

エキスパートの奥義伝授

内分泌疾患診療 実践ガイドブック

奈良県立医科大学糖尿病・内分泌内科学講座教授

高橋 裕 編

日本医事新報社

2.3. 先端巨大症

クリニカルパール

- ① 特徴的な先端巨大症様顔貌 (図1), 大きな手足を見逃さない。
- ② インスリン抵抗性の強い糖尿病, 治療抵抗性高血圧患者, 睡眠時無呼吸症候群, 手根管症候群をみたときには鑑別疾患に挙げる。
- ③ 診断には, まず成長ホルモン (GH), インスリン様成長因子 I (IGF-I) (年齢, 性別ごとの正常値を確認する) を測定する。
- ④ 確定診断には75g経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT), 下垂体造影MRIを施行する。

ピットフォール

- ① 特徴がわかりにくい非典型例が増加しているため, 積極的に疑う。
- ② コントロール不良の糖尿病を合併している場合には, 無理にOGTTをする必要はない。ただし, IGF-I値は高血糖の影響で低値を示しうることを念頭に置く。
- ③ empty sella症候群を合併し腫瘍がわかりにくい場合や, 稀に下垂体過形成〔異所性の成長ホルモン放出ホルモン (growth hormone releasing hormone ; GHRH) 産生腫瘍に伴う〕を認めることがある。
- ④ 手術は必ず経験豊富な脳神経外科医に依頼する。

病態を知って「気づき」を得よう

① 先端巨大症とは

先端巨大症は, 成長ホルモン (growth hormone ; GH) とそれによるインスリン様成長因子 I (insulin-like growth factor I ; IGF-I) の分泌過剰により, 先端巨大症様顔貌 (図1) および種々の合併症, 生命予後の悪化をきたす疾患である。骨端線閉鎖前に発症した場合には下垂体性巨人症となり, 閉鎖後には先端巨大症となる。先端巨大症の98%は下垂体GH細胞神経内分泌腫瘍 (GH産生下垂体腺腫) によって引き起こされるが, ごく稀に異所性

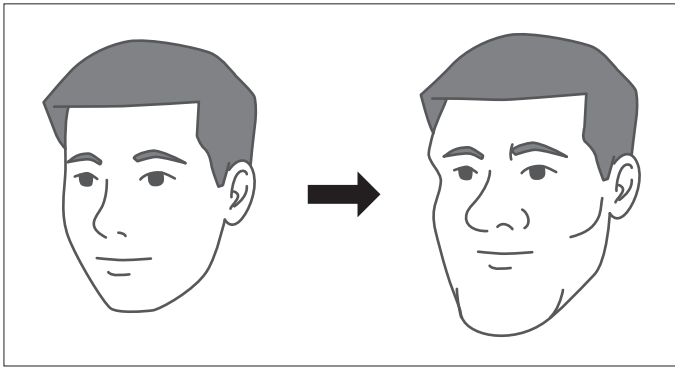


図1 先端巨大症様顔貌

眉弓部の膨隆，鼻・口唇の肥大，下顎の突出などが特徴としてみられる。

GH産生腫瘍，異所性GHRH産生腫瘍がある。

2 発症機序

散発性下垂体GH細胞神経内分泌腫瘍の30~50%は，体細胞における G_s 蛋白質 α サブユニット(G_s protein α subunit; $G_s \alpha$) (*GNAS*)の持続型活性化変異による。稀に家族性下垂体GH細胞神経内分泌腫瘍の原因として，多発性内分泌腫瘍症1型(multiple endocrine neoplasia type 1; MEN1) (*MEN1*)やCarney complex (*PRKARIA*)，McCune-Albright症候群(*GNAS*のモザイク変異)に合併したものの，アリール炭化水素受容体相互作用蛋白(aryl hydrocarbon receptor-interacting protein; *AIP*)の変異によるものなどがあり，一般的に若年性，大きな浸潤性腫瘍が多く，治療抵抗性を呈しやすい¹⁾。

3 疫学

有病率について欧米では3.8~8.0/10万人，男女比は1:1，診断時平均年齢42.7歳という報告がある。わが国では令和2年度の指定難病(下垂体性成長ホルモン分泌亢進症)としての登録者数は4,613人であり3.7/10万人の有病率となるが，非登録者や未診断の潜在的な症例を含めると，さらに多いと推測される。

