

た症例数は1,425例で、小児例を除いた1,378例における解析を行い、わが国の成人下垂体機能低下症の全受療患者数は7,000人と推計された。各々の下垂体ホルモン機能低下症の患者数、病因、年齢分布、性比等の詳細が明らかとされ、今後の新しい治療方法の導入等に向けきわめて良質のデータが蓄積された。

村上らによって行われたホルモン補償療法中の成人下垂体機能低下症の病態の検討では、上記の全国疫学調査の中から特にホルモン補充療法中の患者における各種症状およびQOL障害の程度について着目した解析が行われた。その結果、成長ホルモンの分泌能が低く中枢性尿崩症などのある群では肥満の頻度が高く、またQOL障害も高頻度に認められた。これらの成績は下垂体機能低下症のホルモン補充療法を行っている患者のQOL障害の評価法に関し新しい方向性を示した。

以上のように今年度の単年度をみても間脳下垂体機能障害疾患について疫学面における新しい解析が進み、さらに加藤班の過去6年間の研究により世界に誇ることもできる膨大なデータベースが構築され、今後これらの成績を臨床応用することにより間脳下垂体系疾患の病態と治療について長足の進歩が遂げられることが期待される。

下垂体偶発腫に関する全国多施設調査報告

分担研究者	寺本 明 (日本医科大学脳神経外科)
研究協力者	大山健一 (同)
	梅岡克哉 (同)
	田原重志 (同)
	山王直子 (同)

【背景】

近年画像診断の進歩に伴い、CT/MRIで偶然発見される下垂体偶発腫(pituitary incidentaloma)に接する機会が増加している。しかしながら主としてその自然経過が明確にされていないため、その治療方針は明らかにされていない。今回昨年度の一次調査に引き続き、全国多施設二次調査を実施した。

【対象と方法】

昨年度一次調査で回答の得られた71施設、664例について、郵送法にて二次調査を行った。調査は2000年1月から2001年6月に行われ、2001年11月末に集計した。手術例・経過観察例について、診断の契機・診断名(推定診断名)・手術例は手術理由と組織診断、非手術例は画像上の腫瘍の経過について解析を行った。

【結果】

40施設より506症例(男213例、女293例)が回答された。その内訳は手術施行258例(51%)、6ヶ月以上視察した上で手術10例(2.0%)、非手術(6ヶ月以上観察)238例(47.0%)であった。手術例258例(男111、女147例、平均年齢53.9歳)における診断の契機は、図1に示すごとく、頭痛40%、脳ドック16%、めまい等11%であり、手術理由は鞍上進展124例(48.1%)、大きな腫瘍 32(12.4%)、患者の希望28(10.9%)、以下、若年者のため、海綿静脈洞浸潤があったため、前葉機能不全のため、自然史が不明のため、視野障害が検査で明らかとなったための順であった。経蝶形骨法が253例に、開頭手術が5例に行われ、非機能性腺腫81%、ラトケ嚢胞等19%であった。非機能性腺腫のうち免疫染色の所見が得られたものは119例であり、その内訳は表3に示す如く、非機能性が65例(54%)で、54例(46%)が何らかのホルモン陽性であった。

6ヶ月以上の観察例は248例で、男102例、女146例、平均年齢48.7歳、平均追跡期間は26.9ヶ月、6~173ヶ月、初診時の腫瘍平均直径は13.3mmであった。推定診断(表2)は、腺腫46%、ラトケ嚢胞40%、その他の嚢胞4%等で、腫瘍の経過は、不変70%、縮小12%、増大10%であり、増大、縮小を繰り返す例もみられた(表4)。縮小した群ではラトケ嚢胞

と推定された例が52%、増大した群では腺腫と推測された例が77%であった。6ヶ月以上の経過観察後に手術を行った例は10例であり、全例経蝶形骨手術法が行われた。手術時腫瘤の増大が6例でみられ、残り4例は不変であった。組織は非機能性腺腫6例、ラトケ嚢胞4例であった。

【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 pituitary incidentaloma に接する機会が増加している。いまだ明確な定義はないが、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¹⁾と定義される。ここでは発見後に何らかのホルモン産生が明らかになった例は除外した。

手術例における組織診断は非機能性腺腫が80%、ラトケ嚢胞が16%、くも膜嚢胞、頭蓋咽頭腫が各2%であった。非機能性腺腫の免疫染色の結果は、ホルモン非産生性が54%と もっとも多かったが、46%は何らかのホルモン陽性で、その多くはゴナドトロピンサブユニットが陽性であった。従来の免疫染色や *in situ* hybridization を用いた検討結果²⁾と一致し、潜在的にホルモン産生能を有する腫瘍が含まれることを示していた。一方、経過観察例の推定診断は、下垂体腺腫が約50%で、ラトケ嚢胞が40%、その他の嚢胞4%で、手術例と比して嚢胞性疾患が多い傾向にあった。

Incidentaloma の自然史であるが、今回経過観察例で不変のものが3/4(75%)で、その臨床診断は腺腫が46%、ラトケ嚢胞が40%、縮小した例ではラトケ嚢胞と推定された例が52%、増大した群では腺腫と推測された例が77%であった。したがってMRI所見上実質性腫瘤を認めた場合は、増大する可能性がやや高く、視神経に接する場合には手術を考慮すべきと思われた。Donovanら³⁾は直径1 cm以上のものは大きくなる傾向がある、と報告しているが、大きさのみならず、実質性か嚢胞性かを主としてMRI画像を用いて検討することが重要と思われた。

今回の結果を踏まえ、Pituitary incidentaloma の治療法を次のように考える。1) 画像診断(主にMRI)上、視神経に接触あるいはこれを圧迫する実質性腫瘤には経蝶形骨手術を行う、2) 鞍上進展がなくとも直径2 cm以上の実質性腫瘤には手術を考慮する、3) より小さな実質性腫瘤および嚢胞性腫瘤には経過観察を行う。経過観察としては、当初半年毎2回、以後1年毎にMRIと下垂体前葉ホルモンの測定を実施する。

【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, et al: Application of CSA in immunodetection of gonadotropin subunits in clinically non-functioning pituitary adenomas. Am J Clin Pathol

106:16-21, 1996.

3. Donovan LE, Coenblum B: The natural history of the pituitary incidentaloma. Arch Intern Med 155: 181-183, 1995.

図 1

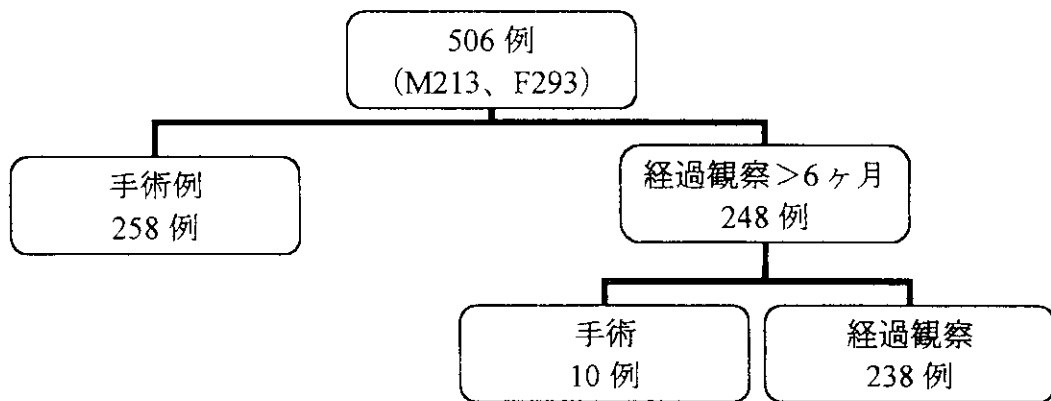


表 1 診断の契機

	手術例 (n=258)		非手術例 (n=248)	
頭痛	102	(39.5%)	88	(35.5%)
脳ドック	41	(15.9%)	26	(10.5%)
めまい・耳鳴り	29	(11.2%)	24	(9.7%)
頭部外傷	23	(8.9%)	12	(4.8%)
他疾患の検査時	20	(7.8%)	46	(18.5%)
その他の症候	40		52	
不明	3			

