

表3 ホルモン補償療法中に出現したおもな合併症と症例数

合併症	症例数	合併症	症例数	合併症	症例数	合併症	症例数
高脂血症	55	高血圧	24	悪性腫瘍	8	呼吸器系	12
糖尿病	20	狭心症	3			消化管疾患	10
高尿酸血症	6	急性心筋梗塞	1	肝癌	2	肝胆道系	25
		心不全	1	肺癌	2	腎尿路系	9
副腎不全	24	不整脈	1	胃癌	1		
その他の内分泌代謝系	23			慢性骨髄性白血病	1	その他	64
		脳梗塞	6	食道癌	1		
		その他の精神神経系	20	胆管癌	1		

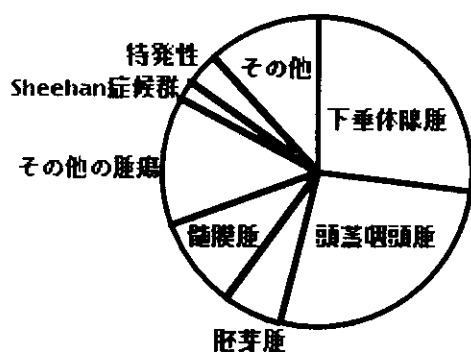


図6 高度障害、臥床例の原疾患

表4 死亡例の死因と症例数

死因	症例数	死因	症例数
悪性腫瘍	4	肺癌	2
		悪性リンパ腫	1
		急性リンパ性白血病	1
脳出血	2		
心不全	1		
脱水	2		
敗血症	1		
肝不全	1		
突然死	1		
不明	2		

# ホルモン補償療法中の成人下垂体機能低下症の病態

## －血管障害危険因子ならびにQOL障害について－

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】

下垂体機能低下症患者では、年齢、性別で標準化した期待値に比較して血管障害による死亡率が高いことが報告され、成長ホルモン（GH）分泌低下症の関与が推定されている（文献1）。平成4年度に行われた間脳下垂体機能障害疫学調査においては、GH分泌低下症を有する患者では、有しない群に比較して高脂血症の頻度が高いことが明らかにされた（文献2）。さらに、英国における下垂体機能低下症患者の予後に関する報告では、補償療法を受けていないゴナドトロピン（Gn）分泌低下症において死亡率が高いこと、放射線照射を受けた患者では脳血管障害による死亡率が高いことが示された（文献3）。したがって、血管障害の危険因子についてはGH分泌低下症、Gn分泌低下症、ならびに放射線治療の有無などの観点から解析することが必要である。平成13年度成人下垂体機能低下症全国疫学調査における2次調査報告例を対象として血管障害の危険因子ならびにQOL障害の発現について検討した。

### 【対象と方法】

平成13年度成人下垂体機能低下症全国疫学調査における2次調査報告例1,464例を対象とした。BMIが26.4以上の肥満、総コレステロールが220またはLDLコレステロールが140 mg/dl以上の脂質代謝異常あるいは高脂血症治療薬の服用、空腹時血糖110または食後血糖140 mg/dl以上の糖代謝異常あるいは糖尿病治療薬の服用、収縮期血圧140または拡張期血圧90 mmHg以上の高血圧あるいは降圧剤の服用の頻度について検索した。QOL障害については不健康感、自己コントロールの困難、気分の抑うつ、不安感、活動性の低下、感情的な不活発、社会的孤立感、易疲労感の8症候の発現頻度を観察し、ひとつ以上の症候を有する場合にQOL障害があるものとした。

尿崩症、体温調節異常、視力、視野障害あるいは放射線照射歴のいずれかを有するものをDI/Vis/Rad (+) 群、いずれをも有しないものを(-) 群とした。なお、ガンマナイフ治療は放射線照射歴には含めなかった。LHRH試験においてはLHの2倍以上の増加を、GH分泌刺激試験においては頂値が5 ng/mlを越える場合に増加反応とした。GH分泌刺激試験において頂値が3 ng/ml以下またはIGF-Iが年齢、性別基準値（文献4）の下限未満の場合を重

症GH分泌低下症とした。

### 【結果】

ホルモン分泌障害別にみると、GH分泌低下症はGn、プロラクチン（PRL）、ACTH、TSH、ADHのうち3つ以上の分泌低下症を有する例で高頻度に認められた（図1）。

病因別にみると、1) 器質的疾患によるものあるいは特発性と診断されているうちMRIや病理組織所見に異常を有するものが1,289例、2) MRIや病理組織で異常所見が証明されない特発性のものが169例、3) その他のものが6例であった。器質的疾患によるものあるいは特発性のうちMRIや病理組織所見に異常を有する例の中で、ACTH分泌低下症とTSH分泌低下症の両者を有しグルココルチコイドおよび甲状腺ホルモン剤の補償が行われている594例をI群、その他の695例をII群とした。

I群の中でGnについて評価可能な503例の臨床像を尿崩症や放射線照射歴などの有無ならびにGn分泌低下症と性腺系ホルモンの補償の有無により分類して表1に示す。全体の約95%がGn分泌低下症を有し、このうち約半数は性腺系ホルモンの補償を受けていた。BMIはDI/Vis/Rad (+) 群でより高い傾向を示し、BMIが26.4以上の肥満は20ないし30%にみられた（図2）。高脂血症はDI/Vis/Rad (+) 群、(-) 群のいずれにおいても50ないし60%と高頻度で、性腺系ホルモン補償の有無との関連性は認められなかった。糖代謝異常と高血圧は平均年齢の低い性腺系ホルモン補償群で低い傾向がみられた。QOL障害の頻度はDI/Vis/Rad (+) 群で高く、性腺系ホルモン補償の有無との関連性は明らかではなかった（図2）。I群について、重症GH分泌低下症が証明される群とその他の群の2群に分類して比較した場合には肥満、高脂血症およびQOL障害のいずれにおいても、2群間で明らかな差を認めなかった。

