

Cushing 病に対する Gamma Knife Radiosurgery の有効性

瀬尾善宣、福岡誠二、高梨正美、佐々木雄彦
中村順一、末松克美*

Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease.

Yoshinobu SEO, Seiji FUKUOKA, Masami TAKANASHI, Takehiko SASAKI
Jun-ichi NAKAMURA and Katsumi SUEMATSU*

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan and
*Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan.

Abstract : Two cases with recurrent pituitary dependent Cushing's disease after transsphenoidal surgery were treated with gamma knife using stereotactic MRI. Microadenomas of these two cases were visualized as hypointense area by gadolinium-enhanced MRI. The doses given to the margin of the tumors were 20Gy and 35Gy at each case. The doses given to optic system and cranial nerves in the cavernous sinus were less than 8Gy and 20Gy respectively. Both of the patients had clinical remission and with normal serum cortisol and ACTH levels two years after gamma knife surgery. Neither of the patients developed insufficient secretion of any pituitary hormone nor neurological deterioration. In conclusion, gamma knife surgery for Cushing's disease may be effective when pituitary adenomas can be visualized clearly by MRI.

Key words :

- gamma knife
- radiosurgery
- Cushing's disease
- pituitary adenoma
- MRI

1. はじめに

Cushing 病に対する radiosurgery は Proton, Helium, gamma knife による報告がある。多くは target の同定に CT, pneumoencephalogram を使用したもの¹⁾⁴⁾⁷⁾¹²⁾¹³⁾¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²⁴⁾で、腫瘍の局在の同定は困難である。したがって、腫瘍への照射線量が不明だけでなく、周囲正常組織へも過大な放射線を照射している可能性がある。解剖分解能の優れた MRI の登場により、比較的小さな腫瘍も描出可能となった。もし腫瘍のみに必要十分な放射線量を照射することができれば、治癒率の向上と放射線障害の合併症の減少を図ることができる。しかし MRI により描出可能な腫瘍に対し、MRI で dose planning を行った Cushing 病の治療成績はまだ明らかではない。著者

らは MRI にて腫瘍の局在が明らかであった 2 例の再発 Cushing 病に対し、gamma knife による radiosurgery を施行し、良好な経過を得たので文献的考察を加え報告する。

2. 症 例

1) 症例 1 :

27歳、女性。1988年、24歳より多毛、肥満をきたし、Cushing 病と診断された。同年9月、経蝶形骨腫瘍摘出術を施行された。術後経過良好であったが、1990年より再び同症状をきたすようになり、腫瘍の再発を認め、1990年5月、2回目の経蝶形骨腫瘍摘出術を施行された。術後局所照射による放射線治療を50Gy 施行された。1991年同症状の再発、腫瘍の再発を認めた。ACTH、

cortisol はそれぞれ101.8 (正常値4.4-4.8) pg/ml、58.1 (正常値2.7-15.5) μ g/dl であった。1991年5月18日、gamma knife による radiosurgery を施行した。

Gadolinium による造影 MRI では左海綿静脈洞内に浸潤する enhance されない腫瘍を認めた。8 mm collimator を 1 shot 使用し、腫瘍の辺縁に50% isodose configuration を一致させ、これを35 Gy、最高線量70 Gy、海綿静脈洞側壁21 Gy とした。視神経および視交叉は7 Gy 未満であった。(Fig.1)。

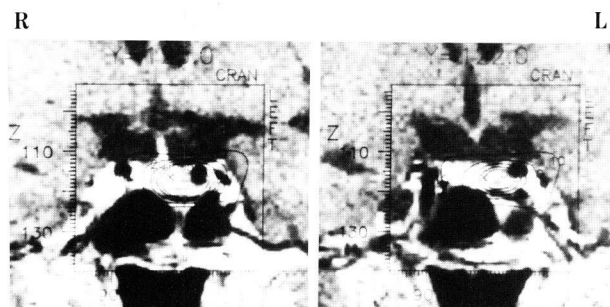


Fig. 1 Coronal gadolinium-enhanced MRI scan showing the isodose plan for a pituitary tumor in case 1. The dose plan was designed to treat the tumor margin at 50% isodose. Maximum dose and dose of periphery of the tumor were 70Gy and 35Gy respectively. The dose given to the lateral wall of the cavernous sinus was 21Gy.

