

[症例報告]

オクトレオチドLong Acting Release(LAR)投与により下垂体腫瘍が著明に縮小し治癒切除し得た先端巨大症の1例

新生 忠司^{1,2*}, 岡田 洋右², 上村 芙美², 西澤 茂³, 田中 良哉²

¹独立行政法人 労働者健康安全機構 九州労災病院 門司メディカルセンター 内科

²産業医科大学 医学部 第1内科学講座

³産業医科大学 医学部 脳神経外科学教室

要 旨：症例は54歳女性。43歳より両手指腫脹, 49歳より足底の肥大, 顔貌変化, 滑舌不良を自覚し先端巨大症の精査目的にて入院となる。眉弓部膨隆, 下顎突出, 鼻翼と口唇の肥大, 手足の容積増大, 巨大舌の所見があり, growth hormone (GH) 39.8 ng/ml, insulin like growth factor-1 (IGF-1) 717 ng/ml, 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) でGH 22.9 ng/mlと抑制なし。X線検査で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形, 足底部軟部組織厚増大, トルコ鞍前後径拡大を認め, magnetic resonance imaging (MRI)で鞍上部の右側へ進展し海綿静脈洞浸潤を伴う21×17 mmの腫瘍を認めた。これらの所見からGH分泌過剰, IGF-1高値, 75 g OGTTでGH抑制がなく, 下垂体腫瘍を認め先端巨大症と診断した。腫瘍縮小効果を期待しオクトレオチド long acting release (Oct-LAR) 20 mg/4wの投与を開始した。3回投与後GH 2.19 ng/ml (75 g OGTTのGH 1.69 ng/ml), IGF-1 370 ng/mlへ低下し, IGF-1 205 ng/mlと治癒基準を満たした。今回Oct-LAR投与により, GHおよびIGF-1低下に加え, 腫瘍縮小および海綿静脈洞浸潤の消失を認め, 安全に手術可能な状態となり内視鏡下経鼻の下垂体腫瘍摘出術を行い, 術後合併症もなく経過した症例を経験した。先端巨大症の治療は手術療法が第一選択だが, Oct-LARの術前投与を行うことで治癒切除可能となり, 先端巨大症の治療成績が改善する可能性がある。

キーワード：先端巨大症, オクトレオチドLAR, 下垂体腫瘍。

(2017年4月20日 受付, 2017年8月16日 受理)

はじめに

先端巨大症の治療は通常, 手術療法が第一選択であるとされている[1-2], 外科治療に続く治療として放射線治療が使われているが, その副作用のために使用症例数は減ってきている[3]。薬物療法には, Oct-LARなどのソマトスタチン製剤(SRL)やカベルゴリンなどのドーパミンアゴニストなどがあるが, Oct-LARはGH分泌を抑制し, もっとも活発に研究され使用されている[4]。

オクトレオチド long acting release (Oct-LAR)は, growth hormone(GH), insulin like growth factor-1 (IGF-1)の血中濃度を低下させ, 腫瘍縮小効果が報告されている[5]。

Oct-LARを12ヶ月間投与した10名の患者にて, GHやIGF-1を減少するだけでなく, 約60%の症例で腫瘍sizeを減少させたとの報告があり[4], メタ解析でもOct-LARが先端巨大症症例の半分以上に有効であるとの報告もある[6]。今回Oct-LAR投与により, GHおよびIGF-1低下に加え, 腫瘍縮小および海綿静脈洞浸潤の消失を認め, 安全に手術可能な状態となり術後合併症なく経過した先端巨大症の症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：54歳, 女性。

*対応著者：新生 忠司, 独立行政法人 労働者健康安全機構 九州労災病院 門司メディカルセンター 内科, 〒801-8502 北九州市門司区東港町3-1, Tel: +81-93-331-3461, Fax: +81-93-332-7234, E-mail: t-arao@med.uoeh-u.ac.jp

主 訴: 顔貌の変化, 手指の腫大.

現病歴: 43歳頃から両手指腫脹や発汗過多を自覚. 49歳頃から靴や指輪のサイズが大きくなり, 顔貌変化, 滑舌不良, 変声, 夜間の鼾を指摘されるようになった. X年10月, 友人から「先端巨大症ではないか」と指摘を受け, 当科を受診. 同年12月に精査目的で当科入院となった. 経過中に視野異常や頭痛の自覚はなかった.

