

白に対する自己抗体のうち、PC2とCPEに対しては自己免疫性視床下部下垂体炎と非機能性下垂体腺腫の何れでも出現せず、これらは自己抗体が出現しにくい蛋白であると考えられた。

2. PC1/3と7B2の何れかに対する自己抗体は、リンパ球性下垂体前葉炎 (1/4)、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎 (3/10)、Sheehan症候群 (1/3) に比べ、非機能性下垂体腺腫 (10/11) で高頻度に出現したため、これらに対する自己抗体は組織破壊に伴い二次的に出現しやすいと考えられた。当初の予測とは逆の結果であるものの、非機能性下垂体腺腫とLHの鑑別診断に有用である可能性がある。
3. α -enolaseに対する自己抗体は、ラジオリガンド法では自己免疫性視床下部下垂体炎 (4/14) と非機能性下垂体腺腫 (3/11) で同程度の頻度で認め、Crockらがイムノプロット法で報告した主要抗原とは異なると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka S, Tatsumi, K, Okubo, K, Itoh, K, Kawamoto, S, Matsubara, K, Amino, N: Expression profile of active genes in the human pituitary gland. *J Mol Endocrinol*, 28, 1, 33-44, 2002
- 2) Tanaka S, Tatsumi, K, Kimura, M, Takano, T, Murakami, Y, Takao, T, Hashimoto, K, Kato, Y, Amino, N: Detection of autoantibodies against the pituitary-specific proteins in patients with lymphocytic hypophysitis. *Eur J Endocrinol*, 147, 6, 767-775, 2002
- 3) Kimura M, Tatsumi, K, Tada, H, Izumi, Y, Kaneko, A, Kato, M, Masuzawa, M, Ikemoto, M, Yabusaki, Y, Hidaka, Y, Amino, N: Anti-CYP2D6 antibodies detected

by quantitative radioligand assay and relation to antibodies to liver-specific arginase in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Chim Acta*, 316, 1-2, 155-164, 2002

- 4) 巽 圭太, 網野 信行: 先天性下垂体ホルモン複合欠損症. *最新医学*, 57, 12, 2657-2662, 2002.
 - 5) 巽 圭太, 網野 信行: 遺伝子疾患: 甲状腺疾患. *検査と技術*, 30, 10, 1102-1106, 2002.
- #### 2. 学会発表
- 1) Tatsumi K, Amino, N. Endocrine and molecular diagnosis of pituitary disease. The 18th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Symposium). Kyoto:2002
 - 2) 巽 圭太, 網野 信行. 下垂体の発生に関する遺伝子とそれらの異常 (シンポジウム). 第29回 日本神経内分泌学会学術. 高知: 2002
 - 3) 巽 圭太, 田中 進, 網野 信行, 宮田市郎, 鬼形 和道, 橋本 浩三, 村上 宜男, 加藤 謙. 新規下垂体特異的遺伝子の下垂体ホルモン複合欠損症と自己免疫性視床下部下垂体炎における検討. 第75回 日本内分泌学会学術総会. 大阪:2002
 - 4) 岡 瑞穂, 赤司 俊彦, 宮田市郎, 東條 克能, 田嶋 尚子, 巽 圭太. Pit1遺伝子に新たな変異を認めた先天性TSH・GH・PRL欠損症の1例. 第75回 日本内分泌学会学術総会. 大阪:2002

