

図1 腫瘍内容物の病理組織像

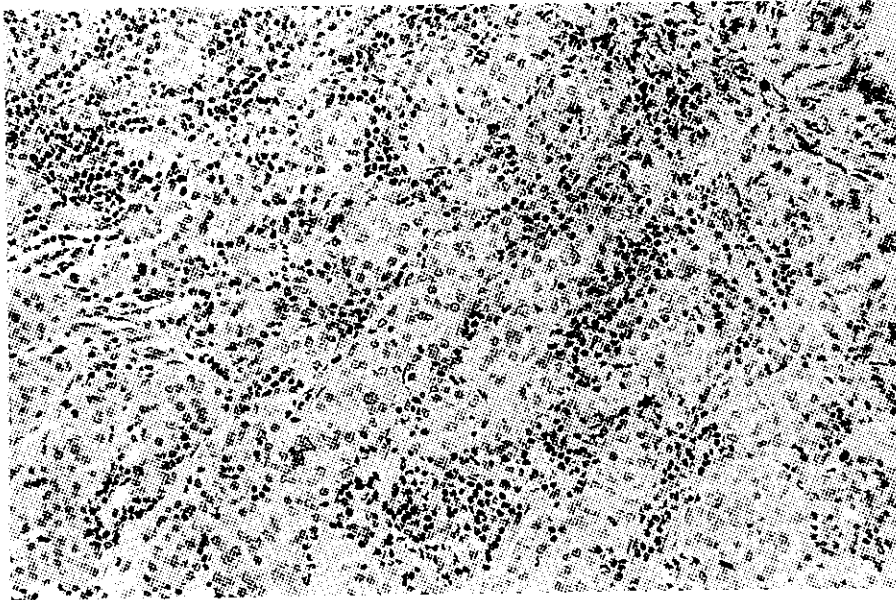


図2 隣接下垂体前葉の病理組織像

## 下垂体機能低下症患者血清ガンマグロブリンのACTH, GHおよび prolactin分泌に及ぼす影響

分担研究者 橋本浩三 (高知医科大学第二内科)  
研究協力者 高尾俊弘 (高知医科大学第二内科)  
浅羽宏一 (高知医科大学第二内科)  
七宮和歌子 (高知医科大学第二内科)

### 【背景】

昨年の本会議において、自己免疫性視床下部下垂体炎で抗下垂体抗体が認められ、ヒト下垂体を抗原としたものの方がラット下垂体を用いたものより陽性率と疾患特異性が高率であり、22kDa抗体の少なくとも一部は抗GHホルモン抗体である可能性を報告した。今回、この抗体の本体を解析するために22kDa蛋白および49kDa蛋白に対する抗原のアミノ酸分析をおこなった。次に、この抗体がラット下垂体前葉細胞からのホルモン分泌に影響する活性を有するか否かにつき検討した。

### 【対象と方法】

22kDaおよび49kDaに相当する抗原蛋白のアミノ酸分析のため、20頭のヒトまたはラットの下垂体サイトゾールと500例の患者血清より抽出した免疫グロブリン分画を4.0Cで12時間インキュベーションした後、12000回転30分間遠沈した。沈渣を SDSポリアクリルアミドゲルにて電気泳動し、PVDF膜にトランスファーした。染色後、目的のバンドを切り取り、メタノールで洗浄。バンドを細切し、アミノ酸シーケンサーに入れて、PROCISE softwareを用いて解析した。得られたアミノ酸配列はFASTA sequence similarity searchを用いて決定した。

抗下垂体抗体が下垂体前葉細胞からのホルモン分泌に対してどのような影響を持っているのかを検討するために、ラット下垂体前葉細胞単層培養系を用いて、患者血清より抽出したガンマグロブリン分画が、ホルモン分泌に影響する活性を有するか否かにつき検討した。対象患者はリンパ球性下垂体炎3例、特発性尿崩症患者1例、empty sella症候群1例、Sheehan症候群2例、下垂体腺腫術後下垂体不全1例および橋本病1例である(表-1)。患者血清または7名の健常者のプール血清1mlに30%ポリエチレングリコール3mlを加えて攪拌し、4°Cで30分間遠沈してガンマグロブリン分画を得た。このガンマグロブリン分画をDMEM 1mlで再溶解し、その0.1mlをラット下垂体前葉細胞の単層培養系に加えて6時間インキュベートし、メディウム中に分泌されたACTH, GH, PRL, cAMPを測定した。

### 【結果】

ヒト下垂体サイトゾールの22kDa抗原のN端アミノ酸配列はFPTIPLSVLとなり、ヒトGHに相当していた。ラット下垂体サイトゾールの22kDa抗原のN端アミノ酸配列はFPAMPLSSLFANとなりラットGHに相当していた。一方、ヒト下垂体サイトゾールの49kDa抗原のN端アミノ酸配列はAMQLAQTGPTMLで、免疫グロブリン重鎖領域に一致していた。

患者血清より抽出したガンマグロブリン分画がACTH分泌に影響する活性を有するか否かにつき検討した。22kDa抗体陽性のリンパ球性下垂体炎症例1、2では健常コントロール群に比し、有意にACTH分泌は低下していた(図1)。また、22kDa抗体陽性の症例9ではACTH分泌は有意に上昇していた。症例5はSheehan症候群で、22kDa抗体は陰性ではしたがACTH分泌が低下していた。

