PRL 分泌の乏しい PRL 産生下垂体腺腫と通常の PRL 産生下垂体腺腫の病理像の比較

虎の門病院脳下垂体外科¹⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科包括病理学分野²⁾ 冲中記念成人病研究所³⁾
東京都健康長寿医療センター病理診断科⁴⁾ 虎の門病院内分泌代謝科⁵⁾ 虎の門病院小児科⁶⁾

福原 紀章^{1)、2)、3)} 井下 尚子^{1)、2)、3)、4)} 佐々木博勇¹⁾ 岡田 満夫¹⁾ 辰島 啓太⁵⁾
竹下 章^{3)、5)} 伊藤 純子⁶⁾ 竹内 靖博^{3)、5)} 西岡 宏^{1)、3)}

序 論

一般的に PRL 産生下垂体腺腫(PA)は腫瘍体積と分泌する PRL 値が相関する¹⁾。そのため通常視野障害を呈するような macroadenoma では血清 PRL 値は 250ng/mL 以上となる。一方、下垂体茎切断効果(stalk effect)では、その血清 PRL 値は通常 250ng/mL 以下となり、同腫瘍サイズの PA に比して血清 PRL 値は低くなり、これより鑑別が可能となる²⁾。

しかしながら、我々は血清 PRL 値が軽度高値である macroadenoma であり、術前に stalk effect を伴う非機能性下垂体腺腫と診断されたにも関わらず、その病理結果が PRL 免疫染色のみ陽性であった 7 症例を経験した。これらは PA であるにも関わらず、PRL 分泌能の低い silent type PA と考えられた。今回、SPA が何故 PRL 分泌能が低いかを病理学的観点から検証した。

1. 方 法

2006 年 1 月より 2015 年 7 月の間に虎の門病院で軽度の血清 PRL (基準値: 男性 3.6 – 12.8ng/mL、女性 6.1 – 30.6ng/mL)の上昇があり、stalk section effect を伴う非機能性下垂体腺腫の術前診断で手術を受けた症例のうち免疫病理染色で PRL のみが陽性であった 7 症例(SPA 群)を対象とした。同期間における非機能性下垂体腺腫の手術症例は 1,059 例であり、そのうちの 0.8%を占めた。加えて通常の PA との比較のため同期間で手術を受けた PA 39 例(対照群)と病理所見の比較を行った。

この 2 群において PRL 染色の陽性細胞の割合、細胞の PRL 染色パターン、CAM5.2 染色の染色パターン、Ki67 labeling index および D2R、SSTR2a、SSTR5 の陽性スコアを比較した。SSTR2a 免疫染色の陽性スコアは volanten のスコアリングを用いた³⁾。D2R および SSTR5 では明確なスコアリングは設定されていないため、SSTR2a に準じた。

連続的データは範囲(中央値)で記載した。カテゴリカルデータは例数とパーセンテージで記載した。連続データはマン・ホイットニーの U 検定を、カテゴリカルデータは Fisher の直接検定を用いて比較した。統計解析には SPSS ver.21 を用いた。

2. 結 果

SPA 群の 7 例は男性 2 例、女性 5 例で、年齢は 19 – 67 歳(中央値 37 歳)であった。7 例の術前 PRL 値は 17.3 – 146.4ng/mL (中央値 58.8ng/mL)、腫瘍最大径は 17 – 30mm (中央値 23mm)であった。女性 5 例はすべて無月経となっていたが、男性 2 例では男性機能低下はなく、血清総テストステロンも正常であった。症例 2 は、術前 3 ヶ月無月経の治療としてカベルゴリンを投与されたが、血清 PRL 値は 125.9ng/mL までしか低下しなかった。全例で腫瘍は全摘出された。術後の血清 PRL 値は中央値 3.2ng/mL (0.5 – 10.3ng/mL)まで低下した(表 1)。対照群は治療前 PRL 値 46.6 – 11,160ng/mL (中央値 240.0ng/mL)、腫瘍最大径 3 – 62 mm (中央値 15mm)であった。それぞれの PRL/腫瘍最大径比を比較すると、SPA 群が 0.75 – 5.7 (中央値 2.8)、対照群が 2.9 – 180 (中央値 19.5)であり、SPA 群で有意に低く ($P < 0.001$)、定義通り silent type の PA と考えられた。

SPA 群 7 例の病理所見は、HE 染色ではすべて好酸性の円形～短紡錘形細胞のびまん性増殖からなる腫瘍であり、通常の PA と差は見られなかった。しかし、PRL 免疫染色においては通常の Prolactinoma で見られるゴルジパターンのみならず、5 例(71%)では細胞質全体にびまん性に陽性を示す細胞が、また 2 例(29%)では細胞膜周囲のみの陽性像が認められた(図 1)。CAM5.2 染色は 7 例(88%)が陰性で、1 例(12%)に dot 状の陽性像が認められた。MIB-1 index は 0.5 – 4.0% (中央値 3.6%)で、4/7 例で 3%を超えて高値を示していた。電顕診断では、7 例中 4 例は silent subtype 3 adenoma (SS3A)であり、残り 3 例は acidophil stem cell adenoma (ASA)と診断された。そのため 7 例すべてが通常の PA の電顕診断である sparsely granulated lactotroph adenoma (SLA)ではなかった(図 1)。

