

---

---

# 抄 録 集

---

---

特別講演

教育講演 1

教育講演 2

一般講演

## 特別講演

### 下垂体前葉に存在する濾胞星状細胞について

井上金治

埼玉大学大学院（理工）生命科学

下垂体前葉には各種の内分泌細胞と、ホルモン非産生細胞が存在する。濾胞星状細胞（FS細胞）は後者の主な細胞種として注目されている。FS細胞は電子顕微鏡観察により星形で小さな濾胞を作る無顆粒性の細胞として発見された。光学顕微鏡観察ではFS細胞は色素嫌性細胞に分類され、他のホルモン非産生細胞との区別が難しかった。しかし、病理学者の中島ら(1980)は脳のアストロサイトに特異的と考えられていたS100 $\beta$ をFS細胞が持つことを明らかにし、光学顕微鏡によってもこの細胞の観察が可能になった。抗S100 $\beta$ によって下垂体を染色すると下垂体前葉には多くのFS細胞が存在することがわかる。また、これらの細胞は長い突起をもち、近傍の内分泌細胞の周囲に細胞の突起をのばす。従って、下垂体前葉のほとんどの細胞がFS細胞と接している。さらに、FS細胞はヒトを含むほとんどの脊椎動物の下垂体に共通に存在し、この細胞が生物学的に重要な存在意義を持つことが示唆される。一方、FS細胞にはリソゾームが存在し、食作用を有することが知られている。例えばエストロゲン除去などにより、プロラクチン細胞が急速に機能低下すると、一部の細胞はアポトーシスで細胞死する。そしてFS細胞がアポトーシスした細胞を食作用によって除去する。また、老化したブタ下垂体にはPAS陽性のコロイドが多く生じるが、FS細胞がこのコロイドを包み込む。また、我々はこのコロイドにはクラステリンが多く含まれていることを明らかにした。近年クラステリンは物質の処理に関わる分子であることなどが指摘されており、FS細胞のスカベンジャー機能との関連を示唆するデータと考えられる。また、FS細胞はFGF、VEGF、IL-6などの細胞成長因子やサイトカインなどを産生する事が知られている。また、FS細胞はPACAPやVIPに反応して、cAMPが上昇し、IL-6の分泌が上昇する。このため、FS細胞はこれらの物質を通じて下垂体前葉の機能や微環境を制御していることが予想される。これに対し、我々はFS細胞の培養細胞株と内分泌細胞の腫瘍を共移植することにより内分泌細胞の腫瘍形成が著しく促進されることを明らかにしている。この現象についての詳細な解析は未だなされていないが、おそらく血管形成などを介して内分泌細胞の腫瘍形成を促進したと考えられている。一方、FS細胞は内分泌細胞に分化能を有する幹細胞ではないかとの考えや、FS細胞が横紋筋に分化能を有すること等が指摘されている。しかし、FS細胞の細胞系譜などに関しては未だ十分には研究されていない。このようにFS細胞には未だ未知の機能が多く残されており、より強力な研究手段が望まれている。これに対し、我々はFS細胞に特異的に発現するS100 $\beta$ 遺伝子の組織特異性発現に関わるプロモータを明らかにし、このプロモータの制御下に緑色タンパク質(GFP)を産生するトランスジェニックラットの作成に成功した。この動物は下垂体の生きたFS細胞を観察することが可能になり、今後この細胞の研究に有効な材料を提供できると考えている。

## 教育講演 1

### 副腎皮質癌の病理の最近の進歩

笹野公伸

東北大学大学院医学系研究科・医学部病理病態学講座病理診断学分野

はじめに

副腎皮質癌は悪性全体から極めて稀である。しかし高齢者に加えて比較的若年者（2-30歳代）にもその発症のピークがある事、予後が極めて悪い症例が約50%程度に認められる事、3摘出した副腎腫瘍の良悪性に関する病理組織診断が極めて困難である症例もあり、確定診断が遅延する場合も稀ではない事から副腎皮質癌の的確な診断、治療が求められている。又近年の画像診断の進歩により増加してきた副腎偶発腫の中に少なからぬ副腎皮質癌の症例が含まれている事があり、今後副腎腫瘍の良悪性の鑑別診断は極めて重要になる。

副腎皮質腫瘍の病理組織診断

副腎皮質腫瘍の良悪性の鑑別は病理組織診断学全体の中でも極めて困難な領域の一つにあると考えられている。この理由として例えば甲状腺癌の良悪性の鑑別に重要な被膜浸潤や核内封入体といった一つの指標で的確に良悪性の鑑別を行う事が困難な事があげられる。この為多くの指標を検討し何項目以上が陽性であれば副腎皮質癌であるというように診断するいわゆる scoring を用いる診断アプローチが行われ、幾つかの scoring system が提唱されてきている。中でも病理組織所見だけで副腎皮質腫瘍の良悪性の鑑別が可能な Weiss の指標は特によく用いられている。しかしこの Weiss の指標も的確な切り出しをおこなわなければ正確に副腎皮質腫瘍の良悪性の鑑別を行う事は不可能であり、肉眼的に出血壊死の病巣の近傍から病理組織標本を採取する事などが求められる。又この指標は副腎皮質腫瘍の良悪性の鑑別には上述のように極めて小さな腫瘍でもその診断を可能とはしているものの以下の2つのタイプの副腎皮質腫瘍ではその病理組織診断が困難であり特に術後の臨床経過を見てみると false positive な結果を出しやすい傾向にある。これら2つの副腎皮質腫瘍とは小児に発生する副腎皮質癌と副腎皮質好酸性腫瘍 (adrenocortical oncocytoma) である。

今後の課題

Weiss の指標は摘出された副腎皮質腫瘍で的確に病理組織学的診断を行う事を可能にしている。しかし今後の課題として腫瘍内の状態が他の癌よりも遺伝子、形態双方の面で極めて多岐に富んでいる事などから種々の遺伝子異常の所見が極めて再現性に乏しく的確な遺伝子異常が確立されていない事、副腎皮質癌に対しての比較的特異的な治療薬であるミトタン (op' DDD, オペプリム) は25%前後の患者で効果があるが、副作用があるこの薬剤の surrogate marker が不明な事、副腎皮質癌の生物学的悪性度を規定する因子が不明な事。などがあげられ今後の検討が必要とされる。

## 教育講演 2

### 甲状腺癌病理診断の問題点

覚道健一

和歌山県立医科大学 病理学

WHO 分類の改定に伴い、国際比較が可能なように、2005 年に、甲状腺癌取り扱い規約が改定された。しかしながら、甲状腺癌の診断には、歴史上多くの一般的でない約束があり、甲状腺癌の診断基準は、他の臓器での基準と異なる点があるなど問題が多い。たとえば、甲状腺乳頭癌は、良性カウンターパートが定義されておらず、細胞・核所見を満たせば、そのみで悪性（乳頭癌）の診断をするのに対し、濾胞性腫瘍では、逆に細胞所見だけでは良性・悪性の診断はせず、浸潤転移（被膜、脈管、遠隔）の有無でのみ悪性（濾胞癌）の診断をする。一方 C 細胞腫瘍は、すべてを悪性（髄様癌）と診断するなど、同一臓器の中でも、3 種の腫瘍で、診断基準が大きく異なっている問題点は、解決されないまま残った。

現行のこの基準は、実用上メリットがあると解釈しているが、この結果起こっている診断上のトラブル（診断者間の不一致の多さ）や、他臓器の癌と比較し、極端に予後の良い乳頭癌（10 年生存率 95%）のすべてを悪性（癌のあるほうが健康人より予後が良い）とするか否か？大腸癌発生などで広く認知されている癌の多段階発癌説が、甲状腺癌モデルに当てはめると、矛盾（乳頭癌に多い BRAF 遺伝子変異が未分化癌に見られない。このことは未分化癌が乳頭癌より多段階的に発生すると仮定すると矛盾する。）するなど問題がある。これらの矛盾点を解決するためには、総論的な腫瘍の定義と、診断基準の根本的変更が必要と考えられる。

本講演では、癌取り扱い規約の次回改定に向けて、甲状腺癌の診断基準と定義について議論をさせていただきたい。甲状腺濾胞上皮由来の良性腫瘍と悪性腫瘍をどのように定義し、現在の分類上のどの腫瘍を当てはめると、論理的矛盾が少ないか、臨床的なメリットがあるかなどを議論させていただきたい。

私は、濾胞上皮由来腫瘍については、良性腫瘍は現在の濾胞腺腫と Adenomatous Nodule (Goiter) の両方を含め、悪性腫瘍は、高分化癌、低分化癌、未分化癌の 3 種類に分類することを提案したい。高分化癌には、濾胞癌と被膜を持つ乳頭癌（濾胞腺腫または Adenomatous Nodule より悪性転化するタイプ）と被膜を持たない乳頭癌（de novo に発生するタイプ）を含めたい。低分化癌についても、WHO 分類で示されたものは濾胞癌を基盤とするものであり、日本では頻度が低い。坂本分類で示された濾胞癌だけでなく、乳頭癌を基盤とした低分化癌との異同についても議論したい。また、現在の定義では通常型乳頭癌の中に Low risk group があり、これらの癌は、手術時リンパ節転移が 70%にあるが、ほとんど術後再発がなく、病理組織学的にも、術後再発転移のある群と区別可能であるなど、われわれが提案している Low risk group 乳頭癌についても紹介したい。

## 1 下垂体前葉ホルモン分泌の可視化による分泌刺激および抑制機構の解析

高野幸路<sup>1</sup>、仁科祐子<sup>1</sup>、高野順子<sup>1</sup>、水谷晃子<sup>2</sup>、松野 彰<sup>3</sup>、伊東丈夫<sup>4</sup>、長村義之<sup>5</sup>、  
藤田敏郎<sup>1</sup>

東京大学医学部腎臓・内分泌内科<sup>1</sup>、東海大学医学部基礎医学<sup>2</sup>、帝京大学医学部脳神経外科<sup>3</sup>、  
東海大学医学部教育研究支援センター<sup>4</sup>、東海大学医学部基盤診療学系病理学<sup>5</sup>