続いて、患者血清より抽出したガンマグロブリン分画がGH分泌に影響する活性を有するか否かにつき検討した。22kDa抗体陽性のリンパ球性下垂体炎および特発性尿崩症では健常コントロール群に比し、GH分泌は有意の変化を示さなかった。Sheehan症候群の症例では22kDa抗体は陰性であるがGH分泌が低下していた。

次に、患者血清より抽出したガンマグロブリン分画がPRL分泌に影響する活性を有するか否かにつき検討した。22kDa抗体陽性のリンパ球性下垂体炎症例1では健常コントロール群に比し、PRL分泌は有意に上昇していた(図2)。22kDa抗体陽性のリンパ球性下垂体炎症例2および特発性尿崩症の症例9では健常コントロール群に比し、PRL分泌は有意の変化を示さなかった。症例5のSheehan症候群では22kDa抗体は陰性であったがPRL分泌が低下していた。

患者血清より抽出したガンマグロブリン分画がcAMPに影響する活性を有するか否かにつき検討した。22kDa抗体陽性のリンパ球性下垂体炎症例1、2および特発性尿崩症の症例9では健常コントロール群に比し、有意にcAMPは低下していた(図3)。症例3はリンパ球性下垂体前葉炎+漏斗神経葉炎で22kDa抗体は陰性であるが、有意にcAMPは低下していた。

### 【考察】

抗下垂体抗体は1965年Engelberth とJezkovaによってSheehan症候群で初めて検出された1)。我が国では従来、下垂体細胞質抗体(PCA)の検出にはラット下垂体凍結切片が用いられ、下垂体細胞膜抗体(PCSA)の検出にはマウスAtT-20細胞やラットのGH3細胞が用いられてきたが、これらの検出法の特異性には疑問がもたれている2)。我々は免疫蛍光法に代わり免疫プロット法を用いて、22、49および61.5kDaのサイトゾール蛋白に対する抗体をリンパ球性下垂体炎やACTH単独欠損症で高率に認めたと報告した3)。

今回の我々の検討ではヒトおよびラット下垂体サイトゾールの22kDa抗原のN端アミノ酸配列はそれぞれFPTIPLSVL、FPAMPLSSLFAN となり、ヒトおよびラットGHに相当していた。この結果はKikuchiらがラット下垂体由来の22kDa蛋白のN端部分はヒトGHと67%

の相同性があり、ラットとブタのGHとは100%の相同性があるという報告に一致する4)。一方、ヒト下垂体サイトゾールの49kDa抗原のN端アミノ酸配列はAMQLAQTGPTMLで、免疫グロブリン重鎖領域に一致していた。しかしながら、49kDa付近には複数のバンドがみられることがある。また、Crockらは49kDa蛋白が抗下垂体抗体として重要であるが、それとは別に下垂体膜分画では50kDa付近に、下垂体サイトゾール分画では54および65kDaに非特異的なバンドがみられるとしており5)、49kDa抗体に関しては、引き続き検討していく必要があると考えられた。また、Crockの最近のpersonal communicationによると49kDa蛋白はエノラーゼである可能性も示唆されており、現在検討中である。

続いてこの抗体を含むガンマグロブリン分画が下垂体前葉細胞からのホルモン分泌に影響する活性を有するか否かにつきラット下垂体前葉細胞単層培養系を用いて検討した。今回のガンマグロブリンの抽出法は現在、TSAb(TSH受容体刺激抗体)の抽出に一般的に用いられている方法である。22kDa抗体陽性のリンパ球性下垂体炎症例1、2では健常コントロール群に比し、有意にACTH分泌は低下していた。我々は以前に1型糖尿病、慢性甲状腺炎、ACTH単独欠損症を合併する患者および1型糖尿病のみの患者血清より抽出したガンマグロブリン分画がラット下垂体前葉細胞からのcorticotropin releasing hormone(CRH)添加後のACTH分泌を抑制することを報告している6)。今回のリンパ球性下垂体炎症例においても、自己抗体がACTH分泌細胞またはACTH分泌機構を障害する可能性が推測される。

一方、Scherbaumらはクッシング病患者血清からACTH分泌細胞に対する自己抗体を検出しており、これは刺激抗体の存在を示唆している7)。今回の検討においても、特発性尿崩症患者血清より抽出したガンマグロブリン分画添加にてACTH分泌は有意に上昇していた。この患者は病初期にリンパ球性下垂体炎の可能性もあり、血清中に刺激抗体の存在する可能性が考えられた。しかし本患者ではcAMPの産生亢進はなく、CRHレセプター刺激抗体の可能性は否定的である。したがって、これらのACTH分泌を抑制または刺激する抗体がどのようにACTH分泌細胞に作用するのかは不明である。以前の検討では、1型糖尿病、慢性甲状腺炎、ACTH単独欠損症を合併する患者および1型糖尿病のみの患者血清より抽出したガンマグロブリン分画はCRHの結合には影響を与えないことが確認されており6)、レセプター結合後のメカニズムに影響を与えている可能性も考えられる。症例1、2ではACTH分泌低下と共にcAMPの産生も低下していることは興味深い。その意義については例数も少なく今後の検討が必要である。また、今回の検討では22kDa抗体そのものの影響をみたものではないので、22kDa抗体が直接ACTH分泌に影響を与えたものか、ガンマグロブリンに含まれる他の自己抗体によるものかは明らかではない。