II群の中でGH分泌刺激試験が施行されている例について、GH頂値が3 ng/mlを越えない群と5 ng/mlを越える群を解析した（表2）。また、II群に属する患者のうちGH産生腫瘍を原疾患とするもの、ならびにMRIや病理組織で異常所見が証明されない特発性で小児期発症のものうちGH分泌刺激試験において頂値が3 ng/mlを越えない例を比較のために用いた。GH産生腫瘍を原疾患とするものではGH基礎値が5 ng/mlのものは50%で、他では高値であった。表2に尿崩症、体温調節異常、視力、視野障害あるいは放射線照射歴、ならびにGn分泌低下症とホルモン補償療法の頻度を示す。GH頂値が3 ng/mlを越えない群ではより高頻度にGn分泌低下症を合併していた。特発性のもものではGn分泌低下症は極めて高頻度で、多くの例で補償療法が行われていた。GH頂値が5 ng/mlを越える群と3 ng/ml以下の群を比較すると、3 ng/ml以下の群で肥満の頻度が高い傾向が認められた。脂質、糖代謝異常、血圧、QOL障害については差がみられなかった（図3、A）。QOL障害の頻度はGH産生腫瘍群と同程度であった（図3、E）。GH頂値が3 ng/ml以下の群をGn分泌低下症と性腺系ホルモンの補償の有無で分類すると、脂質、糖代謝異常、血圧、QOL障害のいずれも補償療法群で低頻度であった（図3、B-D）。補償療法群における脂質、糖代

謝、血圧異常の頻度は小児期発症の特発性の群と同程度であった（図3、F）。GH頂値が5 ng/mlを越える群と3 ng/ml以下の群のそれぞれについて、DI/Vis/Rad (+) 群、(-) 群で分類して比較した場合には、GH頂値が3 ng/ml以下のDI/Vis/Rad (+) 群では肥満が高頻度であった。GH頂値が5 ng/mlを越えるDI/Vis/Rad (-) 群では他の群に比較してQOL障害の頻度が低い傾向が認められた（図4）。

#### 【考察】

GH分泌低下症を有する例は有しない例に比較してより高率に他の下垂体ホルモン分泌低下症を合併するため、ACTH分泌低下症、TSH分泌低下症およびグルココルチコイド、甲状腺ホルモン剤の補償の有無により2群に分類して解析した。

肥満はII群においてGH分泌低下症ならびにDI/Vis/Rad (+) 群に属する例で高頻度に認められた。I群においては20ないし30%の頻度で、DI/Vis/Rad (+) 群に多い傾向がみられた。重症GH分泌低下症が証明される例とその他の例との間には差を認めなかった。脂質代謝異常はI、II両群において高頻度にみられたが、GH分泌能あるいはGn分泌低下症や性腺系ホルモン補償との関連性は明らかではなかった。小児期発症の特発性の群や性腺系ホルモンの補償療法が行われている群などの若年者を多く含む群においても高頻度であることが注目された。糖代謝異常と高血圧はI群、II群のいずれにおいても同程度の頻度で認められ、若年者を多く含む性腺系ホルモン補償群では頻度が低いことから、患者の年齢との関連性が示唆された。QOL障害は肥満と同様にGH分泌低下症ならびにDI/Vis/Rad (+)群で高頻度に認められた。I群においてはさらに高頻度であることから、他の下垂体ホルモン分泌低下症との関連性も示唆された。

#### 【結論】

ホルモン補償療法中の成人下垂体機能低下症患者において、肥満および高脂血症が高頻度であることが明らかとなった。さらに、肥満およびQOL障害についてはGH分泌低下症、原疾患や放射線照射による視床下部障害ならびに視力、視野障害などが関与することが示唆された。

#### 【文献】

1. Rosén T, Bengtsson B-Å: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 336: 285-288, 1990.
2. 入江 實、伊藤嘉晃、宮下 洋 外：本邦における成人GH欠損症例の合併症に関する検討（厚生省間脳下垂体機能障害調査研究班アンケートから）。厚生省特定疾患厚生省間脳下垂体機能障害調査研究班、平成6年度総括研究事業報告書 p37-40, 1994.
3. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al.: Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 357: 425-431, 2001.

4. 島津 章、藤枝憲二、羽二生邦彦 外：IRMAキットを用いたIGF-I、IGF-II、IGFBP-3測定 of 臨床的検討、第1報 成人期における検討。ホルモンと臨床 44: 1129-1138, 1996.

