

〈脳神経外科速報 vol.32 no.3 e20223203c, 2022〉

非典型的な画像所見を呈した 無症候性下垂体腺腫が 長期経過観察後にクッシング病を 発症した一例

檜垣梨央¹⁾, 奥田智裕¹⁾, 米田玲子²⁾, 松角宏一郎¹⁾

1) 国家公務員共済組合連合会浜の町病院脳神経外科 〒810-0072 福岡県福岡市中央区長浜 3-3-1

2) 国家公務員共済組合連合会浜の町病院病理診断科

Key Slide

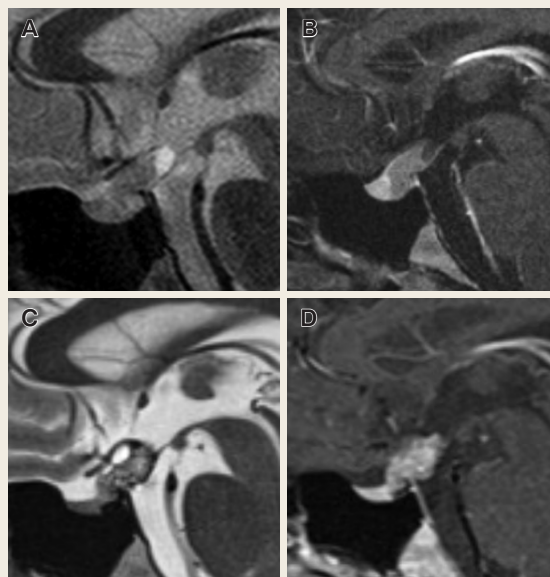


Fig.1 Initial (above) and preoperative (below) MRI images

A : T2-weighted MRI shows the tumor in the sellar-suprasellar region.

B : Postcontrast T1-weighted MRI shows the pituitary gland is compressed by the non-enhancing tumor.

C : T2-weighted MRI shows microbleeds within the tumor.

D : Postcontrast T1-weighted MRI shows the enhancing tumor and the atrophy of the pituitary gland.

A case of asymptomatic pituitary adenoma with atypical imaging findings developing Cushing's disease after long-term follow-up

Rio HIGAKI¹⁾, Tomohiro OKUDA¹⁾, Reiko YONEDA²⁾, Koichiro MATSUKADO¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Hamanomachi Hospital

2) Department of Pathology, Hamanomachi Hospital

Cushing's disease (CD) is a severe systemic disease associated with increased morbidity and mortality, thus it requires a prompt diagnosis and appropriate treatment. However, this remains a challenging task. Furthermore, there is a subgroup of cases with the ability to transform their clinical manifestation, which makes it more difficult to provide an accurate diagnosis and proper treatment. Here, we report a case of asymptomatic pituitary adenoma with atypical imaging findings developing Cushing's disease after long-term follow-up. A 30-year-old woman developed amenorrhea and experienced dramatic weight gain 6 years after she was diagnosed with asymptomatic pituitary tumor. Although her initial MRI findings demonstrated a non-enhancing tumor with a cystic lesion in the sellar-suprasellar region, an MRI upon admission demonstrated an enhancing tumor with microbleeds and atrophy of the pituitary gland. The serum ACTH and cortisol levels showed normal, whereas the other endocrinological evaluation indicated CD. In addition, she was diagnosed with central diabetes insipidus and no evidence of panhypopituitarism. She underwent

transsphenoidal surgery which revealed the tumor adhered to the pars tuberalis. We resected the tumor as much as possible to control cortisol excess and prevent panhypopituitarism, resulting in subtotal removal. Immunohistochemical stain showed the tumor cells were immunoreactive for ACTH, but not for other pituitary hormones. Therefore, she was diagnosed with CD deriving from the pars tuberalis. After the surgery, she underwent additional radiotherapy and medical therapy because the residual tumor caused cortisol excess. Two months after the radiotherapy the MRI demonstrated the tumor had shrunk, however the cortisol excess still remained, requiring control with medical therapy. Our case suggests that asymptomatic pituitary adenomas also require careful observation for a prompt diagnosis and appropriate treatment.