以前に我々は抗下垂体抗体の少なくとも一部が抗GH抗体であることを報告したが、今回リンパ球性下垂体炎や特発性尿崩症患者血清より抽出したガンマグロブリン分画はGH分泌に対しては有意の影響を与えなかった。この抗体はラットGHのEIA測定法に干渉しないことは測定系で確認している。同様にリンパ球性下垂体炎の一例がプロラクチン分泌を若干刺激した以外はリンパ球性下垂体炎および特発性尿崩症患者血清より抽出した

ガンマグロブリン分画はプロラクチン分泌に対しても有意の影響を与えなかった。

cAMP分泌とホルモン分泌の増減は症例1、2で一致した以外は相関していなかった。今回はcAMPの基礎分泌が低値であったため、cAMPレベルの増減の意義は明らかでないが、いずれの例もガンマグロブリンによりcAMP産生の上昇を示しておらず、少なくともホルモン受容体刺激抗体の存在の可能性は否定的であった。

#### 【結論】

22kDaヒトおよびラット下垂体サイトゾールのN端アミノ酸配列はそれぞれ、ヒトGH、ラットGHに相当していた。抗下垂体抗体を認める症例のガンマグロブリンに、ラット下垂体前葉細胞からのACTH分泌に影響する活性が比較的高頻度に認められた。いずれの例もcAMP産生の上昇を示しておらず、ホルモン受容体刺激抗体の存在の可能性は否定的であった。今回の検討は例数が少ないため、それらの意義については明らかでなく、今後症例を増やして検討したいと考えている。

#### 【文献】

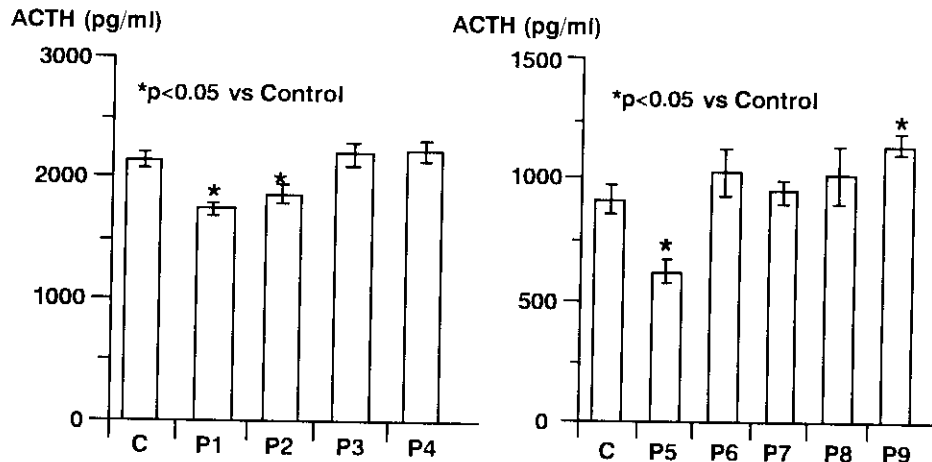
1. Engelberth O, Jezkova Z: Autoantibodies in Sheehan's syndrome. *Lancet* 1: 1075, 1965.
2. 橋本浩三:自己免疫性視床下部・下垂体疾患. *日内会誌* 86:2320, 1997.
3. Takao T, Asaba K, Tanaka H, Matsumoto R, Nanamiya W, Hashimoto K: A Case of Lymphocytic Infundibuloneurohypophysitis Showing Diabetes Insipidus Followed by Anterior Hypopituitarism Associated with Thrombasthenia. *Endocrine J* 47: 285, 2000.
4. Kikuchi T, Yabe S, Kanda T, Kobayashi I: Antipituitary antibodies as pathogenetic factors in patients with pituitary disorders. *Endocrine J* 47: 407, 2000.
5. Crock PA, Salvi M, Miller A, Wall J, Guyda H: Detection of anti-pituitary autoantibodies by immunoblotting. *J Immunol Methods* 162:31, 1993.
6. Kurokawa H, Numata Y, Nishioka T, Takao T, Hashimoto K: Secretion of anterior pituitary hormones in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and polyglandular autoimmune syndrome. *Internal Med.* 35: 686, 1996.
7. Scherbaum WA, Schrell U, Gluck M, Fahlbusch R, Pfeiffer EF: Autoantibodies to pituitary corticotropin-producing cells. Possible marker for unfavorable outcome after pituitary microsurgery for Cushing's disease. *Lancet* 1: 1394, 1987.

