



Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature

Suda, Kentaro

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2014-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6065号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006065>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature

先端巨大症患者におけるオクトレオチドとカベルゴリンの併用療法の効果
：後ろ向き臨床研究と文献考察

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

糖尿病・内分泌内科学

(指導教員：平田 健一 教授)

隅 田 健 太 郎

摘要

ソマトスタチン誘導体は先端巨大症に有効な薬物療法であるが、患者の 35%は IGF-I 値のコントロール不良が十分得られない。オクトレオチド LAR とカベルゴリンの併用療法はこれまでの報告において主に白人の先端巨大症患者において IGF-I 値を 42-56%正常化させるが、日本人に併用療法が効果的か、また腫瘍縮小効果があるかについては明らかではない。我々はオクトレオチド抵抗性の先端巨大症患者に本併用療法を行い、後ろ向きに解析を行った。10 例のオクトレオチド抵抗性先端巨大症患者にカベルゴリンを 0.25-2mg/week 追加し、血清 GH 値および IGF-I 値および腫瘍体積を治療前後で解析し、併用療法の効果と関連のある因子を解析した。結果、血清 IGF-I 値は併用療法開始後 6 カ月で 20%有意に低下し、血清 IGF-I 値は患者の 30%で正常化した。また腫瘍体積も有意に減少した。併用療法前後での血清 IGF-I 値の低下とプロモクリプチンテストでの GH の反応や、GH 値、IGF-I 値、PRL 値、腫瘍体積や D2 受容体発現とは明らかな相関を認めなかった。オクトレオチド LAR 治療にカベルゴリンを追加することは、PRL 値やプロモクリプチンテストでの GH 値の抑制の有無にかかわらず、日本人のオクトレオチド抵抗性先端巨大症患者にとって有益であることが示唆された。

背景

先端巨大症は GH および IGF-I の過剰分泌により引き起こされる慢性疾患であり、活動性先端巨大症では死亡率が一般人口と比較し増加する。GH および IGF-I を正常化させることで死亡率は改善する。手術が第一選択の治療法であるが、微小腺腫の患者のうち 20%、また巨大腺腫の患者のうち 40-60%が手術で治癒せず、補助療法を必要とする。

長期間持続型ソマトスタチンアナログは先端巨大症の治療の最良の内科治療選択として使われるが、少なくとも 35%の患者はオクトレオチド LAR やランレオチドに抵抗性である。ドパミンアゴニスト単独治療では IGF-I 値を 39%正常化することが示されているが、ドパミンアゴニスト治療の腫瘍縮小効果については今までの報告で 29%の患者に腫瘍縮小効果があり、その患者のほとんどに高 PRL 血症があったとされている。

近年、オクトレオチド LAR にカベルゴリンを追加する併用療法によって、オクトレオチド LAR 単独療法でコントロール不良であった先端巨大症患者のうち IGF-I 値の正常化が 42-56%に見られたと報告されている。すべての研究は白人で行われ、アジア人での研究は今までにない。本研究では、オクトレオチド抵抗性を示す日本人先端巨大症患者においてオクトレオチド LAR とカベルゴリンの併用療法の生化学的効果を解析した。また腫瘍縮小効果や、血清 IGF-I 値の低下に関連する因子について解析した。

方法

オクトレオチド LAR 単独治療を 8 カ月以上神戸大学医学部附属病院で 2005 年から 2012 年の間に行い、治療抵抗性であった 10 人の活動性先端巨大症患者（男性 4 名、女性 6 名、平均年齢 39.0 ± 12.5 歳）を後ろ向きに解析を行った。オクトレオチド抵抗性とは GH 値が $1 \mu\text{L/L}$

以上または血清 IGF-I 値が年齢性別基準値の 2SD 以上とした。プロモクリプチンテストは 2.5mg の経口投与により行い、血清 GH 値は投与開始前および投与後 2-12 時間で測定した。

血清 GH 値および IGF-I 値をオクトレオチド LAR とカベルゴリンの併用開始前、開始後 1、3、6 カ月に測定した。カベルゴリンは 0.25-1mg/週から開始し、徐々に 2mg/週まで増量した。

腫瘍の体積は MRI をオクトレオチド LAR 単独治療前および治療開始後 6-12 カ月に撮影し、高さ×幅×深さ× $\pi/6$ で計測した。

免疫染色はパラフィン包埋した腫瘍サンプルを用い GH、PRL、サイトケラチン、ソマトスタチン受容体 2 型および 5 型、ドパミン D2 受容体について行った。ソマトスタチン受容体およびドパミン D2 受容体は半定量的点数評価を行った。統計学的評価は JMP8 統計解析ソフトを用いて解析した。