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許

発明の名称: 下垂体特異的遺伝子の使用方法
発明者: 巽 圭太・田中 進・網野 信行・大久保 公策

出願日: 2002年2月27日

出願番号: 特願2002-051022

出願人: 科学技術振興事業団

图 1. 抗7B2抗体值

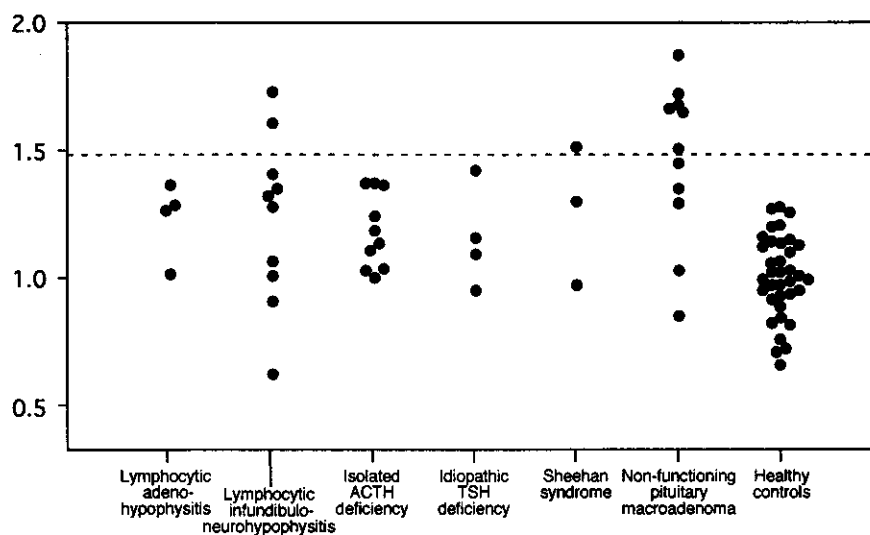


图 2. 抗PC1/3抗体值

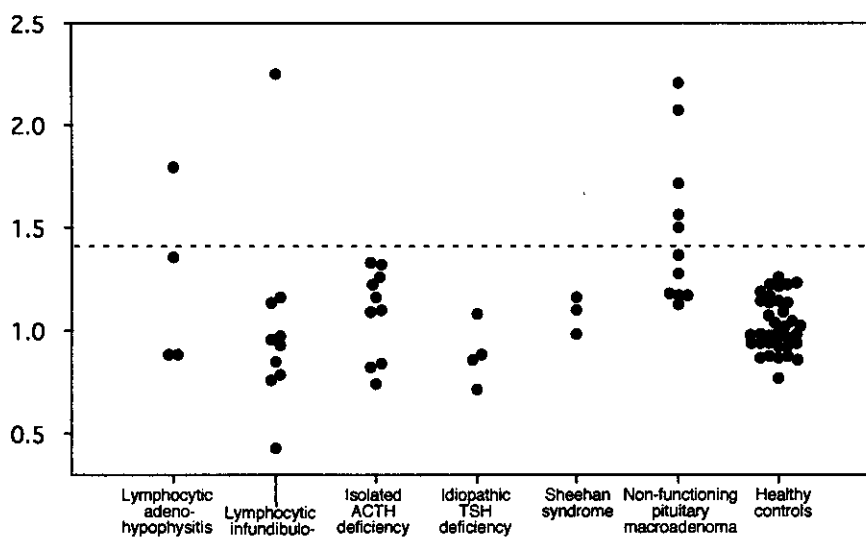


图 3. 抗 PC2 抗体值

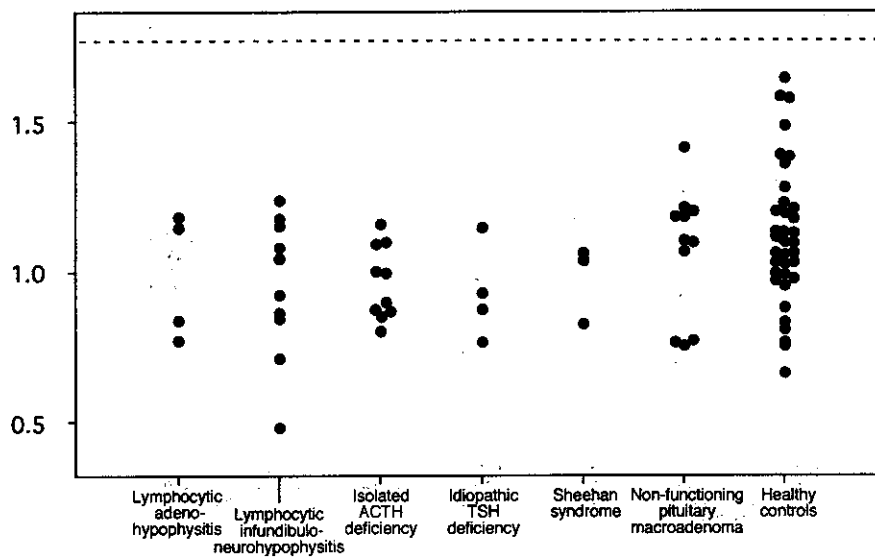


图 4. 抗 CPE 抗体值

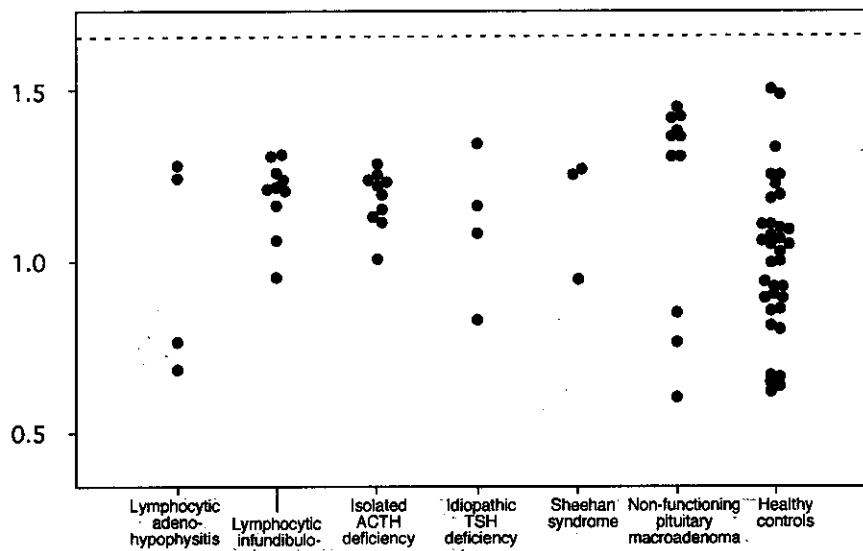


图 5. 抗 α -enolase 抗体值

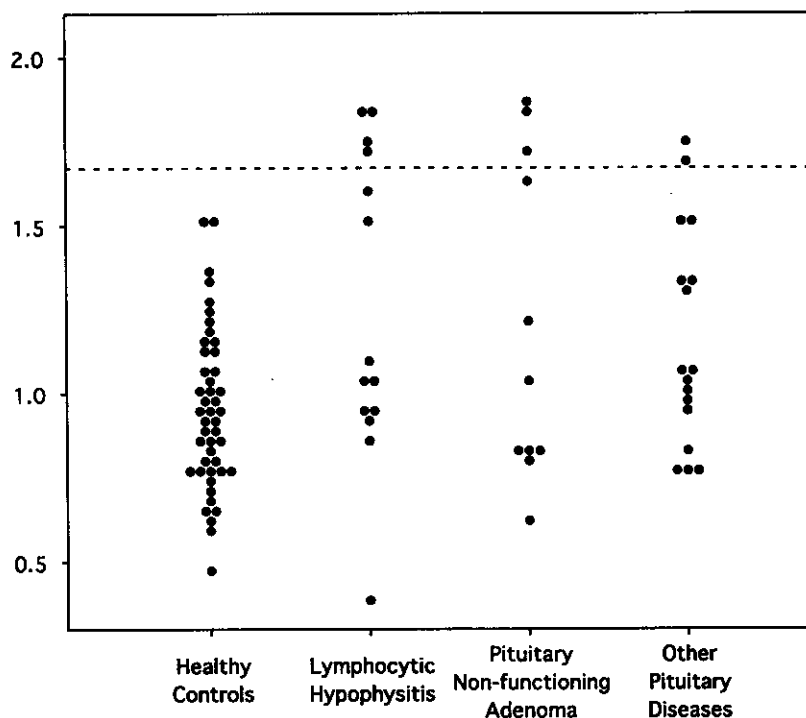


表 抗下垂体抗体值阳性症例

Diagnosis (No of cases)	Ab indexes						Deficient hormones	
	Age	Sex	PC1/3	7B2	α enolase	hGH	PGSF1a	PGSF2 and others
Lymphocytic adenohypophysitis (4)								
77 female	+	-	-	-	-	-	-	normal
Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis (10)								
56 male	+	-	+	-	-	-	-	AVP
28 male	-	+	-	-	-	-	+	LH, FSH, ACTH, AVP, ANF(+), anti-DNA Ab(+)
14 male	-	+	-	-	-	-	-	FSH, AVP
Isolated ACTH deficiency (10)								
Idiopathic TSH deficiency (4)								
Sheehan's syndrome (3)								
69 female	-	+	+	-	-	-	-	ACTH, TSH, GH, LH, FSH, PRL post partum onset
Non-functioning adenoma (11)								
(1 case)	+	+	+	-	-	-	-	
(2 cases)	+	-	+	-	-	-	-	
(2 cases)	+	-	-	-	-	-	-	
(5 cases)	-	+	-	-	-	-	-	

Pre-又は subclinical な Cushing 病と先端巨大症について

分担研究者 須田俊宏 弘前大学医学部第三内科

蔭山和則 同上

崎原 哲 同上

研究要旨：下垂体疾患の進行状態については個人差があることはよく知られている。

顕性の内分泌症状を呈さない、pre または subclinical な状態については、副腎性の preclinical Cushing 症候群という概念ができた。一方、Cushing 病や末端肥大症についても、典型的ではないが、検査により pre または subclinical な疾患群が存在することが経験的に示唆されている。

今回、我々は、典型的な Cushing 病や先端巨大症の診断基準には当てはまらないが、部分的な身体所見と検査異常が証明され、それらの pre-又は subclinical な状態と思われる数例を経験した。例えば血中 ACTH や GH 値は正常範囲内でも、グルココルチコイド抵抗性や血中 IGF-I 高値、ACTH や GH の奇異反応などがみられた。これらの結果を踏まえ、新しい疾患概念を提起したい。さらに今後、全国的に症例を集め、診断基準、長期経過や予後などについて検討していくことが必要と思われる。