Radiosurgery 後、症状は軽快し、10ヵ月後の gadolinium による造影 MRI では腫瘍は均一に増強されるようになった (Fig.2)。ACTH は radiosurgery 後1ヵ月で、cortisol は1年で正常化し、29ヵ月経過後も正常範囲である (Fig.3)。他の内分泌学的検査、視野検査においても異常所見を認めていない。

2) 症例 2 :

28歳、女性。1987年より肥満、月経不正、多毛、高血圧をきたすようになった。1987年11月、某医で Cushing 病と診断を受け、同月、経蝶形骨腫瘍摘出術を施行された。術後経過順調であったが、1990年、肥満、月経不正、多毛、高血圧を再度きたし、下垂体腫瘍の再発を認められたため、1990年3月23日、2回目の経蝶形骨腫瘍摘出術を施行された。術後経過良好であったが、翌年より同症状をきたすようになった。腫瘍の再発が認められ、ACTH、cortisol はそれぞれ94.8 (正常値4.4-4.8) pg/ml、25.1(正常値2.7-15.5) μ g/dl と上昇を認めた。当院を紹介され1991年11月1日 gamma knife による

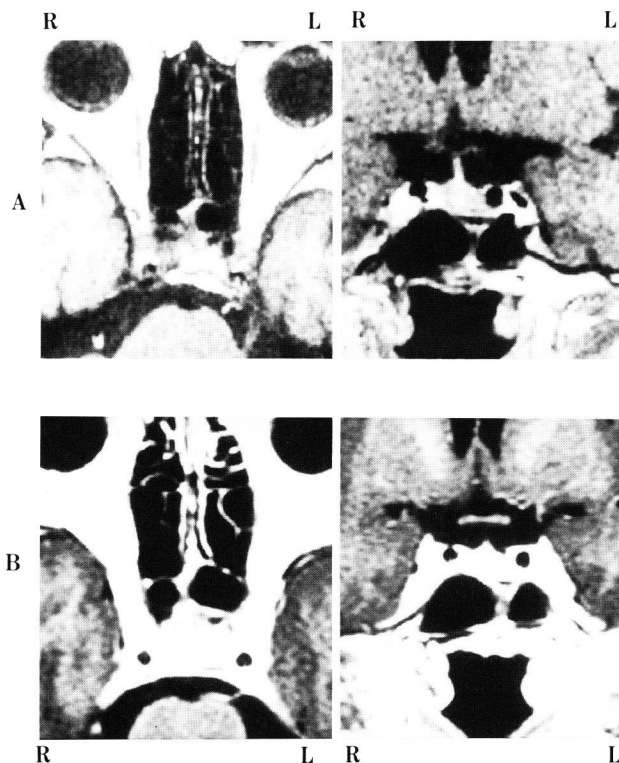


Fig. 2 Gadolinium-enhanced MRI scan revealed a pituitary tumor as hypointense area before gamma knife radiosurgery (A). The tumor was homogeneously enhanced by gadolinium-enhanced MRI 10 months after gamma knife radiosurgery (B)

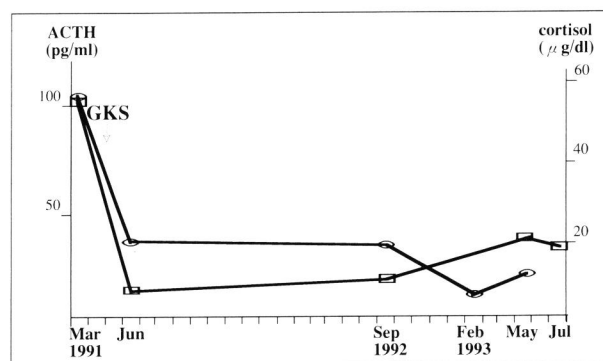


Fig. 3 ACTH and cortisol levels in case 1 decreased immediately after gamma knife radiosurgery and keep within normal levels 2 years after radiosurgery.