下垂体ホルモンの分泌動態はこれまで perifusion システムなどを用いて研究されてきたがその時間空間分解能は低かった。この点を改善するため、下垂体前葉由来細胞株 AtT-20 に GH- EYFP fusion protein を恒常的に発現させ EYFP の蛍光変化により分泌現象を解析する系を作成した。CRH や high K などの分泌刺激のほかに、AtT-20 細胞に内在性に発現しているソマトスタチン受容体を介する分泌抑制についても解析を行った。AtT-20 細胞に恒常的に発現させた GH- EYFP fusion protein の蛍光は共焦点顕微鏡による観察で分泌顆粒と同様の大きさと分布を示した。10 分以内の観察では control 細胞の蛍光はほとんど減弱しなかったが、high K や CRH による刺激で有意に現弱した。蛍光の現弱は、分泌顆粒中の GH-EYFP fusion protein が細胞外に放出されたためと考えられた。この蛍光の減少は L 型 Ca チャネルの阻害薬で抑制された。Rhod2 を用いた細胞内カルシウムの同時記録では細胞内カルシウム上昇と GH-EYFP の蛍光の減少の時相が一致した。ソマトスタチンは、high K や CRH による蛍光の減少を抑制し、細胞内カルシウム濃度の増加も抑制した。この細胞を全反射蛍光顕微鏡により観察することで、細胞膜直下の分泌顆粒を可視化できた。共焦点顕微鏡での細胞全体の解析と全反射蛍光顕微鏡での細胞膜直下の解析をあわせて、顆粒分泌機構詳細な解析を行いうる系を確立した。

## 2 下垂体前葉プロラクチン産生細胞に対するグルココルチコイドの作用

横山孝太朗、井上金治

埼玉大学大学院理工学研究科

グルココルチコイドは下垂体前葉プロラクチン(PRL)産生細胞の分化に対して抑制的に作用することが多くの研究によって明らかにされてきた。しかし、これまでの研究で使用されていたグルココルチコイドの濃度は $10^{-7}$ ~ $10^{-8}$  M といった高濃度なものであった。そこで、グルココルチコイドの効果を再考するにあたり、我々はラット下垂体前葉培養細胞株である MtT/SM 細胞を用いた。この MtT/SM 細胞を用いて低濃度から高濃度( $10^{-12}$ ~ $10^{-7}$  M)までの一連のコルチコステロン濃度で細胞を3日間刺激した。その結果従来の報告通り、高濃度のコルチコステロンは GH mRNA 発現を促進する一方、PRL mRNA 発現および PRL 分泌を抑制した。しかしながら興味深いことに、低濃度のコルチコステロンは GH 産生には影響を与えないものの、PRL 産生に対して促進的に働くことが明らかになった。また、この効果はグルココルチコイド受容体(GR)の阻害剤である Mifepristone ( $10^{-6}$  M)の事前投与により消失したことから、コルチコステロンの効果は GR を介した特異的なものであった。一方、PRL 産生に対して促進的に作用することが知られているエストロゲンとの共刺激において、低濃度のコルチコステロンとの共刺激により PRL 産生が相乗的に促進された。加えて、BrdU の取り込み実験により低濃度のコルチコステロンとエストロゲンの効果は PRL 産生細胞の増殖によるものではなく PRL 産生細胞への分化または PRL 産生の上方制御によるものであることが明らかになった。以上のことから下垂体前葉 PRL 産生細胞の制御に低濃度のコルチコステロンが促進的に関与することをここに報告する。

### 3 LCM を用いた非機能性下垂体腺腫の遺伝子解析

村上幸三、阿部琢巳、泉山 仁、福田 直、佐々木晶子、立川哲彦\*  
昭和大学医学部脳神経外科、昭和大学歯学部口腔病理\*

【目的】下垂体腺腫のうち、臨床的に非機能性下垂体腺腫と診断されていながら PRL、GH、TSH などの抗体を用いた免疫染色ではそれらの蛋白質の発現を認めることがある。そこで、臨床的に非機能性下垂体腺腫と診断された手術症例を対象に、細胞レベルでの各蛋白質発現と mRNA 発現量を検索した。更に非機能性下垂体腺腫の組織をレーザーマイクロダイセクションにより切り取り、マイクロアレイによる遺伝子解析を行った。

【方法】非機能性下垂体腫瘍と診断された組織を凍結し連続切片を作成。免疫染色で陽性を示した腫瘍細胞をレーザーマイクロダイセクション法にて切り取り、RNA を抽出した後、Realtime RT-PCR にて mRNA の発現量の定量を行った。更に Affymetrix GeneChip を用い Two-cycle target Labeling 法にてマイクロアレイを行った。

【結果】非機能性下垂体腺腫のうち免疫染色において PRL、TSH、GH の発現は 20 例中 4 例、ゴナドトロピン系の発現は 20 例中 5 例認められた。ホルモン関連遺伝子の mRNA の発現は認められたが機能性下垂体腺腫と比較して低い値を示した。また、マイクロアレイにより非機能性下垂体腺腫における特異的遺伝子を検索し、文献的考察を加える。

### 4 下垂体腺腫におけるマイクロ RNA の検出と発現様式に関する検討

銭 志栄、佐野壽昭、工藤英治、山田正三\*  
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学、\*虎の門病院間脳下垂体外科

マイクロ RNA (miRNA) は、小型の、noncoding の (暗号には関与しない) RNA で、これに属するメンバーは、近年、徐々に増加している。miRNA は、作用対象となるメッセンジャー RNA (mRNA) の翻訳および安定化のためのモデレーターであると信じられているが、どのような mRNA が miRNA の作用対象となるのかは現在ほとんど分かっていない。一方、ヒトの種々の疾患に miRNA の発現異常が関わっていることが推測されており、腫瘍発生においても miRNA の制御の異常が関与している可能性が次第に明らかになってきている。これらの miRNA は腫瘍抑制遺伝子あるいは癌遺伝子のように機能すると考えられている。

今回、Effective size-based miRNA cloning technology、Northern blot 法および RT-PCR 法により、各種タイプのヒト下垂体腺腫 35 例から miRNA の検出を試みた。

その結果、40 種類以上の miRNA が検出され、miR-7 など多くの miRNA は腺腫全体に共通して検出されたが、いくつかの miRNA は特定のタイプに特異的であった。さらに、正常下垂体における発現と比較すると、Let-7 など一部の miRNA は下垂体腺腫において有意に発現が低下していた。

以上の成績は、miRNA が下垂体腺腫の発生において重要な役割を果たしていることを示唆するものである。

## 5 下垂体腺腫における Discoidin domain receptor 1 (DDR1) 発現の腫瘍浸潤における生物学的意義に関する研究

吉田大蔵、寺本 明  
日本医科大学脳神経外科

Discoidin domain receptor 1 (DDR1)は細胞膜に domain を有する tyrosine kinase receptor family の一種である。今回我々は下垂体腺腫の浸潤における役割を検討したので報告する。下垂体腺腫 52 例の組織を tissue microarray で  $\beta$ -actin 発現との relative index を解析し、腺腫 subtype、浸潤の grading、さらに大きさで比較した。ヒト腺腫細胞、HP-75 を用いて、DDR1 full length clone や DDR1 siRNA を transfect して強制発現あるいは gene silencing した細胞を作成した。collagen type I, II, III, IV との cell adhesion assay, immunoprecipitation を行った。MMP 発現は peptide gel (PuraMatrix) を scaffold として ELISA、zymography で測定し、in vitro invasion assay を行った。DDR1 発現は GH および PRL 産生腺腫 (Kruskal-Wallis test;  $p < 0.0001$ )、Knosp grading 2 以上 ( $p < 0.001$ )、macroadenoma ( $p < 0.001$ ) に有意に高かった。DDR1 は collagen type I に特異的に結合し、MMP-2, -9 を分泌刺激した ( $ED_{50} = 50 \text{ ng/ml}$ )。PuraMatrix での浸潤は DDR1 発現に依存していた ( $p < 0.001$ )。下垂体腺腫において DDR1 は腫瘍浸潤に関与する因子である。

## 6 AIMAH 型副腎皮質腺腫の病理所見を呈したプレクリニカルクッシング症候群の一例

田辺晶代、相羽元彦<sup>1</sup>、天野裕之<sup>2</sup>、田邊一成<sup>2</sup>、高野加寿恵  
東京女子医大第二内科、同東医療センター病院病理科<sup>1</sup>、同泌尿器科<sup>2</sup>

54 歳女性。CT で 45x50 mm の右副腎偶発腫瘍が発見された。肥満・高血圧・糖尿病なし、クッシング症候群 (CS) に特徴的な身体徴候は欠如していた。朝の ACTH 5.0 pg/ml 以下、血漿コルチゾール (F) 14.4  $\mu\text{g/dl}$ 、F の日内変動消失、デキサメサゾン抑制試験で 1 mg、8 mg 負荷ともに F の抑制なし。副腎皮質シンチでは腫瘍側のみに取り込みを認めた。以上より副腎性プレクリニカル CS と診断し、腫瘍径から副腎癌が否定できないため腹腔鏡下副腎摘出術を施行した。腫瘍は 50x49 mm、40g、剖面黄色、非腫瘍部副腎皮質は萎縮性を呈し、その中に結節形成性はなかった。組織学的に腫瘍組織は淡明な細胞質を有する細胞の増殖が主体で両染色性の細胞質を有する小型細胞の集合巣が島状に散見された。楕円核、核に切れ込みを有する小型緻密細胞の索状増生も観察された。これらの増殖細胞・増殖形式は AIMAH の組織像に類似していた。悪性像はなかった。非腫瘍部皮質の緻密細胞層は消失、薄い皮質層は淡明細胞と被膜下の小型細胞から成り、内分泌萎縮の像を呈していた。多結節性の増生像はなく AIMAH は否定された。免疫組織化学的に腫瘍は CD56 陽性、synaptophysin 染色性は乏しく、cytochrome P450<sub>scc</sub>、P45011 $\beta$  の染色性を示し、P450<sub>aldo</sub> は陰性であった。AIMAH 型の病理所見を呈するコルチゾール産生副腎皮質腺腫の報告は少ない。AIMAH では細胞でのコルチゾール産生能が低く、本例がプレクリニカル CS である点と AIMAH 型の所見である点との関連が示唆され、興味深い症例である。

## 7 多発肝転移、肺転移を伴う副腎癌に対し集学的治療を行った一例

柏原裕美子<sup>1)</sup>、沖 隆<sup>2)</sup>、飯野和美<sup>3)</sup>、山下美保<sup>1)</sup>、林 千雅<sup>1)</sup>、牛山知己<sup>4)</sup>、中村浩淑<sup>1)</sup>  
聖隷浜松病院内分泌科<sup>1)</sup>、浜松医科大学第2内科<sup>2)</sup>、同臨床検査科<sup>3)</sup>、同泌尿器科<sup>4)</sup>