A. 研究目的

下垂体疾患の進行状態については個人差があることはよく知られている。

顕性の内分泌疾患には至らない、pre または subclinical な状態については、副腎性の preclinical Cushing 症候群という概念ができた。一方、Cushing 病や末端肥大症についても、典型的ではないが、検査でそれらしい疾患群が存在することが経験的に示唆されている。

今回我々は、典型的な Cushing 病や先端巨大症の診断基準には当てはまらないが、部分的な身体所見と検査異常が証明

され、それらの疾患の pre 又は subclinical な状態と思われる症例群を提示する。

B. 研究方法

Cushing 症候群に特徴的な身体所見を呈さないが、内分泌学的に下垂体腫瘍からの ACTH の自律性分泌が考えられる自験 2 例を pre 又は subclinical な状態の Cushing 病と考え、これらの症例について検討する。症例に overnight dexamethasone 抑制試験や CRH、DDAVP 試験などを行ない、内分泌検査の結果を比

較して、pre 又は subclinical な Cushing 病の内分泌学的特徴を明らかにし、診断基準についても考察を加える。

更に、pre 又は subclinical な先端巨大症として、基礎 GH 値は正常範囲内でも、血中 IGF-I が高値で GH の奇異性反応などがみられる症例を提示し、これらの症例における内分泌検査の結果を比較検討する。

C. 研究結果

症例 1 は 75 才の副腎インシデンタローマ精査の女性。中心性肥満や満月様顔貌などの Cushing 病を示唆する特徴的な臨床徴候を認めず、糖尿病、高脂血症、高血圧なども認めなかった。血中コルチゾール及び ACTH の基礎値が正常上限～やや高値で、少量 dexamethasone 抑制試験ではいずれも抑制が不十分であった。CRH 試験では ACTH が正常又は過大反応し、DDAVP 試験では ACTH の増加反応を認めた。深夜の ACTH 及びコルチゾール値はいずれも高値を示し、MRI で下垂体腫瘍が認められた。本症例は、Cushing 症候群に特徴的な臨床所見を呈さないことから、pre 又は subclinical な Cushing 病と考えられた。また、症例 2 は 17 才の女性。耐糖能異常の精査のため入院。Cushing 病を示唆する特徴的な臨床徴候を認めなかった。血中 ACTH は 88 pg/ml と高値、コルチゾール値は 19 µg/dl と正常範囲内であった。CRH 試験で ACTH の過大反応を認め、DDAVP 試験で ACTH の増加反応を認めた。少量 dexamethasone 抑制試験では ACTH 及びコルチゾールの抑制が不十分であった。本症例では、MRI で下垂体腺腫が指摘され、手術で ACTH 産生

腺腫であることが確認されている。

一方、先端巨大症に特徴的な身体所見をほとんど認めないが、内分泌学的に下垂体腫瘍からの GH の自律性不適合分泌を認めると考えられる末端肥大症の 3 症例について pre-又は subclinical な先端巨大症として報告する。症例はいずれも MEN の除外診断や鼻翼や口唇の軽度肥大を認めたとして、GH 及び IGF-I が測定された。基礎 GH 値は、症例 1 では 5.4 ng/ml (RIA)、他は 0.3 ng/ml であった。IGF-I 値は、age-, gender-matched で全例軽度高値を示した。ブドウ糖経口負荷試験では 1 例で GH が低下したが、他 2 例では低下を認めなかった。TRH 試験では程度に差があるものの、全例に GH の増加反応を認めた。プロモクリプチン負荷では全例 GH の増加反応を示した。

D. 考察

以上の結果から、pre 又は subclinical Cushing 病の診断基準作製に向けて以下の基準を提案したい。

1. Cushing 病に特徴的な臨床症候の欠如。
2. 自律的又は奇異的 ACTH 分泌の証明。
 - (1) 早朝血中 ACTH、cortisol 値は正常範囲だが、夜間睡眠時の値は高値。(日内リズムの異常)
 - (2) 尿中遊離 cortisol 値と血中 DHEA-S 値は正常～高値。
 - (3) 少量及び大量 dexamethasone 抑制試験に対する部分的な抵抗性。
 - (4) DDAVP 試験に対する血中 ACTH の有意な反応。
 - (5) CRH 試験に対する血中 ACTH の

正常～過大反応。

3. 下垂体腺腫の証明。

参考：異所性 ACTH 症候群との鑑別には選択的静脈血サンプリング。

今後症例を集めて、pre 又は subclinical Cushing 病の診断基準の検討と治療方法の選択や予後の観察が必要と考えられる。

また、先端巨大症に特徴的な身体所見はごく軽度であるが、内分泌学的に下垂体腫瘍からの GH の自律性分泌が考えられる、ごく軽度の先端巨大症の症例群が存在する。GH はいずれも正常範囲内であったが、IGF-I が高値であり、近年言われている normal GH acromegaly や pre 又は subclinical 先端巨大症の範疇に入ると考えられる。MRI 上、下垂体腫瘍を認めるものと認められないものがあった。血中 GH の基礎値は高くないが、腫瘍からの GH の自律的分泌のために、IGF-I の上昇を生じている可能性があると考えられた。

ブドウ糖経口負荷試験では GH が 1ng/ml 以下の場合もあり、判定が難しいと思われる。一方、TRH 試験に対する GH の奇異性反応を全例に認めた。このことから、TRH 試験が pre 又は subclinical 先端巨大症の診断に有用である可能性を示唆すると考えられた。

E. 結論

これらの結果から、典型的な Cushing 病や先端巨大症の診断基準には当てはまらないが、ACTH や GH の軽度の自律的過剰分泌があり、典型的な臨床症候を示すには至っていない状態と思われる症例群の

存在が確認された。Cushing 病や先端巨大症について pre 又は subclinical Cushing 病及び先端巨大症という新しい疾患概念を提起したい。さらに今後全国的に症例を集め、診断基準、長期経過や予後などについて検討していくことが必要と思われる。

G 研究発表

Kageyama K, Nigawara T, Kamata Y, Terui K, Anzai J, Sakihara S, Suda T.

A multihormonal pituitary adenoma with growth hormone and adrenocorticotrophic hormone production, causing acromegaly and Cushing's disease.

The American Journal of the Medical Sciences:324 (6), 326-330, 2002.

Kageyama K, Gaudriault GE, Suda T, Vale WW.

Regulation of corticotropin-releasing factor receptor type 2 β mRNA via cyclic AMP pathway in A7r5 aortic smooth muscle cells.

Cellular Signalling: 15 (1): 17-25, 2003.

Kageyama K, Nigawara T, Kamata Y, Takahashi T, Anzai J, Suzuki S, Osamura YR, Suda T.

A Case of Macroprolactinoma with Subclinical Growth Hormone Production. Endocrine J 49 (1): 41-47, 2002.

Suda T.

Adrenal preclinical Cushing's syndrome.

JMAJ 45 (4): 172-174, 2002

Kasagi Y, Horiba N, Sakai K, Fukuda Y,
Suda T.

Involvement of cAMP-response element
binding protein in corticotropin-

releasing factor (CRF)-induced down-
regulation of CRF receptor 1 gene
expression in rat anterior pituitary
cells.

JNeuroendocrinol 14 (7): 587-592, 2002.