結果

オクトレオチド抵抗性を示した 10 例の活動性先端巨大症患者にオクトレオチド LAR とカベルゴリンの併用療法が施行された。8 例は以前に手術を施行され、2 例は併用療法前に放射線療法を施行されていた。MRI により 6 例でトルコ鞍内および傍トルコ鞍部に腫瘍残余を認め、3 例はエンブティセラを認め、1 例は脳動脈瘤のクリッピングの既往のため MRI は施行されなかった。免疫染色を 4 例で行い、3 例が PRL 陽性であった。平均 GH 値は $38.3 \pm 35.0 \text{ ng/mL}$ 、75gOGTT での GH 底値は $20.9 \pm 20.0 \text{ ng/mL}$ 、IGF-I 値は $643 \pm 386 \text{ ng/mL}$ であった。オクトレオチド平均投与時間は 37.1 ± 24.9 カ月であった。

カベルゴリン併用 6 か月前および併用直前で血清 IGF-I 値は変化がなく、オクトレオチド抵抗性の存在が示唆された。カベルゴリン追加 1 カ月、3 カ月後では血清 IGF-I 値は変化がなかったが、6 カ月後で 20%と有意に減少を認めた。個々の症例においては、カベルゴリン併用後 6 カ月で 8 例において IGF-I 値の減少を認め、3 例において IGF-I 値は 2SD 以内であった。一方カベルゴリン併用前後の血清 GH 値は有意な減少を認めなかった。

オクトレオチド LAR 単独治療前後での腫瘍体積は有意な変化を認めず、オクトレオチド抵抗性の存在が示唆された。興味深い事に、カベルゴリン追加後腫瘍体積は有意に減少していた。カベルゴリン追加前後の平均腫瘍体積はそれぞれ $33.4 \pm 40.6 \text{ mm}^3$ および $20.9 \pm 20.8 \text{ mm}^3$ であった。特に IGF-I 値の著明な低下を認めた 2 例では明らかな腫瘍の縮小がみられた。症例 10 では Knosp grade4 の巨大腫瘍があり、サンドスタチン LAR 30mg/月で 17 週加療された。症状は改善し腫瘍は縮小したが血清 GH 値は高値が持続していた。カベルゴリン 2mg/週を追加した後、血清 GH 値および IGF-I 値は正常化し、腫瘍は劇的な縮小を認めた。

カベルゴリン追加前後の IGF-I 値の変化と関連のある要因について解析したが、治療前のプロモクロプチンテスト後の GH 値、ランダム GH 値、IGF-I 値、PRL 値、腫瘍体積とは明らかな関連を認めなかった。

副作用により併用療法を中止した患者はいなかった。オクトレオチド単独療法で 1 例に

腹部エコーで中程度の胆泥を認めた。1 例に併用療法時に軽度の悪心を認めたが、治療継続 2 週間後に認容性が認められた。

患者 2,3,7,8 より摘出した腫瘍の免疫染色を行った。評価項目は、サンドスタチン受容体サブタイプ 2,5、ドパミン D2 受容体とした。サンドスタチン受容体サブタイプ 2 は患者 7 で(++)、患者 2,3,8 で(+)であった。サブタイプ 5 は患者 3,7 で(+++)であり、患者 2,8 で(+)であった。ドパミン D2 受容体はすべての患者で(+++)であった。サイトケラチン染色では患者 3 では典型的な fibrous body を示す sparsely granulated pattern であった。患者 2,7,8 は非典型的な染色パターンであり、monomorphous GH and PRL cell adenoma with fibrous body であった。併用療法での IGF-I の変化とサンドスタチン受容体サブタイプ 2,5 およびドパミン D2 受容体発現との関連を解析した所、サンドスタチン受容体サブタイプ 2,5 の発現が高いほどオクトレオチド単独治療の反応性は良好であった。しかし、ドパミン D2 受容体の免疫活性と併用療法の反応性は明らかな関連を認めなかった。

考察

これまでの報告ではソマトスタチンアナログ抵抗性症例にカベルゴリンが追加され、5 つの前向き研究で 134 症例に、1 つの後ろ向き研究で 9 症例に行われた。併用療法の平均期間は 7.5 カ月であり、カベルゴリンの量は 1-3.5mg/週の範囲で投与され、平均 2.2mg/week であった。Sandret らのメタ研究では、併用療法で IGF-I 値は 40 症例(52%)で正常化を認め、平均の IGF-I 値、GH 値の減少率はそれぞれ 30%、19%であった。カベルゴリンの効果は併用療法前の IGF-I 値と関連しているが、カベルゴリンの量や治療期間、血清 PRL 値とは関連がなかった。

