

厚生労働省科学研究費補助金
間脳下垂体機能障害に対する調査研究班（難治性疾患政策研究事業）
市民公開講座

間脳下垂体疾患に対する外科治療

大山 健一



国際医療福祉大学 医学部 脳神経外科

国際医療福祉大学三田病院 脳神経外科

国際医療福祉大学 医学部



Interviews with International Students



Nguyen Van Tai
Vietnam



I believe that the more difficult the circumstances that people find themselves in are, the more they can grow and develop. In the future I intend to contribute to the development of Vietnam's medical sector by learning as much as I can about Japanese hospitals and healthcare while working in IUHW affiliated/related hospitals.

Nguyen Thien Minh
Vietnam



Studying Japanese in high school was one of the things that helped me to decide to study at IUHW. I hope I will be able to fully internalize the team-based medicine concept and pursue the university philosophy of "creating a more harmonious society" in Vietnam also.



Dang Thanh Huy
Vietnam



I had heard that IUHW had formed a cooperative relationship with Vietnam's Ministry of Health so I felt at ease about coming here to study. In the future I would like to help build stronger ties between Japan and Vietnam by contributing to the enhancement of the healthcare systems in both countries.



Huynh Ngoc Yen Nhi
Vietnam



When I was a high school student I visited Japan to study as an exchange student as part of a youth exchange project called the Sakura Science Plan. I feel really motivated to study not only medicine but also hospital management, and I would like to help firmly establish the technologies and spirit of Japanese healthcare in Vietnam.

May Pyae Kyaw
Myanmar

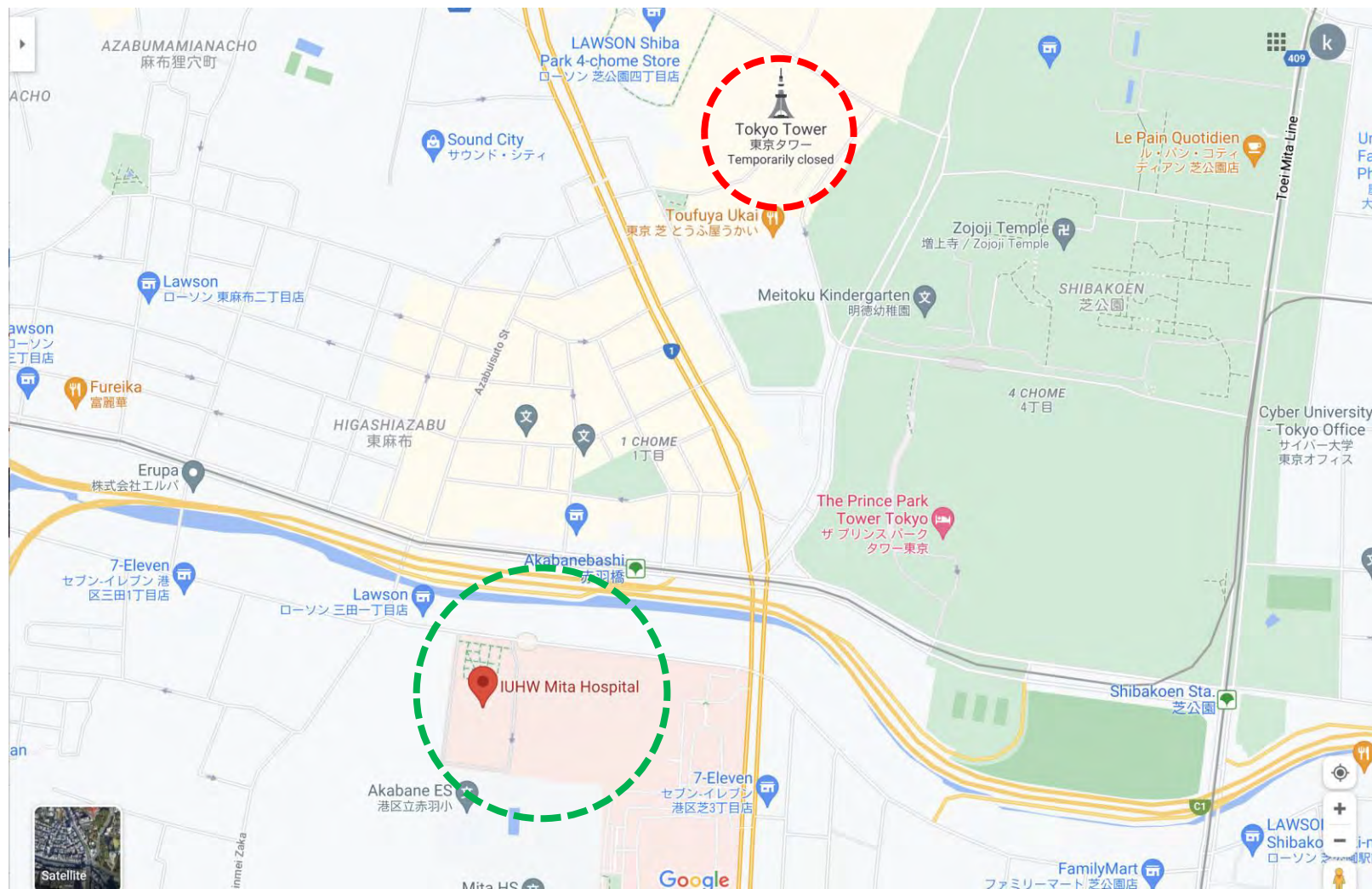


It was after watching the Japanese TV drama "1 Liter of Tears" that I decided to try to become the kind of doctor who is capable of finding treatments for incurable diseases. In the future I would like to not only serve as a bridge connecting the medical sectors in Myanmar and Japan but also establish a charity organization to help disseminate healthcare-related information.





国際医療福祉大学三田病院





国際医療福祉大学三田病院



本日のおはなし

- ✓ **下垂体腫瘍について**

こんな症状がでたら病院を受診しましょう

- ✓ **頭を切らずに鼻から腫瘍を摘出**

「内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術」について

- ✓ **内視鏡を用いた鍵穴手術**

- ✓ **神経内視鏡手術の今後の展望**

本日のおはなし

✓ 下垂体腫瘍について

こんな症状がでたら病院を受診しましょう

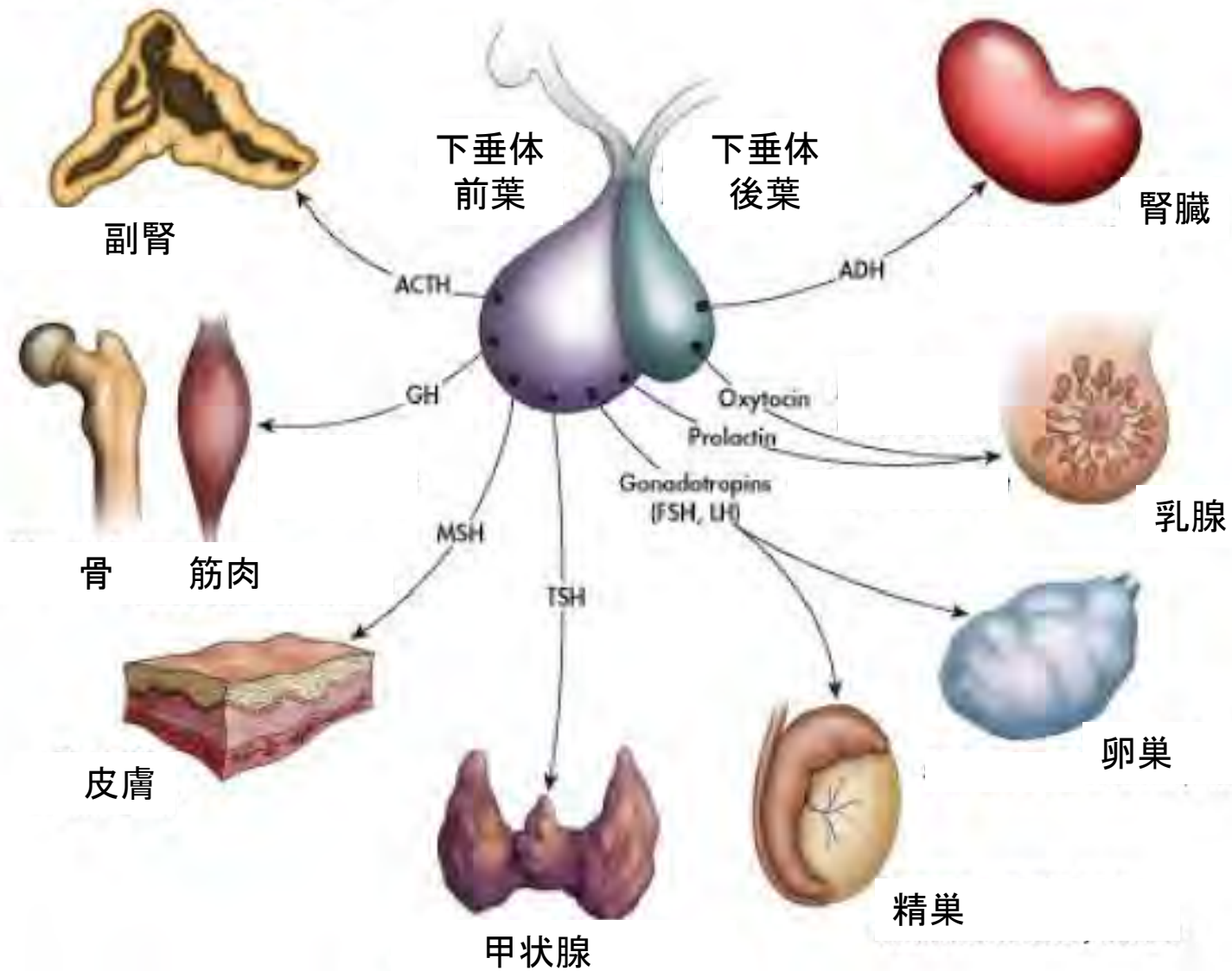
✓ 頭を切らずに鼻から腫瘍を摘出

「内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術」について

✓ 内視鏡を用いた鍵穴手術

✓ 神経内視鏡手術の今後の展望

“下垂体は各種臓器の司令塔”



下垂体機能低下症の症候

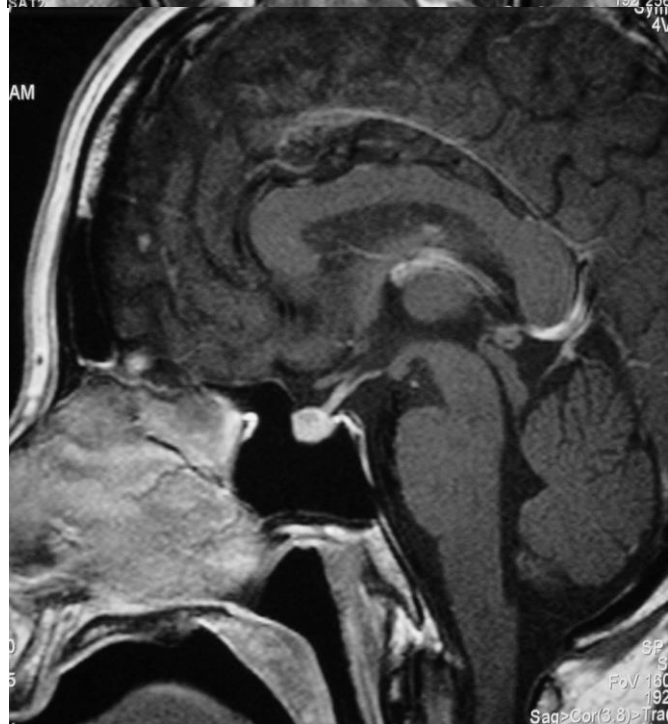
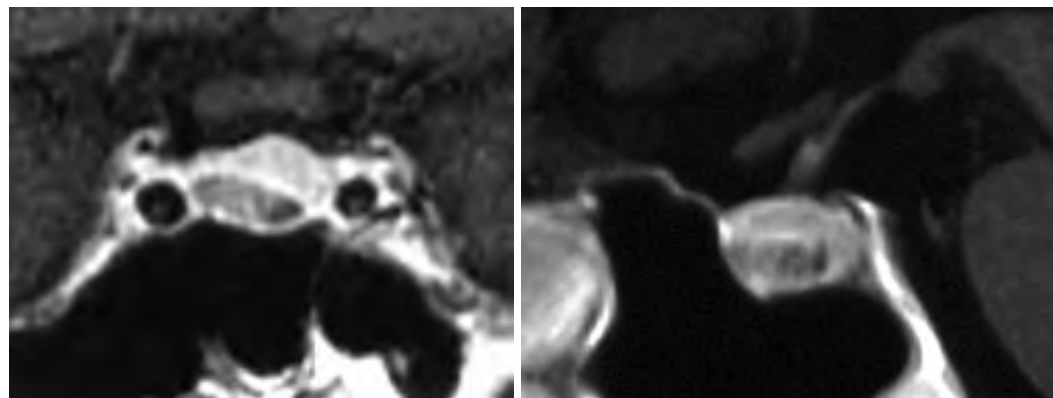
ホルモン	ホルモン欠乏症による症候
GH	内臓脂肪型肥満、筋力・運動能力の低下、骨粗鬆症、脂質異常症 小児期: 低身長、低血糖
LH,FSH	男性: 性欲低下、インポテンツ、陰毛脱落、性器萎縮 女性: 無月経、乳房萎縮、性器萎縮
ACTH	全身倦怠、易疲労感、活動性低下、食欲不振、低血圧、低血糖 貧血、意識消失、体重減少、不定の消化器症状
TSH	耐寒性低下、活動性の減退、うつ気分、乾燥して粗い皮膚 薄い眉、脱毛、便秘、徐脈
PRL	産褥期の乳汁分泌不全
ADH	口渇、多飲、多尿

下垂体腺腫 →“下垂体神経内分泌腫瘍”

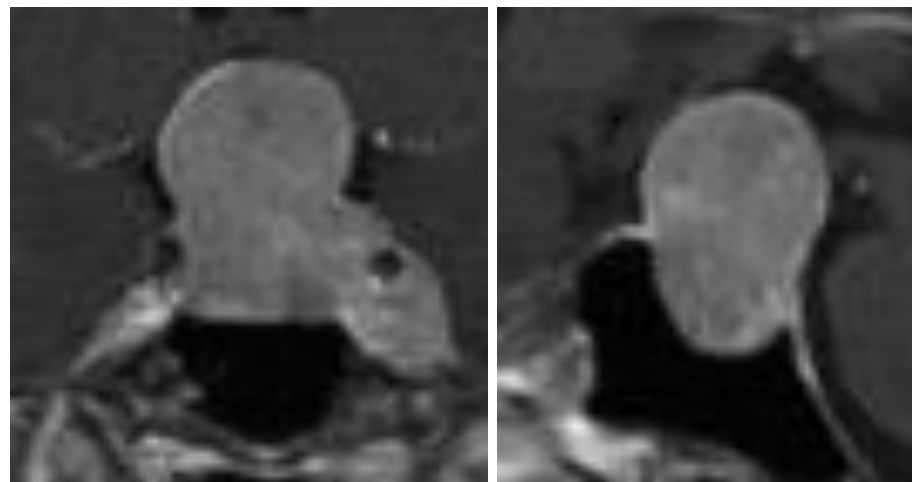
- 原始口腔外胚葉由来の下垂体前葉細胞が起源
- 良性脳腫瘍の中で2番目の頻度 (18%)
- 年間発生率 2/10万人
- ホルモン分泌異常による症状や視機能障害

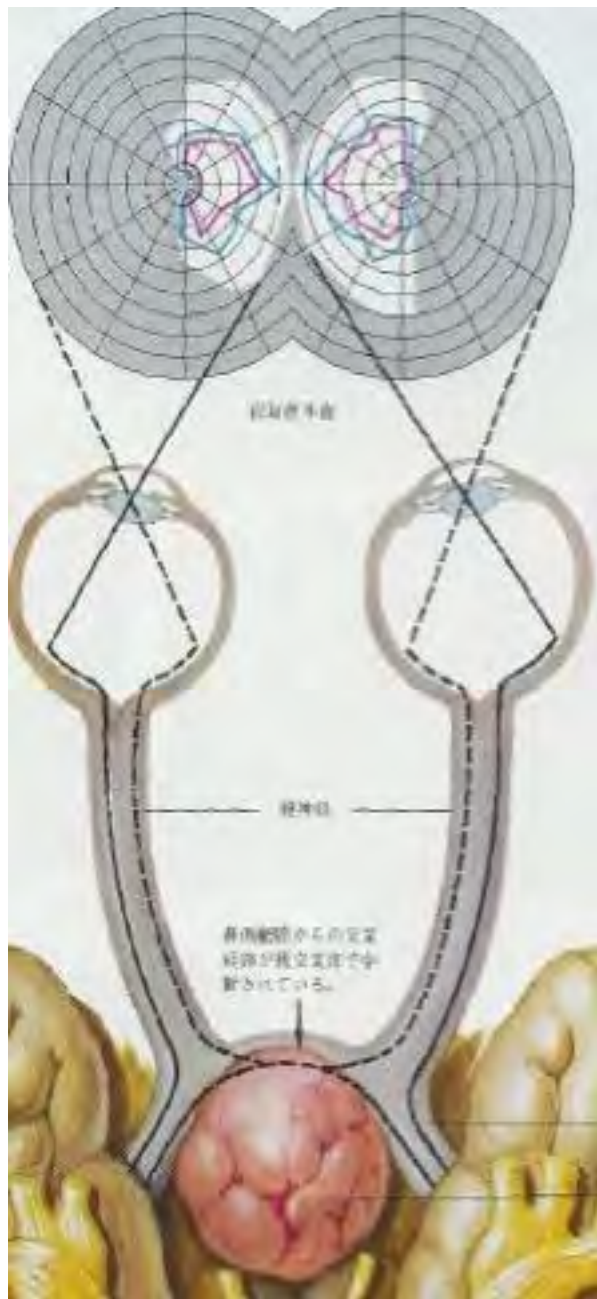


小型の腫瘍



大きな腫瘍





- ✓ 大きな腫瘍では下垂体上方にある視神経を圧迫し、視機能障害を発症します
- ✓ 両眼の外側の視野欠損が特徴的です

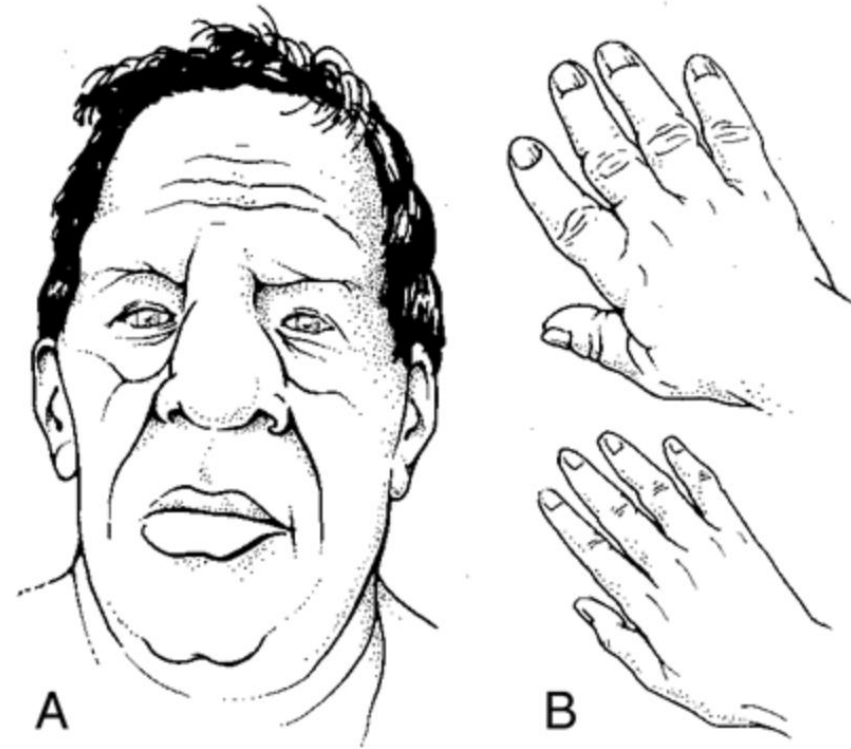
各種ホルモンを過剰産生する下垂体腫瘍

- 成長ホルモン産生腺腫
- プロラクチン産生腺腫
- 副腎皮質刺激ホルモン産生腺腫
- 甲状腺刺激ホルモン産生腺腫
- 性腺刺激ホルモン(LH/FSH)産生腺腫

- 非機能性(ホルモン非産生)腫瘍

先端巨大症 成長ホルモン産生下垂体腺腫

- ✓ 下垂体腺腫からの成長ホルモンの過剰分泌が原因
- ✓ 特徴的な顔貌変化、手足の増大などが生じます
- ✓ 高血圧、糖尿病、がん、などを併発
- ✓ 寿命が10年ほど短縮します



先端巨大症に伴いうる症状

- ✓ 関節痛、関節炎
- ✓ 手根管症候群による手のしびれ
- ✓ 頑固な頭痛
- ✓ 多汗
- ✓ いびき（睡眠時無呼吸症候群）

クッシング病

副腎皮質刺激ホルモン産生腺腫



クッシング教授

- ✓ 下垂体腺腫からの副腎皮質刺激ホルモンの過剰分泌が原因
- ✓ 全身の内分泌代謝疾患を合併
- ✓ ほとんどが微小腫瘍による(90%)

クッシング病に伴いうる症状

- ✓ 満月様顔貌・中心性肥満
- ✓ 月経不順
- ✓ 多毛
- ✓ にきび
- ✓ 色素沈着
- ✓ 耐糖能異常 高血圧
- ✓ 筋力低下
- ✓ うつ病
- ✓ 骨粗鬆症・骨折



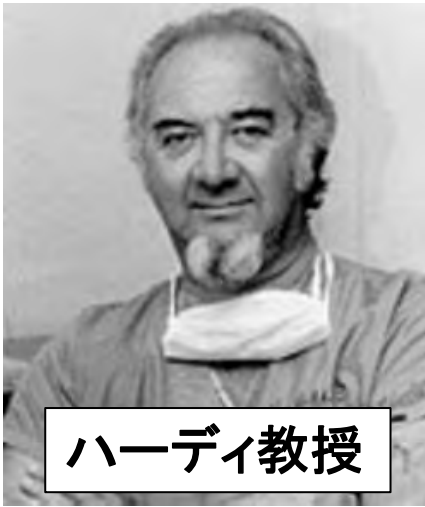
プロラクチン産生下垂体腺腫



- ✓ 下垂体腺腫の中で最も高頻度
- ✓ 乳汁漏出
- ✓ 月経不順・不妊の原因
- ✓ 薬物治療が有効

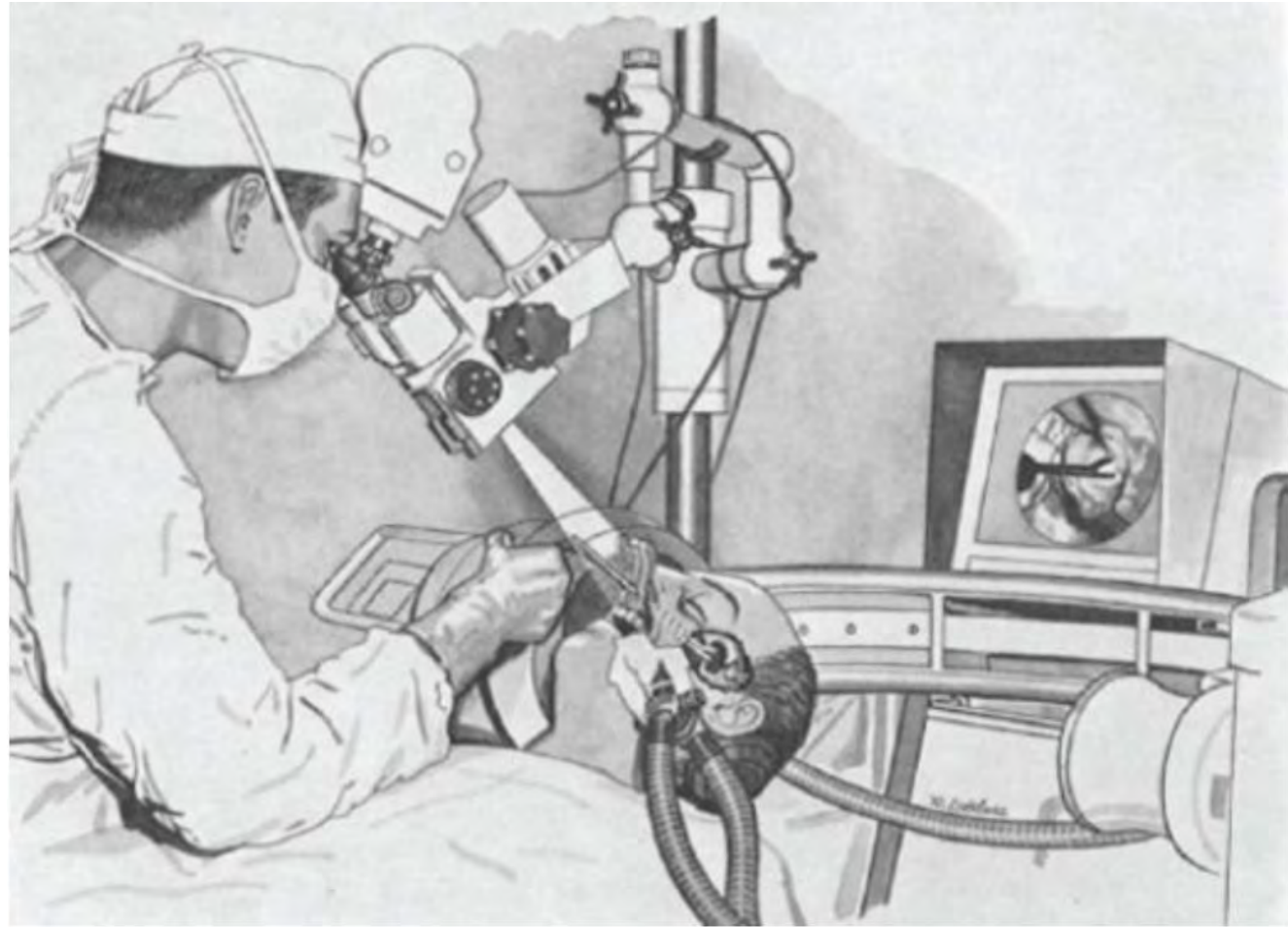
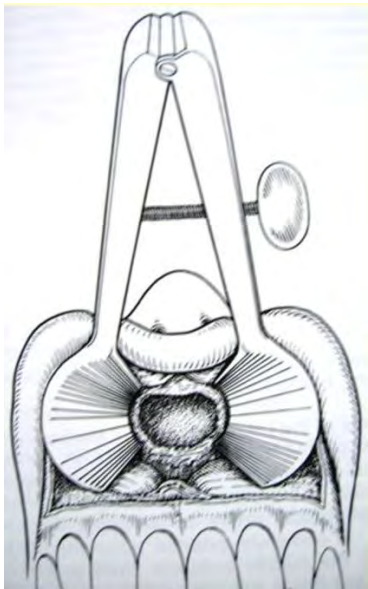
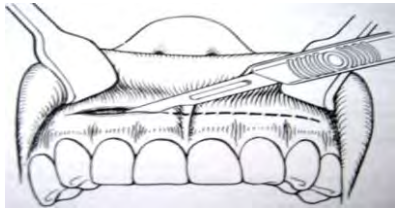
プロラクチン産生下垂体腺腫に伴いうる症状

