

機能性下垂体腺腫の境界部組織 (pseudocapsule) の免疫組織化学的研究

新潟大学脳研究所脳神経外科学部門 (主任: 田中隆一教授)

田村哲郎

Clinicopathological Study on the
Pseudocapsule of Functioning Pituitary Adenomas

Tetsuro TAMURA

*Department of Neurosurgery,
Brain Research Institute,
Niigata University*

(Director: Prof. Ryuichi TANAKA)

In order to investigate the pseudocapsule, histological and immunohistochemical studies were performed on adenomas and pseudocapsules or periadematous pituitary glands obtained from 61 pituitary operations (acromegaly 34, prolactinoma 19, Cushing's disease 8). The pseudocapsule was observed in 41 cases (67.2%). The incidence was higher in acromegaly (26/34, 76.5%) than prolactinoma (13/19, 68.4%) and Cushing's disease (2/8, 25.0%). Histologically, the pseudocapsule was the tissue composed of the compressed alveolar structure with fibrosis. Immunohistochemistry demonstrated that many kinds of anterior pituitary hormone positive cells were scattered in the pseudocapsule. Some pseudocapsule (9/41, 22.0%) partly contained adenoma cells. From these observations, it is concluded that the pseudocapsule is mainly composed of normal pituitary gland compressed by the tumor. Pseudocapsulectomy after selective adenomectomy is recommended to achieve endocrinological cure in the treatment of the functioning pituitary adenomas.

Key words: functioning pituitary adenoma, pseudocapsule, immunohistochemistry

機能性下垂体腺腫, 腫瘍被膜, 免疫組織化学

Reprint requests to: Tetsuro TAMURA,
Department of Neurosurgery, Brain
Research Institute, Niigata University,
Asahimachi 1-757, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町757
新潟大学脳研究所脳神経外科 田村哲郎

はじめに

機能性下垂体腺腫の手術において、確実にホルモン過剰を正常化させ、内分泌学的治癒を得るためには腫瘍のみならず、境界部も切除することが推奨されている¹⁾²⁾³⁾。しかし、切除し過ぎれば下垂体機能低下を招来することになり、どの程度切除すべきかについては結論が得られていない。一方、手術中に腫瘍を curretage した後で残存した下垂体の表面には、しばしば膜状に薄く剝離し得る組織 (pseudocapsule)³⁾ が存在するが、この本体についてはほとんど検討がなされていない。そこで著者は手術時に得られた pseudocapsule を組織学的ならびに免疫組織化学的に検索したので報告する。

対 象

経蝶形骨洞の下垂体腺腫摘出術中に、腫瘍のみならず pseudocapsule または周囲下垂体組織を摘出し、組織学的な検討を行えた機能性下垂体腺腫61例を対象とした。内訳は臨床病型別に末端肥大症34例, prolactinoma 19例, Cushing 病8例である。腫瘍の大きさはすべて鞍内限局か、または軽度鞍上進展した比較的小さな腫瘍であった。

方 法

摘出した組織はホルマリン固定し、パラフィン包埋した後、5µm ずつ連続切片を作成し、Hematoxylin-Eosin (HE) 染色のほかに6種の下垂体前葉ホルモンに対する抗体を用いて Nakane らによる酵素抗体間接法⁴⁾ を行った。使用した一次抗体 (抗ヒト下垂体前葉ホルモン・ウサギ血清) は、抗 ACTH 1-39 (NIAMDD) 1:500, 抗 FSH (NIAMDD) 1:50, 抗 LH (NIAMDD) 1:160, 抗 TSH (NIAMDD) 1:5000, 抗 hGH (Bioproducts) 1:150, 抗 PRL (DAKO) 1:300 で、0.01 M リン酸緩衝液にて希釈したものを使用した。二次抗体はペルオキシンダーゼ標識抗ウサギ IgG・ヤギ血清 (DAKO) を 1:20 に正常ヤギ血清で希釈したものを使用した。発色は 3・3'-diaminobenzidine:4 HCl を用いて行い、

Hematoxylin による核染色を行い、脱水封入し、光顕にて観察した。

各ホルモンの酵素抗体の染色性と細胞配列から、腫瘍本体の染色性を参考にし、pseudocapsule が腫瘍か正常下垂体前葉かを総合判断した。

結 果

手術中肉眼的に pseudocapsule は 0.5 mm 以下の薄い膜様組織として61例中41例 (67.2%) に認められ、末端肥大症で34例中26例 (76.5%), prolactinoma で19例中13例 (68.4%), Cushing 病では8例中2例 (25.0%) であり、末端肥大症で多く、Cushing 病では低頻度であった (Table 1)。

