

# 間脳・下垂体レビュー 2021

編者 有田和徳

Silex Press LLC.

# 序

『間脳・下垂体レビュー（2021年版）』をおとどけするにあたって、ご挨拶を申し上げます。

このレビューは2016年から2020年7月までに公開された間脳・下垂体疾患関係の英文論文のなかから、特に重要だと思われる244本を編者がピックアップして、30秒で読めるようコンパクトに解説したものです。記事にするにあたっては、原文に記載されている客観的事実は曲げることなく、また著者らの意図もできるだけ反映させるように配慮しています。しかし、翻訳ではなく解説ですから、長く間脳・下垂体疾患に携わってきた編者、執筆者、監修者が、当該論文をどのように読み、臨床的な意義を求めたかというオピニオンが投影されています。そのような意味で、本レビューは読者自身に当該論文を手にとって読んでいただくためのガイドとして書かれていることをご理解ください。

臨床・教育・管理業務などと臨床医の仕事はますます増えており、特に診療の第一線を支える若い臨床医がじっくりと論文を読んだり書いたりする時間は失われつつあります。そのような多忙な皆さんにこそ、本レビューを一読していただき、この領域の進歩に触れ、診療や研究の一助としていただければ幸いです。

今から25年ほど前に、退官直前であった師匠・魚住徹先生（広島大学名誉教授）から、「さかのぼる25年以上、自分が心血を注いできた下垂体外科の現況について、広島大学の経験に即して、患者さんの息づかいが聞こえるような、てらいのない素朴な教科書（monograph）として記録するよう」命じられました。一気には進められないので、各疾患毎に長期成績をまとめていこうと考え、先端巨大症の手術後長期予後などを報告していましたが、2005年から自分が教授として鹿児島大学に赴任して以降は継続できなくなりました。

広島大学にはその後、富永篤君、木下康之君など優れた後継者たちが登場し、新しい境地を切り拓いています。鹿児島大学でも藤尾信吾君が九州では随一の下垂体疾患センターを立ち上げ、年間60例の手術を行うようになりました。

鹿児島大学を退官して、改めて魚住先生の御命令に思いをいたし、さてどうしたものかと考えましたが、広島大学45年間の患者さんの息づかいはもはや遠くなってしまいました。しかし、このレビューの「背景」や「評価」には、はたせなかったmonograph刊行に代わって、魚住先生と私の間脳・下垂体外科への熱意と患者さんへの思いを込めたつもりです。言外の想いを酌んでいただければ幸いです。

最後に、本レビューの発刊にあたっては、無報酬で執筆・監修をいただいた先生方（次ページに一覧掲載しています）、刊行全体のご指導をいただいた後藤編集事務所・後藤博史さん、Silex Press LLC・恩地万里さん、パートナーの恩地いづみ、校正を担当いただいた鹿児島灰文社・森山祥子さんをはじめとして、多くの皆さまに多大なるご支援とご協力を賜りました。心からの感謝を申し上げますとともに、第二弾三弾でのご協力もお願いして、序といたします。

