

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本内分泌学会雑誌（2007.06）83巻Suppl.:9～14.

当科における下垂体腺腫再発ないし再増大例の検討

程塚 明、林 恵充、田中達也

当科における下垂体腺腫再発ないし再増大例の検討

程塚 明 林 恵充 田中 達也

旭川医科大学 脳神経外科

まえがき

下垂体腺腫は、代表的な良性脳腫瘍であるが、長期の経過観察では、再発・再増大を比較的良好と認められている。そのリスクファクターとしては、macroadenoma、invasive adenoma、plurihormonal adenoma、silent ACTH adenoma、oncocytomaなどが挙げられており、最近では腫瘍組織の増殖能など病理組織学的な検討も行われている。今回我々は、最近の自験例の再発・再増大例と初発例においてその臨床所見や画像所見、特に病理組織学所見について比較検討したので報告する。

1. 材料と方法

1999年1月～2006年12月の8年間に、当科で手術治療を行った下垂体腺腫症例は58例に上り59回の手術治療を施行した。この58例中、11例は再手術例(再発例6例、再増大例5例)であった。この11例を再発再増大群とし、残りの初発例47例と対照群として、臨床所見、画像所見、病理学的所見等につき比較検討した。また、統計学的検討は統計ソフト(Stat View)を用

いて因子解析を行った。臨床所見については、年齢・性別、ホルモン産生能の有無、再発再増大までの期間(TTP)及びその後の治療経過について検討した。画像所見については、腫瘍の大きさ(Macroadenoma vs microadenoma)、海綿静脈洞(CS)浸潤の有無について検討した。病理組織学的所見については、HE染色所見、腫瘍内出血の有無、CD31免疫染色による血管密度(MVD)、血管新生についてはVEGF免疫染色、増殖能についてはMIB-1及びp53免疫染色により検討を行った。

2. 結果

臨床所見と画像所見については、表1にまとめたが、再発再増大群は、男性7例、女性4例で、年齢は39-75歳で平均56.3歳であった。一方、対照群は、男性20例、女性27例で、年齢は19-74歳で平均47.3歳であった。しかしながら、年齢・性別に有意差は認められなかった。ホルモン産生能については、再発再増大群は、非機能性腺腫7例、PRL産生腺腫2例、ACTH産生腺腫2例であり、GH産生腺腫は認めなかった。一方、対照群では、

表1：対象症例の臨床所見・画像所見のまとめ

| | Age/Sex | Func. | Size | CS invasion | TTP |
|---------|----------------------|---|-----------------------|---------------------|-----------|
| 1 | 75M | PRL | Macro | (+) | 7y10m |
| 2 | 47F | N-F | Macro | (+) | 9y10m |
| 3 | 60M | N-F | Macro | (-) | 5y4m |
| 4 | 44M | PRL | Macro | (-) | 4y5m |
| 5 | 58M | N-F | Macro | (+)+MCF | 14y11m |
| 6 | 39F | N-F | Macro | (-) | 7y0m |
| 7 | 58M | ACTH | Macro | (+)+Clivus | 7m |
| 8 | 59F | ACTH | micro | (+) | 8m |
| 9 | 43M | N-F | Macro | (+) | 9y0m→1y1m |
| 10 | 72M | N-F | Macro | (-) | 6y0m |
| 11 | 64F | N-F | Macro | (-) | 4y0m |
| | M:56.3yo | N-F: 7 PRL: 2 | Macro:10 micro: 1 | (+): 6 (-): 5 | M: 6y10m |
| Control | M: 47.3yo (20M, 27F) | ACTH: 2 N-F:26,PRL:13, GH:5, ACTH:3 | Macro:34, micro:13 | CS (+):12 (-):35 | |