Pseudocapsule は微小な組織片で、採取時に機械的な圧迫が加わったものが少なくなかった。しかし、そのような損傷がない場合には HE 染色のみでも、一般に alveolar structure が圧縮して fibrous となり、細胞成分が減少した下垂体前葉と判断できた。免疫組織化学の結果では腫瘍本体は、1種または多くても3種類の前葉ホルモンで染色されたのに対し、pseudocapsule は多種類の前葉ホルモンによって染色される細胞が散在性に認められ、やはり腫瘍成分ではなく正常下垂体といえた。1例では結合織のみからなっていた。Artifact があつた場合には、HE 染色のみでは腫瘍の有無のみならず、線維増生の程度も判定困難であった。免疫組織化学により腫瘍本体では染色されない前葉ホルモンによって染色される細胞が、散在性もしくは集簇しても個々の alveolus に留まって認められる場合には、正常下垂体

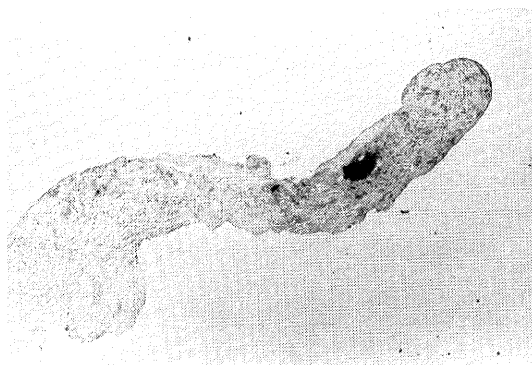


Fig. 1 Acromegaly S.S. Operative specimen of the pseudocapsule. anti-LH immunostaining ×50

LH immunoreactive cells are scattered or focused in the membranous tissue.

Table 1 The Incidence of Pseudocapsule

	Cases	Percentage
Acromegaly	26/34	76.5
Prolactinoma	13/19	68.4
Cushing's disease	2/ 8	25.0
Total	41/61	67.2

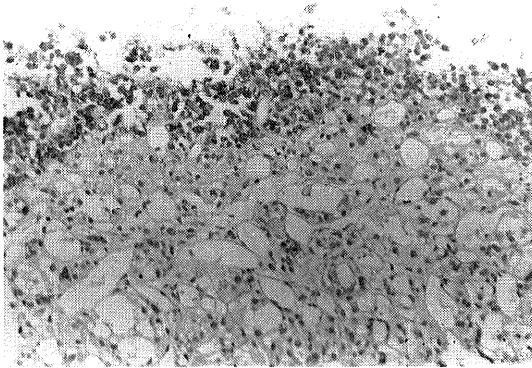


Fig. 2-A Acromegaly M.M. Operative specimen of the pseudocapsule - adenoma above, normal gland below. Area of adenoma showing almost all cells GH positive. anti-GH immunostaining $\times 100$

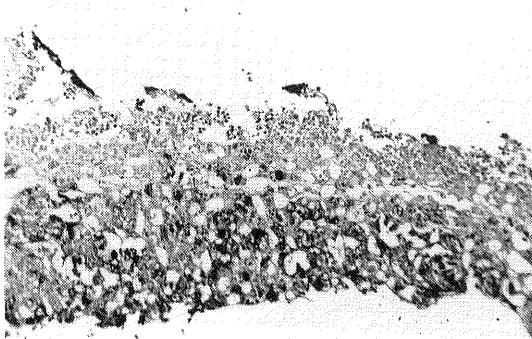


Fig. 2-B Acromegaly same patient as A. Operative specimen of the pseudocapsule - adenoma above, normal gland below. Area of normal gland showing scattered LH positive cells. anti-LH immunostaining $\times 50$

前葉と判断することができた (Fig. 1).

Fig. 2 のように pseudocapsule の一部に正常な alveolar structure が消失し、腫瘍本体と同じ前葉ホルモンにより大多数の細胞が染まる場合には、腫瘍の混在と判断された。Pseudocapsule が腫瘍のみからなっていたものは1例もなかった。一部でも腫瘍細胞が認められたのは41例中9例 (22.0%) で、末端肥大症で26例中5例 (19.2%)、prolactinoma で13例中3例 (23.1%)、Cushing病では2例中1例 (50.0%) であった (Table 2)。病型による差ははっきりしなかった。

Pseudocapsule が認められたときには、腫瘍として

Table 2 Immunohistochemical Findings of Pseudocapsule

	normal gland	adenoma + normal gland
Acromegaly	21/26 (80.8%)	5/26 (19.2%)
Prolactinoma	10/13 (76.9%)	3/13 (23.1%)
Cushing's disease	1/ 2 (50.0%)	1/ 2 (50.0%)
Total	32/41 (78.0%)	9/41 (22.0%)