【症例】25歳女性。腹痛を主訴として受診、腹部エコーにて左腎部に長径15cm大の腫瘍が認められ精査加療目的にて入院となった。身体所見上、約3カ月間で出現した満月様顔貌、顔面紅潮、ざ瘡、多毛、下肢の浮腫があり、血液検査で血中 cortisol (F)34.3 $\mu$ g/dl、テストステロン 2584ng/dl、DHEA-S 19200ng/ml、尿中遊離 F 1210 $\mu$ g/日と高値、ACTH抑制を認め、デキサメサゾン8mg 負荷でF抑制されず、迅速 ACTH 負荷試験でF高値無反応、画像所見より副腎癌(多発肝転移、肺転移、下大静脈腫瘍塞栓)による Cushing 症候群 (Stage IV) と診断した。術後ミトタンを内服する予定で手術治療を選択した。メチラポンにてFのコントロールを行い、左副腎癌および左腎合併切除、下大静脈腫瘍塞栓摘出術を施行した。摘出副腎腫瘍は1.4Kgであり、病理組織診断にて weiss の criteria を満たし副腎癌と診断された。術後F、テストステロン、DHEA-S、尿中遊離Fの低下を認めた。残存転移巣に対しミトタンの内服を開始し9g/日まで増量した。腹部CTにて肝転移巣の増大を認めたためラジオ波焼灼術(計4回)を施行し効果が認められた。肺転移巣の増大傾向も認められたためミトタン併用化学療法(CDDP-VP16療法)を計4クール施行し転移巣の縮小を認めた。その後経過観察中にDHEA-Sの上昇と転移巣の急激な増大、呼吸困難、下腿浮腫の出現、増強を認め、発症から約9カ月後、全身状態悪化し死亡した。【考察】多発転移を伴う副腎癌に対し手術治療、ミトタン併用化学療法、肝転移巣に対するラジオ波焼灼術などの集学的治療を行い、一時は治療が奏功し転移巣の縮小およびCushing 徴候の改善と予後の延長が認められた。

## 8 多種のステロイドホルモンを産生した副腎皮質癌の一部検例

佐田幸由、方波見卓行、大森慎太郎、川田剛裕、浅井志高、小金井理江子、田中 逸、  
小池淳樹\*、笹野公伸\*\*  
聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科、同病理\*、東北大学病理診断学\*\*

69歳、男。左腎門部・肝腫瘍精査のため入院。BMI 22.7、皮膚非薄化、皮下鬱血、moon face あり。WBC 13100/ $\mu$ l(好酸球0%)、AST 89IU/l、ALT 140 IU/l、LDH 2304IU/l、K 3.3mEq/l、PPPG 280mg/dl。gonadotropin、ACTH 低下、cortisol(F)上昇・日内変動なし。pregnenolone、17OH-prednenolone、progesterone(P)、17OH-P、DHEA、DHEA-S、androstenedione、estrogen、11-DOF 高値、testosterone 正常。尿中遊離F、17-KS 高値。腹部CT；左後腹膜に内部不均一、辺縁不整、粗大石灰化を伴う iso~low density の腫瘍、肝多発性腫瘍、大動脈周囲リンパ節腫大あり。アドステロールシンチ；両側副腎核種集積なし。経過；stageIVの左副腎癌と診断。黄疸・感染併発し、35 病日死亡。病理組織所見；左副腎に 10.5 $\times$ 8.5 $\times$ 4.0cm、黄色、分葉状・多発結節状腫瘍、肝に多数の腫瘍あり。Weiss の criteria 7 項目陽性。静脈浸潤、necrosis 顕著、細胞間接着低下。細胞分裂、核異型は進展度に比し軽度、Ki-67 labeling index の高値なく、増殖より浸潤・転移能の高い癌であることが示唆。steroid hormone 合成酵素免疫染色で disorganized steroidogenesis あり。考察；多種なステロイドホルモンを産生した副腎癌の1例である。



## 9 長期経過に伴う特異な副腎病理所見を呈したアルドステロン産生腺腫の一例

森 栄作、木村 崇、都留常央、萩原英恵、田上哲也、臼井 健、島津 章、成瀬光栄

国立病院機構京都医療センター内分泌代謝科

同 循環器科 中野為夫

同 泌尿器科 奥野 博

同 研究検査科 南口早智子

東北大学大学院病理診断学 笹野公伸

【症例】55歳男性。35歳、高血圧を指摘、降圧薬の投与をうけた。38歳、CTで左副腎腫大を指摘、原発性アルドステロン症と診断されたが、局在診断には至らず spironolactone (50mg/日) を含む降圧薬にて加療。53歳、spironolactone 中止2ヶ月後に両上肢の振戦が出現、低K血症 (K2.5mEq/l) を指摘。54歳、血圧上昇 (200/110mmHg) しコントロール困難となり当科に入院精査。血圧176/112、脈拍76/整。尿蛋白 (+)、PRA 0.1ng/ml/h、PAC 87.6ng/dl、ARR 876、尿中アルドステロン 92.7 $\mu$ g/日。胸部XPにてCTR53.5%、ECGにてhigh voltage、虚血変化。頭部MRIにてラクナ梗塞。副腎CTにて左副腎に内部不均一の結節の多発、右副腎の腫大を認めた。副腎静脈サンプリングにて左副腎静脈 PAC 537ng/dl、右副腎静脈 PAC 61.2ng/dlであったため、腹腔鏡下左副腎摘出術を施行。【病理】摘出副腎には径2cmの結節の他、1cm前後の結節を数個認めた。腫瘍は主に好酸性細胞から構成、個々の細胞が孤在性に存在、偽腺腔の形成 (+)。淡明細胞が一部に混在、細胞の軽度萎縮、硝子様変性した間質 (+)。Weissのcriteriaは2項目陽性。正常副腎皮質では血管壁の肥厚、硝子様変性、淡明細胞と緻密細胞から構成される二次性の多数の副腎皮質結節 (+)。非腫瘍部の球状層は過形成を示したが $3\beta$ -HSD発現を認めず paradoxical hyperplasia と考えられた。腫瘍、非腫瘍部の所見はいずれも長期の臨床経過に伴うと考えられた。【結論】長期の臨床経過を辿ったアルドステロン産生腺腫の一例を経験した。長期経過に伴う特異な副腎組織変化を認めた貴重な症例と考え報告する。

## 10 左副腎アルドステロン産生腺腫と右副腎コルチゾール産生腺腫を呈した一例

重松和人<sup>1)</sup>、小野田尚佳<sup>2)</sup>、西尾康平<sup>2)</sup>、石川哲郎<sup>2)</sup>、平川弘聖<sup>2)</sup>、若狭研一<sup>3)</sup>、鷺見知彦<sup>4)</sup>、河合紀生子<sup>5)</sup>

長崎大学病態病理<sup>1)</sup>、大阪市立大学腫瘍外科<sup>2)</sup>、大阪市立大学病理部<sup>3)</sup>、浅香山病院内科<sup>4)</sup>、長崎県健康事業団病理<sup>5)</sup>

〔症例〕42歳、女性。平成11年1月、右副腎腫瘍を指摘されたが、内分泌学的には異常なかった。平成12年9月、アルドステロンの高値、低カリウム血症が認められ、右副腎腫瘍による原発性アルドステロン症が疑われたが、選択的副腎静脈サンプリングは、左副腎からのアルドステロン産生亢進を示しており、それ以上の精査は行われず、以後、アルダクトン内服でコントロールされていた。平成15年頃より骨折の多発、関節痛が持続し、平成17年11月には、満月様顔貌、中心性肥満傾向、腹部の皮膚線条、センチで右>左の副腎への集積が認められ、選択的副腎静脈サンプリングの結果、左副腎腫瘍による原発性アルドステロン症、右副腎腫瘍によるクッシング症候群と診断され、平成18年4月腹腔鏡下両側副腎部分摘除術が施行された。〔病理組織学的所見〕摘出された左副腎腫瘍は1.4×2.0×2.4cm大、断面はカナリア色で、核の多形性には乏しいが、中間型細胞を含む明調細胞主体の増生よりなり、右副腎腫瘍は3×3×2cm大、断面は黄黒褐色マダラ状で、myelolipomatous change を伴った充実性細胞と明調細胞の混在よりなっていた。両側とも副腎皮質腺腫の像で、ホルモン合成酵素発現も、左はアルドステロン産生腺腫、右はコルチゾール産生腺腫として矛盾ない発現様式を示していた。隣接する副腎皮質は萎縮性であったが、左右ともにスピロラクトン体が認められ、IHやUAHの結節と類似した小結節が被膜側に存在しており、合成酵素発現もアルドステロン産生を窺わせるものであった。〔まとめ〕近年、同一副腎腺腫による原発性アルドステロン症とクッシング症候群の合併例の報告が増えているが、両側副腎病変による症例も少なからず報告されている。本例では両側の隣接副腎皮質にIHやUAHに認められるような小結節が存在していたことから、原発性アルドステロン症やクッシング症候群の成り立ちを考えるうえで興味深い症例と考えられた。

## 11 PPNAD 類似病変を形成する非機能性多発性色素沈着結節病変について

相羽元彦、藤林真理子、大森凡恵、田辺晶代、野村 馨、高野加寿恵、飯原雅季、岡本高宏、伊藤悠基夫、小原孝男

東京女子医科大学 東医療センター 病院病理科、同内分泌医療センター内科、同外科

色素沈着結節(Pigmented nodule; PiN)は通常副腎皮質髄質境界部に形成され大型緻密細胞からなる非機能性小結節性病変で、臨床的に問題になることは少ない。PPNAD は PiN 様の病変が多数形成されるコルチゾール産生性の大型緻密細胞からなる機能性病変で、Carney Complex の部分症でもある。非結節部副腎皮質は小型の核・細胞質を持つ細胞からなり、全体として特徴的な形態を呈している。また関連病変として所謂 black adenoma がある。PiN が多発すると、またさらにコルチゾール産生腺腫を合併すると、非腫瘍部は萎縮し、PPNAD との鑑別を要する場合がある。またこの多発性病変の存在自体が、何らかの内分泌学的意義を持っている可能性がある。今回 3 例の非機能性多発性色素沈着結節病変を病理学に検討した。[症例 1] 61 歳女性で、関節リウマチ治療中の急性間質性肺炎でステロイドパルス療法などの治療にもかかわらず死亡。剖検により両側副腎皮質に多数の PiNs 様の病変を認めた。[症例 2] 3 個の同側副腎皮質アルドステロン産生腺腫に大して切除術が行われた。これに合併して多数の PiN 様の病変を認めた。その後粘液癌の乳管内広汎進展に対して異時性に左単純乳房切除術、右乳腺部分切除術を行っている(日本内分泌学会 1989 年発表 PiN の検索の 100 例に含まれる)。[症例 3] 50 歳の女性で、コルチゾール産生多発腺腫とアルドステロン産生腺腫の合併例で、左の副腎切除術と右皮質腺腫切除術を施行、非腫瘍部副腎皮質に多数の PiN を認めた(本学会 2003 年発表)。[結果と考察] PiN は  $3\beta$ HSD の染色性が乏しいことを含め網状層細胞の特徴を示すが、PPNAD は網状層細胞と多くの共通の組織学的特徴を有しているが、 $3\beta$ HSD の染色性が強い点を含め異なる点もある。また PPNAD は幼児から preadrenarche にかけても発生するので、網状層細胞由来とする意味は少ない。上記 3 症例中 2 例に多発性機能性腺腫を合併していることが興味深い。

