

## GnRH アゴニスト再投与後強度の頭痛を来たし、ゴナドトロピン 産生下垂体腺腫の関与が疑われた前立腺癌の 1 例

島田 隼人, 佐々木 裕, 笠井 奏子, 颯川 晋  
東京慈恵会医科大学泌尿器科

### GONADOTROPH PITUITARY ADENOMA CAUSING SEVERE HEADACHE FOLLOWING REPEATED USE OF GnRH AGONIST FOR PROSTATE CANCER

Hayato SHIMADA, Hiroshi SASAKI, Kanako KASAI and Shin EGAWA  
*The Department of Urology, Jikei University School of Medicine*

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists play an important role in androgen deprivation therapy (ADT) employed for locally advanced prostate cancer. A 76-year-old man presented with elevated levels of prostate-specific antigen (PSA, 8.33 ng/ml). Subsequently he was diagnosed with cT3bN0M0 prostate cancer, Gleason score 4 + 5. Before he was referred to our clinic, he had been administered bicalutamide (80 mg/day) daily by the referring physician, followed by subcutaneous injection of goserelin (3.6 mg) 15 days later. The second dose of another GnRH agonist (leuprolide, 22.5 mg) was administered at his first visit to our clinic, 11 days after goserelin injection, at the discretion of the attending physician (26th day after bicalutamide administration). Bicalutamide administration was concomitantly maintained throughout the period. The patient presented with severe headache the next morning, and imaging studies detected a prominent pituitary adenoma. A trans-sphenoidal surgery was conducted for symptomatic relief. Histopathological analysis revealed a gonadotroph (follicle-stimulating hormone-secreting) pituitary adenoma. Although speculative, repeated injection of GnRH agonist was concluded to be the most likely cause of acute symptomatic gonadotroph pituitary adenoma. The irregular use of medication can cause undesirable and unanticipated adverse events. Awareness is the key to the prevention of such conditions. (Hinyokika Kyo 65 : 171-174, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_65\_5\_171)

**Key words :** Pituitary adenoma, GnRH-agonist, Headache, Prostate cancer

#### 緒 言

前立腺癌に対するホルモン療法として、GnRH アゴニストは一般的に広く使用されている。代表的な有害事象として、女性化乳房、性機能障害やホットフラッシュなどがあるが稀に頭痛を発症する<sup>1,2)</sup>。今回われわれは、非定型的な GnRH アゴニスト投与後に激しい頭痛を来たし、FSH 産生下垂体腺腫の急性増大が原因と考えられた 1 例を経験したので報告する。

#### 症 例

患 者 : 76歳, 男性  
既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし  
常用薬 : なし

現病歴 : 2016年7月, 検診で PSA 8.33 ng/ml を指摘され近医を受診し, 経直腸の前立腺針生検によりグリソンスコア 4+5 の前立腺癌と診断された。腹部 MRI 検査で, T2 強調像, 拡散強調画像上, 左精嚢に浸潤する前立腺癌を認めた。胸腹部 CT および骨シンチグラフィ検査では明らかな遠隔転移を認めなかった。cT3bN0M0 前立腺癌の診断で当院紹介となり,

6 カ月間の治療前補助ホルモン療法, 外部照射併用高線量率組織内照射, および治療後 2 年間の補助ホルモン療法の方針となった。

紹介医の下, ビカルタミド 80 mg/日の内服が開始され (第 1 病日), 第 15 病日にゴセレリン酢酸塩 3.6 mg が皮下投与されていた。第 26 病日 (ゴセレリン投与より 11 日目) に当院初診, 患者が遠方であり頻回の通院が困難であること, また当院への通院を希望したため, 同日リユプロレリン酢酸塩 22.5 mg が再投与された (Fig. 1)。なおビカルタミド内服は本治療期間中継続されている。リユプロレリン投与の翌日, 起床時より激しい頭痛を認め, 第 28 病日に当院再診し頭部 CT 検査で, トルコ鞍に等濃度の 3 cm 大の腫瘤影を認めた (Fig. 2A)。同日の血液検査所見では, FSH 214.9 (当院正常値 1.8~12.0) mIU/ml, LH 21.1 (当院正常値 2.2~8.4) mIU/ml とともに高値を認めたが, その他の血算, 生化学項目に異常所見を認めなかった。さらに頭部造影 MRI 検査, T1 強調像において, 造影効果がある下垂体腺腫を診断するも内部に出血や梗塞を疑う信号変化は認めなかった (Fig. 2B)。頭痛に対して非ステロイド性抗炎症薬や塩

