

## 最終講義

## 下垂体疾患の臨床

## —合併症・治療成績そして今後の展開—

## (内分泌内科の症例を中心として)

東京女子医科大学医学部内科学 (第二)

タカノ カズエ  
高野加寿恵

(受理 平成22年3月9日)

## Lecture

## Clinical Study of Pituitary Diseases in the Department of Medicine II, TWMU

Kazue TAKANO

Department of Medicine II, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

The Department of Medicine II has been doing work in endocrinology since 1978 under the leadership of Professor Emeritus Kazuo Shizume, who assumed his position in 1972. We have seen patients with endocrine disorders from all over the country. I would like to talk about our clinical studies of pituitary gland disorders.

We have had 1,008 in-patients with hypothalamic-pituitary tumors for the last ten years. Among hormone-producing tumors, GH-producing tumors were the most numerous, followed by PRL-producing tumors, ACTH-producing tumors, and TSH-producing tumors. In principle, the treatment for tumors is to surgically remove large tumors and to treat the residual tumors with drugs or radiation. The development of drugs is remarkable. The cure rate of GH-producing tumors is nearing 90 percent, thanks to somatostatin analogs and GH-receptor antagonists. The dopamine agonist cabergoline has become the first choice for the treatment of PRL-producing tumors, replacing surgical treatment.

In hypothalamic-pituitary gland tumors, the pressure of the tumors tends to cause disorders of pituitary hormone secretion and complication of hypopituitarism. The importance of growth hormone replacement has been made clear. GH has been reported to have important functions in metabolism and immunity, and GH-hormone replacement therapy has also started in Japan.

We can get desirable results if we start treatment early in the case of pituitary diseases. It is crucial to advocate early detection and rapid cure.

**Key words:** acromegaly, prolactinoma, Cushing's disease, adult GH deficiency, metabolic syndrome

## はじめに

東京女子医科大学内科学 (第二) 講座は鎮目和夫現名誉教授が就任 (1972 年) されてから内分泌内科を担当する講座 (1978 年) として発展してきた。東京女子医科大学には糖尿病代謝を担当する科が別にあること、および当講座が内分泌センターの内科部門として内分泌内科を標榜していることで全国から内分泌疾患患者が受診しており、日本では内分泌疾

患を一番多く診察している施設であると言っても過言ではない。私の在職中には医局員一人ひとりが自分の興味ある疾患につき臨床課題を見つけ、多数例の臨床データをまとめ、新知見を次々と学会に発表し、若い医局員のほとんどが学会賞を受賞している。

私の最終講義では、これら当講座の業績をすべて紹介したいところであるが、時間の関係上冒頭の内容に絞って研究の一端を紹介する。

表 1 先端巨大症 114 例にみられた合併症

糖・脂質代謝異常		腫瘍性疾患	
糖尿病	40/114 (35%)	大腸ポリープ	38/114 (33%)
耐糖能障害	36/114 (32%)	大腸癌	10/114 (9%)
脂質異常症		胃ポリープ	8/42 (19%)
高 TG 血症	34/114 (30%)	胃癌	2/42 (5%)
高 TC 血症	24/114 (21%)	胆嚢ポリープ	11/77 (14%)
低 HDL-C 血症	57/114 (50%)	乳癌	5/69 (7%)
心・血管系疾患		甲状腺乳頭癌	6/114 (5%)
高血圧症	45/105 (43%)	甲状腺結節	23/114 (20%)
大動脈閉鎖不全症	6/105 (6%)	濾胞腺腫	6/114 (5%)
洞不全症候群	2/105 (2%)	AFTN	3/114 (3%)
脳出血	2/105 (2%)	腺種様甲状腺腫	67/114 (59%)

AFTN: autonomous functioning thyroid nodule (甲状腺機能性結節).