表-1

患者	年齢, 性	病名	抗下垂体抗体 (22kDa)	ACTH	GH	PRL
1	33, F	LAHY	(+)	↓	↓	↓
2	43, F	LINHY	(+)	Normal	Normal	Normal
3	23, M	LAHY+LINHY	(-)	↓	Normal	↑
4	29, M	Empty sella	(-)	↓	↓	↓
5	69, F	Sheehan synd.	(-)	↓	↓	↓
6	63, F	Sheehan synd.	(-)	↓	↓	↓
7	63, M	Pit Adenoma	(-)	↓	↓	↓
8	41, F	Hashimoto dis.	(-)	Normal	Normal	Normal
9	61, M	Idiopathic DI	(+)	↑	Normal	Normal

図-1

Effect of  $\gamma$ -globulin from patients with pituitary disorder on ACTH secretion in rat monolayer cell culture



C 健常者 P1-3 リンパ球性下垂体炎 P4 Empty sella P5-6 シーハン症候群 P7 下垂体腫瘍術後 P8 橋本病 P9 原形症

図-2

Effect of  $\gamma$ -globulin from patients with pituitary disorder on PRL secretion in rat monolayer cell culture

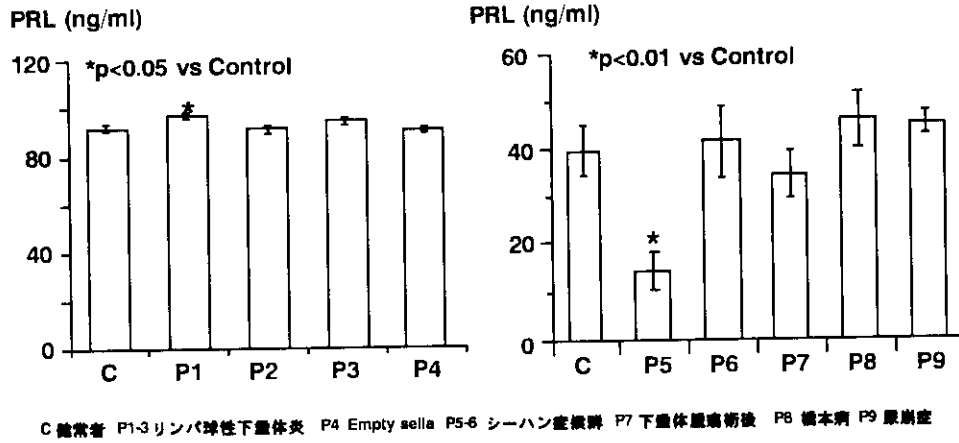
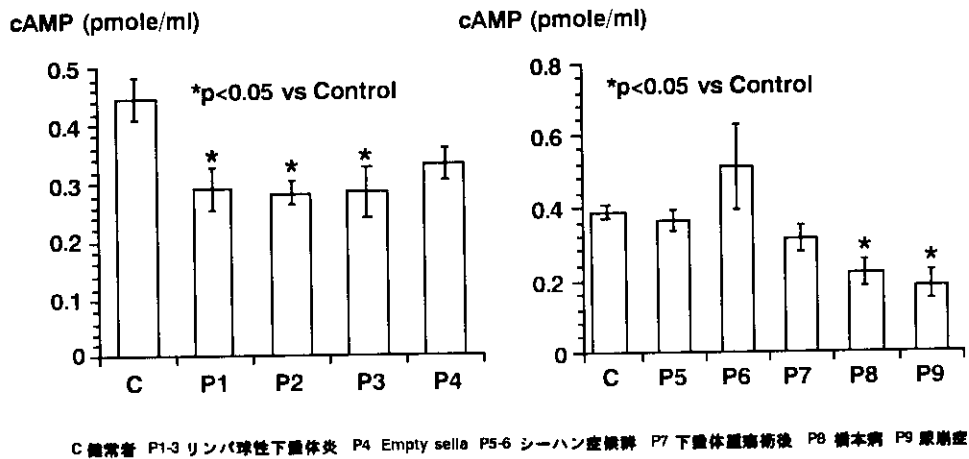


図-3

Effect of  $\gamma$ -globulin from patients with pituitary disorder on cAMP in rat monolayer cell culture



## 【5】全国疫学調査の解析



## 「全国疫学調査の解析」 座長のまとめ

大磯ユタカ（名古屋大学第一内科）

厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班では加藤讓班長の疫学調査重視の方針に沿い、過去4年間にわたって疫学担当の調査研究班（大野良之班長）と共同し、各種視床下部・下垂体疾患（自己免疫性視床下部下垂体炎、Kallmann症候群、家族性中枢性尿崩症、プロラクチン分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症）の全国疫学調査を実施し、これら疾患のわが国における疫学像についてその現状を次々と明らかとしてきた。2000年度は新たに、下垂体incidentalomaと、成人下垂体機能低下症についての全国疫学調査に着手し、2001年度にはその本格的な疫学調査を展開する予定である。以下の報告書に詳細が記載されているが、下垂体incidentalomaに関しては日本医大脳外科寺本明班員が、成人下垂体機能低下症については東京医科歯科大学難治疾患研究所横山徹爾班員がそれぞれ中心となって調査活動を行っている。

下垂体incidentalomaはMRIを始めとする各種画像検査法の進歩により近年急速にその存在が広く認識し始められた病態であるが、その実態あるいは治療方針、予後等不明な点が多い。そのため、寺本らは自験例（104例）において詳細な解析を進め、手術例における病理像、経時的变化等についての検討を行い、一方、全国疫学調査を並行して施行した。全国疫学調査では157施設を対象として第一次アンケート調査を行い、664例の該当症例を得た。2001年度にはこれらの症例について二次調査を行い、本病態の自然史を始めとし病像の詳細について解析が進められる予定である。