radiosurgery を施行した。

Gadolinium による造影 MRI では、右海綿静脈洞内に浸潤する、enhance されない腫瘍を認めた。腫瘍最外縁は海綿静脈洞側壁に接していた。Collimator は4 mm を 3 shots、8 mm を 5 shots、14mm を 1 shot の合計 9 shots

を使用した。腫瘍の辺縁に50% isodose configuration を一致させ、これを辺縁線量として20 Gy とした。これは海綿静脈洞内の脳神経の最大許容線量は経験的に20 Gy と考えられている¹⁹⁾ ため、これら脳神経を温存するため決定した線量である。最高線量は40 Gy、視交叉には8 Gy、海綿静脈洞側壁には20 Gy 照射した (Fig.4)。

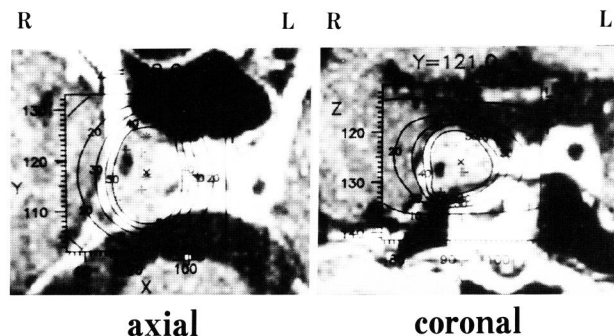


Fig. 4 Gadolinium-enhanced MRI scan showing the isodose plan for a pituitary tumor invading the right cavernous sinus in case2. The dose plan was designed to treat the tumor margin given 20Gy at 50% isodose. Maximum dose was 40 Gy and the dose given to the lateral wall of the cavernous sinus was 20Gy.

Radiosurgery 後、症状は徐々に軽減した。Gadolinium による造影 MRI では3ヵ月後には腫瘍は不均一に増強されるようになり、15ヵ月後には均一に増強された (Fig.5)。Cortisol は radiosurgery 後1ヵ月、ACTH は1年で正常化し、2年経過後も正常範囲内である (Fig.6)。その他の内分泌学的検査、視野検査では異常をきたしていない。

3. 考 察

Cushing 病に対する radiosurgery は Proton beam Bragg peak radiosurgery, Helium ion beam radiosurgery, gamma knife radiosurgery の報告があり、Lineac accelerator の報告はない。

Kjellberg ら⁷⁾による Proton beam Bragg-peak treatment の報告では、治療した180例のうち93%の follow-up が可能であった。12年の経過で85%の治療力が得られたが、1例の視野欠損、5例の動眼神経麻痺、2.5-5%の hypopituitarism の complication をきたしている。