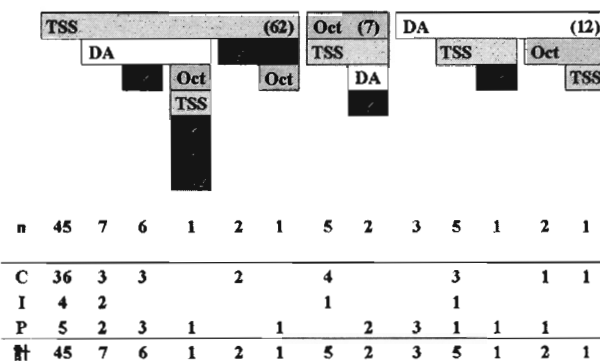


図 1 先端巨大症 Macroadenoma 81 例における治療成績

TSS: transphenoidal surgery, Oct: octreotide, DA: dopamine agonist,  $\gamma$ :  $\gamma$  ナイフ, Peg: pegvisomant, C: cured (治癒群), I: inadequately controlled (コントロール不十分群), P: poorly controlled (コントロール不良群).

## 1. 間脳下垂体腫瘍

当科外来では 1 日 120~140 人の内分泌患者を診察している。そのうちこの 10 年で視床下部-下垂体疾患 (間脳下垂体腫瘍) で入院した患者は約 1,008 例である。その内訳はホルモンを産生しない非機能性下垂体腺腫が一番多く 343 例、ホルモン産生腫瘍では多い順に成長ホルモン (GH)、プロラクチン (PRL)、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 (GnH) 産生腫瘍でそれぞれ 182, 146, 69, 11, 1 例である。その他ラトケ嚢胞、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫がそれぞれ 155, 62, 39 例である。

最終講義ではこの中から GH 産生腫瘍、PRL 産生腫瘍、ACTH 産生腫瘍と下垂体機能低下症、特に GH 分泌不全症について講演した。

## 2. GH 産生腫瘍 (先端巨大症)

主な症状および症候は手足の容積の増大、顔貌の変化、多汗、頭痛、糖・脂質代謝異常、高血圧などである。当科に初診して診断された本症 114 例の合併症を表 1 に示す<sup>1)</sup>。糖代謝障害、脂質異常症、高血圧症はそれぞれ 67, 52, 43% に認められた。大腸ポリープは 33% に、また大腸癌は 10 例 (9%) に認め、相対危険度は 20 倍と推定されている。本症による死亡は正常人に比し、1.3~2.7 倍高いと言われ、治療により GH が正常化すると死亡率も改善すると報告されている<sup>2)</sup>。

治療の第 1 選択は手術療法であるが、腫瘍が大きくて取りきれないものはその後内科的治療や放射線治療が行われる。内科的治療法として現在 3 種類の薬剤が使用されている。日本で一番はじめに使用可能となった薬剤はドパミン作動薬のプロモクリプチン (1979 年発売) であるが、現在ではソマトスタチンアナログであるサンドスタチン (1989 年発売) と GH レセプター拮抗薬のペグミソマント (2007 年発売) が主に使用されている。

過去 10 年間に当科を初診した先端巨大症 110 例 (男性 43 例、女性 67 例) の治療成績を述べる<sup>3)</sup>。1cm 以下のマイクロ腺腫 29 例の治療寛解率は 79% (23/29) である。1cm 以上のマクロ腺腫 81 例における治療成績を図 1 に示す。初期治療として手術 (TSS)、ソマトスタチンアナログ (Oct)、ドパミン作動薬 (DA) を選択した者はそれぞれ 62, 7, 12 例であった。しかし、マクロ腺腫の場合は引き続き他の治療法を加えて集学的治療が行われることが多いが、その結果、治癒寛解率は 65% となっている。腺腫が大きくなると治癒率が低下するのでなるべく小さい時期

表2 カベルゴリン治療を行った Prolactinoma 150 例の臨床像

	All (n = 150)	Group U (n = 60)	Group I (n = 64)	Group R (n = 26)
Sex	122 F/28 M	43 F/17 M	60 F/4 M	19 F/7 M
Age (yr)	33.4 ± 9.7	32.3 ± 9.1	33.4 ± 8.6	36.3 ± 12.9
Basal PRL (µg/liter) (range)	570 ± 141 (53-14,416)	1,065 ± 331 (78-14,416)	129 ± 15 (53-770)	515 ± 209 (80-5,024)
Microadenoma	93	33	52	8
Macroadenoma	57	27	12	18
Surgery	47	10	19	18
Radiotherapy	2	0	0	2

U : untreated, I : intolerant, R : resistant.