非機能性腺腫 26 例、PRL 産生腺腫 13 例、GH 産生腺腫 5 例、ACTH 産生腺腫 3 例であった。ACTH 産生腺腫で再増大が多い傾向であったが、ホルモン産生能に関しても両群で有意差は認めなかった。再発再増大までの期間(TTP)は、7ヶ月から14年11ヶ月で、平均6年10ヶ月と成育とほぼ同様な結果であった。しかしながら、症例2、症例5と症例9の再増大時のように10年前後の長期の経過で再発再増大を呈する症例と、症例7、症例8と症例9の再々増大時のように1年前後の短期間に再発再増大する症例も認められた。画像所見に関しては、再発再増大例では、1例を除いて Macroadenoma であり、海綿静脈洞浸潤は11例中6例に認め、中頭蓋窩及び斜台部進展を各々1例ずつ認めたが、対照群では47例中12例に海綿静脈洞浸潤を認めるのみであった。しかしながら、これも有意差は認めなかった。表2に病理学的所見もまとめて示したが、まず HE 所見では、再発再増大群では sinusoidal type が4例で diffuse type が7例であった。対照群では、sinusoidal type が13例で diffuse type が34例であったが、有意差を認めなかった。CD31 免疫染色による血管密度(MVD)では、再発再増大群では 99.0 ± 27.3 本/HPF で、対照群では 95.2 ± 14.8 本/HPF とほぼ同程度で、これも有意差を認めなかった。VEGF 免疫染色は、再発再増大群では1例(症例4)で著明に陽性所見を示したが、他は全て陰性であった。対照群でも1例で陽性所見を認めたのみであった。増殖能に関しては、MIB-1 標識率では、再発再増大群では $2.0 \pm 1.3\%$ とやや高値を示し、対照群は $1.05 \pm 0.44\%$ とやや低値であったが、統計学的には $p=0.09$ とやや有意な傾向を示

したのみであった。しかし、再増大を繰り返した症例9においては、MIB-1 標識率は、初回手術時は1.24だったが再増大時には1.74とやや上昇し、急速に再々増大を呈した3回目手術時の摘出標本では3.99と更に上昇を示していた。また、p53 免疫染色に関しては、今回の対象症例では、全例で陰性であった。また、再増大時の治療に関しては、7例で再手術を施行し、2例に放射線照射(SRT)を追加した。1例は薬物療法(cabergoline)を施行中であり、残りの1例は再手術ないし放射線照射を予定している。その後、最長で5年の経過観察中であるが、再度の再発再増大は認めていない。以下に代表症例を2例呈示する。

3. 代表症例

症例4 (Fig.1): 44歳男性。PRL 産生腺腫

前医にて、右視床梗塞との診断にて加療中に、左視力障害を指摘され、頭部MRIにて下垂体腺腫を認めた(Fig.1左)。更にホルモン検査にてPRLが $1806 \mu\text{U/ml}$ と高値を呈していたため、当科へ転院となり、経鼻的下垂体腺腫摘出術を施行され、腫瘍は全摘され(Fig.1中央)、PRLは正常化した。その後当科外来で通院加療中であった。術後4年5ヵ月後、PRLは $258.7 \mu\text{U/ml}$ と再上昇し、頭部MRI上腫瘍再発を認めた(Fig.1右)。本人の希望にて cabergoline 投与を開始した。PRLは著明に低下し、2年後も $2.75 \mu\text{U/ml}$ と著変なく、MRI上も腫瘍の軽度の縮小を認めている。Fig.2の病理組織標本では、上段左のHE染色で腫瘍組織は diffuse type で一部に腫瘍内出血を