2021年4月30日

編者 有田和徳

鹿児島大学名誉教授（医学部 脳神経外科）  
出水郡医師会立広域医療センター常勤顧問  
今村総合病院診療顧問  
医の知の共有・サイレックスプレス顧問

有田和徳

鹿児島大学名誉教授 医学部 脳神経外科  
出水郡医師会立広域医療センター常勤顧問  
今村総合病院診療顧問

木下康之

広島大学大学院医系科学研究科脳神経外科学 助教・診療講師

藤尾信吾

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経外科学 助教・診療講師

高橋 裕

鹿児島大学病院下垂体疾患センター センター長

黒崎雅道

奈良県立医科大学糖尿病・内分泌内科学 教授

西岡 宏

鳥取大学医学部 脳神経医科学講座 脳神経外科学分野 教授

山崎文之

虎の門病院間脳下垂体外科部長

羽生未佳

広島大学大学院医系科学研究科脳神経外科学 講師・診療准教授

永田雄一

国立病院機構鹿児島医療センター 脳神経外科医長

牧野隆太郎

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学 助教

佐藤雅紀

鹿児島大学脳神経外科

橋元 彩

鹿児島市立病院脳神経外科

原 拓真

鹿児島大学病院

鮫島芳宗

筑波大学医学医療系脳神経外科

鹿児島大学医学部医学科

# 目次

序 iii

執筆者・監修者・コメンテーター一覧 iv

1. 下垂体腫瘍総論 / 病理分類 001
2. 成長ホルモン産生腺腫 025
3. プロラクチン産生腺腫 099
4. ACTH 産生腺腫 125
5. TSH 産生腺腫 159
6. 非機能性下垂体腺腫 168
7. 偶発的下垂体腫瘍（インシデンタローマ） 200
8. 下垂体癌 / 悪性腫瘍の下垂体転移 207
9. 頭蓋咽頭腫 218
10. ラトケ嚢胞 233
11. 下垂体の炎症性疾患 242
12. 下垂体後葉腫瘍 256
13. 手術療法 268
14. 画像診断 323
15. 下垂体機能低下症 333
16. 下垂体卒中 348
17. その他 354

Keyword 索引 366

## 1 疫学

過去の剖検下垂体シリーズ（21,604個の下垂体）を総合すると、下垂体腺腫は、約10%（2,161個）に発見されている。免疫染色では、プロラクチン陽性が最も多い。発見された下垂体腺腫はほとんどが1cm以下の微小腺腫で、大部分の下垂体腺腫は10mmを超えて、症候性とはならないことが推定できる。

一方、臨床例に関しては、欧州の住民ベースの統計では、下垂体腺腫の有病率は約80例/10万人で、その内訳はプロラクチノーマ5~6割、非機能性下垂体腺腫約3割、先端巨大症約1割となっている。最新の『日本脳腫瘍統計第14版（2005~2008年）』では、16,722例の原発性脳腫瘍のなかで下垂体腺腫は17.3%（2,897例）。日本国内の原発性脳腫瘍の患者数を年間2万人と見積もると、下垂体腺腫の発生数は年間約3,500人と推定される。

## 2 下垂体腺腫の発生に関わる遺伝子異常

孤発性下垂体腺腫では、GH産生腺腫の3~5割でGNAS変異、稀にAIP変異が認められる。クッシング病では約4割にUSP8変異が、2割にUSP48変異が、2割にBRAF変異が認められる。家族性下垂体腺腫は稀であるが、MEN1、CDKN1B、AIP、PRKAR1Aの変異が認められる。他の大部分の下垂体腺腫では、原因遺伝子は判明していない。

## 3 2017年WHO-END分類

2017年にWHO内分泌腫瘍組織分類が13年ぶりに改訂され（『WHO-END第4版』）、従来の下垂体腺腫の分類、診断基準が大幅に変更となった。

第3版との主要な違いは下記の通りである。

### ①下垂体細胞の分化系統（lineage）に基づいた分類

従来の産生ホルモンに基づいた名称から、下垂体細胞分化誘導に関わる転写因子（T-PIT, SF-1, PIT-1）やその他の因子（GATA-2, estrogen receptor）の免疫組織学的発現を指標とした腫瘍細胞の分化系統（lineage）に基づいた分類に代わった。

### ②異型下垂体腺腫の放棄とアグレッシブアデノーマの提案

### ③ pituitary-blastoma や null-cell adenoma の再定義など新しい腫瘍概念

### ④後葉系腫瘍の再分類

WHO-END 2017では、下垂体後葉腫瘍はTF1陽性のpituicyteに由来する腫瘍と定義され、4つのカテゴリー（pituicytoma, granular cell tumor, spindle cell oncocytoma, sellar ependymoma）に分類された。

## 4 下垂体神経内分泌腫瘍の提案

下垂体腺腫は時に浸潤的成長、周囲組織の破壊、転移を示し、adenomaという良性腫瘍の範疇には入りきらないことから、2016年の「International Pituitary Pathology Club (Annecy, France)」において、従来の「下垂体腺腫」という呼び方の不適切さが議論され、膵臓や消化管にでき、臨床的な多様性を示す神経内分泌腫瘍（PNET）と同じ名称にすべきという合意がなされ、新たに「下垂体神経内分泌腫瘍（pituitary neuroendocrine tumor, PitNET）」という名称が提案されている。