- ✓ 乳汁漏出
- ✓ 月経不順・不妊
- ✓ 視野障害
- ✓ 性欲減退・不妊(男性)
- ✓ 頭痛



ハーディ教授

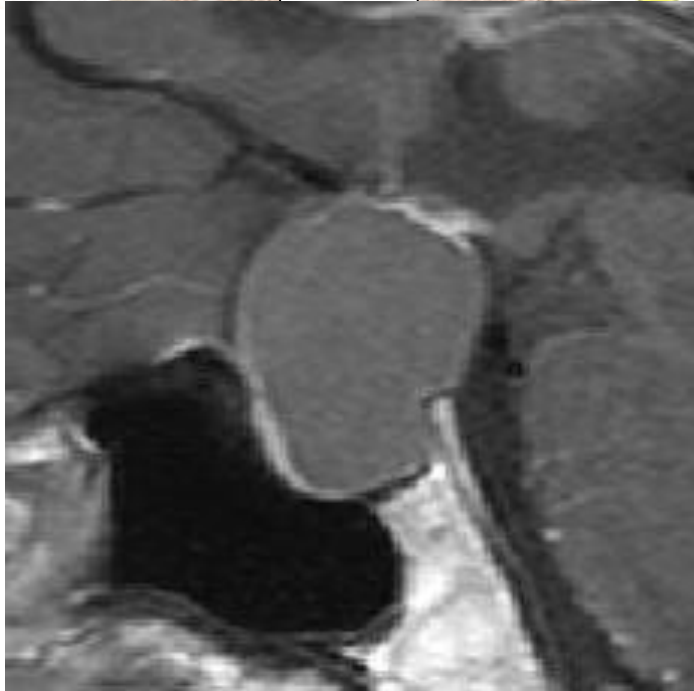
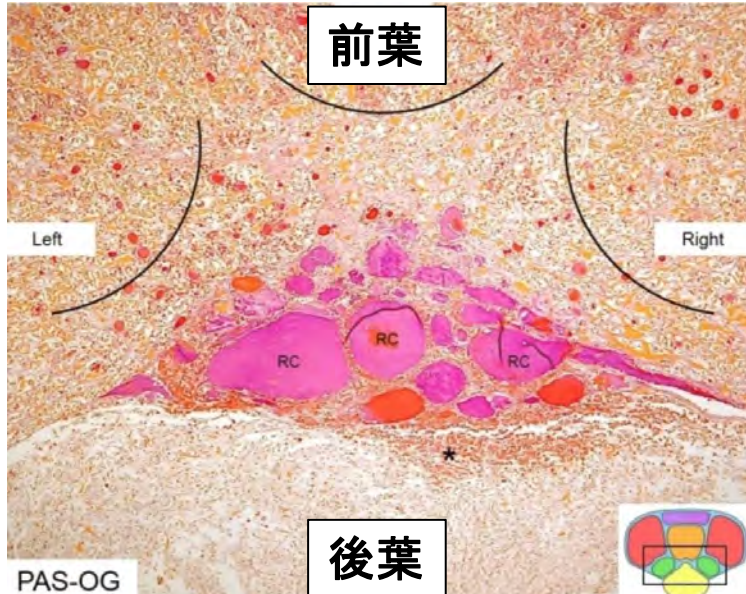
経蝶形骨洞手術 TransSphenoidal Surgery: TSS



<http://www.neurosurgery.org/cybermuseum/microneurohall/jhardy.html>

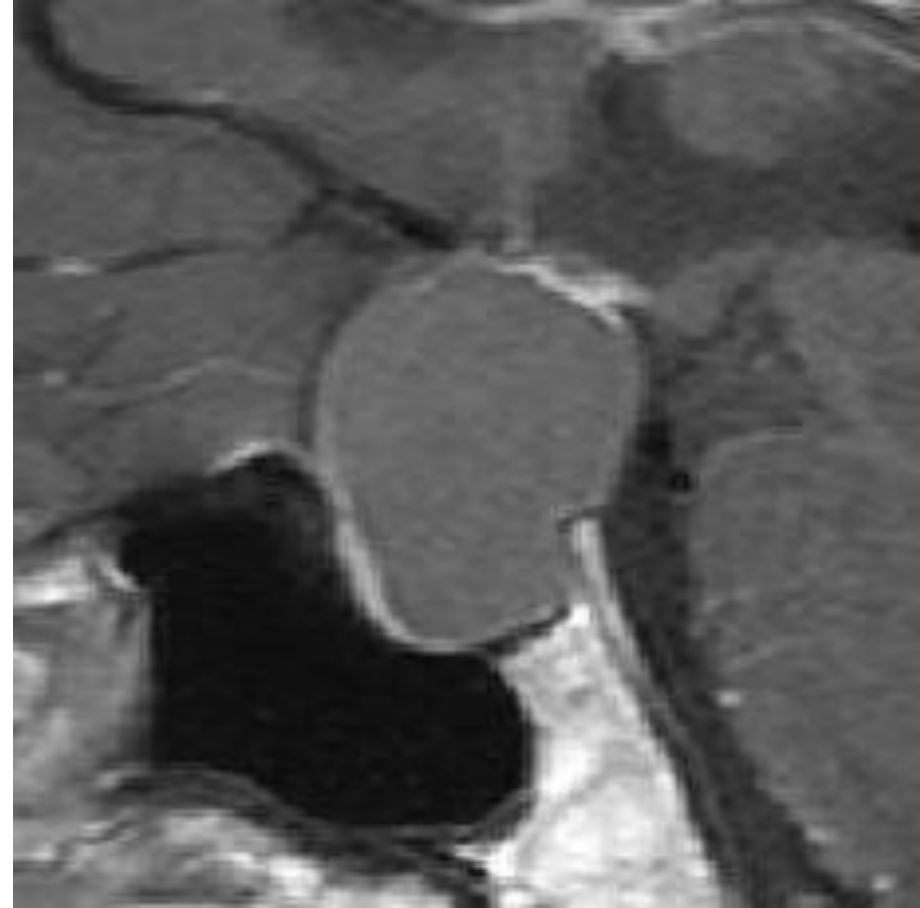
Hardy J. J Neurosurg 1971;34:582-594.

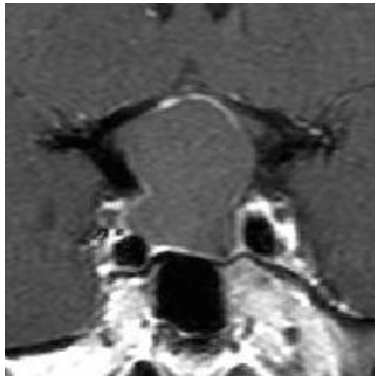
ラトケ嚢胞



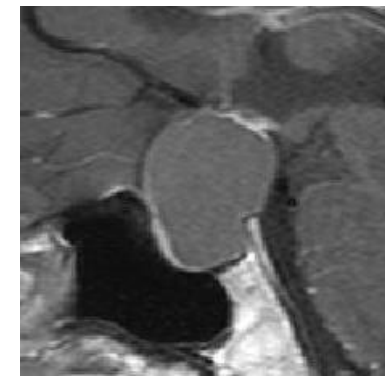
- ✓ 下垂体原基の遺残
- ✓ 通常は癒痕化して存在
- ✓ 嚢胞として増大することで視機能障害、下垂体機能障害などを惹起
- ✓ 嚢胞内容液の除去+壁の部分摘出
- ✓ 再発率10-30%程度
- ✓ Squamous metaplasiaが再発に関与

ラトケ嚢胞





ラトケ嚢胞に対する手術法



どれが一番良い方法??

再発率10-39.6%

Characteristic	Total Cases (n = 91)	Reaccumulation			Reop		
		No (n = 55)	Yes (n = 36)	p Value	No (n = 78)	Yes† (n = 13)	p Value
Operative procedures							
Use of fat graft	55 (60.4)	33 (60.0)	22 (61.1)	>0.99	47 (60.3)	8 (61.5)	>0.99
Marsupialization							
Suprasellar cistern	37 (40.7)	21 (38.2)	16 (44.4)		32 (41.0)	5 (38.5)	
Sphenoidal sinus	6 (6.6)	4 (7.3)	2 (5.6)		5 (6.4)	1 (7.7)	
None	48 (52.7)	30 (54.5)	18 (55.6)	0.8218	41 (52.6)	7 (53.8)	0.9757
Pathological findings							
Single	60 (65.9)	40 (72.7)	20 (55.6)		56 (71.8)	4 (30.8)	
Multiple	10 (11.0)	4 (7.3)	6 (16.7)		7 (9.0)	3 (23.1)	
Squamous metaplasia	7 (7.7)	1 (1.8)	6 (16.7)	0.0130	2 (2.6)	5 (38.5)	<0.0001
Unknown	14	10	4		13	1	

- 最初は病理所見のみと相関関係あり
- 手術法と再発とに相関関係なし

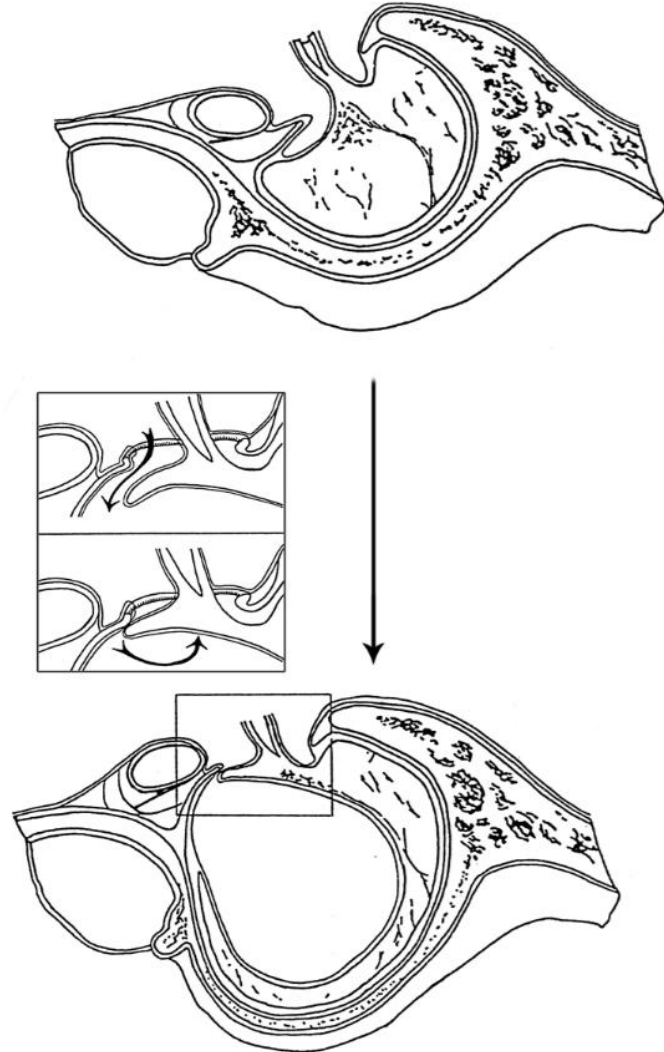
ラトケ嚢胞に対する手術法

- 嚢胞開放のみ
- 嚢胞壁の完全切除
- 嚢胞壁のアルコール固定
- 嚢胞と脳そうの短絡術

ラトケ嚢胞に対する手術法

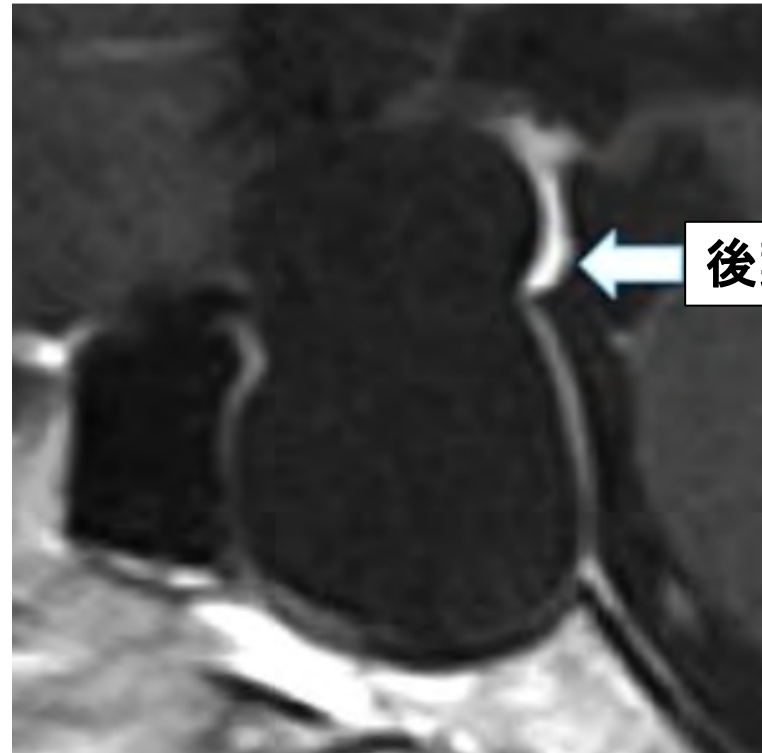
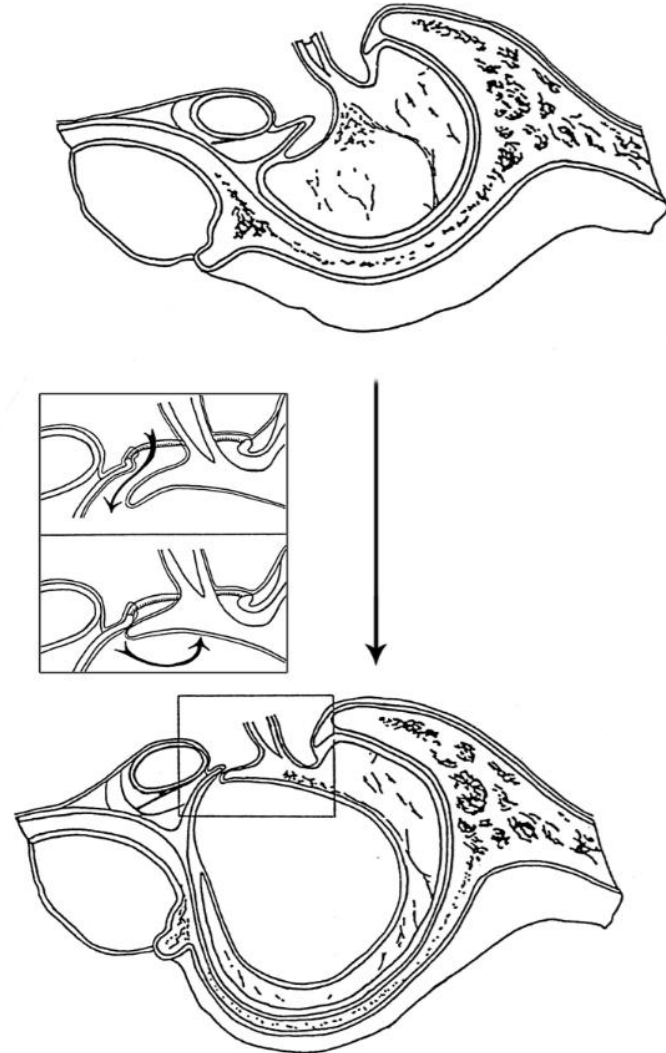
- **嚢胞開放のみ** 1st
- 嚢胞壁の完全切除 2nd
- 嚢胞壁のアルコール固定 × (JNS 2011)
- 嚢胞と脳そうの短絡術 2nd

クモ膜嚢胞

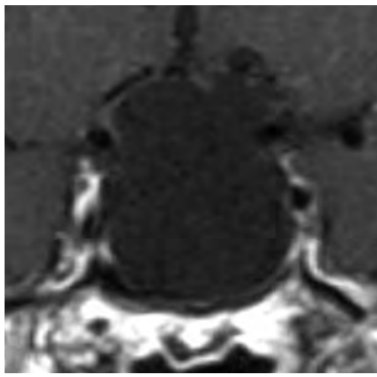


- ✓ 比較的稀なトルコ鞍部の嚢胞性病変
- ✓ 嚢胞として増大することで視機能障害＞下垂体機能障害などを惹起
- ✓ 鞍隔膜の破格を基に生じたBall-valve mechanismにより嚢胞が増大

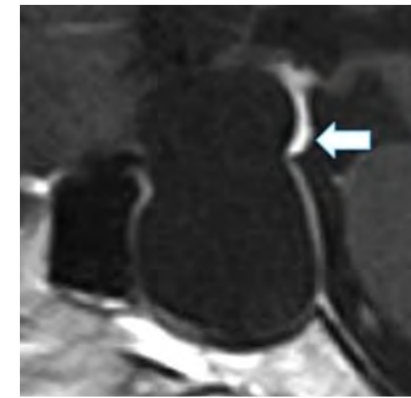
クモ膜嚢胞



Dubuisson A et al. Neurosurgery, 2007
Oyama K et al. Neurosurg Rev, 2014

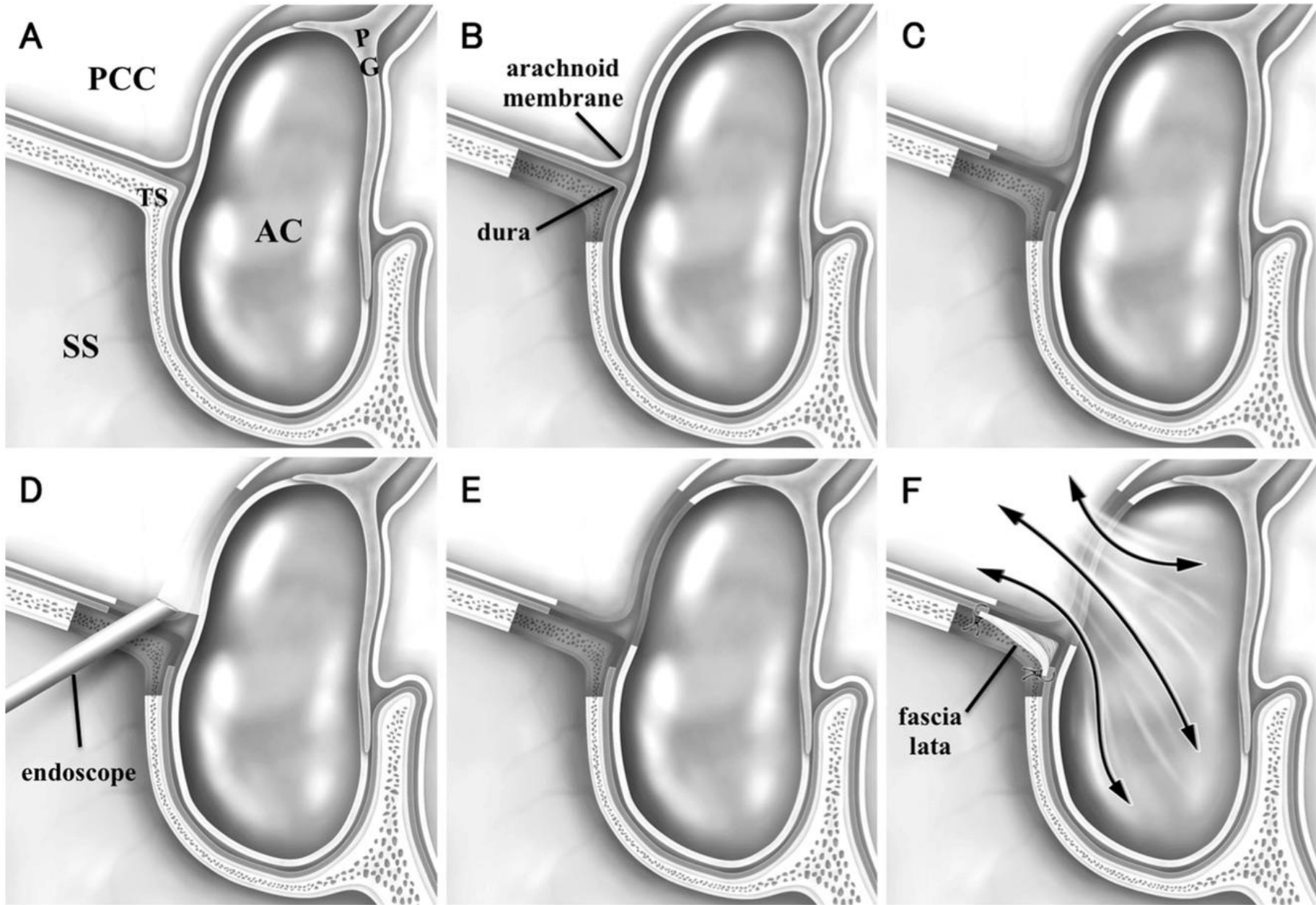


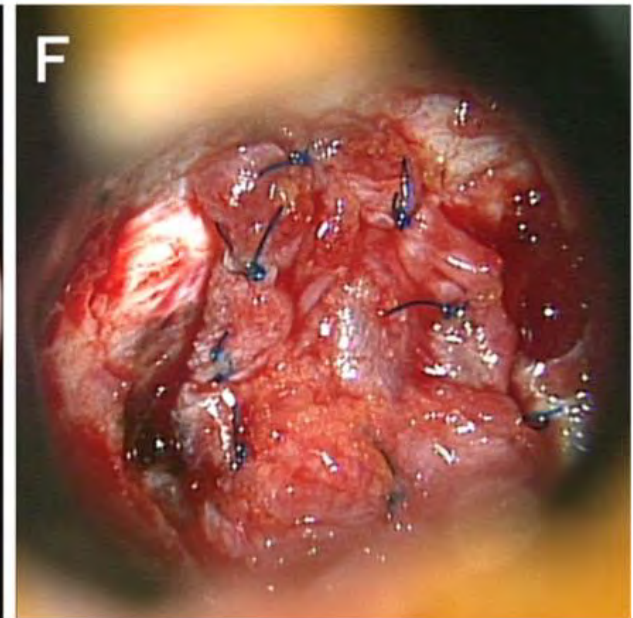
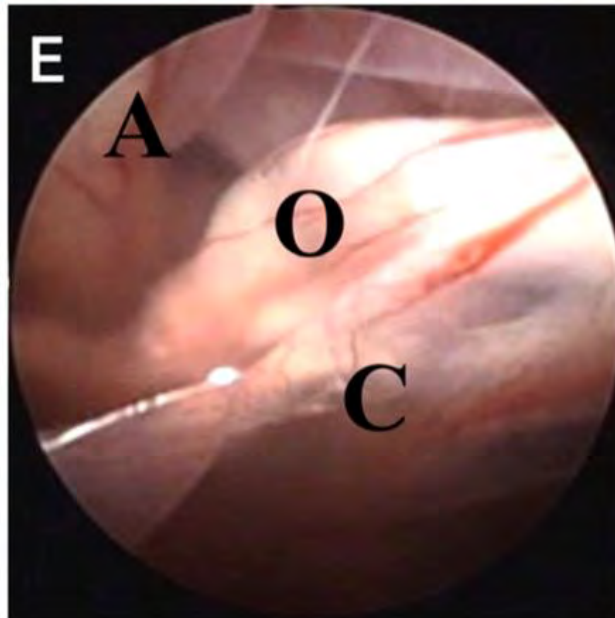
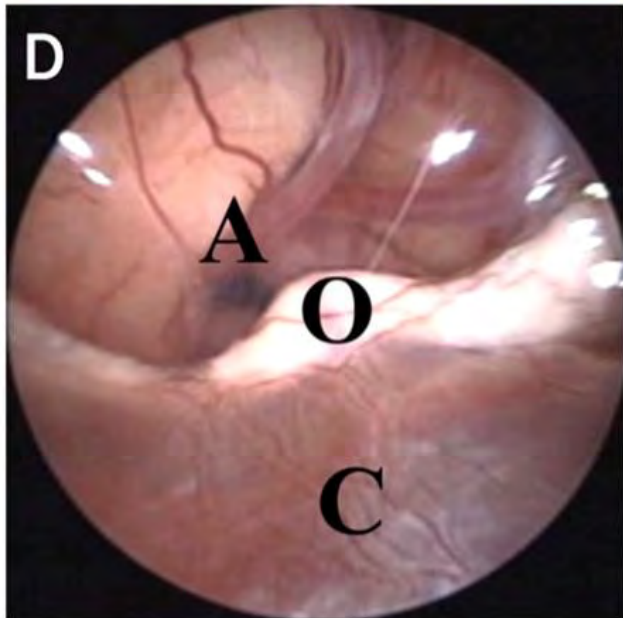
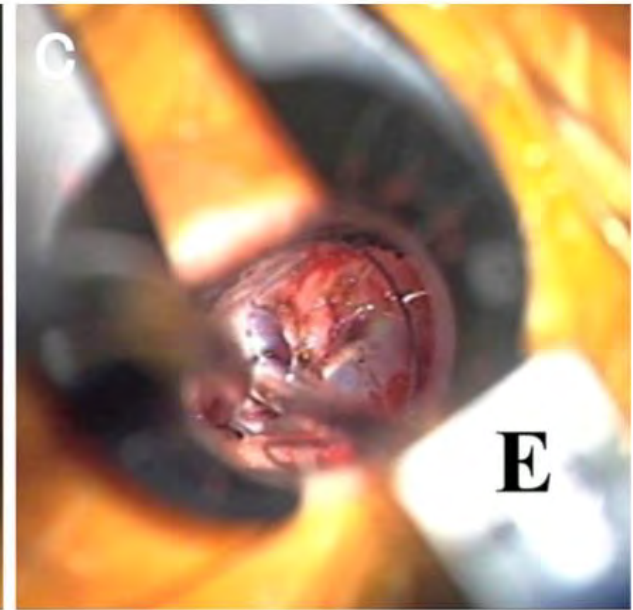
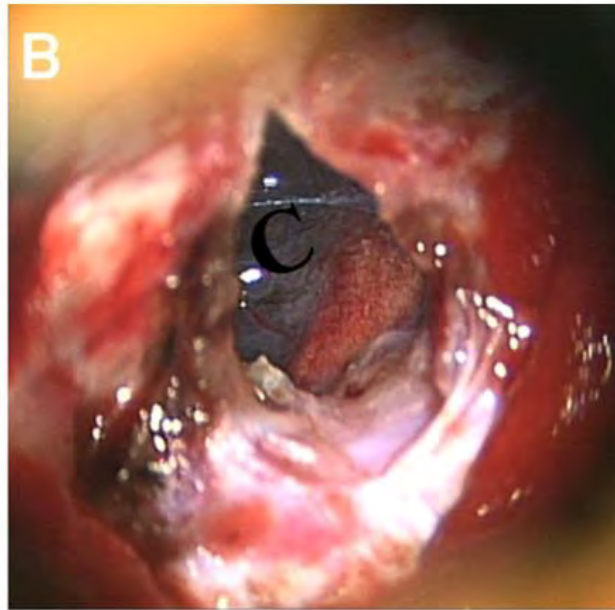
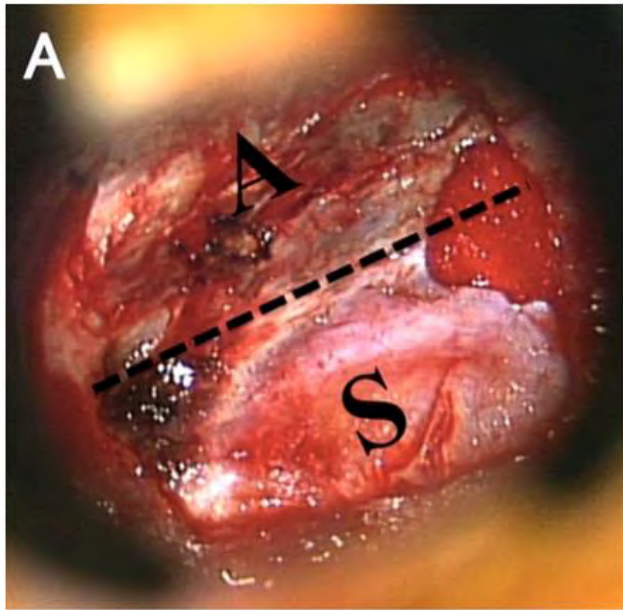
Surgery for Arachnoid cyst



- Simple drainage via TSS > TCS
- Reconstruction (fat, fascia, NS flap etc.)
- High incidence of CSFL
- High recurrence rate??

What would you do?





