

氏名(本籍)	塚田篤郎(東京都)		
学位の種類	医学博士		
学位記番号	博乙第479号		
学位授与年月日	昭和63年10月31日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	GH産生下垂体腺腫のホルモン産生機能と形態 —酵素抗体法による定量的検討—		
主査	筑波大学教授	医学博士	山下 亀次郎
副査	筑波大学教授	医学博士	河野 邦雄
副査	筑波大学教授	医学博士	中西 孝雄
副査	筑波大学教授	医学博士	中村 恭一
副査	筑波大学教授		吉川 靖三

## 論 文 の 要 旨

### 《目 的》

成長ホルモン (GH) の過剰による末端肥大症は好酸性下垂体腺腫によることが多いが、GH産生下垂体腺腫の中には嫌色素性腺腫の存在も知られ色素親和性に基づく従来の腺腫分類と機能面に不一致がみられている。近年ホルモン抗体を用いる酵素抗体法が考案されて以来、下垂体腺腫の組織学的研究は進歩したが、GH産生下垂体腺腫において免疫染色によるGH陽性顆粒の存在と内分泌学的活性の関連は未だ明らかではない。本研究はGH産生下垂体腺腫について酵素抗体法により、GH顆粒陽性細胞の定量化を行い、血清GH値と比較検討し、GH顆粒陽性細胞とGH産生活活性との関係を明らかにすることを目的とした。

### 《対象と方法》

1979年より1984年までに筑波大学附属病院で手術した15例の末端肥大症を呈したGH産生下垂体腺腫症例を対象とした。

方法は、1)GH産生能の指標として各症例のGHの早朝基礎値をRIAを用い5回以上測定し平均値を求めた。2)腺腫の体積を術前造影前額断CTからdigitizer入力によるcomputerized volumetryにて算出しVA (volume of adenoma) とした。3)手術標本を10%ホルマリン固定後、パラフィン包埋し4μmの連続切片を作成してHE染色、peroxidase-antiperoxidase法による抗hGH抗体を用

いた免疫染色を施行した。4)画像解析装置 TAS-plus を用い、免疫染色標本において視野中の GH 陽性部分の面積比を、HE 染色において核の占める面積比をそれぞれ30視野につき計測し平均値を算出した。これらより組織中の GH 陽性細胞の占める面積比を求め SAR (stained area ratio) とし、SAR に VA を乗じ SV (stained volume) とした。SV は腺腫中の GH 陽性細胞の占める体積と考えられた。これらのパラメーターと血清 GH 値とを比較し定量的検討を行った。

#### 《結 果》

HE 染色では好酸性腺腫が6例、嫌色素性腺腫が4例、両者の混在している混合型腺腫が5例であった。免疫染色では GH 顆粒陽性細胞がび慢性に染色される diffuse type と粗に染色される sporadic type に大別され前者が10例、後者が5例であり、両者の平均 SAR は24.8%、3.0%と有意差を認めた。HE 染色と免疫染色を比較すると好酸性腺腫では全例が diffuse type であり、嫌色素性腺腫では sporadic type が多く両者の平均 SAR には有意差を認めたが、混合型腺腫では SAR の分散が大であった。

腺腫体積と血清 GH 値との関係では有意な相関を認めなかったが、SAR と血清 GH とでは  $r = +0.893$  と有意な正の相関を認め、さらに血清 GH 値と GH 陽性細胞の体積を表わす SV とでは  $r = +0.971$  と高い正の相関を認めた。

#### 《考察と結論》

以上の結果から、好酸性腺腫と嫌色素性腺腫では GH 陽性細胞の含有率を表わす SAR に有意差を認め、GH 顆粒を持つ細胞が多いほど好酸性細胞を多く含むことが推論された。

腺腫体積と血清 GH 値とは相関を認めないが、小腺腫 (体積  $5 \text{ cm}^3$  以下) では血清 GH 値は  $100 \text{ ng/ml}$  以下で、一方腺腫体積が大きく血清 GH 値が極めて低い2例は実質細胞の少ない線維性腺腫であった。本腺腫は組織が硬く、経蝶形骨洞手術での全摘出が困難であり術前にこれを予知することは極めて有用である。

現在迄の報告から GH 腺腫細胞活性度と GH 陽性細胞の多寡との関連について種々の議論があるが、本研究で血清 GH 値と GH 陽性細胞量とが高い相関を示し、免疫染色における GH 陽性細胞が GH を活発に産生・分泌している細胞であると結論した。

### 審 査 の 要 旨

GH 産生下垂体腺腫組織について酵素抗体法による定量的検討を行い、上記の結論を得たことに意義が認められる。

なお、本論文審査専門委員会においてデータのとり方および「考察」に引用されている論文に関して論議がなされたが、論文提出者より審査委員へ文書で回答が提出され委員全員の了承を得た。

第二点として論文に校正不十分な個所が認められたため、論文に正誤表を添付することとした。

今後これらの諸点に十分に配慮がなされ研究を進展させることにより、本疾患の病態の解明と治療法の開発につながるものと期待される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。