

厚生労働省厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

平成13年度総括研究事業報告書

主任研究者 加藤 讓

平成14年3月

平成13年度研究報告書目次

I. 序 文	7
II. 班員名簿	8
III. 研究経過報告	
1. 研究目的	10
2. 研究計画	10
3. 事業経過の概要	11
4. 研究期間	11
IV. 会議記録	
平成13年度研究班会議プログラム	15
V. 総括研究記録	
1. 研究の目的	21
2. 研究方法	21
3. 研究結果と考察	21
4. 結論	23
VI. 研究成果の概要	24
VII. 間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き (2001)	29
1. バゾプレシン (ADH) 分泌異常症	30
2. ゴナドトロピン分泌異常症	34
3. プロラクチン(PRL)分泌異常症	42
4. 成長ホルモン分泌低下症	
1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症	46
2) 成人成長ホルモン分泌不全症	48
5. 複合下垂体機能低下症	
1) 自己免疫性視床下部下垂体炎	52
2) 遺伝子異常による下垂体機能低下症	54
6. 偶発的下垂体腺腫(インシデンタローマ)	57

VIII. 分担研究報告

- 【1】 「抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症」 座長のまとめ…………… 63
- 社会保険中央総合病院 齊藤寿一
1. 高齢者の低ナトリウム血症にみられるバゾプレシン分泌亢進とその病的意義… 65
- 社会保険中央総合病院 齊藤寿一
自治医科大学大宮医療センター総合医学Ⅰ 石川三衛
2. SIADH の治療に向けた基礎的検討—NOS 阻害剤の有用性…………… 68
- 名古屋大学大学院研究科分子細胞内科学 大磯ユタカ、有馬 寛
名古屋大学環境医学研究所発生・遺伝分野 村瀬孝司
3. 抗利尿ホルモン (ADH) 非依存性尿濃縮機構の解析の必要性…………… 71
- 古川市立病院内科 木村時久、太田耕造
東北大学医学部附属病院腎高血圧内分泌科 松原光伸
4. 中枢性尿崩症ラットに対するバゾプレシン遺伝子導入の検討…………… 76
- 社会保険中央総合病院 齊藤寿一
自治医科大学内分泌代謝科 井出野順一、川上昭雄、
六角久美子、本多一文、
自治医科大学分子病態治療研究センター 水上浩明、小澤敬也
5. DDAVP 錠剤導入に向けた検討 (第二報)…………… 79
- 名古屋大学大学院医学研究科分子細胞内科学 大磯ユタカ、有馬 寛
名古屋大学環境医学研究所発生・遺伝分野 村瀬孝司
- 【2】 「プロラクチン分泌異常症」 座長のまとめ…………… 85
- 日本医科大学脳神経外科 寺本 明
6. ヒト下垂体腺腫における新規転写因子 mPOU の発現に関する病理組織学的
検討…………… 88
- 神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学
内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科 千原和夫、井口元三
神戸大学大学院医学系研究科脳神経外科学 阪上義雄、玉木紀彦
神戸大学医学部保健学科医療基礎学 置村康彦

7.	プロラクチン、成長ホルモン遺伝子発現における cAMP-MAP キナーゼ系の意義	92
	島根医科大学産科婦人科	宮崎康二、米原利栄、 金崎春彦
	熊本大学第一薬理	山本秀幸、福永浩司、 宮本英七
8.	下垂体腫瘍における高プロラクチン血症の成因について—不顕性 ACTH 細胞腺腫の症例から	95
	国立京都病院臨床研究部	島津 章、臼井 健
	国立京都病院内分泌・代謝性疾患センター	田上哲也、葛谷英嗣
	徳島大学第一病理	佐野壽昭
9.	高プロラクチン血症患者および産褥婦人における免疫能の検討	101
	高知医科大学第二内科	橋本浩三、西岡達矢、 高尾俊弘
	高知医科大学臨床看護学	岡谷裕二
	倉敷成人病センター	服部輝彦、山崎史行、 吉岡 保
【3】	「ゴナドトロピン分泌異常症」座長のまとめ	109
	徳島大学産科婦人科	苛原 稔
10.	思春期前後の雌ラット下垂体のレプチンに対する感受性の検討	111
	徳島大学産科婦人科	苛原 稔、尾形理江、 松崎利也、安井敏之
11.	健常女兒の乳房成熟の検討	115
	国立小児病院内分泌代謝研究部	田中敏章
	東洋英和女学院小学部	今井敏子
12.	OHSS 既往 PCOS 症例に対する FSH-GnRH パルス療法の効果	120
	徳島大学産科婦人科	苛原 稔、松崎利也、 桑原 章、安井敏之
13.	非機能性下垂体腺腫の機能分化と転写因子の解析	125