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

先端巨大症における腫瘍性疾患に関する検討

分担研究者	肥塚直美	東京女子医科大学第二内科
研究協力者	福田いずみ	同
	栗本真紀子	同
	伊東絵美奈	同
	塚田順子	同
	佐田 晶	同
	高野加寿恵	同

研究要旨：先端巨大症と腫瘍との関係が論議されているが，大腸ポリープや大腸癌の合併が多いとの報告はあるものの，大腸以外の腫瘍の発生率が本症で有意に高いか否かについては報告によって異なり，現在のところ一定の見解はない。本研究では，先端巨大症を診療していく上で，腫瘍ことに悪性腫瘍に対する検索をいかに行っていくべきか考察することを目的として，本症における腫瘍性疾患の合併頻度，合併した腫瘍の種類について調査した。当科に通院歴のある活動性先端巨大症 150 症例（男/女：59/91）を対象に腫瘍性疾患の合併の有無を病歴より調査した。悪性腫瘍として大腸癌 9 例，甲状腺癌 5 例，乳癌 4 例，胃癌 2 例，胃平滑筋肉腫 1 例を認め，一般人口と比較した際の本症における大腸癌，甲状腺癌の罹患率(SIR)は高率であった。さらに，良性腫瘍の合併頻度は，腺腫様甲状腺腫 57%，大腸ポリープ 40%，胃ポリープ 23%，胆嚢ポリープ 14%であった。本症において大腸，甲状腺の腫瘍性疾患の合併が少なからず認められ，先端巨大症と診断された際には下部消化管精査，甲状腺エコーによるスクリーニング検査を施行することが必要と考えられた。

A. 研究の目的

先端巨大症と腫瘍との関係が論議されているが，平成元年の間脳下垂体機能障害研究班の調査によれば本症において悪性腫瘍は糖尿病，高血圧症，高脂血症に次いで 4 番目に多い合併症とされている。本症の腫瘍の合併に関して大腸ポリープや大腸癌の合併が多いとの報告はあるものの，大腸以外の腫瘍の発生率が本症で有意に高いか否かについては報告によって異なり，現在のところ一定の見解はない。

本研究では，先端巨大症を診療していく上で，悪性腫瘍に対する検索をいかに行っていくべきか考察することを目的として，当院の先端巨大症の症例を対象に，本症における腫瘍性疾患の合併頻度，合併した腫瘍の種類について調査した。

B. 研究方法

対象と方法

2002 年までに当科を受診した活動性先端巨大

症 150 例（男性 59 例，女性 91 例）を対象とした。各症例について，先端巨大症が活動性である時期に発見された腫瘍性疾患を病歴より調査した。

C. 研究結果

本症に合併した腫瘍を表 1 に示す。

1) 甲状腺腫瘍

甲状腺エコーは 87 例に施行され，良性腫瘍として，腺腫様甲状腺腫を 50 例（57%）と高率に認め，単発性および多発性の甲状腺結節をそれぞれ 13 例（15%），2 例（2%），濾胞性腺腫を 4 例（5%），autonomous functioning thyroid nodule（AFTN）を 3 例（3%）に認めた。悪性腫瘍としては 4 例（5%）に甲状腺乳頭癌を認めた。

2) 消化器系腫瘍

腹腔内臓器の腫瘍性疾患のスクリーニングとして 77 例に腹部エコーまたは CT が行われ，胆嚢ポリープを 11 例（14%）に認めた他，MEN の 1 例に膵腫瘍が見られた。

43 例に上部消化管造影または内視鏡が施行され，胃ポリープ 10 例（23%），十二指腸ポリープ 2 例，胃粘膜下腫瘍 1 例を認め，悪性腫瘍として胃癌 2 例，胃平滑筋肉腫 1 例を認めた。

87 例に下部消化管造影または内視鏡が施行され，大腸ポリープ 35 例（40%）のほか，カルチノイド 1 例を認めた。大腸癌は 9 例（10%）に認めた。

3) その他の腫瘍

副腎腺腫 2 例，腎臓腫瘍（良性）1 例を認めた。女性症例 91 例中 10 例（11%）に子宮筋腫の合併を認めた。さらに 4 例の乳癌を認めた。

4) 悪性腫瘍の合併

本症 150 例に合併した悪性腫瘍は大腸癌 9 例，胃癌 2 例，胃平滑筋肉腫 1 例，甲状腺乳頭癌 5 例，乳癌 4 例であった。

5) 癌発症の相対危険度

前述の調査の結果，本症に合併頻度が高いと

頻度が高いと考えられた大腸癌，甲状腺癌について，2000 年までに当科を受診された 110 例の末端肥大症における発症頻度を我が国のがん・統計白書（1999 年度版）によるがん罹患率と比較した。

大腸癌発症の相対危険度は general population と比較して，男性で 19.4 倍（5.28～49.63），女性で 17.8 倍（4.84～45.52），甲状腺癌発症の相対危険度は男性で 245.5 倍（29.46～886.94），女性で 21.3 倍（0.53～118.46）と高率であった。

D. 考察

GH 分泌過剰症である先端巨大症では，大腸ポリープや大腸癌の合併が多いとの多くの報告がある。これらの報告をまとめて解析すると，先端巨大症における大腸腺腫の合併率は約 21%，大腸過形成性ポリープは 19%，大腸癌は 3.7% である（J Clin Endocrinol Metab 86: 2935, 2001）。これらの study で対照として用いられたグループにおける大腸腺腫，過形成性ポリープ，大腸癌の発症率は各々 9，7，0.5% であり，いずれも高いと考えられている。本研究では大腸ポリープ，大腸癌の合併率は検索した症例の 40%（35/87），10%（9/87）と報告に比し高率であったが，150 例での合併率は 23%，6% と本症での報告と同程度の合併頻度であった。

先端巨大症では腺腫様甲状腺腫が高頻度に合併すると報告されているが，本研究でも確認され，さらに甲状腺乳頭癌の合併を高頻度に認めた。

今回の我々の研究のデザインは control 試験ではなく症例研究であり，我が国における真の癌発生頻度の解析は今後の前向き疫学調査を待たなければいけないものの，大腸癌，甲状腺癌の罹患率（SIR）は高率であり，大腸ポリープ，腺腫様甲状腺腫の合併を高頻度に認めた。SIR が報告に比べて高率である点は，前述した研究デザインに加え，本症において積極的に検査がされて