表2: 対象症例の臨床所見・画像所見・病理組織学的所見のまとめ

| | A/S | Func. | Size | CS invasion | HE | Hemorrhage | MVD | VEGF | MIB-1 | TTP | Tx. |
|-------------------|------------------------------|-------|--------------------|------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------|------|
| 1 | 75M | PRL | Macro | (+) | sinusoidal | (-) | 63 | (-) | 1.88 | 7y10m | Obs. |
| 2 | 47F | N-F | Macro | (+) | diffuse | (-) | 97 | (-) | 1.24 | 9y10m | TSS |
| 3 | 60M | N-F | Macro | (-) | diffuse | (-) | 159 | (-) | 1.07 | 5y4m | TSS |
| 4 | 44M | PRL | Macro | (-) | diffuse | (+) | 132 | (+)nucl. | 2.08 | 4y5m | Med. |
| 5 | 58M | N-F | Macro | (+)+MCF | sinusoidal | (-) | 94 | (-) | 1.46 | 14y11m | TSS |
| 6 | 39F | N-F | Macro | (-) | sinusoidal | (+) | 91 | (-) | 2.36 | 7y0m | TSS |
| 7 | 58M | ACTH | Macro | (+)+Clivus | diffuse | (-) | 120 | (-) | 4.99 | 7m | TSS |
| 8 | 59F | ACTH | micro | (+) | diffuse | (+) | 62 | (-) | 1.03 | 8m | SRT |
| 9 | 43M | N-F | Macro | (+) | sinusoidal | (-) | 86 | (-) | (1.24→)3.99 | 9y0m→1y1m | SRT |
| 10 | 72M | N-F | Macro | (-) | diffuse | (-) | 101 | (-) | 0.97 | 6y0m | TSS |
| 11 | 64F | N-F | Macro | (-) | diffuse | (-) | 93 | (-) | 0.93 | 4y0m | TSS |
| Control | | | | | | | 99.0 ± 27.3 | | 2.0 ± 1.3 | 6y10m | |
| 47.3yo (20M, 27F) | | | | | | | | | | | |
| | N-F:26, PRL:13, GH:5, ACTH:3 | | Macro:34, micro:13 | CS (+):12 (-):37 | sinusoidal: 13 diffuse: 34 | (+): 13 (-): 34 | 95.2 ± 14.8 | (+): 1 (-): 46 | 1.05 ± 0.44 | | |

認めた。左下段の VEGF 免疫染色では、腫瘍の胞体は良く染まっていた。右上段の CD31 免疫染色では MVD:132/hpf と血管増生を認めた。また、右下段では MIB-1 標識率は 2.08 とやや高値を示していた。

症例 9 (Fig.3, 4): 43 歳男性。非機能的腺腫。

進行性の視野視力障害にて発症し、頭部 MRI にて著明な鞍上部進展を伴う下垂体腺腫を認め (Fig.3 左端)、経鼻的下垂体腺腫摘出術を施行された。腫瘍の左側は硬く海綿静脈洞浸潤も認め、部分摘出にて終了した (Fig.3 中央左)。術後視野視力障害はほぼ軽快し

たため以後通院せず、放置していたが、9 年後に再度急速な視野視力障害が出現し、頭部 MRI にて腫瘍再増大を認めた (Fig.3 中央右)。このため、再度経鼻的下垂体腺腫摘出術を施行したが、初回手術と同様に左側の腫瘍は残存した (Fig.3 右端)。術後再度、視野視力障害は軽快し、残存腫瘍に対して再手術ないし放射線照射を予定していたが、本人の承諾を得られず、経過観察となっていた。ところが、更に 1 年 1 ヶ月後に再々度の視野視力障害にて発症し、頭部 MRI では、以前にもまして著明な再増大を認めた (Fig.4 左)。

