

論文内容要旨

Effect of Gonadotropin and Adrenocorticotrophic Hormone Secretion on Invasiveness of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas: A Cell Culture Study

(非機能性下垂体腺腫の浸潤性に対するゴナドトロ
ピンと ACTH 分泌の影響：細胞培養研究)

World Neurosurgery, in press.

主指導教員：栗栖薫教授

(応用生命科学部門 脳神経外科学)

副指導教員：井川房夫准教授

(応用生命科学部門 脳神経外科学)

副指導教員：飯田幸治講師

(病院 脳神経外科)

碓井 智

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

【緒言】

非機能性下垂体腺腫(clinically nonfunctioning pituitary adenoma: CNFPA)は下垂体前葉ホルモンの分泌による臨床症状を認めないものと定義されている。しかし、CNFPAの中には免疫組織学的に下垂体前葉ホルモンに陽性を示すものがある。これらは silent pituitary adenoma と呼ばれ、各種ホルモンに応じて、silent corticotroph adenoma (SCA), silent gonadotroph adenomas(SGA)等のサブタイプに分けられる。一方、全ての下垂体前葉ホルモンに陰性を示すものは null cell adenoma と呼ばれる。しかし、null cell adenoma の中には、in situ hybridization や細胞培養では下垂体前葉ホルモンを発現していることが分かっている。つまり、免疫組織学的に null cell adenoma に分類される下垂体腺腫も微量の下垂体前葉ホルモンを分泌している。

下垂体腺腫は臨床的には良性であるが、ときに周囲の構造物に浸潤性を示し、全摘出ができないことがある。CNFPA における浸潤性とサブタイプとの関連についての報告が最近されている。SCA は CNFPA のうち、約 1 割を占めるが、SCA は他のサブタイプに比べ、浸潤性が高いと言われている。一方、CNFPA のうち約半数と最も多くを占める SGA については、これまで浸潤性などの特徴についての報告はない。また、サブタイプは免疫組織学的な分類を用いられている。

そこで、極少量のホルモン分泌を直接測定できる細胞培養の手法を用いて CNFPA のホルモン分泌（特に gonadotropin と ACTH）と臨床的特徴との関連性について検討した。

【対象と方法】

2013 年から 2015 年に広島大学病院で手術し、十分な組織量を採取できた CNFPA の 63 例を対象とした。MRI で腫瘍の浸潤度の指標である Knosp 分類と腫瘍の性状を示す嚢胞形成の有無を評価した。海綿静脈洞進展の有無は、手術所見を参考にした。腫瘍組織は手術摘出後 30 分以内に解離処理を行い、細胞混濁液を 5×10^5 cells/ml の濃度で 2 時間培養し、培養液を採取し各種下垂体前葉ホルモンを測定した。

【結果】

63 例の内訳は男性 33 例、女性 30 例で平均年齢 59.1 歳であった。免疫組織学的に FSH は 13 例、LH は 4 例、ACTH、GH は 1 例に陽性を示した。細胞培養では FSH、LH、TSH は 39 例、PRL は 36 例、ACTH は 28 例、GH は 18 例の分泌を認めた。3 つ以上の下垂体前葉ホルモンを分泌している症例は 41 例であった。null cell adenoma はわずかに 1 例のみであった。この一例は巨大で非常に浸潤性の強い腫瘍であった。下垂体細胞の発生系譜に従って、下垂体前葉ホルモンを gonadotropin(LH と FSH)、ACTH、others(GH, PRL, TSH)の 3 つ分類し、63 症例を others の分泌の有無にかかわらず、gonadotropin 群、ACTH 群、gonadotropin + ACTH 群の 3 群に分けた。gonadotropin 群は 33 例、ACTH 群は 19 例、gonadotropin + ACTH 群は 9 例であった。ACTH 群は gonadotropin 群と比べ、女性、海綿静脈洞進展例、嚢胞形成、Knosp4 が有意に多かった。gonadotropin + ACTH 群は gonadotropin 群と臨床的特徴が類似していた。

【考察】

海綿静脈洞進展と Knosp grade4 が ACTH 群に多かったことは、過去の免疫組織学的な検討での研究結果とも一致する。さらに gonadotropin + ACTH 群は gonadotropin 群に臨床的特徴が似ていた。最近、gonadotropin 分泌は血管新生抑制因子との関連が報告されており、gonadotropin 分泌は腫瘍の浸潤性抑制に関連することが示唆される。ACTH 群は嚢胞形成が多く、反対に gonadotropin 群は少なかった。SCA では嚢胞形成が多いことは過去にも報告がある。一方、SGA と嚢胞形成に関しての報告はなく、SGA には充実性腺腫が多いことを本研究が初めて報告した。下垂体腺腫における嚢胞形成の原因については、壊死性変化、血腫、粘液、慢性炎症性変化などと言われている。嚢胞形成は、浸潤性腺腫に多い傾向にあり、腫瘍内のダメージを示しているとも言われている。これらから機序は不明であるが、gonadotropin 分泌は腫瘍浸潤や嚢胞形成を抑制していることが示唆された。

【結語】

CNFPA を培養するとほぼすべての CNFPA で下垂体前葉ホルモンの分泌が認められた。gonadotropin を分泌していた CNFPA は浸潤性や嚢胞形成に乏しかった。