おり、そのバイアスが関係していると考えられた。今後の我が国で大規模な前向き疫学調査が期待される。

本症で大腸ポリープの発生と血中 IGF-I 値に相関があるか否かについては、現在のところ一定の見解はない。これは内視鏡で検出されたポリープが、いつ発生したものか不明なこともデータの解析の困難さに結びつくと考えられる。Jenkins らは、本症に平均 33 ヶ月の間隔をおいて大腸内視鏡を施行し、うち 14%の症例に新しい腺腫の発生がみられ、その発生と血中 GH、IGF-I との間に、有意な正の相関がみられたことを報告している (J Clin Endocrinol Metab, 86: 2935, 2001)。また、本症における大腸癌発生のメカニズムを解明するため、末端肥大症の動物モデルである GH transgenic mouse および IGF-I transgenic mouse における大腸の組織学的所見が検討されている。その結果、興味深いことに、GH、IGF-I 両者とも過剰発現する GH transgenic mouse に比べ、GH の発現が抑制され IGF-I のみが過剰発現している IGF-I transgenic mouse の方が、大腸の組織学的変化がより顕著であった。この成績より、大腸の腺細胞の増殖は、GH よりむしろ IGF-I の直接作用である可能性が示唆されている。さらに、最近の大腸癌での研究 (J Natl Cancer Inst 91: 620, 1999) でも、血中 IGF-I 高値だけでは癌のリスクは増加せず、血中 IGF-I 高値で IGFBP-3 低値群で相対危険度が増加すると報告されている。

Orme らによれば、1362 名の先端巨大症症例中、79 例の悪性腫瘍の合併 (SIR 0.76, 0.60~0.95, $p=1.0$) がみられた (J Clin Endocrinol Metab, 83: 2730, 1998)。悪性腫瘍による死亡例は 83 件 (SMR 1.16, 0.92~1.44, $p=0.1$) であり、罹患率、死亡率とも general population と比較して高くはなかった。しかしながら大腸癌による死亡率に限ってみると、有意に高率であった (SMR 2.47, 1.31~4.22, $p=0.003$)。また、先端巨大症における死亡

率は、血中 GH 値が高いほど高率であり、癌合併による死亡率も同様に血中 GH 値が高いほど高率であった。彼等の成績によれば、治療により血中 GH 値が 2.5ng/ml 以下にコントロールされれば、総死亡率、癌による死亡率とも general population における死亡率と変わらなくなるという。これらの疫学調査および上記の動物実験の成績から血中 IGF-I 高値だけでは癌のリスクは増加せず、血中 IGF-I 高値で IGFBP-3 低値群で癌のリスクが増加すると報告されており、末端肥大症では IGF-I、IGFBP-3 も増加しているので高リスク群ではないとする考えがある (J Clin Endocrinol Metab, 86: 2929, 2001)。この考えでは本症では癌の発生頻度は一般人口に比べ有意に高いことはなく、治療後の GH がコントロールされていれば全死亡率、癌死亡率に对照と差はなく、GH レベルをコントロールすることが致死率の改善に最も重要であるとするものである。いずれにしろ、注意深い観察が必要であると考えられる。

最近、乳癌、前立腺癌と GH/IGF 系の関係を示唆する報告は多く、先端巨大症におけるこれらの悪性腫瘍の合併頻度が注目されるが、現在のところ、これらの発生率が本症において有意に高いのかについては報告によって異なり、一定の見解は得られていない。本研究では乳癌は 4 例 (4%) に認めたが、前立腺癌の症例は認めなかった。今後、前向き調査の検討が必要と考えられる。

E. 結論

大腸ポリープ、大腸癌、腺腫様甲状腺腫、甲状腺癌は先端巨大症において高い合併率が認められた。先端巨大症症例の診療にあたっては、エコーによる甲状腺の検索、大腸造影または内視鏡による下部消化管の検索を積極的に施行したほうがよいと考えられる。特に、先端巨大症に対する治療を行ってもホルモン学的に充分な

寛解が得られなかった症例に対しては、これら腫瘍性病変に対する検索も定期的に行うことが望ましいと考えられた。

G. 研究発表

1. Fukuda I, Hizuka N, Itoh E, Yasumoto K, Ishikawa Y, Murakami Y, Sata A, Takano K: Acid-labile subunit in growth hormone excess and deficiency in adults: evaluation of its diagnostic value in comparison with insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *Endocr J* 49: 379-386, 2002.
2. 伊東絵美奈, 栗本真紀子, 佐田晶, 塚田順子, 福田いずみ, 肥塚直美, 高野加寿恵 甲状腺乳頭癌と卵巣腫瘍を合併した先端巨大症の 1 例. *ホルモンと臨床* 50: 323-326, 2002.
3. Hizuka N, Fukuda I, Ishikawa Y, Takano K Insulin-like growth factor II (IGF-II) and non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH). In: LeRoith D, Zumkeller W, Baxter R (eds), *Insulin-Like Growth Factors*, Eurekah.com, Georgetown, TX, Chapter 36: 1-8, 2003.

表 1 先端巨大症 150 例における腫瘍の合併

腫瘍	例数／検査例 (頻度)		頻度 (150 例における)
甲状腺			
腺腫様甲状腺腫	50/88	(57%)	33.3%
甲状腺結節 (単発性)	13/88	(15%)	8.7%
甲状腺結節 (多発性)	2/88	(2%)	1.3%
濾胞性腺腫	4/88	(5%)	2.7%
AFTN	3/88	(3%)	2.0%
乳頭癌	5/88	(5%)	3.3%
消化器系			
胃ポリープ	10/43	(23%)	6.7%
十二指腸ポリープ	2/43	(5%)	1.3%
胃粘膜下腫瘍	1/43	(2%)	0.7%
胃癌	2/43	(5%)	1.3%
胃平滑筋肉腫	1/43	(2%)	0.7%
大腸ポリープ	35/87	(40%)	23.3%
大腸カルチノイド	1/87	(1%)	0.7%
大腸癌	9/87	(10%)	6.0%
胆嚢ポリープ	11/77	(14%)	7.3%
膵腫瘍 (MEN)	1/77	(1%)	0.7%
その他			
腎臓腫瘍 (良性)	1/77	(1%)	0.7%
副腎腺腫	2/77	(3%)	1.3%
子宮筋腫	10		11.0% (10/91)
乳癌	4		4.4% (4/91)

Silent corticotroph adenomaに関する内分泌学的検討

分担研究者 平田結喜緒 東京医科歯科大学大学院・体内分子制御学

研究協力者 泉山 肇 同上

研究要旨：Silent corticotroph adenomaの成因ならびにpreclinical Cushing病との関連性は不明である。そこで下垂体腫瘍におけるSilent corticotroph adenomaの頻度ならびにその内分泌学的特徴を検討した。頭部MRIにてmacroadenomaを指摘された非機能性下垂体腺腫27例において6例（男性1、女性5）で下垂体腫瘍のACTH免疫染色は陽性で、病理診断は全て嫌色素性腫瘍であった。術前のACTHとコルチゾールの基礎値は正常であったが、CRH刺激試験で4例にACTHの過剰反応（5～13倍）を認め、術後2例で過剰反応が消失した。今回の検討から非機能性下垂体嫌色素性腺腫でのsilent corticotroph adenomaの頻度は比較的多く（6/27例）、内分泌学的特徴としてACTHの基礎分泌は正常であったが、CRHに対する反応性は亢進している例が多かった（4/6例）。しかし、いずれもCushing徴候はなくpreclinical Cushing病との関連性については今後フォローアップが必要と考える。

【緒言】

Silent corticotroph adenoma (SCA)とは、臨床的にCushing徴候を呈さないが免疫組織学的にACTH及びACTH関連ペプチド陽性の腺腫細胞を持つ下垂体腺腫である⁽¹⁾⁽²⁾。しかし、その成因ならびにpreclinical Cushing病との関連性は不明である。そこで下垂体腫瘍におけるSCAの頻度ならびにその内分泌学的特徴を検討した。

