

氏名	くろさき まさみち 黒崎 雅道
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第206号
学位授与年月日	平成17年 1月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Effectiveness of secondary transnasal surgery in GH-secreting pituitary macroadenomas (成長ホルモン産生大型下垂体腺腫における経鼻的再手術の有用性)
学位論文審査委員	(主査) 渡辺高志 (副査) 大浜栄作 重政千秋

## 学位論文の内容の要旨

成長ホルモン(GH)産生下垂体腺腫における経鼻的経蝶形骨洞腫瘍摘出術は、現在確立された治療方法としてよく知られている。しかしながら、再発あるいは再増大例に対しては薬物治療や放射線治療が選択されることも多く、外科的再手術の有用性に関しては不明である。今回、われわれは再発あるいは再増大した成長ホルモン産生大型下垂体腺腫における術中血中GH値測定を利用した経鼻的経蝶形骨洞手術の有用性について検討した。

### 方法

1990年から1999年までにドイツ連邦共和国ハンブルク大学医学部附属病院脳神経外科において経鼻的経蝶形骨洞腫瘍摘出術が施行されたGH産生下垂体腺腫のうち、再手術を行った大型腺腫22症例(再増大18例と再発4例)を対象とした。腫瘍の全摘出を目指すため、術中血中GH測定を行った。GHの半減期が約20分であることを考慮に入れて、腫瘍摘出前と摘出直後から20分毎に60分後まで採血を行い、血中GH濃度を測定し、以下の基準を満たしたものを腫瘍全摘と判断した。1)腫瘍摘出60分後の血中GH濃度が4.5 $\mu$ g/L以下になった場合。2)術前の血中GH濃度が40 $\mu$ g/L以上の例では、摘出直後と20分後の値を比較して、50%以上の減少がみられた場合。なお、血中GH濃度が有意な下降を示さなかった症例では、腫瘍摘出術を再開した。内分泌学的治癒基準は最新のコルチナ・コンセンサスで定められたもの(GH値が2.5 $\mu$ g/L未満、ブドウ糖負荷後のGH底値が1 $\mu$ g/L未満、インスリン様成長因子Iの正常化)を用いた。

## 結 果

22例の大型下垂体腺腫の最大径は11~46(20.2±8.5)mmで、術前のGH値は2.0~239.0(31.5±50.4)μg/Lであった。MRI所見上、全摘可能と判断された16例と海綿静脈洞に広範囲に浸潤がみられる全摘不能例6例とに分類して分析した結果、前者では16例中9例で術中の血中GH濃度が有意な下降を示し、後者では6例全例で有意な下降は認められなかった。全摘可能と考えられた16例中、血中GH濃度が有意な下降を示さなかった7例は、腫瘍摘出術を再開し、7例中4例において最終的に有意な下降が認められた。すなわち、22例中13例(59.1%)において術中の血中GH濃度の有意な下降が認められ、術後内分泌学的治癒が得られた。なお、手術に伴う重篤な合併症や死亡例はなく、その後4年以上の経過観察期間中に再発したものはなかった。

## 考 察

GH産生下垂体腺腫の再発あるいは再増大例においては、ソマトスタチン・アナログ製剤やドパミン作働薬を用いた薬物療法、または放射線療法(ガンマナイフなどの定位的放射線治療も含む)が行われることが多い。しかしながら、薬物療法では内分泌学的寛解が得にくく、放射線療法では寛解を得るまでに長期間を要し、副作用として下垂体機能低下症が生じやすいという欠点がある。一方、外科的再手術は成功例では、腫瘍摘出により内分泌学的寛解を早期に得ることが可能となるが、腫瘍と周囲組織との癒着が強く、両者の識別が困難な場合は、難渋することが多い。今回、このような症例における術中血中GH濃度測定を用いた再手術の有用性を検討した結果、MRI所見上全摘が可能と考えられた16例のうち4例では残存腫瘍の可能性が示唆され、再度摘出を試みることにより全摘が可能となった。すなわち、内分泌学的寛解率は56.3%(16例中9例)から81.3%(16例中13例)に改善した。また、MRI上全摘不能例においても術中血中GH測定を利用することにより、最大限の腫瘍の減圧を行うことができ、海綿静脈洞内の残存腫瘍に対して定位的放射線治療を有効に行うことが可能となった。

また、今回の検討では従来のもよりも厳しいコルチナ・コンセンサスにおける内分泌学的治癒基準を用いたが、術中の血中GH濃度が有意に下降した症例では術後も寛解が得られた。すなわち、術中GH測定は腫瘍摘出を有効に行うための目安になるだけでなく、その結果を利用することにより将来的な内分泌学的治癒を予測することができると考えられた。

## 結 論

GH産生大型下垂体腺腫の再発あるいは再増大例であっても、術中血中GH測定を行うことにより、外科的治療を効果的に行うことが可能となり、良好な治療成績を得ることができる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、GH 産生下垂体腺腫の再発、再増大 22 症例を対象として、術中血中 GH 測定を行うことによる再手術の有効性を検討したものである。その結果、MRI 所見上、全摘可能と判断された 16 例中 9 例で血中 GH 濃度の有意な下降が得られた。また、残りの 7 例では腫瘍摘出術を再開し、4 例において最終的に有意な下降が認められた。すなわち、16 例中 13 例 (81.3%) において術中の GH 血中濃度の有意な下降が認められ、術後も内分泌学的治癒が得られた。全摘不能の 6 例に関しても術中 GH 血中濃度測定を行うことにより、効果的に手術が行われた。よって、22 例において充分満足のいく結果が得られた。

本研究は、従来外科的再手術の有用性が不明であった GH 産生大型下垂体腺腫の再発、再増大例においても、術中血中 GH 測定を行うことにより、外科的治療を効果的に行うことが可能となり、良好な治療成績を得られることを明らかにしたものであり、明らかに学術の水準を高めたものと認める。