成人下垂体機能低下症も最近、その病因、治療成績、予後等についてあらためて注目されている疾患であり、その全国疫学調査を進めるため加藤班長、疫学担当班代表の横山班員および鳥根医科大学第一内科村上らが中心となり一次調査の調査票を作成し2000年度内に全国3948科における年間受療者数の把握を行い、その後2001年度初めにはその詳細を調査する目的で、二次調査を行う予定となっている。

これらの疫学調査は患者数の正確な把握を行うという世界的に見てもきわめて貴重な研究となるばかりではなく、各病態の詳細な病像、治療効果、予後等を網羅する成績が蓄積され、臨床現場へのフィードバックが効果的に行われていくものと期待される。

以上、間脳下垂体機能障害調査研究班の2000年度から2001年度にわたる疫学調査の概要を簡単に紹介した。

# Pituitary Incidentalomaの自然史

## －自験例及び全国一次調査より－

分担研究者	寺本 明	(日本医科大学脳神経外科)
研究協力者	山王なほ子	(同)
	田原重志	(同)
	大山健一	(同)
	梅岡克哉	(同)
	長村義之	(東海大学病態診断系病理)

### 【背景】

近年画像診断の発展と普及により偶然発見される下垂体部腫瘍 (pituitary incidentaloma 以下PI) の臨床的頻度が増加している。しかし、主としてその自然史が不明なため未だ治療方針は確立していないのが現状である。今回我々は、全国157施設において、PIに関する一次調査を行ったので自験例の経過と共に報告する。

### 【対象と方法】

郵送法で一次調査を行った。2000年9月に全国の内科、内分泌科、脳神経外科157施設に1996年から2000年9月までに経験した下垂体の腫瘍性病変の報告を依頼した。診断基準は(1)画像診断(CTまたはMRI)で偶然発見された下垂体部腫瘍で、(2)本疾患に起因すると思われる直接的な症候がないこと、とした。2000年12月15日に締め切り、集計した。また、自験例については1995年5月から2000年12月に日本医科大学脳神経外科で経験した下垂体の腫瘍性病変を調査し、手術例と経過観察例に分け、その転帰を検討した。

臨床症候は初診時の問診と神経学的所見ならびに眼科医による視力視野障害により診断した。内分泌所見は入院時に各下垂体前葉ホルモンの基礎値ならびにfree T3, free T4, IGF-1, E2 (女性), Testosterone (男性)を測定した。さらに下垂体機能負荷試験としてGHRH 100mg, CRH 100 mg, LHRH 100mg, TRH 500mgを4剤同時静脈内投与し、投与前、30分、60分後にそれぞれ採血し、GH, PRL, ACTH, FSH, LH, TSH値を測定した。手術症例には酵素抗体間接法にて各前葉ホルモンすなわちGH, PRL, ACTH, FSH $\beta$ , LH $\beta$ , TSH $\beta$ ,  $\alpha$  subunitに関する免疫組織化学染色を行った。

### 【結果】

#### 1. 全国一次調査の集計結果

回答は71施設(内科18、脳神経外科53)から得られた。総症例数は664例であり、内手

術を行ったもの255例(38.4%)、6ヶ月以上の画像的観察が可能であったもの409例(61.6%)であった。観察例中、増大27例(6.6%) (内手術17例)、不変345例(84.4%)、縮小37例(9.0%)であった(図1)。

## 2. 自験例の結果

自験例は104例、年齢27-73才、手術治療を行った症例は71例68.3%、(年齢27-73才)例および経過観察している例は33(31.7%)であった。

発見されるきっかけとなったCTまたはMRI検査が行われた理由は、頭痛・脳ドック・めまい・他の脳疾患の検査であり、手術例と観察例で差はなかった。

手術治療をおこなった理由は、鞍上進展がみられるmacroadenomaであったため、が54例86%ともっとも多く、経過観察中に増大傾向を示したため手術を行ったものが1例であった。手術治療を行った71例の組織学的内訳は非機能性下垂体腺腫(NF)が44例、ラトケのう胞23例、その他4例であった。NFの免疫組織染色は全例に行い、71%はなんらかのホルモン陽性で、ゴナドトロピンサブユニット陽性が半数以上を占めた。

手術成績は合併症や手術死亡例は1例もなかった。内分泌機能に関しては詳細な負荷試験による詳細な検討を行うと、術前予備力低下は75%に認められた。術後の予備力改善は6例に認められ、悪化は一例もなかった。

一方非手術例33例は6ヶ月-8年のfollow up中、増大を来たした症例が1例、縮小を認めたものが5例みられた。縮小した5例はいずれもMRI上cystic lesionの傾向を示した。5例中一例は再度増大した。

## 【考察】

画像診断の進歩に伴い、偶然発見される下垂体の腫瘍性病変、いわゆるincidentalomaに接する機会が増加している。Incidentalomaの定義はいまだ明らかにされていないが、一般的には下垂体病変と無関係な理由で撮影されたCTあるいはMRIで偶然発見された下垂体腫瘍で、腫瘍に起因する症状を持たないもの<sup>1)</sup>と定義される。

著者らはこれまで臨床的非機能性腺腫のほとんどはgonadotropinの分泌能を有し、gonadotropin産生細胞への機能分化を示す細胞から発生したものであることを、高感度免疫組織化学法であるCatalyzed signal amplification法<sup>2)</sup>や、Gonadotropin releasing hormone, receptor mRNAの発現の証明<sup>3)</sup>によって示してきた。