表 2 組織診断 または 非手術例の推定診断
手術例

	手術例		非手術例	
非機能性腺腫	209	(81.0%)	115	(46.4%)
ラトケ嚢胞	41	(15.9%)	98	(39.5%)
くも膜嚢胞	5	(1.9%)	2	(0.8%)
下垂体嚢胞	—	—	8	(3.2%)
頭蓋咽頭腫	3	(1.2%)	—	—
生理的腫大	—	—	6	(2.4%)
下垂体炎	—	—	1	(0.4%)
その他	—	—	19	

表 3 非機能性腺腫の免疫組織染色所見 (n=119)

null cell	65	(54%)
FSH, α -subunit	22	(18%)
ACTH	9	(8%)
FSH,LH, α -subunit	8	(7%)
GH	6	(5%)
FSH	4	(3%)
α -subunit	3	(3%)
LH	2	(2%)

表 4 経過観察例の腫瘍の経過

不変	180	(74.4%)
増大	30	(12.4%)
縮小	29	(12.0%)
縮小→増大	1	
増大→縮小	1	
増大→縮小→増大	1	

成人下垂体機能低下症の全国疫学調査成績

分担研究者	横山徹爾	(東京医科歯科大学難研疫学)
	村上宣男	(島根医科大学第一内科)
	加藤 讓	(同)
	大磯ユタカ	(名古屋大学大学院医学系 研究科分子細胞内科学)
	玉腰暁子	(名古屋大学大学院医学系 研究科予防医学)
	川村 孝	(京都大学保健管理センター)
	田中平三	(国立健康栄養研究所)
	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¹⁻⁵⁾。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、日本全国における年間受療患者数の推計とともに、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し、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。

【方法】

本調査は、特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者：稲葉裕）との協力で、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に基づいて行われた⁶⁻⁷⁾。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めない。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、分娩時の大量出血によるSheehan症候群、外傷、炎症、細胞侵潤などがある。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、小児科は小児期からの継続受診症例が多く集まる可能性のある特定の科のみとする。

1次調査は2001年1～2月に実施した。臨床班主任研究者の所属する島根医科大学と、疫学班主任研究者の所属する順天堂大学医学部での倫理審査を経て2次調査を同7月から実施した。

【結果】

調査対象科ごとの、抽出数・率、返送数・率を表1に示す。1次調査は、全体で4011科に依頼し、2262科から回答があった(回答率:56.4%)。2次調査票は1464例(1次調査報告数の50.6%)が回収された。2次調査による不適格率は5.3%、重複率は2.1%であった。

これらの情報に基づいて推計した、成人下垂体機能低下症および個々の下垂体ホルモン低下症の年間受療患者数を表2に示す。成人下垂体機能低下症全体では男女比はほぼ1:1で、プロラクチン分泌低下症で女性が約1.9倍と多かった他には、顕著な性差は認められなかった。

2次調査における、性・年齢分布を図1に示す。成人下垂体機能低下症全体で見ると、男女とも20歳代で多く40歳代にかけて少なくなるが、60歳代に再び山がある2峰性の分布で、特に女性でその特徴が顕著であった。人数で見ると、下垂体腺腫を病因とする症例が高齢側で多く、頭蓋咽頭腫は若年側でやや多く、胚芽腫は20～30歳代が多いが高齢ではほとんど認められない。女性のSheehan症候群は、20～30歳代で少なく、高齢側が多い。ゴナドトロピン分泌低下症は男性では年齢と共にほぼ単調減少するが、女性では2峰性である。プロラクチン分泌低下症は高齢の女性症例が多いため、男女差が大きい。副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン分泌低下症は、ともに2峰性で、男女とも高齢側

がやや多い。成長ホルモン分泌低下症は、男性では単調減少、女性は2峰性で、ADH分泌低下症は男女ともやや2峰性ないし単調減少であった。

病因の詳細を割合で表したものを表3に示す。男女差が特に目立ったものは、特発性、外傷性、カルマン症候群で男性で割合が大きかった。年齢差が大きかったのは、下垂体腺腫、胚芽腫、男性のカルマン症候群、女性のSheehan症候群であった。

入院回数（記載のあったものに限る）は1回が50%、2回が24%、3回以上が21%で、そのうち5回以上が約6%であった。

【考察】

成人下垂体機能低下症および各下垂体ホルモン分泌低下症の年間受療患者数が推計された。過去の報告では女性がやや多かったが、今回の調査ではプロラクチン分泌低下症を除いて、男女差はあまりなかった。近年における産科学の進歩および出産数の低下により、Sheehan症候群が減少しているためかもしれない。

成人下垂体機能低下症の年齢構成は男女ともに明らかな2峰性であった。2峰性となる理由は、図1から明らかなように、年齢によって病因が大きく異なるためと考えられる。つまり、男性では下垂体腺腫を病因とする症例の数が高齢者ほど多く、逆に胚芽腫・頭蓋咽頭腫が若年層で多いため、40歳代を境として2峰性分布となる。女性ではこれらに加えて、高齢側でSheehan症候群を病因とする症例が多いという特徴があるため、2峰性分布がより顕著となる。40～60歳代にかけてもSheehan症候群を病因とする者が多くなっていることから、これは年齢差というよりも“世代差”と考えるべきであろう。女性の40歳代で特発性が目立って少ないが、その理由は不明である。各ホルモン分泌低下症の性・年齢分布で男女差が目立つものは、おおむねSheehan症候群の世代差に由来しているようである。

【謝辞】

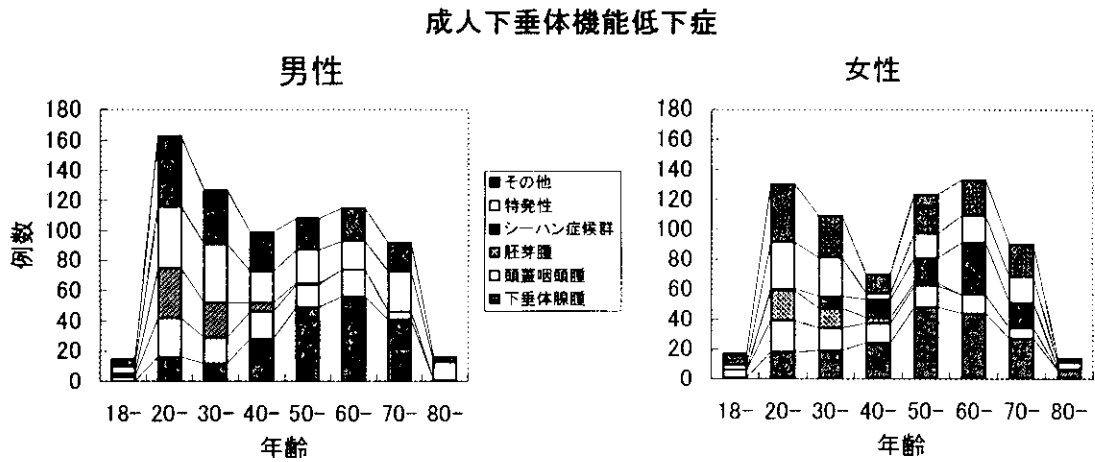
日常診療、教育、研究にご多忙中にもかかわらず、本調査にご協力賜りました全国の医療機関の先生方に深く感謝いたします。