Key Words : Cushing's disease, corticotroph adenoma, pituitary, pars tuberalis, silent adenoma

(Received October 15, 2021; Accepted November 18, 2021)

Correspondence to Rio HIGAKI, M.D.,

Department of Neurosurgery, Hamanomachi Hospital 3-3-1 Nagahama, Chuo-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 810-0072, Japan

I. 緒 言

クッシング病は慢性的なコルチゾール過剰に伴う種々の全身性合併症を来し、十分な治療効果を得られなければ患者の QOL に重大な影響を及ぼすため、迅速な診断と治療介入を必要とする。しかしながら、その診断や治療に難渋する例もいまだに存在する。今回我々は、pars tuberalis を発生母地とする非典型的な画像所見を呈する無症候性下垂体腺腫が、6年という長期経過を経てクッシング病を発症した症例を経験したため報告する。

II. 症 例

患 者：30歳女性。

現病歴：2011年に頭痛精査の頭部MRIで鞍上部腫瘍を指摘され当科紹介となった。当科初診時、頭部MRIで下垂体茎に嚢胞形成を伴う腫瘍性病変を認めたが(Fig. 1A, B)、臨床的に異常所見はなく、内分泌学的にも血中ACTH値44.5 pg/mL(基準値：早朝7.2～63.3 pg/mL)、血中コルチゾール値19.5 μg/dL(基準値：早朝3.7～19.4 μg/dL)で、その他の下垂体前葉ホルモンを含め異常を認めなかったため保存的に経過観察の方針となった。その後5年間、臨床症状の出現なく、画像所見や内分泌学的所見にも変化を認めなかったが、2017年に無月経となり、その後の1年間で7 kgに及ぶ急激な体重増加と口渴、多飲、多尿を自覚するようになったため精査目的に当科入院となった。

入院時身体所見：身長152.5 cm、体重61.8 kg、BMI 26.6 kg/m²。中心性肥満、顔面ざ瘡、腹部赤紫色皮膚線条あり。

入院時神経所見：意識清明。対座法で視野障害なし。その他脳神経系に異常なし。

放射線学的所見：頭部MRIで下垂体茎背側に腫瘍内微小出血を伴った造影効果のある腫瘍性病変を認め、以前の頭部MRIと比較すると腫瘍は増大し、正常下垂体は萎縮していた(Fig. 1C, D)。

内分泌学的所見：早朝採血ではACTH値54.5 pg/mL、コルチゾール値16.1 μg/dLといずれも基準値内であったが、尿中遊離コルチゾール248 μg/day(基準値：4.3～176.0 μg/day)と高値で、0.5mgデキサメタゾン抑制試験では血中コルチゾール値17.4 μg/dLと抑制されず、深夜睡眠時の血中コルチゾール値は10.2 μg/dLと日内変動が消失していた。CRH試験では前値29.9 pg/mLに対してACTH頂値が148 pg/mLと著明に増加しており、8mgデキサメタゾン抑制試験では血中コルチゾール値2.20 μg/dLと有意に抑制された。以上の所見からクッシング病を疑い、