Levy ら¹²⁾¹³⁾の Helium ion plateau irradiation の報告では、42例中40例の治療が得られ、1例の視野欠損、2例

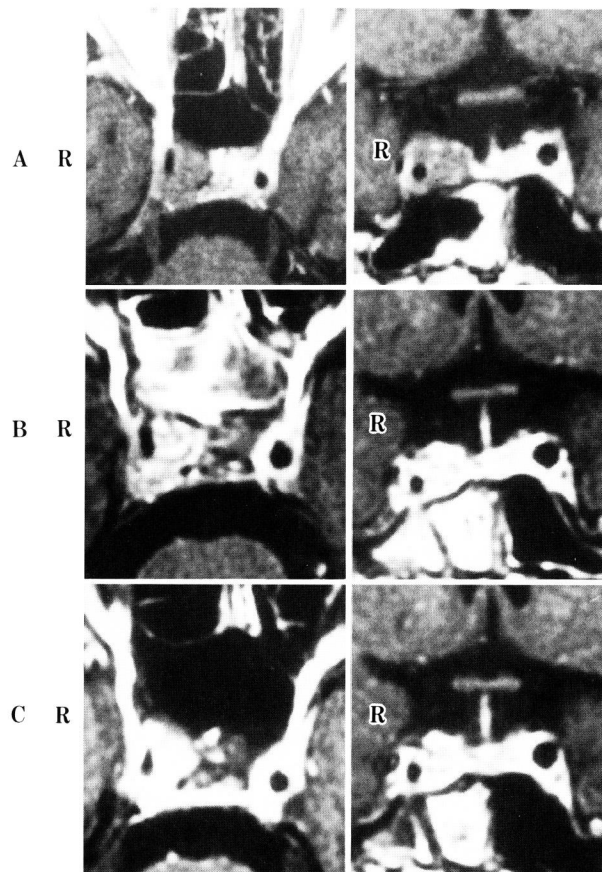


Fig. 5 Gadolinium-enhanced MRI scan revealed a pituitary tumor as hypointense area before gamma knife radiosurgery (A). The tumor was heterogeneously enhanced by gadolinium - enhanced MRI 3 months after gamma knife radiosurgery (B) and homogeneously enhanced 10 months after radiosurgery (C)

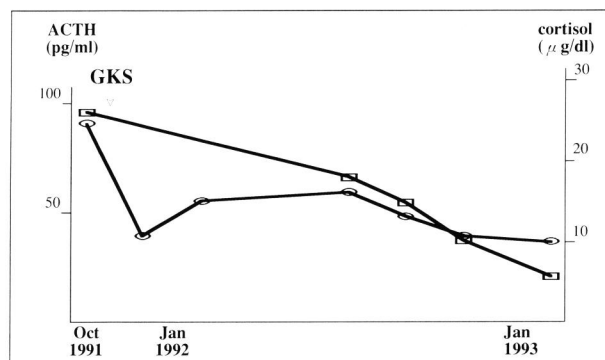


Fig. 6 ACTH and cortisol levels in case 2 decreased gradually after gamma knife radiosurgery and keep within normal levels 2 years after radiosurgery.

の ACTH の急激な増加 (Nelson 症候群などの分泌性下垂体腺腫)、2例の一過性動眼神経麻痺をきたしている。下垂体腫瘍全体の症例のおよそ1/3に hypopituitarism

をきたしている。

Rahn ら¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾²³⁾の gamma knife radiosurgery の報告では pneumocisternography および CT を使用した51例中42例 (82%) に治癒を認め、3例 (6%) に改善を認めた。このうち11例にホルモンの補充療法が必要であった。しかし MRI を使用するようになってからの8例全例に治癒を認めており、視野障害などの脳神経症状や下垂体機能低下は認めなかった¹⁾²⁰⁾²¹⁾。

再発率に関しては、Heavy particle と gamma knife により治癒したものの中では再発は認められていない。Microsurgery による成績では、初回手術により90%前後の治癒率が得られているが、その10-20%に再発を認めている²⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾²⁵⁾。再発腫瘍に対しての腫瘍摘出術の成績は25-73%⁶⁾¹¹⁾²³⁾であり、良好な成績とはいえない。

CT では30-54%¹⁸⁾であった microadenoma の局在の診断率が、MRI によって62-91%³⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹⁶⁾に向上したことによって、microsurgery のみならず radiosurgery においても治療成績の改善が期待できる。Rahn らの行ってきた従来の gamma knife radiosurgery の方法は、腫瘍の局在がわからないため、まず、下垂体前葉の中心に最高線量70-100 Gy を照射し、もしこれが不十分であれば、トルコ鞍内の前方及び後方部分に照射していた (Fig.7)⁴⁾。したがって下垂体腺腫に照射したのか、正常下垂体

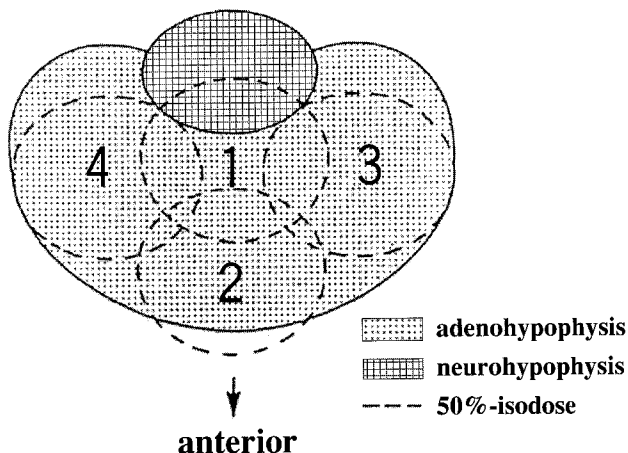


Fig. 7 Schematic drawing of the pituitary gland (horizontal section through the center of the hypophysis). The 50% - isodose curves illustrate four lesions almost covering the anterior lobe of a normal-sized pituitary gland. Figures indicate the order of lesions. (Degerblad et al,1986)