【文献】

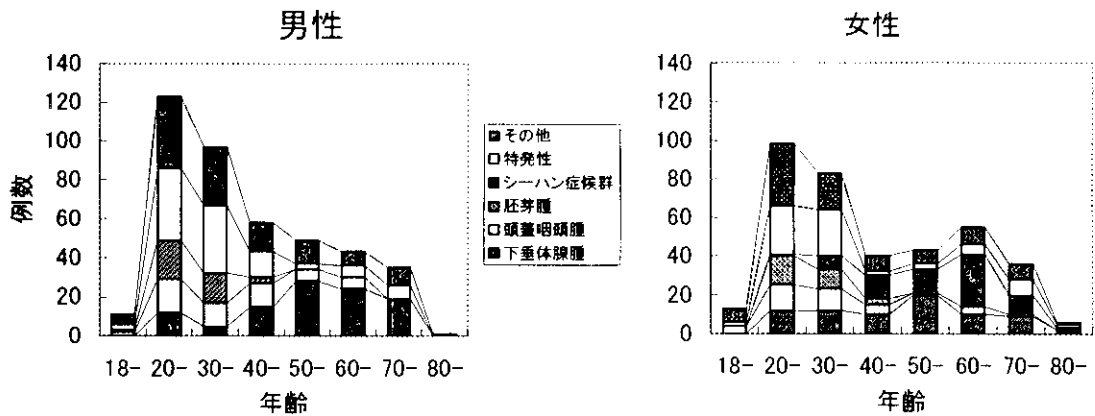
1. 入江實班長. 間脳下垂体機能障害疫学調査報告. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成5年度報告書, 1994; 237-322.
2. 横山徹爾, 田中平三, 稲垣朱実, 他: 間脳下垂体疾患の病態解析—1993年度全国調査の再解析—. 特定疾患に関する疫学研究班平成9年度研究業績集, 1998; 99-101.

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，1999; 167-171.
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，1999; 62-64.
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，1999; 120-123.
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.

図1. 性・年齢別にみた成人下垂体機能低下症の病因



1. ゴナドトロピン(LH,FSH)分泌低下症



2. プロラクチン(PRL)分泌低下症

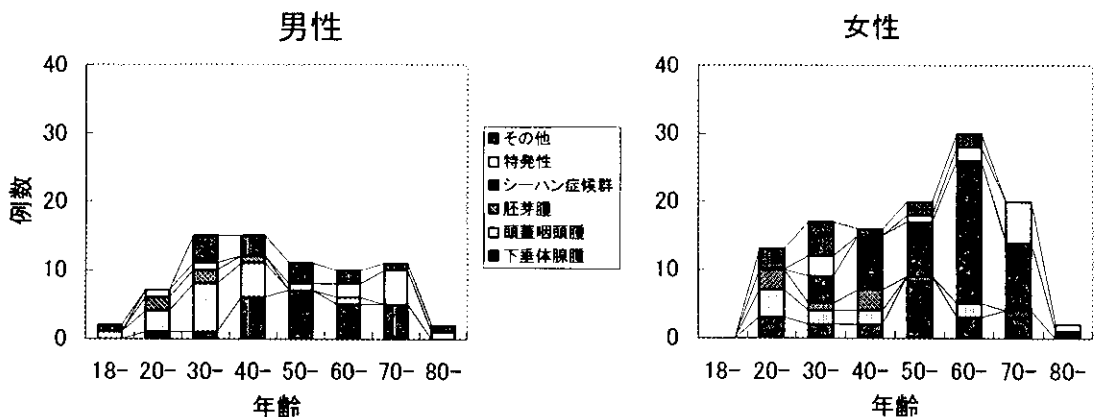
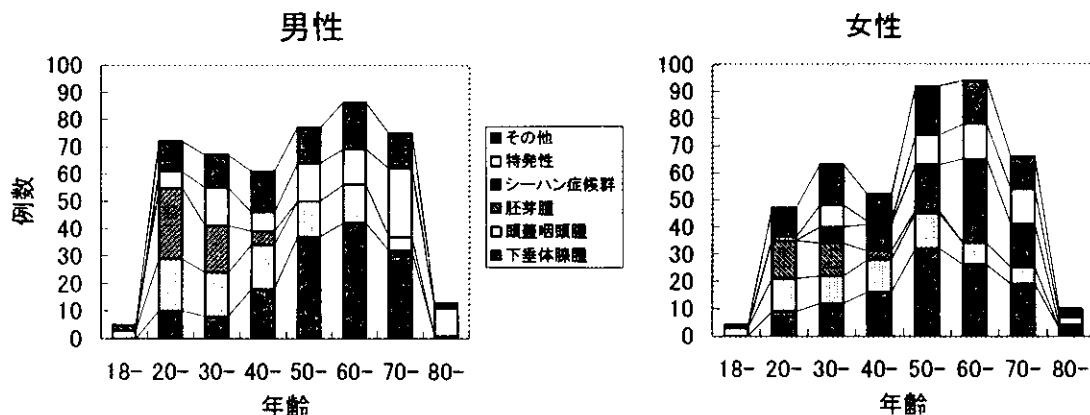
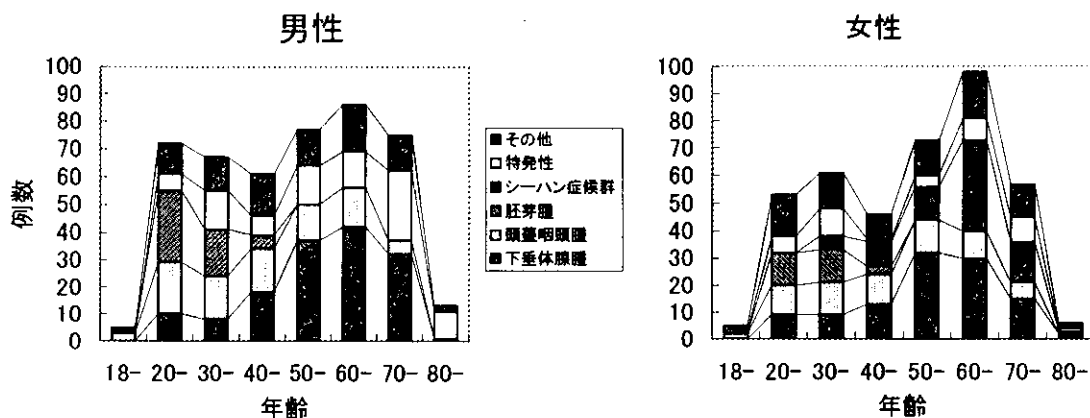


図1. (続き)

3. 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌低下症



4. 甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌低下症



5. 成長ホルモン(GH)分泌低下症

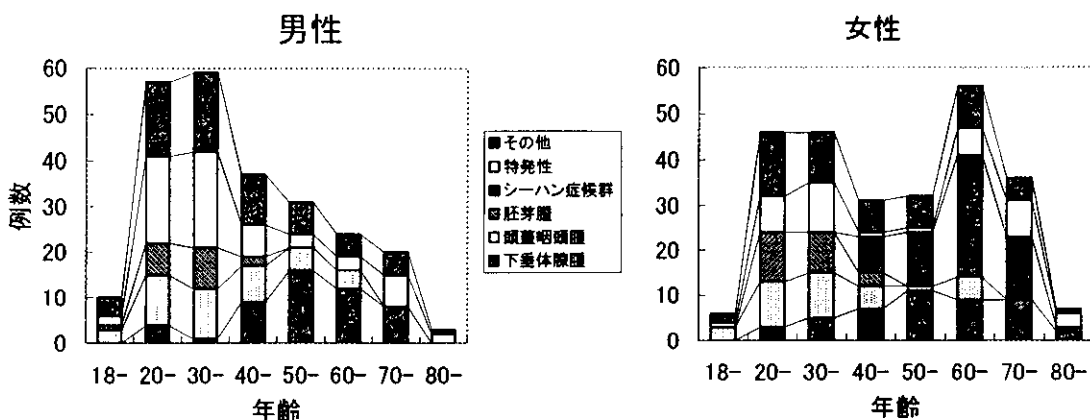


図1. (続き)