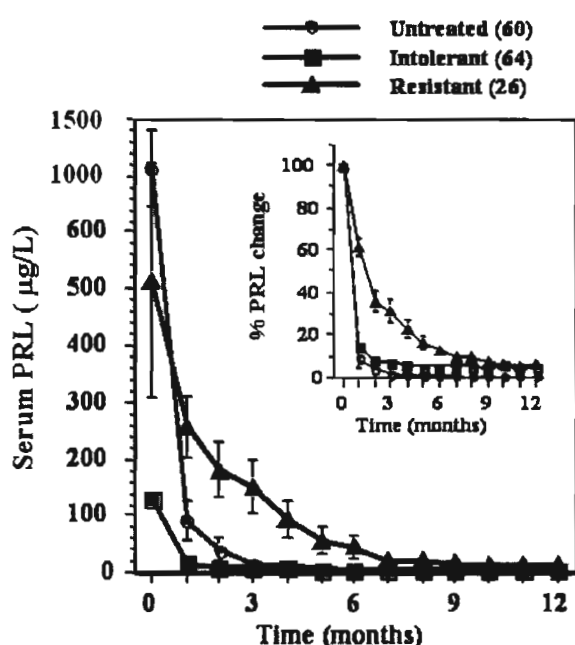


図2 カベルゴリン治療による PRL の経時的変化

に治療を開始することが大切である（早期発見・早期治療）。

今後の新しい内科的治療薬として1つは新しいソマトスタチンアナログでソマトスタチンレセプターのタイプ1, 3, 5に高い親和性を持つ製剤<sup>4)</sup> (SOM 230 : Parireotide), もう1つはソマトスタチンとドパミンのキメラ誘導体製剤<sup>5)</sup> (BIM23A760 : Dopastatin)が開発中である。これらが使用されるようになればGH産生腫瘍は手術なしで治療する可能性があり、大いに期待している。

### 3. PRL産生腫瘍（プロラクチノーマ）

主な症状は、腫瘍が小さい時は無月経、乳汁分泌、不妊、性欲低下であるが、腫瘍が大きくなると頭痛、視力・視野障害が出現してくる。治療の第一選択肢は内服薬による内科治療である。プロラクチノーマにはドパミン作動薬が有効で腫瘍の消失もみられ

る。ドパミン作動薬としてプロモクリプチン、テルグライド、カベルゴリンがあるが、現在は主としてカベルゴリンが使われている。この薬剤は長時間作用型であるので週に2回の内服で効果があり副作用もほとんどみられない。

当科でカベルゴリン治療を行ったプロラクチノーマ150例の治療成績<sup>6)</sup>を表2と図2に示す。症例の内訳はまだ治療を受けたことのない未治療例（Group U）、先発薬であるプロモクリプチンを使用した副作用のため充分量の薬が飲めなかった不耐用例（Group I）、プロモクリプチンで効果がなかった抵抗例（Group R）で、それぞれ60, 64, 26例である。これらの臨床所見を表2に示す。これらの症例にカベルゴリン（1錠0.25mg）を1日1回0.25~0.5mg、週2回内服から開始し、血中PRL値が正常化するまで2~4週毎に投与量を増加して治療した。各グループにおける血中PRLの平均値を経時的に図2に示す。各グループともカベルゴリン治療により血中PRL値は減少し、治療6ヵ月後には多くの症例でPRLの正常化がみられ、1年後には1例を除きすべての症例の血中PRL値は正常化した。PRLの正常化により患者の自覚症状や症候も改善した。特記すべきことは腫瘍も縮小し、腫瘍が消失する例もみられていることである。

今後の課題はカベルゴリン治療をいつ中止（終了）するか、またその後の再発の可能性である。これらに関してイタリアからの報告<sup>7)</sup>を紹介する。血中PRL値が正常化し、MRIで腫瘍が消失と判断して内服を中止した症例の30~40%が2~5年後に再発するものの残りの症例では再発を認めなかったとのことである。このようにプロラクチノーマは内科的治療のみで完全治療出来る時代に入ってきている。

### 4. ACTH産生腫瘍（Cushing病）

主な症状は満月様顔貌、中心性肥満、赤色皮膚線

表3 Cushing病23例にみられた合併症

高血圧症	74% (17例)
糖尿病	70% (16例)
骨粗鬆症	52% (12例)
脂質異常症	48% (11例)
月経異常 (n = 14)	43% (6例)
感染症	30% (7例)
精神症状	26% (6例)
胃潰瘍, 脳出血, 肥大型心筋症	各1例

表4 成人GHD症候群の臨床像

成人GHDの症候 → 成人GHD症候群	
1. 体組成の異常	循環血漿量低下, 体脂肪(内臓脂肪)増加, 除脂肪体重減少, 筋肉量低下, 骨塩量低下
2. 代謝障害	耐糖能異常, 脂質異常症, 高血圧, 骨粗鬆症, 動脈硬化症, NASH(非アルコール性脂肪肝炎)
3. QOL低下	体力・運動力低下, 情緒不安, エネルギー低下
4. 長期予後	心血管危険因子の増加(?)