Molichtら<sup>4)</sup>はincidentalomaの治療方針としてなんらかの症状の出現や増大傾向が認められれば手術を行うとしている。以上を踏まえ、現時点での治療方針は以下のとおりである。1) 鞍上進展を示すmacroadenomaは視神経の圧迫を回避するため経蝶形骨手術の適応である。2) 鞍内型は若年者で10mm以上の腺腫は手術を勧める。3) その他はMRIを6ヶ月毎2年間、以後1年毎にfollow upし、内分泌検査として基礎値を6ヶ月毎に測定する。増大傾向や下垂体機能低下傾向があれば手術を考慮する。

平成13年度は一次調査で解答のあった施設における2次調査を計画している。症例

の背景因子、腫瘍の画像上の特徴（大きさ、局在、内容、造影性など）、追跡期間と転帰、手術例の組織所見等を明らかにしていく予定である。

【文献】

1. Reuncke M, Allolio B, Saeger W et al. The Incidentaloma of the pituitary gland. Is neurosurgery required? JAMA 263: 2772, 1990
2. Sanno N, Teramoto A, Sugiyama M, Itoh Y, Osamura RY: Application of CSA in immunodetection of gonadotropin subunits in clinically non-functioning pituitary adenomas. Am J Clin Pathol 106:16-21, 1996
3. Sanno N, Jin L, Qian, X, Osamura RY, Scheithauer BW, Kovacs K, Lloyd RV: Gonadotropin releasing hormone mRNA and Gonadotropin releasing hormone receptor mRNA expression in pituitaries and pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 82: 1974-1982, 1997
4. Molicht ME: Clinical review 65: Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 80:3, 1995

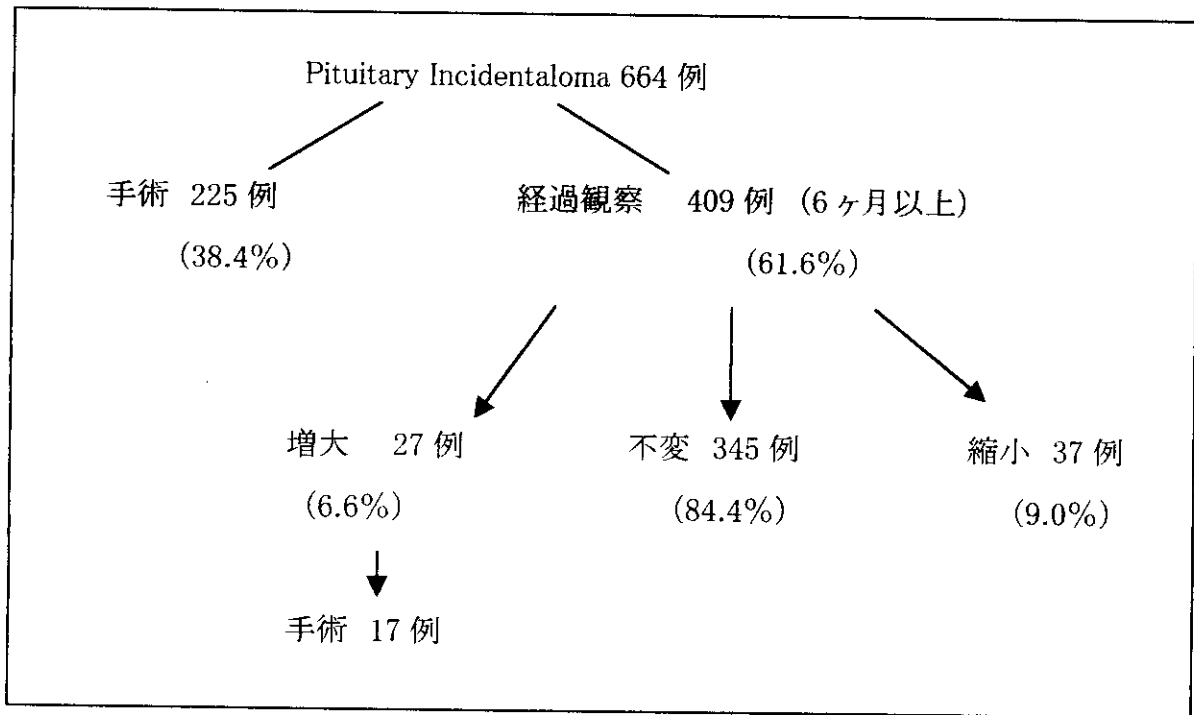


図 1 全国 71 施設 下垂体 Incidentaloma 664 例の一次調査結果 (2000 年 12 月)

## 成人下垂体機能低下症の全国疫学調査

分担研究者	横山徹爾（東京医科歯科大学難研疫学）
	田中平三（同）
	村上宜男（島根医科大学第一内科）
	加藤 讓（同）
	玉腰暁子（名古屋大学医学部予防医学）
	川村 孝（京都大学保健管理センター）
	稲葉 裕（順天堂大学衛生学）