6. ADH分泌低下症

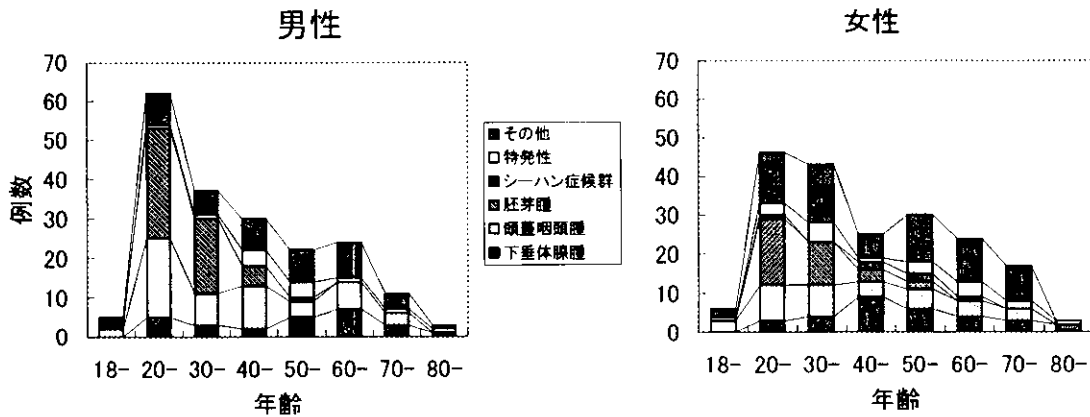


表3. 成人下垂体機能低下症の病因

成人下垂体機能低下症

	男性 (全年齢)		女性 (全年齢)		P	男性				女性					
	n	%	n	%		18-49歳		50歳以上		18-49歳		50歳以上			
1. 視床下部下垂体部腫瘍															
下垂体腫瘍	203	27.6%	187	27.3%	0.905	56	13.9%	147	44.4%	<0.001	62	19.0%	125	34.7%	<0.001
頭蓋咽頭腫	102	13.9%	87	12.7%	0.532	64	15.8%	38	11.5%	0.107	54	16.6%	33	9.2%	0.004
胚芽腫	65	8.8%	39	5.7%	0.025	64	15.8%	1	0.3%	<0.001	37	11.3%	2	0.6%	<0.001
髄膜腫	6	0.8%	14	2.0%	0.070	1	0.2%	5	1.5%	0.096	4	1.2%	10	2.8%	0.183
その他腫瘍	28	3.8%	28	4.1%	0.892	19	4.7%	9	2.7%	0.180	16	4.9%	12	3.3%	0.337
ラトケ嚢胞	13	1.8%	25	3.6%	0.032	3	0.7%	10	3.0%	0.024	5	1.5%	20	5.6%	0.007
詳細不明腫瘍	1	0.1%	4	0.6%	0.203	0	0.0%	1	0.3%	0.450	3	0.9%	1	0.3%	0.351
2. シーハン症候群	-	-	91	13.3%		-	-	-	-		21	6.4%	70	19.4%	<0.001
3. 自己免疫性視床下部下垂体炎	18	2.4%	25	3.6%	0.216	6	1.5%	12	3.6%	0.091	13	4.0%	12	3.3%	0.687
4. 外傷性	16	2.2%	3	0.4%	0.005	14	3.5%	2	0.6%	0.009	3	0.9%	0	0.0%	0.107
5. 特発性	186	25.3%	119	17.3%	<0.001	106	26.2%	80	24.2%	0.551	64	19.6%	55	15.3%	0.157
6. その他															
骨盤位分娩等	9	1.2%	4	0.6%	0.268	9	2.2%	0	0.0%	0.005	4	1.2%	0	0.0%	0.051
カルマン症候群	16	2.2%	2	0.3%	0.001	16	4.0%	0	0.0%	<0.001	2	0.6%	0	0.0%	0.225
術後	3	0.4%	5	0.7%	0.493	2	0.5%	1	0.3%	1.000	4	1.2%	1	0.3%	0.196
その他	54	7.3%	42	6.1%	0.398	34	8.4%	20	6.0%	0.256	30	9.2%	12	3.3%	0.002
7. 未記載	15	2.0%	11	1.6%	0.560	10	2.5%	5	1.5%	0.438	4	1.2%	7	1.9%	0.551
計	735	100%	686	100%		404	100%	331	100%		326	100%	360	100%	

表3. (続き)

1. ゴナドトロピン(LH,FSH)分泌低下症

	男性		女性		P	男性				女性					
	(全年齢)		(全年齢)			18-49歳		50歳以上		18-49歳		50歳以上		P	
	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	n	%		
1. 視床下部下垂体部腫瘍															
下垂体腺腫	103	24.7%	75	20.1%	0.125	32	11.1%	71	55.5%	<0.001	34	14.5%	41	29.3%	<0.001
頭蓋咽頭腫	55	13.2%	39	10.4%	0.271	43	14.9%	12	9.4%	0.158	33	14.1%	6	4.3%	0.003
胚芽腫	39	9.4%	28	7.5%	0.373	39	13.5%	0	0.0%	<0.001	28	12.0%	0	0.0%	<0.001
髄膜腫	3	0.7%	5	1.3%	0.487	0	0.0%	3	2.3%	0.028	3	1.3%	2	1.4%	1.000
その他腫瘍	16	3.8%	16	4.3%	0.857	12	4.2%	4	3.1%	0.785	12	5.1%	4	2.9%	0.430
ラトケ嚢胞	7	1.7%	9	2.4%	0.614	1	0.3%	6	4.7%	0.004	3	1.3%	6	4.3%	0.085
詳細不明腫瘍	1	0.2%	4	1.1%	0.195	0	0.0%	1	0.8%	0.307	3	1.3%	1	0.7%	1.000
2. シーハン症候群	-	-	70	18.7%		-	-	-	-		20	8.5%	50	35.7%	<0.001
3. 自己免疫性視床下部下垂体炎	6	1.4%	9	2.4%	0.435	2	0.7%	4	3.1%	0.075	5	2.1%	4	2.9%	0.733
4. 外傷性	13	3.1%	2	0.5%	0.008	12	4.2%	1	0.8%	0.074	2	0.9%	0	0.0%	0.530
5. 特発性	104	24.9%	71	19.0%	0.049	88	30.4%	16	12.5%	<0.001	53	22.6%	18	12.9%	0.021
6. その他															
骨盤位分娩等	8	1.9%	4	1.1%	0.393	8	2.8%	0	0.0%	0.113	4	1.7%	0	0.0%	0.301
カルマン症候群	16	3.8%	2	0.5%	0.002	16	5.5%	0	0.0%	0.004	2	0.9%	0	0.0%	0.530
術後	1	0.2%	4	1.1%	0.195	1	0.3%	0	0.0%	1.000	3	1.3%	1	0.7%	1.000
その他	36	8.6%	31	8.3%	0.899	27	9.3%	9	7.0%	0.571	26	11.1%	5	3.6%	0.011
7. 未記載	9	2.2%	5	1.3%	0.430	8	2.8%	1	0.8%	0.286	3	1.3%	2	1.4%	1.000
計	417	100%	374	100%		289	100%	128	100%		234	100%	140	100%	