【対象と方法】

1997年から2002年の6年間に頭部MRIにてmacroadenomaを指摘され経蝶形骨洞手

術(TSS)を行った非機能性下垂体腺腫27例（男性15、女性12、平均年齢53.5歳）を対象とした。TSSで得られた腫瘍組織のACTH免疫染色を行った。また、術前・後の内分泌学検査成績を検討した。

【結果】

対象の27例中、ACTH免疫染色で陽性となった症例は6例であった（図1）。いずれも、HE染色で嫌色素性腺腫であった。ACTH免疫染色陽性は6例に認められ症例1、4、5で散在性、症例2、3、6では集簇性であった。いずれもKovacsらによる病理学的

分類⁽³⁾に照らし合わせると全てが SCA の II 型に合致する所見であった。

臨床症状では年齢、症状、ならびに再発、腫瘍径では両群とも明らかな差は認められなかったが、性別で SCA では 1:5 と女性に多く、ACTH 陰性であった non-functional adenoma (NFA) では 14:7 と男性に多く認められた(表 1)。また、いずれの症例においても満月様顔貌、野牛肩、皮膚の菲薄化と言ったクッシング徴候は認めなかった。また、両群とも早朝採血による血中の ACTH とコルチゾールの基礎値は正常で両者に有意差はなかった。

CRH 投与後のホルモンの頂値を基礎値で割ったものを増加率とし、術前後での CRH 刺激後の ACTH 増加率を比較すると、SCA では術前、術後の増加率の平均値はそれぞれ 6.0、4.9 と術後に低下が認められた。術前の増加率が約 5 以上の過剰反応と思われる症例が 4 例で認められ、そのうち 2 例で術後、過剰反応の消失が認められた。逆に、NFA では術前に平均値が 3.5 から術後 4.7 と上昇が認められた。術前後でみると術前では SCA と NFA の増加率(6.0、3.5)は低下していたが、術後(4.9、4.7)と両群の差を認めなかった(図 2)。術前後での CRH 刺激後のコルチゾールの増加率を比較すると SCA の術前・後(2.0、1.7)と NFA の術前・後(2.2、2.3)で共に差は認めなかった。術前後でみると、術前の SCA と NFA の増加率(2.0、2.2)に差を認めなかったが、術後の SCA と NFA の増加率(1.7、2.3)は NFA で軽度上昇していた(図 3)。

他の下垂体ホルモンの分泌(表 2)では、高プロラクチン血症、GRH、TRH、LH-RH 刺激後の GH の低反応、TSH の低・無反応、LH

と FSH の低反応は SCA と NFA の間に有意な差は認めなかった。

【考察】

今回の silent corticotroph adenoma の臨床的、内分泌学ならびに形態学的特徴についてまとめると、1) Cushing 症候群の臨床症状は認めず腫瘍圧排症状としての視野障害が主症状であった。2) 内分泌学的には、血中 ACTH およびコルチゾールの基礎分泌は正常で、術前 CRH 刺激で ACTH の過剰反応を認める事が多く認められたが、コルチゾールの反応は正常であった。3) 形態学的には Macroadenoma で蝶形骨海綿静脈洞への浸潤を認め、また全てが嫌色素性腺腫で Kovacs の分類では II 型に相当するものと考えられた。

下垂体腺腫のうち約 25~30%が臨床・生化学的にホルモンの過剰分泌を認めない非機能性下垂体腺腫とされる⁽⁴⁾⁽⁵⁾。silent corticotroph adenoma とは、免疫組織学的に ACTH と ACTH 関連ペプチドが陽性であるにも関わらず臨床的に Cushing 症候群を示さない下垂体腺腫の病理学的な呼称である⁽¹⁾⁽²⁾。Kovacs らによると臨床的に非機能性下垂体腺腫であっても組織学的には corticotroph adenoma の症例が約 6%に認められたとしている⁽³⁾。しかし、非機能性下垂体嫌色素性腺腫を対象とした今回の我々の検討からは silent corticotroph adenoma の頻度は比較的多い(22%)と考えられた。また、silent corticotroph adenoma の内分泌学的特徴として ACTH の基礎分泌は正常であったが、CRH に対する反応性は亢進している例が多いことが判明した。ACTH 産生下垂体腺腫(Cushing 病)では CRH

に対する過大反応を示すことから、SCA も同様の機序で生じている可能性がある。今後は ACTH の日内リズム、dexamethasone 抑制試験による negative-feedback 機構など視床下部・下垂体・副腎系のスクリーニングを行い SCA の内分泌異常の有無を検討する予定である。また、SCA と preclinical Cushing 病との関連性については今後フォローアップが必要といえる。

参考文献

- (1) Horvath, E. & Kovacs, K. : The adenohypophysis. In: Kovacs, K. & Asa, S. L. eds. Functional Endocrine Pathology. Volume 1. Boston: Blackwell Scientific Publications. pp 245, 1990.
- (2) Horvath, E., et al. : Am. J. Pathol., 98:617, 1980
- (3) Clinically Silent Corticotroph Tumors of the Pituitary Gland. Bernd W. Scheithauer, M. D., et al. Neurosurgery, Vol. 47, No3, September 2000
- (4) Katzenelson, L. K., J. M. and Klibanski, A. : Clinical Review 45 Clinically non-functioning pituitary adenomas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 76:1089, 1993
- (5) Horvath, E., Kovacs, K., Smyth, H. S. et al. : A Novel type of pituitary adenoma: morphological features and clinical correlations. J. Clin. Endocrinol. Metab. 66:1111, 1988

**表1 Silent Corticotroph Adenoma(SCA)
およびNon-functional Adenoma(NFA)の臨床像**

【SCA】

	年齢	性別	視野障害	高血圧	糖尿病	肥満	再発	腫瘍径(mm)
1	40	F	+	-	-	+	-	30×35
2	28	F	+	-	-	-	-	25×30
3	52	F	+	+	-	+	-	25×30
4	44	F	+	-	-	-	-	25×25
5	60	F	+	-	-	-	-	20×20
6	65	M	+	+	-	+	+	25×25
	56.0±16.2	M/F=1/5	6/6	2/6	0/6	3/6	1/6	

【NFA】

	年齢	性別	視野障害	高血圧	糖尿病	肥満	再発	腫瘍径(mm)
7	54	M	+	+	+	-	-	30×20
8	35	M	+	-	-	-	+	20×20
9	23	M	-	-	-	-	-	20×20
10	32	M	+	-	-	+	+	20×30
11	58	M	+	-	-	-	+	30×20
12	47	M	+	+	-	-	+	30×30
13	41	F	+	-	-	-	-	20×30
14	58	M	+	-	-	-	-	25×30
15	68	F	+	-	-	-	-	30×35
16	71	M	+	-	-	-	-	25×25
17	43	M	+	-	-	-	-	35×25
18	56	M	+	+	-	-	-	30×30
19	25	F	+	-	-	-	-	20×20
20	66	F	+	-	-	-	-	25×25
21	67	M	+	+	+	-	-	20×20
22	83	M	+	+	+	+	-	25×25
23	60	F	+	-	-	-	-	20×35
24	72	F	+	-	-	-	-	20×20
25	66	M	-	-	-	-	-	20×20
26	63	F	+	-	-	+	-	20×30
27	67	M	-	+	-	-	-	25×30
	48.2±13.6	M/F=14/7	18/21	6/21	3/21	3/21	4/21	