本日のおはなし

- ✓ **下垂体腫瘍について**

こんな症状がでたら病院を受診しましょう

- ✓ **頭を切らずに鼻から腫瘍を摘出**

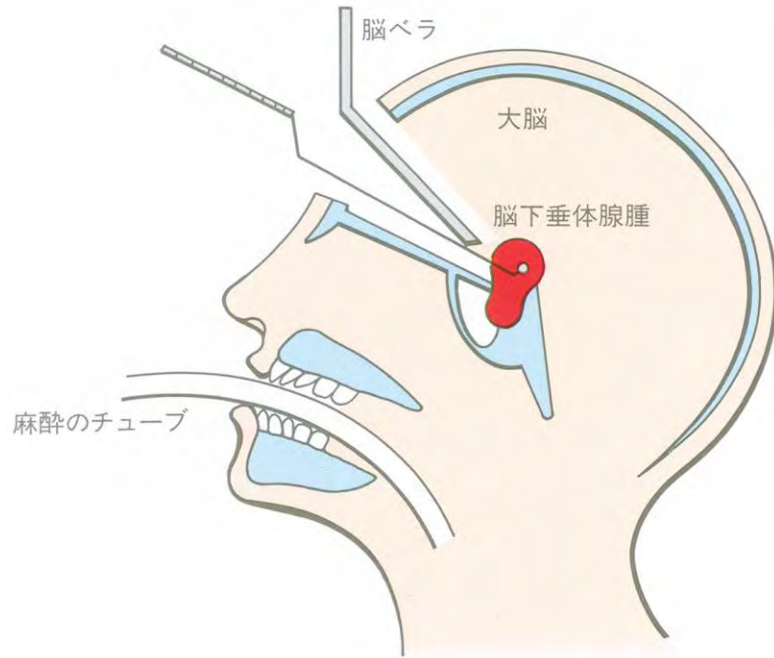
「内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術」について

- ✓ **内視鏡を用いた鍵穴手術**

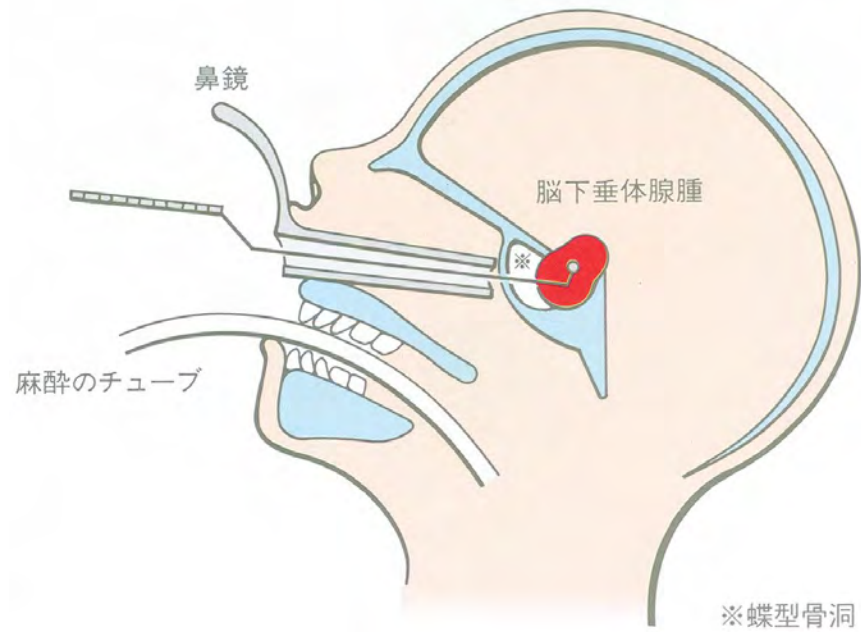
- ✓ **神経内視鏡手術の今後の展望**

下垂体疾患の手術療法

開頭術

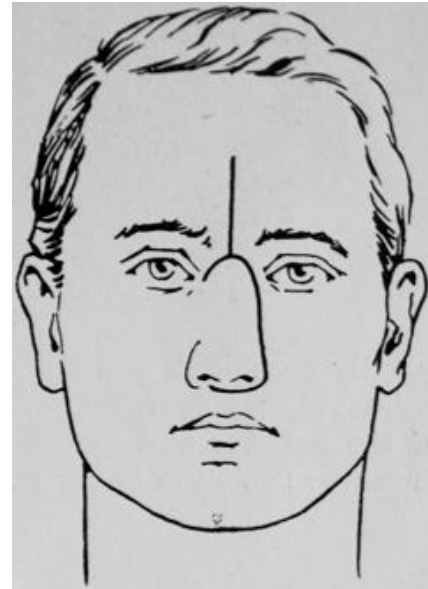


経蝶形骨洞手術 (経鼻手術)

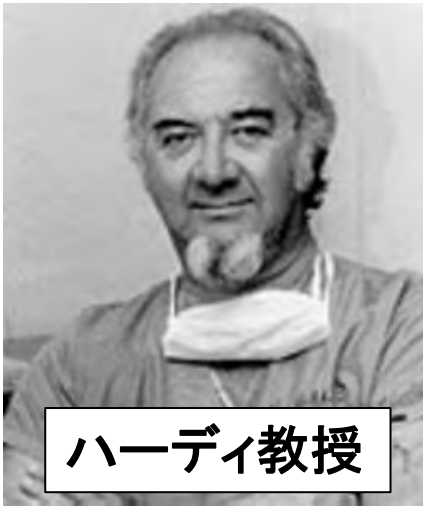


経蝶形骨洞手術 (TSS) の歴史

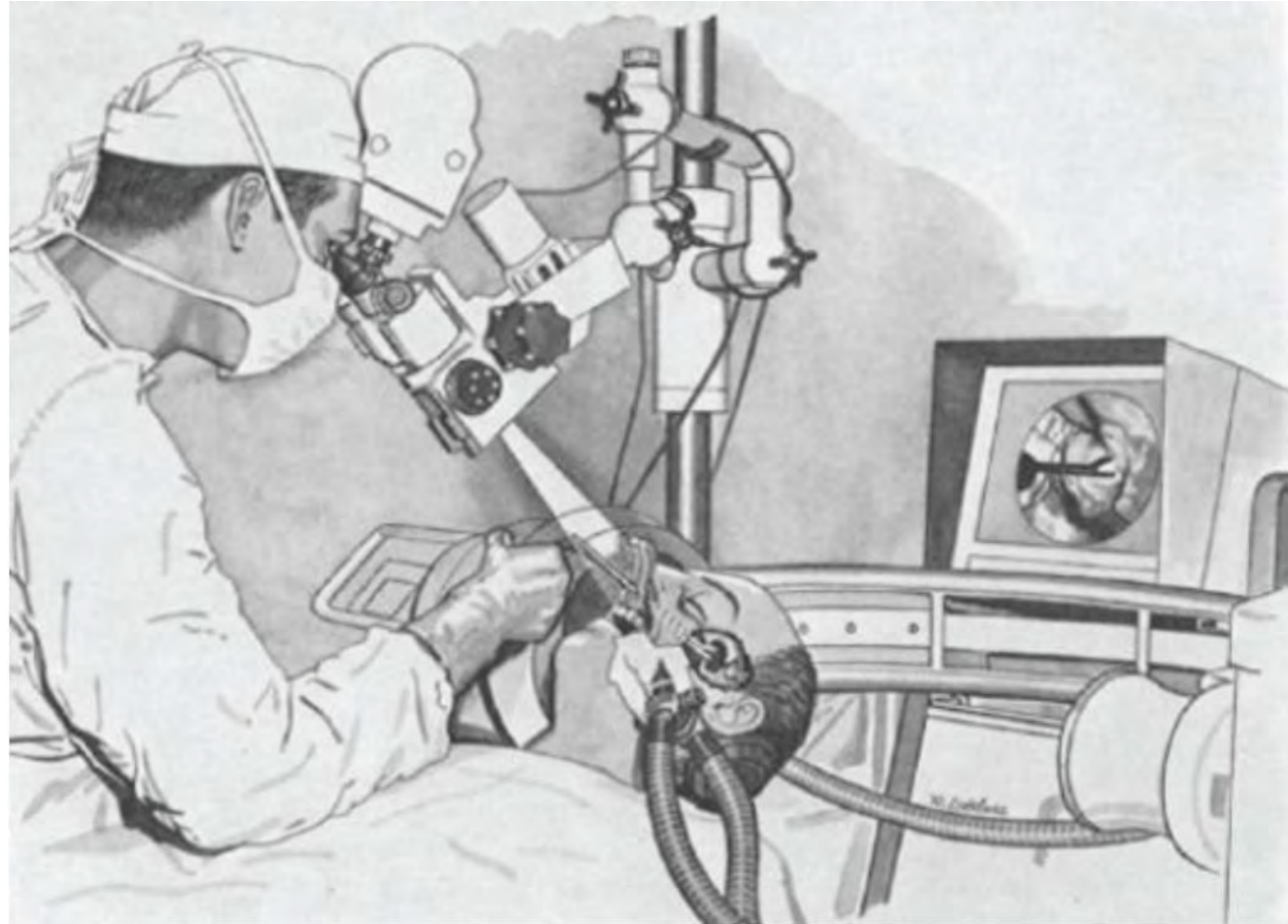
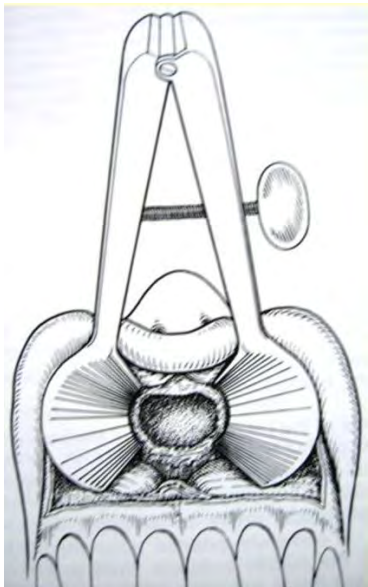
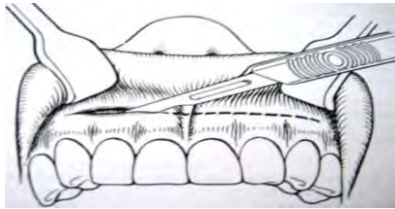
- ✓ 1907年にオーストリアのDr. Schlofferが経顔面 TSSによる下垂体腺腫摘出に成功
- ✓ 1910年アメリカのDr. Halsteadが下口唇経由 TSSを報告
- ✓ 1910-25年アメリカのDr. Cushingが下垂体腺腫231例に対してTSSを施行(致死率5.6%)
- ✓ その後Dr.Cushingは手術法を開頭術に変更(致死率4.5%)
- ✓ TSSはスコットランドDr.Dott→フランスDr.Guiot→カナダDr.Hardyへと受け継がれ日の目を見る



経蝶形骨洞手術



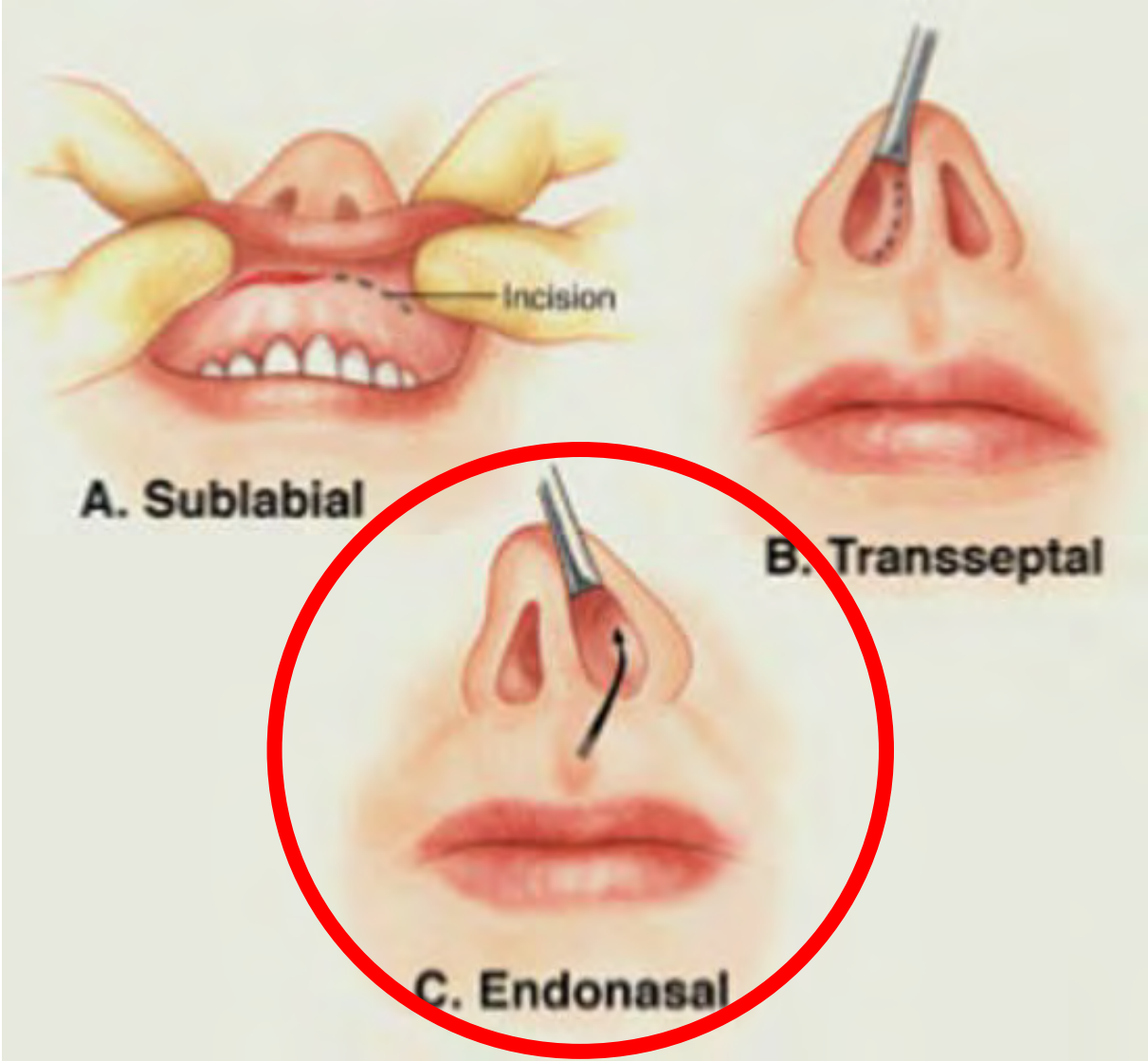
ハーディ教授



<http://www.neurosurgery.org/cybermuseum/microneurohall/jhardy.html>

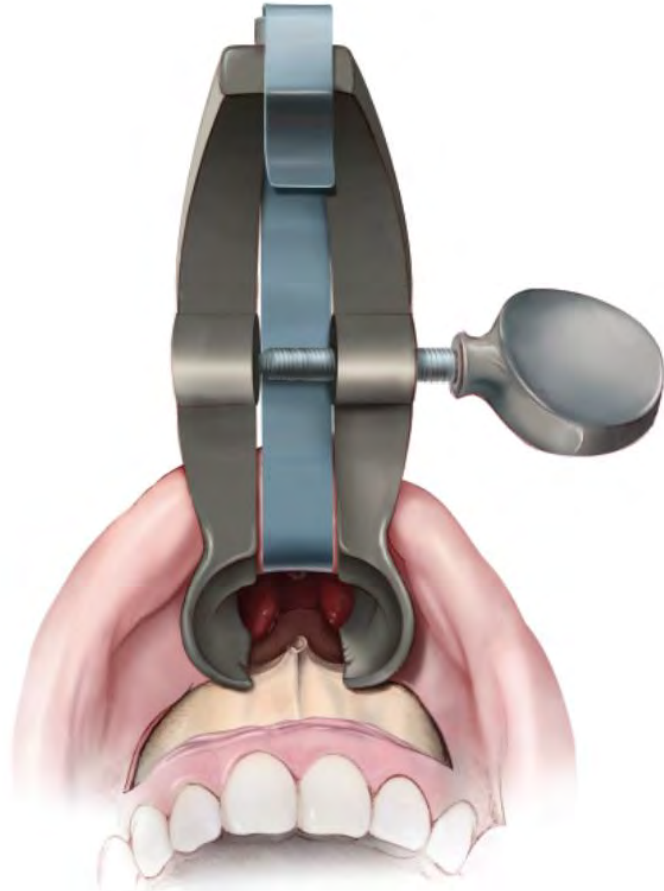
Hardy J. J Neurosurg 1971;34:582-594.

経蝶形骨洞手術 アプローチ法の変遷



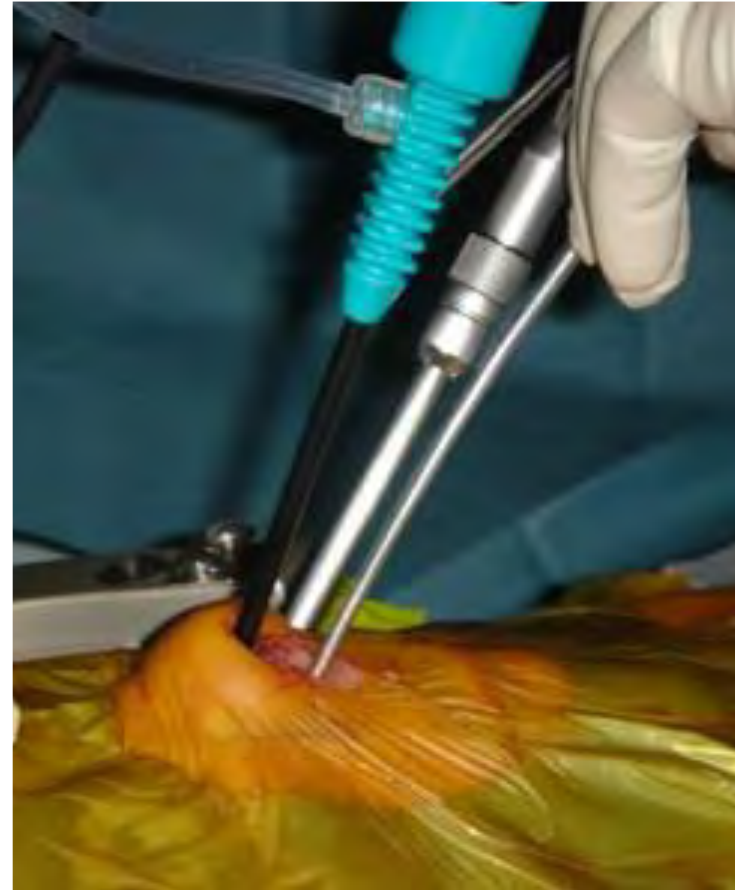
經蝶形骨洞手術

TransSphenoidal Surgery: TSS



Sublabial approach

JU



Endonasal approach



下垂体手術に使用する神経内視鏡



Endoarm, Olympus Co Ltd

硬性鏡



0°

外径: 4 mm
2.7mm



30°



70°

経蝶形骨洞手術 顕微鏡と内視鏡の比較



顕微鏡下経蝶形骨手術



内視鏡下経蝶形骨手術



内視鏡下経鼻的手術の方法

通常の内視鏡下経鼻的手術

- 片側の鼻孔を使用
- 下垂体腺腫、ラトケ嚢胞など



拡大内視鏡下経鼻的手術

- 両側の鼻孔を使用
- 頭蓋咽頭腫、髄膜腫など



内視鏡下経鼻的手術の方法

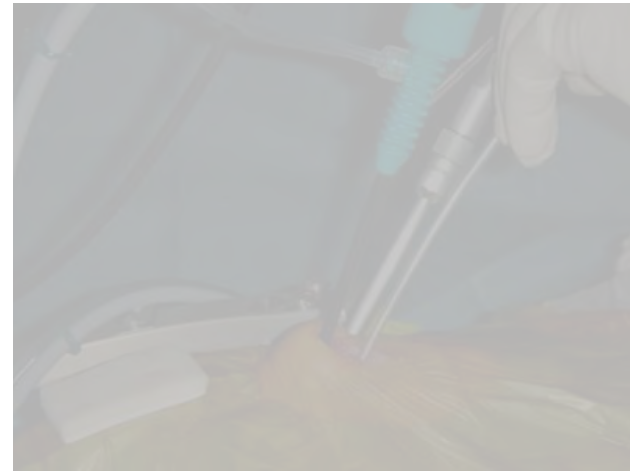
通常の内視鏡下経鼻的手術

- 片側の鼻孔を使用
- 下垂体腺腫、ラトケ嚢胞など

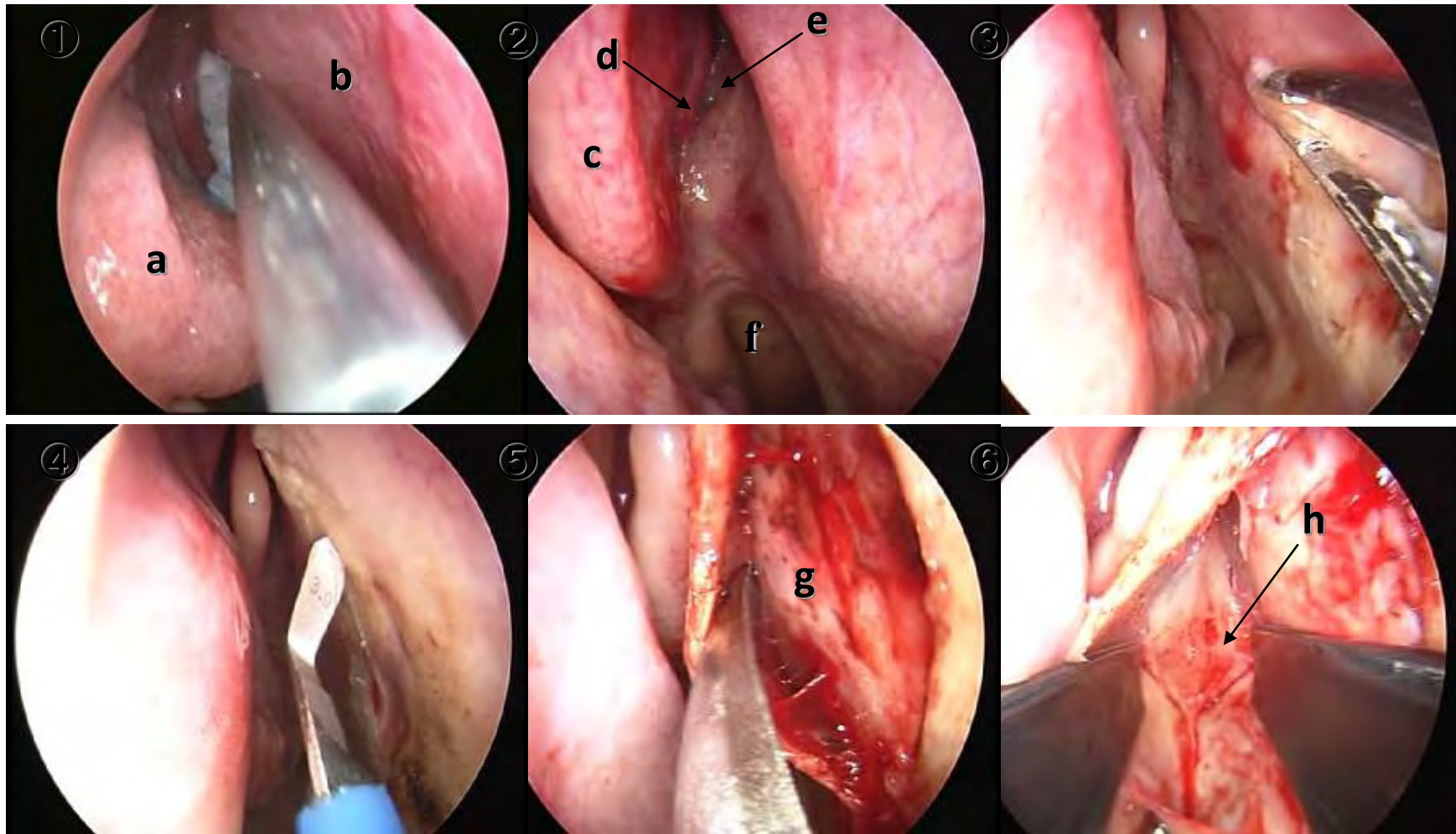


拡大内視鏡下経鼻的手術

- 両側の鼻孔を使用
- 頭蓋咽頭腫、髄膜腫など



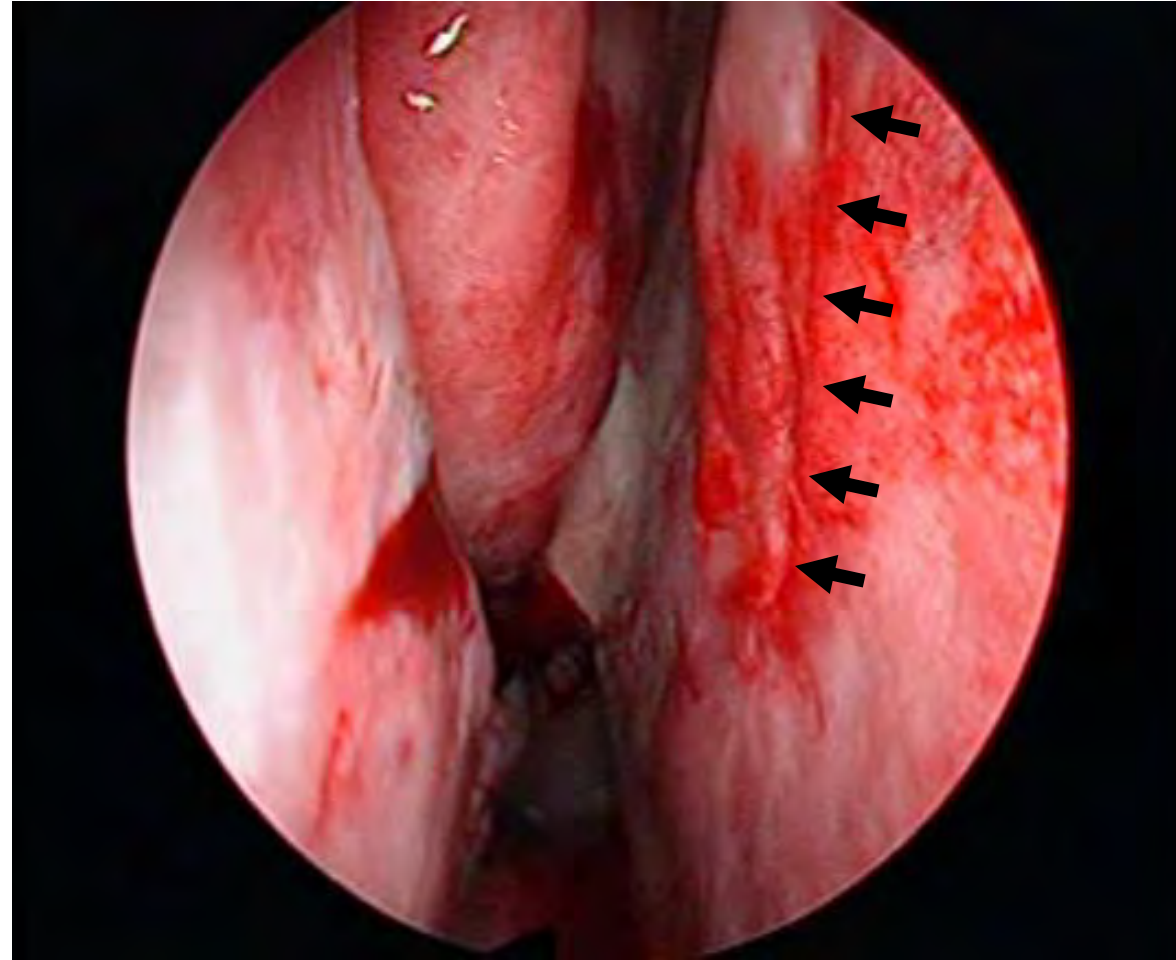
内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術の鼻内操作の様子



a: inferior turbinate, b: nasal septum, c: middle turbinate, d: superior turbinate
e: natural ostium, f: choana, g: bony septum, h: sphenoid rostrum

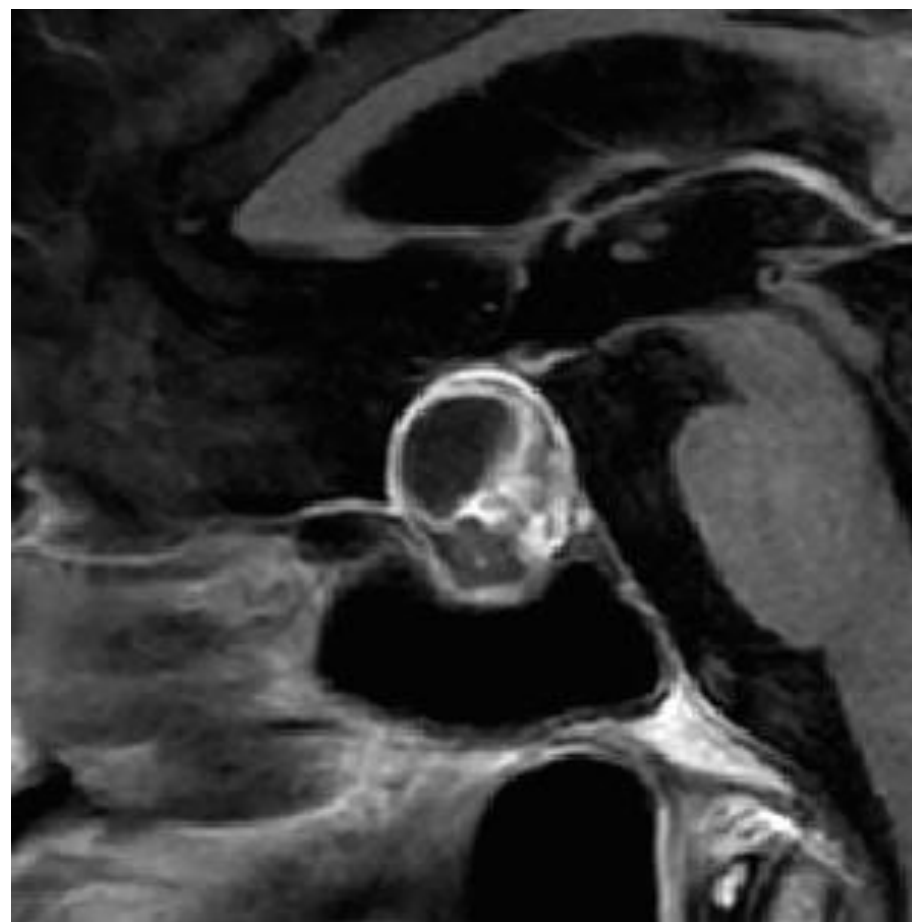
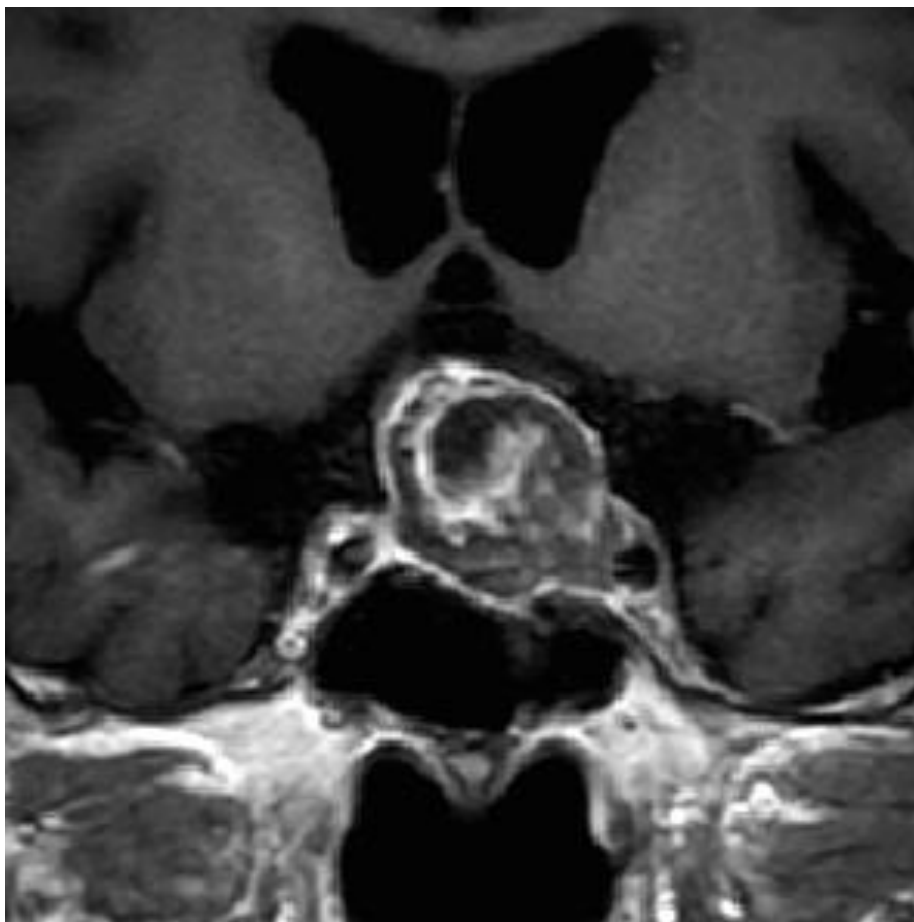
Unilateral approach. Nasal speculum (+ or -). For sellar lesions.