### 【背景と目的】

わが国では昭和43年以来、間脳下垂体機能障害に関する疫学調査を実施してきている<sup>1-9)</sup>。難病受療患者数と臨床疫学的特性は時代とともに変化して行くことが予想されるので、定期的に全国規模での調査を実施してその疫学的特徴を記述することは、絶対のニーズである。成人下垂体機能低下症は、従来より主な原因としてトルコ鞍部腫瘍、Sheehan症候群などが挙げられているが、病因の特定が困難な場合も多く、過去の調査において特発性に分類されるものが約3分の1を占めている。しかし近年、病因を診断するための画像検査の進歩や組織検査を行える脳外科施設の増加によって診断精度が飛躍的に向上し、以前には原因不明とされていた症例でも病因診断が確定していることが期待される。さらに、従来は相当の頻度であった外部放射線照射後の下垂体機能低下症が近年のガンマナイフの導入により減少している可能性や、産科診療の進歩によって分娩時の出血によるSheehan症候群が減少している可能性が考えられる。このような状況をふまえて、近年における成人下垂体機能低下症の病因とその頻度がどのように変化しているのかを明らかにすることを目的として、成人下垂体機能低下症の全国疫学調査を行うこととした。また、成人下垂体機能低下症の治療としてのホルモン補償療法の現状についての知見を得ることも重要な目的である。正常人におけるコルチゾール分泌量は従来考えられていたよりも少量であることが提唱されているので、副腎皮質ホルモン剤の1日当たりの投与量の現況を知ることは重要と考えられる。また、副作用が心配されるため本邦では欧米に較べて使用の少なかった性ステロイド剤がどの程度使用されているか、さらには現在補償が行われていない成長ホルモンやプロラクチンの欠損に伴う症状の頻度がどのくらいか、なども問題点として挙げられる。

このような趣旨に基づいて現在実施している成人下垂体機能低下症の全国疫学調査では、日本全国における年間受療患者数の推計とともに、病因診断、ホルモン補償療法の薬剤名、投与量、ホルモン補償療法中の患者の症候、合併症などについての臨床疫学的特性が明らかになるものと期待される。

## 【方法】

調査対象とする成人下垂体機能低下症は、視床下部下垂体の器質的疾患ならびに原疾患に対する手術や放射線照射の結果、一つ以上の下垂体前葉ホルモンの分泌が恒常的に障害された疾患をいう。下垂体後葉ホルモンの分泌障害を合併する場合がある。調査対象患者の暦年齢は原則として18歳以上とする。なお、遺伝子異常や家族性のものは含まない。主要な器質的疾患としては、下垂体ならびにトルコ鞍上部腫瘍、出血時の大量出血によるSheehan症候群、外傷、炎症、細胞浸潤などがある。その他の成因として自己免疫異常や特発性が疑われるものを含む。但し、これらにおいては、CTやMRI上の占拠性病変ならびに、壊死、炎症、肉芽形成、腫瘍などの病理組織学的所見の存在によって視床下部下垂体の器質的異常が証明されることが必要である。ゴナドトロピン（LH, FSH）分泌低下症、プロラクチン（PRL）分泌低下症、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌低下症、甲状腺刺激ホルモン（TSH）分泌低下症、成長ホルモン（GH）分泌低下症、ADH分泌低下症が含まれる。

調査対象科は、内科、脳外科、内分泌科、産婦人科、泌尿器科、老人科、小児科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法により選定する。ただし、小児科は症例が多く集まる可能性のある特定の科のみとする。調査は郵送法で第一次調査と第二次調査からなる<sup>6)</sup>。第一次調査では、選定された科に対して調査票キットの送付を行う。調査票キットは、依頼状、各疾患の診断基準、第一次調査票（葉書）からなる。2000年1年間（2000年1月1日～12月31日）に、成人下垂体機能低下症で受療した全患者数（新患および再来患者数）の報告を依頼する。第一次調査で「患者なし」と報告された科には、礼状を逐次送付し、「患者あり」と報告された科には、報告患者数に若干数を加えた枚数の第二次調査票を、第二次調査依頼状、診断基準、返信用切手付封筒と共に送付する。第二次調査票は、成人下垂体機能低下症の臨床疫学像を把握するために、調査内容を当班において十分に検討し開発したものをを用いる。第二次調査票が記入返送されてきた科には、礼状を送付する。

これらの基礎資料をもとに、難病の疫学調査研究班サーベイランス分科会の提唱する方法<sup>7)</sup>を用いて患者数の推計を行う。また、第二次調査票をもとにして、各疾患の臨床疫学的特性について解析を行う。

## 【現在までの進行状況】

全国の調査対象科から4014科を選定した（表）。これらの科に対して、2001年1月25日までに第一次調査票キット送付を完了した。回答期限は2001年2月末日である。回答率を上げるため、指定の期限までに返送のない科には、再度報告の依頼を行う。第二次調査票の発送開始は2001年3月20日ころ、同切は2001年6月30日、データ整理と集計作業は2001年9月の予定である。

## 【謝辞】

日常診療、教育、研究にご多忙中にもかかわらず、日頃より調査にご協力を賜っております全国の病院の先生方に深謝いたします。

## 【文献】

1. 入江實班長. 間脳下垂体機能障害疫学調査報告. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成5年度報告書, 237-322, 1994.
2. 横山徹爾、田中平三、稲垣朱実、他：間脳下垂体疾患の病態解析－1993年度全国調査の再解析－. 特定疾患に関する疫学研究班平成9年度研究業績集, 99-101, 1998.
3. 横山徹爾、田中平三、横井寿、他：間脳下垂体機能障害3疾患の全国疫学調査. 特定疾患に関する疫学研究班平成10年度研究業績集, 167-171, 1999.
4. 横山徹爾、田中平三、横井寿、他：間脳下垂体機能障害3疾患の全国疫学調査. 間脳下垂体機能障害調査研究班平成10年度総括研究事業報告書, 62-64, 1999.
5. 大野良之班長. 厚生省特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班平成10年度研究業績集, 1999年3月.
6. 横山徹爾、田中平三、横井寿、他：成人下垂体機能低下症の全国疫学調査実施計画. 間脳下垂体機能障害調査研究班平成11年度総括研究事業報告書, 120-123, 1999.
7. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像のための全国疫学調査マニュアル, 1994年8月.