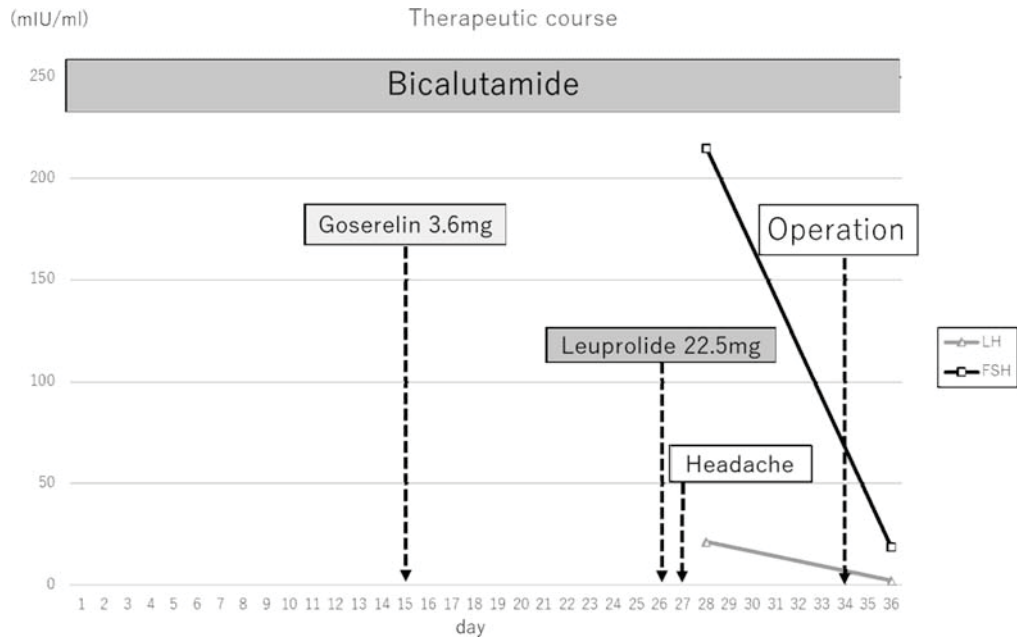
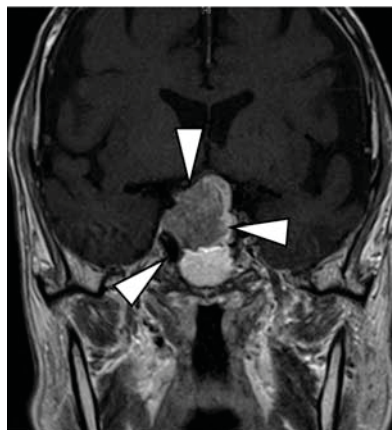


Fig. 1. Clinical course.

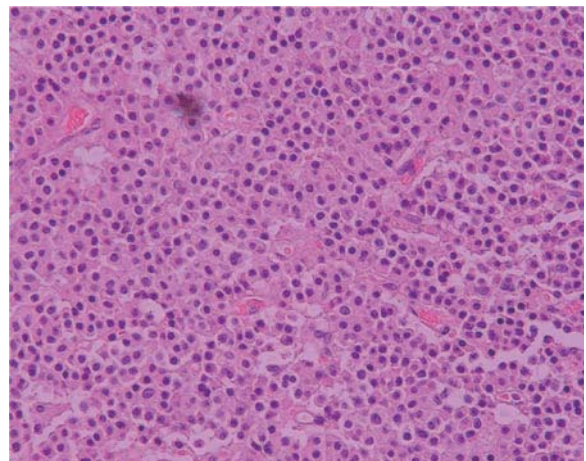


A

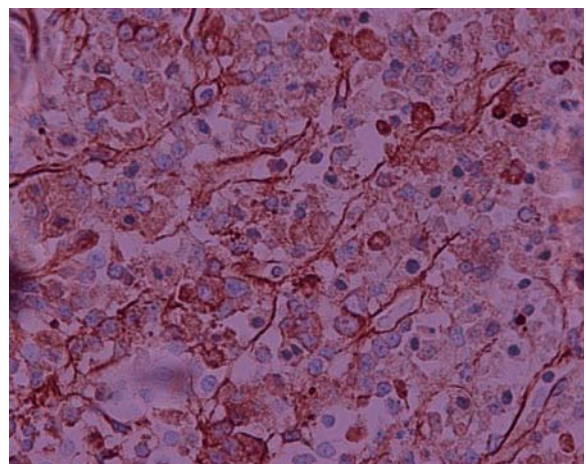


B

Fig. 2. A: Brain CT. A 3 cm mass was detected in the pituitary fossa (white triangle). CT, computed tomography. B: Enhanced MRI of the brain. T1-weighted image showed pituitary adenoma (white triangle). Neither bleeding nor infarction was observed. MRI, magnetic resonance imaging.