- 003 『WHO 内分泌腫瘍 2017』における下垂体腫瘍の新分類：臨床病理医はどう対処すべきか
- 005 下垂体腺腫を下垂体神経内分泌腫瘍（pit-NET）と言い換えることに反対する：世界の内分泌医からの抗議
- 007 異型下垂体腺腫の病理診断基準の修正：ドイツ下垂体レジストリーに基づく検討
- 008 異型下垂体腺腫の概念はまだ健在
- 009 異型性下垂体腺腫診断の臨床的意義は乏しい：系統的レビューの結果から
- 011 下垂体ダブルアデノーマの臨床像
- 013 ヨーロッパにおける侵襲性下垂体腺腫と下垂体癌に対する治療：157 例に対するテモゾロミド治療の結果
- 014 Ki-67, PTTG の高発現は下垂体腺腫の再発・再増大を予測する因子である
- 015 自己分泌 IL-6 が下垂体腺腫の老化に関連している
- 016 下垂体腺腫における腫瘍抑制遺伝子のプロモーターメチル化：35 遺伝子の網羅的解析
- 018 Invasion と Proliferation に基づく 5 つのカテゴリー分類で下垂体腺腫の再発を予測できる
- 020 下垂体腺腫におけるミニ染色体維持蛋白 7（MCM7）の発現
- 021 複数の下垂体転写因子が発現している多ホルモン性下垂体腺腫はアグレッシブである
- 023 DNA ミスマッチ修復酵素の低下が下垂体腺腫の増殖を促進する

# 『WHO 内分泌腫瘍 2017』における下垂体腫瘍の新分類：臨床病理医はどう対処すべきか

<b>カテゴリー</b>	下垂体腺腫, 基礎, Pit-1, SF-1, TTF-1, T-pit, WHO2017, 後葉腫瘍, 転写因子, 病理, 米国
<b>論文タイトル</b>	The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary.
<b>Author</b>	Lopes MBS et al.
<b>Affiliation</b>	Departments of Pathology and Neurological Surgery, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA, USA
<b>PubMed</b>	PMID : 28821944
<b>ジャーナル名</b>	Acta Neuropathol.
<b>発行年月</b>	2017 Oct
<b>巻数 (号数) : 開始ページ</b>	134 (4) : 521

**【背景】** 『WHO 内分泌腫瘍第4版 (END) 2017』では、従来の下垂体腺腫の分類、診断基準が大幅に変更となった。本稿は、世界的な下垂体センターであるバージニア大学の病理医 Lopes MBS の手による WHO-END2017 の包括的なレビューであるが、特に臨床病理医はどのようなスタンスで下垂体腺腫にかかわる臨床チームに病理情報をもたらすべきかという観点で書かれている。

**【結論】** 第3版との大きな違いは①下垂体細胞の系統 (lineage) に基づいた分類、②異型下垂体腺腫 (atypical adenoma) の概念の放棄、③ pituitary-blastoma の導入や null-cell adenoma の再定義など新しい腫瘍概念の導入、④後葉系腫瘍の再分類、である。これらは、従来の電顕所見を重視した分類ではなく、下垂体ホルモンや下垂体特異的転写因子 (Pit-1, SF-1, T-pit) などの免疫組織化学に基づいた分類であるため、実用的である。Ki-67 (カットオフ値は設定していない) の評価と腫瘍の周囲組織への浸潤の情報も、個別腫瘍の aggressiveness の予測には重要である。

**【評価】** 本論文は WHO-END2017 のコンパクトかつ包括的なレビューとなっている。また、本論文の著者が下垂体腫瘍の large volume center で下垂体病理に取り組んでいることから、きわめて実用的な観点から書かれているので、下垂体に関わる臨床医が必ず読んでおくべき論文である。同じように優れた下垂体病理医である Inoshita も、最近わかりやすいレビューを発表している (文献1)。本文中では、WHO-CNS2016 で提案され、『WHO-END2017』でも承認された後葉系腫瘍 (TTF-1 陽性腫瘍) の分類についても概説しているが、このテーマに関しては最近、Shibuya らが総説で詳しく著しているので参照されたい (文献2)。また『WHO-END2017』では、従来の異型下垂体腺腫 (atypical adenoma) に代えて、再発しやすい腫瘍として、具体的に①増殖能の高い (Ki-67 高値, カットオフ値は設定していない) 腫瘍、② Sparsely granulated somatotroph adenoma, ③ Lactotroph adenoma in men, ④ Silent corticotroph adenoma, ⑤ Crooke cell adenoma, ⑥ Plurihormonal PIT-1 positive adenoma があげられている。本論文末尾で新分類の臨床利用に関わる問題点として、現在、免疫染色に使用可能な T-pit 抗体が市販されていない、下垂体ホルモンの免疫染色にもいくつかの問題があることをあげている。なお本論文では、従来の下垂体腺腫 (pituitary adenoma) に代わって、下垂体神経内分泌腫瘍 (pituitary neuroendocrine tumor: pitNET) の用語が用いられているが、これは2016年の International Pituitary Pathology Club Meeting (Annecy, France) での議論と合意に基づいている (文献3)。