東海大学総合診療学系病理診断学
日本医科大学脳神経外科

長村義之
石井雄道、山王直子、
寺本 明

- 【4】 「複合下垂体ホルモン欠損症」座長のまとめ 131
高知医科大学第二内科 橋本浩三
- 1 4. 先天性下垂体ホルモン欠損症の遺伝子解析 134
大阪大学大学院医学系研究科生体情報医学 巽 圭太、田中 進、
網野信行
名古屋大学大学院医学研究科病態内科学 大磯ユタカ
神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学 千原和夫
- 1 5. 自己免疫性視床下部下垂体炎における新規下垂体特異的遺伝子産物に対する
抗体の検討 137
大阪大学大学院医学系研究科・生体情報医学 巽 圭太、田中 進、
網野信行
高知医科大学第二内科 橋本浩三
島根医科大学第一内科 村上宜男、加藤 譲
- 1 6. 抗ヒト下垂体抗体検出法を用いた自己免疫性視床下部下垂体炎の病態解析 .. 140
島根医科大学第一内科 加藤 譲、村上宜男、
西木正照
- 1 7. リンパ球性下垂体炎およびリンパ球性漏斗下垂体神経葉炎各1例に於ける
グルココルチコイドの抗腫瘍効果 144
高知医科大学第二内科 橋本浩三、浅羽宏一、
田村香苗、田中康司、
高尾俊弘
東京女子医科大学第二内科 肥塚直美
- 1 8. 複合下垂体ホルモン欠損症の病因とされる変異Pit-1(R271W)の機能解析 149
神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学・
内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科 千原和夫、岸本正彦
井口元三、飯田啓二

兵庫県立看護大学	加治秀介
神戸大学医学部保健学科	置村康彦

【5】 「全国疫学調査の解析」座長のまとめ…………… 155

名古屋大学大学院医学研究科分子細胞内科学	大磯ユタカ
----------------------	-------

19. 下垂体偶発腫に関する全国多施設調査報告…………… 157

日本医科大学脳神経外科	寺本 明、大山健一、 梅岡克哉、田原重志、 山王直子
-------------	----------------------------------

分子細胞

20. 成人下垂体機能低下症の全国疫学調査成績…………… 161

東京医科歯科大学難治疾患研究所疫学	横山徹爾
島根医科大学第一内科	村上宜男、加藤 讓
名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞内科学	大磯ユタカ
名古屋大学大学院医学系研究科予防医学	玉腰暁子
京都大学保健管理センター	川村 孝
国立健康栄養研究所	田中平三
順天堂大学衛生学	稲葉 裕

21. 疫学調査からみた成人下垂体機能低下症の臨床像…………… 170

島根医科大学第一内科	村上宜男、加藤 讓
東京医科歯科大学難治疾患研究所疫学	横山徹爾
名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞内科学	大磯ユタカ

22. ホルモン補償療法中の成人下垂体機能低下症の病態

一血管障害危険因子ならびにQOL障害について…………… 177

島根医科大学第一内科	村上宜男
東京医科歯科大学難治疾患研究所疫学	横山徹爾
名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞内科学	大磯ユタカ
島根医科大学第一内科	加藤 讓

IX. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 183

I. 序文

厚生特定疾患対策研究事業による『間脳下垂体機能障害に関する調査研究班』は、昭和48年度に発足し、初代班長鎮目和夫東京女子医大名誉教授の時代から熊原雄一班長、清水直容班長、入江 實班長の時代を経て、平成8年度から3年間は私が班長(主任研究者)として調査研究の推進役を勤めた。さらに平成11年度からは、厚生省(厚生労働省)厚生科学研究費補助金特定疾患研究事業として新しい体系の下に再発足し3年を経過した。