Table 3 Immunohistochemical Findings of Tumor in Cases with Pseudocapsule

	adenoma only	adenoma + normal gland
Acromegaly	25/26 (96.2%)	1/26 (3.8%)
Prolactinoma	10/13 (76.9%)	3/13 (23.1%)
Cushing's disease	2/ 2 (100%)	0/ 2 (0.0%)
Total	37/41 (90.2%)	4/41 (9.8%)

Table 4 Immunohistochemical Findings of Tumor in Cases without Pseudocapsule

	adenoma only	adenoma + normal gland
Acromegaly	7/ 8 (87.5%)	1/ 8 (12.5%)
Prolactinoma	5/ 6 (83.3%)	1/ 6 (16.7%)
Cushing's disease	3/ 6 (50.0%)	3/ 6 (50.0%)
Total	15/20 (75.0%)	5/20 (25.0%)

Table 5 Immunohistochemical Findings of Periadenomatous Tissue in Cases without Pseudocapsule

	normal gland	adenoma + normal gland
Acromegaly	4/ 8 (50.0%)	4/ 8 (50.0%)
Prolactinoma	4/ 6 (66.7%)	2/ 6 (33.3%)
Cushing's disease	6/ 6 (100%)	0/ 6 (0.0%)
Total	14/20 (70.0%)	6/20 (30.0%)

摘出した組織は組織学的にも腫瘍しか認められないことが多かったが、末端肥大症の1例と prolactinoma の3例では、腫瘍の辺縁部に alveolar structure を有し、免疫組織化学の結果、多種類の前葉ホルモンで染色される細胞が散在性に認められ、正常下垂体と考えられた組織を認めた (Table 3)。Pseudocapsule の外側の下垂体組織を4例 (末端肥大症, prolactinoma 各2例) で検討したが、いずれも腫瘍細胞は認められなかった。

Pseudocapsule が認められなかった場合にも腫瘍と

して摘出した組織は腫瘍のみからなることが多かったが、腫瘍本体の辺縁部に正常下垂体前葉が認められたものは5例(25.0%)で、Cushing病に多く認められた(Table 4)。このような場合には腫瘍周囲組織からは正常下垂体組織しか認められなかった。腫瘍周囲組織中には20例中6例(30.0%)に腫瘍細胞が認められ、末端肥大症で8例中4例(50.0%)、prolactinomaで6例中2例(33.3%)に認め、Cushing病では6例中0例で認められた(Table 5)。

術前に放射線治療や bromocriptine による治療の既往があるものが6例(末端肥大症2例、prolactinoma 4例)あったが、前治療の有無と pseudocapsule の有無に関連は認められなかった。

考 察

下垂体腺腫は良性腫瘍であるが、正常下垂体組織へも microscopical に浸潤している可能性が考えられ、実際に腫瘍のみを手術用顕微鏡下で選択的に摘出して必ずしも満足できる結果が得られるとは限らず、周囲正常下垂体組織も含めて摘出して根治性を高めることが望ましいと報告されている¹⁾²⁾³⁾。しかし何を指標にしてどのくらい摘出すべきかは結論が得られていない。

腫瘍と正常下垂体の境界に関し、組織学的な検討は Wrightson⁵⁾ が24例において通常の染色法で検討し、腫瘍摘出後も正常下垂体への浸潤のある例があると報告しているが、その頻度については記載していない。また寺本ら⁶⁾ は免疫組織化学的に検討して、手術所見と病理組織学的所見を腫瘍と境界部組織において対比し、PRL 産生腺腫と ACTH 産生腺腫(特に Nelson 症候群)では高率に不規則な境界を呈したと報告しており、このような invasive な性格を持つ腫瘍で microadenoma のときには周囲前葉組織を数 mm 切除するとしている。しかし、術中肉眼的に多くの例で摘出腔の残存下垂体表面に剝離できる pseudocapsule³⁾ が存在するが、この本体についてはほとんど検討がなされていない。

今回の検討から、pseudocapsule の本体は、alveolar structure が圧縮し、細胞成分が減少した組織であり、また免疫組織化学的には腫瘍本体では認められない多種の前葉ホルモンで染色される細胞が散在性に認められることから、腫瘍組織ではなく、腫瘍による圧迫のために凝縮した正常下垂体からなると考えられ、線維成分の密度が高まったために膜状に剝離できる被膜様組織になったもので、真の被膜ではないことが示された。