本研究では IGF-I 値は 20%減少し、30%の症例で正常化しており、以前の報告と比較して併用療法の効果が弱かった。理由としては本研究での治療前の血清 IGF-I 値は以前の報告と比較して高値であったことがあげられる。またカベルゴリンの量が平均 1.4mg/週であり、最大限の効果を示すには比較的に少なかった可能性もある。

併用療法の腫瘍縮小効果への反応性はほとんど報告されていないが、カベルゴリン単独療法での腫瘍縮小効果についてはいくつか報告がある。カベルゴリンによる腫瘍縮小効果は PRL 高値であること、IGF-I 高値であること、また以前の治療の有無が関連しているが、併用療法によるサンドスタチンアナログとカベルゴリン併用療法の反応性に影響する因子とカベルゴリン単独療法の反応性に影響する因子は異なっているのかもしれない。

本研究では併用療法前後で腫瘍容積の有意な縮小を認めた。しかしながら、オクトレオチド単独療法前後にも腫瘍縮小の傾向はあることから、カベルゴリンの追加というよりむしろオクトレオチド LAR の長期的効果であった可能性は否定できない。しかしながら、症例 10 に見られるように、症例によっては併用療法は明らかに有益であり、併用療法が効果的である症例を識別することは重要である。ほとんどの以前の報告では併用療法と血清 PRL 値は関連しないと言われており、本研究においても併用療法による血清 IGF-I 値の減少と関連する

因子を解析したが、IGF-I 値の低下とプロモクリプチンテストでの GH 底値、腫瘍体積、血清 PRL 値とは関連を認めなかった。

腫瘍の免疫染色では4例中3例で PRL の発現が見られた。症例8では GH と PRL の発現を認めたが、併用療法による IGF-I 値の低下を認めなかった。ドパミン D2 受容体は4症例すべてに認めたが、症例8では D2 受容体の高発現にかかわらず併用療法の効果がなかった。PRL 値やドパミン D2 受容体の発現の程度では併用療法の反応性を予測できない可能性がある。ただ D2 受容体の発現パターンは腫瘍により異なっており、発現パターンが D2 受容体の機能特性と関連しているのかもしれない。

今回、オクトレオチド LAR にカベルゴリン追加はオクトレオチド抵抗性の先端巨大症の日本人患者に有用であることを示した。オクトレオチド LAR とカベルゴリンの併用療法はオクトレオチド抵抗性の先端巨大症に対する重要な選択肢である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2427 号	氏 名	隅田 健太郎
論文題目 Title of Dissertation	<p>Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly : a retrospective clinical study and review of the literature</p> <p>先端巨大症患者におけるオクトレオチドとカベルゴリンの併用療法の効果 : 後ろ向き臨床研究と文献考察</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 馬 場 久 光 Chief Examiner 副 査 西 尾 久 英 Vice-examiner 副 査 竹 島 泰 弘 Vice-examiner</p>		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

先端巨大症は GH および IGF-I の過剰分泌により引き起こされる慢性疾患であり、活動性先端巨大症では死亡率が一般人口と比較して増加するが、GH および IGF-I を正常化させることで死亡率が改善することが知られている。手術が第一選択の治療法であるが、微小腺腫の患者のうち 20%、また巨大腺腫の患者のうち 40-60% が手術で治癒せず、補助療法を必要とする。長期間持続型ソマトスタチンアナログは先端巨大症の治療の最良の内科治療として選択されるが、少なくとも 35% の患者はオクトレオチド LAR やランレオチドに抵抗性である。一方、ドパミンアゴニスト単独治療では IGF-I 値を 39% 正常化することが示されているが、腫瘍縮小効果については今までの報告で 29% の患者に限られ、その患者のほとんどに高 PRL 血症を伴ったとされている。白人においては、オクトレオチド LAR とカベルゴリンの併用療法によって、オクトレオチド LAR 単独療法でコントロール不良であった先端巨大症患者のうち IGF-I 値の正常化が 42-56% に見られたとの報告があるが、アジア人における研究は今までにない。