IGF- Iが高値の場合の標準化死亡率は2.5倍であり，IGF- Iを正常化することによって正常者と同等まで改善する。死因は心血管疾患が多く，呼吸器疾患，脳血管疾患が続く。20%に糖尿病を合併し，その場合の死亡率は2.5倍になる。高血圧は半数に合併し，予後の悪化に関連している。そのため治療に際しては，GH/IGF- Iの正常化とともに糖尿病，高血圧などに対する適切な薬物療法が重要となる²⁾。

診断のきっかけを見逃すな

① 症状・合併症

先端巨大症の症状にはGH、IGF- I 過剰によって生じるものと、下垂体腫瘍による局所症状(頭痛, 視力・視野障害, 下垂体機能低下症)がある。特に手足の容積の増大, 先端巨大症様顔貌(眉弓部の膨隆, 鼻・口唇の肥大, 下顎の突出, 咬合不全, 巨大舌)(図1)を見逃してはならない。そのほか, ホルモン過剰に関連して, 全身倦怠感, 発汗過多, 靴や指輪のサイズの変化(サイズが上がる), 睡眠時無呼吸症候群, 鼻声, 変形性関節症, 手根管症候群, 女性の場合は月経異常の有無を確認する。また, 高血圧, 耐糖能異常, 糖尿病, 脂質異常を高率に合併する。悪性腫瘍については, 特に大腸癌, 甲状腺癌に注意が必要である。

② 診断のきっかけ

一般診療において, 睡眠時無呼吸症候群, 手根管症候群では必ず鑑別疾患に挙げ, 特徴的な顔貌(図1)の有無に注意することが重要である。最近では, インターネットなどで調べて患者自身が顔貌の変化に気づいて受診することもある。一方, 様々な診療科を受診しているにもかかわらず, 顔貌に気づかれず診断までに4~10年かかる場合もある。先端巨大症様顔貌は本人, 家族も自覚していないことが多く, 著明でない場合は過去の写真と比較する³⁾。

検査をどう組み立てるか? ~検査結果判断のコツ

① GH, IGF- I 値評価の注意点

一般検査では血清P上昇, 経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test; OGTT)では74%にインスリン抵抗性, 耐糖能異常を認める。OGTTによって血中GH値が正常(0.4ng/mL未満)に抑制されないことは, GH自律的分泌の存在を示唆する。ただし, コントロール不良の糖尿病を合併している場合には無理にOGTTをする必要はない。GH分泌過剰は, 年齢・性別ごとの正常値と比較した血中IGF- I 値の上昇(SDスコア)によって判断する。ただし, 栄養状態が悪い, あるいはコントロール不良の糖尿病を合併している場合には, IGF- I 値が上昇していないことがあるため注意する。

2 検査所見

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (thyrotropin-releasing hormone ; TRH) や黄体化ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone ; LH-RH) 刺激でGHが増加(奇異性上昇)することや、プロモクリプチンなどのドパミン作動薬で増加しないことがある。30%の症例では、高プロラクチン血症を呈する。50%で中枢性性腺機能低下症を呈し、20%で中枢性甲状腺機能低下症、副腎機能低下症をきたす。

下垂体造影MRI(またはCT)で下垂体腫瘍の所見を認める(図2)。一般に腫瘍組織は正常下垂体組織に比べてガドリニウム造影効果が乏しい。70%はマクロ腫瘍であり、稀に蝶形骨洞や傍咽頭の異所性下垂体に発生したもの、empty sella症候群の合併や下垂体過形成(異所性GHRH(growth hormone releasing hormone)産生腫瘍に伴う)を認めることがある。頭蓋骨の単純X線ではトルコ鞍・前頭洞の拡大を認め、手足の単純X線では手指末節骨の花キャベツ様変形、ヒールパッド肥厚(22mm以上)を認める。

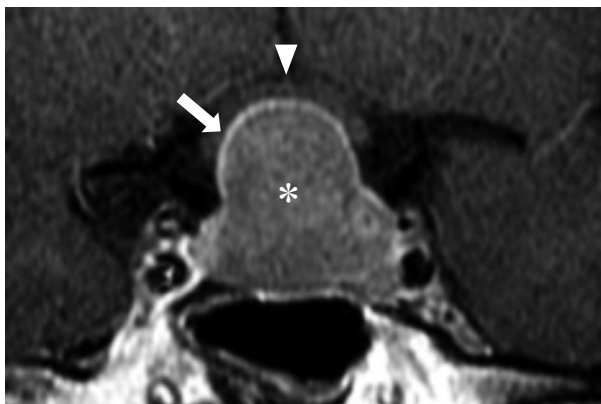


図2 GH産生下垂体腫瘍のMRI

T1WI画像(ガドリニウム造影)。

中央の造影不良域が腫瘍で、だるま様に鞍上部に進展している(*)。腫瘍の左側の一部は海綿静脈洞に浸潤を認める。視交叉が上部に圧排されており、両耳側半盲を認めた(矢頭)。上部で白く造影されている“饅頭の皮”のように見える部分が圧排された正常下垂体である(矢印)。