#### (関連文献)

- 1) Inoshita N, et al. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. Brain Tumor Pathol Apr 35: 51-56, 2018.
- 2) Shibuya M, et al. Welcoming the new WHO classification of pituitary tumors 2017: revolution in TTF-1-positive posterior pituitary tumors. Brain Tumor Pathol 35: 62-70, 2018.
- 3) Asa SL, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET) : an International Pituitary Pathology Club proposal. Endocr Relat Cancer 24: C5-C8, 2017.



## 下垂体腺腫を下垂体神経内分泌腫瘍 (pit-NET) と言い換えることに反対する： 世界の内分泌医からの抗議

<b>カテゴリー</b>	下垂体腺腫, 基礎, 病態, pit-NET, 異型下垂体腺腫, 下垂体癌, 神経内分泌腫瘍, オーストラリア
<b>論文タイトル</b>	A tale of pituitary adenomas: to NET or not to NET : Pituitary Society position statement.
<b>Author</b>	Ho KKY et al.
<b>Affiliation</b>	The Garvan Institute of Medical Research, St. Vincents Hospital, The University of New South Wales, Sydney, Australia
<b>PubMed</b>	PMID : 31571098
<b>ジャーナル名</b>	Pituitary.
<b>発行年月</b>	2019 Dec
<b>巻数 (号数) : 開始ページ</b>	22 (6) : 569

**【背景】** 下垂体腺腫は、必ずしも腺腫 (adenoma) という名前が示すような良性ではなく、浸潤性、転移を示すことがあり、腫瘍死に至ることもある。また、下垂体ホルモン産生細胞は広い意味で神経内分泌細胞に含まれる。したがって、同じような臨床的多様性を示し、膵臓などにできる神経内分泌腫瘍 (NET) と同じ名称にすべきという提案が、2016年の International Pituitary Pathology Club (Annecy, France) で賛成多数で承認され、2017年に報告された (文献 1)。本論文はこの下垂体神経内分泌腫瘍 (pit-NET) という概念に対する反論である。

**【結論】** 反論の要点は、①“腺腫”という言葉は腫瘍の起源 (腺細胞) を明示していたのに、pit-NET の“tumor : 腫瘍”では発生起源細胞を明示していない、②下垂体細胞が神経内分泌細胞であるという根拠が示されていない、③下垂体腺腫は剖検例の 10% で発見されるが、その 99.9% は無症状 (indolent) である、④臨床例における下垂体腺腫でも NET に相当するアグレッシブな性質を示す異型性下垂体腺腫は 10% に過ぎず、転移を示すものは 0.2% ときわめてまれである、⑤過去に真の pit-NET が 8 例報告されているが、下垂体腺腫の臨床像とは大きく異なっている。

**【評価】** 下垂体腺腫は高頻度で周囲組織に浸潤し (40%)、中には急速に成長するもの、再発を繰り返すものもある (> 10%)。稀ながら転移を示すものもある (下垂体癌)。また、ホルモン過剰症による重篤な症状を呈し、場合によっては死をもたらすものもある。このような腫瘍を、良性かつ限局性で予後良好なイメージを伴う“腺腫 (adenoma)”という概念でひとくくりにするには時に困難である。さらに、下垂体腺腫の患者は癌登録の対象でもないし、癌患者が得られる適切な治療や医療保険上の給付から排除されてきたという現実がある。

そこで、同様に内分泌学的な多様性 (機能性も非機能性もある)、生物学的な多様性 (癌ではなくても浸潤や転移がある)、臨床的な多様性を示す膵臓や消化管にできる神経内分泌腫瘍 (NET) と同じネーミングにすべきではないかという考え方が以前から存在していた。主として病理医が集まった 2016 年の International Pituitary Pathology Club Meeting では、この考え方が支持され、従来下垂体腺腫を下垂体神経内分泌腫瘍 (pit-NET) と呼ぶことを議決した (文献 1)。

