症 例

細胞異型の目立った成長ホルモン産生
巨大下垂体腺腫の1例国立弘前病院研究検査科¹⁾, 同 脳外科²⁾, 同 放射線科³⁾,
弘前大学医学部第1病理学教室⁴⁾松本 一仁¹⁾ 池崎 福治¹⁾ 宮本 誠一²⁾ 佐々木幸雄³⁾
八木橋操六⁴⁾

背景: 細胞異型が目立ち下垂体癌との鑑別が問題となった巨大下垂体腺腫の1例を経験したので報告する。

症例: 21歳女性。頭痛、嘔気を主訴に入院。CT, MRI 所見より下垂体腫瘍と診断され、腫瘍切除術を受けた。手術時、トルコ鞍上に進展する境界明瞭な巨大な腫瘍を認めた。検査成績では成長ホルモン (GH) が 22.9 ng/ml と上昇していた。その他のホルモン値は正常範囲内であった。捺印細胞像では類円形～多稜形の腫瘍細胞が孤立散在性に出現、裸核細胞も多かった。胞体はライトグリーン好性～淡染性、核は類円形～不整形で大型核、多形性を示し、核小体も明瞭で1～2個みられ、異型性もみられた。核内封入体もしばしば観察され、また多核細胞もみられた。核分裂像は認められなかった。手術組織での病理組織学的診断はびまん性増殖型の嫌色素性腺腫であった。免疫組織学的に chromogranin A, cytokeratin が陽性であった。GH 染色では陽性細胞が散在し、少顆粒型の GH 細胞腫と考えられた。

結論: 本例では腫瘍細胞に異型性、多形性が高度で、細胞診上、下垂体癌との鑑別が問題となったが、核クロマチンの増量や核縁肥厚は目立たず、核分裂像も観察されなかったことから腺腫と診断した。下垂体腺腫でも時にかなりの細胞異型を示す場合があるため、診断に際しては臨床情報を十分参考にするとともに、細胞増殖能にも注意を払う必要があると考えられた。

Key words: Pituitary adenoma—Growth hormone—Giant adenoma with marked cellular atypia—Imprint cytology—Case report

I. はじめに

Growth hormone-producing giant pituitary adenoma with marked cellular atypia

Kazuhito MATSUMOTO¹⁾, M.D., Fukuji IKEZAKI¹⁾, C.T., J.S.C., Seiichi MIYAMOTO²⁾, M.D., Yukio SASAKI³⁾, M.D., Soroku YAGIHASHI⁴⁾, M.D.

¹⁾Department of Research Laboratory, ²⁾Department of Cerebral Surgery, ³⁾Department of Radiology, Hirosaki National Hospital

⁴⁾First Department of Pathology, Hirosaki University School of Medicine

論文別刷請求先 〒036-8545 弘前市大字富野町1 国立弘前病院研究検査科 松本一仁

平成11年7月27日受付

平成12年2月18日受理

下垂体腺腫は原発性脳腫瘍の15.8%を占める良性腫瘍であり、その20～30%が成長ホルモン (growth hormone; GH) を分泌するといわれている¹⁾。最近われわれは高度の細胞異型を示したGH産生巨大下垂体腺腫の1例を経験したので、捺印細胞像を中心に、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者: 21歳, 女性

Photo. 1 MRI findings. Note a sharply demarcated tumor mass extending into the suprasellar area and partially in the right cavernous sinus (arrow)

Photo. 3 Imprint cytology. Multinucleated giant cell (a) and nuclear inclusion body (b) (Pap. stain, $\times 100$)

主 訴：頭痛

現病歴：平成8年10月初旬より頭痛、嘔気が出現、その後両手のしびれも認めるようになり10月23日某内科を受診。CT検査にて脳腫瘍、脳室拡張を指摘され、精査のため10月26日国立弘前病院脳外科を紹介され入院した。

入院時検査成績：血液、生化学、尿所見などに著変はなく、 α -fetoprotein, carcinoembryonic antigen, human chorionic gonadotropin など腫瘍マーカーにも異常はみられなかった。内分泌学的検査ではGH値が22.9 ng/ml (正常値0.28-8.70 ng/ml) と上昇していたが、その他のホルモン値は prolactin (PRL) 11.4 ng/ml, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 21 pg/ml, luteinizing hormone (LH) 5.0 mIU/ml,

Photo. 2 Imprint cytology. Tumor cells have ovoid or irregular nuclei with one or two prominent nucleoli, and considerable variation in nuclear size (Pap. stain, $\times 100$)

follicle stimulating hormone (FSH) 4.5 mIU/ml, thyroid stimulating hormone (TSH) 0.7 μ U/ml, vasopressin 1.91 pg/ml といずれも正常範囲内であった。