SPA 群と対照群の免疫染色の所見を比較すると、PRL 陽性細胞の割合は SPA 群が全体の $< 1\% - 70\%$ (中央値 30%)の細胞に陽性であり、対照群では、5 – 90% (中央値 70%)に陽性であり、SPA 群で有意に PRL 陽性細胞の割合が少なかった ($P = 0.001$)。PRL 染色の細胞の染色パターンは対照群では 29 例でゴルジパターンのみを示し、8 例ではゴルジパターンに加えてびまん性陽性像

が認められ、2例はびまん性陽性像のみであった。細胞膜周囲のみの陽性像を示した細胞は対照群では見られなかった。PRL染色パターンで2群を比較すると、SPA群では有意にゴルジパターンのみを示した症例が少なかった($P = 0.005$)。対照群のCAM 5.2染色パターンは、26例が陰性、8例が核周囲に陽性、5例がdot状に陽性像を示した。CAM 5.2染色パターンの分布はS群と有意差は見られなかった($P = 0.46$)。MIB-1 indexは対照

群では0.3 – 15.0%(中央値3.1%)でありSPA群と比べ有意差はなかった($P = 0.70$)。D2R、SSTR2a、SSTR5免疫染色のデータはSPA群の5例、対照群の34例でのみ利用可能であった。両者を比較するとSSTR2a陽性スコアがS群で有意に高かったが($P = 0.049$)、D2R陽性スコア($P = 0.70$)およびSSTR5陽性スコア($P = 0.89$)に有意差はなかった(表2)。

表1. Silent type PA 7症例の臨床および病理所見

症例	1	2	3	4	5	6	7
年齢	35	37	19	67	43	24	38
性別	F	F	F	M	F	M	F
術前PRL値(ng/mL)	82.3	146.4	137.4	17.3	32.3	58.8	47.6
術後PRL値(ng/mL)	3.2	0.5	9.7	1.6	10.3	5.7	2.1
最大腫瘍径(mm)	30	28	24	23	21	19	17
HE染色	好酸性の円形～短紡錘形細胞のびまん性増殖						
PRL免疫染色陽性率(%)	30	70	50	15	<1	70	10
PRL免疫染色パターン	G+D	G+D	D	G+D+M	G	G+M	G+D
CAM5.2免疫染色パターン	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	ドット状
D2R免疫染色	nt	3+	nt	3+	1+	2+	3+
SSTR2a免疫染色	nt	3+	nt	3+	1+	1+	2+
SSTR5免疫染色	nt	2+	nt	3+	1+	0	2+
Ki67 labeling index(%)	4	1.7	2	0.5	3.6	4	4
電顕診断	SS3A	SS3A	SS3A	SS3A	ASA	ASA	ASA

G:ゴルジパターン。D:びまん性パターン。M:細胞膜周囲パターン。
nt:未検査。SS3A:silent subtype 3 adenoma。
ASA:acidophil stem cell adenoma。

表2. SPA群と対照群の免疫染色結果の比較

免疫染色	SPA群	対照群
PRL免疫染色パターン		
G	1	29
D	1	2
G+D	3	8
G+M	1	0
G+D+M	1	0
PRL免疫染色陽性率	<1–70% (中央値20%)	5–90% (中央値70%)
Ki67 labeling index	0.5–4.0% (中央値3.6%)	0.3–15.0% (中央値3.1%)
CAM5.2染色パターン		
陰性	6	26
核周囲	0	8
ドット状	1	5
D2R染色		
0	0	0
1+	1	4
2+	1	11
3+	3	19
SSTR2a染色		
0	0	6
1+	2	23
2+	1	3
3+	2	2
SSTR5染色		
0	1	1
1+	1	14
2+	2	17
3+	1	2

