先端巨大症で発症し、Pit-1 と SF-1 の 2 つの転写因子を 同時発現した plurihormonal adenoma の 1 例

正島 弘隆^{*1} 立花 修^{*1} 林 康彦^{*1} 中川 淳^{*2} 古家 大祐^{*2}
熊谷 泉那^{*3} 塩谷 晃広^{*3} 山田 壮亮^{*3} 飯塚 秀明^{*1}

^{*1} 金沢医科大学 脳神経外科、^{*2} 同 内分泌・代謝科、^{*3} 同 病理診断科

はじめに

下垂体腫瘍の WHO 病理分類は 2017 年に改訂され、3 つの転写因子を中心とした細胞系譜分類が導入された^{1),2)}。それぞれの転写因子は、somatotroph, lactotroph および thyrotroph への分化を示す Pit-1、gonadotroph への分化を示す SF-1、corticotroph への分化を示す TPIT である。この分類では腺腫が 2 つの転写因子を同時発現することは想定されていない。今回我々は、先端巨大症で発症し、Pit-1 と SF-1 の 2 つの転写因子を同時発現した Plurihormonal adenoma の稀な 1 例を経験したので報告する。

1. 症 例

72 歳の男性で、交通外傷にて撮像した頭部 CT で異常を指摘され当科に紹介された。既往歴として、糖尿病、アルコール性肝障害、甲状腺腫、脾腫、肝嚢胞、重症睡眠時無呼吸症候群を有していた。身体所見では先端巨大症様顔貌、巨大鼻、巨大舌、手足の容積拡大を認めた。血清内分泌検査では GH が 37.2 ng/mL、IGF-1:143 ng/mL と上昇していたが、ほかの前葉ホルモンは正常値であった。OGTT および TRH 負荷試験では GH の奇異反応を認めた(前値 37.2 ng/mL、頂値 65.7 ng/mL、前値 27.4、

頂値 105)。プロモクリプチン負荷試験でも GH は上昇したが(前値 27.6、頂値 49.8)、オクトレオチド負荷試験では約 80% の抑制がみられた(表 1)。MRI では腫瘍の大きさは 20 mm で、右側が Knosp grade 2 の下垂体腫瘍を認めた(図 1)。

先端巨大症と診断の後、内視鏡下経鼻手術にて腫瘍を被膜外に全摘出した。

病理所見では、HE 染色にて好酸性細胞質を有し、核は均一で円形な腫瘍細胞を認めた。転写因子における免疫染色では、大部分の腫瘍細胞に Pit-1 と SF-1 の同時発現を認めた(図 2)、前葉ホルモンでは GH、PRL、LH および少数の細胞に TSH の陽性反応を認めた(図 3)。Ki67 標識指数は 1%、CAM5.2 では perinuclear type が優位な densely granulated type であった。SSTR2A は Volante の基準³⁾に従いスコア 2、SSTR5 はスコア 3 であった。以上から、plurihormonal adenoma co-expressing Pit-1 and SF-1 with GH, PRL, TSH and LH by cells of both lineage と診断した。

術翌日から GH、IGF-1 の値はすみやかに低下し、正常化した。術後の MRI では腫瘍は摘出されており、副腎皮質ホルモンと甲状腺ホルモンの補充した状態で自宅退院した。

表 1. 内分泌検査基礎値と負荷試験

血清下垂体内分泌基礎値			内分泌負荷試験		
			前値	頂値	
GH	37.2	ng/mL(0.97以下)			
IGF-1	261	ng/mL(+3.4SD)	75gOGTT		
Free T3	2.43	pg/mL	GH	37.2	65.7 (ng/ml)
Free T4	1.27	ng/dL			
TSH	2.410	μIU/mL	TRH負荷試験		
PRL	5.4	ng/mL	GH	27.40	105.0 (ng/ml)
ACTH		pg/mL			
プロモクリプチン試験					
GH	27.6		33.3		(ng/ml)
オクトレオチド負荷試験					
GH	23.7		4.72		(ng/ml)
コルチゾール	16.43	μg/dL			
テストステロン	2.01	ng/mL			
LH	3.3	mIU/ml			
FSH	3.4	mIU/ml

図 1. 術前の単純及び造影 MR 画像。冠状断：A. T1 強調像、B. T2 強調像、C. Gd 造影画像、矢状断：D. T1、E. T2、F. Gd 造影。右側鞍底から蝶形骨洞内に伸展する最大径 2cm の下垂体腫瘍を認め、右海绵静脈洞浸潤は Knosp grade 2 であった。

