

日本臨牀 78 卷 増刊号 4 (2020 年 9 月 30 日発行) 別刷

内分泌腺腫瘍(第 2 版)

—基礎・臨床研究のアップデート—

III. 間脳・下垂体腫瘍

ACTH 産生腺腫(Cushing 病)

山下美保

柿沢圭亮

III. 間脳・下垂体腫瘍

間脳・下垂体腫瘍の治療
薬物治療

ACTH 産生腺腫(Cushing 病)

Medical treatment of ACTH producing pituitary tumor

山下 美保¹柿沢 圭亮²**Key words** : Cushing 病, 薬物療法, ソマトスタチン誘導体, ドパミン作動薬

はじめに

ACTH(adrenocorticotrophic hormone)産生腺腫(Cushing 病: CD)の治療目標は, コルチゾール過剰状態を改善し, 正常なコルチゾール分泌を回復させ, 正常な下垂体機能を保持することである. この治療目標の達成を考えた場合, 現在の第一選択は熟達した術者による経蝶形骨洞的下垂体腺腫摘出術(transsphenoidal surgery: TSS)となり, 放射線療法・薬物療法は, 第二・第三の選択となってくる.

薬物療法が選択されるのは, ①術後残存腫瘍があり高コルチゾール血症が続く場合, ②放射線治療を行った後, 効果が発現するまで高コルチゾール血症をコントロールする場合, ③高コルチゾール血症の症状が強く, 敗血症・精神症状など術前に状態を安定させる必要がある場合, ④MRI・下錐体静脈サンプリングでも腫瘍の位置が確認できない場合, ⑤手術拒否または困難な場合が挙げられる.

現在, 薬物療法は作用部位によって3つのグループ, ①向下垂体治療薬, ②向副腎治療薬,

③グルココルチコイド受容体拮抗薬に分けられる(表1). 本稿では, その3グループのそれぞれの薬剤について解説する.

1. 向下垂体治療薬

向下垂体治療薬は下垂体腫瘍からの ACTH 産生を抑制することによって高コルチゾール血症を是正する薬剤である. ソマトスタチン(SST)誘導体, ドパミン作動薬, セロトニン拮抗薬, GABA 作動薬など CD に対する検討がなされてきたものの, 現在有効性が確立している薬剤はパシレオチド(pasireotide)とカベルゴリン(cabergoline)のみである. 本邦では第二世代ソマトスタチン誘導体であるパシレオチド徐放性製剤(LAR)のみ, CD に対して保険適用がある.

1) ソマトスタチン誘導体

ソマトスタチンは視床下部, 脾臓, 消化管などから分泌され, 正常下垂体においては GH 産生細胞に作用し, GH の分泌を抑制する. ソマトスタチン受容体(SSTR)には5つのサブタイ

¹Miho Yamashita, ²Keisuke Kakizawa: ¹International Center, Hamamatsu University School of Medicine 浜松医科大学国際化推進センター ²Second Division, Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine 浜松医科大学医学部 内科学第二講座

表 1 Cushing 病治療薬

向下垂体治療薬	ソマトスタチン誘導体	第一世代
		オクトレオチド
		ランレオチド
		第二世代
		パシレオチド
	ドパミン作動薬	プロモクリプチン
		カベルゴリン
	セロトニン拮抗薬	シプロヘプタジン
GABA 作動薬	バルプロ酸	
向副腎治療薬	ステロイド合成酵素阻害薬	メチラボン
		トリロスタン
		ミトタン
		オシロドロスタット
		イミダゾール系
		ケトコナゾール
		フルコナゾール
		エトミデート
		レボケトコナゾール
グルココルチコイド受容体拮抗薬		ミフェプリストン
		レラコリラント

ブ(SSTR1~5)が存在し、CD 患者より採取された ACTH 産生腫瘍においては SSTR5 の発現が、SSTR2 や他の SSTR より頻度・発現量ともに高値であると報告されている¹⁾。