一方、この反論論文の筆頭著者はオーストラリアの内分泌内科医の Ho KKY であり、また共著者には Melmed S など、世界の著名な内分泌内科医が名を連ねている。本文中では、上記の 5 項目の反論主旨以外に、⑥神経内分泌細胞の性質 (NSE やシナプトフィジン陽性など) を有し、かつ下垂体腺腫と同様、稀に臨床的・病理学的な悪性像を示す甲状腺濾胞腺腫や副腎皮質腺腫は NET には含まれていないという

矛盾も指摘されている。

結論として、International Pituitary Pathology Club が提案した新しい名称 (pit-NET) は、より大きな混乱を招き、患者の意思決定に役立たず、むしろ不要な心配を引き起こすと述べている。

確かに本邦の統計でも、腭 NET の 45% は診断時に遠隔転移が認められ、5 年生存率は約 40% であり大腸癌より悪い(文献 2)。一方、下垂体腺腫 (pit-NET) では臨床経過中に転移が認められるのは 0.2~0.4% であり (文献 3, 4)、剖検での偶発例まで入れると、下垂体腺腫のうちアグレッシブな性質を有するものは 0.006% に過ぎない。腭 NET と比較してその生物学的悪性度には歴然とした違いがある。こういう事実を考慮すれば、pit-NET をめぐる議論は Melmed S ら内分泌内科医の方に分がありそうである。しかし、本論文の発表 3 カ月後には、同じ "Pituitary 誌" にトロント大学の Sylvia Asa らの反論が掲載されている (文献 5)。まだまだバトルは続く。

#### (関連文献)

- 1) Asa SL, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET) : an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer* 24 (4) :C5-C8, 2017.
- 2) 江川 新一 他 : 腭癌登録報告 2007 ダイジェスト : 腭臓 Vol. 23, Number.2 p105-123, 2008.
- 3) Miermeister CP, et al. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun.* 3: 50, 2015.
- 4) Alshaikh OM, et al. An Institutional Experience of Tumor Progression to Pituitary Carcinoma in a 15-Year Cohort of 1055 Consecutive Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Endocr Pathol* 30 (2) :118-127, 2019.
- 5) Asa SL, et al. Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs) : nomenclature evolution, not clinical revolution. *Pituitary* 2019 Dec 13.

〈執筆 : 有田和徳〉

## 異型下垂体腺腫の病理診断基準の修正：ドイツ下垂体レジストリーに基づく検討

<b>カテゴリー</b>	下垂体腺腫, 基礎, 非定型下垂体腺腫, ドイツ
<b>論文タイトル</b>	Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications.
<b>Author</b>	Miermeister CP et al.
<b>Affiliation</b>	Departments of Neuropathology, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany
<b>PubMed</b>	PMID : 26285571
<b>ジャーナル名</b>	Acta Neuropathol Commun.
<b>発行年月</b>	2015 Aug
<b>巻数 (号数) : 開始ページ</b>	3 : 50

**【背景】** WHO-END（第3版）の下垂体腺腫の病理分類では、非定型下垂体腺腫（atypical adenoma, APA）の診断における p53 の陽性率や細胞分裂数は具体的には定義されていない。これらの事項を明らかにするために、ドイツ Erlangen 大学の Buslei らは、ドイツ下垂体レジストリーから 98 例の非定型腺腫、10 例の下垂体癌を抽出し、4,000 例の定型下垂体腺腫（typical pituitary adenoma, TPA）から 200 例のマッチド・コントロールを作成し、ROC 解析を用いて検討した。

**【結論】** APA 診断のための有意な閾値は p53 ( $\geq 2\%$ ; UC: 0.94), 細胞分裂数 ( $\geq 2$  核分裂像 [10 高倍率視野]; AUC: 0.89), Ki-67 ( $\geq 4\%$ , AUC :0.98) で, Ki-67 $\geq 4\%$  が最も信頼性の高い閾値であった。ロジスティック回帰分析では p53, 細胞分裂数, Ki67, 腫瘍の硬膜浸潤の 4 因子が APA を診断する有意の因子であった。核小体の存在は TPA を診断する有用な因子であった。