A



B

Fig. 3. A: The tumor tissue formed a sheet pattern (HE stain,  $\times 200$ ). HE, hematoxylin and eosin. B: Tumor stained positive for FSH immunohistochemically ( $\times 400$ ). FSH, follicle-stimulating hormone.

酸ペンタゾシンを投与したが改善を認めず持続的であり、第34病日に経鼻的下垂体腫瘍摘出術を施行し、速やかに頭痛は消失した。

術後経過: 摘出した腫瘍の病理組織診断は pituitary adenoma であり、出血や壊死所見は認めなかった。免疫染色で LH は陰性であったが、FSH は陽性であった (Fig. 3A, B)。術後2日目の血液検査所見では FSH 18.5 mIU/ml, LH 2.0 mIU/ml, テストステロン値は 0.15 ng/ml (当院正常値 1.31~8.71) であった。経過良好で術後11日目退院となった。前立腺腫に対する治療は当初の予定通り、2017年4月に根治照射を行った。GnRH アゴニストの併用については患者が希望せず、以後ビカルタミド内服単独による補助ホルモン療法中である。2018年3月時点で頭痛の再発はなく、PSA は測定感度以下で経過している。

## 考 察

GnRH アゴニストは前立腺腫に対するホルモン治療の代表的薬剤の1つである。稀な有害事象として頭痛があり、その原因の1つとして下垂体卒中が報告されているが正確な頻度は不明である<sup>2)</sup>。下垂体卒中とは、下垂体腺腫において腫瘍内に出血や梗塞を来とし、突然の頭痛や視野障害などの急性の神経症状を呈する病態である<sup>3)</sup>。

GnRH アゴニスト投与後の下垂体卒中について、Sasagawa ら<sup>2)</sup>が国内外の15例を集計しているが、全例初発症状は重篤な頭痛であった。また、15例のうち腫瘍の病理学的所見を得られた12例はすべて LH または FSH 産生腫瘍であった。GnRH アゴニスト投与後の下垂体卒中の発症機序については、明らかな原因は不明であるが、下垂体腺腫が FSH や LH 産生腫瘍である場合に、GnRH アゴニストによる刺激で腫瘍が急性に増大し梗塞や出血に至ると推測された<sup>4)</sup>。

自験例はゴセレリン 3.6 mg 投与から11日後にリュープロレリン酢酸塩 22.5 mg を投与しその翌日に激しい頭痛が出現した。4週間おきにゴセレリン 3.6 mg を投与した検討によると、投与後数日で LH, FSH の血中濃度はピークとなり、投与1~2週間後では両者の血中濃度はベースラインまで低下する<sup>5)</sup>。一方でリュープロレリン酢酸塩 22.5 mg を投与した後の LH, FSH の血中濃度は、一過性に上昇した後に、約4週間後まで徐々に低下を続ける<sup>6)</sup>。これまでに GnRH アゴニストの通常能書用量を4週間より短い期間で反復投与し LH, FSH の血中濃度を検討した報告はなく、実際の血中濃度の正確な推移は不明である。しかし、自験例では少なくとも LH, FSH の血中濃度が減衰する途中で新たに GnRH アゴニストを追加投与したことで両者の血中濃度が再上昇し、下垂体が刺激を生じた可能性が考えられる。実際、自験例に

おいてはリュープロレリン酢酸塩 22.5 mg 製剤投与2日後の血中 FSH は 214.9 mIU/ml と異常高値であり、おそらくその内分泌学的な刺激が腺腫の増大に寄与し、下垂体卒中と同様の症候を来たしたのではないかと考えられた<sup>7)</sup>。Huang ら<sup>8)</sup>によると、GnRH アゴニスト投与から1週間以降の下垂体卒中発症に関して、下垂体の内因性の血管奇形や、トルコ鞍内の圧上昇、腺腫が大きいといった場合に、毛細血管の肥厚や浮腫を来し、腺腫の急速な増大を来し発症に関与する可能性があることが報告されている。一方、もともと無症候性の下垂体腺腫が潜在しており、それが顕在化したと考える場合、なぜ初回の GnRH アゴニスト投与では症状発症がなかったのかは説明できない。またはじめに下垂体腺腫が存在しなかった場合、強い反復刺激が加わることで短時日のうちに正常の下垂体から有症候性の腺腫が発生するののかも定かではない。自験例では GnRH アゴニストの前投与から短時日のうちに再投与が行われており医原性の要素は否定できないが、実臨床的には通院などの利便性を鑑み、規定の期間を待たずに数日早く再投与するなどの医療行為は行われる可能性がある。しかし医療従事者としては、稀ではあっても回避しうる重篤な有害事象を十分に認識しておく必要がある。下垂体腺腫の治療については、プロラクチン産生腺腫のように薬物療法に効果を示すものもあるが、1 cm 以上の腺腫は原則外科的切除の適応とされている<sup>9)</sup>。自験例では、幸いにも速やかな対応が奏功し、下垂体卒中には至らなかった。