既往歴: 54歳 胃潰瘍.

月経歴: 初経14歳, 閉経50歳.

家族歴: 姉 高血圧, 兄 胃癌, 内分泌疾患なし.

生活歴: 喫煙: なし, 飲酒: なし.

入院時現症: 身長160 cm(若年時は158 cm), 体重54 kg, 体温36.0°C, 脈拍71回/分, 血圧115/74 mmHgであった. 顔面所見では, 鼻翼拡大, 口唇肥厚, 眉弓部膨隆, 前額突出, 下顎突出, 巨大舌を認めた. 頸部所見で甲状腺腫大あり(両側6×3 cm, 弾性軟). 胸部所見に呼吸音・心音ともに異常なく, 乳汁分泌なし. 腹部所見は, 平坦・軟, 腸音正常, 圧痛なし, 腫瘤なし. 四肢に浮腫なし, 手足の容積増大あり. 足サイズは24.0 cm(若年時は23.0 cm).

入院時検査所見 (Table 1, Table 2A, Fig. 1A): GH 39.8 ng/ml, IGF-1 717 ng/ml, 75 g OGTTでGH 22.9 ng/mlと抑制なし. X線検査で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形, 足底部軟部組織増大, トルコ鞍前後径拡大を認め, magnetic resonance imaging (MRI) 検査で鞍上部へ右側進展し海綿静脈洞浸潤を伴う21×17 mmの腫瘤を認めた. 視交叉も上方へ軽度圧排, 下垂体柄は左側へ圧排され, 正常下垂体は腫瘤の左上方に認められた.

特徴的身体所見, GH分泌過剰, IGF-1高値, 75 g OGTTでGH分泌抑制がないこと, 下垂体腫瘍を認めることより先端巨大症と診断. また, Goldman 視野検査にて, 両外側上方の視野欠損を認めた.

入院後経過 (Table 2B, C, Fig. 1B): 腫瘍縮小効果を期待し Oct-LAR 20 mg/4週を開始. Oct-LAR 3回投与後GH 2.19 ng/ml (75 g OGTTのGH 1.69 ng/ml), IGF-1 370 ng/mlへ低下し, 腫瘍についても鞍上部の右側へ進展し海綿静脈洞浸潤を伴う21×17 mmの腫瘤が15×9 mmへと著明に縮小し, 海綿静脈洞浸潤も消失したことにより, 内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術を施行可能となった. 臨床経過は, オクレオチドLAR治療後, 術直前に視野検査を再度行い, 改善が認められた(両外側上方1/4視野欠損→異常なし).

下垂体腫瘍の病理所見は, pituitary adenoma (WHO grade Iの良性腫瘍). 術後8日目にはGH 0.29 ng/ml, IGF-1 205 ng/mlと治癒基準を満たしていた. 術後14

日のMRIでは, トルコ鞍内～鞍上部の腫瘍は縮小しており, その他の所見は蝶形骨洞に術後変化を認めている以外は変化なし(画像は示さず). 術後経過は鼻漏, 尿崩症の出現なく経過し, 手足の腫脹・巨大舌は次第に改善を認めており, 外来でも頭痛・発汗などの症状訴えは認めなかった. 本例では, 抗ソマトスタチンポリクローナル抗体を用いて下垂体腫瘍の免疫染色を行ったところ, ソマトスタチンそのものの発現は陰性であり, Oct-LARの効果については確認できた. しかし, 抗ソマトスタチン受容体抗体を用いてのソマトスタチン受容体の発現の確認までは行っていない.

