

下垂体偶発種について

なんで頭部 CT 撮ってんだよ！

Nozomi Niimi

東京医療センター総合内科

2025-09-26

0.1 症例

- 79 歳女性、自宅内転倒で救急搬送
- 頭部 CT で下垂体腺腫を指摘される
- 依頼文にて、「偶発的に下垂体腺腫が指摘されておりそちらの精査もお願いします」と

0.2 Sellar mass について

- 下垂体腺腫が最多
- Rathke 嚢胞
- 小児だと頭蓋咽頭腫など

0.3 下垂体腺腫の分類

- 大きさに分けるのが最も重要
 - 10mm 以上: macroadenoma
 - 10mm 未満: microadenoma

0.4 下垂体腺腫の由来

- 実臨床的にはホルモン産生で分けるのが良い
 - Prolactinoma
 - GH 産生腫瘍
 - ACTH 産生腫瘍
 - TSH 産生腫瘍
 - 非機能性腫瘍(non-functioning pituitary adenoma: NFPA)

0.5 下垂体偶発種とは

- 下垂体に偶発的に見つかった結節を”pituitary incidentaloma”と言う
 - そのため、厳密には下垂体腺腫以外も含む(7-8 割は腺腫、次は Rathke 嚢胞)
- 微小の下垂体結節は結構 Common
 - 無関係の理由で MRI を撮像したうち、microadenoma は 10-38%
 - macroadenoma は 0.2%
 - Autopsy だと日本人のうち 18% 程度あると言われている

Radiology. 1994;193(1):161-164. doi:10.1148/radiology.193.1.8090885

0.6 Pituitary adenoma is common

- 一般人口だと約 10% であると言われている
- 日本での 1000 人の連続する Autopsy 患者では 178 人に Incidentaloma があり、そのうち 34% が 2mm 以上
 - Adenoma と Hyperplasia が 20 人(11%)
 - 37 人(21%)が Rathke 嚢胞
 - 梗塞および出血がおのおの 2 人(1%)

0.7 下垂体偶発種を語る上で重要な視点

- 上記の通り、Incidentaloma は実は多い
- その為、悉皆調査は基本的には無理
- かつ、分類や下垂体腺腫の種類は本来は Ope しないと分からない
- ⇒ 下垂体腺腫の疫学はその臨床現場
(見つかった理由や Ope をしたかなど)に依存する

0.8 疫学

- Incidentaloma と通常の Adenoma で疫学が変わる
 - 通常の Pituitary adenoma の場合
 - ✓ 53% が Prolactinoma
 - ✓ **30% が非機能性 Pituitary adenoma**
 - ✓ 12% が GH 産生腫瘍(somatotropinoma)
 - ✓ 4% が ACTH 産生腫瘍(Corticotropinoma)
 - ✓ 1% が TSH 産生腫瘍(thyrotropinoma)
 - Incidentaloma の場合(約 90% が Adenoma)
 - ✓ **約 50% が非機能性 Pituitary adenoma**
 - ✓ 10% が GH 産生腫瘍
 - ✓ 15% が Gonadotrophinoma

J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):894-904. doi:10.1210/jc.2010-1048

0.9 Pituitary incidentaloma を見たら ……

- 2つの視点で考える
 1. 腫瘍によるホルモン過剰産生
 2. 腫瘍による圧排効果 a. 下垂体自身への圧排効果 = 下垂体機能不全 b. 周囲の組織(=視交叉)

1. ホルモン過剰産生

1.1 基本的な考え方

- Microincidentaloma では稀とされる
- Macroadenoma 全体では以下の通り
 - Prolactinoma が 53%, GH 産生が 12%, ACTH 産生が 4%, TSH 産生が 1%
- 頻度と治療可能性の観点で考える
 - PRL は**内科的に治療可能**
 - ACTH, GH は予後不良で手術の治療適応
- PRL, ACTH, GH は検索すべし！！

2023;329(16):1386-1398. doi:10.1001/jama.2023.5444

1.2 ホルモン過剰産生の各論

- 高 PRL 血症: ルーチンで検査
- Cushing syndrome: ルーチンで検査(?)
- 先端巨大症(GH excess): ルーチンで検査
- 中枢性甲状腺機能亢進症: ルーチンでは行わない

1.3 高 PRL 血症

- PRL > 250 mcg/L は特異度 100% で Prolactinoma
- 一方で中途半端な高値は色々な理由がある
 - 薬剤(D2 blocker)や甲状腺機能を確認する
- 更に下垂体腺腫自身の茎部圧迫によるもの(Stalk effect)の両者がありうる
 - Stalk effect は PRL < 150 mcg/L 程度であることが多い

JAMA. 2023;329(16):1386-1398. doi:10.1001/jama.2023.5444

1.4 Cushing syndrome

1. ホルモン過剰産生

- 2011 年のヨーロッパのガイドラインだと実は絶対ではない
(臨床的に疑った時のみ)

J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):894-904. doi:10.1210/jc.2010-1048