Gn, PRL, ACTH, TSH, ADH  
分泌低下症の合計数

□ GH分泌低下症なし ■ GH分泌低下症あり

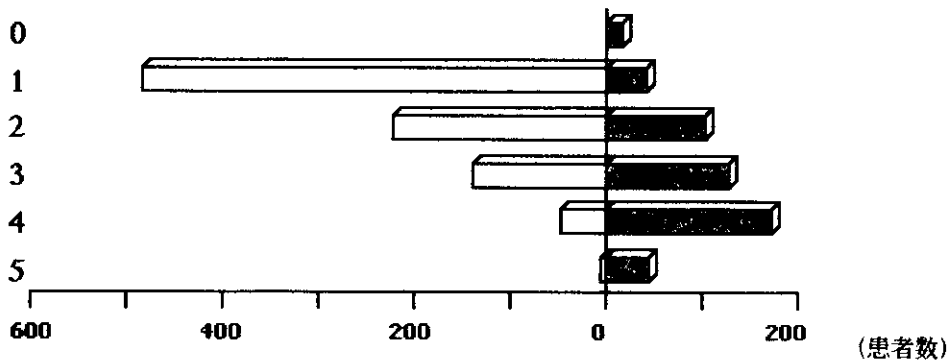
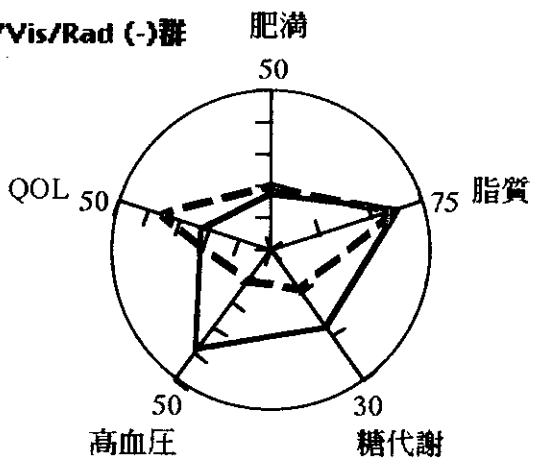


図1 Gn、PRL、ACTH、TSH および ADH の分泌低下の合計数ごとの GH 分泌低下症患者数

表1 成人下垂体機能低下症 (I 群) の臨床像

DI/Vis/ Rad	Gn 分泌低下症	症例数 (M/F)	平均年齢	BMI (平均±標準偏差)
(-)	(-)	14 (3/11)	60.0	-----
	Untreated	125 (37/88)	62.5	23.7±3.4
	Treated	69 (39/30)	42.9	23.4±4.2
(+)	(-)	14 (6/8)	45.4	-----
	Untreated	140 (79/61)	53.7	25.4±5.2
	Treated	138 (87/51)	37.6	24.7±4.2

DI/Vis/Rad (-)群



DI/Vis/Rad (+)群

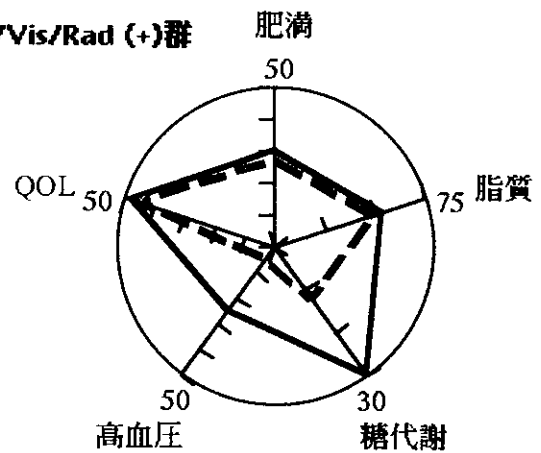


図2 成人下垂体機能低下症 (I 群) における症候の頻度

DI/Vis/Rad (-)群 (左) および DI/Vis/Rad (+) 群における肥満、高脂血症、糖代謝異常、高血圧、QOL 障害の頻度 (%) を示す。実線：Untreated Gn 分泌低下症 (GnD)、破線：Treated GnD。

表2 成人下垂体機能低下症 (II 群) の臨床像とホルモン補償療法の頻度

患者群	症例数(M/F)	平均年齢 (歳)	DI/Vis/ Rad	Gn 分泌低下症 (Untreated/Treated)	ホルモン補償療法			
					糖質コルチコイド	甲状腺ホルモン	DDAVP	なし
GH 産生腺腫	38(15/23)	53.7	37%	32%/16%	53%	26%	13%	18%
刺激試験 GH 頂値>5	101 (46/55)	49.9	48%	15%/ 6%	61%	30%	33%	0%
刺激試験 GH 頂値≤3	121(61/60)	49.2	46%	36%/22%	59%	50%	31%	5%
特発性、小児期発症 刺激試験 GH 頂値≤3	41(27/14)	32.0	10%	95%/ 2%	49%	88%	10%	0%