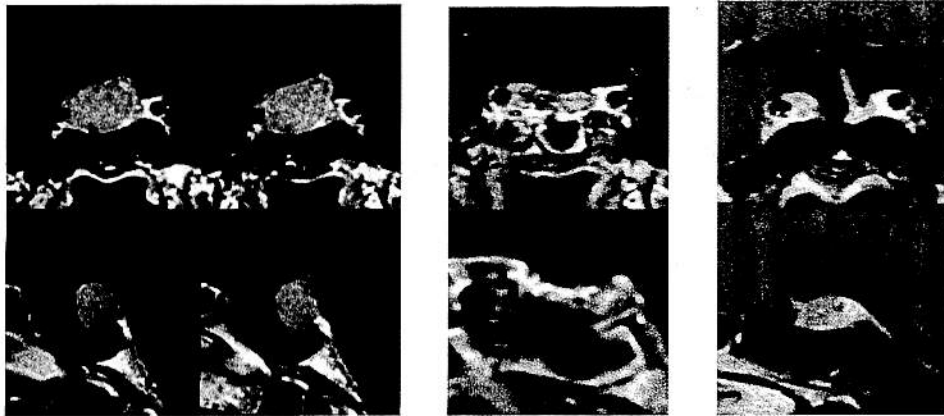


Fig.1: 症例 4 (44 歳男性。PRL 産生下垂体腺腫) の頭部 MRI

左:術前頭部造影 MRI では、左側優位に鞍上部へ進展する下垂体腺腫を認め、視神経交叉は左側で腫瘍に圧排されている。中央:術後頭部造影 MRI では、経鼻的下垂体腺腫摘出術により、腫瘍は全摘されており、鞍内には充填した皮下脂肪を認める。しかし、下垂体柄は左へ軽度偏移している。右:術後 4 年 5 ヶ月後の頭部造影 MRI では、右海綿静脈洞近傍で再発腫瘍を認める。

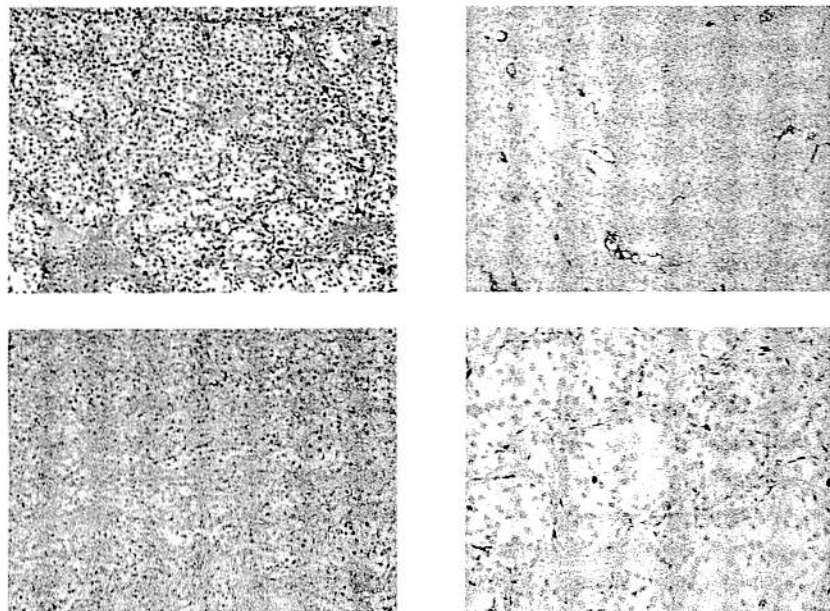


Fig.2: 症例 4 の腫瘍摘出標本では、上段左の HE 染色で腫瘍組織は diffuse type で一部に腫瘍内出血を認めた。左下段の VEGF 免疫染色では、腫瘍の胞体は良く染まっていた。右上段の CD31 免疫染色では MVD:132/hpf と血管増生を認めた。また、右上段の MIB-1 免疫染色では、標識率は 2.08 とやや高値を示していた。

このため、3回目の経鼻的下垂体腺腫摘出術を施行し (Fig.4 中央)、残存腫瘍に対して 30Gy の SRT を施行した。Fig.4 右は、SRT 後5年の MRI であるが、腫瘍の縮小と空胞化を認めている。神経学的には著変ないものの、照射2年後より、汎下垂体機能低下症を併発し、ホルモン補充療法を継続している。Fig.5 の3回目手術時の病理組織標本では、上段左の HE 染色で

腫瘍組織は sinusoidal type で腫瘍内出血は認めなかった。左下段の VEGF 免疫染色では、腫瘍組織は殆んど染まらず、右上段の CD31 免疫染色では MVD:86/hpf と血管増生も認めなかった。また、MIB-1 標識率は 3.99 と高値を示していた。初回手術時は 1.24、2回目手術時は 1.74 であり、再増大を繰り返す毎に更なる上昇を示していた。