## 12 手術にて副腎 oncocytoma と診断された左後腹膜腫瘍の一例

木村 崇、森 栄作、都留常央、萩原英恵、田上哲也、臼井 健、島津 章、成瀬光栄

国立病院機構京都医療センター内分泌代謝科

同 泌尿器科 山下資樹、奥野 博

同 研究検査科 南口早智子

東京女子医科大学東医療センター病院病理科 相羽元彦

症例は 57 歳女性。40 歳頃から高脂質血症にて近医に通院。平成 17 年秋、CEA の軽度上昇のため腹部エコーを施行されたところ、左腎と脾臓の間に腫瘍を認めた。CT にて左後腹膜腫瘍(中心部に壊死を思わせるが、周辺の充実性部分は low density で enhance あり)を認め、当院泌尿器科に紹介された。副腎腫瘍の疑いにて当科紹介受診。動悸、頭痛、発汗などの自覚症状を認めず。血圧 134/72mmHg。脈拍 76/分、整。その他、身体的に特記事項無し。各種内分泌学的検査ではプレクリニカルクッシング症候群を含む機能性腫瘍は否定的。 $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィーおよび  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィーでは腫瘍に集積を認めず。腫瘍の大きさが 10cm 強と大きいため当院泌尿器科にて腫瘍摘出術施行した。腫瘍は  $14\times 12\times 12\text{cm}$ 、肉眼的に淡褐色で内部に径 8cm 大の乳白色から黄白色の泥状物を有する嚢胞を形成。病理所見では、ミトコンドリア陽性所見より oncocytoma として矛盾せず、vimentin 陽性、keratin 陰性と合わせて、副腎皮質由来と考えられた。P450scc が陰性で腫瘍は nonfunctioning として矛盾なく、CD56 が陽性だが synaptophysin が陰性、chromogranin A が陰性であり、副腎髄質由来とは考えにくかった。MIB- I Index (3~5%)は低値。Weiss の criteria の核異型、低い明調細胞の割合、びまん性増殖 pattern、壊死像、洞血管侵襲の 5 項目を満たした。副腎 oncocytoma の良、悪性の criteria には十分な consensus が得られていないため、今後慎重な follow up を予定している。副腎 oncocytoma は極めて稀で良、悪性の鑑別も難しいことから、今後症例を蓄積し病理所見と予後の対応が必要と考えられる。

### 13 下垂体腫瘍周辺部にのみ GH 陽性細胞塊を認めた臨床症状に乏しい 先端巨大症の一例

栗本真紀子<sup>1</sup>、肥塚直美<sup>1</sup>、久保長生<sup>2</sup>、福田いずみ<sup>1</sup>、田辺晶代<sup>2</sup>、成瀬光栄<sup>2\*</sup>、川俣貴一<sup>2</sup>、堀 智勝<sup>2</sup>、高野加寿恵<sup>1</sup>

東京女子医科大学内分泌疾患総合医療センター内科<sup>1</sup>、同脳外科<sup>2</sup>

現 国立病院機構京都医療センター\*

症例は 39 歳男性。生来健康であったが、脳ドックで下垂体腫瘍を指摘され精査のため来院した。下垂体ホルモンの基礎値には異常を認めなかったが、血中 IGF-I が 340ng/ml (2.1SD) とやや高値であり、臨床的に明らかな先端巨大症様症状は認めなかったが先端巨大症を疑い OGTT を施行した。OGTT にて GH は正常域に抑制されず (前値 3.12 ng/ml, 底値 1.22 ng/ml), 先端巨大症と診断し、経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術を施行した。免疫染色では腺腫の大部分は FSH 陽性細胞であり、GH 陽性細胞は腫瘍周辺部に少量細胞塊を形成していた。この細胞塊には FSH, LH は陰性であった。術後、OGTT にて GH は 0.07 ng/ml に抑制され、IGF-I は 130ng/ml (-0.7SD) と正常化した。FSH, テストステロンは術前後で変化を認めなかった。本例では免疫組織学的に腺腫の大部分が FSH に染色されるが FSH の過剰分泌は認められず、GH 陽性細胞はごく少量で、IGF-I の上昇も軽微な事から GH 分泌能は低いと考えられ、臨床所見と合致していた。

本例は内分泌的には GH 産生腫瘍であるが、免疫組織学的には主には FSH と少量の GH が陽性の腫瘍であり、本例の GH 産生腫瘍の発生過程を考える上で興味深い症例と考えられた。また、下垂体腫瘍の中から GH 産生下垂体腫瘍を見逃さないために血中 IGF-I の測定が有用であることが示された。

### 14 Subclinical acromegaly の一例

谷岡大輔、阿部琢巳、桑名亮輔、和田 晃、泉山 仁

昭和大学医学部脳神経外科

目的: 近年、成長ホルモン (GH) 産生性下垂体腺腫が存在するにもかかわらず、acromegaly に特徴的な身体所見を示さない症例の報告例が見受けられる。今回我々は、長年にわたり acromegaly が疑われていたが確信に至らず、最近の MRI にてようやく腫瘍の存在が明らかになり、全摘出し得た症例を経験したので報告する。

症例: 34 才女性。9 年前、高身長 (175cm) が気になり近医受診。血中 GH 5.1ng/ml, IGF-I 435ng/ml と軽度上昇を認めたが 75gOGTT にて血中 GH 値が 1.0ng/ml 未満に抑制され、また MRI 上下垂体腺腫が認められなかったことから先端巨大症は否定的と考えられた。しかし、先端巨大症の可能性も否定しきれず、以後、外来にて検査を繰り返していた。数年経過後、血中 GH 1.6ng/ml, IGF-I 654ng/ml と徐々に IGF-I 値が上昇し、75gOGTT にて GH 値が 1.0ng/ml 未満に抑制されなくなった。さらに MRI にて下垂体腺腫を疑わせる病変が発見され当科紹介受診。来院時、先端巨大症としての特徴的な身体所見は認められなかった。MRI 上、トルコ鞍内後方に微小腺腫が疑われ、経鼻的腫瘍摘出術を施行した。MRI で疑われた領域に下垂体腺腫が発見され、肉眼的に全摘出し得た。摘出組織標本上でも GH 陽性細胞が認められた。術後、GH・IGF-I 値ともに正常域になり、75gOGTT にて GH 値が 1.0ng/ml 未満に抑制された。MRI 上でも腫瘍は全摘出された。

考察: 近年、pre (sub)clinical acromegaly の疾患概念が提唱され、下垂体に GH 産生腺腫がありながら特異的な身体的特徴を示さない症例の報告が相次いでいる。今後、画像診断の進歩により下垂体腫瘍の発見率の増加が想定される。このような症例を早期に発見し加療することが重要であると考えられた。

## 15 非機能性下垂体腺腫像を呈した silent thyrotroph adenoma の特徴

清水祐一郎<sup>1)</sup>、竹下 彰<sup>1)</sup>、田口 学<sup>1)</sup>、大山健一<sup>1)</sup>、竹内靖博<sup>1)</sup>、山田正三<sup>1)</sup>、五十嵐潤子<sup>2)</sup>、佐野壽昭<sup>3)</sup>

虎の門病院内分泌センター<sup>1)</sup>、聖マリアンナ医科大学解剖学<sup>2)</sup>、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学<sup>3)</sup>

【背景】非機能性下垂体腺腫は下垂体腫瘍の約30%を占めるが gonadotroph 由来が多い。TSH 産生腫瘍は下垂体腫瘍の1%以下と稀であるが、臨床的に非機能性でありながら免疫染色にて thyrotroph 由来と判明した4症例を経験したので報告する。【症例】平均年齢は48(31-61)歳。女3:男1で、主訴は視野障害2例、頭痛2例であった。腫瘍径は2-2.5cmで、1例に海綿静脈洞(CS)浸潤を認めた。術前の甲状腺機能(平均±SD)は、FT4: 1.10±0.32 ng/dL、FT3: 3.16±0.76 pg/mL、TSH: 2.55±1.58 mU/L とほぼ正常範囲内であった。1例で高PRL血症(186.2 ng/mL)を認めたが乳汁分泌はなかった。経鼻的手術が施行され、1例は fibrous で極めて硬い腫瘍であったが、全例肉眼的に全摘出された。術直後TSHは0.09±0.13 mU/Lと全例で著明に低下し、その後正常化する傾向を認めた。他の下垂体ホルモンは明らかな低下は認められなかった。免疫染色の結果全例TSHは陽性で、 $\alpha$ -SUが2例、GHが1例、PRLは2例で陽性であった。現在、腫瘍のSSR2と5の発現を検討中である。【考察】TSH産生腫瘍の多くは甲状腺機能亢進症状を呈する。SITSHを呈さない非機能性の場合、術前に thyrotroph 由来と判断する事は難しいが、術後にTSHのみが特異的に低下するような場合は silent thyrotroph adenoma の可能性が疑われる。TSH産生腫瘍はCS浸潤や、硬く易出血性の macroadenoma が多いため治療切除率は一般に低く、術後の補助療法にオクトレオチドが使用される事が少なくない。Silent thyrotroph adenoma の再発例や残存腫瘍でもオクトレオチドの治療効果が期待できるため、臨床と病理所見に基づいた診断が重要と考えられる。

## 16 Subclinical Cushing 病(SubCD)における臨床的特徴

泉山 肇、土井 賢、館野 透、平田結喜緒

東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学(内分泌・代謝内科)