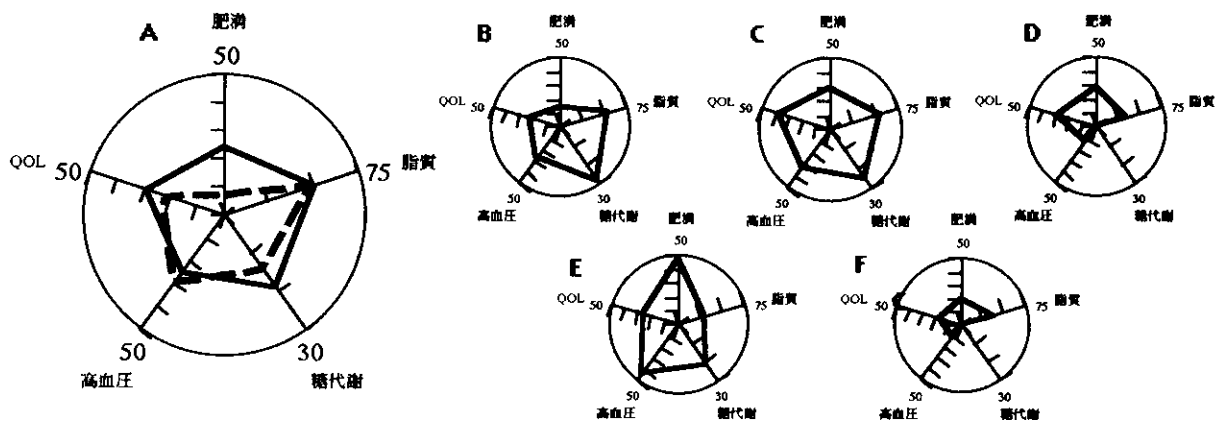


図3 成人下垂体機能低下症 (II 群) における症候の頻度

(A) 実線：刺激試験 GH 頂値 (Peak GH) ≤3 群、破線：Peak GH>5 群を示す。(B) ~ (D) Peak GH ≤3 群を (B) GnD なし、(C) Untreated GnD、(D) Treated GnD に分類して示す。(E) GH 産生腺腫、(F) 小児期発症の特発性のうち Peak GH≤3 群。

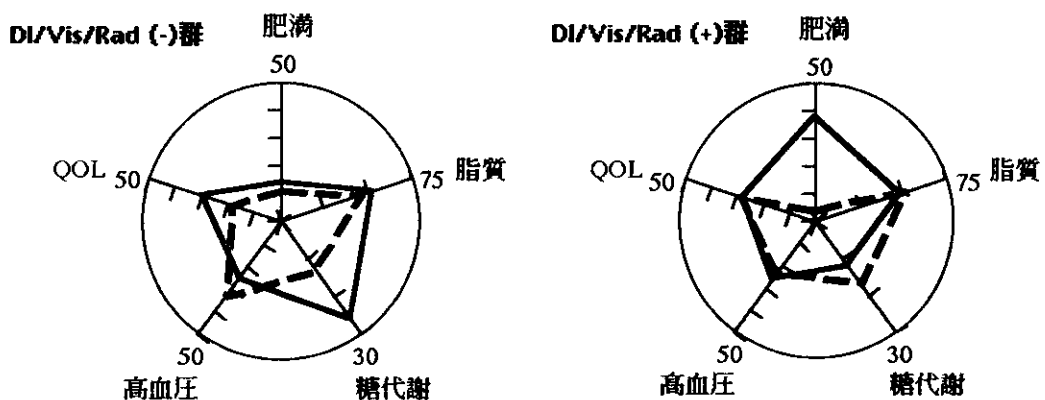


図4 成人下垂体機能低下症 (II 群) における症候の頻度

DI/Vis/Rad (-) 群 (左) および DI/Vis/Rad (+) (右) 群における各症候の頻度 (%) を示す。実線：Peak GH ≤3 群、破線：Peak GH>5 群を示す。

## IX. 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
Int Med 41:7-13 Regulation of human growth hormone secretion and its disorders.	2002年		<u>Y. Kato</u> , <u>Y. Murakami</u> , M. Sohmiya, M. Nishiki
Clin Endocrinol 55:749-754 Effect of long-term administration of recombinant human growth hormone (rhGH) on plasma erythropoietin (EPO) and haemoglobin levels in anaemic patients with adult GH deficiency.	2001年		M. Sohmiya, <u>Y. Kato</u>
Endocr J 48: 123-132 Roles and mechanisms of action of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in growth hormone and prolactin secretion.	2001年		<u>Y. Murakami</u> , K. Koshimura, K. Yamauchi, M. Nishiki, J. Tanaka, <u>Y. Kato</u>
Clin Endocrinol 54: 327-333 Serum antibodies to human pituitary membrane antigens in patients with autoimmune lymphocytic hypophysitis and infundibuloneurohypophysitis.	2001年		M. Nishiki, <u>Y. Murakami</u> , Y. Ozawa, <u>Y. Kato</u>
Biochem Biophys Res Commun 289: 358-362 Involvement of tetrahydrobiopterin in trophic effects of erythropoietin on PC12 cells.	2001年		J. Tanaka, K. Koshimura, M. Sohmiya, <u>Y. Murakami</u> , <u>Y. Kato</u>
Metabolism 50: 703-707 Involvement of cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in nitric oxide-induced glucagons secretion from pancreatic alpha cells.	2001年		T. Mori, <u>Y. Murakami</u> , K. Koshimura, K. Hamaguchi, <u>Y. Kato</u>
Eur J Endocrinol 145: 343-349 Effect of insulin on nitric oxide synthase-like immunostaining of arteries in various organs	2001年		M. Kawaguchi, K. Koshimura, M. Sohmiya,