2. プロラクチン(PRL)分泌低下症

	男性		女性		P	男性				女性					
	(全年齢)		(全年齢)			18-49歳		50歳以上		18-49歳		50歳以上		P	
	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	n	%		
1. 視床下部下垂体部腫瘍															
下垂体腺腫	25	34.2%	23	19.5%	0.026	8	20.5%	17	50.0%	0.013	16	24.2%	7	13.5%	0.166
頭蓋咽頭腫	17	23.3%	10	8.5%	0.006	16	41.0%	1	2.9%	<0.001	8	12.1%	2	3.8%	0.182
胚芽腫	5	6.8%	7	5.9%	0.770	5	12.8%	0	0.0%	0.057	7	10.6%	0	0.0%	0.017
髄膜腫	0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%	
その他腫瘍	5	6.8%	5	4.2%	0.510	3	7.7%	2	5.9%	1.000	5	7.6%	0	0.0%	0.066
ラトケ嚢胞	3	4.1%	0	0.0%	0.054	1	2.6%	2	5.9%	0.595	0	0.0%	0	0.0%	
詳細不明腫瘍	0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%	
2. シーハン症候群	-	-	52	44.1%		-	-	-	-		20	30.3%	32	61.5%	<0.001
3. 自己免疫性視床下部下垂体炎	1	1.4%	3	2.5%	1.000	0	0.0%	1	2.9%	0.466	2	3.0%	1	1.9%	1.000
4. 外傷性	1	1.4%	0	0.0%	0.382	1	2.6%	0	0.0%	1.000	0	0.0%	0	0.0%	
5. 特発性	11	15.1%	13	11.0%	0.501	2	5.1%	9	26.5%	0.019	4	6.1%	9	17.3%	0.075
6. その他															
骨盤位分娩等	1	1.4%	1	0.8%	1.000	1	2.6%	0	0.0%	1.000	1	1.5%	0	0.0%	1.000
カルマン症候群	0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%	
術後	0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%	
その他	4	5.5%	3	2.5%	0.431	2	5.1%	2	5.9%	1.000	2	3.0%	1	1.9%	1.000
7. 未記載	0	0.0%	1	0.8%	1.000	0	0.0%	0	0.0%		1	1.5%	0	0.0%	1.000
計	73	100%	118	100%		39	100%	34	100%		68	100%	52	100%	

3. 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌低下症

	男性		女性		P	男性				女性					
	(全年齢)		(全年齢)			18-49歳		50歳以上		18-49歳		50歳以上		P	
	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	n	%		
1. 視床下部下垂体部腫瘍															
下垂体腺腫	148	32.5%	117	27.3%	0.106	36	17.8%	112	44.8%	<0.001	37	22.3%	80	30.5%	0.075
頭蓋咽頭腫	86	18.9%	64	15.0%	0.128	54	26.3%	32	12.7%	<0.001	37	22.3%	27	10.3%	0.001
胚芽腫	48	10.5%	30	7.0%	0.075	48	23.4%	0	0.0%	<0.001	29	17.5%	1	0.4%	<0.001
髄膜腫	3	0.7%	10	2.3%	0.049	1	0.5%	2	0.8%	1.000	2	1.2%	8	3.1%	0.328
その他腫瘍	21	4.6%	21	4.9%	0.875	14	6.8%	7	2.8%	0.045	14	8.4%	7	2.7%	0.010
ラトケ嚢胞	9	2.0%	9	2.1%	1.000	2	1.0%	7	2.8%	0.195	1	0.6%	8	3.1%	0.163
詳細不明腫瘍	1	0.2%	3	0.7%	0.359	0	0.0%	1	0.4%	1.000	2	1.2%	1	0.4%	0.563
2. シーハン症候群	-	-	81	18.9%		-	-	-	-		16	9.6%	65	24.8%	<0.001
3. 自己免疫性視床下部下垂体炎	10	2.2%	16	3.7%	0.232	3	1.5%	7	2.8%	0.523	7	4.2%	9	3.4%	0.795
4. 外傷性	6	1.3%	1	0.2%	0.125	5	2.4%	1	0.4%	0.095	1	0.6%	0	0.0%	0.388
5. 特発性	89	19.5%	50	11.7%	0.002	27	13.2%	62	24.7%	0.002	10	6.0%	40	15.3%	0.003
6. その他															
骨盤位分娩等	3	0.7%	1	0.2%	0.625	3	1.5%	0	0.0%	0.090	1	0.6%	0	0.0%	0.388
カルマン症候群	0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%	
術後	1	0.2%	3	0.7%	0.359	0	0.0%	1	0.4%	1.000	2	1.2%	1	0.4%	0.563
その他	26	5.7%	17	4.0%	0.274	10	4.9%	16	6.4%	0.547	7	4.2%	10	3.8%	0.806
7. 未記載	5	1.1%	5	1.2%	1.000	2	1.0%	3	1.2%	1.000	0	0.0%	5	1.9%	0.162
計	456	100%	428	100%		205	100%	251	100%		166	100%	262	100%	

表3. (続き)

4. 甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌低下症

	男性		女性		P	男性				P	女性				
	(全年齢)		(全年齢)			18-49歳		50歳以上			18-49歳		50歳以上		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
1. 視床下部下垂体部腫瘍															
下垂体腺腫	124	32.0%	110	27.6%	0.186	28	13.9%	96	51.6%	<0.001	31	18.8%	79	33.8%	<0.001
頭蓋咽頭腫	83	21.4%	64	16.0%	0.055	51	25.2%	32	17.2%	0.063	36	21.8%	28	12.0%	0.012
胚芽腫	39	10.1%	27	6.8%	0.122	39	19.3%	0	0.0%	<0.001	27	16.4%	0	0.0%	<0.001
髄膜腫	3	0.8%	10	2.5%	0.090	0	0.0%	3	1.6%	0.109	2	1.2%	8	3.4%	0.206
その他腫瘍	20	5.2%	22	5.5%	0.875	13	6.4%	7	3.8%	0.259	13	7.9%	9	3.8%	0.117
ラトケ嚢胞	11	2.8%	10	2.5%	0.828	1	0.5%	10	5.4%	0.004	1	0.6%	9	3.8%	0.051
詳細不明腫瘍	0	0.0%	4	1.0%	0.124	0	0.0%	0	0.0%		3	1.8%	1	0.4%	0.311
2. シーハン症候群	-	-	75	18.8%		-	-	-	-		14	8.5%	61	26.1%	<0.001
3. 自己免疫性視床下部下垂体炎	3	0.8%	8	2.0%	0.224	1	0.5%	2	1.1%	0.609	5	3.0%	3	1.3%	0.284
4. 外傷性	9	2.3%	1	0.3%	0.010	8	4.0%	1	0.5%	0.038	1	0.6%	0	0.0%	0.414
5. 特異性	59	15.2%	40	10.0%	0.032	39	19.3%	20	10.8%	0.023	18	10.9%	22	9.4%	0.617
6. その他															
骨盤位分娩等	8	2.1%	3	0.8%	0.138	8	4.0%	0	0.0%	0.008	3	1.8%	0	0.0%	0.070
カルマン症候群	0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%	
術後	1	0.3%	4	1.0%	0.374	1	0.5%	0	0.0%	1.000	3	1.8%	1	0.4%	0.311
その他	22	5.7%	15	3.8%	0.240	9	4.5%	13	7.0%	0.380	7	4.2%	8	3.4%	0.791
7. 未記載	6	1.5%	6	1.5%	1.000	4	2.0%	2	1.1%	0.687	1	0.6%	5	2.1%	0.408
計	388	100%	399	100%		202	100%	186	100%		165	100%	234	100%	