CT 所見：トルコ鞍上部に類円形、境界明瞭で均一に造影される大きなmassがみられた。右側脳室は強く拡張し、両側前大脳動脈はmassにより圧排されていた。頭蓋底に骨破壊所見はみられなかった。

MRI 所見：トルコ鞍内から鞍上部に進展するmassがみられた。信号強度はT1, T2とも脳灰白質と近い信号強度を示し、内部は不均一であった。腫瘍境界は比較的明瞭であったが、右側の海綿静脈洞に一部進展がみられた (Photo. 1)。視交叉の圧排所見はみられなかった。なお画像所見による腫瘍の大きさは5.7 $\times$ 4.3 $\times$ 4.0 cmであった。

以上、CT, MRI 所見より下垂体腫瘍と診断され、11月15日開頭術を施行、下垂体腫瘍部分切除術が行われた。手術所見ではトルコ鞍内から鞍上に進展する境界明瞭な腫瘍を認めた。腫瘍は軟らかく表面はやや凹凸を示していた。剖面は薄い被膜を有し、赤褐色～灰白色調で、脳との癒着は認められなかった。切除腫瘍組織より捺印標本を作製、細胞像を検討した。

捺印細胞像：(1) Papanicolaou 染色所見：類円形～多稜形の腫瘍細胞が孤立散在性、一部シート状に出現し、裸核細胞も多数認められた。腫瘍細胞は胞体がライトグリーン好性～淡染性で境界は一般に不明瞭であった。核は類円形のものが多かったが、核形不整を示すものや、大型核、2～6核程度の多核細胞もしばしば認められた (Photo. 2, 3 a)。核縁肥厚はなく、

Photo. 4 Imprint cytology. Enlarged view of the tumor cells, showing nuclear irregularity, pleomorphism, and prominent nucleoli (Giemsa stain, $\times 100$)

Photo. 5 Imprint cytology. Some tumor cells contained nuclear inclusion bodies (arrow) (Giemsa stain, $\times 100$)

Photo. 6 Histological findings. There is diffuse proliferation of tumor cells which show cellular atypism and pleomorphism (H-E stain, $\times 20$)

クロマチンは顆粒状で均等に分布し、明瞭な円形核小体が1~2個認められた。核内封入体がときおり観察されたが (Photo. 2, 3b), 核分裂像は認められなかった。

(2) Giemsa 染色所見; Papanicolaou 染色における所見と同様であった (Photo. 4, 5)。胞体は弱い塩基好性を示し、核網は細顆粒状、一部粗顆粒状で顕著な核小体を認めた。

病理組織所見: 腫瘍は比較的境界明瞭で辺縁に圧排され萎縮した既存の下垂体組織がみられ、また線維性被膜も一部に認められたが、海綿静脈洞への浸潤は確認出来なかった。腫瘍増殖部では淡好酸性の胞体と類円形〜不整形の核を有する腫瘍細胞がびまん性シート状に増殖し、間質には毛細血管が比較的豊富であった。腫瘍細胞に異型性、多形性が目立ち、多核細胞や

核内封入体を有する細胞も散見されたが、核分裂像は認められず (Photo. 6), 嫌色素性腺腫 (びまん性増殖型) と診断した。

免疫組織化学的所見: 腫瘍組織について酵素抗体法 (Labeled Streptavidin Biotin 法) により検討した。腫瘍細胞の多くは chromogranin A 染色にて胞体にびまん性に、cytokeratin 染色にて胞体にドット状に陽性所見を示したが、neuron-specific enolase (NSE) 染色所見は陰性であった。また GH 染色では陽性細胞が散在していたが、陽性程度は比較的弱いものが多かった。この他ごく一部の細胞に PRL, α -subunit 陽性所見がえられたが、ACTH, LH, FSH, TSH 染色は陰性、Proliferating cell nuclear antigen (PCNA), MIB-1 などの増殖細胞抗原は陽性率がいずれも 1% 未満であった。

以上の所見より、本腫瘍を sparsely granulated type の GH 産生腺腫と診断した。

患者はその後、腫瘍部分切除術をさらに4回受けたが、5回目の手術後尿崩症を来し、デスマプレシン投与によるホルモン補充療法が行われた。摘出腫瘍は総重量約 12 g であった。平成9年3月24日退院、以後外来で経過観察中である。なお GH 値は術後正常化した。

III. 考 察

下垂体腺腫は下垂体前葉細胞ないしその前駆細胞に起源を求められる良性腫瘍で、全頭蓋内腫瘍の 10~20% を占める。従来 HE 染色の色調によって、好酸性腺腫、好塩基性腺腫、嫌色素性腺腫に分類されてき