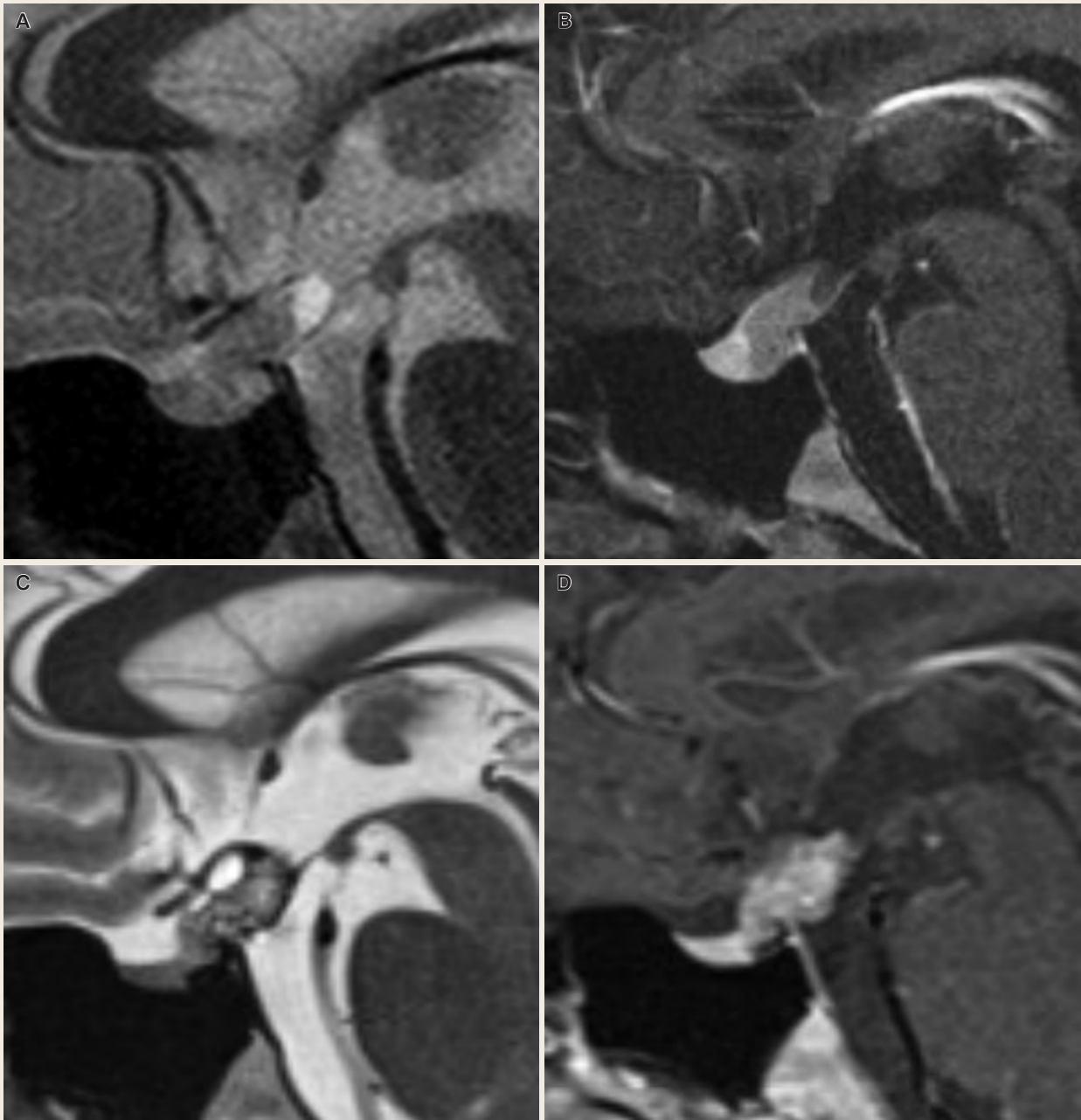


Fig. 1 Initial (above) and preoperative (below) MRI images

A : T2-weighted MRI shows the tumor in the sellar-suprasellar region.

B : Postcontrast T1-weighted MRI shows the pituitary gland is compressed by the non-enhancing tumor.

C : T2-weighted MRI shows microbleeds within the tumor.

D : Postcontrast T1-weighted MRI shows the enhancing tumor and the atrophy of the pituitary gland.

腫瘍摘出術の方針となった。中枢性尿崩症を合併していたが、その他の下垂体前葉ホルモン値は基準値内であった。

手術所見：経鼻経蝶形骨洞的にアプローチした。腫瘍は下垂体茎背側に強く癒着しており，腫瘍の発生母地と考えられた (Fig. 2A)。癒着部分を除いて腫瘍を亜全摘し，病理組織検査に提出した。

病理組織学的所見：HE 染色では好酸性の胞体に小型類円形の腫瘍細胞がシート状に増生しており (Fig. 2B)，免疫組織染色では多くの腫瘍細胞が ACTH 陽性を示し (Fig. 2C)，その他の下垂体前葉ホルモンは陰性であった。Ki-67 labeling index は 9.2%であった。

術後経過：残存腫瘍に対して摘出術の1カ月後に γ ナイフ照射を行い，持続する ACTH 分泌亢進に対して副腎皮質ホルモン合成阻害剤 (Metyrapone) の投与を開始した。 γ ナイフ照射2カ月後の頭部 MRI では残存腫瘍の縮小が確認されたが (Fig. 3)，