図 1 ACTH免疫染色

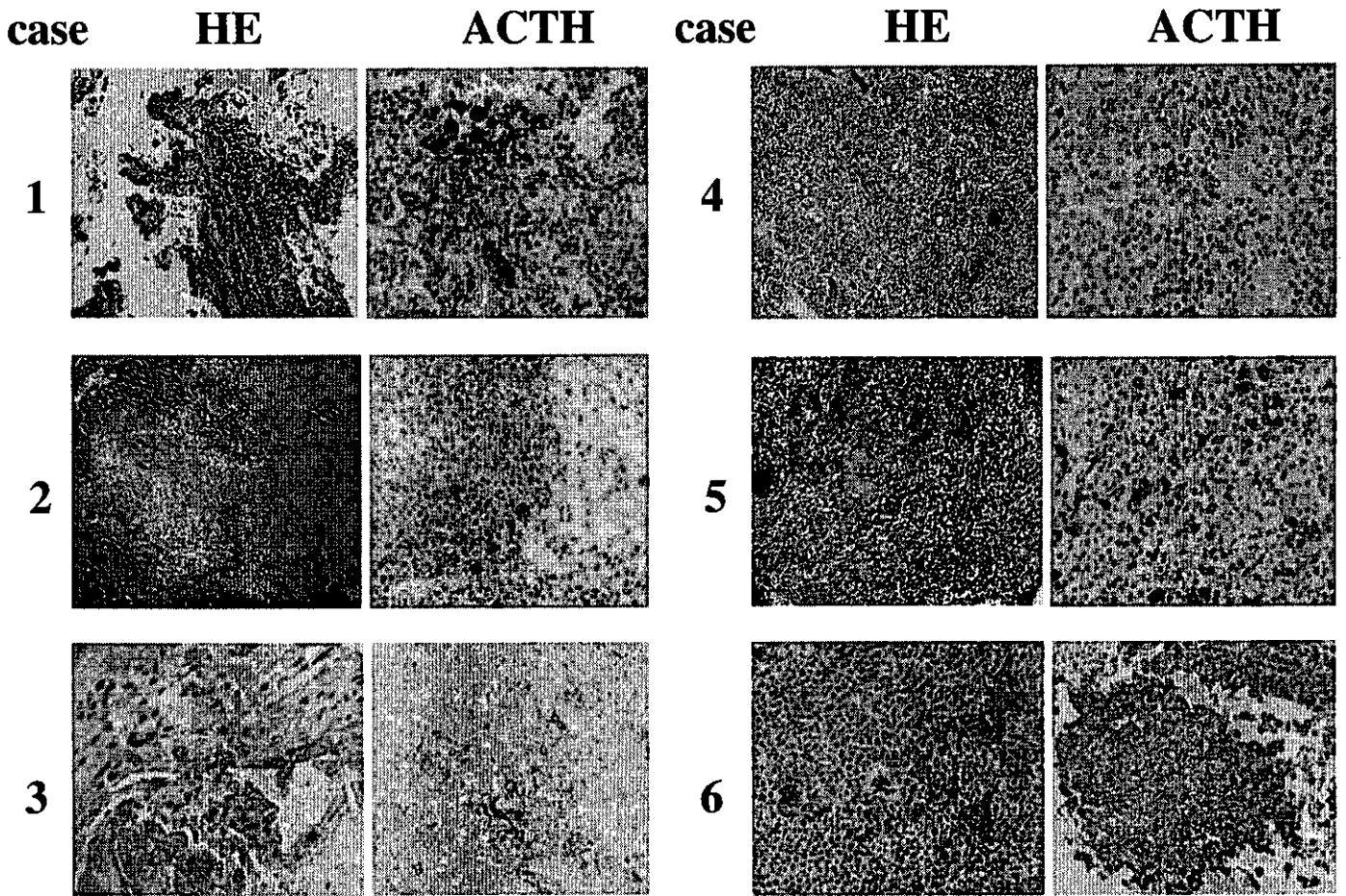


表2 他の下垂体ホルモンの分泌異常

	SCA(%)	NFA(%)
高PRL血症	4/6(67%)	9/21(43%)
GHの低反応	3/6(50%)	14/21(67%)
TSHの低・無反応	1/6(17%)	3/21(14%)
LHの低反応	0/6(0%)	6/21(29%)
FSHの低反応	5/6(83%)	15/21(71%)