術後19カ月の鼻内の様子

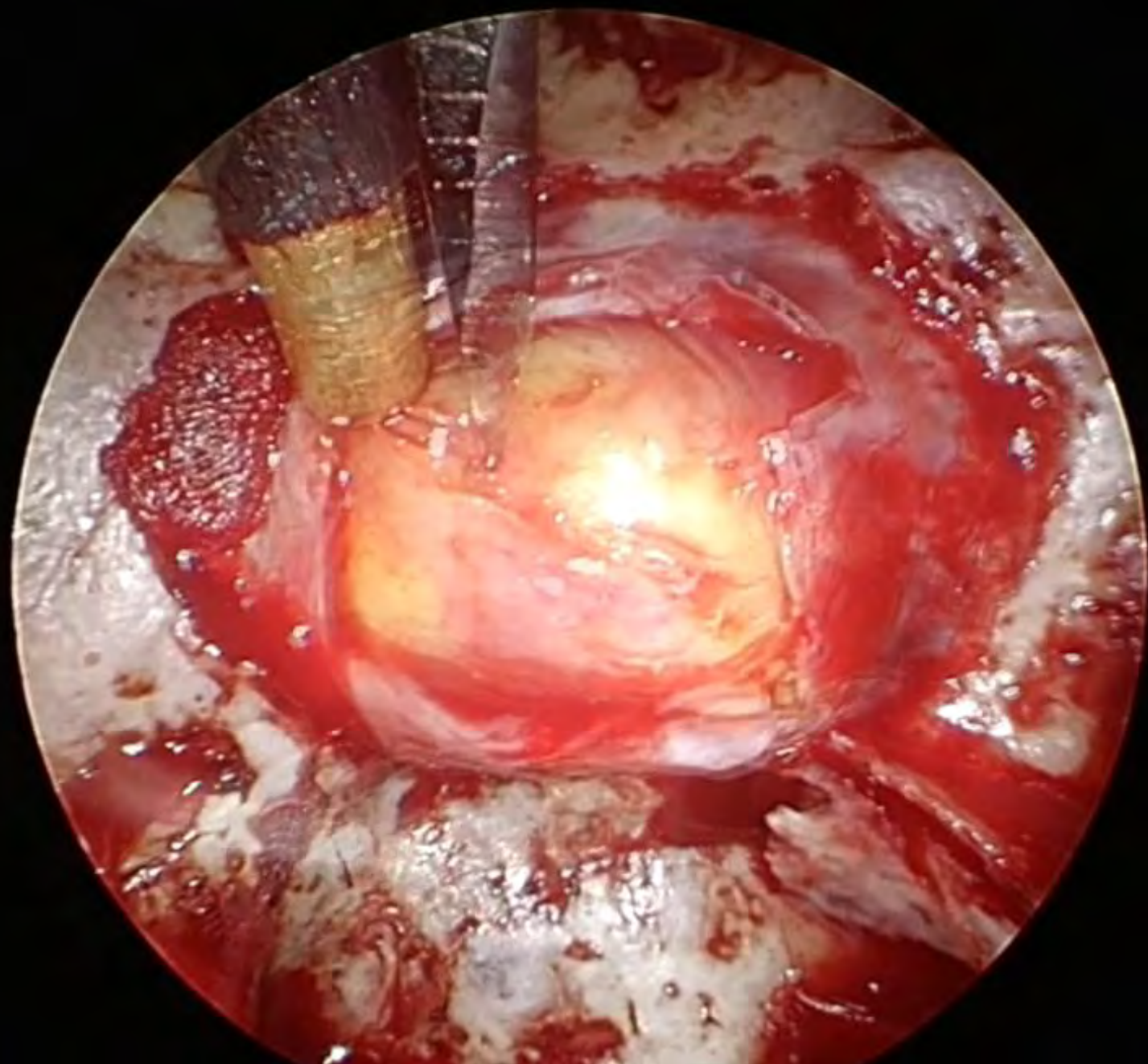


鼻中隔粘膜はきれいに修復されています

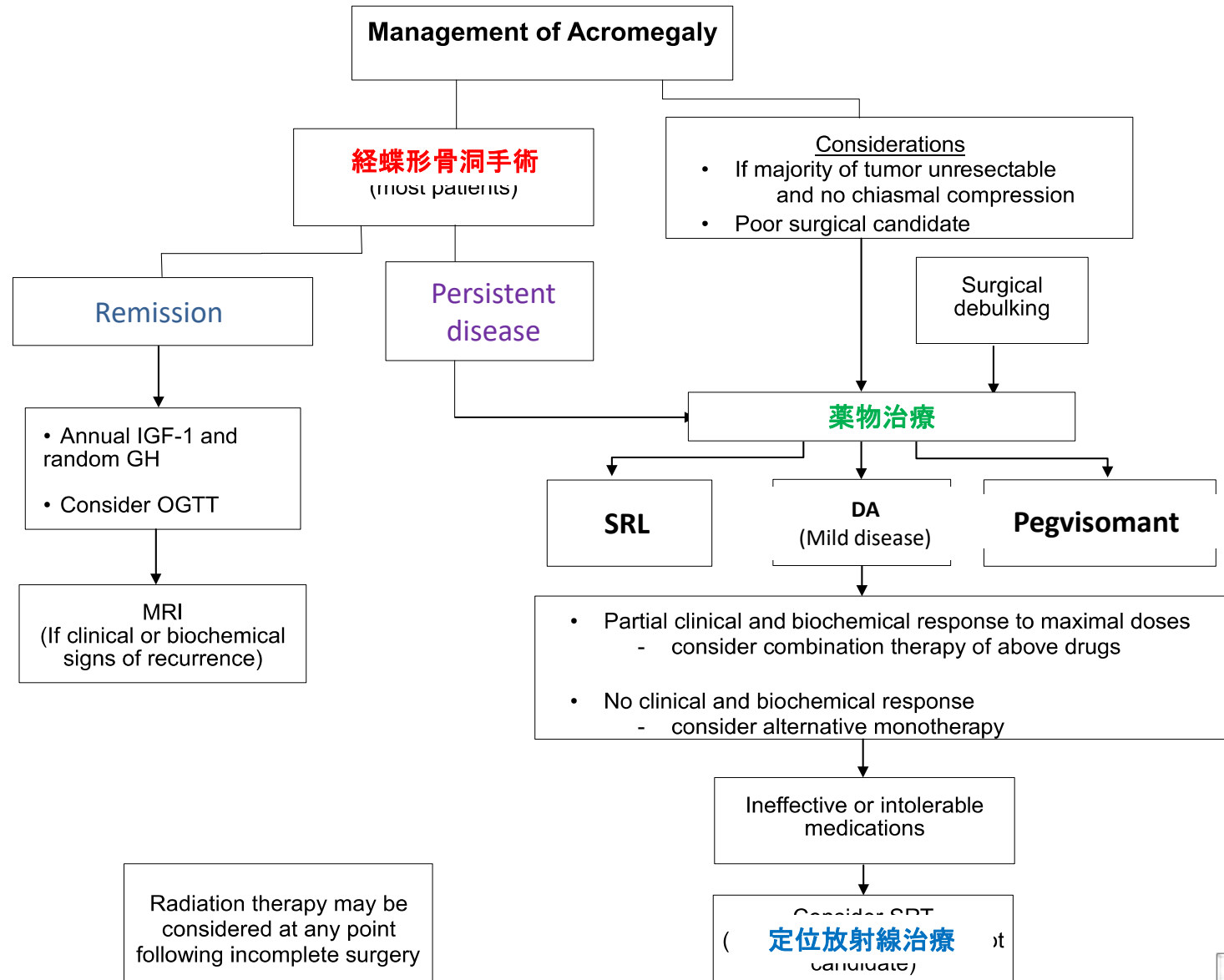
内視鏡下経鼻の手術例 下垂体腺腫(下垂体卒中)



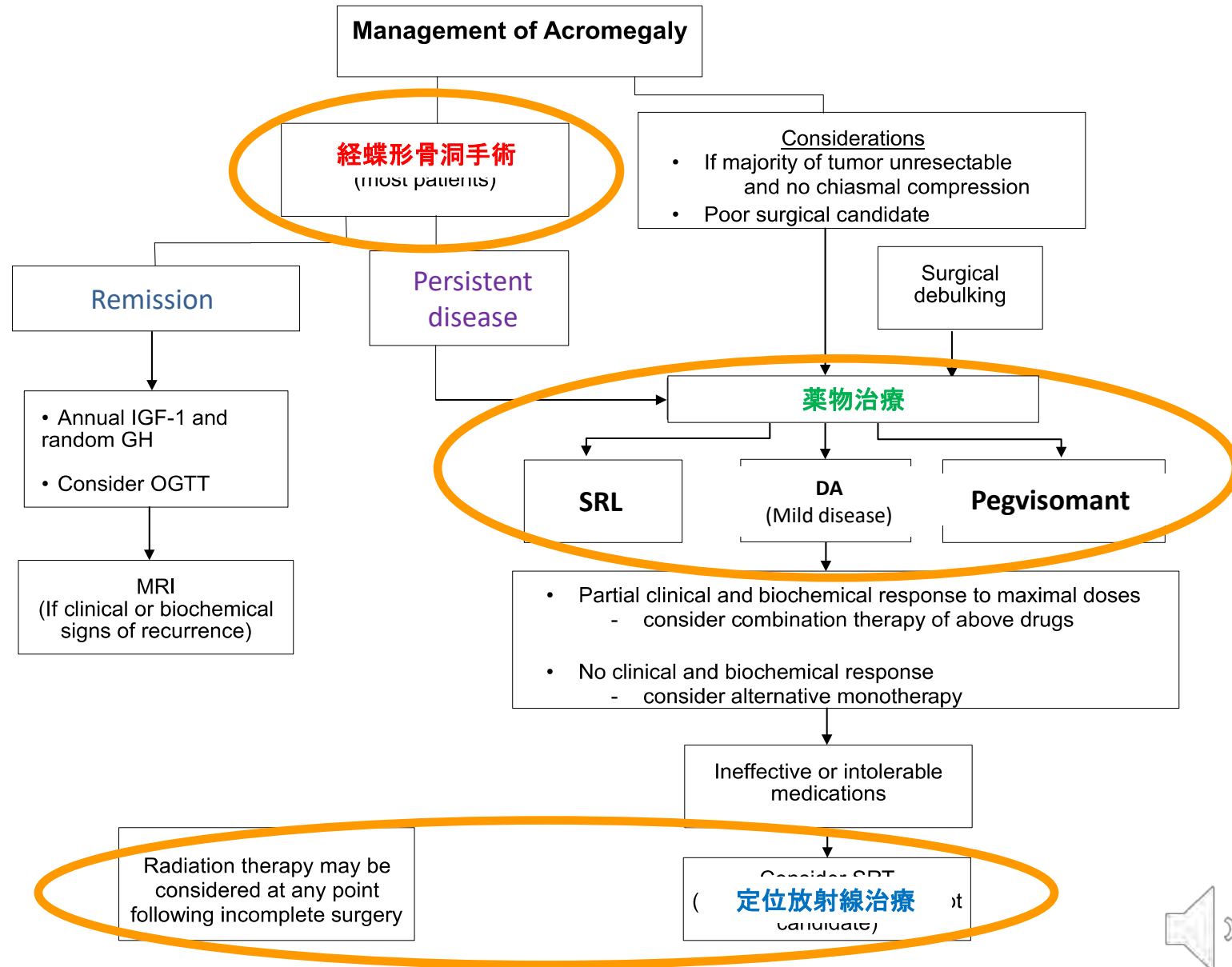
視機能障害、右動眼神経麻痺、下垂体機能低下症を急激に発症



An Endocrine Society Clinical Practice Guideline



An Endocrine Society Clinical Practice Guideline



先端巨大症に対する各種治療

**安全な範囲での最大限の切除を行い
薬物治療、放射線治療などを組み合わせることで
最大限の治療効果を目指す!**

Katznelson L, et al. JCEM, 2014

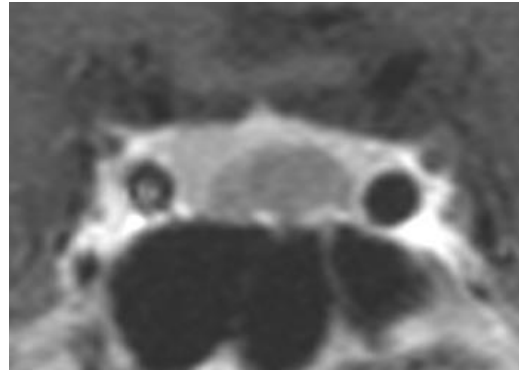
Van der Lely AJ, et al. JCEM, 2012

Neggers SJ, et al. Growth Horm IGF Res, 2011

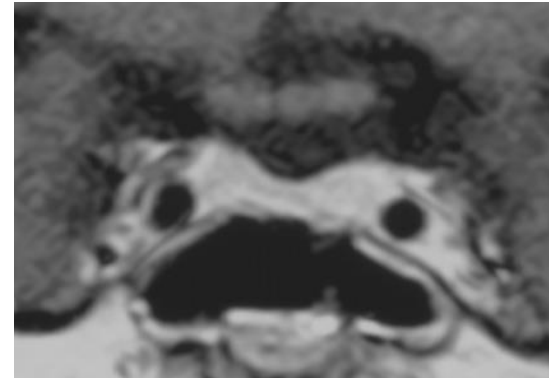


Acromegaly due to a microadenoma

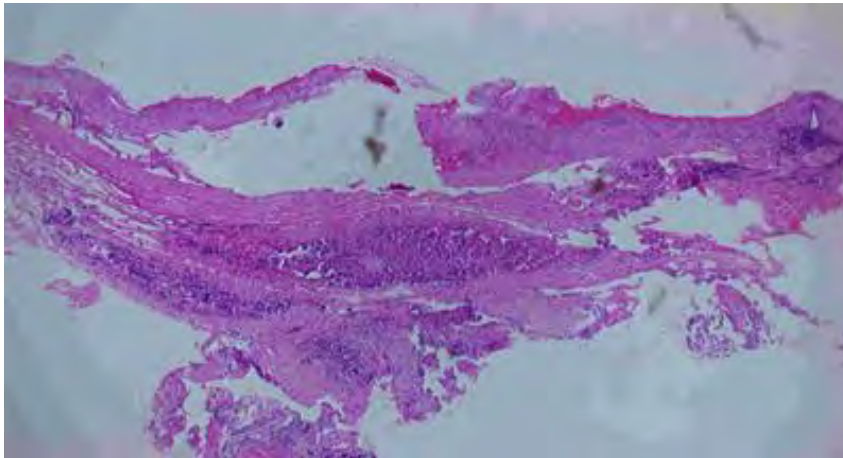
35 y.o. female



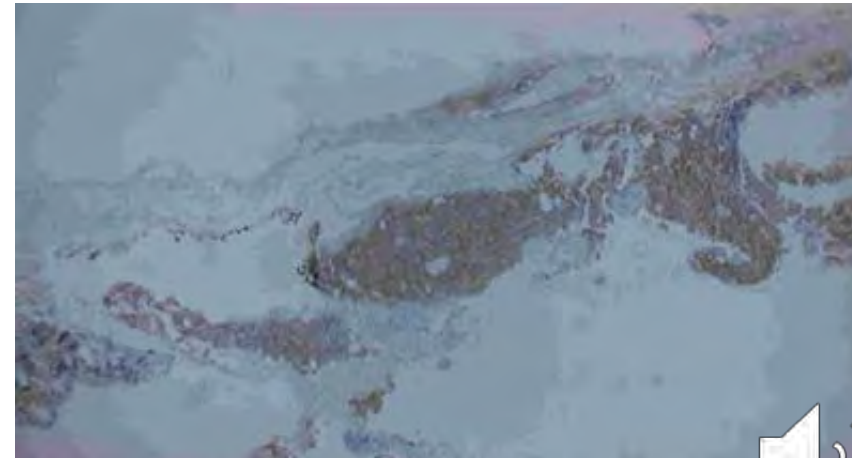
GH 25, IGF-1 775



GH 0.42, IGF-1 361
Nadir GH < 0.1



Pseudocapsule of tumor

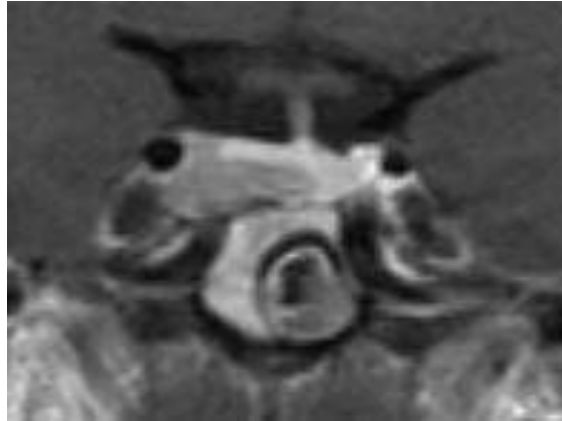


IHC positive for GH

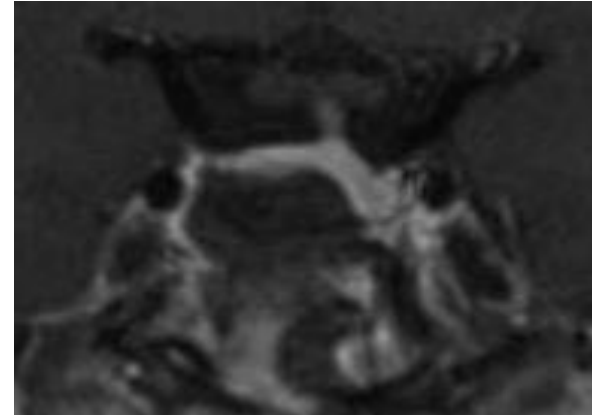


2nd surgery for residual tumor treated with pegvisomant

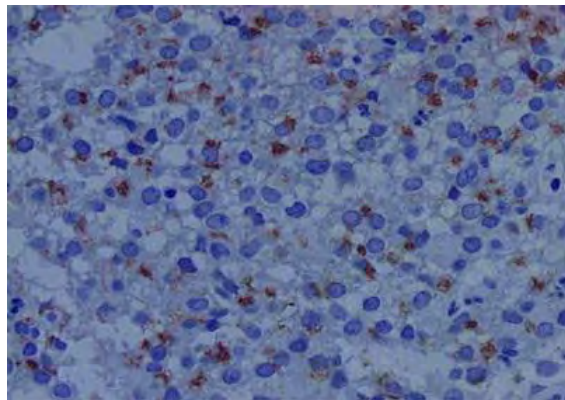
35 y.o. female



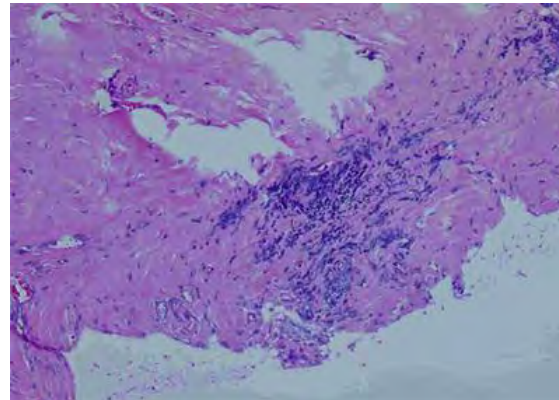
GH 6.3, IGF-1 236



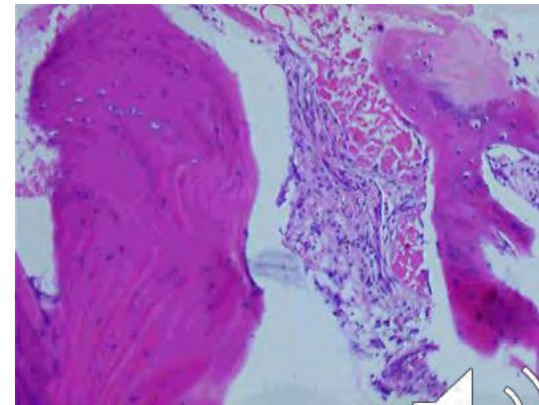
GH 1.8, IGF-1 147
Nadir GH < 0.1



IHC positive for GH



dural invasion



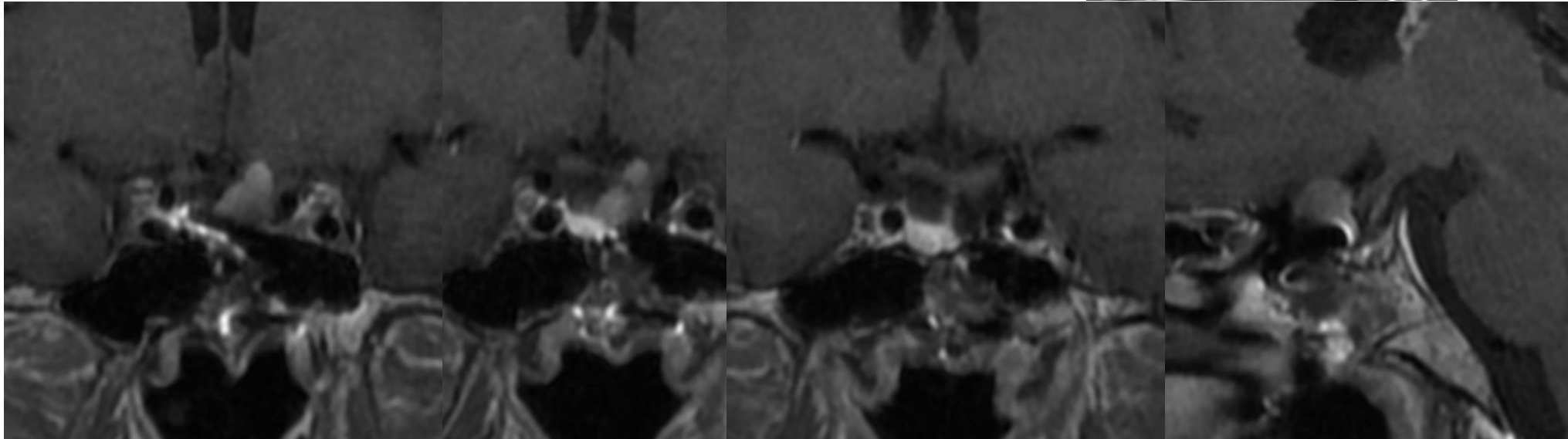
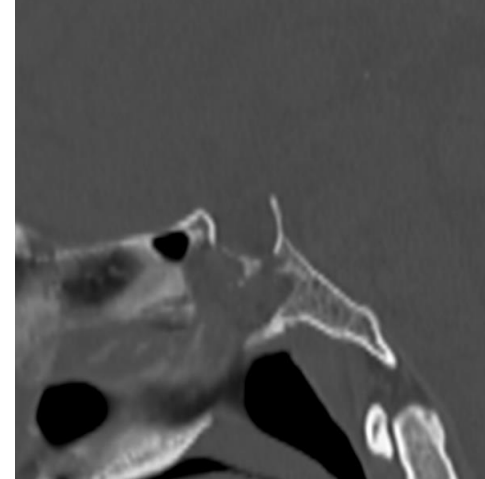
bone invasion



Acromegaly post ETSS

39yo, F

C.C. DM



GH 1.23 ng/ml, IGF-1 249 ng/ml (Lanreotide 90mg)
Postprandial hyperglycemia, HbA1c 6.7% (Insulin therapy)