ACTH産生下垂体腺腫の中には典型的な身体所見を呈さない subclinical Cushing 病(subCD)の存在が明らかになり、厚生省間脳下垂体研究班(平成17年度)から診断基準が提言されている。今回、我々は subCD5例についての臨床・内分泌的特徴について解析した。【症例1】55歳男性。糖尿病治療中、脳ドックにて下垂体偶発腫(7×5mm)を認め精査入院。肥満(-)、高血圧(-)、糖尿病(+)、クッシング徴候(-)。ACTH(129pg/ml)、コルチゾール(F)(28.1 $\mu$ g/dl)の日内変動(-)、UFC(210 $\mu$ g/日)。DEX抑制試験で2mg抑制(-)、8mg抑制(+)、CRH試験で過剰反応(+)、CSSにてstep-up(+)。TSS施行、嫌色素性腺腫でACTH様免疫活性はびまん性に陽性。術後、糖尿病は改善(HbA1c:8.1→6.7%)。【症例2】49歳女性。頭痛精査のためMRI施行したところ下垂体偶発腫(14×10mm)を認め精査入院。高度肥満(BMI 33)、高血圧(+)、耐糖能障害(+)、クッシング徴候(-)。ACTH(224pg/ml)、F(23.58 $\mu$ g/dl)の日内変動(-)、UFC(596 $\mu$ g/日)。DEXで2mg抑制(-)、8mg抑制(+)、CRH試験で過剰反応(+)、CSSにてstep-up(+)。TSS施行、嫌色素性腺腫でACTH様免疫活性はびまん性に陽性。術後、体重減少、高血圧および耐糖能異常の改善を認めた。【症例3】54歳男性。MRIで下垂体腺腫(10×12mm)あり先端巨大症の疑いで精査入院。肥満(-)、高血圧(+)、糖尿病(+)、クッシング徴候(-)。GH(21ng/ml)、IGF-1(493ng/ml)、oGTTでGH抑制(-)、ACTH(53pg/ml)、F(14.3 $\mu$ g/dl)の日内変動(-)、UFC(45.6 $\mu$ g/日)、DEXで2mg抑制(-)、8mg抑制(+)、CRH試験で過剰反応(+)。TSS施行、好酸性腺腫で、GH様免疫活性はびまん性、ACTH様免疫活性は散在性に陽性。術後、糖尿病の軽快と血圧の改善を認めた。【症例4】39歳女性 月経不順の精査目的で頭部MRI施行したところ下垂体偶発腫(5×5mm)認め精査入院。肥満(-)、高血圧(-)、耐糖能障害(-)、高脂血症(+)、クッシング徴候(-)。ACTH(36.7pg/ml)、F(15.0 $\mu$ g/dl)の日内変動(-)、UFC(16.9 $\mu$ g/日)。DEXで2mg抑制(-)、8mg抑制(+)、CRH・DDAVP試験でACTHの反応(+)。CSSでstep-up(-)。TSSは施行せず、現在経過観察中。【症例5】42歳女性。1型糖尿病加療目的で入院。肥満(-)、高血圧(+)、クッシング徴候(-)。ACTH(73pg/ml)、F(19.8 $\mu$ g/dl)の日内変動(-)、UFC(180 $\mu$ g/日)。DEXで2mg抑制(-)、8mg抑制(+)、CRH・DDAVP試験でACTHの過剰反応(+)。頭部MRIで下垂体腫瘍の存在はequivocal。【まとめ】下垂体腫瘍は偶発腫(3例)とGH産生腺腫(1例)、男女比(2/3)、肥満(1/5例)、高血圧(3/5例)、

耐糖能異常(4/5 例)、高脂血症(1/5 例)、全例でクッシング徴候(-)。内分泌検査で全例で ACTH・F の日内変動(-)、DEX で 2mg 抑制(-)、8mg 抑制(+)、CRH 試験で過剰反応(+)、DDAVP 試験(2 例)で反応(+)、UFC(2 例)正常。TSS 施行した 3 例全例で代謝異常の改善を認めた。【考察】ACTH・F の過剰分泌異常にもかかわらず Cushing 徴候を認めない原因として、腫瘍での PC1/3 発現異常、周期的 ACTH 分泌、11 $\beta$ -HSD の活性異常、などの成因の多様性が示唆される。今後、下垂体偶発腫の積極的な内分泌検査のスクリーニングから subCD が発見される可能性が高く、更なる症例の蓄積と解析により subCD の疾患単位としての意義付け、自然史、手術適応の基準などの検討が必要と思われる。

## 17 ラトケ嚢胞を伴った肉芽腫性下垂体炎の一例

西岡 宏<sup>1)</sup>、村上 守<sup>1)</sup>、伊澤仁之<sup>1)</sup>、池田幸穂<sup>1)</sup>、芹澤博美<sup>2)</sup>  
東京医科大学八王子医療センター 脳神経外科<sup>1)</sup>、病理診断部<sup>2)</sup>

下垂体の非特異性慢性炎症性疾患は自己免疫性(リンパ球性下垂体炎)を除くと報告数も少なく不明な点が多い。今回我々はラトケ嚢胞(RCC)を伴い、多彩な慢性炎症像を呈した下垂体炎の一例を経験したので報告する。

【症例】57 歳男性。3 ヶ月来の進行性の全身疲労感、多飲多尿と急激な体重減少(11kg/3 ヶ月)を主訴に他院から紹介となった。強い下垂体前葉機能不全と中枢性尿崩症を認め、MRI で鞍内から鞍上部に dumbbell 状に進展し、よく造影される充実性病変を認めた。下垂体炎、ランゲルハンス組織球症、等を疑い、経蝶形骨洞手術により弾性軟の充実性病変を部分摘出した。組織学的には多彩な慢性炎症像を呈していた:多数のリンパ球、組織球、紡錘形細胞が主に増生し、これに多核巨細胞、xanthoma cell が加わり、さらに形質細胞や好酸球も少数認められた。前葉構造の強い破壊を認めたが壊死や類上皮細胞はみられなかった。免疫組織学的に組織球様の細胞は CD68 陽性、S-100 陰性、紡錘形細胞の一部は SMA 陽性だった。一方、病変の辺縁に一部嚢胞成分がみられ、その壁は goblet 細胞を伴う上皮細胞からなり部分的に cilia を有していた。全身の肉芽腫性病変は否定された。術後の経過は良好で補充療法は必要だが、8 ヶ月後の MRI で残存病変の著しい縮小が確認されている。

【考察】本例は前後葉の強い障害で発症、組織は多彩な慢性炎症像を呈しており、RCC を伴った肉芽腫性下垂体炎(または黄色肉芽腫性下垂体炎)を考えている。肉芽腫性下垂体炎はこれまでに約 40 例しか報告されていないが、RCC を伴った症例は本例を含めて 8 例の報告があり、一部の病態に RCC に伴う異物性の炎症性肉芽腫の含まれている可能性が示唆されている。

## 18 プロラクチノーマに合併したリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の一例

井上智夫、\*瀬川利恵、\*中村元行、池田秀敏  
大原医療センター脳神経外科、\*岩手医科大学第二内科

典型的と思われるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎(lymphocytic infundibulo neurohypophysitis: LIH)画像所見を呈したが、手術生検病理所見にて下垂体炎とプロラクチノーマの合併を認めた稀な一例を報告する。症例は 47 歳女性。10 年来の無月経と 1 年間続く多飲・多尿にて当科へ紹介された。内分泌学的精査より中枢性尿崩症と汎下垂体機能低下症と診断された。MRI にて視床下部へ舌状に進展し下垂体茎の肥厚を伴う鞍上部病変を認めた。病変は不均一に造影されるが、中心部が T1 強調像にてわずかな高信号、T2 強調像にて高信号を呈しており、出血が示唆された。MRI 上 LIH が強く疑われたが、胚細胞腫や悪性リンパ腫などを否定できなかったため、確定診断目的に経蝶骨洞的生検術を施行した。摘出標本は病理所見上、下垂体前葉に強い線維化と T 細胞と B 細胞の浸潤を認め、また、出血を伴うプロラクチノーマの合併を認めた。術後経過は良好で、ステロイド補充療法を行い、3 ヶ月後の MRI にて下垂体茎の肥厚はほぼ改善した。MRI にて LIH と診断されても、トルコ鞍の拡大や病変内部に出血を疑う症例に対しては、生検を行うことで、病理確定診断を行い、病態にあった治療法を開始する必要があると考えられる。

## 19 甲状腺濾胞癌からの転移性下垂体腫瘍の一例

大山健一<sup>1</sup>、山田正三<sup>1</sup>、福原紀章<sup>1</sup>、甲賀智之<sup>1</sup>、田口 学<sup>2</sup>、竹下 章<sup>2</sup>、竹内靖博<sup>2</sup>、井下尚子<sup>3</sup>、大橋健一<sup>3</sup>、佐野壽昭<sup>4</sup>

虎の門病院内分泌センター間脳下垂体外科<sup>1</sup>、内分泌代謝科<sup>2</sup>、病理部<sup>3</sup>  
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学<sup>4</sup>

症例は 59 歳男性。複視を主訴に精査し下垂体部腫瘍が診断された。前医にて 2 度経鼻的摘出術が行われたが、易出血性の腫瘍で、いずれも部分摘出に止まった。術後症状は改善傾向となり、病理診断は下垂体腺腫であったため外来経過観察となった。しかしながらその後再度症状が悪化し、MRI でも腫瘍の増大が認められたため当科紹介となった。既往歴としては高血圧、甲状腺癌、胆石の治療歴があった。当科初診時には両耳側半盲、左動眼神経麻痺、両側外転神経麻痺、右三叉神経第三枝領域の痺れ等の症状を呈していた。MRI では下垂体部にガドリニウムで不均一に造影される腫瘍を認め、蝶形骨洞内及び両側海綿静脈洞への浸潤を伴っていた。また後方では一部斜台の骨を破壊し進展していた。また脳血管造影では外頸動脈の分枝を流入血管とする腫瘍濃染像が認められた。前医での手術所見と当院での血管造影検査所見から術中の大量出血が予想されたため、予め腫瘍塞栓術を行ったうえで経鼻的摘出術を施行した。腫瘍の性状は硬く、易出血性であり、摘出は困難であった。術中迅速病理診断では、やはり下垂体腺腫を疑う所見とのことであったため、可及的に摘出を行い手術終了とした。術後動眼神経麻痺、三叉神経障害、視障害は改善した。その後残存腫瘍に対して放射線照射を行い、経過良好にて自宅退院となった。永久組織標本での病理所見では、細い fibrous stroma の介在する腫瘍が胞巣状・索状に増殖しており、一見下垂体腺腫様であった。しかしながら一部に濾胞構造が認められ、免疫組織染色ではサイログロブリンおよび TTF1 で陽性所見を呈したため、甲状腺濾胞癌からの転移性下垂体腫瘍と診断した。転移性下垂体腫瘍の原発巣としては乳癌、肺癌が多く、甲状腺癌からの転移は比較的頻度が低い。画像所見、病理組織所見を供覧し、文献的考察を加えて報告する。

## 20 夜間に経静脈的持続ブドウ糖投与を要した多発性インスリノーマの一例

戎野沙織<sup>1</sup>、大和田里奈<sup>1</sup>、肥塚直美<sup>1</sup>、羽鳥 隆<sup>2</sup>、古川 徹<sup>3</sup>、西川俊郎<sup>4</sup>、磯崎 収<sup>1</sup>、高野加寿恵<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京女子医科大学内分泌疾患総合医療センター内科、<sup>2</sup>同消化器病センター外科、