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
in Zucker diabetic fatty rats.			<u>Y. Murakami</u> , T. Gonda, <u>Y. Kato</u>
日本臨床 59(S8)7-11 末端肥大症.	2001年		<u>加藤 讓</u>
日本臨床 59(S8)24-29 下垂体機能低下症.	2001年		村上宜男、 <u>加藤 讓</u>
日本内分泌学会雑誌76 (suppl): 25-28 ステロイド治療で腫瘍縮小と前葉機能回復が 得られた妊娠後期発症のリンパ球性下垂体炎 の一例.	2000年		矢島 文、田口 学、 竹下 彰、小谷野 肇、 村上宜男、 <u>加藤 讓</u> 、 小澤安則
ACTH RELATED PEPTIDES 11: 165-167 肺癌で死亡したACTH単独欠損症の一部検例.	2001年		森 俊明、越村邦夫、 村上宜男、 <u>加藤 讓</u>
日本内分泌学会雑誌 77 (Suppl): 54-56 尿崩症の発症12年後に続発性副腎不全を きたし、下垂体前葉のリンパ球浸潤を認めた 頭蓋咽頭腫の一例.	2001年		村上宜男、栗岡聡一、 <u>加藤 讓</u>
日本内分泌学会雑誌 77 (Suppl): 151-153 視床下部細胞浸潤を伴う中枢性尿崩症で発症し 高プロラクチン血症を伴った急性骨髄性白血病 (M2) の一例.	2001年		山根雄幸、村上宜男、 津森道弘、宗宮 基、 <u>加藤 讓</u>
J Clin Endocrinol Metab 86: 1665-1671 Close association of urinary excretion of aquaporin-2 with appropriate and inappropriate vasopressin-dependent antidiuresis in hyponatremia in elderly subjects.	2001年		S. Ishikawa, T. Saito, A. Fukagawa, M. Higashiyama, T. Nakamura, I. Kusaka, S. Nagasaka, K. Honda, <u>T. Saito</u>
Life Sci 68:1485-1493	2001年		M. Higashiyama,

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
Arginine vasopressin inhibits apoptosis of rat glomerular mesangial cells via V <sub>1a</sub> receptors.			S. Ishikawa, T. Saito, T. Nakamura, I. Kusaka, S. Nagasaka, K. Honda, <u>T. Saito</u>
Clin Endocrinol (oxf) 55: 217-221 Urinary excretion of the aquaporin-2 water channel exaggerated in pathological states of impaired water excretion.	2001年		<u>T. Saito</u> , M. Higashiyama, T. Nakamura, I. Kusaka, S. Nagasaka, T. Saito, S. Ishikawa
Kidney Int 60: 1266-1276 Role of aquaporin-2 gene expression in hyponatremic rats with chronic vasopressin-induced antidiuresis.	2001年		<u>T. Saito</u> , M. Higashiyama, S. Nagasaka, S. Sasaki, T. Saito, S. Ishikawa
Internal Med 40: 851 Hyponatremia in elderly patients.	2001年		<u>T. Saito</u>
Endocr J 48: 233-239 Chronic hypernatremia derived from hypothalamic dysfunction: impaired secretion of arginine vasopressin and enhanced renal water handling.	2001年		A. Fukagawa, S. Ishikawa, T. Saito, T. Nakamura, M. Higashiyama, S. Nagasaka, G. Kusaka, T. Masuzawa, <u>T. Saito</u>
Cell Mol Biol Tech eds. by R.V. Lloyd, p267-276 Tyramide amplification in Immunohistochemistry.	2001年	Humann Press NJ	N. Sanno, <u>A. Teramoto</u> , <u>R.Y. Osamura</u>
Clin Endocrinol 54: 309-316 The expression of thyrotrophin-releasing hormone receptor 1 messenger ribonucleic acid in human pituitary adenomas.	2001年		K. Kim, K. Arai, N. Sanno, <u>A. Teramoto</u> , T. Shibasaki
Acta Neurochir 142: 1339-1344 Multiple pituitary hormone gradients from	2001年		Y. Yoshida, N. Sanno, <u>A. Teramoto</u>

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、頁（最初一最後）論文名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
cavernous sinus sampling in patients with Cushing's disease.			
Clin Endocrinol 54: 759-768 Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression in human pituitary adenomas.	2001年		K.Kim, K. Arai, N. Sanno, <u>R.Y. Osamura</u> , <u>A. Teramoto</u> , T. Shibasaki
Mod Pathol 14: 892-899 Expression of neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas.	2001年		K. Oyama, N. Sanno, <u>A. Teramoto</u> , <u>R.Y. Osamura</u>
J Neuro-Oncol 54: 179-186 Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment.	2001年		N. Sanno, <u>A. Teramoto</u> , <u>R.Y. Osamura</u>
脳と神経 53: 617-622 分子病理学的手法による下垂体腺腫の機能分化の解析と分類.	2001年		梅岡克哉、 <u>長村義之</u> 、山王直子、 <u>寺本 明</u>
ホルモンと臨床 49: 35-43 下垂体におけるレチノイドX (RXR): その発現、調節および機能に関する検討.	2001年		菅原 明、山王なほ子、 <u>長村義之</u> 、W.W.Chin、伊藤貞嘉 他
日本内分泌学会雑誌 77: Sup 144-146 Pituitary incidentaloma の臨床・組織学的検討—症候性非機能性腺腫との対比—	2001年		山王なほ子、大山健一、田原重志、 <u>長村義之</u> 、 <u>寺本 明</u>
Am J Physiol 280: E780-787 Involvement of upstream open reading frames in regulation of rat V (1b) vasopressin receptor expression.	2001年		A. Nomura, Y. Iwasaki, M. Saito, Y. Aoki, E. Yamamori, N. Ozaki, K. Tachikawa, N. Mutsuga, M. Morishita, M. Yoshida, M. Asai, <u>Y. Oiso</u> , H. Saito