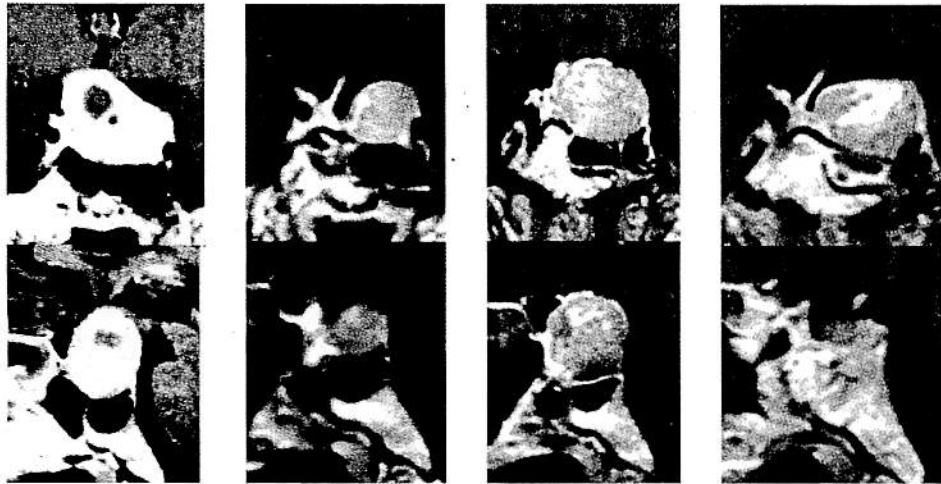


Fig.3 : 症例 9 (43 歳男性。非機能性下垂体腺腫) の頭部造影 MRI

左端：初回手術の術前頭部造影 MRI では、著明な鞍上部進展及び両側海綿静脈洞浸潤を伴う下垂体腺腫を認め、一部で嚢胞性の成分も伴っていた。中央左：初回術後頭部造影 MRI では、右側の腫瘍はほぼ全摘されていたが、腫瘍の左側は硬く海綿静脈洞浸潤も認め、部分摘出にて終了しており、残存腫瘍を認める。中央右：初回術後9年後の再増大時の頭部造影 MRI では、初回腫瘍より大きな、左に優位な鞍上部進展を伴う、腫瘍再増大を認め、視神経交叉は著明に圧排されていた。右端：2回目術後頭部 MRI では、初回同様に左側に残存腫瘍を認める。しかし、視神経交叉は充分に減圧されている。



Fig.4 : 左：2回目術後1年1ヵ月後の頭部造影 MRI では、更に巨大な再増大腫瘍を認めた。中央：3回目術後頭部造影 MRI では、前回同様に左側に残存腫瘍を認めるが、視神経交叉は減圧されている。右：残存腫瘍への SRT 施行後5年の MRI では、腫瘍の縮小と空胞化を認めている。