たが、最近では免疫組織化学的所見と電顕による超微形態像を加味した Kovacs & Horvath の組織分類が広く受け入れられている^{2,3)}。本例は電顕による検索は出来なかったが、血清 GH 値の上昇、画像所見、組織ならびに免疫組織化学的所見から GH 産生腺腫と診断した。

GH 産生腺腫には GH のみ産生する純粋型と、PRL や時には TSH、 α -subunit のような他のホルモンの分泌を伴う多ホルモン性のものが知られている⁴⁾。本例ではごく一部の細胞に PRL、 α -subunit 陽性所見がえられたが、構成細胞の主体は GH 産生細胞と考えられた。本例のような純粋型は下垂体腺腫手術例の約 14% を占め⁴⁾、腫瘍細胞内の顆粒の密度によりさらに dense granulated type と sparsely granulated type の 2 型に分類されている^{2,4)}。前者は従来的好酸性腺腫に相当するもので、GH 染色では多数の細胞が細胞質全体にびまん性の陽性所見を呈し、また cytokeratin 染色では核周囲性の分布像を示すという²⁾。一方、後者は概して嫌色素性で、しばしば多核や不正形核を認め、細胞質に均一無構造な封入体様構造 (fibrous body) をみること、GH 陽性細胞は少なく、cytokeratin 染色にてドット状の陽性像 (fibrous body に一致) を示すことなどが特徴とされている。本例では GH 陽性細胞の分布がまばらで陽性程度も比較的弱く、また cytokeratin 染色にて腫瘍細胞胞体にドット状の陽性所見を認めたことから、佐野²⁾の分類による sparsely granulated type と考えられた。なお densely granulated type は 30~50 歳に多く、ゆっくり増殖するよく分化した腫瘍で、再発が少ないのに対し、sparsely granulated type は本例のようにやや若年者に好発し、より大きく浸潤性傾向があり再発が起りやすいとされている^{2,4)}。

さて、下垂体腺腫は大きさから径 10 mm 未満の microadenoma と径 10 mm 以上の macroadenoma に分けられているが²⁾、とくに腫瘍が下垂体被膜を越え、海綿静脈洞や骨に進展しているものは invasive adenoma といわれている。本例は最大径が 5.7 cm もあり、また一部で右海綿静脈洞への浸潤がみられたが、境界は比較的明瞭で下垂体癌のように脳、視神経への浸潤、髄膜腔への播種、他臓器への転移などは認めず、huge size の invasive macroadenoma と考えられた。

一般にホルモンによる症状がないか乏しい腺腫では腫瘍が大きく成長し、視野障害、頭痛、下垂体前葉機

能低下症など、周囲組織への圧迫症状で発見される場合が多いとされており²⁾、本例も頭痛、嘔気、月経異常など圧迫症状を主訴としていた。なおこのような不顕性の GH 腺腫は、GH の産生・分泌が極端に低下しているか、あるいは生物学的活性が弱い腺腫と考えられ、これまでの報告では本例のように sparsely granulated type の像を呈するものが多い²⁾。

さて下垂体腺腫の細胞像については、諸家の報告³⁻⁷⁾があり、その特徴的所見としては、1) 腫瘍細胞が散在性~集簇性に出現、裸核細胞が多い、2) 胞体は少量~中等量で顆粒状を呈し、細胞境界は明瞭~不明瞭、3) 核は円形~卵形で偏在し、核縁は薄くクロマチンは繊細顆粒状で均等に分布、4) 核小体は大きく明瞭か小型~不明瞭、などが挙げられている。その他、核周明庭、2 核細胞、対細胞、核内封入体がときにみられ、核異型、核多形性、大小不同や多核細胞、ときに奇怪な核を認めることもあるが、核分裂像は乏しいとされている。

森脇ら⁸⁾は、クロマチンの増量と N/C 比の増大、大型核、巨核、奇怪な核の出現が目立ち、再発を繰り返した下垂体腺腫の 1 例を報告し、阿部ら⁹⁾も小型円形核を有する均一な細胞とともにクロマチン増量や、巨大核~多核細胞、核内封入体など強い異型性を示した下垂体腺腫の 2 例を記載した。

甲斐ら¹⁰⁾は当初良性と思われた腺腫が後に脳実質や脊髄に転移をきたした GH 産生下垂体腺癌例を報告し、腫瘍細胞に大小不同が著明なこと、一部の細胞に粗顆粒状のクロマチン増量と著明な核小体を認めること、多数の空胞をもつ多核巨細胞が少数みられることなどを記載しているが、良・悪性の区別については言及していない。一方、Bilbao⁴⁾は、浸潤性あるいは転移性の下垂体腫瘍でも一部の症例を除いては、その細胞像は通常の下垂体腺腫と大きな差はないとし、したがって、MIBI-1 あるいは腫瘍抑制遺伝子産物の突然変異型である p 53 に対する免疫反応性のような細胞増殖マーカーや増殖細胞の核抗原指標が、生物学的振る舞いの評価に有用な情報を与えるとのべている。