新しい体系の下に組織された研究班においては、厚生省の方針によって、前回に引き続いて当研究班の研究対象疾患は、抗利尿ホルモン(ADH)分泌異常症、プロラクチン分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症の3つである。しかし、これらの3つのホルモンの分泌異常は単独に存在するのみでなく、他の下垂体ホルモン分泌異常症が合併する可能性を配慮する必要があるので、複合下垂体ホルモン分泌異常症を含めた4つを研究対象疾患とした。分担研究者の数が従来の研究班の約三分の一に制限されたことから、全国的な実態調査を計画する上で、分担研究者以外の医療関係者の協力を得ることが不可欠であった。疫学的調査研究は特定疾患疫学調査研究班と共同で行った。これらの疫学調査に際しては、全国の多くの主治医や対象患者など関係者の方々からご協力が得られた。特に本年度に施行した成人下垂体機能低下症に関する調査結果から、今後はさらに総合的なホルモン補償療法の必要性が明らかにされたことは、今後の調査研究の方向に対する重要な課題である。

結果として、いくつかの注目すべき新しい研究成果が得られたと考えられる。3年目の研究事業報告をまとめるにあたり、間脳下垂体機能障害に関する診断と治療に関する最新のガイドラインを共同で作成した。

ご協力いただいた関係各位に深く御礼申し上げますとともに、今後の調査研究についても一層のご鞭撻を心からお願いする次第である。

平成14年3月

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

主任研究者 加藤 讓

II. 班員名簿

【主任研究者】

加藤 讓 島根医科大学医学部内科学第一 教授
〒693-8501 出雲市塩冶町89-1 TEL: 0853-20-2183
FAX: 0853-23-8650

【分担研究者】

苛原 稔 徳島大学医学部産科婦人科学 教授
〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15 TEL: 0886-33-7176
FAX: 0886-31-2630

大磯 ユタカ 名古屋大学大学院医学研究科分子 助教授
細胞内科学 TEL: 052-744-2142
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65 FAX: 052-744-2157

斉藤 寿一 社会保険中央総合病院 院長
〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1 TEL: 03-3364-0251
FAX: 03-3364-6217

寺本 明 日本医科大学脳神経外科学 教授
〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5 TEL: 03-3822-2131
FAX: 03-5814-6315

橋本 浩三 高知医科大学医学部内科学第二 教授
〒783-9505 高知県南国市岡豊町小蓮 TEL: 0888-80-2341
FAX: 0888-80-2344

長村 義之 東海大学医学部診断病態系病理学 教授
〒259-1193 伊勢原市望星台 TEL: 0463-93-1121
FAX: 0463-94-6776

木村 時久 古川市立病院 院長
〒989-6183 古川市千手寺町2-3-10 TEL: 0229-23-3311
FAX: 0229-23-5380

島津 章 国立京都病院臨床研究部 部長
〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町
1-1 TEL: 075-641-9161
FAX: 075-645-2781

巽 圭太 大阪大学大学院医学系研究科生体情報 講師
医学（臨床検査診断学） TEL: 06-6879-3237
〒565-0871 吹田市山田丘2-15 FAX: 06-6879-3239

田中 敏章 国立小児病院小児医療研究センター 部長
内分泌代謝研究部 TEL: 03-3414-8121
〒154-8059 東京都世田谷区太子堂3 FAX: 03-3411-5735

千原 和夫	神戸大学大学院医学系研究科応用 分子医学 〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2	教授 TEL: 078-382-5880 FAX: 078-382-5898
宮崎 康二	島根医科大学医学部産科婦人科学 〒693-8501 出雲市塩冶町89-1	教授 TEL: 0853-20-2265 FAX: 0853-20-2264
村上 宜男	島根医科大学医学部内科学第一 〒693-8501 出雲市塩冶町89-1	助教授 TEL: 0853-20-2183 FAX: 0853-23-8650
横山 徹爾	東京医科歯科大学難治疾患研究所 〒101-0092 東京都千代田区神田駿河 台2-3-10	助手 TEL: 03-5280-8060 FAX: 03-5280-8061