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
J Neuroendocrinol 13: 774-778 Polyamine regulation of the rat pro-opiomelanocortin gene expression in ArT-20 cells.	2001年		E. Yamamori, Y. Iwasaki, Y. Aoki, A. Nomura, K. Tachikawa, Y. Ariyoshi, N. Mutsuga, M. Morishita, M. Yoshida, M. Asai, <u>Y. Oiso</u> , H. Saito
J Endocrinol: Overexpression of vasopressin in rat transgenic for metallothionein-vasopressin fusion gene.	in press		H. Nagasaki, H. Yokoi, H. Arima, M. Hirabayashi, S. Ishizaki, K. Tachikawa, Y. Miura, <u>Y. Oiso</u>
J Endocrinol: Adaptation to sustained high plasma vasopressin in water and electrolyte homeostatis in rat transgenic for metallothionein-vasopressin fusion gene.	in press		H. Yokoi, H. Nagasaki, K. Tachikawa, H. Arima, T. Murase, Y. Miura, M. Hirabayash, <u>Y. Oiso</u>
Biochem Biophys Res Commun 281: 232-236 Orexin - A suppresses the pulsatile secretion of luteinizing hormone via- $\beta$ endorphine.	2001年		<u>M. Irahara</u> , T. Tamura, T. Matsuzaki, S. Saito T. Yasui, S. Yamano, M. Kamada, T. Aono
Eur J Endocrinol 144: 653-658 Effects of leptin on secretion of LH and FSH from primary cultured female rat pituitary cells.	2001年		K. Ogura, <u>M. Irahara</u> , M. Kiyokawa, M. Tezuka, T. Matsuzaki, T. Yasui, M. Kamada, T. Aono
Obstet Gynecol Invest 52: 132-138 Expression of ovarian prolactin receptor in relation to hormoneal changes during induction of ovulation in the rat.	2001年		H. Kinoshita, T. Yasui, K. Ushigoe, <u>M. Irahara</u> , M. Tanaka, K. Nakashima, T. Aono
Hormone Res 54: 69-73 Glucocorticoid effects on the diurnal rhythm of circulating leptin levels.	2000年		M. Nishiyama, S. Makino, S. Suemaru, W. Nanamiya, K. Asaba, T. Kaneda,

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
			T. Mimoto, R. Nishioka, T. Takao, <u>K. Hashimoto</u>
Hormone Res 54: 198-202 Significant gene expression of insulin-like growth factor II and proliferating cell nuclear antigen in a rapidly growing recurrent pituitary ACTH-secreting adenoma.	2000年		<u>K. Hashimoto</u> , I. Nagano, K. Asaba, M. Inoue, T. Nishioka, T. Takao, T. Nakajo, T. Mori, M. Kurisaka, F. Otsuka
Endocr J 48: 1-9 Physiological role corticotropin-releasing hormone receptor type 2.	2001年		<u>K. Hashimoto</u> , S. Makino, K. Asaba, M. Nishiyama
J Clin Endocrinol Metab 86: 1054-1060 Usefulness of thyrotropin (TSH)-releasing hormone test and nocturnal surge of TSH for diagnosis of isolated deficit of TSH secretion.	2001年		N. Yamakita, T. Komaki, T. Takao, T. Murai, <u>K. Hashimoto</u> , K. Yasuda
Brain Research 902: 119-126 Effect of non-peptide corticotropin-releasing factor receptor type 1 antagonist on adreno-corticotrophic hormone release and interleukin-1 receptors followed by stress.	2001年		H. Pournajafi Nazarloo, T. Takao, W. Nanamiya, K. Asaba, EB. De Souza, <u>K. Hashimoto</u>
Neuroendocrinology 74: 120-128 Lack of decrease in hypothalamic and hippocampal glucocorticoid receptor mRNA during starvation.	2001年		S. Makino, T. Kaneda, M. Nishiyama, K. Asaba, <u>K. Hashimoto</u>
Arch Intern Med 161: 892-893 Preclinical Cushing disease.	2001年		T. Takao, T. Mimoto, M. Yamamoto, <u>K. Hashimoto</u>
ACTH RELATED PEPTIDES 11: 227-234 CRH 負荷試験にて ACTH 過大反応を示した	2001年		西岡達矢、千々和龍美、 谷本憲保、三本智子、

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
中枢性尿崩症の一例.			浅羽宏一、高尾俊弘、 橋本浩三
ホルモンと臨床 49（増刊号）：52-54 間脳下垂体疾患：リンパ球性下垂体炎.	2001年		橋本浩三
Clinical Neuroscience 19: 1149-1152 CRHとストレス.	2001年		橋本浩三、牧野晋也、 高尾俊弘
ホルモンと臨床 49: 1065-1070 視床下部 - 下垂体疾患の診断基準・治療 ガイドライン UPDATE. リンパ球性下垂体炎.	2001年		橋本浩三
Clin Pediatr Endocrinol 10: 53-62 Final height of growth hormone (GH)-treated short children registered at the foundation for Growth Science in Japan: Comparison between the pituitary human GH era and the recombinant human GH era.	2001年		T. Tanaka, K. Hanew, Y. Nishi, et al.
Clin Pediatr Endocrinol 10 (Suppl 15): 15-23 Growth-promoting effect of growth hormone treatment at various doses in children with intrauterine growth retardation.	2001年		T. Tanaka
Clin Pediatr Endocrinol 10 (Suppl 15): 51-54 A ten-year old male with bromocriptine resistant PRL and GH-producing hunge pituitary adenoma.	2001年		A. Maesaka, J. Nagaishi, M. Itoh, K. Nagasaki, R. Horikawa, T. Tanaka R. Kuromatu, A. Teramoto
日本小児科学会雑誌 105: 546-551 成長ホルモン分泌不全性低身長症における 遺伝子組換え成長ホルモン治療による 最終身長の正常化の割合.	2001年		田中敏章、藤枝憲二、 羽二生邦彦、他