第一世代ソマトスタチン誘導体であるオクトレオチド・ランレオチドは、特に SSTR2 に対して強い親和性を持ち、同受容体を高頻度に発現している GH 産生腺腫においての有効性が確立している。しかし、CD に対しては十分な治療効果を示さないことが報告されている。

第二世代パシレオチドは SSTR1~3 および 5 に親和性を持ち、特に SSTR5 に対して高親和性を示す。パシレオチドは、12 カ月投与にて約 21% の患者で尿中遊離コルチゾールの正常化に至ったことが 2012 年に報告された²⁾。持続性の効果を呈するパシレオチド LAR は、第 III 相試験において、投与期間 7 カ月で 24 時間尿中遊離コルチゾールの正常化が約 40% の患者で得られたと報告されており、その効果は 3 年間の延長試験においても継続したと報告されてい

る³⁾。本邦においてはパシレオチド LAR が承認され、使用可能である。また、パシレオチド LAR では血圧・BMI・QoL の改善や腫瘍縮小効果も報告されている。

副作用として、第一世代・第二世代ともに下痢、胆石症、吐き気などの消化器症状が報告されている。また、脱毛・VitB₁₂ 欠乏・無症候性洞性徐脈も報告されている。パシレオチドの副作用としては、高血糖・糖尿病が高頻度(70~80%)で認められることが特に注意を要する点であり、インスリン・インクレチンの分泌抑制作用がその原因とされている。治療として、メトホルミン・インクレチン関連薬・インスリンが推奨されている。投与 1~2 カ月後より血糖上昇傾向が認められ、投与期間が長いほど耐糖能異常が出やすい傾向にあり、投与期間中の血糖値のモニタリングは継続的に必須であるが、3 年間の LAR 延長試験においても HbA1c の平均は 7% 以下に保たれており、コントロールは可能と考えられる³⁾。

2) ドパミン作動薬

ドパミンはドパミン受容体(DR)に結合し、その作用を発揮する。DRにはサブタイプ1~5(D1~5)が存在するが、下垂体ではD2Rが発現しており、プロラクチン(PRL)の分泌を抑制する。ACTH産生腫瘍では約80%でD2Rが発現が認められると報告されており⁴⁾、DRが発現している症例に対してはドパミン作動薬が有効である可能性が高い。

古典的ドパミン作動薬であるプロモクリプチンは、単回・短期投与でのACTH分泌抑制・コルチゾール正常化が約40%で認められたものの、長期投与での有効性は認められなかった⁵⁾。

一方で、長期作用型ドパミン作動薬であるカベルゴリンは、D2Rに対しての親和性が強力である。30~40%のCD患者において24時間尿中遊離コルチゾールの正常化をもたらすと報告されており⁶⁾、有効性に関して確立されているものの、本邦ではまだCDへの使用は未承認である。しかし、エスケープ現象も報告されており、長期投与には注意を要する。カベルゴリン単独投与による治療の場合、プロラクチノーマにおける平均投与量が0.5~2.0 mg/週であるのに対し、CDでは1.0~7.0 mg/週と使用量が多くなることにも注意を要する。主な副作用としては嘔気、嘔吐、眩暈が認められるが、多くの場合、継続投与により改善してくることが多く、眠前に軽食とともに内服することによって軽減できることがある。その他の副作用として不安・うつ症状が認められる場合があり、精神症状をすでに有する患者に対しては慎重投与が必要である。近年、カベルゴリン投与中の高プロラクチン血症患者において、衝動制御障害が報告されており⁷⁾、CDでは報告はまだないものの注意を要する。Parkinson病患者においては高用量継続投与により心臓弁膜疾患の発症が報告されており、その原因として心内膜のセロトニン受容体(5-HT_{2B})を活性化することによって弁線維化が起こることが要因とされている。しかし、高プロラクチン血症やCDの治療において、心臓弁膜疾患発症の報告はなされていない。

3) シプロヘプタジン(cyproheptadine)