図 2. 病理所見：HE 染色と各転写因子の免疫染色。A: HE 染色 B: 抗 Pit-1 抗体 大部分の腺腫が陽性である。C: 抗 SF-1 抗体 大部分の腺腫細胞が陽性であった。D: 抗 TPIT 抗体 陰性であった。

図 3. 病理所見：各前葉ホルモンの免疫染色 A: GH、B: PRL、C: TSH β 、D: LH、E: FSH、F: ACTH. 大部分の腫瘍細胞は GH、PRL、LH に陽性反応を示した。一部の細胞には TSH β が陽性であり、FSH、ACTH は陰性であった。

2. 考 察

下垂体前葉のホルモン産生細胞は、下垂体幹細胞 (PSC: pituitary stem cells) からの誘導と維持に重要な特定の系統の転写因子 (Pit-1、SF-1、TPIT) の発現によって定義され⁴⁾、それぞれの系統に分化していく。そのため、WHO 病理分類 2017 年²⁾ では、腺腫が2つの転写因子を同時発現することは想定していない。過去、下垂体腺腫において、複数の転写因子が発現した症例報告は1例のみであり、41歳の女性で、甲状腺機能亢進症で発症した海綿静脈洞浸潤を認める下垂体腺腫で本症例と同様に Pit-1 と SF-1 が発現し、GH、 β TSH、 β FSH、 α SU が陽性かつ小部分に corticotroph adenoma を認めた plurihormonal adenoma の報告である⁵⁾。Tordjman KM らは、本腫瘍の発生原因として、妊娠を背景として、以前から提唱されていた下垂体幹細胞⁴⁾が、複数の細胞系譜に分化し腫瘍化した下垂体幹細胞腫瘍となり発症したのではないかと推測した⁵⁾。特定の転写因子と前葉細胞や下垂体腺腫の分化分類については、Rathke's pouch の細胞からまず TPIT が発現し、ACTH を産生する前葉細胞に分化する。また、別系統の Prop1 が発現し α SU が誘導され、さらに下流で Pit-1 や SF-1 が発現して各前葉ホルモンを産生する細胞に分化していくと考えられている^{6)、7)}。Somatotroph adenoma で発現する転写因子は本来 Pit-1 のみだが、我々の症例では SF-1 も発現すると同時に、LH も発現していた。Pit-1、SF-1 の同時発現が起こりうる細胞分化の段階は、前葉細胞に分化する前段階の下垂体幹細胞で、おそらく Prop1 を発現していたものが腫瘍化した場合に起こりうるかと推測された。

結 語

分化の異なる細胞系譜を示す転写因子 Pit-1 と SF-1 を同時に発現した先端巨大症の治癒例を経験したので報告した。本腫瘍の発症機序としては、下垂体幹細胞が、Pit-1 や SF-1 の細胞系譜に分化して腫瘍化したのではないかと推測された。

文 献

- 1) Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2017 Sep;28(3):228–243.
- 2) Lloyd RV, Osamura YR, Kloppel G, Rosai J: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, (4th ed.) IARC, Lyon, 2017: p12–41.
- 3) Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, La Rosa S, Rapa I, Ferrero A, Mansueto G, Righi L, Garancini S, Cappella C, De Rosa G, Dogliotti L, Colao A, Papotti M. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol.* 2007 Nov;20(11):1172–82.
- 4) Haston S, Manshaei S, Martinez-Barbera JP. Stem/progenitor cells in pituitary organ homeostasis and tumorigenesis. *J Endocrinol.* 2018 Jan;236(1):R1–R13.
- 5) Tordjman KM, Greenman Y, Ram Z, HersHKovitz D, Aizenstein O, Ariel O, Asa SL. Plurihormonal Pituitary Tumor of Pit-1 and SF-1 Lineages, with Synchronous Collision Corticotroph Tumor: a Possible Stem Cell Phenomenon. *Endocr Pathol.* 2019; Mar;30(1):74–80.
- 6) Osamura RY, Miyai S, Egashira N, Takakoshi S, Yamazaki M, Sanno N, Teramoto A. Application of genetic engineering technologies for the study of pituitary development and neoplasms. *Acta Histochem. Cytochem.* 2003; 36: 249–254.
- 7) Osamura RY, Egashira N, Kajiya H, Takei M, Tobita M, Miyakoshi T, Inomoto C, Takekoshi S, Teramoto A. Pathology of the human pituitary adenomas. Pathology, Pathogenesis and Therapy of Growth Hormone (GH)-producing Pituitary Adenomas: Technical Advances in Histochemistry and Their Contribution. *Acta Histochem Cytochem.* 2009; 42(4): 95–104.