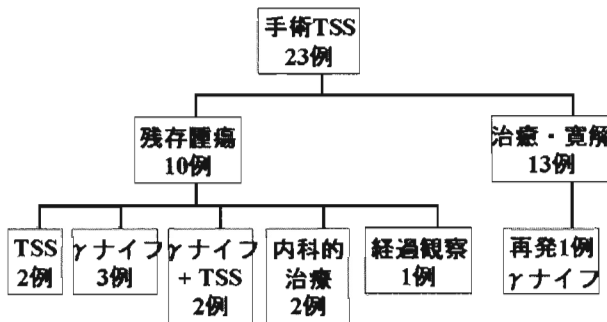


図3 新規に診断されたCushing病23例の治療

条, 高血圧, 糖代謝障害, 骨粗鬆症などである。当科初診にて診断された本症23例の合併症を表3に示す。高血圧症, 糖代謝障害, 骨粗鬆症, 脂質異常症はそれぞれ74, 70, 52, 48%に認めた。本症の死因となる合併症は心血管系疾患で, 心疾患による死亡が4倍と報告されている<sup>8)</sup>。

重症心不全の増悪を繰り返し他科で加療されていた症例が当科でCushing病と診断され, 手術, γナイフ, 内服治療でACTHが正常化した症例がある。この症例はその後心不全の増悪を繰り返し, 心臓では心筋細胞がすでに高度の心筋変性を起こし, 間質が線維化している所見であった。このようにCushing病も長い間治療されていないと心臓に不可逆的な心筋障害を来し, Cushing病治療後も心不全を繰り返すようになるので早期発見・早期治療が大切であると言える。

当科初診23例の本症の治療成績を図3に示す。治療の第一選択肢は手術(TSS)であり, 手術により13例が寛解と判断された。他の症例は再手術, γナイフ, 内科的薬物治療などの追加治療を受け, これら全ての症例は血中ACTHとコルチゾール(F)が正常範囲に入り良好にコントロールされている。

本症に使用出来る内科的治療薬は大きく分けて, コルチゾール合成阻害剤, ACTH分泌抑制剤, そしてグルココルチコイドレセプター拮抗薬に分けられ

る。これらに属するいくつかの薬剤があるが, 多くは未承認であったり効果が限定的で現在のところ本症に使用出来る良い内科的治療薬はない。新しい治療薬としてGH産生腫瘍のところで紹介したSOM230が開発中である<sup>9)</sup>。ACTH産生腫瘍もソマトスタチンレセプター1, 2, 5を発現しているのので, この薬剤が臨床的に効果を発揮するものとして期待している。

#### 5. 成人GH分泌不全症(aGHD: Adult GH Deficiency)

GHには成長作用と代謝作用がある。小児期にGHが欠乏すると身長が伸びないのでGH分泌不全症とわかりやすいが, 成人でGH分泌不全症となるといわゆる生活習慣病のような症状・症候が出てくるのでGH分泌不全症とは気づかれないことが多い。下垂体機能低下症の患者は欠損しているホルモンの補充療法を受けるが以前はGHの補充療法は行われていなかった。これらGH補充療法を受けていない下垂体機能低下症の患者の死亡率は一般人に比し約2倍多いと報告<sup>10)</sup>され, 主な死因は動脈硬化に基づく脳・心疾患である。成人GH分泌不全症の病態を成人GHD症群として表4に示す。