シプロヘプタジンは選択性の低い5-HTアンタゴニストであり、抗アレルギー薬として使用されている。ACTH分泌が脳内セロトニンによって調節されていることから、1975年以降複数の使用症例報告がある。治療反応率は20~50%と報告されていたが、大規模な臨床試験は施行されておらず、その有効性は確立されていない⁴⁾。有効投与量は20~25 mg/日と抗アレルギー薬として使用される量よりかなり多く、副作用として傾眠・鎮静・過食・肥満などが報告されている。また長期投与によるエスケープ現象も報告されており、1996年以降、論文報告も認められていない。

4) バルプロ酸ナトリウム(sodium valproate)

バルプロ酸ナトリウムはGABA(γ -アミノ酪酸)作動薬である抗てんかん薬であり、1981年にCDに有効であると報告されて以降、使用報告が多く認められている。その作用機序としてはCRH(corticotropin-releasing hormone)刺激に対する反応には影響しないことから、視床下部CRHを介してACTH分泌抑制作用を示していると考えられた。

200~400 mg/日の投与量が用いられているが、寛解率は低く10%未満と考えられる。短期的に効果が認められても、長期投与による効果が得られず、単独での臨床的有用性については不十分であるという見方が多い⁴⁾。副作用として眠気・ふらつきが報告されている。

2. 向副腎治療薬

ステロイド合成酵素阻害薬は、1つあるいは複数の合成酵素を阻害することによってコルチゾールの産生を抑制する。術前から著明な高コルチゾール血症を認めた場合、あるいは他の治療法で治癒に至らない場合には、副腎に対するステロイド合成阻害薬が有効な手段となる。本邦ではメチラポン・トリロスタン・ミトタンが使用可能であるが、海外ではケトコナゾール・

エトミデート(注射薬)も使用されている。この他のステロイド合成阻害薬のうち、アミノグルテチミドは現在生産中止となっており、フルコナゾールは臨床使用がほとんど認められない。現在、新薬としてオシドロスタットとレボケトコナゾールが報告されている。

1) メチラポン(metyrapone)

メチラポンはステロイド合成酵素である 11β -hydroxylase 阻害薬であり、効果発現が早く、可逆性であり、有効性も高い。2015 年に報告された多施設共同後ろ向き研究では、術前、単独投与で 81 人の CD 患者を含むクッシング症候群患者 124 人において、尿中遊離コルチゾールの正常化が 35%、血中コルチゾールの正常化が 72% で可能であったと報告され⁸⁾、効果は確実である。術前高コルチゾール血症が著しい場合(コルチゾール $35 \mu\text{g/dL}$ 以上)、あるいは精神症状や感染症などの合併症を有している場合に、投与を検討する必要があると考えられる。

メチラポンの投与方法として、徐々に投与量を増やしていく titration 法と投与開始時から $1,500 \text{ mg/日}$ を 3 分割投与しながら同時にステロイドの補充を行う block and replace 法がある。緊急に高コルチゾール血症を是正する場合、あるいは術後のコントロールを行う場合には、block and replace 法が有効であるが、感染症を合併している場合にはサイトカインストームを起こす危険性があるため、block and replace 法を行ってはならない。また、長期投与での有効性も報告されており、単独投与・併用療法ともに有効であるとされている。

メチラポンの副作用として、消化器症状(23%)、副腎不全(7%)が多く、その他 11 -デオキシコルチコステロン(DOC)蓄積に起因する高血圧、低 K 血症、多毛(特に女性)が認められる。

2) トリロスタン(trilostane)

トリロスタンは 3β -hydroxysteroid dehydrogenase 阻害薬である。メチラポン・ミトタンほど効果は強くないが、副作用は少ない。一般的には $240\sim 360 \text{ mg/日}$ で投与するが、腎障害

のある場合には代謝・排泄能の低下により、作用が増強する可能性があり、慎重投与となっている。嘔気・嘔吐・食欲不振(7.4%)、肝機能障害(4.1%)、発疹(3.7%)といった副作用以外に、副腎アンドロゲンの増加により多毛症となる場合がある。

3) ミトタン(mitotane)