- 個人的には、Macroadenoma ならばルーチンで行うべきと考える
- 3 種類の方法があるが、一番簡単なのは LDST
 - LDST(1mg Dex 負荷試験)：感度 98.6%, 特異度 90.6%
 - 24 時間蓄尿の Free cortisol:感度 94%, 特異度 93%
 - 夜間唾液中 cortisol：感度 95.8%, 特異度 93.4%

1.5 先端巨大症(GH excess)

- GH の値だけでは診断出来ない
- IGF-1：年齢調整された Cutoff で感度、特異度はほぼ 100%(12—18 歳、妊婦以外)
- OGTT 検査で $\text{GH} \geq 0.4 \text{ mcg/L}$ (抑制されない)は感度 85-90%, 特異度は 95% を超える

1.6 中枢性甲状腺機能亢進症

1. ホルモン過剰産生

- TSH 過剰症の検査はルーチンでは行わない
 - ただし、ホルモン欠乏とか考えると結局検査している
- 血清 FT4 が高値で、TSH が不適切に正常値～高値だと感度はほぼ100%

- ホルモン過剰について、Macroadenoma においても明らかな Screening 方法は決まっていない
 - 2011 年のガイドラインでは、PRL と GH はルーチンで測定を推奨。
ACTH は臨床所見をみての検査を推奨している。
 - ✓ PRL は経口での治療が可能なため
 - ✓ GH 過剰産生は予後に強く影響する上に初期は無症候である事が多いため
 - ✓ ACTH も同じ理由で Expert によっては検査をするとの事
 - Review 論文だと下垂体のホルモン過剰産生は Prolactin, IGF-1 の測定で除外すべきである。
 - Uptodate だと PRL、IGF-1、LH、FSH、ACTH、24 時間尿中 Cortisol 推奨

2. 下垂体機能不全

2.1 下垂体機能不全総論

- Micro incidentaloma での下垂体機能不全は 7-66% で Macroincidentaloma では 19-46% とされる
 - Hypogonadism は 30%
 - 副腎不全は 18%
 - 甲状腺機能低下は 28%
 - GH 欠乏は 8%
- 腫瘍圧迫による下垂体機能低下の一般論として
 - GH, FSH, LH ↓ → TSH ↓ → ACTH ↓ であり、副腎不全がある時は汎下垂体機能低下症を疑う
 - 虎ノ門の教科書では中枢性尿崩症は術後でない限り下垂体腺腫では起きないとの事
- 2011 年のガイドラインだと Class I でホルモン欠乏の検査を推奨している。

2.2 下垂体機能不全総論

- 生命予後を悪化させるホルモンを重点的にみる
 - 副腎不全
 - 甲状腺機能低下症
- 一方で、Hypogonadism や GH 欠乏は成人だと治療適応も難しい
- また、JAMA の review だと尿崩症にはまずならないとのこと

=> 見るべきは、**副腎不全、甲状腺機能低下症**

- JAMA の Review だと、検査はまずは迅速 ACTH 試験、中枢性 TSH 欠乏の確認、次に中枢性 Hypogonadism を推奨。
 - GH 欠乏は下垂体腺腫の治療が終わり他のホルモン補充が終わったあとまでは検査しない事を推奨。

2.3 下垂体機能不全各論

- 中枢性副腎不全: ルーチンで検査
- 中枢性甲状腺機能低下: ルーチンで検査
- GH 欠乏: ルーチンで検査
- Hypogonadism: ルーチンで検査
- Prolactin 欠乏: ルーチンでは行わない
- 中枢性尿崩症: ルーチンで検査

2.4 中枢性副腎不全

- Insulin tolerance test (ITT) が最も信頼できる検査だが使いにくい
- 早朝 Cortisol が第一
 - まずは、8-9 時の血清 Cortisol を測定する
 - ✓ cortisol < 80 nmol/L (3 mcg/dL) は副腎不全
 - ✓ cortisol < TODO nmol/L (18 mcg/dL) は副腎不全
- Cortisol が 3mcg/dL-15mcg/dL の時 → ACTH 負荷試験を行う
 - 250mcg の ACTH を注射をして 30/60 分後の Cortisol が < 18mcg で副腎不全
 - 二次性副腎不全の場合通常 ACTH は < 12 pmol/L (52 pg/mL) となる.

2.5 中枢性甲状腺機能低下

- 低 T4 にも関わらず不適切に低値～正常範囲の TSH のときに疑う
- 特に深く考えないでも良い
- もしも、NTI と区別が難しいときは時間をあけて再検査が現実的

2.6 GH 欠乏

- GH 欠乏は事前確率が高い状態でのみ疑う(高い事前確率とは以下の基準のうち 1 つ以上を満たす)
 - 若い男性で正常な下垂体だが低身長で GH 欠乏の診断が幼少期にされている
 - 下垂体の障害が疑われる病歴(下垂体手術、放射線治療、下垂体の画像変化、頭部外傷、脳卒中)
- ITT が GH 欠乏の Gold standard だが使いにくい
 - その他としては、Glucagon 刺激試験、Macimorelin test、arginine plus GH-releasing hormone (GHRH) test
 - Dynamed では 3 つ以上下垂体ホルモン欠乏があり、年齢調整された血清 IGF-1 が低い時は GH 低値と診断して良い

vs.