Acromegaly post ETSS

39yo, F

C.C. DM

新たに骨開窓を追加

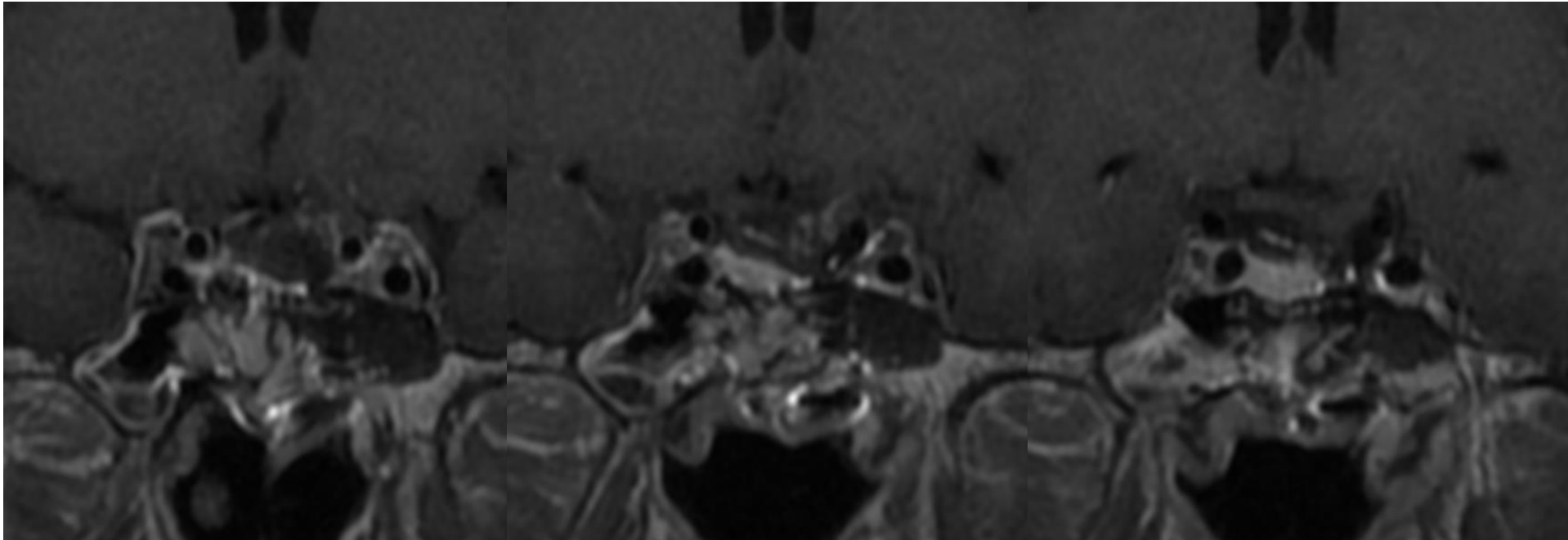
前回手術時の骨開窓部



Acromegaly post ETSS

41yo, F

C.C. DM



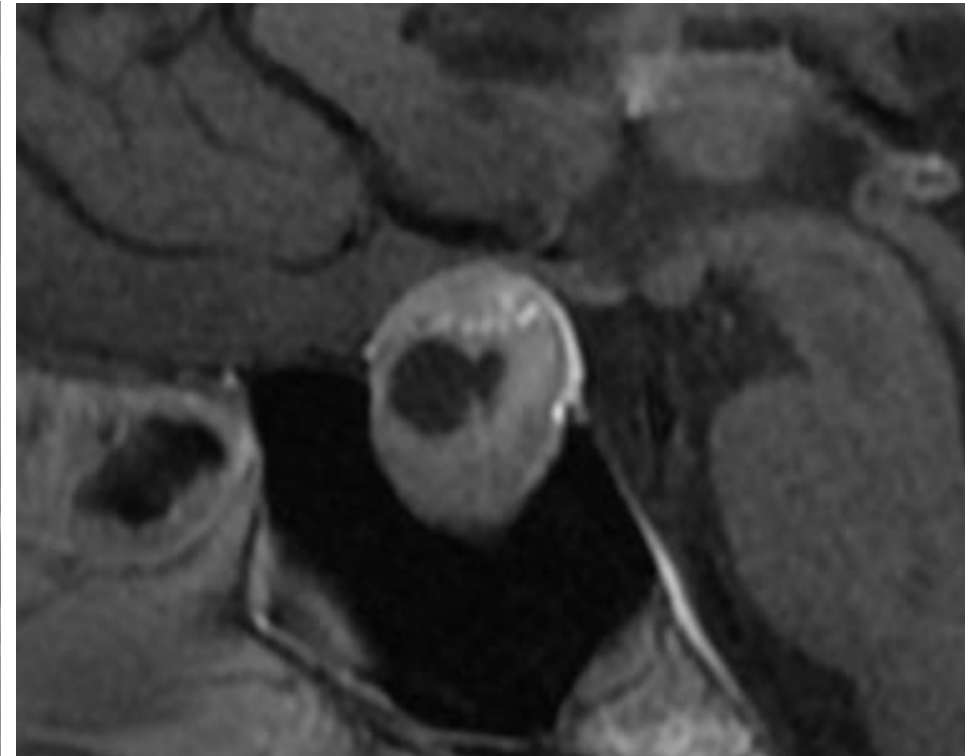
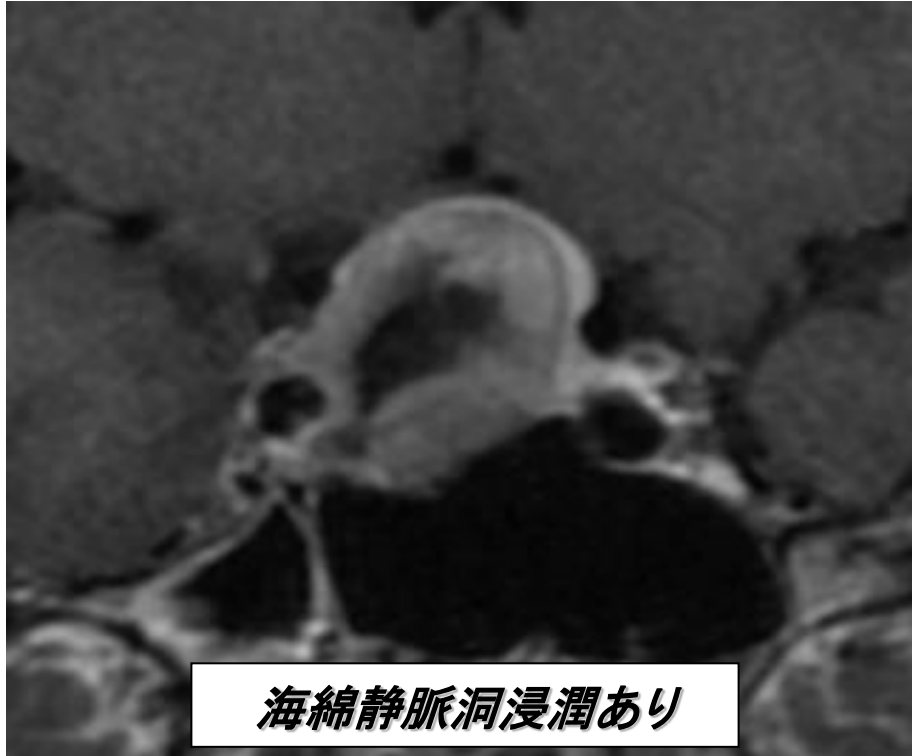
***GTT: nadir GH 0.38 ng/ml, IGF-1 188 ng/ml
BS 87 mg/dL, glucose intolerance***



内視鏡下経鼻的手術で完治したアクロメガリーの一例

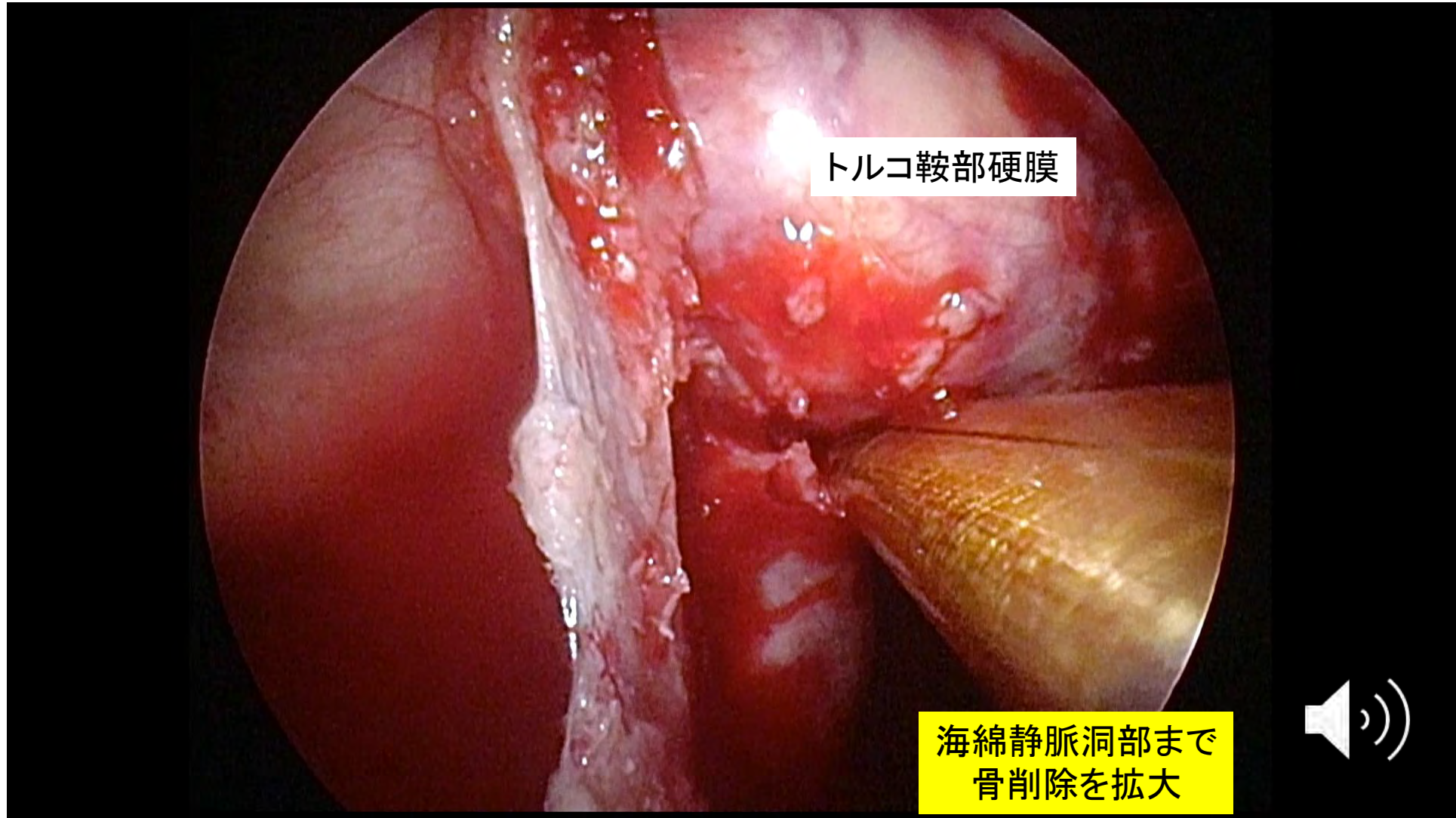
35才男性

重度の糖尿病による意識障害で発症



成長ホルモン **20.7** ng/ml, IGF-1 **364**ng/ml
空腹時血糖 **325** mg/dl, HbA1c **11.1**%

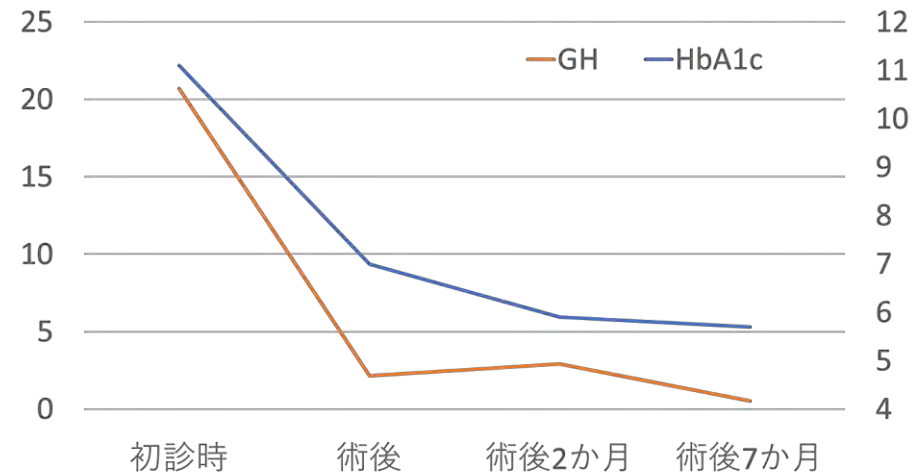
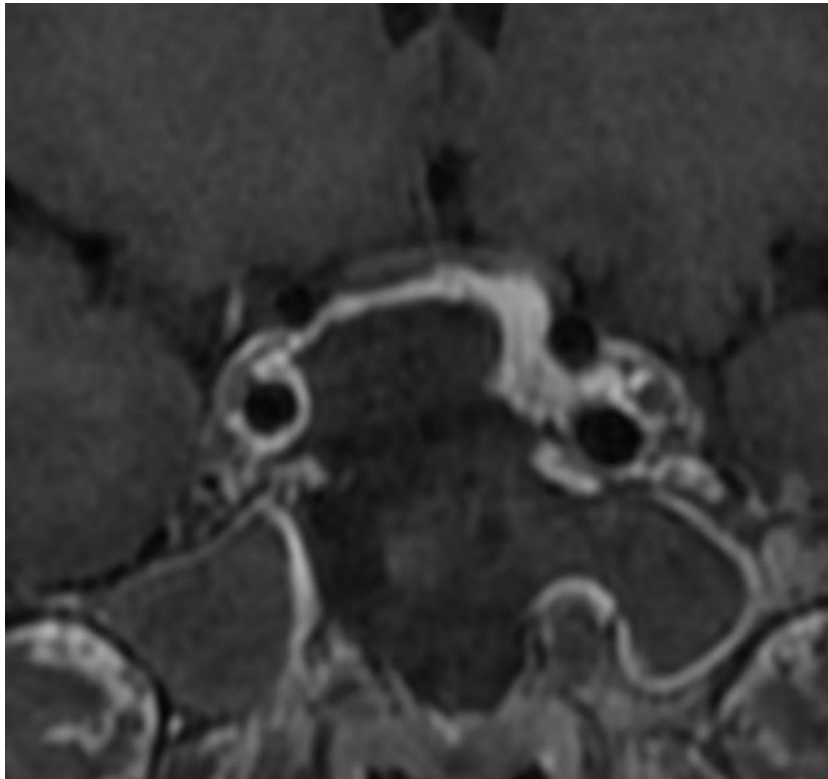
Acromegaly
35yo, male
C.C. Diabetic ketoacidosis



内視鏡下経鼻的手術で完治したアクロメガリーの一例

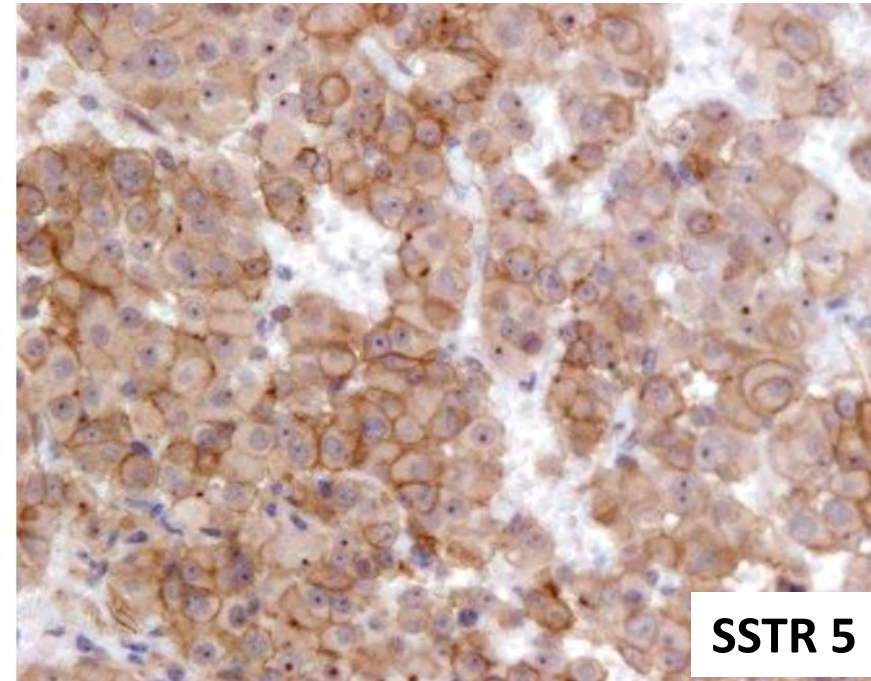
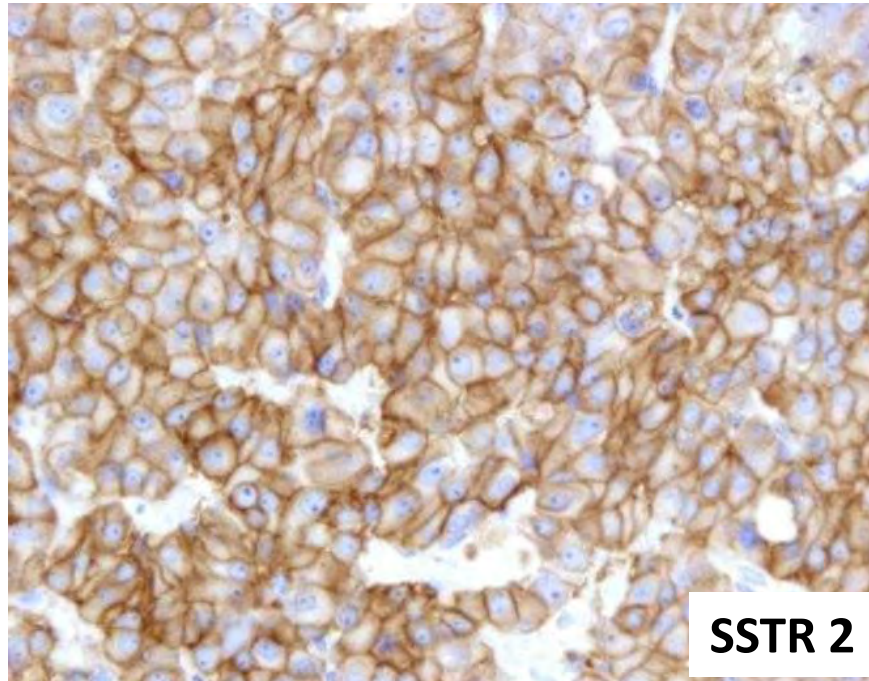
35才男性

重度の糖尿病による意識障害で発症



GTT: 底値 GH 0.27 ng/ml, IGF-1 131 ng/ml
空腹時血糖 81 mg/dl, HbA1c 5.7 %

ソマトスタチンレセプター (SSTR) 免疫染色



ソマトスタチンアナログ(オクトレオチド、ランレオチド)の効果あり

術前Oct負荷試験: GH 5.85 → 0.50

新規ソマトスタチンアナログ(パシレオチド)の効果あり



クッシング病に対する各種治療

- ✓ ステロイド合成阻害剤: オシドロスタット

依然として手術の治療効果が最も高いと考えます

- ✓ 定位放射線治療: 病状のコントロール 35～72%
- ✓ ガンマナイフ後の再発率: 18～24%

Lau D, et al. Neurosurg Focus, 2015

Colao A, et al. NEJM, 2012

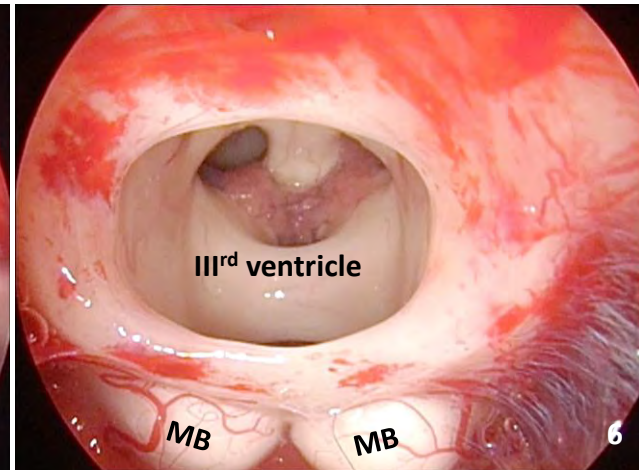
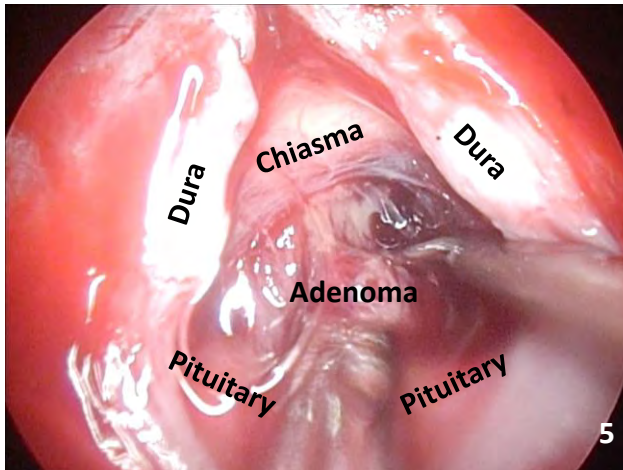
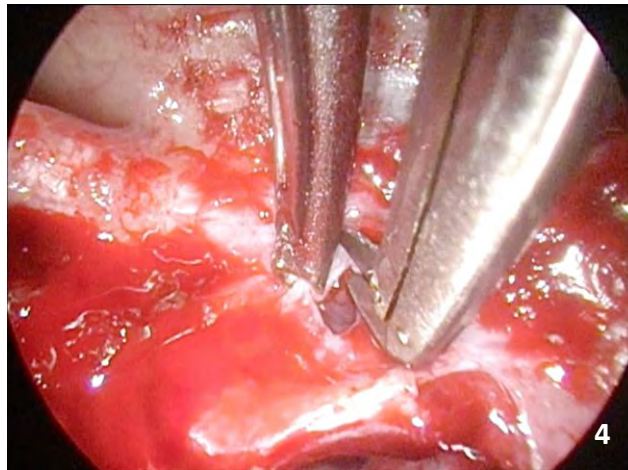
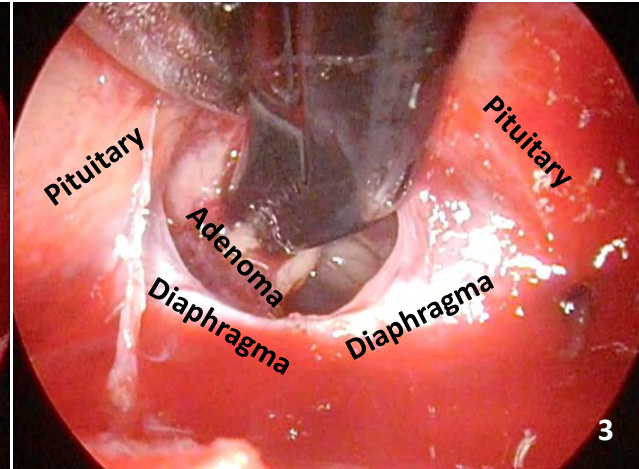
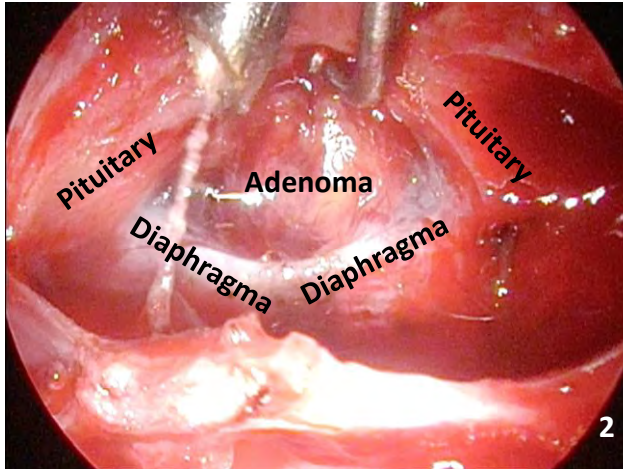
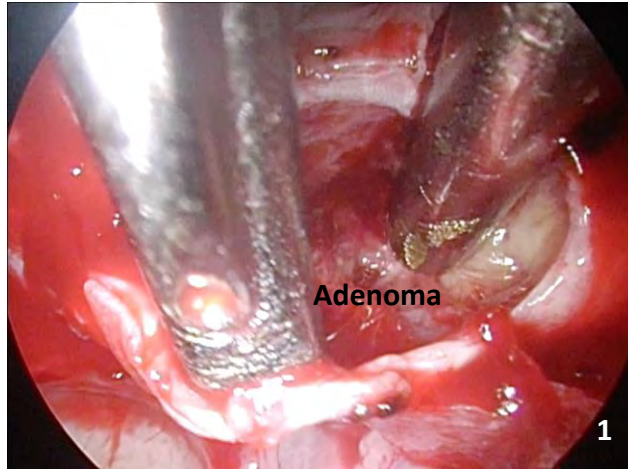
Bunevicius A, et al. J Neurooncol, 2019

Cushing disease
52yo, M
C.C. multiple abscess

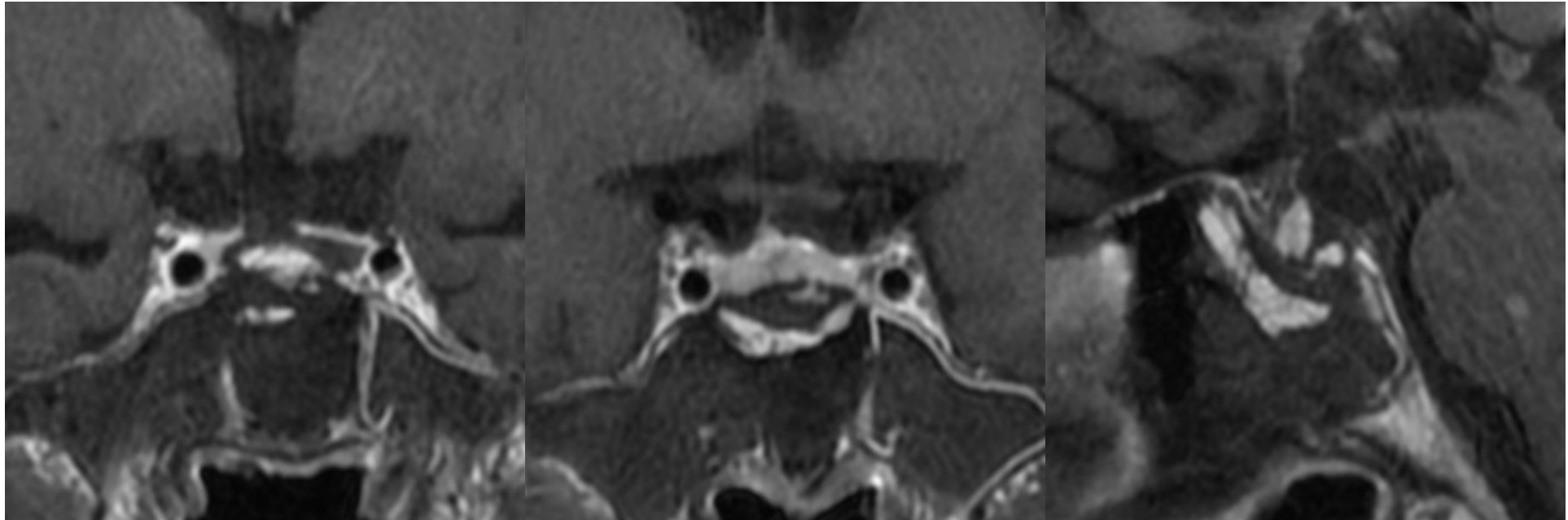


ACTH 156.9 pg/ml, cortisol **59** µg/dl
UFC 550 µg/day

Cushing disease
52yo, M
C.C. multiple abscess

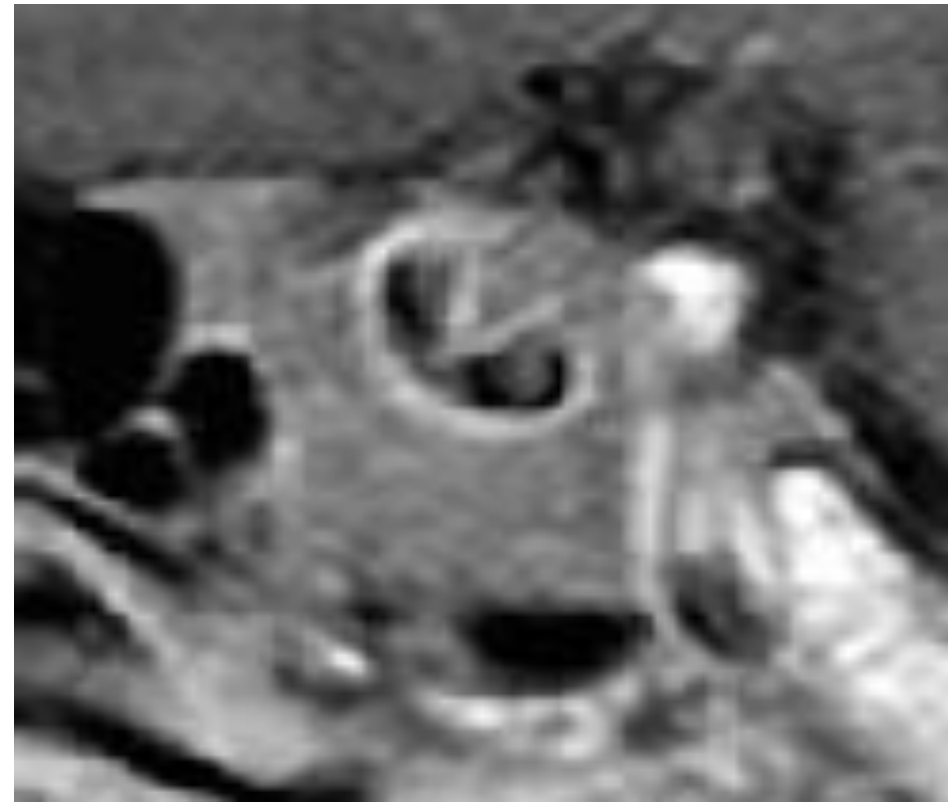


Cushing disease
52yo, M
C.C. multiple abscess



ACTH 13 pg/ml, cortisol 1.3 μ g/dl
transient CSF leak, transient DI

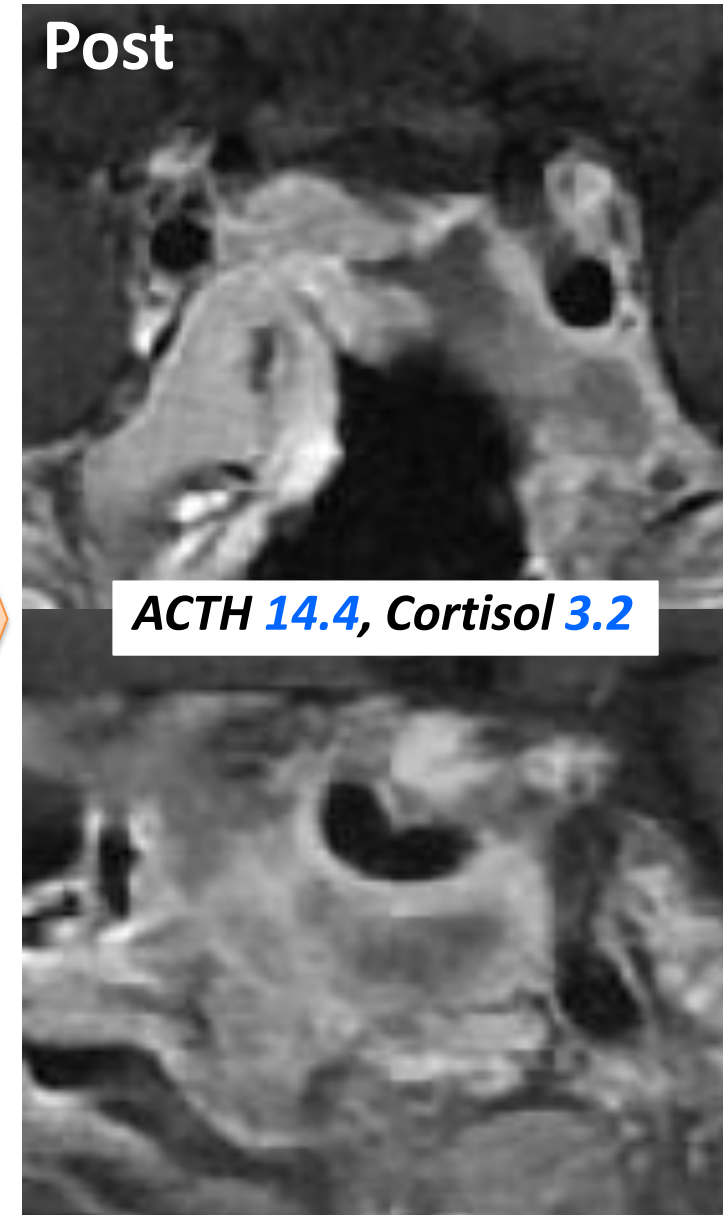
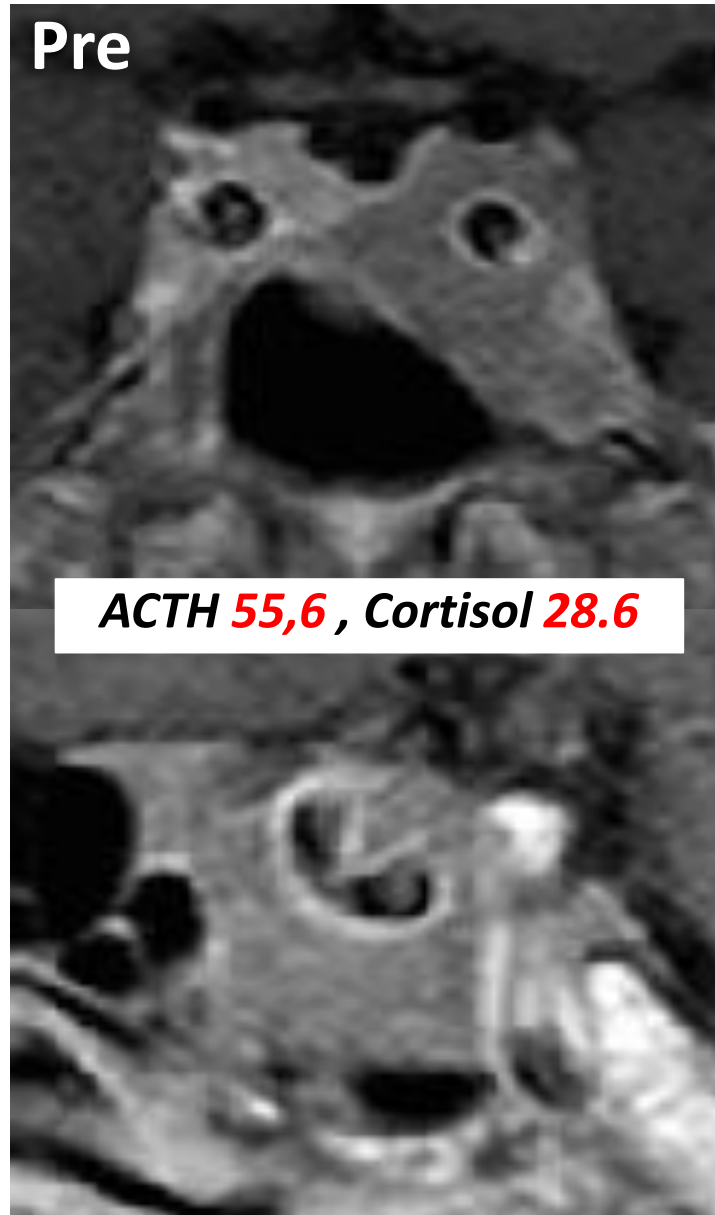
Cushing disease
59yo, F
C.C. pedal edema