III. 研究経過報告

1. 研究目的

間脳下垂体機能障害は、視床下部または下垂体の病変によって生じ、臨床的には下垂体ホルモン分泌過剰症または分泌低下症として認められる。本研究では、1)バソプレシン(ADH)分泌異常症、2)プロラクチン(PRL)分泌異常症、3)ゴナドトロピン分泌異常症の3種類の疾患を対象とした。さらに、これらの疾患は単独に存在するより、他の下垂体ホルモン分泌異常症を合併することが多いので、4)複合下垂体ホルモン分泌異常症を対象に加えた。

本研究の目的は、対象とする視床下部下垂体疾患の病態の解明、新しい診断や治療の確立である。これらの内容には、個々のホルモンの分泌異常に特異的なものと、共通なものが含まれる。

目的を達成するために、以下のように当面の研究課題を設定した。

- 1) ADH分泌異常症の疾患概念の再構築
- 2) 下垂体機能異常症の分子機能的分類の確立
- 3) 遺伝子異常に起因する視床下部下垂体疾患の病態の解明
- 4) 自己免疫機序による視床下部下垂体機能異常症の病態の解明
- 5) 疫学調査による疾患実態調査と臨床解析

2. 研究計画

目的を達成するため各々の対象疾患ならびに当面の研究課題について共同研究を行った。

1) ADH分泌異常症の疾患概念の再構築

- (1) ADH分泌異常症の新しい診断法、類似疾患との鑑別診断法を確立する為に、ADHの生物活性の指標としてアクアポリン-2(AQP-2)の測定法を開発した。
- (2) 新しいAQP-2測定法と鋭敏なADH測定法を用いて、正常人ならびにADH分泌異常症と関連疾患患者の血漿ADH濃度ならびに尿中AQP-2排泄量を測定した。
- (3) これらの成績を基準にした新しい診断法、類似疾患との鑑別診断について検討した。
- (4) 尿崩症モデルラットを対象として、ADH投与時のAQP-2の動態、尿中排泄、腎におけるAQP-2 mRNAの発現を検討した。
- (5) SIADHにおいて低Na血症の治療と中心性橋融解発症との関係を解明した。
- (6) SIADHラットを用いて尿中AQP-2排泄とADHV2受容体拮抗薬の効果を比較した。

2) 下垂体機能異常症の分子機能的分類の確立

- (1) 下垂体機能亢進と機能低下の原因となる下垂体の病態を分子生物学的に解析した。
- (2) 下垂体腫瘍組織のゴナドトロピンと α -、 β -サブユニットmRNAの発現を解析した。
- (3) 下垂体ゴナドトロピンの分泌調節機序を解明するために、ラットを用いて、アクチビン受容体の解析、遺伝子発現について検討した。

3) 遺伝子異常に起因する視床下部下垂体疾患の病態の解明

- (1) 家族性尿崩症、Kallmann症候群患者の疫学調査を実施し、全国の患者の中で同意が得られた患者や患者家族の遺伝子異常を解析した。
- (2) 複合下垂体機能障害患者において患者の同意を得て患者の遺伝子異常を解析した。
- (3) 遺伝子異常による病態の発現様式についてモデル動物を用いて検討した。

4) 自己免疫機序による視床下部下垂体機能異常症の病態の解明

- (1) 自己免疫性下垂体機能低下症の概念を、報告例の解析と疫学調査による解析によって明らかにした。
- (2) 新しい自己抗体の検査法を開発し、疫学調査によって全国的に得られた患者の中で同意の得られた患者の血清抗ヒト下垂体抗体を解析した。
- (3) 下垂体に特異的な新しい抗原抗体を検索した。

5) 疫学調査による疾患実態調査と臨床解析

家族性尿崩症、Kallmann症候群、自己免疫性視床下部下垂体炎、偶発性下垂体腺腫、成人下垂体機能低下症について全国的な実態調査を施行した。

(倫理面への配慮)