図 2 術前・後でのCRH刺激後のACTH増加率

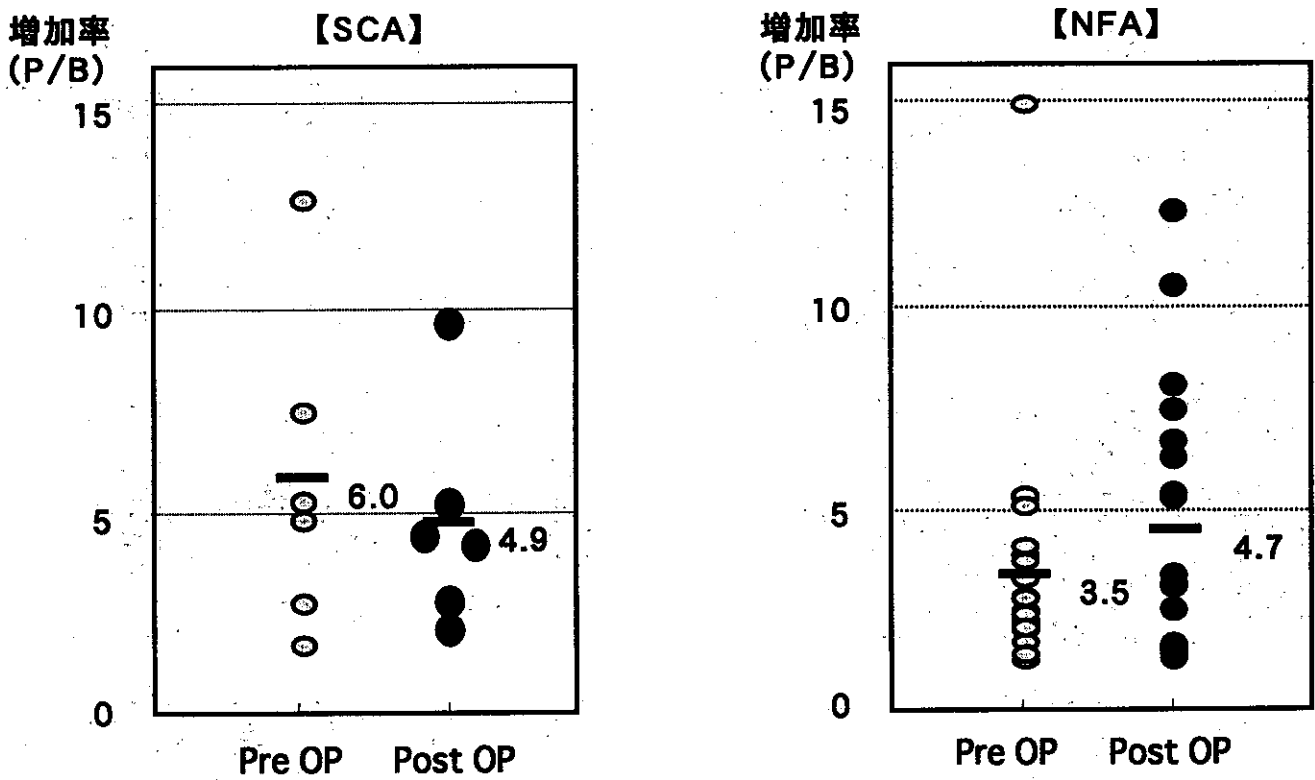
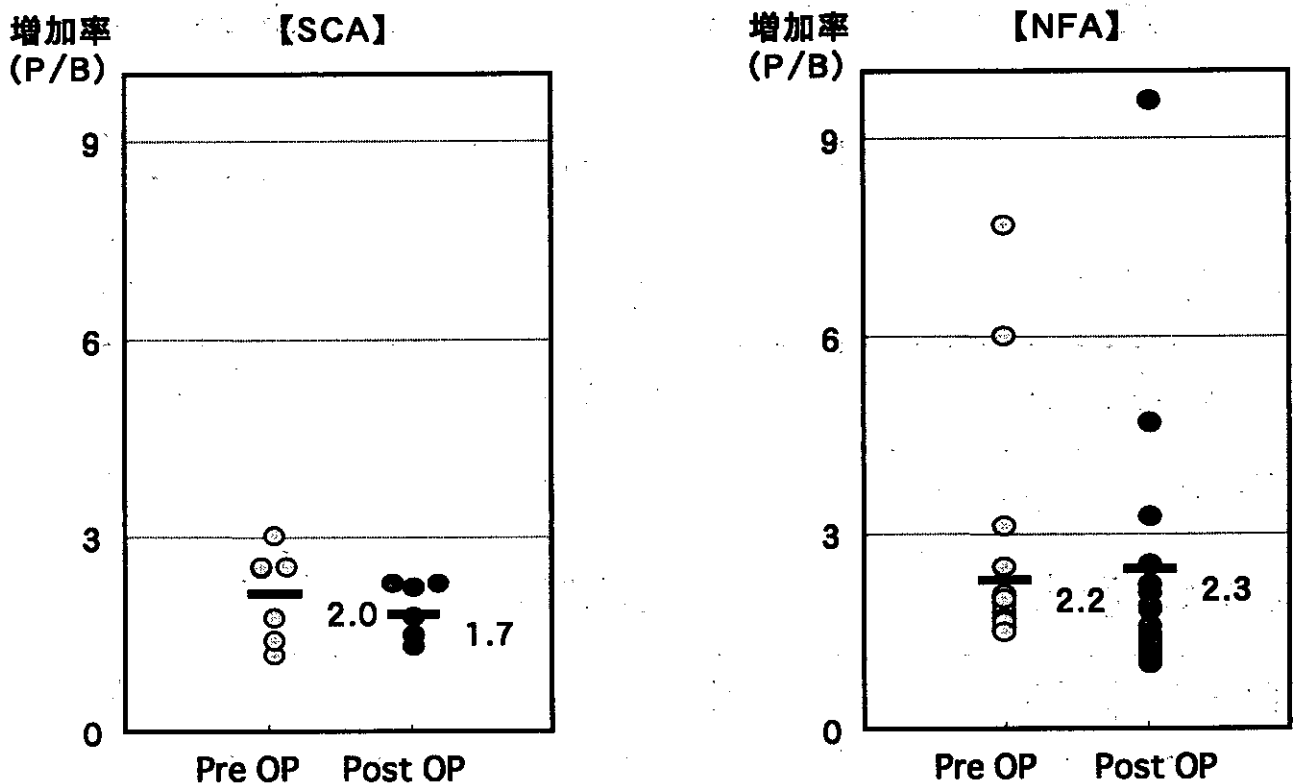


図 3 術前・後でのCRH刺激後のコルチゾール増加率



厚生労働省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

性腺抑制療法による最終身長改善の機序

分担研究者 田中敏章 国立成育医療センター内分泌代謝科医長
研究協力者 佐藤真理 国立成育医療センター内分泌代謝科医員
堀川玲子 国立成育医療センター思春期診療科医長
勝又規行 国立成育医療センター成長障害研究室長

研究要旨：低身長思春期発来児の最終身長を改善させるため、性腺抑制療法が試みられている。最終身長改善のための、治療中の指標に関して検討した。対象はリュープロレリンによる治療を受けている低身長思春期発来男児 22 名、女児 7 名、中枢性思春期早発症女児 3 名である。治療開始時からの骨年齢相当身長 SD スコアの増加度（ Δ HSDSBA）を最終身長改善の指標とし、治療開始後 3 年目まで検討した。

男児とも治療開始後 1、2 年目の Δ HSDSBA は、1、2 年目の Δ 骨年齢/ Δ 暦年齢と有意な負の相関を示した。男児のみ 3 年目でも同様の相関を示した。しかし、LH 値、FSH 値、治療開始時の骨年齢、薬剤投与量と、 Δ HSDSBA との間には相関が認められなかった。最終身長改善には、治療開始時から高用量の LHRH アナログで性腺機能を十分に抑制し、骨成熟を止めることが重要と推察された。しかし、LH 値、FSH 値から性腺機能を予測することは困難であると考えられた。

A. 研究目的

LHRH アナログによる性腺抑制療法は、中枢性思春期早発症のみならず、低身長思春期発来児の最終身長を改善させる方法として試みられている。低身長思春期発来児とは、第二性徴が開始する暦年齢としては正常範囲内であるものの、第二性徴開始時の身長が低い者と定義されている。思春期開始時から最終身長までの伸びは、多少の個人差はあるものの、ほぼ一定している（男児：25～30 cm、女児：20～25 cm）。よって、性腺抑制療法の対象者の選択基準として、第二性徴開始時の身長が男児 130 cm 以下、女児 125 cm 以下が目安とされている。

低身長思春期発来児の最終身長を性腺抑制療

法にて改善させるためには、①思春期の成長スパイクがなくなる分、最低 3 年以上 4～5 年の治療期間が必要であること、②治療は第二性徴が開始してすぐに始めるのではなく、骨年齢を指標として開始時期を決めること（男児：骨年齢 11.5～12 歳、女児：骨年齢 10.5～11 歳）、③治療中の成長率を保つには成長ホルモンもしくは蛋白同化ホルモンの併用が有用であること、が判明している。我々は、最終身長を有効に改善させるための、治療中の指標に関して検討した。特に女児ではエストラジオールの測定感度が低く、性腺機能の指標とはならないため、代わりに LH、FSH の基礎値が性腺機能の指標となり得るかに注目して検討を行った。