Pseudocapsule には22%の症例で腫瘍細胞の浸潤が

認められたが、pseudocapsule を越えて腫瘍細胞がさらに周囲下垂体へと浸潤する所見は認められなかった。このことから、機能性下垂体腺腫の手術においては、内分泌学的治癒をえて根治性を高めるためには、pseudocapsule が認められた場合にはこれを剝離して摘出することが望ましく、それ以上の摘出は正常下垂体機能の温存を図るためには不必要であると考えられた。病型別にみた場合、末端肥大症に pseudocapsule が高率に認められたことは、GH 産生下垂体腺腫が同程度の大きさの prolactinoma より expansive に発育するためであり、Cushing 病では低頻度であったが、一般に ACTH 産生下垂体腺腫は他の機能性下垂体腺腫に比べ特に小さなものが多く、周囲の正常下垂体への圧迫が少なく、pseudocapsule の形成が不十分なためと思われた。

術前に bromocriptine のような薬物治療を長期間行くと、腫瘍が線維化して正常下垂体との境界が不明瞭になり、手術成績が不良になると報告されている⁷⁾。そうした場合には pseudocapsule の頻度は低下すると予想されるが、今回の検討では前治療の影響ははっきりしなかった。対象が少数であったためと思われ、今後さらに検討を要すると思われる。

Pseudocapsule が認められない場合には、病型による差はなく、小さな腫瘍では腫瘍として摘出した組織中に既に正常部分を含めて一塊として摘出した可能性はあるが、なお周囲に浸潤した腫瘍細胞が残存している可能性があるため、周囲の下垂体もある程度摘出することは、根治性を高めるためには必要であると考えられた。しかし、下垂体腫瘍はしばしば周囲の硬膜に浸潤して発育していることが報告されており⁸⁾、正常下垂体との境界のみにとらわれず、著明な硬膜浸潤があり、pseudocapsule が不明瞭な場合には無理に周囲下垂体の切除をせずに後療法に期待した方がよいと思われた。

結 語

機能性下垂体腺腫61例を臨床病理学的に検討した。

Pseudocapsule は67.2%の症例で認められ、末端肥大症では高率(76.5%)で、特に小さい腺腫の多い Cushing 病では低率(25.0%)であった。

Pseudocapsule の本体は、圧迫された正常下垂体で、22%の症例で腫瘍細胞の浸潤が認められた。

機能性下垂体腺腫の手術においては、pseudocapsule まで摘出することが、内分泌学的治癒をえるために必要であると思われた。

謝 辞

稿を終るに臨み、ご指導ご校閲を賜りました恩師田中隆一教授に深甚なる謝意を表します。また標本作成と写真撮影にあたり、ご協力頂いた脳神経外科教室の上杉清枝官と木山信子さんに深く感謝します。

本論文の要旨は第48回日本脳神経外科学会総会において発表した。

参 考 文 献

- 1) 福島孝徳, 佐野圭司: 経蝶形骨下垂体手術の新しい approach. 脳外, 8: 229~235, 1980.
- 2) Grisoli, F., Brue, Th., Grazianti, N., Costa, R., Trouillas, J., Begou, D. and Jaquet, Ph.: Enlarged Adenectomy for Enclosed Prolactinomas: A Preliminary Study of 26 Cases. Acta Neurochir. (Wien), 103: 92~98, 1990.
- 3) Hardy, J.: Removal of microadenoma. in Hardy J. (ed): Atlas of transsphenoidal microsurgery in pituitary tumors. New York・Tokyo, Igakushoin, 1991, pp 23-37.
- 4) Nakane, P.K. and Pierce, G.B.: Enzyme-labeled antibodies: Preparation and application for the localization of antigens. J. Histochem. Cytochem., 14: 929~931, 1966.
- 5) Wrightson, P.: Conservative removal of small pituitary tumours: is it justified by the pathological findings? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 41: 283~289, 1978.
- 6) 寺本 明, 高倉公明, 福島孝徳: 下垂体腺腫の境界に関して. 手術所見と病理組織学的所見の対比. 脳神経, 34: 887~894, 1982.
- 7) Landolt, A.M.: Bromocriptine on prolactinoma morphorogy. in Black P. McL., Zervas N.T., Ridgway E.C. and Martin J.B. (eds): Secretory Tumors of the Pituitary Gland. New York, Raven Press, 1984, pp 83~92.
- 8) Selman, W.R., Laws, Jr. E.R., Scheithauer, B.W. and Carpenter, S.M.: The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. J. Neurosurg., 64: 402~407, 1986.

(平成4年2月21日受付)