ACTH 55.6 pg/ml, cortisol 28.6 μ g/dl
UFC 702 μ g/day

Cushing disease

59yo, F



内視鏡下経鼻的手術の方法

通常の内視鏡下経鼻的手術

- 片側の鼻孔を使用
- 下垂体腺腫、ラトケ嚢胞など

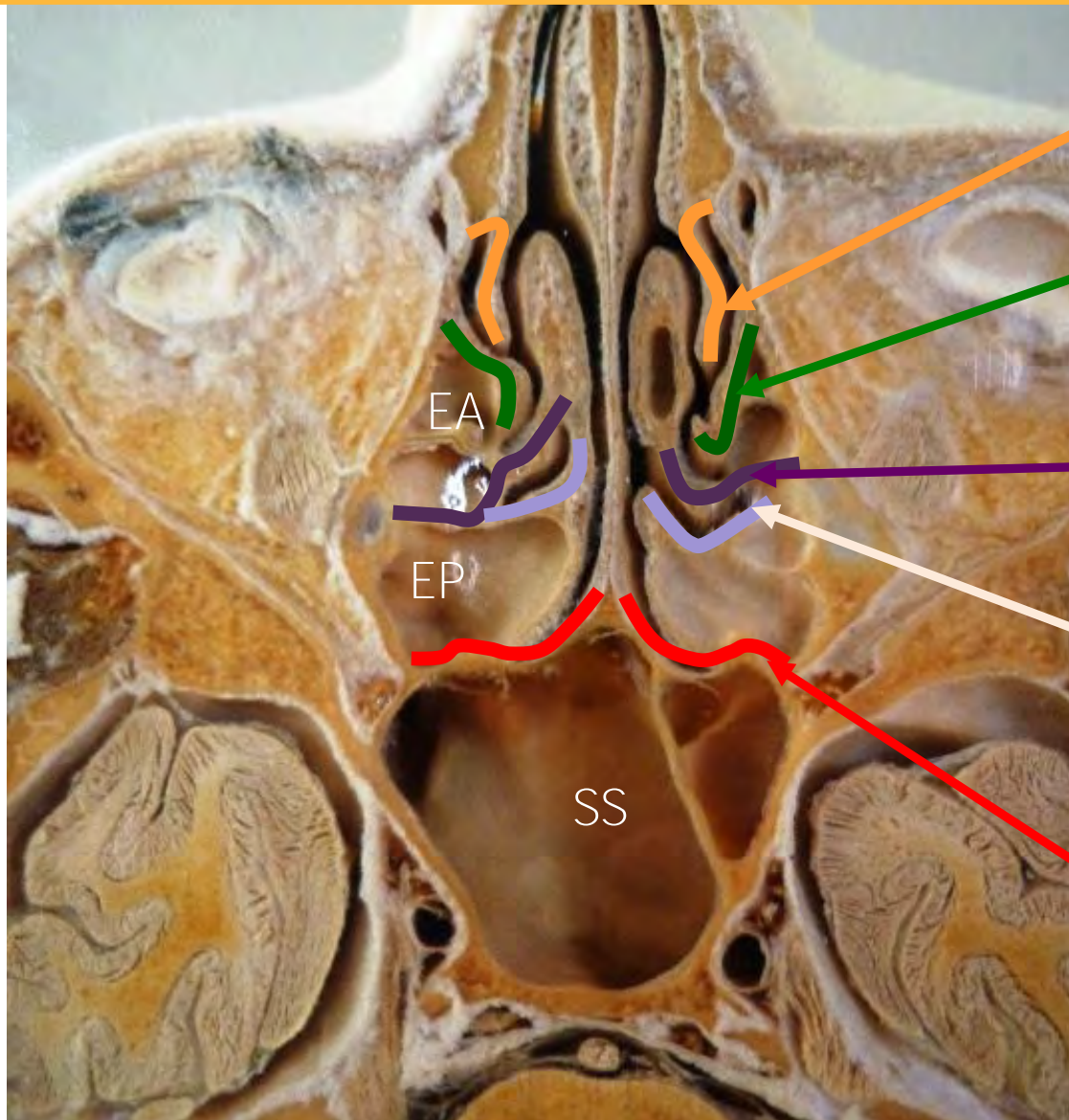


拡大内視鏡下経鼻的手術

- 両側の鼻孔を使用
- 頭蓋咽頭腫、髄膜腫など



Endonasal steps



Uncinate process (I)

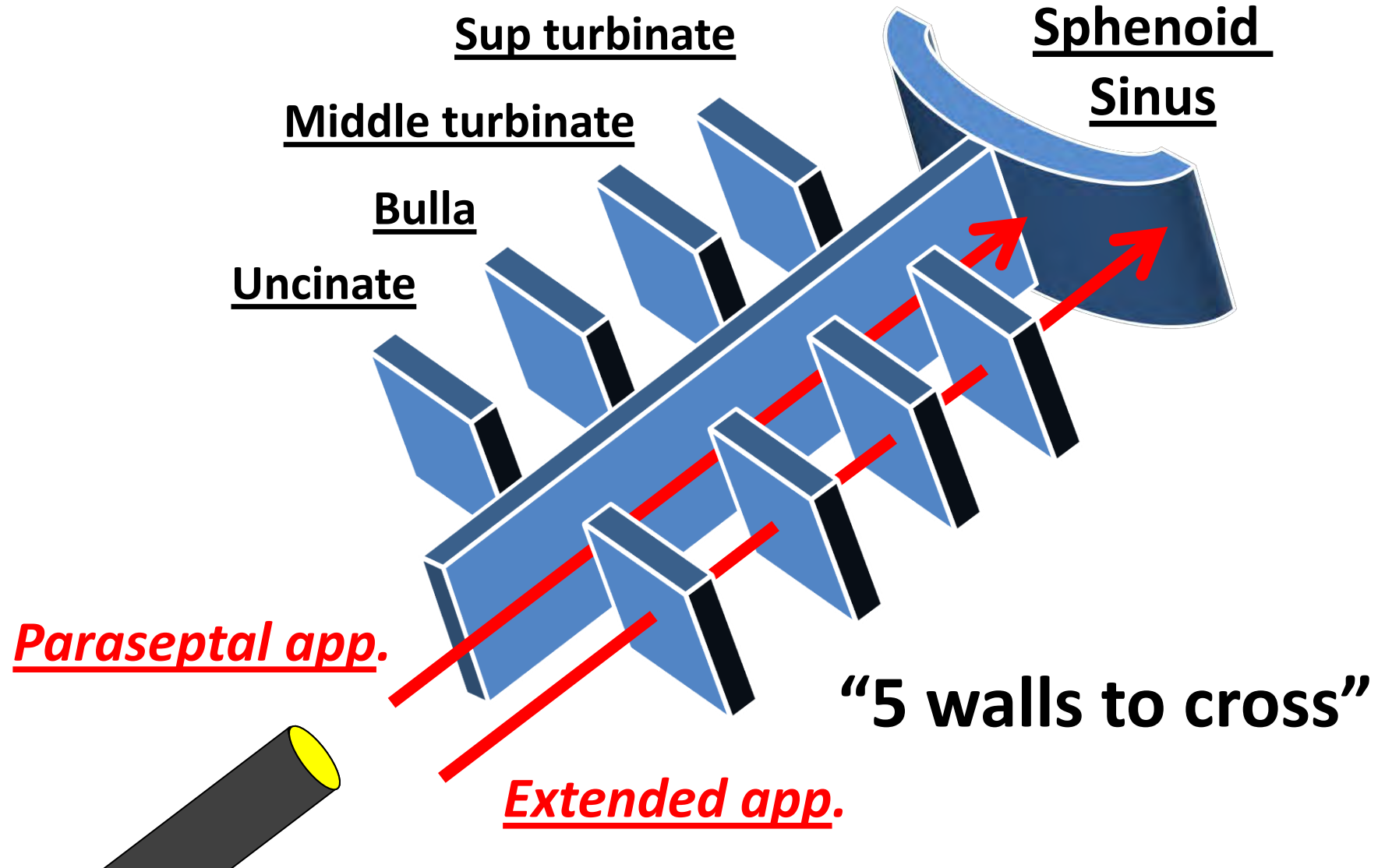
Bulla ethmoidalis (II)

Basal lamella of
the middle
Turbinate (III)

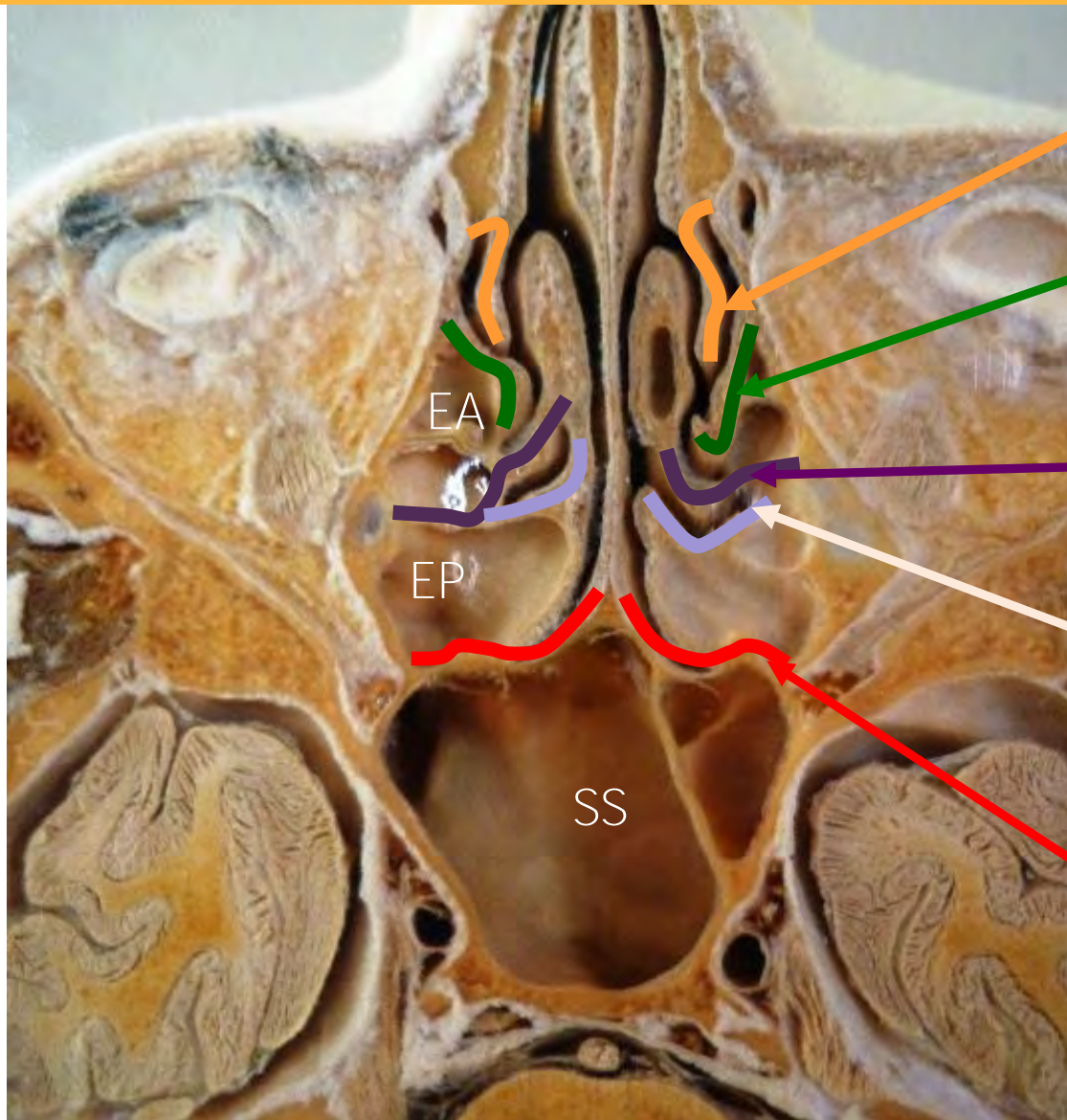
Basal lamella of
the superior
turbinate (IV)

Anterior wall of the
sphenoid sinus

Endoscopic Endonasal Approach



Endonasal steps



Uncinate process

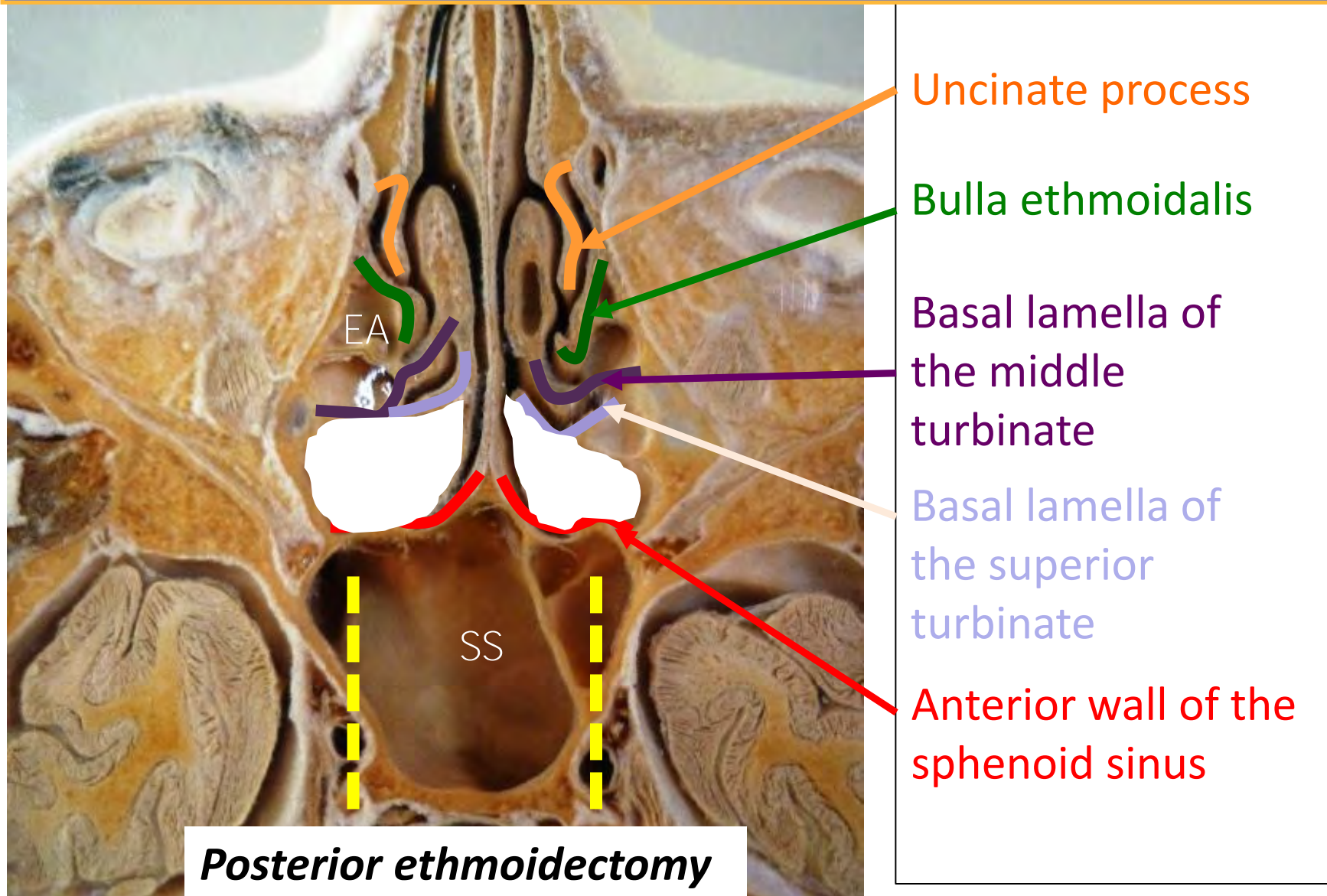
Bulla ethmoidalis

Basal lamella of
the middle
turbinate

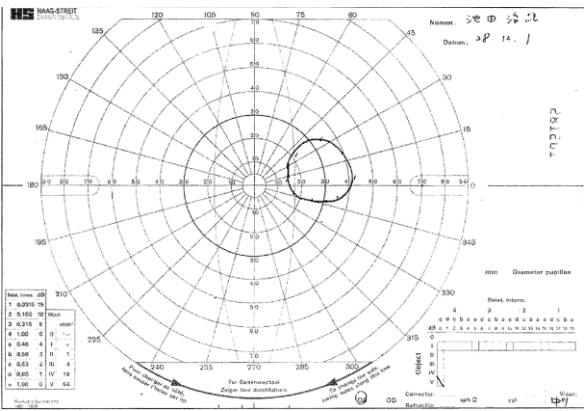
Basal lamella of
the superior
turbinate

Anterior wall of the
sphenoid sinus

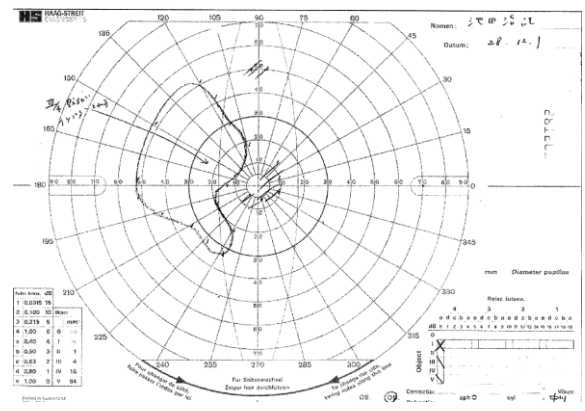
Transplanum approach



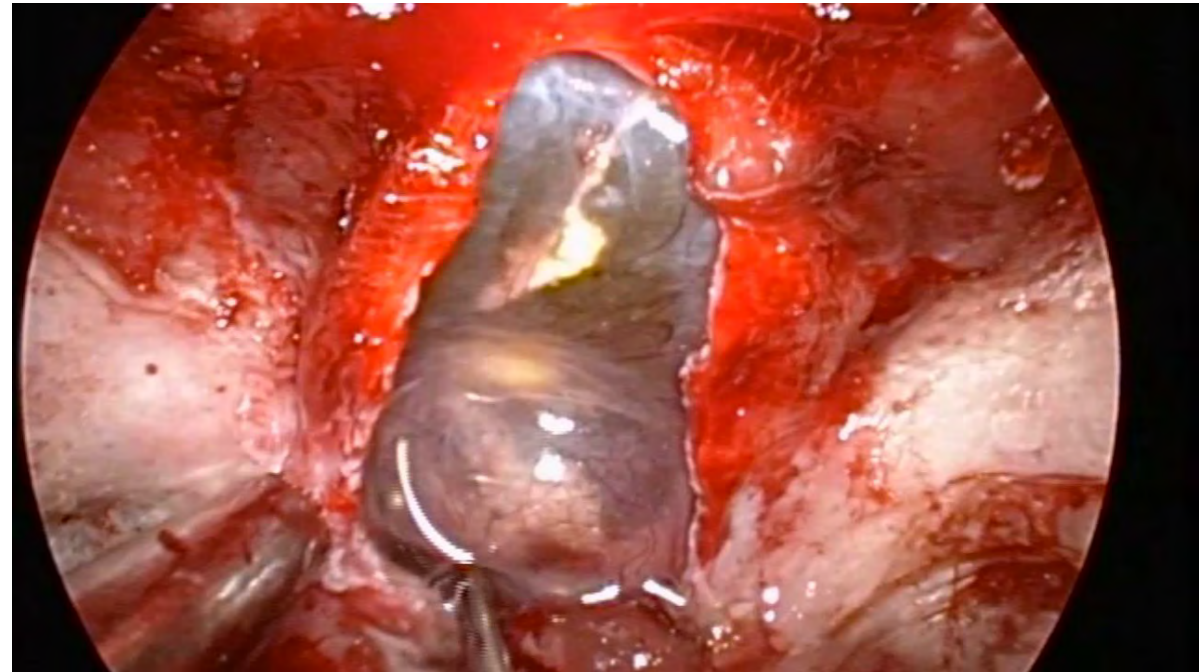
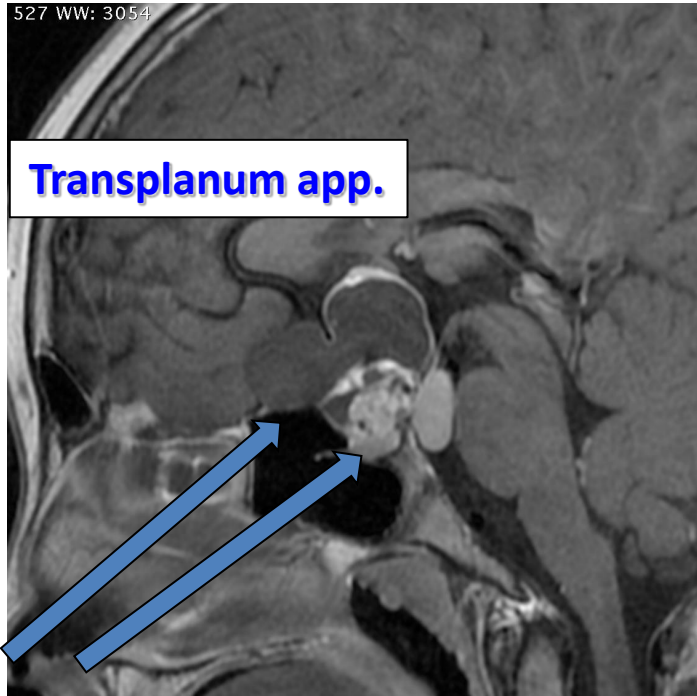
Posterior ethmoidectomy



9 y.o. boy C.C. visual disturbance

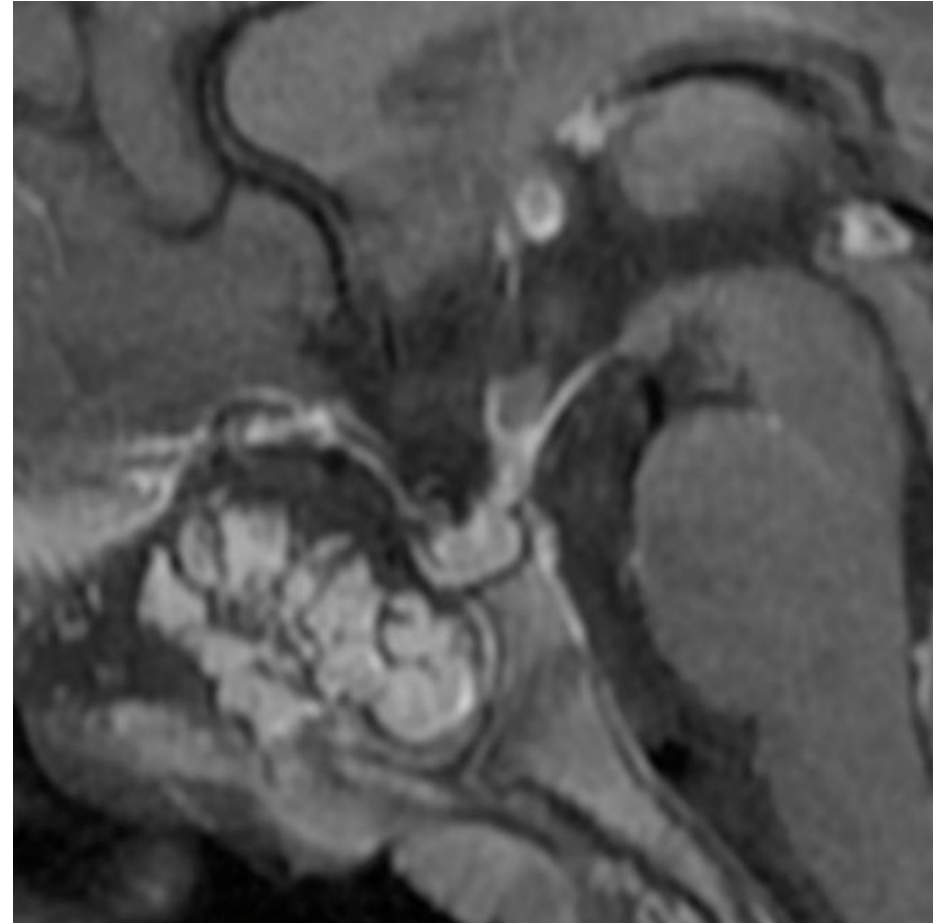
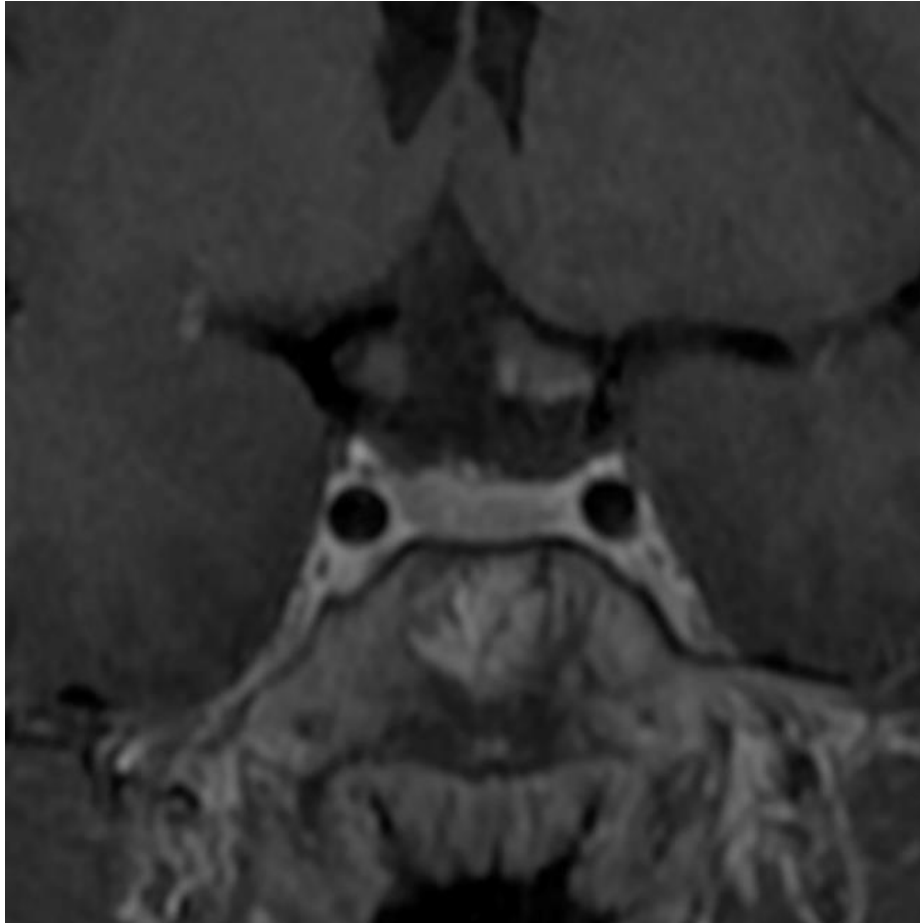