**【評価】** 本研究はドイツ下垂体レジストリー（2005～2012年）に登録された 4,232 例の下垂体腺腫（定型下垂体腺腫 96.9%, 非定型下垂体腺腫 2.9%, 下垂体癌 0.2%）を対象としている。本研究の結果が次期の内分泌腫瘍 WHO 診断基準（2017 年発行予定）に反映されるのか、注目したいところである。一方、次期 WHO 基準では atypical adenoma の用語が aggressive adenoma に代わることも予想されており、今後 1 年間の下垂体腺腫の病理診断基準の動きに注目したい。この研究に対する唯一の疑問は APA の診断そのものが正しいのかどうかであるが、これについては長く下垂体病理に携わってきた 2 人の著名な病理医（Wolfgang Saeger と Rolf Buslei）が別個に診断したとしか書かれていない。APA の定義そのものが曖昧な中では、その病理学的診断の正確性は、その患者集団の予後によって決定されるしかない。長期追跡の結果が待たれる。

〈執筆：有田和徳〉

## 異型下垂体腺腫の概念はまだ健在

**カテゴリー** 下垂体腺腫, 基礎, 病態, atypical pituitary adenoma, 異型下垂体腺腫, 米国

**論文タイトル** Atypical pituitary adenoma: a clinicopathologic case series.

**Author** Rutkowski MJ et al.

**Affiliation** Departments of Neurological Surgery and Neuropathology, California Center for Pituitary Disorders, University of California, San Francisco, California, USA

**PubMed** PMID : 28598278

**ジャーナル名** J Neurosurg.

**発行年月** 2018 Apr

**巻数 (号数) : 開始ページ** 128 (4) : 1058

**【背景】** UCSF の Rutkowski らは、701 例の下垂体腺腫の経験を元に、異型下垂体腺腫の臨床像を検討した。3 条件 (mitotic index, extensive p53 staining, Mib-1 index  $\geq 3\%$ ) を満たし、異型下垂体腺腫と診断されたのは 36 例 (5%) であった。

**【結論】** 異型下垂体腺腫は非異型下垂体腺腫に比較して、若年者が多く (平均年齢 37 歳 vs. 49 歳,  $p < 0.001$ )、機能性腺腫に多く (78% vs. 42%,  $p < 0.001$ )、機能性腺腫においても非機能性腺腫においても腫瘍径が大きかった ( $p < 0.01$ )。再発までの期間中央値は異型下垂体腺腫で 56 カ月、非異型性機能性下垂体腺腫で 129 カ月、非異型性非機能性下垂体腺腫で 204 カ月であった ( $p < 0.001$ )。Cox 回帰分析では、腫瘍摘出度、海綿静脈洞浸潤、腫瘍径、年齢、性、機能性を説明変数としたときに異型性は再発の予測因子として残った ( $p=0.002$ )。

**【評価】** WHO の『内分泌腫瘍の病理テキスト第 3 版 (2005 年)』で周知されるようになった異型下垂体腺腫 (atypical pituitary adenoma) の概念は、2017 年 6 月に公開の第 4 版では、“term atypical adenoma is not recommended” とされ、代わりに aggressive pituitary adenoma の使用が推奨されることになった。しかし、aggressive pituitary adenoma の定義は明確にはされず、こういう腺腫は臨床的に aggressive になると列挙されるのみとなった。中には画像上の海綿静脈洞への浸潤までが aggressiveness の根拠に含まれており、臨床家からは“病理診断”のテキストとしての不十分性を指摘する声もある。Rutkowski の本研究は、これまでで最大の患者集団であり、再発も含めて検討している点で意義は大きい。WHO 第 4 版では、もはや死に体と目されている異型下垂体腺腫であるが、本研究によって、いまだに臨床的な意義が失われていないことが明白になった。それどころか、WHO 第 4 版で aggressive adenoma の定義が明確にされていない現状では、臨床家は引き続いて異型下垂体腺腫 (WHO 第 3 版) の診断基準を重視せざるを得ないであろう。なお、ドイツ下垂体腺腫レジストリー登録症例を用いた Miermeister らの研究では、Mib-1 index  $\geq 4\%$  を異型下垂体腺腫の診断基準の 1 つとして提案している。

### (関連文献)

1) Miermeister CP, et al. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. Acta Neuropathol Commun 3: 50, 2015.

〈執筆：有田和徳〉