GnRH アンタゴニスト投与後の頭痛、下垂体卒中は調べる限り報告されていない。GnRH アンタゴニスト投与後、LH および FSH の血中濃度は上昇することなく速やかに低下する<sup>10)</sup>。よってもともと下垂体腺腫が潜在していたとしても増悪する可能性は低いと考えられる。

病理組織学的には、下垂体腺腫の約60%がホルモン産生能を有する機能性腺腫である<sup>11)</sup>。また、全下垂体腺腫のうち、プロラクチン産生腺腫が約30%、成長ホルモン産生腫瘍が約20%、ACTH 産生腫瘍が数%であり、性腺刺激ホルモン産生腺腫は稀である<sup>11)</sup>。自験例では免疫染色で FSH 陽性細胞を認めたが、その他に下垂体腺腫として GnRH アゴニスト投与によると考えられる特異的な組織変化は認められなかった。潜在性の LH, FSH 産生下垂体腺腫は、GnRH アゴニスト投与後の強烈的な頭痛発症、さらには下垂体卒中のリスク因子であると考えられた。臨床的に GnRH アゴニスト投与前にあらかじめ頭部 CT を確認することは推奨されていないものの、この可能性を認知しておくことは速やかな対応のためにもきわめて重要であるものと考えられる。



## 結 語

GnRH アゴニストの非定型的投与後の頭痛を契機に下垂体腺腫と診断された1例を経験した。泌尿器科領域ではまだ認知度は低く、ともすれば看過されてしまうこの有害事象を認識しておくことは実臨床上きわめて重要である。

## 文 献

- 1) 前立腺癌診療ガイドライン. 日本泌尿器科学会編. 2016年版, pp 214-216, メディカルレビュー社, 東京, 2016
- 2) Sasagawa Y, Tachibana O, Nakagawa A, et al.: Pituitary apoplexy following gonadotropin-releasing hormone agonist administration with gonadotropin-secreting pituitary adenoma. *J Clin Neurosci* **22**: 601-603, 2015
- 3) 中野今治, 水野美邦, 西野一三, ほか: 標準神経病学. 栗原照幸, 中野今治編. 第2版, pp 417, 医学書院, 東京, 2012
- 4) Morsi A, Jamai S and Silverberg JD: Pituitary apoplexy after leuprolide administration for carcinoma of the prostate. *Clin Endocrinol* **44**: 121-124, 1996
- 5) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 前立腺癌に対する徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) の臨床効果. *泌尿紀要* **33**: 141-150, 1987
- 6) 河村栄美子, 藤本 司, 高林信能, ほか: 未治療前立腺癌患者に対するリュープロレリン酢酸塩6カ月製剤, TAP-144-SR (6M) の臨床効果を単回皮下投与および筋肉内投与で検討した第II相臨床薬理試験. *癌と化療* **41**: 587-593, 2014
- 7) Walid M, Philippe P, Jean-Gabriel L, et al.: Discovery of pituitary adenoma following a gonadotropin-releasing hormone agonist in a patient with prostate cancer. *Int J Urol* **13**: 303-304, 2006
- 8) Huang TY, Lin JP, Lieu AS, et al.: Pituitary apoplexy induced by Gonadotropin-releasing hormone agonists for treating prostate cancer-report of first Asian case. *World J Surg Oncol* **11**: 254, 2013
- 9) 脳神経外科疾患の手術と適応 I. 阿部 弘, 菊池晴彦, 田中隆一, ほか編. 初版, pp 154-157, 朝倉書店, 東京, 1990
- 10) Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al.: The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* **102**: 1531-1538, 2008
- 11) 阿部俊昭, 新井 一, 遠藤俊郎, ほか: 標準脳神経外科学. 佐々木富男, 峯浦一喜, 新井 一, ほか編. 第12版, pp 199-205. 医学書院. 東京. 2011

(Received on November 5, 2018)  
(Accepted on January 8, 2019)