5. 成長ホルモン(GH)分泌低下症

	男性		女性		P	男性				P	女性				
	(全年齢)		(全年齢)			18-49歳		50歳以上			18-49歳		50歳以上		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
1. 視床下部下垂体部腫瘍															
下垂体腺腫	50	20.7%	46	17.7%	0.427	14	8.6%	36	46.2%	<0.001	15	11.6%	31	23.7%	0.014
頭蓋咽頭腫	42	17.4%	34	13.1%	0.212	33	20.2%	9	11.5%	0.105	28	21.7%	6	4.6%	<0.001
胚芽腫	19	7.9%	23	8.8%	0.749	19	11.7%	0	0.0%	<0.001	23	17.8%	0	0.0%	<0.001
髄膜腫	1	0.4%	5	1.9%	0.218	0	0.0%	1	1.3%	0.324	3	2.3%	2	1.5%	0.683
その他腫瘍	13	5.4%	12	4.6%	0.838	10	6.1%	3	3.8%	0.556	9	7.0%	3	2.3%	0.083
ラトケ嚢胞	6	2.5%	5	1.9%	0.765	2	1.2%	4	5.1%	0.088	1	0.8%	4	3.1%	0.370
詳細不明腫瘍	1	0.4%	3	1.2%	0.625	0	0.0%	1	1.3%	0.324	2	1.6%	1	0.8%	0.621
2. シーハン症候群	-	-	62	23.8%		-	-	-	-		8	6.2%	54	41.2%	<0.001
3. 自己免疫性視床下部下垂体炎	4	1.7%	8	3.1%	0.386	1	0.6%	3	3.8%	0.101	4	3.1%	4	3.1%	1.000
4. 外傷性	12	5.0%	2	0.8%	0.005	11	6.7%	1	1.3%	0.110	2	1.6%	0	0.0%	0.245
5. 特異性	64	26.6%	39	15.0%	0.002	49	30.1%	15	19.2%	0.087	21	16.3%	18	13.7%	0.605
6. その他															
骨盤位分娩等	9	3.7%	4	1.5%	0.161	9	5.5%	0	0.0%	0.034	4	3.1%	0	0.0%	0.059
カルマン症候群	0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%	
術後	2	0.8%	2	0.8%	1.000	2	1.2%	0	0.0%	1.000	1	0.8%	1	0.8%	1.000
その他	14	5.8%	11	4.2%	0.539	9	5.5%	5	6.4%	0.774	7	5.4%	4	3.1%	0.374
7. 未記載	4	1.7%	4	1.5%	1.000	4	2.5%	0	0.0%	0.308	1	0.8%	3	2.3%	0.622
計	241	100%	260	100%		163	100%	78	100%		129	100%	131	100%	

6. ADH分泌低下症

	男性		女性		P	男性				P	女性				
	(全年齢)		(全年齢)			18-49歳		50歳以上			18-49歳		50歳以上		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
1. 視床下部下垂体部腫瘍															
下垂体腺腫	26	13.4%	31	16.0%	0.567	10	7.5%	16	26.7%	<0.001	16	13.3%	15	20.3%	0.229
頭蓋咽頭腫	55	28.4%	36	18.6%	0.031	41	30.6%	14	23.3%	0.389	24	20.0%	12	16.2%	0.572
胚芽腫	54	27.8%	33	17.0%	0.015	53	39.6%	1	1.7%	<0.001	31	25.8%	2	2.7%	<0.001
髄膜腫	1	0.5%	2	1.0%	1.000	0	0.0%	1	1.7%	0.309	1	0.8%	1	1.4%	1.000
その他腫瘍	13	6.7%	20	10.3%	0.275	8	6.0%	5	8.3%	0.545	15	12.5%	5	6.8%	0.233
ラトケ嚢胞	5	2.6%	12	6.2%	0.135	2	1.5%	3	5.0%	0.173	1	0.8%	11	14.9%	<0.001
詳細不明腫瘍	0	0.0%	2	1.0%	0.499	0	0.0%	0	0.0%		2	1.7%	0	0.0%	0.526
2. シーハン症候群	-	-	6	3.1%		-	-	-	-		3	2.5%	3	4.1%	0.676
3. 自己免疫性視床下部下垂体炎	8	4.1%	17	8.8%	0.096	3	2.2%	5	8.3%	0.110	9	7.5%	8	10.8%	0.443
4. 外傷性	6	3.1%	2	1.0%	0.284	4	3.0%	2	3.3%	1.000	2	1.7%	0	0.0%	0.526
5. 特異性	13	6.7%	20	10.3%	0.275	6	4.5%	7	11.7%	0.115	10	8.3%	10	13.5%	0.331
6. その他															
骨盤位分娩等	2	1.0%	0	0.0%	0.499	2	1.5%	0	0.0%	1.000	0	0.0%	0	0.0%	
カルマン症候群	0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%	
術後	1	0.5%	1	0.5%	1.000	1	0.7%	0	0.0%	1.000	1	0.8%	0	0.0%	1.000
その他	8	4.1%	10	5.2%	0.810	4	3.0%	4	6.7%	0.256	5	4.2%	5	6.8%	0.510
7. 未記載	2	1.0%	2	1.0%	1.000	0	0.0%	2	3.3%	0.095	0	0.0%	2	2.7%	0.144
計	194	100%	194	100%		134	100%	60	100%		120	100%	74	100%	

疫学調査からみた成人下垂体機能低下症の臨床像

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

【背景】

成人下垂体機能低下症においては原疾患とそれに対する治療、分泌障害ホルモンの組み合わせとホルモン補償療法、さらに合併症の発現によって多様な病態が形成される。平成13年度に施行された成人下垂体機能低下症全国疫学調査に基づいて、成人下垂体機能低下症の臨床像について検討した。

【方法】

2次調査において得られた調査票の1,464例を対象とした。原疾患(腫瘍性病変)に対する治療、ホルモン補償療法、ホルモン製剤以外の服用薬剤ならびに患者の転帰、予後を中心として解析した。

【結果】

《病因》

成人下垂体機能低下症の原疾患を図1に示す。全体の3分の1は下垂体腺腫によるもので、そのうち約半数が非機能性、約4分の1がプロラクチン産生腺腫であった。

《MRI所見》

MRIが施行された936例中の異常所見は、ミクロアデノーマ：44例、マクロアデノーマ：303例、上方伸展：378例、トルコ鞍部占拠性病変：402例、エンプティゼラ：146例、後葉高信号の消失：182例、下垂体茎の腫大：81例、その他の異常所見：172例であった。

《原疾患(腫瘍性病変)に対する治療》

手術、放射線照射、および薬物療法を受けた症例数を主な原疾患ごとに示す(図2)。腫瘍性病変全体では、経蝶形骨洞が336件、開頭が264件、その他の手術が71件行われた。放射線照射が行われたものは分割照射228件、ガンマナイフ治療47件であった。薬物療法はオクトレオチド13件、プロモクリプチン70件、化学療法などその他が44件であった。

《ホルモン分泌低下症》

全体ではゴナドトロピン分泌低下症：803例、プロラクチン分泌低下症：193例、副腎皮質刺激ホルモン分泌低下症：905例、甲状腺刺激ホルモン分泌低下症：802例、成長ホルモン分泌低下症：507例が報告された。ADH分泌低下症を合併するものは394例であった。

図3にホルモン分泌低下症の頻度を主な原疾患ごとに示す。

《ホルモン補償療法》

補償療法としてDDAVPを使用したもの：425例、糖質コルチコイド：978例、甲状腺ホルモン：852例、テストステロン：213例、エストロゲン：188例、プロゲステロン：176例、HMG：124例、HCG：173例、LH-RH：33例であった。小児期の成長ホルモン治療歴を有するもの（現在継続中のものを含む）は156例であった。

《ホルモン製剤以外の服用薬剤》

ホルモン補償療法以外に、何らかの薬剤を服用したものは492症例であった。使用された主な薬剤の種類と症例数を表1に示す。高脂血症治療薬、カルシウム拮抗剤やACE阻害剤などの循環器用薬、抗てんかん薬が多く用いられた。