Table 1. Laboratory data on admission of the 54-year-old woman with acromegaly

CBC		K	4.2 mEq/l
WBC	5500/mm ³	Cl	104 mEq/l
Neutro	57.1%	Ca	9.5 mg/dl
Lympho	36.7%	P	4.7 mg/dl
Eos	2.0%		
Baso	0.2%	Endocrinology	
Mono	4.0%	GH [†]	39.76 ng/ml
RBC	358×10 ³ /mm ³	IGF-1 [†]	717 ng/ml
Hb	10.3 g/dl		(76 ~ 211 mg/ml)*
Hct	33.0%	ACTH	25.0 pg/ml
Plt	35.2×10 ³ /mm ³	cortisol	6.5 μg/dl
		PRL	18.4 ng/ml
Chemistry		FPG	94 mg/dl
T-Bil	0.3 mg/dl	IRI	7.5 μIU/ml
AST	14 IU/l	HbA1c (NGSP)	5.6%
ALT	12 IU/l	TSH	0.56 μIU/ml
γ-GTP	12 IU/l	FT4	0.95 pg/ml
LDH	178 IU/l	anti-TPO Ab	(-)
ALP	404 IU/l	anti-TG Ab	(-)
BUN	11 mg/dl		
Cre	0.33 mg/dl		
Na	140 mEq/l		

[†]Data denote high levels of GH and IGF-1, *reference range, 54 year-old females, WBC: white blood cells, RBC: red blood cells, Hb: hemoglobin, Hct: hematocrit, Plt: platelet, T-bil: total bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: gamma glutamyl transpeptidase, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase, BUN: blood urea nitrogen, Cre: creatinine, Na: sodium, K: potassium, Cl: chlorine, Ca: calcium, P: phosphorus, GH: growth hormone, IGF-1: Insulin-like growth factors-1, ACTH: adrenocorticotropic hormone, PRL: prolactin, FPG: fasting plasma glucose, IRI: immunoreactive insulin, HbA1c: hemoglobin A1c, TSH: thyroid stimulating hormone, TRAb: TSH receptor antibodies, anti-TGAb: anti-thyroglobulin antibody, anti-TPOAb: anti-thyroid peroxidase antibody, Eos: eosinophils, Baso: basophils

Table 2. 75 g Oral Glucose Tolerance (OGTT)

		Time									
		0		30		60		90		120 (min)	
		PG	GH	PG	GH	PG	GH	PG	GH	PG	GH
A.	94	22.92	145	27.15	165	54.99	—	—	96	42.46	
B.	111	21.94	132	1.6694	166	2.200	196	2.942	206	3.720	
C.	96	0.288	170	0.354	157	0.661	128	0.660	125	3.720	

PG: plasma glucose (mg/dl), GH: growth hormone (mg/dl), A. On admission, there was excessive secretion of growth hormone. B. After Oct-LAR treatment, improvement of excessive growth hormone secretion was noted. C. After operation, GH bottom value was suppressed to normal range.

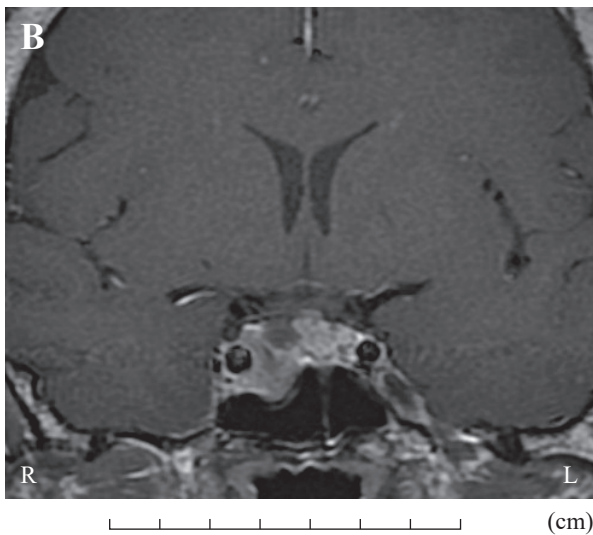
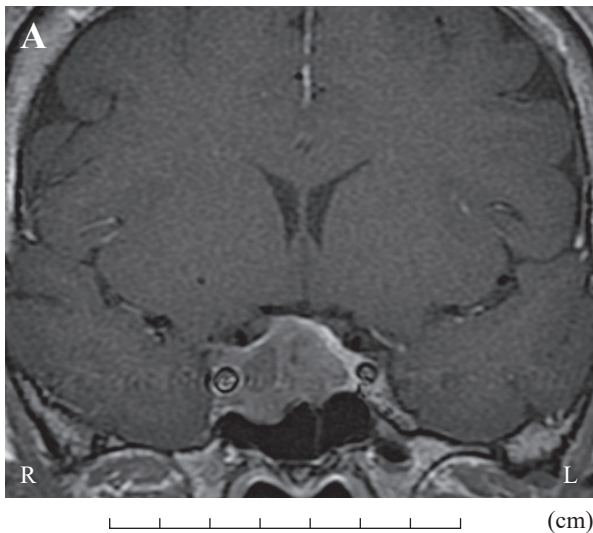