G:ゴルジパターン。D:びまん性パターン。M:細胞膜周囲パターン。

図1. PRL免疫染色の染色パターン

G:ゴルジパターン。D:びまん性パターン。M:細胞膜周囲パターン。

3. 考 察

PAは腫瘍体積と分泌するPRL値が相関するため、腫瘍サイズと血清PRL値によりstalk section effectとの鑑別が可能である²⁾。しかし、我々の7例はmacroadenomaながら血清PRL値は正常～軽度高値であるにも関わらず免疫染色が陽性であり、PRL分泌能の低いsilent type PAと考えられた。7例はすべて電顕で一般的なPAの病理亜型であるSLAではなく、SS3AやASAと診断され、そのため一般的なPAと比べPRL分泌能が低いと考えられた。Silent pituitary adenomaは一般的には臨床的にホルモン過剰症を引き起こさないものと定義されるが、なかには症状はきたさないものの軽度のホルモン上昇をきたすものが含まれる⁴⁾。ACTH産生下垂体腺腫やGH産生下垂体腺腫においてもホルモン分泌量が少なく、典型的な臨床所見を示さないものの、内分泌学的な異常を示すサブクリニカルな症例がある^{5)、6)}。本7症例も同様にPRLを分泌するものの、SLAと比べPRL分泌能の低い症例と考えられた。

本7症例は免疫染色でPRLのみが陽性であったため、PAとの鑑別が困難であった。しかし、電顕を追加することで通常のPAの亜型であるSLAではなく、SS3AまたはASAのうちPRL染色のみに陽性であった症例と判明した。現在の2017年のWHO分類ではこれまでの電顕を中心とした病理亜型診断から免疫染色を中心とした診断へと切り替わっているものの、SS3AやASAを免疫染色のみで完全に診断することは困難であり、このような症例の鑑別にはいまだに電顕が必要となる。SS3A、ASAは転写因子Pit1により分化する腫瘍であり、HE染色による腫瘍の形態像はsomatotroph adenomaやlactotroph adenomaと類似した像を示す⁷⁾。そのため、本研究においても免疫染色でPRLのみが陽性であるSS3A、ASAとSLAを形態像の所見により鑑別することは難しいと考えられた。しかし、SPA群においては免疫染色で比較的PRL陽性細胞の割合が低く、また通常SLAのPRL陽性所見として知られるゴルジパターンのみならず、びまん性陽性像や細胞膜周囲陽性像を示す細胞が認められた。対照群においても同様の所見を呈する症例は少数ながら認められたが、このような特殊な染色像を示す腫瘍は通常のSLAでない可能性がある。MeteらはPRL predominant Pit1 lineage adenomaのサイトケラチン(CAM 5.2)染色像は12.5%のみに陰性であり、ASAの2/3にfibrous bodyを伴うと報告している⁸⁾。しかし、本研究では対照群を含めて大多数はCAM5.2陰性であり、また、必ずしもASAに一致してfibrous bodyが認められたわけではなかった。そのため、サイトケラチン染色はsilent type PAの鑑別診断のための手がかりとはならなかった。SSTR2aがSPA群に強く発現していたことは、plurihormonal adenomaの特徴を反映している可能性があり、これもSLAとの鑑別診断の手掛かりとなるとともに、ドパミンアゴニスト抵抗性

を示す場合にもソマトスタチンアナログによる薬物療法が有効である可能性が示唆された⁷⁾。

結 語

体積に比してPRL分泌の少ないsilent type PAは通常のPAの病理亜型であるSLAではなく、SS3AやASAであったため、腫瘍体積に比してPRL値が低かった。

参考文献

- 1) H. Nishioka, J. Haraoka, K. Akada and S. Azuma. Gender-related differences in prolactin secretion in pituitary prolactinomas. *Neuroradiology*. 2002; 44: 407-10.
- 2) S. Melmed, F. F. Casanueva, A. R. Hoffman, D. L. Kleinberg, V. M. Montori, J. A. Schlechte, J. A. Wass and S. Endocrine. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 273-88.
- 3) M. Volante, M. P. Brizzi, A. Faggiano, S. La Rosa, I. Rapa, A. Ferrero, G. Mansueto, L. Righi, S. Garancini, C. Capella, G. De Rosa, L. Dogliotti, A. Colao and M. Papotti. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol*. 2007; 20: 1172-82.
- 4) J. Drummond, F. Roncaroli, A. B. Grossman and M. Korbonits. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104: 2473-89.
- 5) K. Kageyama, Y. Oki, T. Nigawara, T. Suda and M. Daimon. Pathophysiology and treatment of subclinical Cushing's disease and pituitary silent corticotroph adenomas [Review]. *Endocr J*. 2014; 61: 941-8.
- 6) N. Mora, T. D. Hoang, V. Q. Mai and M. K. M. Shakkir. Subclinical Acromegaly Due to a Pituitary Cystic Somatotroph Adenoma. *AACE Clin Case Rep*. 2019; 5: e27-e30.
- 7) E. Horvath, K. Kovacs, H. S. Smyth, M. Cusimano and W. Singer. Silent adenoma subtype 3 of the pituitary-immunohistochemical and ultrastructural classification: a review of 29 cases. *Ultrastruct Pathol*. 2005; 29: 511-24.
- 8) O. Mete, A. Cintosun, I. Pressman and S. L. Asa. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophyseal tumors. *Mod Pathol*. 2018; 31: 900-9.