《ホルモン補償療法中の所見》

ホルモン補償療法中の主要症候とBMIを病因別に示す（表2）。腫瘍性疾患において気分の抑うつ、活動性の低下、易疲労感、視力・視野障害などの頻度が高い傾向が認められた。BMIも腫瘍性疾患で高値の傾向を認めた。主要症候を成長ホルモン分泌低下症を有する群と有しない群で比較すると、有する群において活動性の低下と易疲労感の頻度が高い傾向が認められた（図4）。骨塩密度が測定されていたものは男性30例、女性38例であった。若年例、特に男性において骨塩密度が低値を示す例がみられた（図5）。

《ホルモン補償療法中に出現した合併症》

ホルモン補償療法中に、233例において計312件の合併症の発現が観察された。合併症とそれぞれの症例数を表3に示す。高脂血症、糖尿病などの代謝疾患や高血圧が高頻度に観察された。虚血性心疾患と脳梗塞がいずれも6例でみられた。悪性腫瘍の合併は計8例であった。

《転帰》

診断時に比較して、現在の状況が治癒と判定されたもの：47例、軽快：969例、不変：260例、悪化：24例であった。日常生活については支障のないもの：913例、やや障害：153例、高度障害：48例、臥床：6例、不明：30例であった。高度障害と臥床の計54例について、その原疾患を図6に示す。多くは腫瘍性疾患を原疾患とするものであった。就職状況では原疾患発症前の職業を継続するもの（学生、就職、定年退職を含む）：384例、家事（パートを含む）：203例、転職（中退、アルバイトを含む）：50例、無職：159例、病状のため就職不能：53例、その他：12例、不明：20例であった。転職、無職および病状のため就職不能のものの平均年齢（標準偏差）はそれぞれ35.7（11.6）歳、61.9（18.7）歳、48.8（17.5）歳であった。

《死亡例》

計14例の死亡例が報告された。死因の内訳を表4に示す。血管障害によると考えられるものは脳出血2例、心不全1例の計3例であったが、他に突然死1例、詳細不明のものが2例含まれていた。下垂体機能低下症の病因では下垂体腺腫5例、頭蓋咽頭腫4例、その他の視

床下部下垂体部腫瘍2例、Sheehan症候群、外傷、その他によるものがそれぞれ1例であった。

【まとめ】

ホルモン補償療法中に高脂血症、糖尿病、高血圧など血管障害の危険因子となる合併症が多く観察された。ホルモン補償療法前のものとあわせて高脂血症治療薬ならびにカルシウム拮抗剤やACE阻害剤などの循環器用薬を用いた治療が多く行われていた。このことにより虚血性心疾患や脳梗塞の発症が予防された可能性が示唆される。また、血管障害を死因とする死亡数は3ないし6例であり、生命予後についてはおおむね良好と考えられた。

しかし、日常生活において高度障害を有するものや就職状況において転職を要したり就職不能の例が少なからず認められた。生活の質の点においてはさらに改善の余地があるものと思われる。気分の抑うつ、活動性の低下、易疲労感などの自覚症状や肥満傾向は成長ホルモン分泌低下症に由来する可能性が推定される。また、骨塩密度については若年者に低値を示す例がみられた。しかし、今回の調査においては例数が少なく、骨代謝異常の病態の解明には、さらに知見の集積が必要と考えられる。