ガイドラインの要点

1 診断

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班による先端巨大症の診断と治療の手引きが、2023年に改訂された⁴⁾。まずは顔貌や症状から疑うことが重要であり、GH、IGF- I 値を測定し、IGF- I 値が2SDを超える場合にはOGTTを行う。GH/IGF- I 過剰が証明されれば、下垂体造影MRIを行う。

2 症候性を疑う場合

稀な原因として異所性GH産生腫瘍(下垂体は萎縮)、異所性GHRH産生腫瘍(下垂体は

過形成によって均一に腫大)がある。家族性下垂体GH細胞神経内分泌腫瘍の原因として、MEN1では副甲状腺機能亢進症，隣神経内分泌腫瘍を，carney complexでは皮膚色素沈着，粘液腫（心臓，皮膚，乳房など），原発性色素沈着性結節性副腎皮質病変（primary pigmented nodular adrenocortical disease；PPNAD），大細胞石灰化セトリ細胞腫瘍などを，McCune-Albright症候群では思春期早発症，cafe-au-lait（カフェオレ）色素斑，骨の線維性骨異形成を合併する。

3 病理診断の要点

下垂体GH細胞神経内分泌腫瘍は，サイトケラチン染色（CAM5.2）によってdensely granulated tumors（DG）とsparsely granulated somatotroph tumors（SG）に分類され，より高齢で発症し進展の遅いDGが30%，若年に発症し進展が早く浸潤性で，第1世代ソマトスタチンアナログ（SSA）に反応性の悪いSGが30%を占める。MRI T2WIで側頭葉灰白質と比較して低信号であればDGと診断できるため，術前の判断が可能である。

専門医への紹介のタイミングを見誤らないために

先端巨大症を示唆する生化学所見にもかかわらず，明らかな腫瘍が見つからないとき，家族性や症候性が疑われるとき，下垂体腫瘍の経験豊富な脳外科医がいないとき，SSAでコントロールが得られないとき，合併症のコントロールが困難なときなどは，専門医への紹介を検討する。

知っておきたいプロの治療戦略

1 治療の目的

治療の目的は，GH分泌過剰に起因する症候の是正と合併症の罹病率減少を図り，死亡率を一般人口の平均まで引き上げるとともに，腫瘍周辺正常組織の障害を軽減することである。

2 治療の第一選択：経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術（TSS）

治療法には，手術，薬物療法，放射線療法があるが，いずれの治療でもIGF-Iの正常化をめざすことが最も重要であり，第一選択は経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術（transsphenoidal

surgery ; TSS)となる。術前SSA投与により腫瘍縮小を認めることがあり、重症の心不全、高血圧、睡眠時無呼吸症候群を合併している場合にも、周術期リスク軽減のために術前薬物療法が考慮される。また、Knosp grade 4のように全摘が期待できない腫瘍の場合にはprimary medical therapy (薬物療法による治療)も考慮する。

3 薬物療法

(1) 第1世代ソマトスタチンアナログ (SSA)、カベルゴリンの使い方

薬物療法の中心は第1世代SSA (オクトレオチド、ランレオチド)であり、可能であればオクトレオチド皮下注製剤によって効果および安全性をチェックした後、オクトレオチド徐放性製剤(4週間に1回、10~40mg)を投与する。ランレオチド酢酸塩徐放性製剤(4週間に1回、60~120mg)にも同等の効果があり、17~35%でIGF- Iの正常化を認める。IGF- I上昇が軽度の場合、ドパミン作動薬としてカベルゴリン(ただし、保険適用は高プロラクチン血性下垂体腺腫、外科的処置を必要としない場合に限る)が用いられるが、1回1mgを週に1~2回、就寝前に経口投与する。軽症例の30%でIGF- Iが正常化する。