<sup>3</sup>同国際統合医科学 Institute、<sup>4</sup>同病院病理科

【症例】43 歳女性。40 歳より 3 ヶ月に 1 度、空腹時に会話が出来なくなると言うエピソードを繰り返していた。41 歳時に癲癇を疑われ抗痙攣薬を開始されたが改善せず、42 歳より意識消失が頻回におこり、その際に初めて低血糖を指摘された。43 歳、低血糖の精査で前医へ入院し、空腹時血糖 14mg/dl、インスリン 5.0  $\mu$ U/ml (Fajans 指数 0.36) で、抗インスリン抗体陰性、拮抗ホルモンに異常なくインスリノーマを疑われた。CT では局在不明であり当科に紹介入院した。ダイナミック CT で膵体尾部に動脈相で濃染される径 10mm と 5mm の腫瘍を、超音波内視鏡でも同部位に病変を認めた。夜間の低血糖予防のため 10%ブドウ糖液の持続投与を行い、消化器外科へ転科。術中エコーでも病変を 2 個確認し、主膵管に近接していたため、脾温存膵体尾部切除術を施行され、術直後より速やかな血糖の上昇を認めた。摘出標本の肉眼的所見では、弾性軟、境界明瞭な黄色調の球形腫瘍と、近傍にやや色調の異なる腫瘍を認めた。病理所見では膵ランゲルハンス島が multifocal に認められ、Grimelius(+), ChromograninA(+), Synaptophysin(+), NSE(+), insulin(+), glucagons(-), somatostatin(-), PP(-), gastrin(-), serotonin(-)であった。悪性を示唆する所見は認めず、インスリノーマと診断。【考察】インスリノーマの 90%は孤発性であるが、MEN の場合は多発性であることが多いとされている。本症例は現時点では MEN の可能性は低いと考えられるが、インスリノーマ術後 10 年後に MEN と診断された報告例もあることから、術後も長期間にわたって全身の経過観察を行うことが重要であると考えられた。

## 21 GHRH 産生膵腫瘍を伴った多発性内分泌腺腫瘍(MEN) 1 型

石崎 晃、杉原 仁、加納稔子、田村秀樹、石井新哉、岡島史宜、中島 泰、谷村恭子、田尻 孝<sup>1)</sup>、清水一雄<sup>2)</sup>、内藤善哉<sup>3)</sup>、芝崎 保<sup>4)</sup>、片上秀喜<sup>5)</sup>、及川眞一  
日本医科大学第三内科、第一外科<sup>1)</sup>、第二外科<sup>2)</sup>、病理学第二<sup>3)</sup>、生理学第二<sup>4)</sup>、  
宮崎大学医学部第三内科<sup>5)</sup>

症例は 31 歳、男性。近医で尿路結石と診断された際に高カルシウム血症、PTH の高値から副甲状腺機能亢進症が疑われ当科紹介入院となった。母は 52 歳で大腿骨頸部骨折、妹は MEN1 型。身長 176.5 cm、体重 74 kg、前頸部に結節を触れる以外は身体所見には異常なし。頸部 CT 及びエコーで甲状腺右下極背側に位置する副甲状腺腫大を認め、同部位に<sup>99m</sup>Tc-MIBI シンチの取り込みがあり副甲状腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症と診断した。腹部 CT で膵尾部に 2 cm × 2.2 cm 大の血流豊富な腫瘍を認めたが、検査によりガストリノーマ、インスリノーマは否定的であった。先端巨大症の身体所見はなかったが、IGF-I 600 ng/ml と高値を示し、75g ブドウ糖負荷試験で GH は 1.0 ng/ml 以下に抑制されなかった。MRI で下垂体はび慢性に腫大していたが、腺腫は確認されなかった。血中 GHRH を測定したところ、861.2pg/ml と高値であり、GHRH 産生膵腫瘍が疑われた。手術により摘出された副甲状腺は 3 腺共に結節状の過形成であった。膵腫瘍は well-differentiated endocrine tumor で、腫瘍内には GHRH 以外インスリン、pancreatic polypeptide、グルカゴン陽性細胞を認めた。膵腫瘍摘出後、血中 GHRH 21 pg/ml、IGF-I 230 ng/ml と正常化し、下垂体の腫大も減少した。以上より GHRH 産生膵腫瘍を伴った多発性内分泌腺腫瘍 1 型と診断した。

## 22 A 型慢性胃炎における内分泌細胞の変動の病理学的検討

坂下千明<sup>1)</sup>、岩渕三哉<sup>1)</sup>、渡辺 徹<sup>1)</sup>、近藤 眸<sup>1)</sup>、落合剛史<sup>1)</sup>、片上秀喜<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 新潟大学医学部保健学科臨床生体情報学講座

<sup>2)</sup> 宮崎大学医学部第 3 内科学

目的：A 型慢性胃炎における内分泌細胞の変動と萎縮胃底腺粘膜領域に発生したカルチノイド(CD)の特徴を明らかにする。材料と方法：材料は A 型慢性胃炎 4 例の切除胃である。ghrelin(Ghr)、gastrin(Gas)等のホルモン 12 種、chromogranin A、vesicular monoamine transporter-2(VMAT-2)を免疫染色した。結果：A 型慢性胃炎では VMAT-2 と Ghr 細胞は胃底腺粘膜(腸上皮化生無)に最も多く、幽門腺粘膜(同)には Gas 細胞が増加していた。症例 1 の胃底腺粘膜(同)では腺管内に VMAT-2 と Ghr 細胞過形成が、症例 2 では Ghr > VMAT-2 細胞過形成があり、ともに腺管外の内分泌細胞結節性過形成は疎らで小さく、Ghr > VMAT-2 細胞主体であった。症例 3 と 4 の胃底腺粘膜(同)では腺管内の内分泌細胞過形成はなく、腺管外の内分泌細胞結節性過形成は密で多く、VMAT-2 陽性結節が多く、Ghr 陽性結節や Ghr 細胞主体の結節は少なかった。4 例にみられた CD と CD 疑い結節では、VMAT-2(+)/Ghr(-)が多かったが、VMAT-2(+)/Ghr(+)もみられた。VMAT-2 と Ghr 細胞以外の内分泌細胞は、過形成や CD 形成への関与は無いか稀であった。まとめ：A 型慢性胃炎では VMAT-2 と Ghr 細胞は胃底腺粘膜(同)に最も多かった。A 型慢性胃炎の萎縮胃底腺粘膜領域の内分泌細胞過形成と CD 形成には VMAT-2 細胞(いわゆる ECL 細胞を含む)だけでなく、Ghr 細胞も関与していた。CD 形成に至る主体は VMAT-2(+)/Ghr(-)細胞であったが、VMAT-2(+)/Ghr(+)CD もみられた。

## 23 膵内分泌腫瘍の病理学的検討

落合剛史、岩渕三哉、渡辺 徹、坂下千明、近藤 眸  
新潟大学医学部保健学科臨床生体情報学講座

背景と目的：膵内分泌腫瘍のWHO分類(本邦膵癌取り扱い規約も引用)は高分化内分泌腫瘍(良性群、良悪性不明群)、高分化内分泌癌、低分化内分泌癌に分類される。本分類の組織分類としての問題点は、進行度と組織所見との組合せであること、そのために同一組織像の腫瘍が、進行度である局所浸潤と転移の有無により高分化内分泌腫瘍と高分化内分泌癌に分類されてしまうことである。膵内分泌腫瘍の悪性度判定に有用な組織所見、内分泌マーカー・ホルモンを明らかにすることにより、悪性度を考慮した組織分類の可能性を検討した。

材料と方法：外科的切除の膵内分泌腫瘍 22 個を用いて、腫瘍進行度と組織所見、内分泌マーカー、ホルモン、Ki-67、p53 蛋白の免疫染色を検討した。

結果：(1)転移(-)周囲浸潤(-)群、転移(-)周囲浸潤(+)群、転移(+)群の検討および(2)小型核・中型核・大型核腫瘍群における転移(-)周囲浸潤(-)群、転移(+)/周囲浸潤(+)群の検討から、膵内分泌腫瘍の悪性度判定には、腫瘍細胞核の大きさや異型度、核分裂頻度、腫瘍壊死、Ki-67 陽性細胞率、p53 蛋白過剰発現、脈管侵襲と神経浸潤の組合せが有用な指標であると考えられた。内分泌マーカーとホルモン染色は悪性度判定での有用性は低かった。

結論：膵内分泌腫瘍では、上記の組織項目を組合せることにより、転移や周囲浸潤の明らかでない腫瘍や小型腫瘍であっても悪性度を推測することが可能であると考えられた。膵内分泌腫瘍においても、悪性度を考慮した組織所見に基づく組織分類の適用が望まれた。

## 24 原発性副甲状腺機能亢進症を呈した副甲状腺癌の一症例

萩原英恵<sup>1)</sup>、臼井 健<sup>1)</sup>、小泉三輝<sup>1)</sup>、瀬田公一<sup>2)</sup>、森 栄作<sup>1)</sup>、都留常久<sup>1)</sup>、木村 崇<sup>1)</sup>、  
田上哲也<sup>1)</sup>、島津 章<sup>1)</sup>、成瀬光栄<sup>1)</sup>、稲岡孝敏<sup>3)</sup>、高北晋一<sup>3)</sup>、南口早智子<sup>4)</sup>

国立病院機構京都医療センター

内分泌代謝科<sup>1)</sup>、腎臓内科<sup>2)</sup>、耳鼻科<sup>3)</sup>、研究検査科<sup>4)</sup>

副甲状腺癌は希な疾患であり確定診断も困難な場合が多い。今回我々は原発性副甲状腺機能亢進症を呈した副甲状腺癌と考えられる1例を経験したので報告する。

症例は56歳女性。2006年4月頭痛、嘔気を自覚し当院を受診。右側頸部に硬い腫瘍を触知し、高Ca血症(Ca 13.5mg/dl)を認めたため精査加療目的に入院。入院時、意識清明で腎機能障害は認めなかった。高Ca血症に対して輸液、利尿剤、エルカトニン、アレンドロン酸ナトリウムにて治療を開始した。PTH intact 357.0 pg/ml、PTHrp-intact <1.1 pmol/lであった。エコーで甲状腺右葉に接して径約40mmの腫瘍を認めた。頸部CTにて甲状腺右葉に接して腫瘍を認め、MIBIシンチでは同部位に一致して集積を認めた。吸引細胞診では、副甲状腺細胞成分を認め、穿刺液中のPTH intactは659000 pg/mlと高値を示した。細胞診では悪性を疑わせる所見はなかった。しかし副甲状腺腫瘍のサイズが大きいこと、画像にて腫瘍内に壊死像を認めたことから副甲状腺癌の可能性を考え全身検索を行ったが、遠隔転移を示唆する所見は認めなかった。総合的に副甲状腺癌も否定できないと考え、副甲状腺腫瘍摘出術、甲状腺右葉切除術及び右頸部リンパ節郭清術を施行した。摘出された腫瘍は5.2 cm × 3.4 cm × 2.4 cmであった。病理診断では、細胞異型、核分裂像が目立たず、MIB-1 indexは1%以下であったが、甲状腺への浸潤を認めていることから、副甲状腺癌と診断した。病期分類は、T4N0M0であった。術後は血清Ca 9.5 mg/dl、PTH intact 16 pg/mlと改善した。なお本症例において末梢血および腫瘍組織におけるHRPT2遺伝子の解析を行ったが変異を認めなかった。以上、貴重な症例と考えたので報告する。