ミトタンは殺虫剤として知られる DDT (dichloro-diphenyl trichloroethane) の誘導体であり、副腎ミトコンドリアに作用する。副腎皮質でのステロイド合成阻害と副腎皮質融解作用によって不可逆的破壊をもたらす。通常は副腎皮質癌の治療薬として用いられるが、Cushing 病においても高い有効性が報告されている⁹⁾ もの、効果発現に数週間～数カ月の時間を要する。一般的には 3 g/日 の投与で効果発現をもち、 $1\sim 2 \text{ g/日}$ で維持する。また、脂肪蓄積性があるため、内服を中止してもその効果が遷延するため注意を要する。

ミトタンは肝臓での 6β -hydroxylase の活性化を介して、グルココルチコイドの血中半減期を低下させるため、同時に補充するグルココルチコイドは通常の $1.5\sim 3$ 倍(ヒドロコルチゾン 30 mg/日) に増量する必要がある。副作用は嘔気・嘔吐・食欲不振といった消化器症状と肝障害が認められる。投与累積量が増加し、血中濃度が上昇すると神経障害を生じるため、注意が必要である。

4) ケトコナゾール(ketoconazole)

イミダゾール系合成抗真菌薬であるケトコナゾールは米国では第一選択薬とされている。 11β -hydroxylase、 17α -hydroxylase/ $17,20$ -lyase など複数のステロイド合成酵素を抑制するため、速効性もあり、 $400\sim 600 \text{ mg/日}$ より投与を開始し、 $24\sim 48$ 時間ごとに評価しながら増量していくことが推奨されている。有効性は高く、CD 患者において尿中遊離コルチゾールが 49% で正常化、26% で半減したが、20% が副作用のため離脱したと報告されている¹⁰⁾。副作用は肝機能障害(15.8%)、消化器症状(13.1%)、副腎不全(5.4%)、瘙痒(3.7%)がある。

5) エトミデート(etomidate)

エトミデートはイミダゾール派生麻酔薬であり、用量依存的に 11β -hydroxylase を阻害する、唯一のステロイド合成阻害注射薬である。経口摂取・投与が困難な症例での適応となるが、本邦では認められていない。

6) オシドロスタット(osilodrostat)

開発名 LCI699 として報告されている新規 11β -hydroxylase およびアルドステロン合成阻害薬であり、欧州に続き米国でも 2020 年 3 月に承認されている。本邦でも臨床試験がすでに実施されている。CD 患者を対象とした第 II 相試験となる LINC-2 では 19 人のうち 15 人(78.9%)で尿中遊離コルチゾールの正常化を達成することが可能であったと報告され、第 III 相試験となる LINC-3 では CD 患者の 86%において尿中遊離コルチゾールの正常化を達成することが可能であったと報告されている¹¹⁾。副作用として、嘔気(42%)・頭痛(34%)・全身倦怠感(28%)が多く、副腎不全も報告されている。現在安全性・有効性を検討する二重盲検多施設共同試験 LINC-4 が施行されており、2021 年 1 月に終了予定である。

7) レボケトコナゾール(levoketoconazole)

開発名 COR-003 として報告されているケトコナゾールの立体異性体であり、安全性・有効性がケトコナゾールより高いことが期待されている。 11β -hydroxylase, 17α -hydroxylase/ $17,20$ -lyase, 21 -hydroxylase を阻害するとされており、 7α -hydroxylase(CYP7A1)を阻害する効果がケトコナゾールより低いいため、肝機能障害を起こしにくいと期待されている。80 人(85%)の CD 患者を含むクッシング症候群を対象とした第 III 相試験 SONICS では、81%で尿中遊離コルチゾールの正常化を得られたと報告されている¹²⁾。副作用としては嘔気(32%)・頭痛(28%)が多く、肝機能障害(11%)も報告されている。まだ未承認である。

3. グルココルチコイド受容体拮抗薬

1) ミフェプリストン(mifepristone)

RU486 として開発された、グルココルチコイド/プロゲステロン受容体拮抗薬である。薬剤的墮胎薬として最もよく知られているが、本邦では認可されていない。

43 人の CD 患者を含む 50 人のクッシング症候群患者を対象とした試験では、60%の患者で耐糖能異常の改善、38%で高血圧の改善が認められ、全体として 87%で臨床症状の改善が認められたと報告されている¹³⁾。