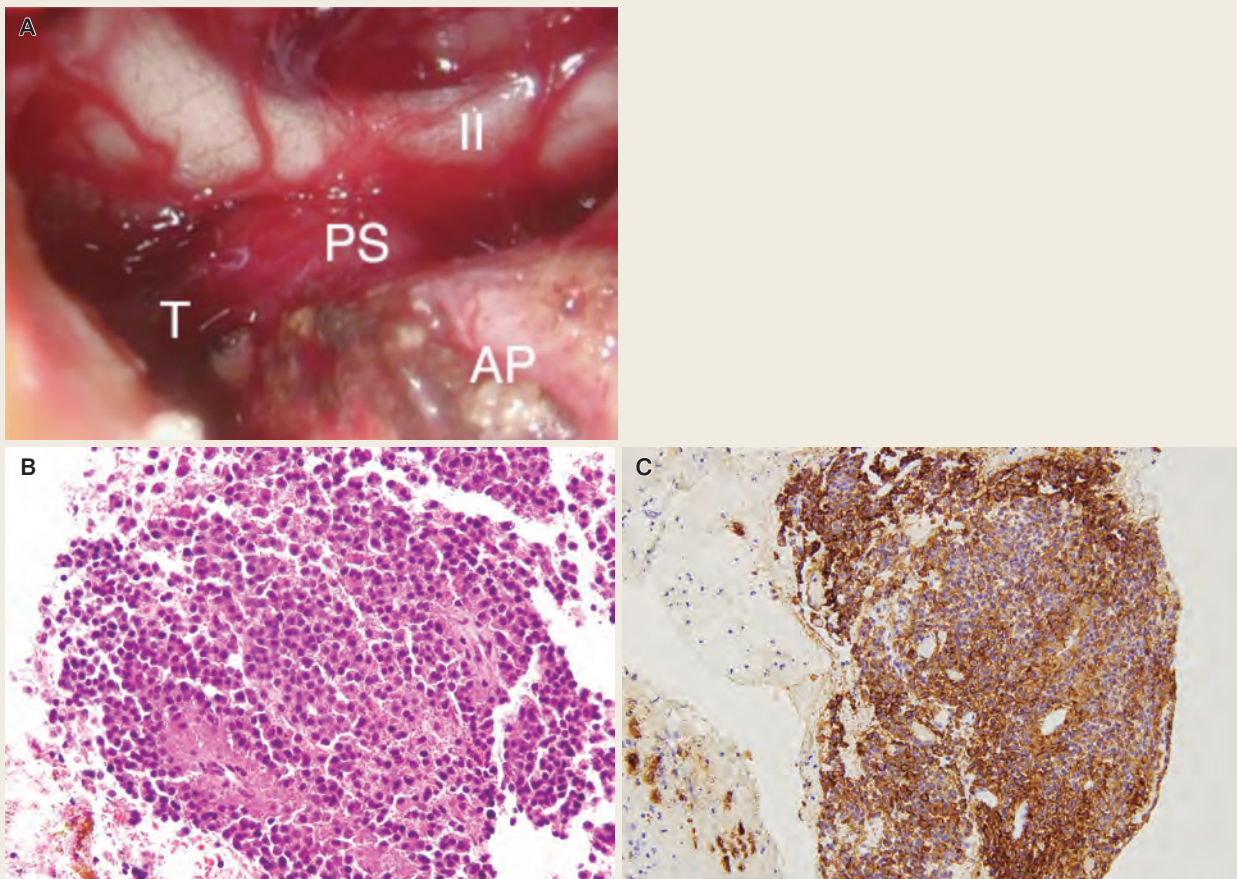


Fig. 2

A : Transsphenoidal surgery reveals the tumor adheres to the pars tuberalis.

B : Hematoxylin and Eosin stain ($\times 400$) shows sinusoidal-pattern, uniform and small-size cells with eosinophilic cytoplasm.

C : Immunohistochemical stain ($\times 100$) shows the tumor cells are intensely and diffusely immunoreactive for ACTH.

II : optic nerve, AP : anterior pituitary gland, PS : pituitary stalk, T : tumor.