当科で診断した本症110例の合併症を表5に示す。脂質異常症・糖代謝障害・心血管障害はそれぞれ50, 20, 20%に認めた。また最近注Hされている病態に非アルコール性肝障害(NAFLD: Nonalcoholic Fatty Liver Disease)があるが本症の40%にみられた<sup>11)</sup>。当科で本症76例につき詳細に調べたところ血清肝酵素が正常値でも肝エコーを行うと68%(15/22)に異常がみられ, そのうちの40%(6/15)がNAFLDであった。また肝酵素の上昇している者では71%(24/34)に異常を認め, そのうちの75%(18/24)がNAFLDであった。5人に肝生検を行ったところ, 全例に非アルコール性脂肪肝炎

表5 成人GHD症候群110例にみられた合併症

	Total n (%)	COGHD n (%)	AOGHD n (%)
Abnormal lipid profile			
Total cholesterol	45/110 (41)	23/61 (38)	22/49 (45)
Triglyceride	27/62 (44)	12/21 (57)	15/41 (37)
HDL cholesterol	52/110 (47)	25/61 (41)	27/49 (55)
LDL cholesterol	53/62 (85)	17/21 (80)	36/41 (87)
Glucose metabolism			
IGT	14/110 (13)	8/61 (13)	6/49 (12)
DM	7/110 (6)	3/61 (5)	4/49 (8)
Cardiovascular disease			
Hypertension	14/110 (13)	3/61 (5)	11/49 (22)
IHD	10/110 (9)	3/61 (5)	7/49 (14)
Liver dysfunction	44/110 (40)	23/61 (38)	21/49 (43)

IHD: ischemic heart disease (虚血性心疾患).

(NASH: Nonalcoholic Steato Hepatitis) を認めた。NASH の患者に GH の補充療法を行ったところ、この肝所見は見事に改善され GH の補充療法の効果が明らかとなった。

本症の治療は不足している GH を補充投与することである。GH 補充により成人 GHD 症候群にみられた異常が改善する<sup>12)13)</sup>。すなわち体脂肪の減少、除脂肪体重の増加、骨密度・筋肉量の増加などによる体組成の改善、各種代謝障害の改善、運動能力・意欲の向上、そして QOL の改善である。

ここに複数の患者が話してくれた具体的な改善点を紹介する。

①筋力が回復し疲労感がなくなり仕事に対して意欲が出てきた。

②顔や体型が引き締まってしっかりしてきた。

③指先の冷え性が改善した。

④青あざの消失が早くなった。

⑤切り傷の治りが早くなった。

⑥髭を剃る回数が増えた。

⑦汗をかくようになった。

⑧風邪をひきにくくなった。

これは GH の作用の効果によるものと言える。1 つ 1 つは小さなことであるがこれらの患者にとっては大きな嬉しい出来事で QOL が大きく改善されたとのことである。

成長ホルモンの補充療法は毎日 GH 製剤を皮下注射で行っている。現在 1 週間に 1 回<sup>14)</sup>、あるいは 1 ヶ月に 1 回注射の製剤も開発中であるのでこれらが 1 日も早く使えるようになることを期待している。

## おわりに

最終講義にあたり、私の担当する内科学(第二)講座(内分泌内科)の臨床研究のほんの一部を紹介した。ホルモンは古典的な内分泌臓器から分泌されるのみならず、心臓、消化管、腎臓、肝臓、脂肪組織、胎盤や血管内皮細胞などからも分泌され全身に作用し、成長・発生、生殖機能、エネルギーの生成・利用・貯蔵、内部環境の維持(免疫応答など)に関与している。当科ではこれらホルモンに関する豊富な症例から問題点を見つけ患者さんに役立つ基礎的臨床研究を精力的に行い学会で発表してきた。今後も更にこれら研究を発展させ医学に貢献出来る成果をあげて下さることを期待する。

私は東京女子医科大学に 1963 年(昭和 38 年)に入学以来、今日に至るまで 47 年間の月日を過ごさせていただきました。この間多くの方々と巡り合い沢山のご支援をいただいたことに心から感謝しております。ありがとうございました。

(2010.3.6, 於弥生記念講堂)

## 文 献

- 1) Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N et al: The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J* 55: 67-71, 2008
- 2) Holdaway IM, Rajasoorya RC, Ganble GD: Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 667-674, 2004
- 3) 福田いずみ, 肥塚直美, 栗本真紀子ほか: 当科で経験した先端巨大症 110 例の臨床像と治療成績. 第 19 回日本間脳下垂体腫瘍学会プログラム・抄録集: 124, 2009