に照射したのか不明瞭な治療方法であった。著者らの経験した2例は2回の腫瘍摘出術を受けたにもかかわらず、gadolinium による造影 MRI にて enhance されない腫瘍として描出できた。このため周囲の正常構造物に過度の放射線を照射することなく、腫瘍のみに十分な放射線量を照射することができた。

下垂体近傍の腫瘍に対する radiosurgery で最も制約を受けるのが、視神経、視交叉である。視神経、視交叉には経験的に10 Gy 以上の線量を照射すると、視野狭窄をきたすといわれている¹⁹⁾。このため視神経、視交叉に近接した大きい腫瘍には、腫瘍を control するのに十分な放射線量を照射できない。しかし Cushing 病の下垂体腫瘍は非常に小さいものが多く、ほとんどが microadenoma なので、腫瘍と視交叉とは十分な距離がある。したがって microadenoma の場合、放射線障害をきたす可能性のある組織は正常下垂体組織と海綿静脈洞内を走行する脳神経である。正常下垂体組織の耐用線量は185 Gy といわれており¹⁾、腫瘍への辺縁線量がこれより遙かに低値であるため問題にならない。海綿静脈洞内の脳神経の最大許容線量は経験的に20 Gy と考えられている¹⁹⁾。したがって症例2のように腫瘍外縁が海綿静脈洞側壁に達しているときには海綿静脈洞内の脳神経の radiation injury を考慮し、腫瘍の辺縁線量を20 Gy 以下としなければならない。症例2では2年経過後も血清 ACTH、cortisol 値は正常範囲で、視野障害、下垂体機能低下、脳神経症状などの合併症をきたしていない。

辺縁線量20 Gy という値が腫瘍の control に適切であったか否かはもうしばらくの経過を観察しなければならない。Rahn らの治癒せしめた腫瘍辺縁線量は35 Gy 以上であり、Backlund、Stephanian らの症例では、20から25 Gy の間の腫瘍辺縁線量では不十分であった¹⁾²²⁾。しかし MRI による腫瘍の描出により正確な dose planning が施行可能となったため、従来言われていた線量以下でも腫瘍を control できる可能性がある。そして周囲の重要構造物に安全な線量で、腫瘍のみに照射することができると考えられる。

4. まとめ

Cushing 病に対する gamma knife による radiosurgery は、たとえ腫瘍摘出後の再発であっても、MRI で描出可能であれば安全に治癒せしめることができる有用な治療法であると考えられる。