Fig.1. MRI of the head. A. Before Oct-LAR treatment. The tumor growing towards the right suprasellar region and invading the cavernous sinus, with pressure excretion of the optic chiasm. Size 21×17 mm. Knosp classification 3. B. After Oct-LAR treatment. Tumor size: 15×9 mm after three doses of Oct-LAR 20 mg; tumor shrunk to resectable size; cavernous sinus invasion disappeared: allowing to undergo surgical treatment.

考 察

SRL術前投与により術後のGHやIGF-1を正常化するという報告は散見されるが[7], 外科治療成績の向上や術後合併症が減少するという証拠は不十分とされている[8],

しかしながら, 今回, GH産生下垂体腫瘍と診断した際になぜOct-LAR投与治療を外科手術に先行させたのかについては, ①下垂体のmacroadenomaの経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術においては, 特に海綿静脈洞に浸潤した腫瘍は全摘出が不可能と言われており, その目的でOct-LARを投与し, 海綿静脈洞に浸潤を改善し手術が可能となったとの既報がある[9], ②Oct-LARの腫瘍sizeの縮小効果が優れていることに加え[10], ③Oct-LARを術前投与することにより, GHレベルも改善することでQOLを改善できるので[11], 良好な全身状態での手術が行える[12], などの利点が根拠としてあげられる.

本症例でも海綿静脈洞浸潤を認め, 切除治療は困難と考えられたために, SRLを術前投与した. 腫瘍の海綿静脈洞への浸潤の有無は, 術後寛解率の達成に大きく関わるため[13], 本症例のように術前化学療法により腫瘍が縮小し, 海綿静脈洞浸潤が消失すれば, 術後成績の向上が期待できると考えられる. Oct-LARはソマトスタチン受容体(SSTR) type 2または5に親和性が高い薬剤である. Oct-LARの効果は, ソマトスタチンレセプター(SSTR2または5)の発現と相関するとの既報があり[14], Oct-LAR投与で腫瘍縮小した症例にはSSTR2が高発現しているとの報告があった[15]. 本例ではソマトスタチン受容体の発現は確認できていないが, 著効した経過から考えて, SSTR type 2または5の発現の可能性も示唆された.

今回Oct-LAR術前投与により, GHおよびIGF-1低下に加え, 腫瘍縮小および, 先端巨大症の治療は手術療法が第一選択であるが手術で切除治療困難と予測される場合は, 術前Oct-LAR投与も選択肢にあげられる可能

性が示唆された。術前Oct-LAR投与による長期的な予後報告はまだまだなく症例の蓄積が望まれる。

結 語

Oct-LAR術前投与により, GHおよびIGF-1の低下に加え, 腫瘍縮小により海綿静脈洞浸潤の消失を認め, 安全に治癒切除が出来た先端巨大症の1例を経験した。Oct-LARの効果はソマトスタチンレセプターの発現と相関すると言われているが, 本例のように治癒切除可能となる症例も存在しており, 術前Oct-LAR投与により先端巨大症の治療成績が改善する可能性がある。