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
日本内分泌学会雑誌 77 Suppl: 114-116 先天性甲状腺機能低下症を合併し、38歳まで無治療であったターナー症候群の1例.	2001年		石川憲夫、 <u>田中敏章</u>
Intern Med 40: 915-919 Idiopathic giant cell granulomatous hypophysitis with hypopituitarism, right abducens nerve paresis and masked diabetes insipidus.	2001年		T. Fujiwara, K. Ota, N. Kakudo, S. Rikimaru, T. Sugawara, K. Yamada, T. Satoh, M. Yano, E. Tamate, M. Miura, H. Ikeda, <u>T. Kimura</u>
Kidney Int 60: 672-679 Limited urinary concentration and damaged tubules in rats with a syngeneic kidney graft.	2001年		M. Michimata, W. Wang, S. Fujita, H. Mizutani, K. Fujimori, S. Satomi, M. Ohta, S. Ito, <u>T. Kimura</u> , T. Araki, Y. Imai, M. Matsubara
Tohoku J Exp Med 195: 11-19 A case of influenza subtype A virus-induced fulminant myocarditis: an experience of percutaneous cardio-pulmonary support (PGPS) treatment and immunohistochemical analysis.	2001年		M. Miura, Y. Asaumi, Y. Wada, K. Ogata, T. Sato, T. Sugawara, M. Yano, M. Mitsuoka, O. Takai, K. Ota, K. Namiki, D. Sato, E. Sato, H. Nagura, <u>T. Kimura</u>
日本内科学会雑誌 90: 141-143 第Ⅷ因子インヒビターによる後天性血友病 A の1剖検例.	2001年		角道紀子、菅原知広、浅海泰栄、佐藤龍行、矢野光士、玉手英一、太田耕造、 <u>木村時久</u>
J Clin Endocrinol Metab 86: 4552-4555 A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with	2001年		Y. Hataya, T. Akamizu, K. Takaya, N. Kanamoto, H. Ariyasu, M. Saijo,

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、頁（最初一最後）論文名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
GH-releasing hormone in humans.			K. Moriyama, <u>A. Shimatsu</u> , M. Kojima, K. Kanagawa, K. Nakao
J Clin Endocrinol Metab 86: 4753-4758 Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoactivity levels in humans.	2001年		H. Ariyasu, K. Takaya, T. Tagami, Y. Ogawa, K. Hosoda, T. Akamizu, M. Suda, T. Koh, K. Natsui, S. Toyooka, G. Shirakami, T. Usui, <u>A. Shimatsu</u> , K. Doi, H. Hosoda, M. Kojima, K. Kanagawa, K. Nakao
J Clin Endocrinol Metab 86: 4984-4990 Substantial production of ghrelin by a human medullary thyroid carcinoma cell line.	2001年		N. Kanamoto, T. Akamizu, Y. Hosoda, Y. Hataya, H. Ariyasu, K. Takaya, K. Hosoda, M. Saijo, K. Moriyama, <u>A. Shimatsu</u> , M. Kojima, K. Kanagawa, K. Nakao
日本内分泌学会雑誌 77 (Suppl.): 158-160 不顕性 ACTH 細胞腫による "pseudoprolactinoma"	2001年		<u>島津 章</u> 、西野和義、 佐野壽昭、水川典彦
日本内分泌学会雑誌 77 (Suppl.):66-62 ステロイドパルス療法を試みたリンパ球性 漏斗神経葉炎の一例.	2001年		金本巨哲、澤田直哉、 西條美佐、籾谷雄二、 有安宏之、森山賢治、 高屋和彦、赤水尚史、 高橋 潤、橋本信夫、 <u>島津 章</u> 、中尾一和
日本内分泌学会雑誌 77 (Suppl.):136-138 先天性副腎過形成における視床下部・下垂体	2001年		小川 尚、白井 健、 田上哲也、松岡直樹、



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
一性腺系の機能異常について.			河野茂夫、山田和徳、 葛谷英嗣、 <u>島津 章</u>
ホルモンと臨床49：1061-1064 Empty-sella 症候群.	2001年		白井 健、 <u>島津 章</u>
専門医・認定医のための内科学レビュー 2001 一最新主要文献と解説一（酒井 紀、 早川弘一、西崎 統、小林祥泰、福井次矢 編集）、p146-150、下垂体疾患.	2001年	総合医学社	<u>島津 章</u>
Ann Rev 内分泌、代謝2001（金澤康徳 田中孝司、武谷雄二、山田信博 編集）、 p54-59、リンパ球性視床下部下垂体炎.	2001年	中外医学社	<u>島津 章</u>
Autoimmunity 33: 265-274 Characteristics of experimental autoimmune hypophysitis in rats: major antigens are growth hormone, thyrotropin, and luteinizing hormone in this model.	2001年		K. Watanabe, H. Tada, Y. Shimaoka, Y. Hidaka, <u>K. Tatsumi</u> , Y. Izumi, N. Amino
Endocr J 48: 143-149 Analysis of the <i>KAL1</i> gene in 19 Japanese patients with Kallmann syndrome.	2001年		Y. Izumi, <u>K. Tatsumi</u> , S. Okamoto, T. Ogawa A. Hosokawa, T. Matsuno, <u>Y. Kato</u> , H. Fukui, N. Amino
FEBS-LETT 491: 91-93 Testosterone inhibits osteoclast formation stimulated by parathyroid hormone through androgen receptor.	2001年		QX. Chen, H. Kaji, T. Sugimoto, <u>K. Chihara</u>
J Neurol Sci 184: 149-153 A novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with late-onset	2001年		T. Yoshihara, F. Kanda, M. Yamamoto, H. Ishihara, K. Misu, N. Hattori,