- 2011 年のガイドラインでは、IGF-1 低下のみで GH 欠乏の診断は出来ない

2.7 Hypogonadism

- 男性、女性(閉経前/後)で方法が異なる。
- ギナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 刺激検査は、基礎ホルモン検査の結果がはっきりしない場合にギナドトロピン欠乏症の診断に用いられてきたが、国際的な内分泌学会では推奨されていない。

2.8 Hypogonadism 各論

- 男性
 - 早朝(可能なら 7-11 時前で空腹)の Total testosterone を最初に行う
 - ✓ Total testosterone が 300ng/dL 未満で、FSH, LH が 2 回とも低いか正常であれば、ゴナドトロピン欠乏症と診断可能
 - ✓ Total testosterone < 231 ng/dL は Testosterone 欠乏
 - ✓ Total testosterone > 231 ng/dL かつ < 346 ng/dL では追加の検査(free or bioavailable testosterone)を考慮する
 - ✓ Total testosterone level \geq 346 ng/dL は Testosterone 正常と考えて良い
- 閉経前女性: 無月経あるいは月経不順があり、E2 低値および低値～正常値の FSH と LH だと診断可能
- 閉経後女性: FSH, LH が高値でないだけでほぼ診断可能
 - 甲状腺異常や PRL 高値について事前に除外する

2.9 Prolactin 欠乏

- 血清 PRL が $< 100 \text{ pmol/L}$ の時に欠乏を示唆する

2.10 中枢性尿崩症

- 診断の Gold standard は存在しない
- 水制限試験がしばしば初期の検査で行われる
 - 水分制限試験の亜種として、3% 食塩水刺激試験がある
 - 多尿 ($> 50 \text{ mL/kg}$ in 24 hours or 3.5 L/day in a 70kg) の時に血清と尿中浸透圧を同時測定する
 - 尿糖なしの時に、血清浸透圧 $> 295 \text{ mOsm/kg}$ 、尿浸透圧が 600 mOsm/kg の時(尿と血清浸透圧の比が 2 以上)が正常
 - 尿崩症は血清浸透圧 $> 295 \text{ mOsm/kg}$ の時に尿浸透圧が 600 mOsm/kg 未満の時(尿と血清浸透圧の比が 2 未満)で診断される

2.11 いつ、どのように検査をする？

- ホルモン低下について、複数の Screening 方法があり確定的なものはない。
 - 2011 年のガイドラインでは意見を 2 つ載せている
 - ✓ Minimal: FT4, 朝の Cortisol と Testosterone
 - ✓ 追加: FT4, 朝の Cortisol と Testosterone に加えて TSH、LH, FSH, IGF-1
 - ✓ ACTH と GH 欠乏が Baseline の検査で確定できない時に負荷試験を考慮する。
 - Microadenoma だとより分かっていない。Uptodate だと PRL だけ推奨だが 2011 年の Endocrine Society Guideline とは異なる。

2.12 視野障害について

- MRI で Optic Chiasm の compression がある場合は自覚症状がなくても、
Goldman 視野検査などの正式な視野障害の評価を行う

Clin Med. 2023;23(2):129-134. doi:10.7861/clinmed.2023-0020
J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):894-904. doi:10.1210/jc.2010-1048

3. 治療法

3.1 治療法総論

- Cushing syndrome、末端肥大症は外科治療が必要
- 2011 年のガイドラインでは、incidentaloma でもホルモン分泌障害があるときは手術を考慮するとの記載あり(class 2)

3.2 Follow up

- 非機能性下垂体腫瘍の場合、経過観察で良い。MRI は 6ー12 ヶ月後に行い Mass effects などを確認する。
- Hypopituitarism については半年後に行い、その後は 1 毎に行う

3.3 参考文献

1. 竹内靖博・竹下彰・辰島啓太編著『虎の門病院内分泌クリニカルプラクティス—外来・入院からフォローアップまで』、クリニコ出版、2020年6月
2. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):894-904. doi:10.1210/jc.2010-1048
3. 竹内靖博・竹下彰・辰島啓太編著『虎の門病院内分泌クリニカルプラクティス—外来・入院からフォローアップまで』、クリニコ出版、2020年6月
4. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):894-904. doi:10.1210/jc.2010-1048
5. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. Radiology. 1994;193(1):161-164. doi:10.1148/radiology.193.1.8090885
6. American College of Physicians. ACP MKSAP: Medical Knowledge Self-Assessment Program. American College of Physicians; 2025. <https://www.acponline.org/featured-products/acp-mksap>
7. DynaMed. Sellar Mass - Approach to the Patient. EBSCO Information Services. Accessed 2025年8月2日. <https://www.dynamed.com/approach-to/sellar-mass-approach-to-the-patient>
8. Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(2):101268. doi:10.1016/j.beem.2019.04.002
9. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. JAMA. 2023;330(15):1472-1483. doi:10.1001/jama.2023.19052
10. Peter J Snyder, MD. Pituitary incidentalomas. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Accessed August 15, 2025. <https://www.uptodate.com>.
11. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):894-904. doi:10.1210/jc.2010-1048