疫学調査ではプライバシー順守に十分配慮した。遺伝子検査においては、検査の意義と結果利用について主治医から患者に十分説明し、同意を得るとともにプライバシー順守に十分配慮した。動物実験ではヘルシンキ宣言を十分に配慮した。

3. 事業経過の概要

研究事業の主な日程は以下のとおりであった。

- | | | |
|-------|-------|--|
| 平成13年 | 1月24日 | 平成13年度厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）研究計画書申請 |
| 平成13年 | 8月20日 | 平成13年度厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）交付基準額通知 |
| 平成14年 | 1月11日 | 平成13年度研究班研究報告会、班会議、評価小委員会（日本都市センター会館） |
| 平成14年 | 2月15日 | 平成13年度厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）交付決定通知 |
| 平成14年 | 2月21日 | 平成13年度厚生科学研究費特定疾患対策研究事業発表会（がん研究振興財団国際研究交流会館） |
| 平成14年 | 2月27日 | 厚生科学省より交付金入金 |
| 平成14年 | 4月10日 | 厚生科学省へ平成13年度報告書類一式提出予定 |

4. 研究期間

平成13年 4月 1日 ～ 平成14年 3月31日

IV. 会議記録

厚生労働省特定疾患対策研究事業
間脳下垂体機能障害調査研究班
平成13年度班会議

プログラム

- 日 時：平成14年1月11日（金）
午前10時00分～午後4時30分
- 場 所：日本都市センター会館 7階701号室
〒102-0093 東京都千代田区平河町2-4-1
電話 03-3265-8211
FAX 03-3263-3010
- 交 通：地下鉄永田町駅（南北線、有楽町線、半蔵門線）下車徒歩4分
地下鉄赤坂見附駅（丸の内線、銀座線）下車徒歩8分

- * 講演時間は各演題12分（うち口演8分、質疑4分）です。
- * プロジェクターは1台用意しております。
- * 座長のまとめ用に、発表原稿のコピーを当日受付に御提出下さい。

厚生労働省特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害調査研究班

班長 加藤 讓

- 【1】 開会の辞 (9:55~10:00) 班長 加藤 譲
- 【2】 厚生労働省挨拶 (10:00~10:05) 厚生労働省疾病対策課
- 【3】 抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症 (10:05~11:05) 座長 斉藤寿一
1. 高齢者の低ナトリウム血症にみられるバゾプレシン分泌亢進とその病的意義
自治医科大学大宮医療センター総合医学Ⅰ 石川三衛
社会保険中央総合病院 斉藤寿一
 2. SIADH の治療に向けた基礎的検討---NOS 阻害剤の有用性 ---
名古屋大学環境医学研究所発生・遺伝分野 村瀬孝司
名古屋大学大学院医学研究科分子細胞内科学 有馬 寛、大磯ユタカ
 3. 抗利尿ホルモン (ADH) 依存性および非依存性の腎尿細管膜蛋白の発現調節の比較：ADH 非依存性腎尿濃縮機構の検討
古川市立病院内科 木村時久、太田耕造
東北大学医学部附属病院腎高血圧内分泌科 松原光伸
 4. 遺伝性中枢性尿崩症ラットに対するバゾプレシン遺伝子導入の検討
自治医科大学内分泌代謝科 井出野順一、本多一文、六角久美子、川上昭雄
自治医科大学分子病態治療研究センター 水上浩明、小沢敬也
社会保険中央総合病院 斉藤寿一
 5. DDAVP 錠剤導入に向けた検討 (第二報)
名古屋大学大学院医学研究科分子細胞内科学 有馬 寛、大磯ユタカ
名古屋大学環境医学研究所発生・遺伝分野 村瀬孝司
- 【4】 プロラクチン分泌異常症 (11:05~11:55) 座長 寺本 明
6. ヒト下垂体腺腫における新規転写因子 mPOU の発現に関する病理組織学的検討
神戸大学大学院医学系研究科内分泌代謝・ 井口元三、千原和夫
神経・血液腫瘍内科
神戸大学大学院医学系研究科脳神経外科学 阪上義雄
神戸大学大学院医学系研究科保健学科医療基礎学 置村康彦