使用法としては 300 mg 1 回経口投与となるが、速効性があることから、ステロイド性精神症状のコントロールにも有効であるとされている。副作用として低 K 血症が 20~50%で認められ、副腎不全も報告されている。使用により ACTH・コルチゾールともに上昇することから、採血による治療効果判定や副腎不全の診断は困難となり、症状のみを頼りに治療していくこととなる。副作用として、全身倦怠感・嘔気・頭痛・低 K 血症・関節痛・浮腫・子宮内膜肥厚などが認められる。欧米では認可されている国が多いが、本邦では未承認である。

2) レラコリラント(relacorilant)

プロゲステロン受容体への親和性を持たない新規グルココルチコイド受容体拮抗薬であり、そのため子宮内膜に影響を与えないとされている。第 II 相試験ではクッシング症候群患者において、血圧と耐糖能に対する有効性が報告されており、現在、第 III 相試験 GRACE が行われている。まだ未承認である。

4. 併用療法

併用療法の利点として、奏効率が高くなること、単剤投与量が抑えられるため副作用が低くなることが挙げられる。CD 患者 17 人に対してバシレオチド、カベルゴリン、ケトコナゾールの順に、尿中遊離コルチゾールを評価しながら追加投与することにより、単剤 23.5%, 2 剤 29.4%, 3 剤 35.3%(全体合計 88%)で尿中遊離

コルチゾールの正常化が得られたと報告されている¹⁴⁾。大規模スタディがなく、有効性や安全性に対する検討は不十分であるが、コントロール困難な高コルチゾール血症に対して有効であると推測される。

おわりに

CD は治療不十分な場合、静脈血栓塞栓症・脳梗塞・心筋梗塞・重症感染症のリスクが上が

り、生命予後が不良となる。また、長期間高コルチゾール血症が継続した場合、QoL の低下も著しく、たとえ寛解治癒に至ったとしても改善されないことが報告されている。現在、新規の薬剤も開発・販売されており、その効果も期待できる。より早期の安定したコルチゾールの正常化により、生命予後・QoL の改善が今後期待される。

文 献

- 1) de Bruin C, et al: Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's Syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* **10**: 91-102, 2009.
- 2) Colao A, et al: A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* **366**: 914-924, 2012.
- 3) Fleseriu M, et al: Long-term efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: A Phase III extension study. *Clin Endocrinol(Oxf)* **91**: 776-785, 2019.
- 4) 飯野和美: ACTH 産生腫瘍(Cushing 病). *日本臨牀* **69**(増刊: 内分泌腺腫瘍): 202-206, 2011.
- 5) Pivonello R, et al: The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* **94**: 223-230, 2009.
- 6) Godbout A, et al: Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* **163**: 709-716, 2010.
- 7) Barake M, et al: MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Impulse control disorders in patients with hyperpolactinemia treated with dopamine agonists: how much should we worry? *Eur J Endocrinol* **179**: R287-R296, 2018.
- 8) Daniel E, et al: Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* **100**: 4146-4154, 2015.
- 9) Luton JP, et al: Treatment of Cushing's disease by O,p'DDD. Survey of 62 cases. *N Engl J Med* **300**: 459-464, 1979.
- 10) Castinetti F, et al: Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab* **99**: 1623-1630, 2014.
- 11) Biller BMK, et al: R16-2 Osilodrostat Treatment in Cushing's Disease (CD): Results from a Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Withdrawal Study (LINC 3). *J Endocr Soc* **3**(Suppl 1): OR16-2, 2019.
- 12) Fleseriu M, et al: Efficacy and safety of levoketoconazole in the treatment of endogenous Cushing's syndrome (SONICS): a phase 3, multicentre, open-label, single-arm trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **7**: 855-865, 2019.
- 13) Fleseriu M, et al: Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **97**: 2039-2049, 2012.
- 14) Feelders RA: Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* **362**: 1846-1848, 2010.