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
Charcot-Marie-Tooth disease type 1.			<u>K. Chihara</u> , G. Sobue
Eur J Endocrinol 144: 263-269 Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism.	2001年		M. Kanatani, T. Sugimoto, H. Kaji, <u>K. Chihara</u>
Neurosci Lett 302: 154-156 Insulin-like growth factor 1 inhibits glucocorticoid-induced glutamine synthetase activity in cultured L6 rat skeletal muscle cells.	2001年		K. Kimura, F. Kanda, S. Okuda, <u>K. Chihara</u>
Life Sci 68: 2917-2923 Upregulation of the klotho gene expression by thyroid hormone and during adipose differentiation in 3T3-L1 adipocytes.	2001年		I. Mizuno, Y. Takahashi, Y. Okimura, H. Kaji, <u>K. Chihara</u>
Biochem Biophys Res Commun 284: 660-666 Hormonal regulation of the human ghrelin receptor gene transcription.	2001年		H. Kaji, M. Kishimoto, T. Kirimura, G. Iguchi, M. Murata, S. Yoshioka, K. Iida, Y. Okimura, Y. Yoshimoto, <u>K. Chihara</u>
Clin Pediatr Endocrinol 10: 75-87 Mutations of the Growth Hormone receptor found in Japanese short children.	2001年		K. Iida, Y. Takahashi, H. Kaji, <u>K. Chihara</u>
Osteoporos Int 12: 548-554 Determinants of bone mineral density and spinal fracture risk in postmenopausal Japanese women.	2001年		D. Nakaoka, T. Sugimoto, H. Kaji, M. Kanazawa, S. Yano, M. Yamauchi, T. Sugishita, <u>K. Chihara</u>
J Biol Chem 276: 31422-31428 Dual action of eicosapentaenoic acid in hepatoma calls up-regulation of metabolic action of insulin and inhibition of cell proliferation.	2001年		M. Murata, H. Kaji, K. Iida, Y. Okimura, <u>K. Chihara</u>

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、頁（最初一最後） 論文名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Clin Endocrinol 55: 341-347 Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women.	2001年		M. Yamauchi, T. Sugimoto, T. Yamaguchi, D. Nakaoka, M. Kanzawa, S. Yano, R. Ozuru, T. Sugishita, <u>K. Chihara</u>
Clin Endocrinol 55: 373-379 Association of polymorphic alleles of the calcium-sensing receptor gene with the clinical severity of primary hyperparathyroidism.	2001年		M. Yamauchi, T. Sugimoto, T. Yamaguchi, S. Tano, M. Kanzawa, A. Kobayashi, <u>K. Chihara</u>
J Neurol 248: 856-860 Clinical features and skewed X-chromosome inactivation in female carriers of X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy.	2001年		H. Ishihara, F. Kanda, H. Nishio, K. Sumino, <u>K. Chihara</u>
J Neurol 248: 1003-1004 Hyperkalemic periodic paralysis and paramyotonia congenita -A novel sodium channel mutation-	2001年		S. Okuda, F. Kanda, K. Nishimoto, R. Sasaki, <u>K. Chihara</u>
J Biol Chem Grelin modulates the downstream of insulin signaling in hepatoma cells.	in press		M. Murata, Y. Okimura, K. Iida, M. Matsumoto, H. Sowa, H. Kaji, M. Kojima, K. Kangawa, <u>K. Chihara</u>
Mebio 18: 64-67 先端巨大症の治療.	2001年		井口元三、 <u>千原和夫</u>
ホルモンと臨床 49: 51-58 成長ホルモン分泌不全性低身長および成長ホルモン異常症.	2001年		飯田啓二、 <u>千原和夫</u>
最新医学 56: 5-6	2001年		<u>千原和夫</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
特集 加齢に伴う疾病と内分泌代謝 序論			
最新医学 56: 45-50 特集 加齢に伴う疾病と内分泌代謝 加齢に伴う成長ホルモン分泌不全 -その原因と結果-	2001年		置村康彦、 <u>千原和夫</u>
内分泌・糖尿病科 12: 614-619 成長ホルモンアナログによる先端巨大症 の治療.	2001年		飯田啓二、 <u>千原和夫</u>
Folia Endocrinol Jpn 77 Suppl: 117-119 ヒト prolactin-releasing peptide receptor (PrRP-R) 遺伝子 5' 上流領域のクローニング及びその 発現調節機構の解析.	2001年		岸本正彦、置村康彦、 日沼州司、福住昌司、 井口元三、麓万里子、 飯田啓二、加治秀介、 <u>千原和夫</u>
Ann Rev 内分泌、代謝2001 GH/GH 受容体異常症と成長障害.	2001年	中外医学社	飯田啓二、 <u>千原和夫</u>
臨床医2001 27 増刊号:1757-1760 EBM に基づく臨床データブック 下垂体前葉機能低下症.	2001年	中外医学社	置村康彦、 <u>千原和夫</u>
日本臨床 骨格筋症候群-その他の神経筋疾患 を含めて- (下巻) 417-422	2001年		苅田典生、 <u>千原和夫</u>
Endocrinology 142: 2811-2819 Involvement of mitogen-activated protein kinase in cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate-induced hormone gene expression in rat pituitary GH3 cells.	2001年		T. Yonehara, H. Kanasaki, H. Yamamoto, K. Fukunaga, <u>K. Miyazaki</u> , E. Miyamoto