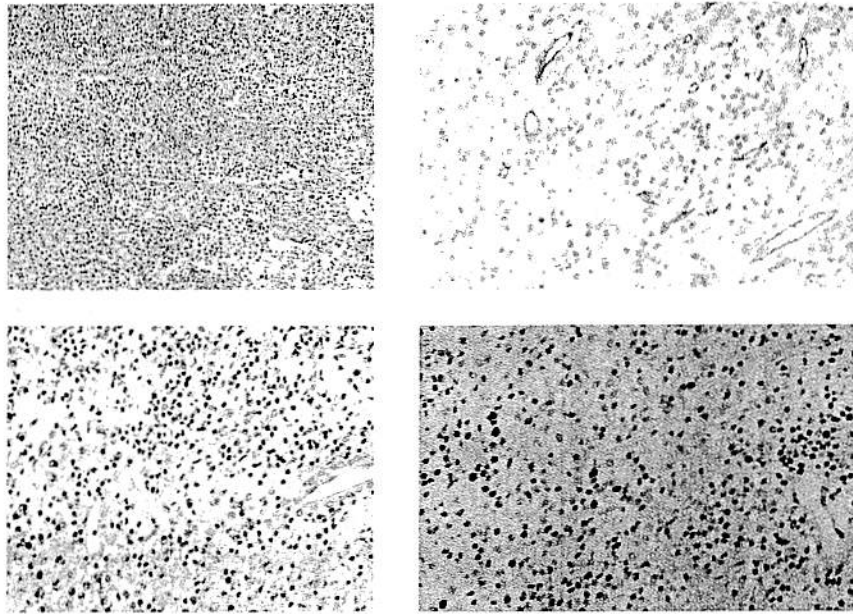


Fig.5: 症例9の3回目腫瘍摘出術時の腫瘍摘出標本では、上段左のHE染色で腫瘍組織はsinusoidal typeで腫瘍内出血は認めなかった。左下段のVEGF免疫染色では、腫瘍組織は殆んど染まらず、右上段のCD31免疫染色ではMVD:86/hpfと血管増生も認めなかった。また、右下段のMIB-1標識率は3.99と高値を示していた。なお、初回手術時は1.24、2回目手術時は1.74であり、再増大を繰り返す毎に更なる上昇を示していた。

4. 考 察

下垂体腺腫は、良性脳腫瘍であるものの、長期の経過観察では、再発・再増大を比較的良好と認められている。非機能性下垂体腺腫では、Ebersoldら¹⁾は術後再発率は6-16%と報告しており、Lawsら²⁾は術後数年から10年程度の経過観察にて約20%の再発を認めており、そのリスクファクターとしては、macroadenoma、invasive adenoma、plurihormonal adenoma、silent ACTH adenoma、oncocyomaなどが挙げている。またPRL産生腺腫においては、Molitchら³⁾はPRL値正常化後の再発を17%と報告しているが、Serriら⁴⁾は44%に再発を認めたと報告しており、長期に亘る経過観察が重要である。また、最近では下垂体腺腫再増大に関して腫瘍組織の増殖能など病理組織学的な検討も行われている。今回の検討は、単一施設での少数例での検討であるため、統計学的に明らかな有意差を認めるには至らなかったものの、臨床所見・画像所見においては、再発再増大例では、Macroadenomaが多く、海綿静脈洞浸潤など浸潤性の高い症例を多く認めた。また、再発再増大までの期間も平均で6年10ヶ月とこれまでの報告と同様であった。しかしながら、10年以上の長期経過での再発や1年前後の比較的短期間での再増大などバリエーションも認められ、MIB-1値との関連も疑われた。病

理組織学的検討では、HE所見、腫瘍内出血、血管密度や血管新生等には有意なもの認めず、p53についても有意ではなかった。しかしながら、MIB-1標識率に関しては、再発再増大例で高値を呈する傾向がうかがわれ、再増大の繰り返しにより更に高値を呈する症例も認められた。文献的には、MIB-1に関しては、再発に相関する⁵⁾、invasive adenomaで高値を呈する⁶⁾、浸潤とは独立に増殖速度に関与する⁷⁾、年齢・doubling timeと負の相関する⁸⁾、浸潤再発だけでなく腫瘍容積・分泌能にも相関する⁹⁾、など再発への関与を支持する報告が多い。しかし、Hentschelら¹⁰⁾ Losaら¹¹⁾のように否定的な報告も散見される。また、MIB-1以外では、Topo-II alphaがMIB-1と相関して、invasive adenomaで高値を呈するとの報告¹²⁾、p53がMIB-1より再発に鋭敏であるとの報告¹³⁾やTelomeraseがMIB-1やp53と同等またはそれ以上に有用であるとの報告も散見される¹⁴⁾。一方、CD31, factor VIIIなどのangiogenesis markerは、bcl-2に相関し増殖よりsurviveに関与する、との報告も認められ、今回の検討と同様な傾向であった¹⁵⁾。