本研究者は、オクトレオチド抵抗性を示す日本人の先端巨大症患者において、オクトレオチド LAR とカベルゴリンの併用療法の効果について解析した。

対象はオクトレオチド LAR 単独治療を神戸大学医学部附属病院で 2005 年から 2012 年の間に 8 カ月以上行い、治療抵抗性であった 10 人の活動性先端巨大症患者 (男性 4 名、女性 6 名、平均年齢 39.0 ± 12.5 歳) で、後ろ向き解析が行われた。オクトレオチド抵抗性とは GH 値が $1 \mu\text{L/L}$ 以上または血清 IGF-I 値が年齢性別基準値の 2SD 以上の者とされ、プロモクリプチンテストは 2.5 mg の経口投与により行い、血清 GH 値は投与開始前および投与後 2-12 時間の時点で測定された。また、血清 GH 値および IGF-I 値はオクトレオチド LAR とカベルゴリンの併用開始前、開始後 1、3、6 カ月に測定された。カベルゴリンは $0.25-1 \text{ mg/週}$ から開始し、徐々に 2 mg/週 まで増量された。腫瘍の体積は MRI 検査により、高さ \times 幅 \times 深さ $\times \pi/6$ として計測された。また、免疫染色はパラフィン包埋した腫瘍サンプルを用いて行われ、ソマトスタチン受容体とドパミン D2 受容体については半定量的点数評価も実施された。統計学的評価には JMP8 統計解析ソフトが用いられた。

対象となった 10 例の内、8 例は以前に手術を施行され、2 例は併用療法前に放射線療法を施行されていた。MRI 検査により 6 例にトルコ鞍内および傍トルコ鞍部に腫瘍残余、3 例にエンブティセラを認め、1 例は脳動脈瘤のクリッピングの既往のため MRI 検査を施行されなかった。免疫染色は 4 例で行われ、3 例が PRL 陽性であった。平均 GH 値は $38.3 \pm 35.0 \text{ ng/mL}$ 、75gOGTT での GH 底値は $20.9 \pm 20.0 \text{ ng/mL}$ 、IGF-I 値は $643 \pm 386 \text{ ng/mL}$ であった。オクトレオチド平均投与時間は 37.1 ± 24.9 カ月であった。

カベルゴリン併用 6 か月前および併用直前で血清 IGF-I 値は変化がなく、オクトレオチド抵抗性の存在が示唆された。カベルゴリン追加 1 カ月、3 カ月後では血清 IGF-I 値に変化はなかったが、6 カ月後で 20% と有意に減少を認めた。個々の症例においては、カベルゴリン併用後 6 カ月で 8 例において IGF-I 値の減少を認め、3 例において IGF-I 値は 2SD 以内であった。一方カベルゴリン併用前後の血清 GH 値は有意な減少を認めなかった。

オクトレオチド LAR 単独治療前後での腫瘍体積は有意な変化を認めず、カベルゴリン追加後の腫瘍体積は有意に減少していた。カベルゴリン追加前後の平均腫瘍体積はそれぞれ $33.4 \pm 40.6 \text{ mm}^3$

および $20.9 \pm 20.8 \text{ mm}^3$ であった。特に IGF-I 値の著明な低下を認めた 2 例では明らかな腫瘍の縮小がみられた。症例 10 では Knosp grade 4 の巨大腫瘍があり、サンドスタチン LAR 30mg/月で 17 週加療された。症状は改善し腫瘍は縮小したが血清 GH 値は高値が持続していた。カベルゴリン 2mg/週を追加した後、血清 GH 値および IGF-I 値は正常化し、腫瘍は劇的な縮小を認めた。

カベルゴリン追加前後の IGF-I 値の変化と関連のある要因について解析が行われ、治療前のプロモクロプチンテスト後の GH 値、ランダム GH 値、IGF-I 値、PRL 値、腫瘍体積とは明らかな関連が認められなかった。患者 2,3,7,8 では摘出した腫瘍の免疫染色が行われ、サンドスタチン受容体サブタイプ 2 は患者 7 で(++)、患者 2,3,8 で(+)であった。サブタイプ 5 は患者 3,7 で(+++)であり、患者 2,8 で(+)であった。ドパミン D2 受容体はすべての患者で(+++)であった。サイトケラチン染色では患者 3 では典型的な fibrous body を示す sparsely granulated pattern であった。患者 2,7,8 は非典型的な染色パターンであり、monomorphous GH and PRL cell adenoma with fibrous body であった。併用療法での IGF-I の変化とサンドスタチン受容体サブタイプ 2,5 およびドパミン D2 受容体発現との関連について解析され、サンドスタチン受容体サブタイプ 2,5 の発現が高いほどオクトレオチド単独治療の反応性が良好であることが示されたが、ドパミン D2 受容体の免疫活性と併用療法の反応性に明らかな関連は認められなかった。

本研究は、オクトレオチド抵抗性の先端巨大症患者にオクトレオチド LAR とカベルゴリンの併用療法を行い、後ろ向きに解析を行ったものである。本研究は、オクトレオチド LAR 治療にカベルゴリンを追加することが、日本人のオクトレオチド抵抗性先端巨大症患者にとって有益であることを示したものであり、同併用療法の日本人における有用性について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。