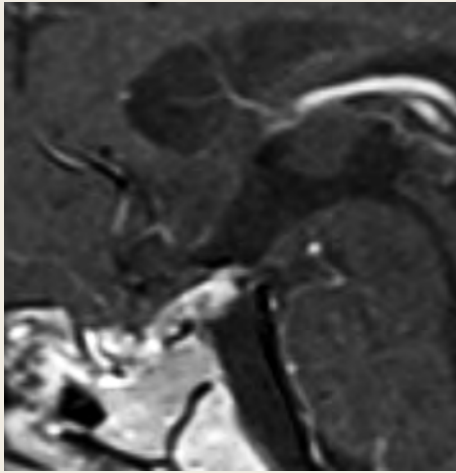


Fig. 3 Postcontrast T1-weighted MRI two months after the radiotherapy
MRI shows the residual tumor has shrunk.

ACTH 分泌亢進は持続したため、薬物治療を継続している。術後経過中にその他の下垂体前葉ホルモンの低下は認めていない。

III. 考 察

下垂体前葉は pars distalis, pars intermedia, pars tuberalis から構成されるが、本症例は手術所見から pars tuberalis を発生母地とし、長期経過観察中に無症候性からクッシング病を呈した稀な症例と考える。このような経過をたどるものの鑑別として、Silent corticotroph adenoma (SCA) が機能性へと変容した可能性、周期性または間欠性クッシング病の可能性、あるいはクッシング病を呈する macroadenoma の可能性が挙げられる。

まず SCA が機能性へと変容した可能性に関して、SCA はその特徴として内分泌学的には血中 ACTH 値の正常あるいは軽度高値、血中コルチゾール値の正常を示し¹⁾、頭部 MRI ではしばしば嚢胞形成や海綿静脈洞内への浸潤、腫瘍内出血を認めるとされる²⁾。また、SCA は機能性へと変容し得、過去の症例報告ではその期間には 1～15 年の幅があった³⁾。SCA は下垂体腺腫の 3～6% を占めるのみで^{4,5)}、さらに SCA がクッシング病に変容する頻度は SCA の 9% 以下⁶⁾ と非常に稀であるが、本症例の内分泌学的所見や画像所見、長期経過観察中に突然クッシング症状を呈したことを考慮すると、SCA が機能性へと変容した可能性は十分に考えられる。

次に周期性または間欠性クッシング病の可能性に関してだが、両者ともに血中コルチゾール値が高値の期間と正常あるいは低値の期間が存在し、臨床症状が変動することで診断される。また、症状発現時のデキサメタゾン抑制試験で血中コルチゾール値の奇異性上昇を認めることが多い。両者の違いは、周期性クッシング病の周期が 20 日以内のことが多く⁷⁾ (12 時間から最長 86 日間という報告がある⁸⁾)、一方で間欠性クッシング病の周期が長い場合には 5 年で 2 回や、短い場合には 3 カ月で 10 回など一定の傾向を示さない⁷⁾ ことにある。いずれにしても本症例は症状発現に初診から 6 年かかったこと、血中コルチゾール値や臨床症状の周期的な変動は認めていないことから周期性または間欠性クッシング病の可能性は低いと考える。

最後にクッシング病を呈する macroadenoma の可能性に関してだが、近年では CT や MRI の普及により無症候性で発見される機会が増えており、本症例も偶発

的に指摘された腫瘍であり、実際にはクッシング病を呈する macroadenoma の過程をみていた可能性も考えられる。下垂体前葉細胞の分化系列は関与する転写因子によって PIT-1 系譜, T-PIT 系譜, SF-1 系譜の 3 系統に分類され、2017 年改訂の WHO 組織分類では下垂体腺腫はホルモン産生能に加え、腫瘍の分化系統も交えて再分類されるようになった。したがって下垂体腺腫の診断には腫瘍細胞におけるホルモン産生能に加え、転写因子の発現を免疫組織染色で評価することが推奨されるようになった^{9, 10)}。本症例では corticotroph adenoma の転写因子である T-PIT 陽性の証明を行えばさらに詳細な検討が可能と思われるが、現時点の一般臨床現場においてはこれら転写因子の染色を容易に依頼できる環境ではなく、今後の課題と考える。さらに SCA の診断には無症候性の期間に腫瘍を採取し、免疫組織染色で ACTH 陽性または T-PIT 陽性を証明することが必要となるため、本症例では SCA であったかの確定診断ができず、本症例は SCA が機能性に変容した可能性とクッシング病を呈する macroadenoma の可能性の両方が残る。