今回は最近の自験例での少数例の検討ではあるが、従来言われているリスクファクターのある症例や増殖能の高い症例については、より長期の慎重な経過観察を要すると思われた。

結 語

1. 下垂体腺腫再発再増大例につき、自験例 58 例で検討した。
2. 再発再増大例は、多くが macroadenoma であり、浸潤性であり、期間も数ヶ月から 10 年以上の長期に及ぶ症例も認められた。
3. MIB-1 高値の傾向を認め、再発再増大に伴い更に高値になる症例も認められた。
4. p53、血管増生や VEGF は、再発再増大例には有意ではなかった。
5. 今後は、リスクファクターのある症例や MIB-1 高値の症例では、より長期の慎重な経過観察を要すると思われた。

文 献

- 1) Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER: Long-term results in transsphenoidal removal of non-functioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 64:713-719, 1986
- 2) Laws ER, Thapar K: Recurrent pituitary adenomas. In: *Pituitary Adenomas*. eds by Landolt AM, Vance ML, Reilly PL, Churchill Livingstone, New York, 1996, pp.385-393
- 3) Molitch ME: Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:877-901, 1992
- 4) Serri O, Hardy J, Mssaud F: Relapse of hyperprolactinemia revisited. *N Engl J Med* 309:1357, 1993
- 5) Paek KI, Kim SH, Song SH, Choi SW, Koh HS, Youm JY, Kim Y: Clinical significance of Ki-67 labeling index in pituitary macroadenoma. *J Korean Med Sci* 20:489-494, 2005
- 6) Pizarro CB, Oliveira MC, Coutinho LB, Ferreira NP: Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using the MIB-1 monoclonal antibody. *Braz J Med Biol Res* 37: 235-243, 2004
- 7) Honegger J, Prettin C, Feuerhake F, Petrick M, Schulte-Monting J, Reincke M: Expression of Ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness. *J Neurosurg* 99: 674-679, 2003
- 8) Tanaka Y, Hongo K, Tada T, Sakai K, Kakizawa Y, Kobayashi S: Growth pattern and rate in residual non-functioning pituitary adenomas: correlations among tumor volume doubling time, patient age, and MIB-1 index. *J Neurosurg* 98: 359-365, 2003
- 9) Jaffrain-Rea ML, Di Stefano D, Minniti G, Esposito V, Bultrini A, Ferretti E, Santoro A, Faticanti Scucchi L, Gulino A, Cantore G: A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. *Endocr Relat Cancer* 9:103-113, 2002
- 10) Hentschel SJ, McCutcheon E, Moore W, Durity FA: P53 and MIB-1 immunohistochemistry as predictors of the clinical behavior of nonfunctioning pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 30:215-219, 2003
- 11) Losa M, Franzin A, Mangili F, Terreni MR, Barzaghi R, Veglia F, Mortini P, giovanelli M: Proliferation index of nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with clinical characteristics and long-term follow-up results. *Neurosurgery* 47:1313-1319, 2000
- 12) Wolfsberger S, Wunderer J, Zachenhofer J, Czech T, Bocher-Schwarz HG, Hainfellner J, Knosp E: Expression of cell proliferation markers in pituitary adenomas-correlation and clinical relevance of MIB-1 and anti-topoisomerase-II alpha. *Acta Neurochir (Wien)* 146:831-839, 2004
- 13) Espay AJ, Azzarelli B, Williams LS, Bodensteiner JB: Recurrence in pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Child Neurol* 16: 364-367, 2001
- 14) Yoshino A, Katayama Y, Fukushima T, Watanabe T, Komine C, Yokoyama T, Kusama K, Moro I: Telomerase activity in pituitary adenomas: significance of telomerase expression in predicting pituitary adenoma recurrence. *J Neurooncol* 63: 155-162, 2003
- 15) Turner HE, Nagy Z, Gatter KC, Esiri MM, Wass JA, Harris AL: Proliferation, bcl-2 expression and angiogenesis in pituitary adenomas: relationship to tumour behavior. *Br J Cancer* 82:1441-1445, 2000