(2) GH受容体拮抗薬・第2世代SSAの使い方

これらでコントロールが不十分な場合には、GH受容体拮抗薬(GH receptor antagonist ; GHRA)、第2世代SSAであるパシレオチドパモ酸塩徐放性製剤(4週間に1回、20~60mg)について考慮する。GHRAのペグビソマントは、1日1回10~30mgを皮下注射するが、63%でIGF- Iが正常化する。なお、血中GH値は治療指標にならないため注意する。単剤で効果が不十分な場合には、SSAとGHRAの併用(その場合、GHRAは週2回程度の投与で効果を認める場合が多い)、SSAとドパミン作動薬の併用療法も可能である。

(3) 注意が必要な副作用

副作用として、SSAでは下痢・白色便などの消化器症状、稀にイレウス、徐脈に注意する。パシレオチドのIGF- I低下効果は第1世代SSAより高く(36~55%で正常化)、第1世代SSA抵抗性を示すSGで効果を示すが、70%で耐糖能が悪化するため投与開始日より血糖をモニターし、適切に治療を行う。GHRAでは、肝障害、lipohypertrophy(脂肪肥大)の副作用に、カベルゴリンでは衝動制御障害や、週2.5mg以上使用する場合には心臓弁膜症(心エコーでモニター)に注意が必要である。

4 様々な症例への対応

手術後コントロール不良で上記の薬物療法の効果が十分ではない場合、残存腫瘍が明らかで摘出可能であれば再手術も検討する。また、それでもコントロール困難な場合には定

位的放射線治療(ガンマナイフ, サイバーナイフ)を検討するが, 長期的に下垂体機能低下症の合併に注意が必要である。また, 非常にaggressiveな腫瘍の場合にテモゾロミド(保険未承認)が使われることがある。

下垂体前葉機能低下症や中枢性尿崩症を伴う場合には, 適切な補充療法を行う。副腎皮質ホルモンの過剰な補充は予後の悪化と関連しているため, 注意が必要である。また, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症, 心疾患, 変形性関節症, 睡眠時無呼吸症候群, 悪性腫瘍(甲状腺癌, 大腸癌)などの合併症を十分評価し適切に治療, フォローする。なお, 薬物療法は高価なものが多いため, 治療前にGH分泌過剰症として指定難病に申請する必要がある。

患者指導のコツ

手術で寛解治癒すれば問題ないが, 多くは術後薬物療法を必要とする。適切な薬物療法によって多くの場合は治療可能であること, 長期的な治療の継続が重要であることを患者に十分説明する。

非専門医からのQ & A~専門医に聞きたいこと

Q1: GHが高値なのにIGF- Iが低値のときにはどう考える?

A1: 低栄養, 痩せの際に適応的反応としてGH高値, IGF- I低値場合があります。低栄養, 痩せがあるかどうかを鑑別のポイントになります。

Q2: 近くに下垂体手術のエキスパートがいません。

A2: 下垂体手術のエキスパートかそうでないかによって手術の寛解率, 周術期の合併症の割合は明らかに異なります。手術で腫瘍が残存すると患者は一生薬物療法が必要となります。たとえ遠くてもエキスパートに依頼するべきです。

2.4. 高プロラクチン血症

クリニカルパール

- ① プロラクチノーマ〔プロラクチン (PRL) 産生腫瘍〕と、薬剤性などほかの原因から高プロラクチン血症をきたす病態との鑑別が重要である。
- ② プロラクチノーマの治療の第一選択はドパミン作動薬による薬物療法であるが、ドパミン作動薬に関しては衝動制御障害，中でもカベルゴリンに関しては長期投与における心臓弁膜症に注意する。

ピットフォール

- ① 男性の場合，インポテンス，性欲低下が存在しても過小評価されることで診断が遅れ，下垂体腫瘍による症状である頭痛，視力視野障害により発見されることが多い。
- ② 過剰量のプロラクチンが，添加した抗体の結合能を妨げ，見かけ上プロラクチン値が低くなるフック効果に注意する。

病態を知って「気づき」を得よう

① PRLとその分泌調節

PRLは199個のアミノ酸からなる分子量23kDaのペプチドホルモンであり，主な生理作用は乳腺発育と乳汁産生である。その分泌は通常，視床下部から分泌されるドパミンにより抑制されている¹⁾。

② 高プロラクチン血症の原因と病態

高プロラクチン血症の原因を表1に示す²⁾。その病態は，高プロラクチン血症により視床下部のキスペプチン分泌が減少，ゴナドトロピン放出ホルモンニューロンからのゴナドトロピン放出ホルモンの脈動性分泌が抑制されるものである³⁾。このため女性では月経不