

Treatment of pituitary neoplasms with temozolomide: a review

Syro LV, Ortiz LD, Scheithauer BW, Lloyd R,
Lau Q, Gonzalez R, Uribe H, Cusimano M,
Kovacs K, Horvath E

Cancer 2010 Sep 15 [Epub ahead of print]

集学的治療に対して抵抗性を示す下垂体腺腫は治療に難渋し、また下垂体癌は稀な疾患だが浸潤性であり多臓器転移もみられ予後不良である。これらの疾患に対するテモゾロミドを用いた治療報告 19 例（下垂体癌 6 例、下垂体腺腫 13 例）をまとめた。腺腫におけるテモゾロミド投与後の手術所見は、投与前と比較し脆く柔らかい組織となり摘出が容易で、出血、壊死、変性、Ki67 値低下が観察された。MRI 上の変化は治療開始 2 カ月後には確認でき、視機能の回復、ホルモン値の正常化を得ることができた。MGMT 発現を評価した 14 例のうち、低発現である 8 例は良好な治療成績であり、中間発現 4 例も 1 例を除いて良好な反応

を示した。しかし高発現である 2 例は抵抗性を示した。MGMT 発現とテモゾロミド治療効果には逆相関の関係があり、それを評価することは治療効果を予測するのに有用であると考察される。組織型別でみると PRL 産生腺腫と ACTH 産生腺腫は MGMT 発現が低い傾向であった。また非機能性腺腫の再発例は MGMT 発現が低いという報告が散見され、これは発癌や悪性転化の抑制にも関わる MGMT の発現が低いこと自体が、腫瘍を増殖させることにつながると考えられる。以下にテモゾロミド療法の適応となり得る 5 つのケースを挙げる。① PRL 産生腺腫で従来の治療法に抵抗性、② ACTH 産生腺腫で従来の治療法に抵抗性、③ 非機能性腺腫で複数回の再発、④ 硬い線維性の組織により摘出が困難、⑤ 下垂体癌。この分野でのテモゾロミド使用の可能性を広げるためには、分子メカニズムの解明に基づいた投与方法や併用剤の検討が必要である。
【コメント】グリオーマに対するテモゾロミドの使用経験が下垂体腫瘍性病変に応用された報告である。特に病理組織学的には良性腫瘍である腺腫だが臨床的には悪性の経過を辿る症例に対し、テモゾロミドが新たな治療戦略を提案できるのではないかと期待している。

Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women

Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D

Clin Endocrinol (Oxf) 73 (2) : 236-242, 2010
Epub 2010 Apr 23

妊娠出産を望む高プロラクチン血症の女性に対して、カベルゴリンは認容性と有効性に優れているが妊娠に関する安全性の検討は未だ不十分である。カベルゴリン治療を受けた高プロラクチン血症女性 72 患者（microadenoma 45, macroadenoma 15, 特発性 12）における連続 100 妊娠について後ろ向き調査を行った。母体平均年齢 31.8 歳、診断時平均プロラクチン値 67.3 $\mu\text{g/L}$ 、妊娠前の治療期間は平均 12 カ月、出産まで投与を継続した 1 例を除き 99 例が受精後平均 4 週間で投与を中止した。中止時のカベルゴリン平均投与量は 0.5 mg/週、胎児への平均累積暴露量は平均 3.6 mg であった。100 妊娠（105 児）のうち 84 例（88 児）が出産、10 例が自然流産、胎児奇形 3 例を含む 6 例（7 児）が中絶した。31% に妊娠合併症（重症 2 例）を認めた。妊

娠分娩合併症、低出生体重児、子宮内発育遅延、流早産、また出産後の精神運動発育障害の出現率については一般人口と同等であった。催奇形性は 6.6%（染色体異常を除くと 5.5%）で過去の報告やプロモクリプチン使用の報告と同等であり、カベルゴリン投与量や投与期間とは相関関係がなく母体年齢が重要な因子となっていると予測された。妊娠期間中の下垂体腺腫の増大は 45% に認め（macroadenoma 65%, microadenoma 40%）カベルゴリン再開を要したのは 5 例のみであった。出産後の母体については 74% が授乳可能であり 75% に正常な月経周期を認め、また授乳刺激がプロラクチン値上昇や下垂体腺腫増大を招くことはなかった。分娩後高プロラクチン値持続のためカベルゴリン再投与を必要としたのは 62% にとどまった。この調査では高プロラクチン血症に対するカベルゴリン治療は妊娠合併症と新生児への悪影響を増加させないという結果が得られた。

【コメント】PRL 産生性下垂体腺腫に対しドパミン作動薬による薬物治療が第一選択である。しかし、なかでも挙児希望患者に対する治療は手術治療を含め議論されるべき点が多く残っており、脳神経外科医もこのような知識を備えておくことが必要と思われる。

（種村衣里子 名古屋大学医学部脳神経外科）