## 25 副甲状腺癌の臨床経験と病理学的検討

赤須東樹、五十嵐健人、石川久美、清水一雄  
日本医科大学外科学講座・内分泌外科

[背景]副甲状腺癌の発生頻度は10万人に1人と稀で、術後病理で診断困難なことも多い。

[目的]副甲状腺癌の臨床経験から病理学的特徴を検討すること。

[症例]34歳、女性。33歳時、局在性の明瞭な原発性副甲状腺機能亢進症に対し副甲状腺腫瘍を切除したところ、術後病理でParathyroid adenoma with malignant potential。即ち腺腫ともとれる細胞像であるが、一部腫瘍胞巣が被膜を越え正常副甲状腺に浸潤していた。1年後、血中カルシウム・PTH値の再上昇と画像所見から同部位での再発を疑い、再手術施行。手術前には体表から硬く触知される胸鎖乳突筋内のもも含め多発性の腫瘍が認められ明らかに悪性。左胸鎖乳突筋内の腫瘍に対する術中迅速病理診断でmetastatic parathyroid tumorの診断を得、甲状腺左葉、左上副甲状腺とともに周囲の腫瘍、左胸鎖乳突筋内の腫瘍を切除した。

[病理所見]初回切除標本では被膜浸潤やリンパ管侵襲の可能性のある所見で、MIB-1染色陽性細胞は多いところで高倍視野100個、少ないところで高倍視野10個程度であった。二回目の切除標本では、胸鎖乳突筋内腫瘍に、前回の腫瘍構成細胞の一部に類似の胞体に好酸性顆粒を有する細胞のびまん性増生を認め周辺横紋筋との間に被膜様線維増生、腫瘍の間質浸潤を認めた。一塊にして提出した腫瘍でも周囲横紋筋を圧排増生する繊維性被膜に覆われた腫瘍胞巣が認められた。腫瘍細胞は好酸性、核は類円形、比較的高率に分裂像が認められた。筋層内転移巣ではMIB-1 index 30-40%、p53陽性。これに対し既存の副甲状腺ではp53陰性であった。

[考察]再発防止、早期の局所補助療法開始のためにも副甲状腺癌の病理形態的特徴が、より明確にされる必要があると思われる。

## 26 癌抑制因子パラフィブロミンはSV40 large T抗原存在下では細胞増殖促進に働く

岩田武男、水澤典子、竹谷 豊、板倉光夫、吉本勝彦  
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子薬理学  
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床栄養学  
徳島大学ゲノム機能研究センター遺伝情報分野

【背景・目的】「副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群」3家系で、その原因遺伝子HRPT2の胚細胞変異(518-521del、62-64del、39delC)を認めた。1家系の副甲状腺腫瘍の2例で70-73delと95-102delの体細胞変異を認めたことからHRPT2がコードするパラフィブロミンは副甲状腺の癌抑制蛋白質としての作用を有していると考えられる。そこでパラフィブロミンの細胞増殖抑制能を解析する目的で、パラフィブロミンの過剰発現が細胞増殖に及ぼす効果を調べたところ、SV40 large T抗原発現細胞株にパラフィブロミンを過剰発現させると逆に細胞増殖が促進されることがわかった。そこでパラフィブロミンとSV40 large T抗原との相互作用を検討した。

【方法】パラフィブロミンの過剰発現の細胞増殖に与える影響を4種類の細胞株を用いて検討した。またパラフィブロミンとSV40 large T抗原の相互作用を免疫沈降法-ウエスタンブロッティング法により検討した。

【結果】パラフィブロミンの過剰発現は正常細胞株で細胞増殖を抑制したが、SV40 large T抗原発現細胞株では逆に細胞増殖を促進した。パラフィブロミンとSV40 large T抗原の相互作用を*in vivo*、*in vitro*の実験系でそれぞれ確認し、それぞれの相互作用に必要な部位を同定した。また細胞周期解析によりパラフィブロミンの過剰発現はSV40 large T抗原発現細胞株でS期、M2期の細胞の割合を上昇させることがわかった。

【考察】副甲状腺腫瘍でHRPT2遺伝子の不活化が認められることから、パラフィブロミンは癌抑制蛋白質として作用していると考えられるが、SV40 large T抗原と相互作用することにより細胞増殖を促進する癌蛋白質としての機能を有している可能性がある。

## 27 甲状腺ランゲルハンス組織球症の一例

山下裕人

野口病院研究検査科

患者は当院初診時 40 歳代の女性。2 年前に他院にて甲状腺機能低下症とされ通院治療をうけたが約 1 年で通院治療を停止した。通院停止後約 1 年で前頸部腫脹が増大したため通院再開し、当院へ紹介された。当院初診時の echo 検査で diffuse goiter と lymph node swelling がみいだされ、細胞診の診断は甲状腺悪性リンパ腫であった。診断確定のため甲状腺の一部が切除された。切除組織の病理検査では HE 染色のみでは malignant lymphoma が考えられたが免疫染色で CD 3-, CD 20-, CD 79a- でありまた flow cytometer でも light chain の発現に restriction はなく (L/K=15.7/18 in CD45-1 gate, CD 45-2 gate not done, 16.3/16.1 in FSC-H1 gate, 4.1/5.4 in FSH-H2 gate) CD2, CD3, CD5, CD7 等の欠失も認められず、さらに CD2, CD56 も高値ではなかった。flow の data をみなおすと CD 11C が高値であることに気づいた (21.7% in CD 45-1 gate, 24.0% in FSC-H-1 gate, 67.9% in FSC-H-2 gate)。そこで増殖している細胞はリンパ球ではなく conventional or classical dendric cell ではないかと考え S-100, CD1a, CD207/langerin で追加免疫染色をおこなったところ、いずれも陽性であり Langerhans cell histiocytosis と診断した。追加治療なしで follow-up しているが、術後 9 ヶ月目の現在、甲状腺の腫大はない。

## 28 甲状腺癌の RET 遺伝子増幅は悪性度と遺伝子不安定性に關する

中島正洋<sup>1</sup>、高村 昇<sup>2</sup>、Serik Meirmanov<sup>1</sup>、Vladimir Saenko<sup>3</sup>、難波裕幸<sup>3</sup>、鈴木啓司<sup>4</sup>、伊東正博<sup>5</sup>、関根一郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・原研試料室、<sup>2</sup>同・公衆衛生、<sup>3</sup>同・原研細胞、

<sup>4</sup>同・放射線生物、<sup>5</sup>国立病院機構長崎医療センター病理

目的：癌原遺伝子の増幅は種々の固形癌でみられ、予後不良と相関し、遺伝子不安定性に起因することが示唆されている。我々は放射線誘発甲状腺癌に RET 遺伝子増幅の存在を報告した。本研究では RET 遺伝子増幅と甲状腺癌の悪性度および遺伝子不安定性との相関を検討する。方法：濾胞腺腫 (FA) 5 例、乳頭癌 (PC) 15 例、未分化癌 (AC) 7 例のパラフィン切片にて、RET 遺伝子および 10 番染色体セントロメア (CEP10) に対する二重標識間期 FISH を試行した。遺伝子不安定性は、DNA 損傷修復関連分子で二重鎖切断部を認識し集簇する蛋白である 53BP1 の蛍光免疫染色発現により評価し、さらにリン酸化 ATM (pATM) と p53 の発現と比較検討した。結果：FISH により PC3 例 (20%) と AC7 例全てに RET 遺伝子増幅を認めた。FA は全例陰性。その陽性細胞頻度は PC で約 5%、AC で 10~30%程度であり、heterogeneity が示唆された。p53 過剰発現は AC3 例で認め、全例で陽性細胞頻度は 30%と高率であった。PC の陽性例は全て pT4N1M0 であり、1 例は低分化癌であった。陰性 12 例は全て pT1N0M0 かつ高分化癌であった。53BP1 発現は、FA で少数の大型のフォーカスとして観られ、pATM と共局在した。PC と AC、特に高悪性度群で、53BP1 発現は多数の小型のフォーカスとして観られ、pATM と共局在しなかった。考察と結語：RET 遺伝子増幅は高悪性度甲状腺癌に認めた。53BP1 フォーカス形成は遺伝子不安定性の存在を意味し、甲状腺腫瘍では早期から誘導され悪性度の進行とともに増大する。pATM との共局在の有無は、FA での DNA 損傷修復機構の活性化と高悪性度群での修復機構の異常を示唆する。甲状腺癌化過程において、遺伝子不安定性は悪性度の進行とともに増大し、RET 遺伝子増幅に關するものと推察される。

## 29 骨芽細胞とヒト骨髄脂肪組織の細胞間相互作用は骨髄のホメオスタシスに關与する

内橋和芳<sup>1, 2)</sup>、青木茂久<sup>1)</sup>、米満伸久<sup>3)</sup>、杉原 甫<sup>4)</sup>、戸田修二<sup>1)</sup>  
佐賀大学医学部病因病態科学講座病態病理学<sup>1)</sup>、佐賀大学医学部整形外科<sup>2)</sup>、  
佐世保中央病院病理<sup>3)</sup>、国際医療福祉大学病理学<sup>4)</sup>

【目的】骨髄は骨組織、脂肪組織、造血組織を含む複合組織である。骨組織と脂肪組織は骨髄内で隣接して存在し、加齢に伴い骨梁減少と脂肪化が進行する。脂肪細胞と骨芽細胞はともに間葉系幹細胞を起源としており、この間葉系幹細胞が骨髄の恒常性維持に關与していると推測される。我々はコラーゲンゲル三次元混合培養系で骨髄モデルを作成し、ヒト骨髄脂肪組織片と骨芽細胞の細胞間相互作用を検討した。【方法】混合培養系は三層構造で作製した。まず、ヒト大腿骨より採取した骨髄脂肪組織片を1.5 ml のI型コラーゲンゲルに包埋した(脂肪組織片層)。その上に、0.5 ml のゲルを重層化した(無細胞層)。更に、無細胞層上に100万個の骨芽細胞(MC3T3-E1)を1 ml のゲルに包埋し重層化した(骨芽細胞層)。コントロールは、脂肪組織片のみ、あるいは骨芽細胞のみの単独培養である。培養1、3週後に固定し、脂肪組織片の形態学的変化を組織化学、免疫組織化学とモルホメトリーで、増殖能を24時間ウリジン(BrdU)の標識で解析した。【結果】混合培養では、骨髄脂肪組織片の単独培養に比較して、骨髄脂肪組織片に新生する紡錘形細胞が減少した。これらの紡錘形細胞はCD105、CD44、c-kit陽性、CD45陰性の間葉系幹細胞の性格を示し、一部はOil red O染色陽性の脂肪滴がみられ、前脂肪細胞様であった。また、脂肪組織片に含まれる白血球系前駆細胞のBrdU取り込みが低下した。一方、骨芽細胞単独培養に比較して、混合培養系では骨芽細胞のBrdU取り込みが低下した。【結論】この結果は、骨芽細胞がパラクライン機構により骨髄脂肪組織からの間葉系幹細胞の新生と造血細胞の増殖を抑制すること、また一方で、骨髄脂肪組織が骨芽細胞の増殖を抑制することを示唆している。即ち、骨芽細胞—脂肪組織相互作用が、骨髄の恒常性維持に重要と考えられる。