文 献

- 1) Backlund EO, Ganz JC : Pituitary adenomas : Gamma Knife, in Alexander E III, Loeffler JS, Lunsford LD (eds) : Stereotactic Radiosurgery. New York : McGraw-Hill, 1993, pp 167-173
- 2) Buchfelder M, Fahlbusch R, Schott W, Honegger J : Long-term follow-up results in hormonally active pituitary adenomas after primary successful transsphenoidal surgery. *Acta Neurochir Suppl Wien* 53 : 72-76, 1991
- 3) Carsin M, Carsin NB, Rolland Y, et al : Contribution of MRI to the diagnosis of ACTH-secreting pituitary adenomas. Exploration of 9 patients with Cushing's disease. *J Neuroradiol* 17 : 255-265, 1990
- 4) Degerblad M, Rahn T, Bergstrand G, Thorén M : Long-term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease. *Acta Endocrinologica* 112 : 310-314, 1986
- 5) Doppman JL, Frank JA, Dwyer AJ, et al : Gadolinium DTPA-enhanced MR imaging of ACTH-secreting microadenomas of the pituitary gland. *J Comput Assist Tomogr* 12 : 728-735, 1988
- 6) Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, et al : Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 71 : 520-527, 1989
- 7) Kjellberg RN, Kliman B : Lifetime effectiveness—a system of therapy for pituitary adenomas, emphasizing Bragg peak proton hypophysectomy, in Linfoot JA (ed) : Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors. New York, Raven Press, 1979, pp 269-288
- 8) Kucharczyk W, Davis DO, Kelly WM, et al : Pituitary adenomas : high resolution MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 161 : 761-765, 1986
- 9) Kulkarni MV, Lee KF, MeArdle, CB, et al : 1.5 Tesla MR imaging of microadenomas. Technical considerations and CT correlation. *AJNR* 9 : 5-11, 1988
- 10) Laws ER Jr, Ebersold MJ, Piepgras DG, et al : The results of transsphenoidal surgery in specific clinical entities, in Laws ER Jr, et al (eds) : Management of Pituitary Adenomas and Related Lesions with Emphasis on Transsphenoidal Microsurgery. New York, Appleton-Century-Crofts, 1982, pp 277-305
- 11) Laws ER Jr, Fode NC, Redmond MJ : Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy. An assessment of benefits and risks in 158 patients. *J Neurosurg* 63 : 823, 1985
- 12) Levy RO, Fabrikant JI, Lyman JT : Clinical results of stereotactic heavy-charged particle radiosurgery of the pituitary gland at Lawrence Berkeley Laboratory, in Steiner L, Lindquist C, Forster D, et al (eds) : Radiosurgery : Baseline and Trends. New York, Raven Press, 1992, pp 149-154
- 13) Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA : Particle-beam irradiation of the pituitary gland, in Alexander E III, Loeffler JS, Lunsford LD (eds) : Stereotactic Radiosurgery. New York : McGraw-Hill, 1993, pp 157-165
- 14) McCance DR, Gordon DS, Fannin TF, et al : Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol Oxf* 38 : 79-86, 1993
- 15) Nakane T, Kuwayama A, Watanabe M, et al : Long term results of transsphenoidal adenectomy in patients with Cushing disease. *Neurosurgery* 21 : 218-222, 1987
- 16) Newton DR, Dillon WP, Norman D, et al : Gd-DTPA-enhanced MR imaging of pituitary adenomas. *AJNR*, 10 : 949-954, 1989
- 17) Rahn T, Thorén M, Werner S : Stereotactic radiosurgery in pituitary adenomas, in Faglia G, Peck-Peccoz P, Ambrosi B, et al (eds) : Pituitary Adenomas : New Trends in Basic and Clinical Research. New York, Excerpta Medica, 1991, pp 303-312
- 18) Saris SC, Patronas NJ, Doppman JL, et al : Cushing syndrome : pituitary CT scanning. *Radiology* 162 : 775-777, 1987
- 19) Steiner L, Lindquist C, Steiner M : Meningioma and Gamma knife radiosurgery, in Al-Mefty O (ed) : Meningiomas. New York, Raven Press, 1991, pp 263-272
- 20) Steiner L : Editor's comment, in Steiner L, Lindquist C, Forster D, et al (eds) : Radiosurgery : Baseline and Trends. New York, Raven Press, 1992, pp 171-175
- 21) Steiner L, Lindquist C, Steiner M : Radiosurgery, in Symon L (ed) : Advances and Technical Standards in Neurosurgery, vol. 19. Wien, New York Springer-Verlag, 1992, pp 19-102
- 22) Stephanian E, Lunsford LD, Coffey RJ, et al : Gamma knife surgery for sellar and suprasellar tumors. *Neurosurg Clin North Am* 3 : 207-218, 1992
- 23) Tahir AH, Sheeler LR : Recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *Arch Intern Med* 5 : 977-981, 1992
- 24) Thorén M, Rahn T, Hallengren B, et al : Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by stereotactic pituitary irradiation. *Acta Paediatr Scand* 75 : 388-395, 1986
- 25) Wilson CB : The long-term results following pituitary surgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome, in Black PM, et al (eds) : Secretory Tumors of the pituitary Gland (Progress in Endocrine Research and Therapy, vol. 1). New York, Raven Press, 1984, pp 287-294