クッシング病に対する根治的治療は ACTH 産生源の外科的摘出である。本症例においても術前から既に中枢性尿崩症を発症していたことから、下垂体茎を犠牲にして腫瘍の全摘出を検討してもよかったものと考えられる。しかしながら、術前の頭部 MRI で正常下垂体の萎縮を認め、摘出術による高度な汎下垂体機能低下が惹起されることが懸念されたため、診断確定を主目的とした部分摘出に留め、下垂体茎に強く癒着した残存腫瘍に対しては γ ナイフ照射を行う方針とした。本症例においては腫瘍の増殖マーカーである Ki-67 labeling index が 9.2% であり、腫瘍の増殖能が高いことは急激なクッシング症状を呈したことに矛盾せず、再発のリスクも高いと考えられるため慎重な経過観察を継続することが重要である。外科的治療により血中コルチゾール値の正常化を得られなかった場合、クッシング病に用いられる内科的治療薬としては下垂体を標的とした薬剤、副腎を標的とした薬剤、あるいはグルココルチコイド受容体のアンタゴニストがあるが、本邦では Pasireotide, Cabergoline, Metyrapone を使用する機会が多い。本症例は Metyrapone による治療が開始され血中コルチゾール値の調整を行ったが、治療効果によっては今後他の薬剤への変更が検討されるかもしれない。

また本症例において、正常下垂体が長期経過観察中に萎縮したことは興味深い所見と考える。Anwer らはラットを使用した研究で、視床下部-下垂体系の機能不全が生じた 8 カ月後に下垂体の全体積は変わらなかったものの、神経下垂体の体積が減少したと報告した¹¹⁾。本症例は入院前から尿崩症を示唆する症状を認めており、術前検査においても中枢性尿崩症を指摘され、神経下垂体機能不全が生じてい

たと考えられる。本症例では下垂体前葉機能は保たれていたことから、Anwerらの研究結果を踏まえると、長期的な神経下垂体機能不全による神経下垂体の萎縮のみで下垂体の全体積が減少したかは疑問だが、本症例で認めた正常下垂体の萎縮の原因の一つの可能性として考えられる。

クッシング病は治療に難渋すると患者のQOLに多大な影響を及ぼす重大な疾患である。本症例のような経過をたどることは稀であるが、非典型的な画像所見を示す下垂体部腫瘍に対しては治療時期を逸さないために積極的な介入を検討する余地があると考えられ、少なくとも注意深く経過観察を行う必要があり、本症例は経過観察を行う際の注意喚起を促す意味で教訓的な症例である。

IV. 結 語

Pars tuberalis を発生母地とする非典型的な画像所見を呈した無症候性下垂体腺腫が、長期経過観察後に突然クッシング病を発症した1例を経験した。偶発的に指摘された下垂体部腫瘍に対しても積極的介入の選択を検討する余地があることを示唆した。

文献

- 1) Kojima Y, et al: Comparison of ACTH secretion in Cushing's adenoma and clinically silent corticotroph adenoma by cell immunoblot assay. *Endocr J* 49: 285-92, 2002
- 2) Ben-Shlomo A, Cooper O: Silent corticotroph adenomas. *Pituitary* 21: 183-93, 2018
- 3) Righi A, et al: The changing faces of corticotroph cell adenomas: the role of prohormone convertase 1/3. *Endocrine* 56: 286-97, 2017
- 4) Drummond J, et al: Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 104: 2473-89, 2019
- 5) Mete O, Lopes MB: Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol* 28: 228-43, 2017
- 6) Psaras T, et al: Atypical type II silent corticotrophic adenoma developing into Cushing's disease upon second recurrence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115: 610-5, 2007
- 7) 安田圭吾, 三浦 清: 特殊な臨床像と治療効果を示すクッシング病—周期性クッシング症候群とプロモクリブチン大量療法—. *日本内分泌学会雑誌* 70: 11-6, 1994
- 8) 堀 倫子, ほか: 周期性変動を伴った異所性ACTH症候群の一例. *日本内分泌学会雑誌* 87: 66-8, 2011
- 9) 藤尾信吾, 吉本幸司: 非機能性下垂体腺腫の理解と治療戦略. *脳外誌* 30: 11-8, 2021
- 10) Lopes MBS: The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* 134: 521-35, 2017
- 11) Anwer M, et al: Lateral fluid-percussion injury leads to pituitary atrophy in rats. *Sci Rep* 9: 11819, 2019