9 y.o. boy
C.C. visual disturbance



Transclival app.
w/ pit transposition

9 y.o. boy
C.C. visual disturbance



Nearly normal pituitary function with mild DI

内視鏡下経鼻的手術の方法

通常の内視鏡下経鼻的手術

- 片側の鼻孔を使用
- 下垂体腺腫、ラトケ嚢胞など



拡大内視鏡下経鼻的手術

- 両側の鼻孔を使用
- 頭蓋咽頭腫、髄膜腫など



本日のおはなし

- ✓ **下垂体腫瘍について**

こんな症状がでたら病院を受診しましょう

- ✓ **頭を切らずに鼻から腫瘍を摘出**

「内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術」について

- ✓ **内視鏡を用いた鍵穴手術**

- ✓ **神経内視鏡手術の今後の展望**

神經內視鏡

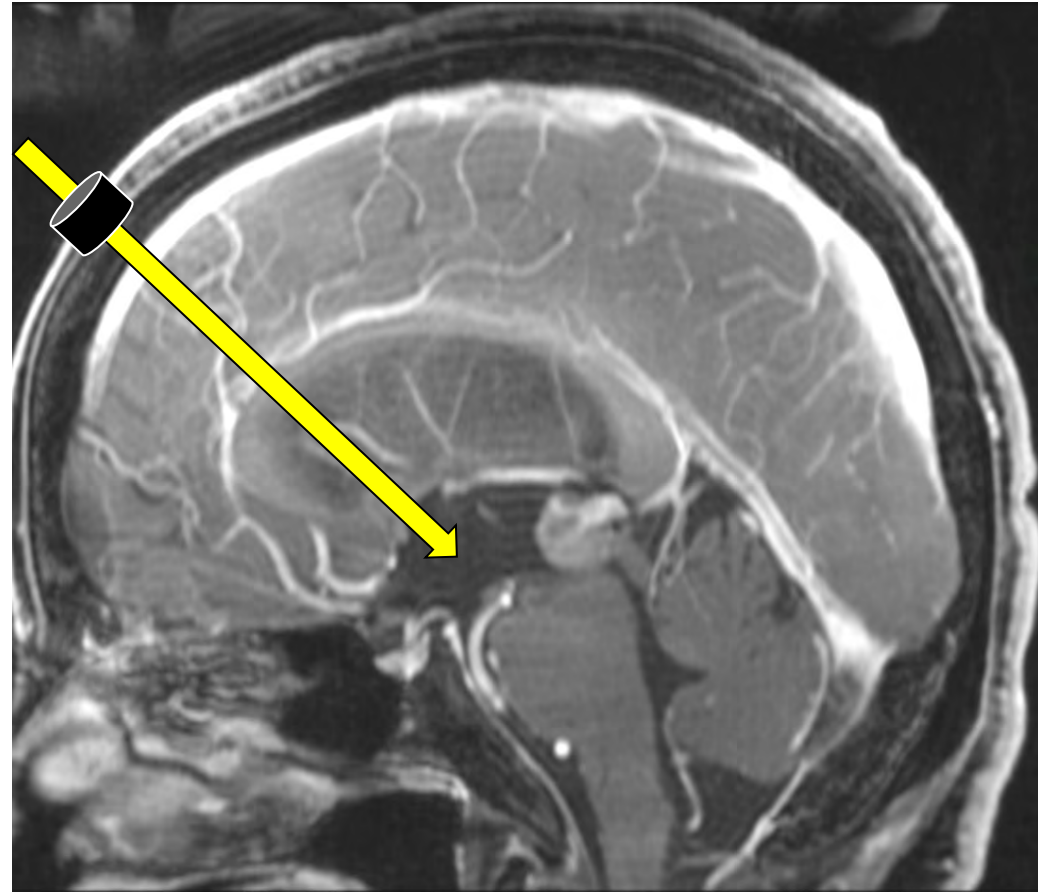
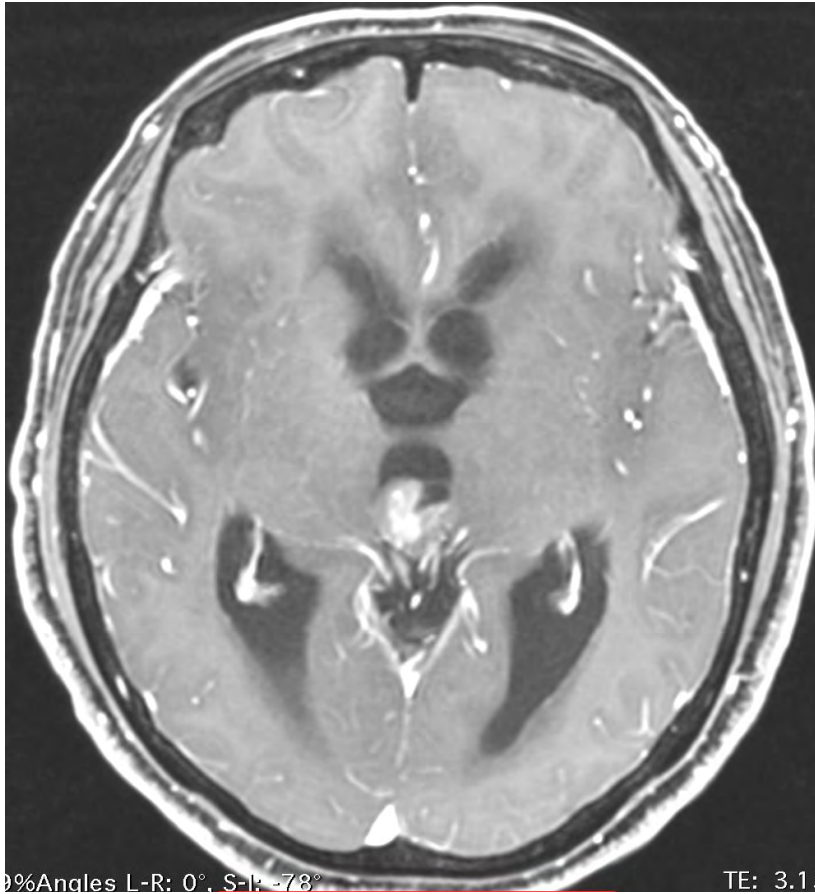
軟性鏡



硬性鏡

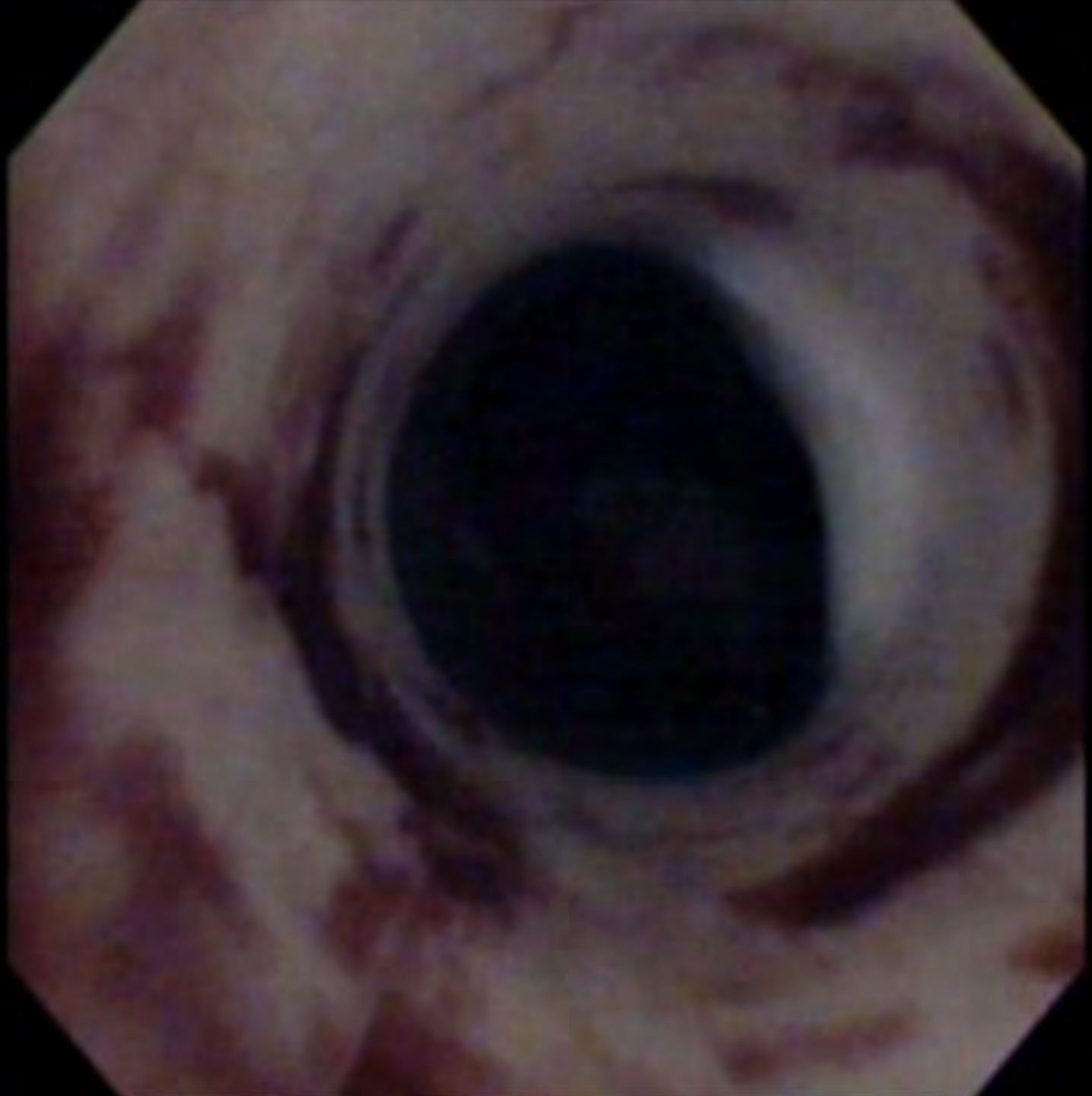


軟性鏡を用いた生検術 松果体部腫瘍

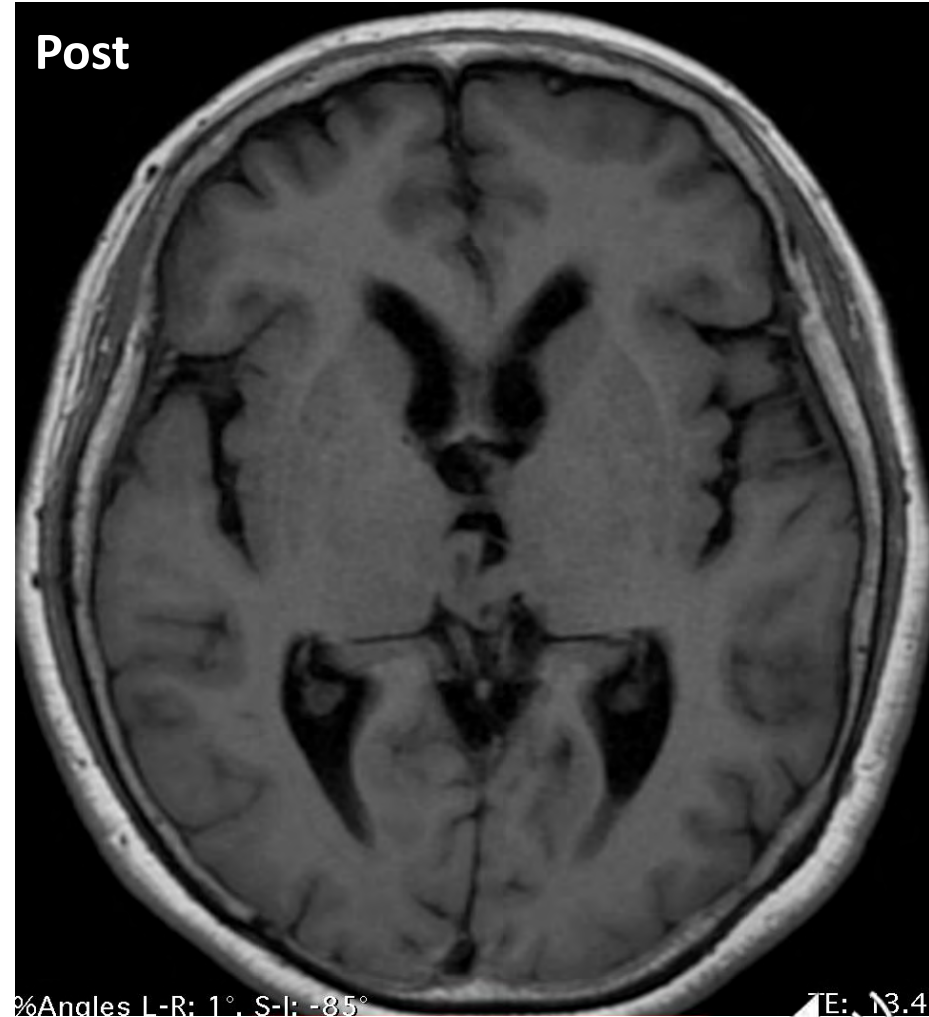
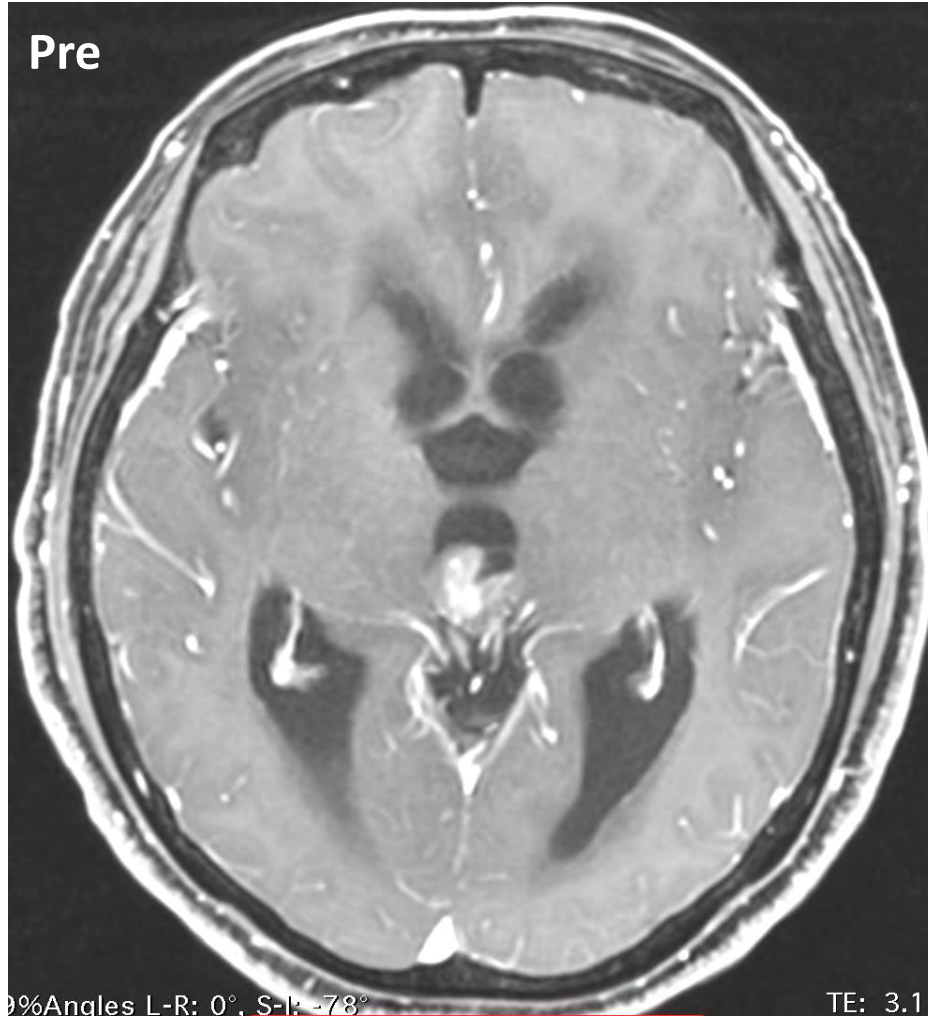


急性水頭症による意識障害にて発症





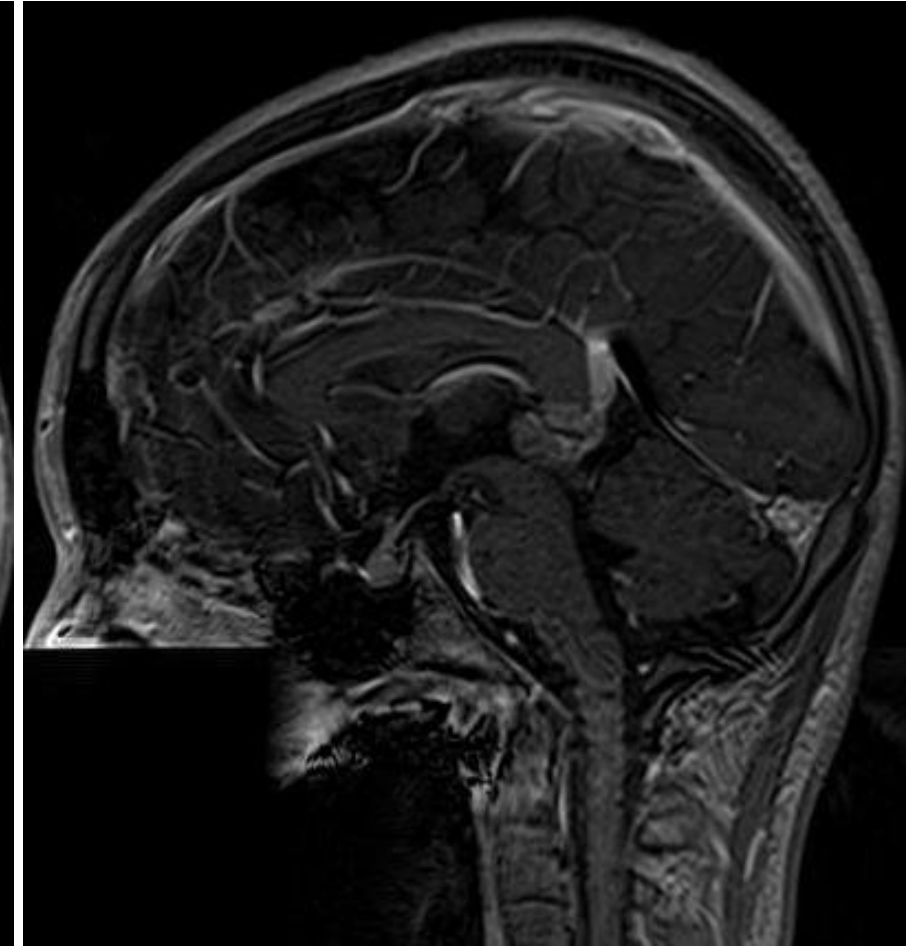
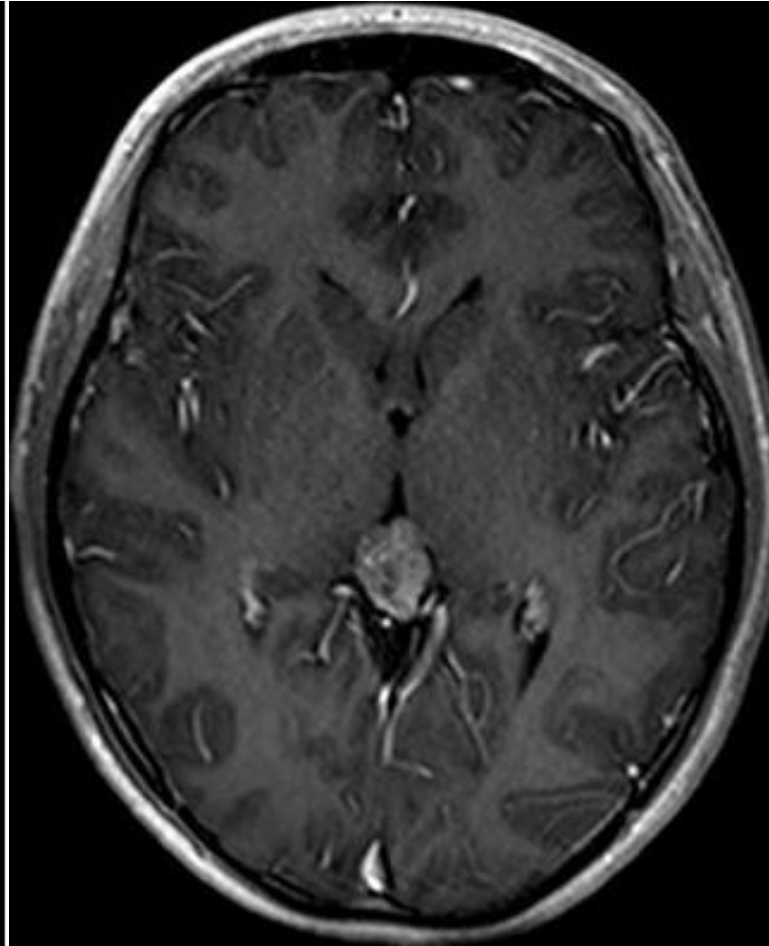
軟性鏡を用いた生検術 松果体部腫瘍



病理: 松果体細胞腫



15才. 男児
松果体部胚腫



水頭症がなく軟性鏡による経脳室的手術が困難

15才. 男児
松果体部胚腫

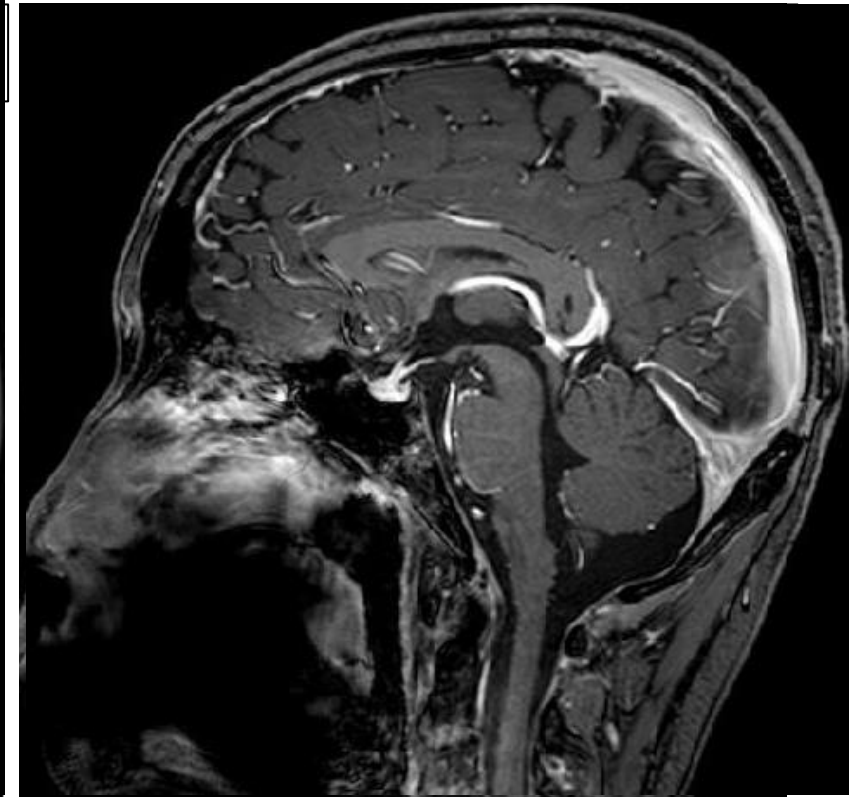
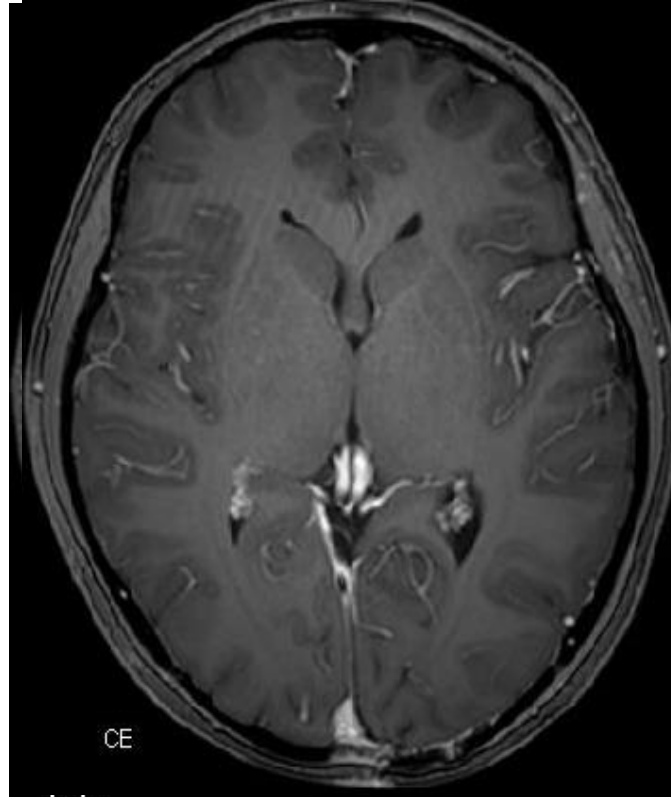