本例では腫瘍細胞に異型性、多形性が目立ち細胞学的に下垂体癌との鑑別が問題となったが、核クロマチンの増量や核縁肥厚は目立たず、核分裂像も観察されなかったことから腺腫と診断した。なお小林ら⁷⁾も、下垂体腺腫の細胞は核小体の腫大、核の大小不同が著明であっても、核縁が薄くクロマチンは微細で、核分裂像は認められないとのべている。下垂体腺腫にはと

きに本例のようにかなりの細胞異型を示す場合があるため、診断に際しては臨床情報を十分参考にするとともに、細胞増殖能にも注意を払う必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり、本例の診断に関しご教示頂きました東北大学大学院医学研究科病理学病理形態分野木村伯子助教授、東海大学医学部病態診断系病理学部門長村義之教授に深謝致します。

なお本論文の要旨は平成10年11月20日の第37回日本臨床細胞学会秋期大会学術集会（仙台市）で発表した。

Abstract

Background : Some cases of pituitary adenoma must be differentiated from carcinoma. We report a case of giant pituitary adenoma showing marked cellular atypia, which required a careful differential diagnosis from carcinoma.

Case : The patient was a 21-year-old female who was admitted complaining of headache and nausea. CT scan and MRI examinations revealed a large tumor mass measuring 5.7×4.3×4.0 cm. The tumor was sharply demarcated, but showed suprasellar extension in the region of the sella turcica, and minimal invasion in the right cavernous sinus. Laboratory examinations revealed an elevated growth hormone level. Imprint cytology of the tumor disclosed that the tumor cells were round to polygonal with light-green or pale stained cytoplasm. Nuclear size was variable and often accompanied by marked atypism and pleomorphism with one or two prominent nucleoli. Multinucleated giant cells and nuclear inclusion bodies were also encountered, but no mitotic cells were found. Neoplastic cells were positive for chromogranin A, cytokeratin, and growth hormone on immunohistochemistry.

Conclusion : Pituitary adenoma often shows considerable cellular atypia. For the differential diagnosis from carcinoma, the presence of mitosis and growth activity of

cells, in addition to clinical information, is important.

文 献

- 1) 寺本 明. 成長ホルモン産生下垂体腺腫の臨床的特徴と治療. 医学のあゆみ 1992; 161: 450~456.
- 2) 佐野寿昭. 臨床内分泌病理診断学 (笹野伸昭編). 東京: 医歯薬出版, 1994: 92~104.
- 3) Nguyen, G.-K., Johnson, E.S., Mielke, B.W. Comparative cytomorphology of pituitary adenomas and oligodendrogliomas in intraoperative crush preparations. Acta Cytol. 1992; 36: 661~667.
- 4) Bilbao, J.M. Pituitary gland. In: Ackerman's Surgical Pathology, 8th. ed. (Rosai, J.) St. Louis, Tokyo, Mosby 1996: 2415~2433.
- 5) Gandolfi, A. Cytology of a chromophobe pituitary adenoma. A case report. Acta Cytol. 1983; 27: 521~524.
- 6) 森脇友子, 有福三重子, 内野咲子, 田所 衛, 高桑俊文, 牛込新一郎・ほか. 下垂体腺腫の細胞診. 日臨細胞誌 1984; 23: 239.
- 7) 小林省二. 脳腫瘍の術中迅速細胞診一特に凍結切片に対する補助診断としての意義について一. 日臨細胞誌 1995; 34: 533~544.
- 8) 森脇友子, 平野三重子, 星川咲子, 田所 衛, 竹内英子, 牛込新一郎・ほか. 再発を繰り返す, 細胞異型性の目立った下垂体腺腫の一例. 日臨細胞誌 1987; 26: 378.
- 9) 阿部恵美子, 竹津恵実子, 佐藤義雄, 牟田幸成, 高橋重夫, 深町 茂・ほか. 下垂体腺腫の細胞像一正常コントロールを含む11例の比較検討. 日臨細胞誌 1995; 34: 381.
- 10) 甲斐美咲, 布引 治, 鳥居貴代, 野田 定, 岸上義彦. 脳脊髄液中に腫瘍細胞を認めた下垂体腺腫の1症例一免疫細胞化学, 免疫電子顕微鏡的検索一. 日臨細胞誌 1994; 33: 1092~1097.