7. プロラクチン、成長ホルモンの遺伝子発現における cAMP-MAP キナーゼ系の意義
 島根医科大学産科婦人科
 米原利栄、金崎春彦、
 宮崎康二
 熊本大学第一薬理
 山本秀幸、福永浩司、
 宮本英七
8. 下垂体腫瘍における高プロラクチン血症の成因に関する考察 - 不顕性 ACTH 細胞
 腺腫の症例から
 国立京都病院臨床研究部、内分泌・
 代謝性疾患センター
 徳島大学第一病理
 島津 章、白井 健、
 田上哲也、葛谷英嗣
 佐野壽昭
9. 高プロラクチン血症患者および産褥婦人における免疫能の検討
 高知医科大学第二内科
 西岡達矢、高尾俊弘、
 橋本浩三
 高知医科大学臨床看護学
 岡谷裕二
 倉敷成人病センター
 服部輝彦、山崎史行、
 吉岡 保

==== 昼休み ==== (12 : 00 ~ 13 : 00) 事務連絡会議 =====

【5】 一般事務連絡 (13 : 00 ~ 13 : 15)

【6】 ゴナドトロピン分泌異常症 (13 : 15 ~ 14 : 05) 座長 苛原 稔

10. 思春期前後の雌ラット下垂体のレプチンに対する感受性の検討
 徳島大学産科婦人科
 尾形理江、松崎利也、
 安井敏之、苛原 稔
11. 健常女児の乳房発育
 国立小児病院 内分泌代謝研究部
 田中敏章
 東洋英和女学院小学部
 今井敏子
12. OHSS既往 PCOS 症例に対する FSH-GnRH パルス療法の効果
 徳島大学産科婦人科
 松崎利也、桑原 章、
 安井敏之、苛原 稔

- 1 3. 非機能性下垂体腺腫の機能分化と転写因子の解析
 東海大学総合診療学系病理診断学 長村義之
 日本医科大学脳神経外科 石井雄道、山王なほ子、
 寺本 明
- 【7】 下垂体ホルモン複合欠損症 (14:05~15:05) 座長 橋本浩三
- 1 4. 先天性下垂体ホルモン欠損症の遺伝子解析
 大阪大学大学院医学系研究科・生体情報医学 巽 圭太、田中 進、
 網野信行
 名古屋大学大学院医学研究科・病態内科学 大磯ユタカ
 神戸大学大学院医学系研究科・応用分子医学 千原和夫
- 1 5. 自己免疫性視床下部下垂体炎における新規下垂体特異的遺伝子産物に対する抗体
 の検討
 大阪大学大学院医学系研究科・生体情報医学 巽 圭太、田中 進、
 網野信行
 高知医科大学第二内科 橋本浩三
 島根医科大学第一内科 村上宜男、加藤 讓
- 1 6. 抗ヒト下垂体抗体検出法を用いた自己免疫性視床下部下垂体炎の病態解析
 島根医科大学第一内科 西木正照、村上宜男、
 山本昌弘、栗岡聡一、
 加藤 讓
- 1 7. リンパ球性下垂体前葉炎およびリンパ球性漏斗下垂体神経炎各1例に於けるグルコ
 コルチコイドの抗腫瘍効果
 高知医科大学第二内科 浅羽宏一、田村香苗、
 田中康司、高尾俊弘、
 橋本浩三
 東京女子医科大学第二内科 肥塚直美
- 1 8. 複合的下垂体機能低下症の診断と治療の手引き
 神戸大学大学院医学系研究科内分泌代謝・ 千原和夫
 神経・血液腫瘍内科

島根医科大学第一内科
高知医科大学第二内科

村上宜男
橋本浩三

===== 休憩 ===== (15 : 05 ~ 15 : 15) =====

【8】 全国疫学調査の解析 (15 : 15 ~ 15 : 55)