利 益 相 反

なし。

引 用 文 献

- Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F *et al* (2005): Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 153: 737-740
- Ezzat S (1992): Living with acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 753-760
- Eastman RC, Gorden P, Glatstein E & Roth J (1992): Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 693-712
- Feelders RA, Hofland LJ, van Aken MO, Neggers SJ, Lamberts SW, de Herder WW & van der Lely AJ (2009): Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. *Drugs* 69: 2207-2226
- Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L & Pagani G (2006): Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1397-1403
- Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I & Melmed S (2012): Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One* 7: e36411
- Wang JW, Li Y, Mao ZG, Hu B, Jiang XB, Song BB, Wang X, Zhu YH & Wang HJ (2014): Clinical applications of somatostatin analogs for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Patient Prefer Adherence* 8: 43-51
- Melmed S, Colao A, Barkan A *et al* (2009): Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1509-1517
- 松本知子, 吉原彩, 須江麻里子, 石川真由美, 久保木幸司, 廣井直樹, 芳野原 (2007): オクトレオチドLAR投与により腫瘍の縮小を認めた末端肥大症の1例. *医学と薬学* 58: 487-490
- Carlsen SM, Svartberg J, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Skeie S, Lund-Johansen M, Fougner SL & Bollerslev J (2011): POTA study group. Six-month preoperative octreotide treatment in unselected, de novo patients with acromegaly: effect on biochemistry, tumour volume, and postoperative cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74: 736-743
- 大月道夫, 齋藤洋一, 笠山宗正, 有田憲生, 岡本新悟, 佐藤文三 (2012): オクトレオチドLAR治療が先端巨大症患者のQOL・臨床症状に与える影響. *日本内分泌学会雑誌* 88(suppl): 37-38
- Yin J, Su CB, Xu ZQ, Yang Y, Ma WB, Tao W, Yang Z & Xia XW (2005): Effect of preoperative use of long-acting octreotide on growth hormone secreting pituitary adenoma and transsphenoidal surgery. *Chin Med Sci J* 20: 23-26
- 西岡宏, 福原紀章, 福井崇人, 堀口健太郎, 山田正三 (2013): GH産生下垂体腺腫における海綿静脈洞浸潤と外科治療成績. *日本内分泌学会雑誌* 89(suppl HPT): 55-57
- Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB & Fleseriu M (2013): Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary* 16: 490-498
- 永野秀和, 滝口朋子, 中山哲俊, 他 (2012): 機能性下垂体腫瘍におけるオクトレオチドの臨床効果とソマトスタチン受容体の発現解析. *日本内分泌学会雑誌* 88(suppl): 21-24

A Case of Acromegaly in which a Pituitary Gland Tumor was Reduced Significantly by Administering Octreotide Long Acting Release (LAR) and Could Be Removed Surgically

Tadashi ARAO^{1,2}, Yosuke OKADA², Fumi UEMURA², Shigeru NISHIZAWA³ and Yoshiya TANAKA²

¹ Department of Internal Medicine, Japan Labour Health and Safety Organization Kyushu Rosai Hospital, Moji Medical Center, Moji-ku, Kitakyushu 801-8502, Japan

² First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

³ Department of Neurosurgery, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Abstract : A 54-year-old woman was admitted to our hospital for detailed examination of acromegaly because she noticed bilateral hand and finger swelling at the age of 43 and plantar thickening, facial changes and unclear articulation at the age of 49. She had prominent brow ridges, mandibular protrusion, and enlargement of the hands, feet, nasal wings, lips and tongue. Her growth hormone (GH) level was 39.8 ng/ml, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level was 717 ng/ml, GH level was not suppressed (22.9 ng/ml) during a 75-g oral glucose tolerance test (OGTT). Radiography showed cauliflower-like enlargement of the distal phalanx of the fingers, thickening/enlargement of the plantar soft tissues, and increased antero-posterior diameter of the sella turcica. Magnetic resonance imaging showed a mass (21×17 mm) growing towards the right suprasellar region and invading the cavernous sinus. She was diagnosed with acromegaly based on the characteristic physical findings, GH excess, high IGF-1, lack of GH suppression during the 75-g OGTT, and the presence of a pituitary tumor. She was started on octreotide long acting release (Oct-LAR) 20 mg/4w for tumor shrinkage. After three doses, her GH and IGF-1 levels decreased to 2.19 ng/ml (1.69 during the 75-g OGTT) and 205 ng/ml, respectively, meeting cure criteria for acromegaly. In this case, a decrease in GH and IGF-1 levels, tumor shrinkage, and resolution of cavernous sinus invasion allowed the patient to undergo surgery with curative intent (the first-line treatment for acromegaly) without postoperative complications. Thus, preoperative Oct-LAR administration has the potential to improve treatment outcomes of acromegaly.

Key words: acromegaly, octreotide LAR, pituitary tumor.