5cmの皮膚切開

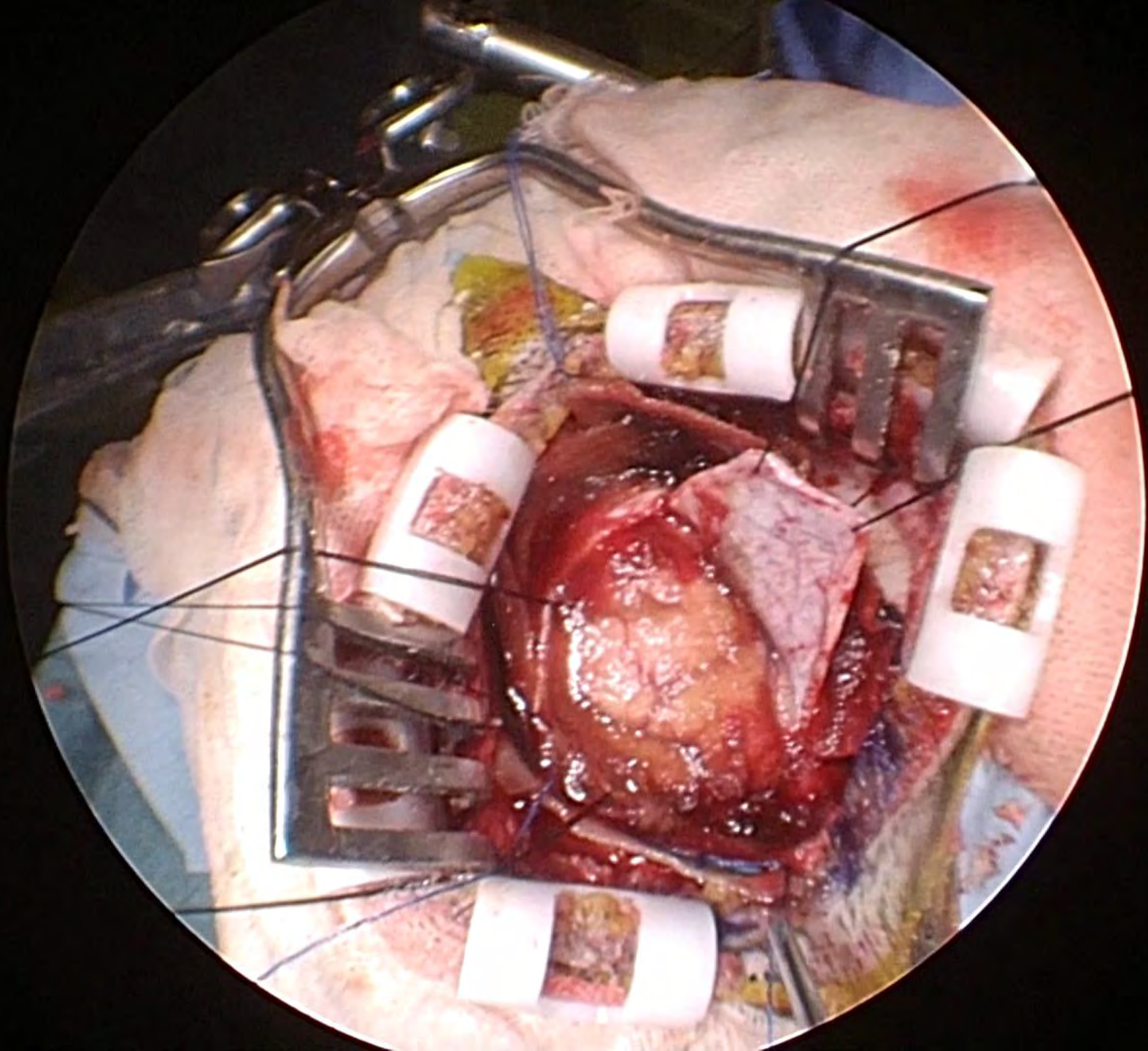


3cmの開頭

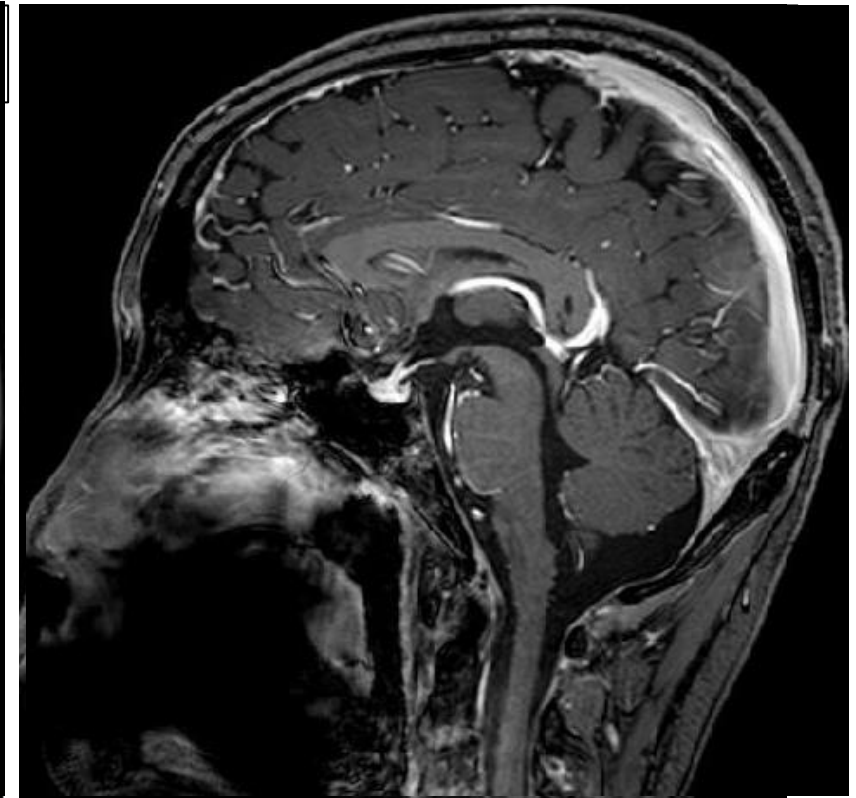
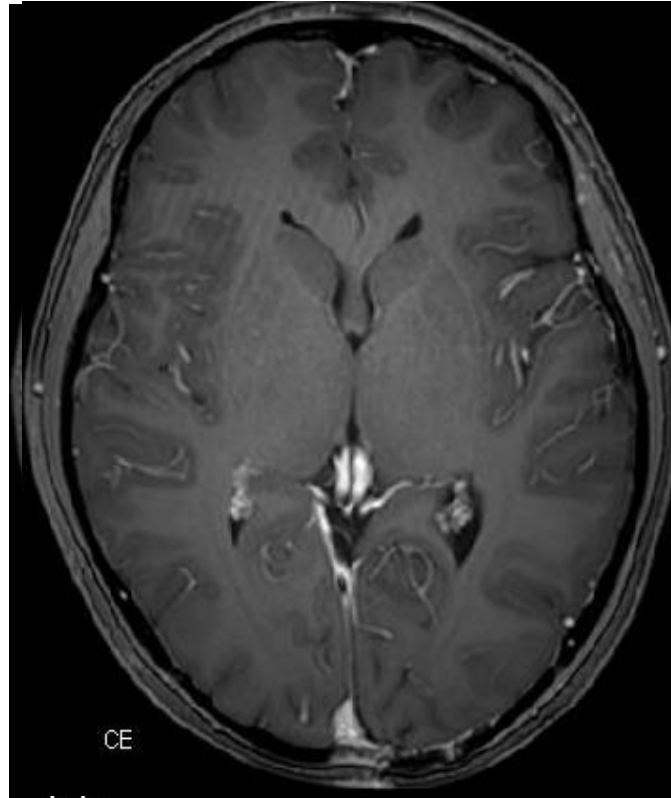
15才. 男児
松果体部胚腫



CARE × 3 course
Ext. local RT (23.4 Gy, 13 fr)

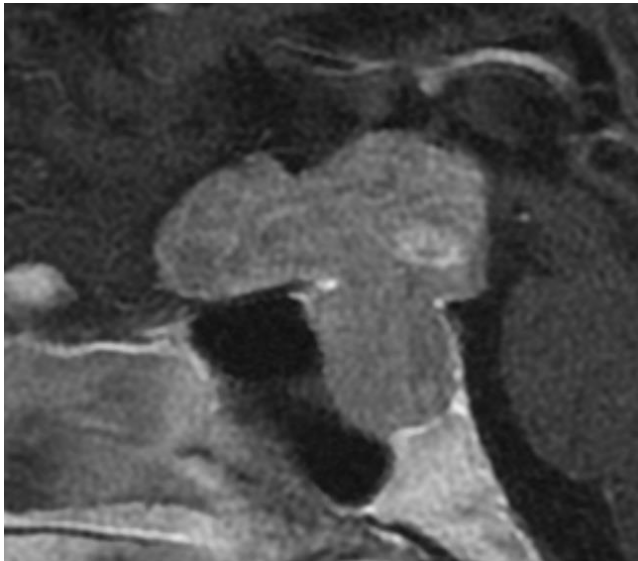
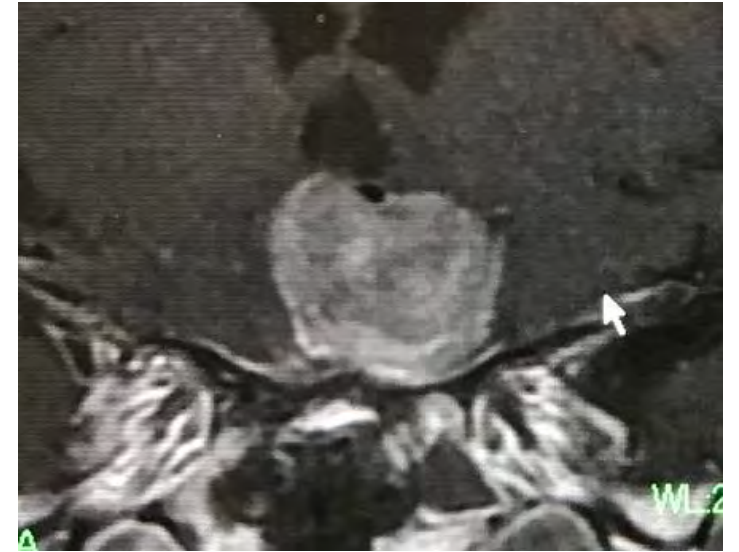
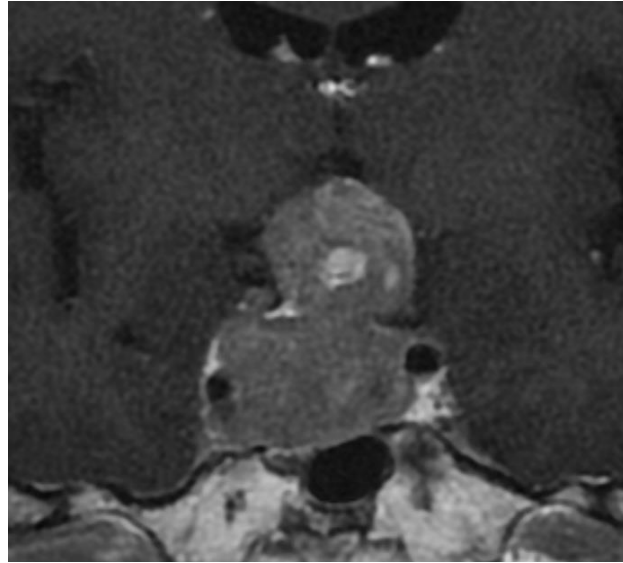
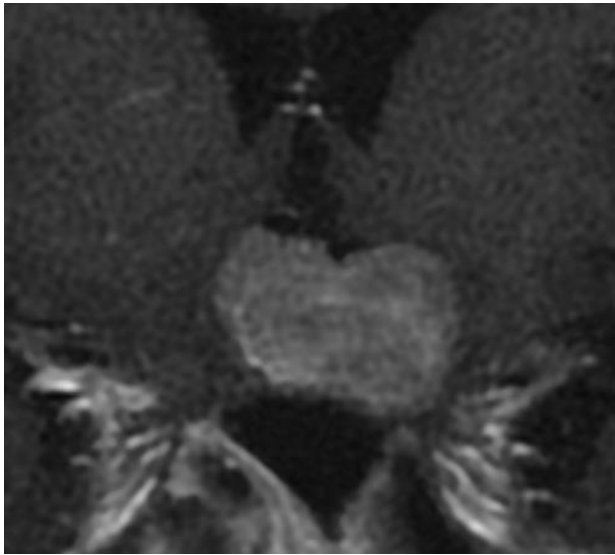


15才. 男児
松果体部胚腫



CARE × 3 course
Ext. local RT (23.4 Gy, 13 fr)

61才. 男性
巨大下垂体腫瘍





本日のおはなし

- ✓ 下垂体腫瘍について

こんな症状がでたら病院を受診しましょう

- ✓ 頭を切らずに鼻から腫瘍を摘出

「内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術」について

- ✓ 内視鏡を用いた鍵穴手術

- ✓ 神経内視鏡手術の今後の展望

映像の高画質化

画面サイズ例

85型

65型

32型

2K

1920×1080

約200万画素

4K

3840×2160
2Kの4倍

約800万画素

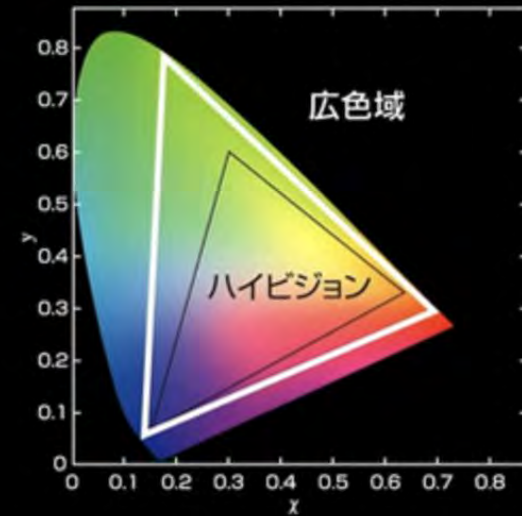
8K

7680×4320
2Kの16倍

約3300万画素

① 広色域化

※イメージ



実際に見える色に
近い表現が可能

総務省ホームページから

https://www.soumu.go.jp/menu_seisaku/ictseisaku/housou_suishin/4k8k_suishin/about.html

[da Vinci](#)



MACHIDA 3D endoscope system



MACHIDA 3D endoscope system

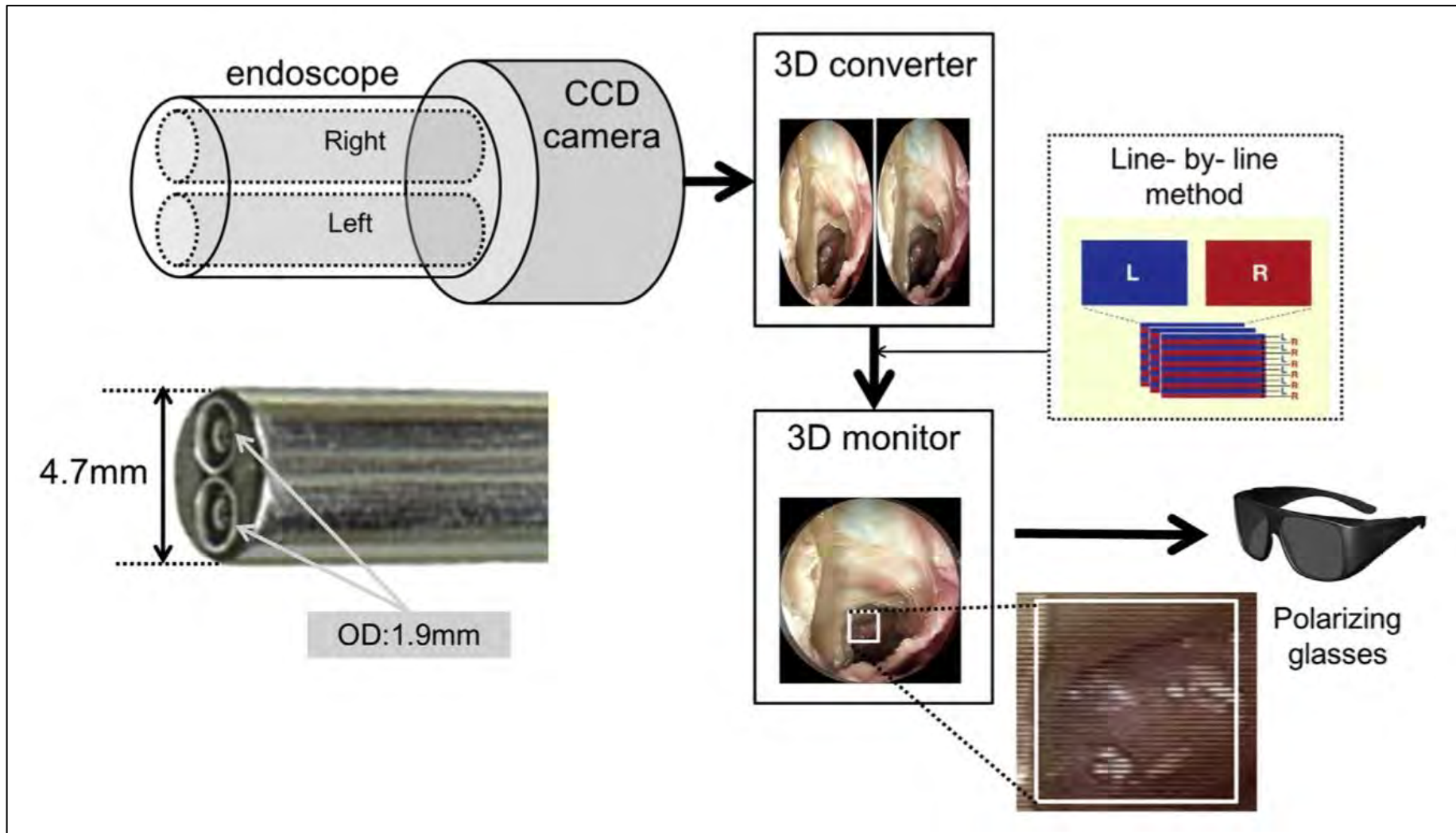


0°



30°

MACHIDA 3D endoscope system



Ogino-Nishimura E, et al. *Auris Nasus Larynx*. 2015

Komatsu F, et al. *Turk Neurosurg* 2015

MACHIDA 3D endoscope system

各ユニットの働き

3D内視鏡



外径φ4.7mmの細径スコープに2つの光学管を搭載。

接眼部

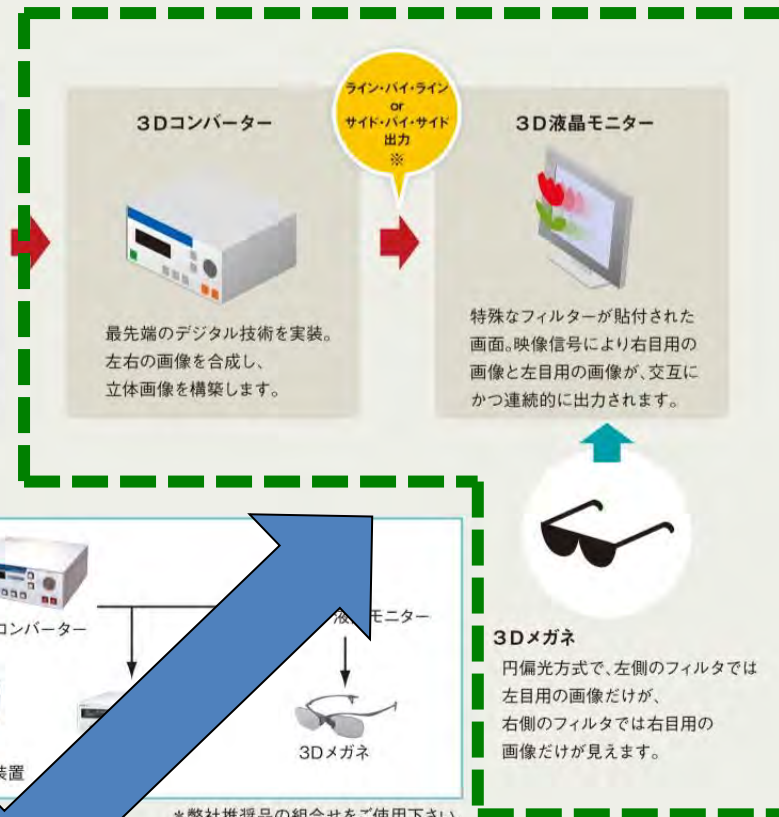


内視鏡の接眼部に、視線方向の角度差をもった左右の画像を見ることができます。

ビデオカメラ



内視鏡接眼部に映し出された左右の画像を、フルハイビジョンカメラでとり込みます。



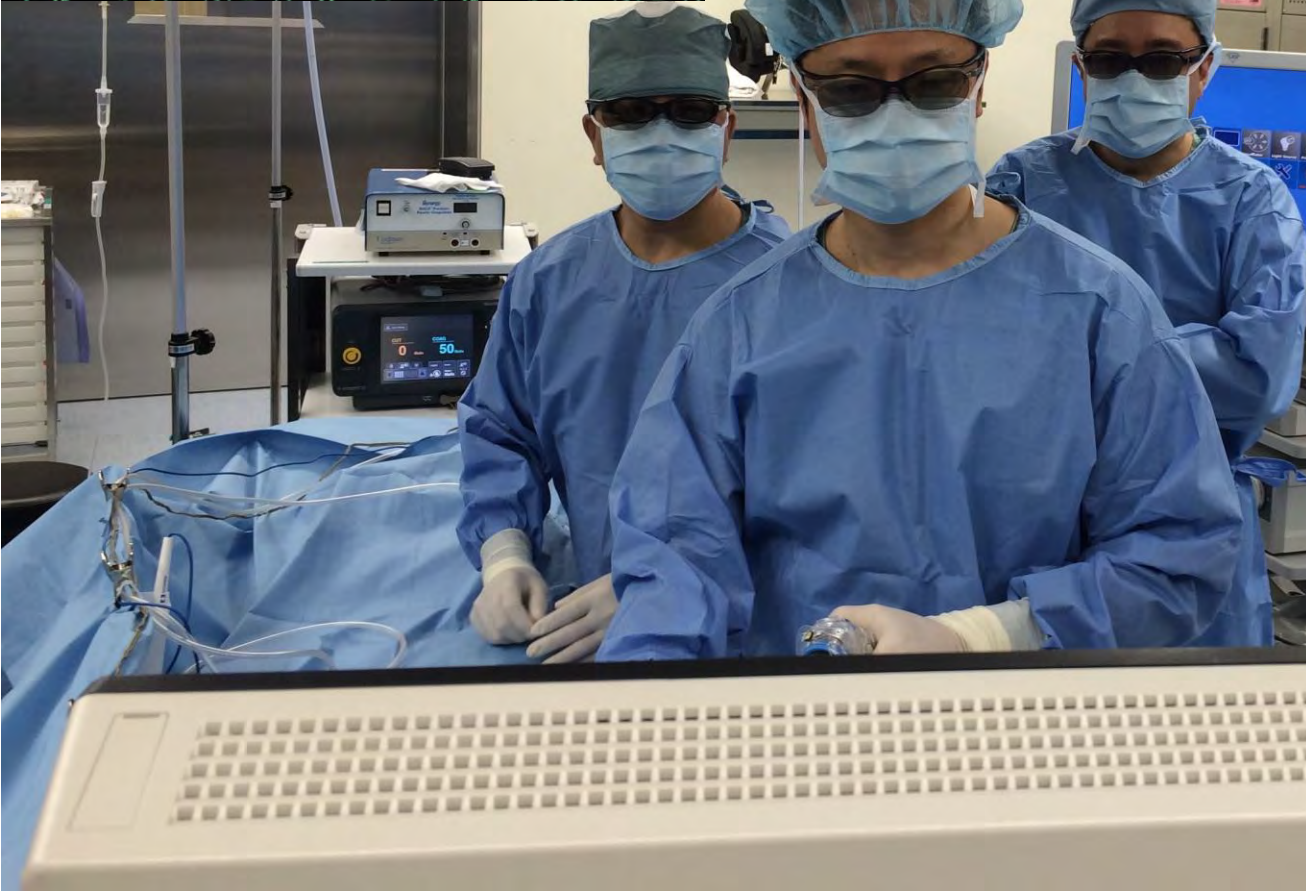
システム例



システムチャート



HD endoscope (MACHIDA, Olympus)



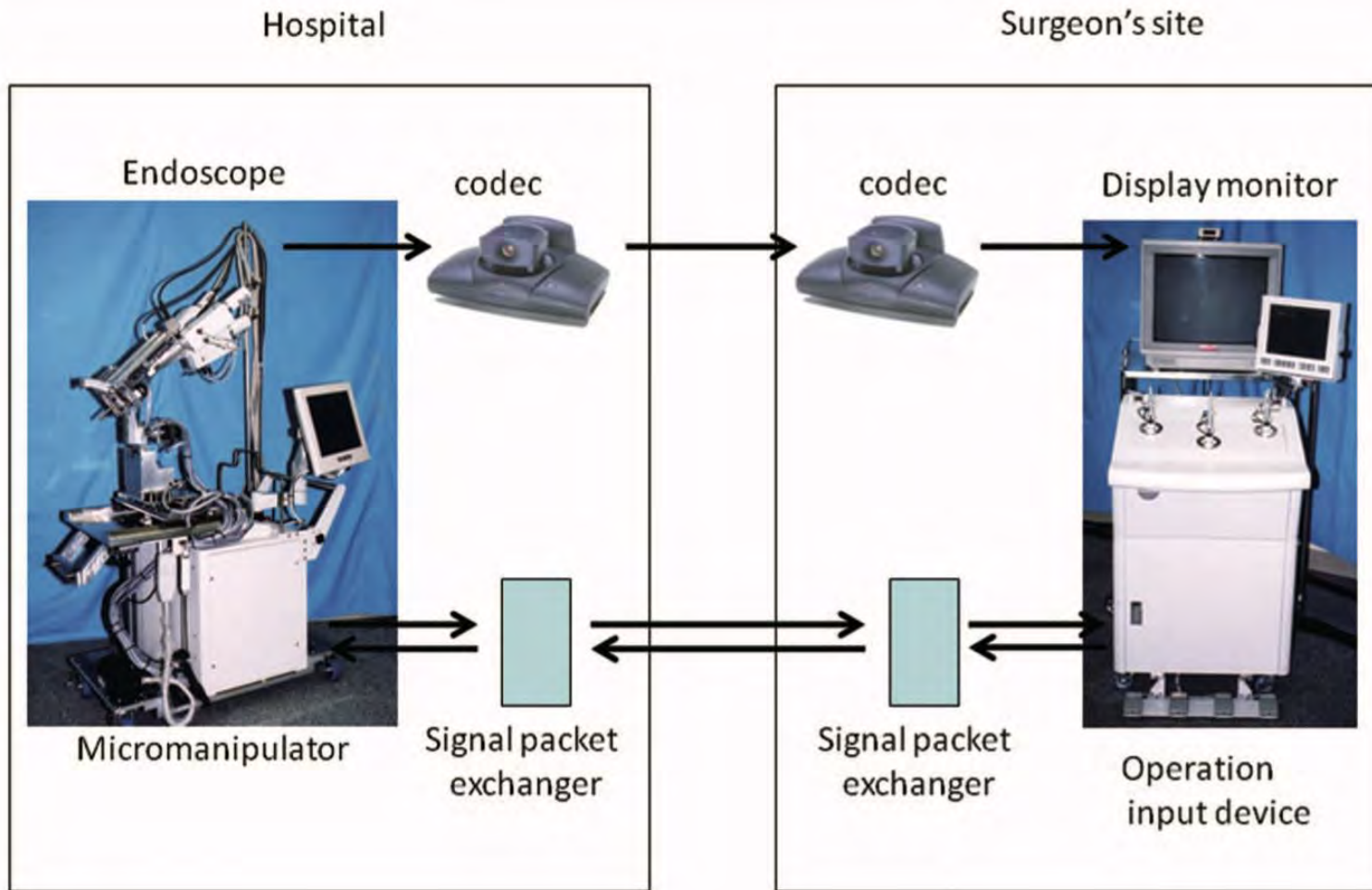
exoscope



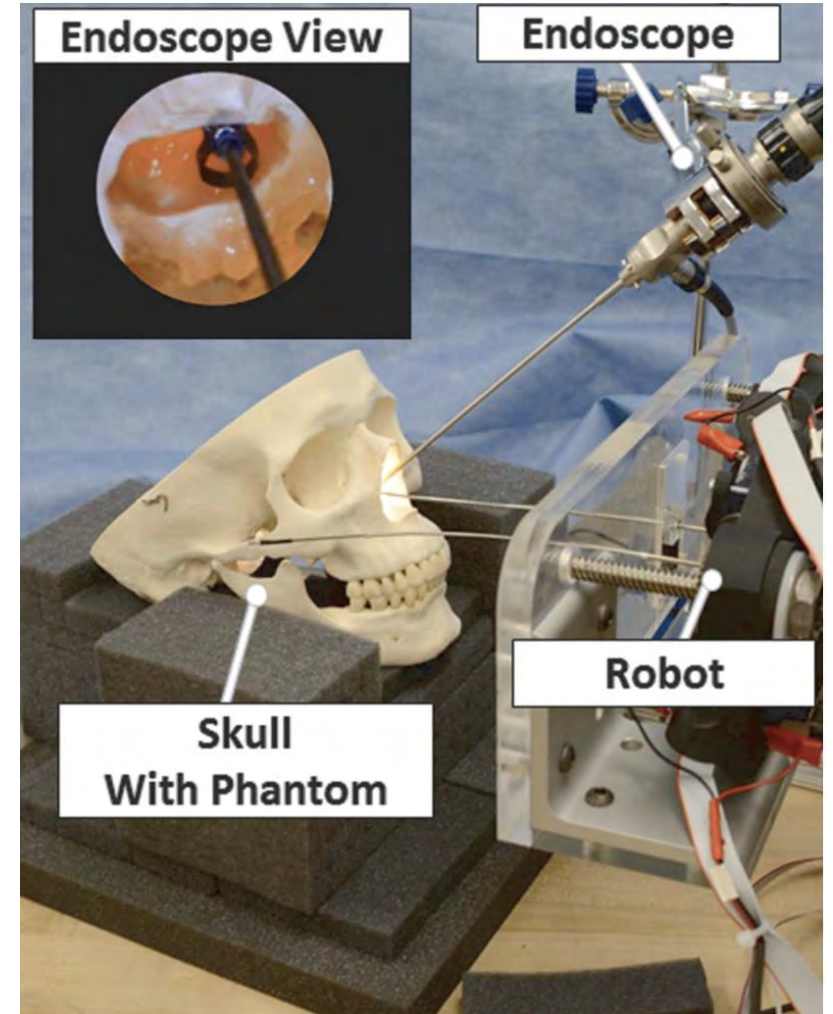
ミクロの決死圏 “Fantastic voyage”



遠隔医療、ロボット医療への取り組み



Goto T, et al. J Brain disease. 2009



Wirz R et al. Neurosurgery. 2014

ご清聴ありがとうございました！



国際医療福祉大学 三田病院