The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The correlation of Ki-67 staining indices with tumour doubling times in regrowing non-functioning pituitary adenomas
Author(s)	Shaikh, M. Ekramullah
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40084
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名	Shaikh M. Ekramullah（シェークエムエクラムッラ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　13061　号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	The correlation of Ki-67 staining indices with tumour doubling times in regrowing non-functioning pituitary adenomas （非機能性下垂体腺腫の成長解析における Ki-67陽性率の意義）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　早川　　徹 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　荻原　俊男

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

脳下垂体腺腫は良性腫瘍であるが海綿静脈洞浸潤例など術後補助療法を要したり，再増大を生じる例も少なくない。そのため初回手術時標本による増殖能の判定が，術後経過の推定に重要であると考えられる。すでにプロラクチン産生腺腫と成長ホルモン産生腺腫におけるブロモクリプチン治療による増殖抑制効果を nucleolar organizer region（NOR），Ki-67陽性率，proliferating cell nuclear antigen（PCNA）陽性率で検討したが，Ki-67，PCNA 陽性率が有用であった。よって本研究では Ki-67，PCNA 陽性率によって非機能性下垂体腺腫の増殖能を判定し，再増大との関連性について検討した。

【対象および方法】

経蝶形骨洞手術を行った非機能性下垂体腺腫33例（再増大群：術後画像上，残存腫瘍をみとめた14例，治癒群：術後5年間腫瘍の再増大を MRI 上認めない19例）において Ki-67および，PCNA 陽性率を検討した。腫瘍は10%ホルマリン固定し，パラフィン包埋した。5 μm 厚の切片を脱パラフィンし，Ki-67免疫染色にはモノクロナル MIB－1抗体（Immunotech 社）を用いた。脱パラフィンした切片を酢酸緩衝液（10mM，pH6.0）に浸して500Wマイクロウエーブで10分間処理し，抗原を賦活化して行った。PCNA 免疫染色はモノクロナル抗 PCNA 抗体（Oncogene Science 社）を用いて通常の処理を行った。第2抗体と反応させた後，avidin-biotin 法（Vector 社）で3，3'－diaminobenzidine を沈着させた。各腫瘍で1,000個以上の細胞を観察し，コンピュータ画像解析ソフト（MacSCOPE）で陽性率を検討した。非機能性下垂体腺腫再増大群の腫瘍倍加時間は，MRI 画像からコンピュータ画像解析ソフト（NIHimage）で計算した。2群間の比較には t 検定を行い，Ki-67および PCNA 陽性率と腫瘍倍加時間との相関は直線回帰分析を行った。

【結果】

再増大群のKi-67陽性率は0.86±0.10%（mean±SEM）で，PCNA 陽性率は3.7±1.6%であった。腫瘍倍加時間は930±180日で，Ki-67陽性率が有意な負の相関を示したのに対し，PCNA 陽性率は相関性がなかった。再増大群の Ki-67陽性率は治癒群（0.23±0.03%）より有意に高かった。再増大群中，5年以内に再手術を必要とした8症例の Ki-67陽性率（1.1±0.10%）が他の6症例（0.57±0.16%）より有意に高いのに対し，PCNA 陽性率（2.5±0.66%）は他の6症例（5.3±3.8%）よりも逆に低い結果となった。

【考察】

PCNA 陽性率は下垂体腺腫も含め，腫瘍の成長解析に有用であるとの報告がなされてきたが，今回の免疫染色では，染色性が細胞により様々であり，陽性判定が時に困難であった。今回陽性の判定にコンピュータ画像解析ソフト（MacSCOPE）を使用したが，PCNA 陽性率と腫瘍倍加時間との間に有意な相関性を見いだせなかった。また，再増大群の PCNA 陽性率は治癒群よりも低い結果となった。一方，MIB－1 抗体による Ki-67免疫染色は陽性判定が明確であり，Ki-67陽性率は腫瘍倍加時間との間に有意な負の相関を認めた。また，再増大群の Ki-67陽性率は治癒群よりも有意に高く，5年以内に再手術を必要とした症例は，それ以外の症例に比べて有意に高かった。これらの結果は，Ki-67陽性率が非機能性下垂体腺腫の増殖能判定に有用であり，PCNA 陽性率は不適であることを示唆するものと考えられた。

【総括】

下垂体腺腫における成長解析には抗原賦活法を施した切片上で，MIB－1 モノクロナル抗体による Ki-67陽性率の計測が簡便で有用であり，PCNA 陽性率は不適である。良性腫瘍とはいえ全摘出できなかった際，Ki-67陽性率によって残存腫瘍の予後を推測することができることが示された。

論文審査の結果の要旨

下垂体腺腫は良性腫瘍であるが，トルコ鞍周囲に進展した場合，全摘出することが困難である。それらの症例における残存腫瘍の正確な予後判定は重要である。しかし非機能性下垂体腺腫においては，腫瘍から分泌される血中ホルモン濃度のような良い腫瘍マーカーが存在しないため，予後判定が難しい。

そこで，14例の再発した非機能性下垂体腺腫について，成長解析を複数の細胞周期マーカーを用いて行い，MRI 画像上の増殖速度との相関を検討した。結論として，加熱処理による抗原賦活法をパラフィン切片に施し，MIB－1 モノクロナル抗体を用いた免疫染色による Ki-67陽性率が，非機能性下垂体腺腫の増殖速度と有意な相関をもつことが明らかにされた。本検査法は簡便な手法であるため，今後臨床応用可能であり，本研究は学位に値する有意義なものと考えられる。