- 4) **van der Hoek J, de Herder WW, Feelders RA et al:** A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 638-645, 2004
- 5) **Jaquet P, Gunz G, Saveanu A et al:** Efficacy of chimeric molecules directed towards multiple somatostatin and dopamine receptors on inhibition of GH and prolactin secretion from GH-secreting pituitary adenomas classified as partially responsive to somatostatin analog therapy. *Eur J Endocrinol* **153**: 135-141, 2005
- 6) **Ono M, Miki N, Kawamata T et al:** Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 4721-4727, 2008
- 7) **Colao A, Di Sarno A, Landi ML et al:** Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* **349**: 2023-2033, 2003
- 8) **Etxabe J, Vazquez JA:** Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* **40**: 479-484, 1994
- 9) **Batista DL, Zhang X, Gejman R et al:** The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 4482-4488, 2006
- 10) **Rosen T, Bengtsson BA:** Premature mortality due to cardiovascular disease in hypo-pituitarism. *Lancet* **336**: 285-288, 1990
- 11) **Itoh E, Hizuka N, Fukuda I et al:** Metabolic disorders in adult growth hormone deficiency: A study of 110 patients at a single institute in Japan. *Endocr J* **53**: 539-545, 2006
- 12) **高野加寿恵:** 成人における成長ホルモンの大切な役割. *医事新報* **4189**: 1-9, 2004
- 13) **高野加寿恵:** 成長ホルモン (GH) の代謝作用—成人 GH 分泌不全症の臨床—. *日本内科学会雑誌* **93**: 294-299, 2004
- 14) **Bidlingmaier M, Kim J, Savoy C et al:** Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new sustained-release growth hormone (GH), LB 03002, versus daily GH in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 2926-2930, 2006



高野 加寿恵 教授

## 略 歴

- 昭和44年 3月 東京女子医科大学卒業  
 昭和48年 3月 東京女子医科大学大学院博士課程修了  
 昭和48年 4月 東京女子医科大学 第2内科学教室 助手  
 昭和48年 9月 スウェーデン, カロリンスカ研究所 客員研究員  
 昭和50年 9月 東京女子医科大学 第2内科学教室 助手  
 昭和54年 8月 同 講師  
 昭和56年 11月 同 助教授  
 平成6年 3月 同 教授  
 平成11年 4月 同 主任教授  
 平成15年 4月 東京女子医科大学 理事  
 平成16年 4月 東京女子医科大学 健康保健組合 理事長  
 平成17年 4月 東京女子医科大学病院 副院長

## 賞 罰

- 昭和39年 3月 キャンベル・松山賞受賞  
 昭和40年 3月 キャンベル・松山賞受賞  
 昭和51年 5月 吉岡研究奨励賞受賞  
 昭和53年 10月 日本医師会学術研究奨励賞受賞  
 昭和56年 5月 日本女医会学術研究奨励賞受賞  
 昭和56年 5月 日本内分泌学会学術研究奨励賞受賞  
 昭和59年 1月 医学研究振興財団研究奨励賞受賞  
 昭和60年 5月 岡本系枝学術研究奨励賞受賞(至誠会)  
 昭和63年 3月 ノルディスク成長ホルモン研究奨励賞受賞

## 資格免許

- 昭和44年 5月 医師免許取得(登録番号 202606)  
 昭和48年 3月 医学博士学位取得  
 昭和50年 9月 スウェーデン国医学博士学位取得  
 昭和63年 10月 日本内科学会認定内科医(認定番号 50211号)  
 昭和63年 12月 外国人医師等臨床修練指導医(認定番号 525号)  
 平成3年 4月 日本内分泌学会専門医(認定番号 1910218号)  
 平成5年 4月 内科専門医制度研修指導医  
 平成10年 1月 日本医師会認定産業医(登録番号 9702456)

## 所属学会

- |            |              |
|------------|--------------|
| 日本内科学会     | 日本糖尿病学会      |
| 日本内分泌学会    | 東京女子医大会      |
| 米国内分泌学会    | 日本女医会        |
| 日本甲状腺学会    | 日本神経内分泌学会    |
| 日本小児科学会    | 日本心血管内分泌代謝学会 |
| 日本内分泌学会    |              |
| 生殖内分泌分科会   | 日本医学教育学会     |
| 日本内分泌病理研究会 | 日本間脳下垂体腫瘍学会  |