座長 大磯ユタカ

19. 下垂体偶発腫に関する全国多施設調査報告

日本医科大学脳神経外科

寺本 明、大山健一、
梅岡克哉、田原重志、
山王直子

20. 成人下垂体機能低下症全国疫学調査成績

東京医科歯科大学難治疾患研究所疫学
島根医科大学第一内科
名古屋大学大学院医学研究科・病態内科学
国立健康・栄養研究所
名古屋大学大学院医学研究科・予防医学
京都大学・保健管理センター

横山徹爾
村上宜男、加藤 讓
大磯ユタカ
田中平三
玉腰暁子
川村 孝

21. ホルモン補償療法中の成人下垂体機能低下症の病態

島根医科大学第一内科
東京医科歯科大学難治疾患研究所疫学
名古屋大学大学院医学研究科・病態内科学

村上宜男、加藤 讓
横山徹爾
大磯ユタカ

【9】 診断と治療の手引き [2001] の作成について (15 : 55 ~ 16 : 25) 座長 加藤 讓

1. ADH 分泌異常症
2. ゴナドトロピン分泌異常症
3. プロラクチン分泌異常症
4. 成長ホルモン分泌低下症
5. 自己免疫性視床下部下垂体炎
6. 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症
7. 偶発性下垂体腺腫

【10】 閉会の辞 (16 : 25 ~ 16 : 30)

班長 加藤 讓

V. 総括研究記録

1. 研究の目的

本研究の目的は、対象とするバゾプレシン(ADH)分泌異常症、プロラクチン(PRL)、ゴナドトロピンならびに複合下垂体機能異常症(機能亢進症、機能低下症を含む)の病態の解明ならびに診断と治療の確立である。本年度はとくに以下の項目を目標とした。

- 1) 新しい診断法と治療法の最新のガイドラインの確立。
- 2) 免疫機序や遺伝子異常による下垂体ホルモン複合分泌異常症の病態の解明。
- 3) 新しい診断や治療に結びつく可能性の高い基礎的研究。
- 4) 下垂体偶発腫瘍に関する実態調査の解析。
- 5) 成人下垂体機能低下症に関する疫学調査の実施と解析。

2. 研究方法

下記のように研究を分担し総括した。

加藤 讓・間脳下垂体機能障害の疫学、病態、診断、治療について(総括)

齊藤寿一・ADH分泌異常症の診断

寺本 明・難治性下垂体腺腫の病態と下垂体偶発腫瘍の疫学調査解析

苛原 稔・多発排卵防止を目的とした排卵誘発治療

大磯ユタカ・家族性中枢性尿崩症の分子生物学的解析とSIADHの治療法

橋本浩三・複合的下垂体機能障害の病態と診断・治療

木村時久・バゾプレシン分泌障害の病態と鑑別診断

田中敏章・ゴナドトロピン分泌異常症の診断と治療

長村義之・下垂体偶発腫瘍ならびにゴナドトロピン分泌異常症の病理

島津 章・下垂体機能異常症の成因と病態

巽 圭太・下垂体ホルモン欠損症の遺伝子異常と病態

千原和夫・プロラクチン遺伝子発現機構と病態

宮崎康二・プロラクチン産生細胞における細胞内情報伝達系の解析

横山徹爾・成人下垂体前機能低下症の疫学的解析

村上宜男・成人下垂体機能障害の臨床的解析

3. 研究結果と考察

1) バゾプレシン(ADH)分泌異常症

- (1) 5%高張食塩水負荷(0.05ml/kg/分で120分間点滴投与)に伴う血漿バゾプレシン(AVP)

濃度の変化と血清ナトリウム濃度や血漿浸透圧 (Posm)の相対的な関係はADH分泌機能を反映することを明らかにした。

- (2) 腎尿細管細胞に存在するAQP-2はADH依存性の水チャネルであり、ADHの作用と密接に関与して尿中に排泄されることを明らかにした。
- (3) 尿中AQP-2排泄量や負荷試験に対する尿中AQP-2の反応は、尿崩症やSIADHなどの水代謝異常症の新しいかつ鋭敏な診断法として臨床利用が可能なことを明らかにした。
- (3) バゾプレシン(ADH)産生に及ぼす脳内副腎皮質ホルモン分泌低下の影響やADH分泌過剰を伴う慢性低Na血症の病態と治療について動物モデルを用いて解明した。
- (4) 中枢性尿崩症の治療に従来用いられている合成バゾプレシン点鼻薬に代わり、最近国際的に用いられている経口投与用のバゾプレシン錠剤の有用性を明らかにした。
- (5) 家族制中枢性尿崩症家系に遺伝子異常を認め、ADH前駆体蛋白の貯留による細胞死の機序を解明した。