## 30 サンドスタチン投与によるGH産生腺腫の肉眼的、及び組織的変化の検討

池田秀敏  
大原医療センター脳腫瘍外科

「はじめに」成長ホルモン産生腺腫に対するサンドスタチン療法は成長ホルモンの分泌を抑えることによりアクロメガリーの症状を改善する。しかし、腺腫に及ぼす形態学的効果に関しては未だ不明と言わざるを得ない。サンドスタチン療法が腺腫細胞に如何なる効果・作用を及ぼすのか、macroscopic およびmicroscopic に検討した。

「対象」手術直前までサンドスタチン療法を行った成長ホルモン産生腫瘍2例を対象として薬物療法が施行された経歴のない成長ホルモン産生腺腫11例との検討を行った。

「方法」サンドスタチン投与の有無で腫瘍性状の違いの有無を手術所見で検討した。また、手術所見で違いの認められた領域を中心として組織学的検討を行った。特に、腺腫細胞のサイズ、腺腫の構築、及び、腺腫の硬さに影響を及ぼす線維化の程度に注目し、サンドスタチン療法の有無で相異が見られるか否か検討した。画像解析は、Mac SCOPE v2.55を用いて行った。

「結果」サンドスタチン療法を行った2例とも腺腫サイズの縮小は得られていなかった。マクロ的には、腺腫の中心部が通常の成長ホルモン産生腺腫の硬さであったのに対し、正常下垂体の境界部の腺腫、及び海綿静脈洞に浸潤した腺腫の辺縁では膜様に厚く一塊として摘出可能な硬度であった(ビデオ供覧)。このような所見は、サンドスタチン療法を行っていない腺腫では見られない所見であった。組織学的には、サンドスタチン投与の腺腫細胞のC/N比はコントロールに比べ有意に(p=0.029)小さくなっていた。腺腫硬度の違い領域を比較すると、硬度が増し膜様になった部分では、reticulin networkが発達し、腺腫細胞個々の周囲を取り巻くように発達した線維化があり、またcollagen fiberの増加も見られた。

「結語」サンドスタチンの作用として、腺腫細胞体の縮小と共に、腺腫内に既存の下垂体組織内ないしは周囲組織のreticulin fiberを増加させ、腺腫の線維化を促進する作用があると考えられた。

## 31 下垂体 GH 産生腺腫におけるソマトスタチンレセプター (SSTRs) の検出と Octreotide による治療効果についての分子病理学的検討

竹井麻生<sup>1),2)</sup>、梶谷華子<sup>1)</sup>、江頭 登<sup>1)</sup>、鈴木雅規<sup>2)</sup>、石井雄道<sup>2)</sup>、田原重志<sup>2)</sup>、竹腰 進<sup>1)</sup>、寺本 明<sup>2)</sup>、長村義之<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東海大学医学部基盤診療学系病理診断学

<sup>2)</sup>日本医科大学脳神経外科

下垂体 GH 産生腺腫におけるソマトスタチンレセプターの発現は、ソマトスタチンアナログを用いた下垂体腫瘍に対する内科的治療と関連して注目されており、多数の研究がなされている。今回われわれは、GH 産生腺腫の術前にソマトスタチンアナログの一つである Octreotide の負荷試験を施行し、GH 値の抑制効果と摘出病理組織におけるソマトスタチンレセプター (SSTR) の発現に関連性が存在するか、分子病理学的に検討した。Octreotide 負荷試験では、GH の底値が前値の 10%未満に抑制される症例を高感受性群、10%以上 50%未満を中等度感受性群、それ以上を低感受性群と分類した。

免疫組織化学的に最も検出が容易である SSTR2A における検討では、強陽性症例の 67%で、Octreotide 高感受性を示し、陽性細胞の割合が少ない症例では、全例で低感受性を示した。また、Real time RT-PCR を用いて mRNA レベルでの検討が可能であった症例では、SSTR2 の発現が少ない症例に、Octreotide 低感受性症例が多く認められた。

これらの結果より、GH 産生下垂体腺腫における SSTR2 の発現と、Octreotide による GH 抑制効果との間には関連性があることが示唆された。さらに、他のソマトスタチンレセプターサブタイプの中でも、とクラスター分類において SSTR2 と近似性がある SSTR5 と SSTR3 においても同様の検討を行い、ここに発表する。

## 32 Octreotide による GH 産生下垂体腺腫の縮小機構

林 菜子<sup>1)</sup>、高野幸路<sup>1)</sup>、林 周兵<sup>1)</sup>、高野順子、山田正三<sup>2)</sup>、寺本 明<sup>3)</sup>、藤田敏郎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学腎臓・内分泌内科、<sup>2)</sup>虎の門病院脳神経外科、<sup>3)</sup>日本医科大学脳神経外科

octreotide による GH 産生下垂体腺腫の縮小機構について、これまで octreotide は G 蛋白質、PP2A を介して p70 S6 kinase 活性し、個々の細胞縮小に作用することを報告してきた。今回細胞縮小の機構について、p70 S6 kinase の上流に存在する mTOR への octreotide の作用を検討した。GH 産生下垂体腺腫の初代培養細胞を用いて電子顕微鏡による観察およびウエスタンブロッティングを行った結果、mTOR は細胞縮小に関与するものの octreotide の作用点ではなく、octreotide は百日咳毒素感受性 G 蛋白質と PP2A を介して p70 S6 kinase 活性を抑制し細胞縮小に働くと考えられた。次に octreotide による細胞増殖抑制の機構について検討を行った。初代培養した下垂体腺腫細胞に臨床用量の octreotide を投与し MIB-1 index を測定したところ octreotide 投与群では対照群と比較し優位に MIB-1 index の減少を認めた。この機構について G0 期から G1 への移行に重要なサイクリン C の発現量を検討したところ octreotide 群のサイクリン C 発現量は対照群と比較して減少しており octreotide によりサイクリン C の発現が抑制されると考えられた。octreotide からサイクリン C に至る経路として ERK1/2 の関与を考え検討したが ERK1/2 活性の変化は認めなかった。以上の結果より octreotide はサイクリン C の発現を抑制することで細胞増殖抑制に働くこと、そのシグナル伝達経路には ERK1/2 は関与しないことを確認した。

### 33 GH 産生下垂体腺腫における VEGF 発現について—術前治療群と非治療群との比較—

黒崎雅道、渡辺高志 鳥取大学医学部脳神経外科  
阿部琢巳 昭和大学医学部脳神経外科  
Dieter K. Luedecke ハンブルク大学医学部脳神経外科  
Wolfgang Saeger マリエン病院病理

【目的】血管新生は腫瘍増殖に必須であり、Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)の血管新生に対する関与は良く知られている。今回われわれは GH 産生下垂体腺腫における VEGF の発現について免疫組織学的に調べ、術前に Octreotide あるいは Dopamine agonist による治療を行った群と非治療群とで比較検討した。【対象と方法】GH 産生下垂体腺腫 56 症例を対象とし、術前治療として Octreotide を使用したものを A 群、Dopamine agonist を使用したものを B 群、どちらも使用していない control を C 群とした。経蝶形骨洞手術にて摘出した腫瘍をホルマリン固定した後、パラフィン切片を作製し、抗 VEGF 抗体を用いて免疫染色を行い、染色程度により、陰性(-)、弱陽性(+)、陽性(++)、強陽性(+++)に分類した。なお術前治療群についてはMRIによる腫瘍径の変化と血中GHおよびIGF-1濃度の変化を調べた。

【結果】56 例すべてにおいて VEGF の発現を認めたが、その染色程度は様々であった。A 群では(+ )25 例(75.8%)、(++ )6 例(18.2%)、(+++)2 例(6.0%)、B 群ではそれぞれ、6 例(54.5%)、4 例(36.4%)、1 例(9.1%)で、C 群では各々、3 例(25.0%)、8 例(66.7%)、1 例(8.3%)であった。すなわち術前治療群においては VEGF の染色強度は減少する傾向がみられた。特に Octreotide 治療群のなかで、腫瘍径の減少を認めた 10 例ではすべて弱陽性例であった。なお、遺体から摘出した正常下垂体 3 例の VEGF 発現はすべて強陽性であった。【結語】GH 産生下垂体腺腫の術前治療(特に octreotide 群)により、VEGF の down-regulation が示唆された。

### 34 GH 産生下垂体腺腫におけるオクトレオチドによる GH の低下率に関与する因子の解析： 増殖能との相関

松野 彰<sup>1</sup>、水谷晃子<sup>2</sup>、中島美智<sup>1</sup>、高野幸路<sup>3</sup>、田原重志<sup>4</sup>、寺本 明<sup>4</sup>、長村義之<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 帝京大学ちば総合医療センター脳神経外科

<sup>2</sup> 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

<sup>3</sup> 東京大学医学部腎臓内分泌内科

<sup>4</sup> 日本医科大学脳神経外科

<sup>5</sup> 東海大学医学部基盤診療学系病理学

オクトレオチドは活動性の先端巨大症患者の薬物療法として頻用されるがその効果は症例によって異なる。そこでオクトレオチド負荷試験における GH の低下率に関与する因子について解析を行った。対象は GH 産生下垂体腺腫 15 例であり、オクトレオチド負荷試験やプロモクリプチン負荷試験における GH の低下率、GHRH 負荷試験における GH の上昇率、増殖能(Ki-67 staining index)、GHRH receptor の Gs $\alpha$  mutation の有無について検討を行った。その結果、増殖能(Ki-67 staining index)は、オクトレオチド負荷試験における GH の低下率と逆相関の関係である、つまり増殖能の高い腺腫ほどオクトレオチドで GH が低下しにくいことが明らかとなった。Ki-67 staining index は、GHRH やプロモクリプチン負荷試験での GH の増減とは相関しなかった。Gs $\alpha$  mutation は 15 例中 6 例で認められたが、オクトレオチド負荷試験やプロモクリプチン負荷試験における GH の低下率、GHRH 負荷試験における GH の上昇率、増殖能(Ki-67 staining index)とは相関しなかった。これまで腺腫自身が微量でも GHRH を産生することが知られており、その産生が増殖能と関連するという報告がある。これらの結果より、オクトレオチド負荷試験における GH の低下率は腺腫の増殖能、ひいては腺腫自身が産生する GHRH と関係することが明らかとなった。従って GHRH の産生が多いものすなわち増殖能が高い腺腫ではオクトレオチドの効果は不十分となる可能性が予想される。