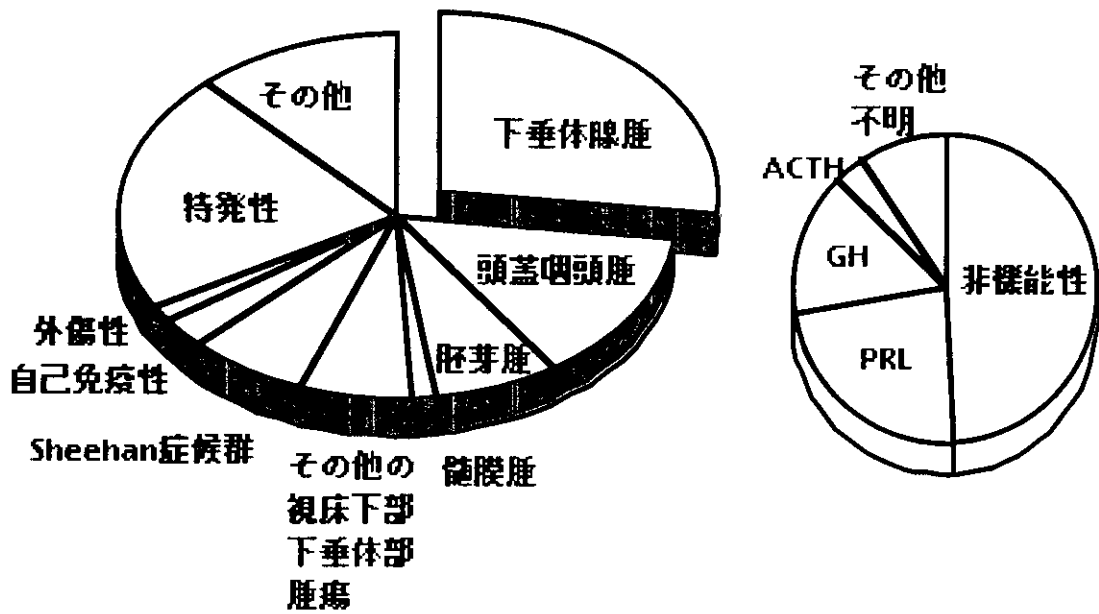


図1 成人下垂体機能低下症の病因（左）および下垂体腺腫のうち分け（右）を示す

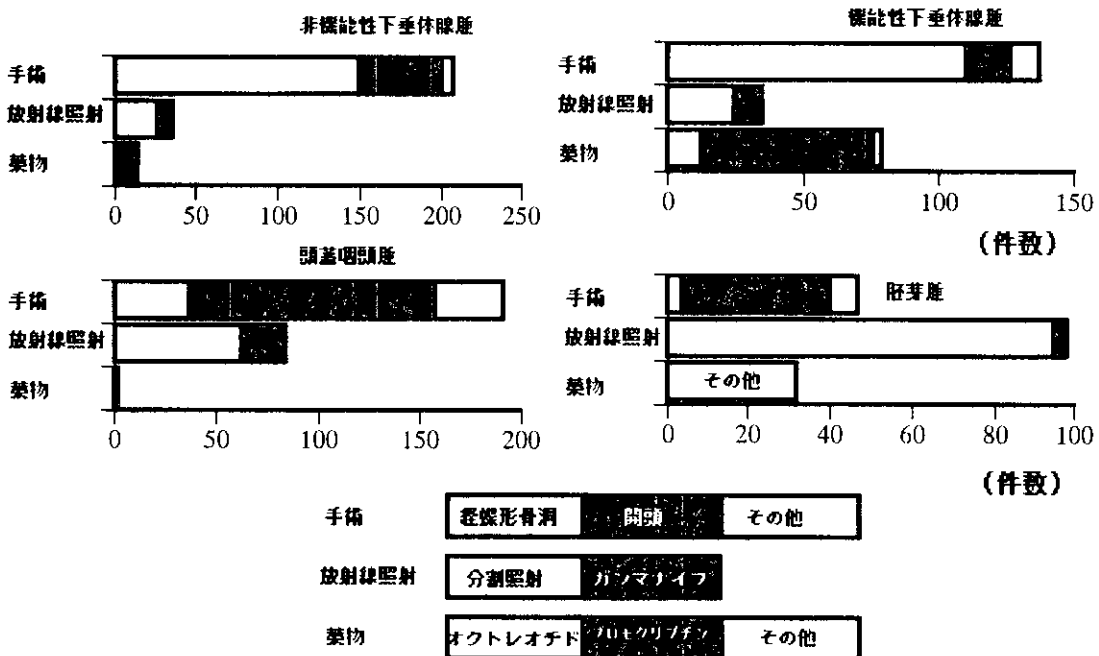


図2 主な腫瘍性病変に対する手術、放射線、薬物治療の頻度

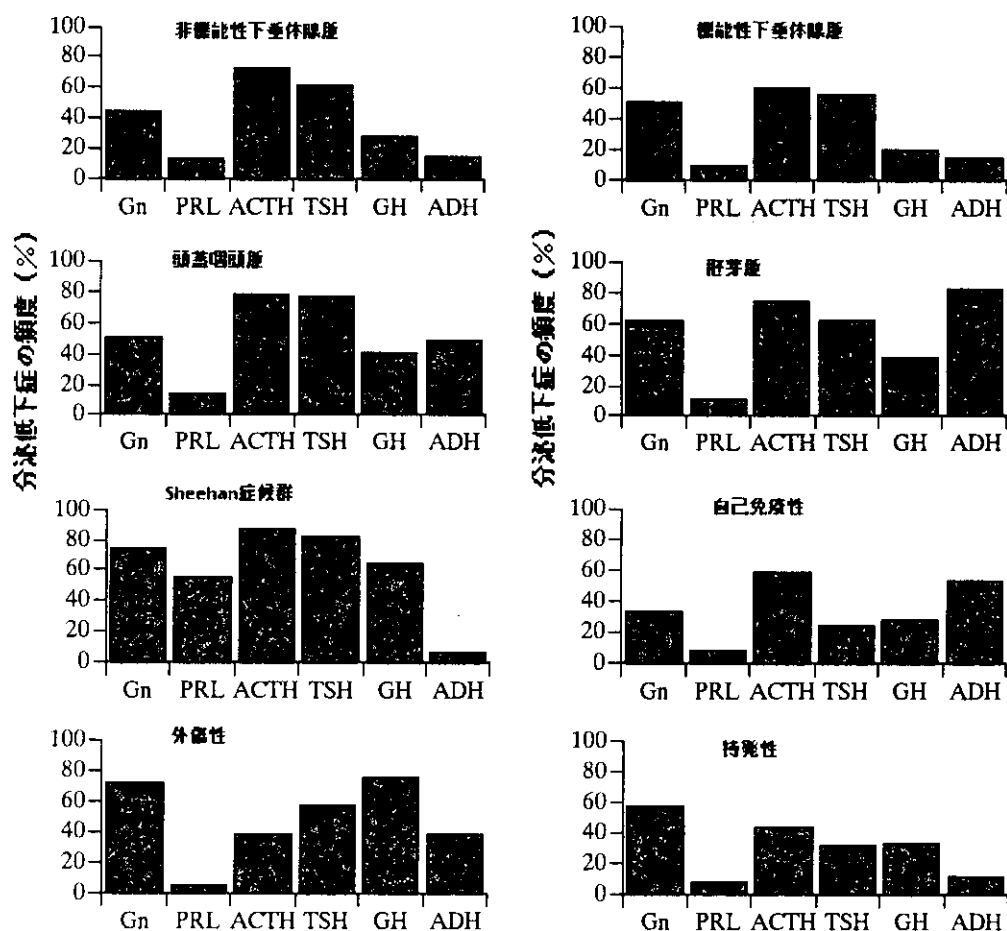


図3 主な原疾患における各ホルモン分泌低下症の頻度

表1 ホルモン製剤以外のおもな服用薬剤

薬剤	症例数	薬剤	症例数
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	142	カルシウム拮抗薬	62
その他の高脂血症用薬	31	ACE 阻害薬	23
インスリン	9	その他の循環器用薬	40
その他の糖尿病薬	18	抗てんかん薬	102
高尿酸血症治療薬	20	抗うつ薬など	24
活性化型ビタミンD	28	抗潰瘍剤	62
他の骨代謝改善薬	10	その他の消化器用薬	17

表2 病因別にみたホルモン補償療法中の主要症候の頻度 (%) とBMI

	下垂体腺腫 (非機能性)	下垂体腺腫 (機能性)	頭蓋 咽頭腫	胚芽腫	Sheehan 症候群	自己 免疫性	外傷性	特発性
不健康感	13.3	15.3	12.1	11.1	4.0	10.3	9.5	5.1
自己コントロールの困難	3.3	8.0	12.1	9.3	0.0	2.6	0.0	4.2
気分の抑うつ	13.3	16.0	11.1	19.4	3.0	5.1	4.8	5.8
不安感	9.5	14.7	10.6	17.6	5.9	12.8	4.8	6.1
活動性の低下	15.6	12.7	20.7	21.3	4.0	7.7	9.5	5.8
感情的な不活発	8.1	8.0	15.2	14.8	3.0	7.7	9.5	4.2
社会的孤立感	3.3	4.7	7.1	8.3	0.0	5.1	4.8	2.6
易疲労感	23.2	16.7	20.7	25.9	11.9	17.9	9.5	8.9
口渇、多飲、多尿	4.3	4.0	16.7	25.0	0.0	10.3	0.0	0.1
体温調節異常	1.4	0.1	6.6	8.3	0.0	2.6	4.8	0.0
視力障害	22.7	10.0	18.2	10.2	0.0	5.3	4.8	0.1
視野障害	25.6	12.0	28.3	13.0	0.0	2.6	4.8	0.0
BMI (kg/m ²)	23.7±4.5	25.1±3.9	25.4±4.8	24.9±5.5	22.5±3.4	22.6±3.7	21.0±7.6	22.4±4.2

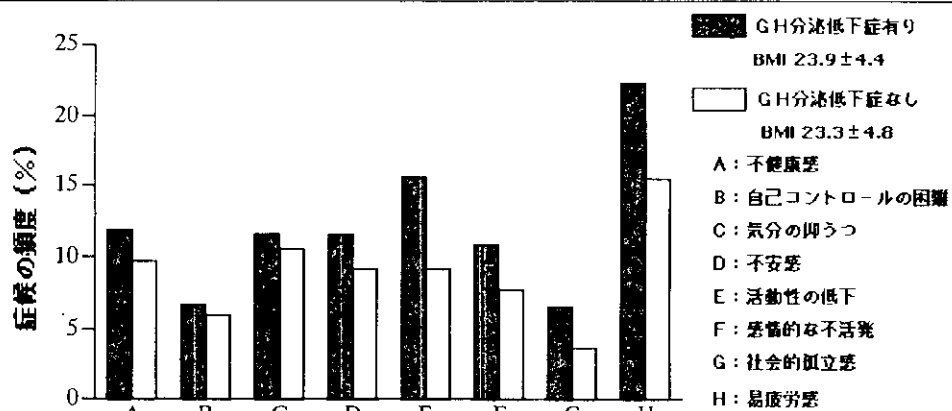


図4 成長ホルモン分泌低下症の有無別にみたホルモン補償療法中の主要症候の頻度

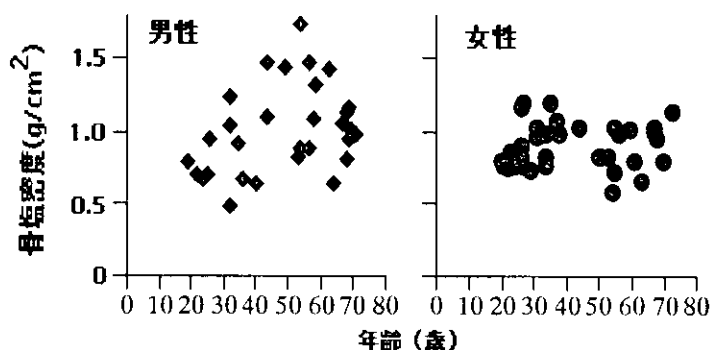


図5 成人下垂体機能低下症における骨塩密度 男性 (左) および女性 (右) について示す。