以上の研究によって、血漿バゾプレシン濃度や尿中AQP-2排泄量の測定が、ADH分泌異常症の診断や治療の有用な指標であることが明らかにされた。これらの指標を加えて、ADH分泌異常症の新しい診断と治療の手引きを作成した。

2) ゴナドトロピン分泌異常症

- (1) ゴナドトロピン分泌低下症(女性)の治療法として従来用いられているゴナドトロピン(FSH)単独投与と比較して、ゴナドトロピン分泌促進ホルモン(GnRH)の併用療法が有用なことを明らかにした。
- (2) 成人発症の特発性ゴナドトロピン分泌低下症(男性)においてGnRH治療の奏功することを明らかにした。
- (3) 正常女兒の性発育の調査成績に基づいて思春期早発症の診断の手引きを修正した。
- (4) 思春期早発症女兒に性腺抑制療法を施行した後、性腺機能は早期に回復することを見い出した。
- (5) ゴナドトロピン分泌低下症を呈し遺伝子異常による先天性副腎過形成の稀な症例を見い出した。
- (6) Kallmann症候群の家族例と孤発例において本邦のKAL遺伝子変異の頻度を解明した。
- (7) 非機能性下垂体腫瘍に存在する転写因子の中でPtx1やNeuroD1はゴナドトロピン産生機能発現や機能分化に関与することを見い出した。
- (8) 偶発的に見い出される下垂体腺腫(インシデンタローマ)の患者調査成績を解析し、治療の新しい手引きを作成した。これらの腫瘍には、非機能性腺腫と同様に、潜在的にゴナドトロピン分泌能を有するものが多かった。

以上の研究により、ゴナドトロピン分泌低下症の治療としてFSHとGnRHを併用する新しい治療の手引きを追加した。

3) PRL分泌異常症

- (1) ヒト下垂体腺腫にPRL遺伝子発現を活性化する特異的な転写因子 Pit1 DNAに結合するPOU蛋白が存在することを見出した。
- (2) ヒト下垂体腺腫に一酸化窒素(NO)が存在することを見出した。さらに、NOはホルモン分泌に抑制的な作用を有することをモデル動物細胞において明らかにした。
- (3) MAPキナーゼはPRL産生細胞においてPRLプロモーターに作用し転写活性を亢進させホルモン合成を促進することをモデル動物細胞で示した。
- (4) PRL分泌過剰症の治療にbromocriptineより強力に作用時間が長く副作用が少ない新しい薬物治療の必要性が示された。

4) 複合下垂体ホルモン分泌異常症

- (1) 複合下垂体ホルモン分泌低下症において、下垂体に特異的な遺伝子の構造を解析し、Pit1やProp1などの遺伝子発現異常の関与を明らかにした。これらの異常症の診断の手引きを初めて作成した。
- (2) ヒト抗下垂体抗体の測定意義を明らかにした。
- (3) リンパ球性下垂体前葉炎とリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断と治療の手引きを作成した。
- (4) 成人下垂体機能低下症患者の実態調査を実施し、複合下垂体ホルモン分泌低下症はQOLの低下を伴うので複合的ホルモン補償が必要なことを明らかにした。

4. 結論

以上のように、対象疾患の新しい診断や治療に結びつく病態の解明、臨床調査研究を実施した。これらの新しい研究成果を基に最新の診断と治療の手引き(2001)を作成した。

間脳下垂体機能障害の病態、診断、治療、予後を調査研究することは極めて大きな課題であり、長期的かつ継続的な研究が必要である。今後の重要課題は、QOLを考慮にいたった総合的なホルモン補償療法の確立であり、未解決の病態解明、正確な診断法や新しい治療法に向けてさらに不断の研究継続が不可欠である。