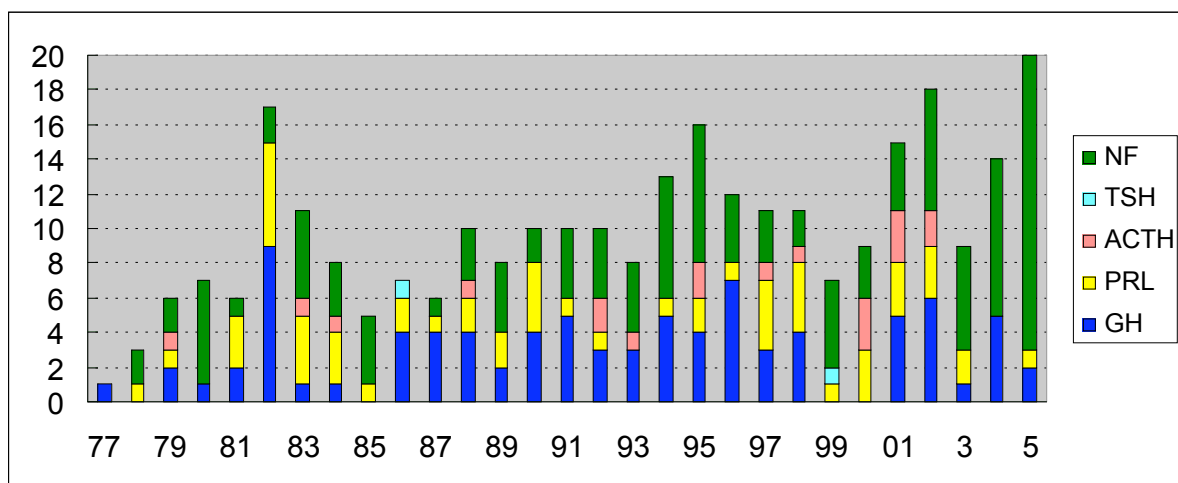
2) 視神経や脳下垂体の機能障害が、ガンマナイフ治療の1-2年後に生じる可能性があります。

3) 大きな腫瘍(3cm以上)では適応とはなりません。

6. 下垂体腺腫以外の病気に対する経鼻経蝶形骨洞手術

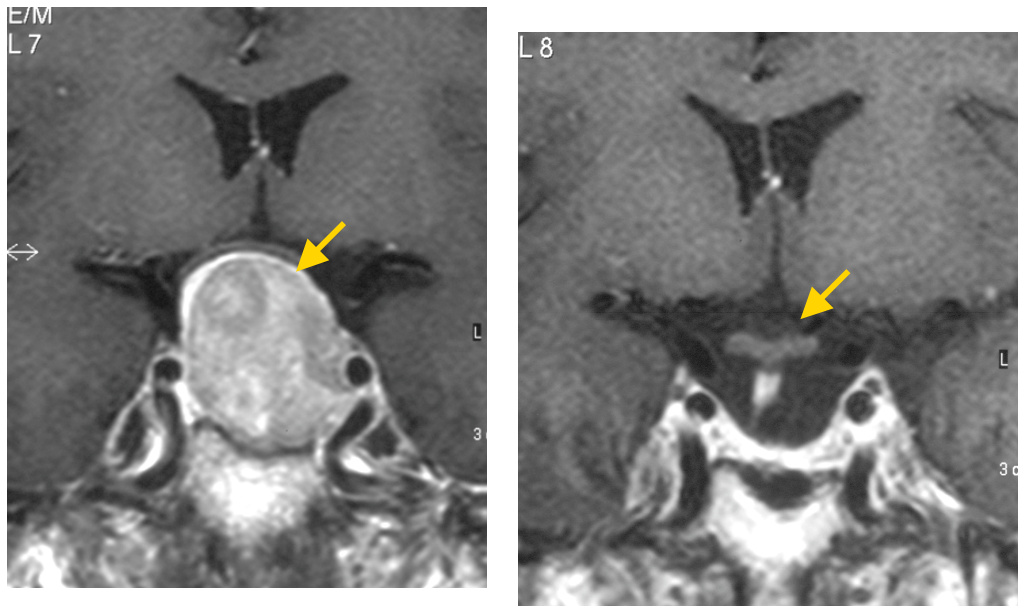
これまで説明してきた経鼻経蝶形骨洞法による手術は、トルコ鞍に発生する下垂体腺腫以外の腫瘍性病変の手術にも非常に有用である。当院ではこれまでに頭蓋咽頭腫(7例)、ラトケのう胞(20例)、胚細胞腫(3例)、脊索腫(10例)の手術摘出を行ってきた。

表1 筑波大学での下垂体腺腫の手術実績(1977~2005)



NF: 非機能性、TSH: 甲状腺刺激ホルモン産生、ACTH: ACTH産生、PRL: プロラクチン産生、GH: 成長ホルモン産生

図1 非機能性下垂体腺腫の手術の実際



左：非機能性下垂体腺腫（手術前）黄矢印＝視神経
右：経鼻経蝶形骨洞手術後1週間、視力・視野の改善が見られた。