表 成人下垂体機能低下症全国疫学調査・調査対象科

病床規模	抽出率	内科(内分泌科, 老人科を含む)		脳神経外科		産婦人科		泌尿器科		合計	
		対象数	抽出数	対象数	抽出数	対象数	抽出数	対象数	抽出数	対象数	抽出数
-99	5%	3440	172	534	60	659	65	750	59	5383	356
100-199	10%	2150	214	607	60	517	61	699	70	3973	405
200-299	20%	840	168	358	71	401	80	459	92	2058	411
300-399	40%	495	198	322	129	368	147	383	154	1568	628
400-499	80%	214	171	156	125	178	143	182	145	730	584
500+	100%	254	254	210	210	227	227	228	228	919	919
大学関連病院	100%	300	300	110	110	120	120	115	115	645	645
小計		7693	1477	2297	765	2470	843	2816	863	15276	3948
(抽出率)			(19.2%)		(33.3%)		(34.1%)		(30.6%)		(25.8%)

他に特別階層として小児科66科を加えた合計4014科を調査対象とする。

### VIII. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、頁（最初-最後）論文名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Endocrine J 47: 77-81 Rverse correlation between urine nitric oxide metabolites and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus.	2000年		S. Kurioka, K. Koshimura, <u>Y. Murakami</u> , M. Nishiki, <u>Y. Kato</u>
Endocrine J 47: S81-S83 Determination of serum 20-kilodalton human GH (20K hGH) levels in healthy adult females.	2000年		<u>Y. Murakami</u> , M. Nishiki, M.Sohmiya, K. Koshimura, <u>Y. Kato</u>
Prog Neurobiol 61: 415-438 The role of 6R-tetrahydrobiopterin in the nervous system.	2000年		K. Koshimura, <u>Y. Murakami</u> , J. Tanaka, <u>Y. Kato</u>
Biomed Res (Tokyo) 21: 123-128 6R-tetrahydrobiopterin stimulates Ca <sup>2+</sup> influx and growth hormone secretion in GH <sub>3</sub> cells and rat anterior pituitary cells.	2000年		<u>Y. Murakami</u> , K. Koshimura, M. Tsumori, <u>Y. Kato</u>
Endocrine J 47: 563-568 Twenty-kilodalton human growth hormone (20K hGH) secretion from growth hormone-secreting pituitary adenoma cells in vitro.	2000年		<u>Y. Murakami</u> , T. Mori, K. Koshimura, M. Kurosaki, A. Takenobu, Y. Hashimoto, <u>Y. Kato</u>
J Neurosci Res 62: 112-119 Effects of dopamine and L-DOPA on survival of PC12 cells.	2000年		K. Koshimura, J. Tanaka, <u>Y. Murakami</u> , <u>Y. Kato</u>
Neuroci Lett 292: 131-133 Stimulating effect of erythropoietin on he release of dopamine and tacetylcholine from the rat brain slice.	2000年		M. Yamamoto, K. Koshimura, M. Kawaguchi, M. Sohmiya, <u>Y. Murakami</u> , <u>Y. Kato</u>

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、頁（最初-最後） 論文名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Recent Res Devel Endocrinol 1: 177-184 Diagnostic value of urinary excretion of aquaporin-2 in water metabolism disorders.	2000年		T. Saito, S. Ishikawa, <u>T. Saito</u>
Am J Physiol Renal Physiol 279: F502-F508 Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in glucocorticoid-deficient rats.	2000年		T. Saito, S. Ishikawa, <u>T. Saito</u> , et al.
日本内科学会雑誌 89: 509-513 体液調節：最近の進歩	2000年		<u>斉藤寿一</u>
Endocrinology 141: 333-339 Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells.	2000年		L. Jin, <u>RY. Osamura</u> , E. Kulig, R.V. Lloyd, et al.
Endocrine J 47: 13-20 Immunoreactive Pit-1 protein in hyperplastic pars intermedia induced by calcitonin of the rat pituitary gland.	2000年		M. Murakoshi, <u>RY. Osamura</u> , et al.
Histol Histopathol 15: 261-268 Electron microscopic observation of intracellular expression of mRNA and its protein product: technical review on ultrastructural in situ hybridization and its combination with immunohistochemistry.	2000年		A. Matsuno, <u>RY. Osamura</u> , et al.
Endocrine J 47: 105-109 Detection of a silent pituitary somatotroph adenoma in a patient with amenorrhea and/or galactorrhea: paradoxical response of GH in TRH or GnRH provocation test.	2000年		A. Matsuno, <u>RY. Osamura</u> , et al.