B．研究方法

対象は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。性腺抑制には全例、LHRH アナログであるリュープロレリンが用いられ、15 名が成長ホルモン、2 名が蛋白同化ホルモンであるスタノゾロールを併用している。性腺抑制療法開始後に、成長ホルモン、蛋白同化ホルモン併用療法に変更した場合には、併用後のデータは除いて検討した。

骨年齢の評価は日本人小児標準化 Tanner-Whitehouse 法の中の RUS 法を用い、性腺抑制療法開始時の骨年齢が男児 11.5 歳以上、女児 10 歳以上の症例のみを対象とした。LH 値、FSH 値は TR-FIA 法にて測定した。

全例まだ最終身長に達していないため、最終身長改善の指標を性腺抑制療法開始時からの骨年齢相当身長 SD スコアの増加度（ΔHSDSBA）と定義した。治療開始後 1、2、3 年目における、ΔHSDSBA と各指標との相関を検討した。検討を行ったのは、父の身長、母の身長、Target height、生下時の身長 SD スコア、治療開始時の骨年齢、治療中の成長率、治療中のΔ骨年齢／Δ暦年齢（＝骨年齢の進む速度）、リュープロレリンの体重当たりの投与量、治療中の LH、FSH 基礎値の平均値（治療開始時のものは除外）である。

C．研究結果

男児では、治療開始後 1、2、3 年目のΔHSDSBA と 1、2、3 年目のΔ骨年齢／Δ暦年齢すなわち骨年齢の進む速度との間にのみ有意な負の相関が認められた。一方、父の身長、母の身長、Target height 、生下時の身長 SD スコア、治療開始時の骨年齢、治療中の成長率、リュープロレリンの体重当たりの投与量、そして治療中の LH、FSH 基礎値の平均値と、ΔHSDSBA との間には相関が認められなかった。

女児でも男児と同様に、ΔHSDSBA とΔ骨年齢／Δ暦年齢との間にのみ有意な負の相関が認められ（ただし治療開始後 1、2 年目のみ）、その他の指標との間には相関が認められなかった。

表 1．にΔHSDSBA とΔ骨年齢／Δ暦年齢との相関（r）を示す。

D．考察

性腺抑制療法中の骨年齢相当身長 SD スコアの増加度とΔ骨年齢／Δ暦年齢との間に有意な負の相関が認められたことより、性腺抑制療法により最終身長を改善させるためには、治療開始初期より骨年齢の進みを充分に抑制すること、そのためには性腺機能を充分に抑制することが必要であると考えられた。

性腺抑制療法中、すなわち性ホルモン特に女性ホルモンが作用しない状態では、男児では骨年齢 11.5 歳くらいから骨成熟がゆっくりとなり 13 歳前後で停滞、その後さらに緩徐に成熟して 14 歳以上には進まない（骨端線が閉鎖しない）、女児では骨年齢 10 歳くらいから骨成熟がゆっくりとなり 12 歳前後で停滞、その後さらに緩徐に成熟して 13 歳以上には進まないことが報告されている。また性腺抑制の有無に関わらず、最も成長率を高く保てる骨年齢は男児 13 歳、女児 11 歳であることも報告されている。性腺抑制療法開始の指標とされている骨年齢が男児 11.5～12 歳、女児 10.5～11 歳であるため、最も成長率の高い骨年齢である男児 13 歳、女児 11 歳前後で骨年齢の進みを停滞させるためには、やはり性腺抑制療法開始後 1 年以内に性腺機能を充分に抑制する必要があると言えよう。

性腺機能を充分に抑制するためには、治療初期から高用量の LHRH アナログの投与が必要であり、治療中にも積極的には減量しないことが重要と考える。

次に性腺機能の指標であるが、性腺抑制療法中に測定したテストステロンや、エストラダイオールが感度以下であっても、骨年齢の進行が止まらないことは、臨床上よく経験する。そのため、テストステロン、エスラダイオールの代わりに LH、FSH の基礎値が、性腺機能の指標となり得るか否かを検討した。性腺抑制療法中の骨年齢相当身長 SD スコアの増加度と LH、FSH

の基礎値との間に負の相関があることを想定して解析を行ったが、実際には因果関係は全く認められなかった。LH、FSH の基礎値が低くとも、骨成熟が進むこともあり、LH、FSH の基礎値は性腺機能の指標とはならないと考えられた。

テストステロン、エストラダイオール、LH、FSH の基礎値が性腺機能の指標とならない理由として、測定感度の問題以外に日内変動の問題があると考える。思春期開始初期は、夜間のみ LH、FSH が増加し、テストステロンは早朝、テストステロンから変換されてできるエストラダイオールは午前 10 時頃に高い値を示すと報告されている。そのため、外来受診時に採血を行ってもゴナドトロピンや性ホルモンは増加していない可能性がある。

以下に中枢性思春期早発症と診断された女児について述べる。症例は 7 歳 6 ヶ月の女児、6 歳頃から乳腺腫大が認められた。身長 132.0 cm (＋2.04 SD)、体重 31.5 kg (＋2.08 SD)、年間成長率は 10.4 cm/y (＋6.4 SD)と、高身長と成長率の増加が認められた。エストラダイオールは 10 pg/ml 未満であったものの、骨年齢が 9 歳 10 ヶ月と約 3 歳促進していたこと、LHRH 刺激試験（図 1）にて LH が基礎値 0.97 mIU/ml から頂値 9.52 mIU/ml、FSH が基礎値 4.30 mIU/ml から頂値 8.64 mIU/ml と思春期レベルの反応が認められたことより、中枢性思春期早発症と診断した。この症例で朝 9 時から 12 時、夜 21 時から 24 時の 3 時間にわたり、20 分おきに採血をして LH、FSH 値を測定した（図 2、3）。その結果、LH は昼間の平均 0.48 mIU/ml（0.36～0.69 mIU/ml）、夜間の平均 3.53 mIU/ml（1.81～5.48 mIU/ml）と明らかに夜間分泌の増加が認められた。FSH は昼間の平均 2.58 mIU/ml（2.35～2.92 mIU/ml）、夜間の平均 2.73 mIU/ml（2.35～3.41 mIU/ml）と夜間分泌がやや増加していた。この症例からも、昼間の LH、FSH 基礎値が性腺機能の正確な指標とはならないと言える。

今後、期待される性腺抑制療法中の性腺機能の予測因子の 1 つとして夜間尿中（早朝尿中）の LH、FSH 値があげられる。すでに、28 日間にわたり連日早朝尿中の LH、FSH 値を測定すると、その分泌パターンから思春期の段階の推定が可能であることは報告されている。今後、性腺抑制療法を受けている児の早朝尿中 LH、FSH の測定、解析を行う予定である。

E. 結語

性腺抑制療法にて最終身長を有効に改善させるためには、治療開始初期より骨年齢の進みを抑制することが重要である。骨年齢の進みを抑制するためには、高用量の LHRH アナログを用い、性腺機能を充分に抑制することが必要である。その際、血清 LH、FSH の基礎値は性腺機能を反映しないため、今後夜間尿中 LH、FSH 値が性腺機能の指標となり得るか、測定、解析を進めていく予定である。

図1　LHRH負荷試験

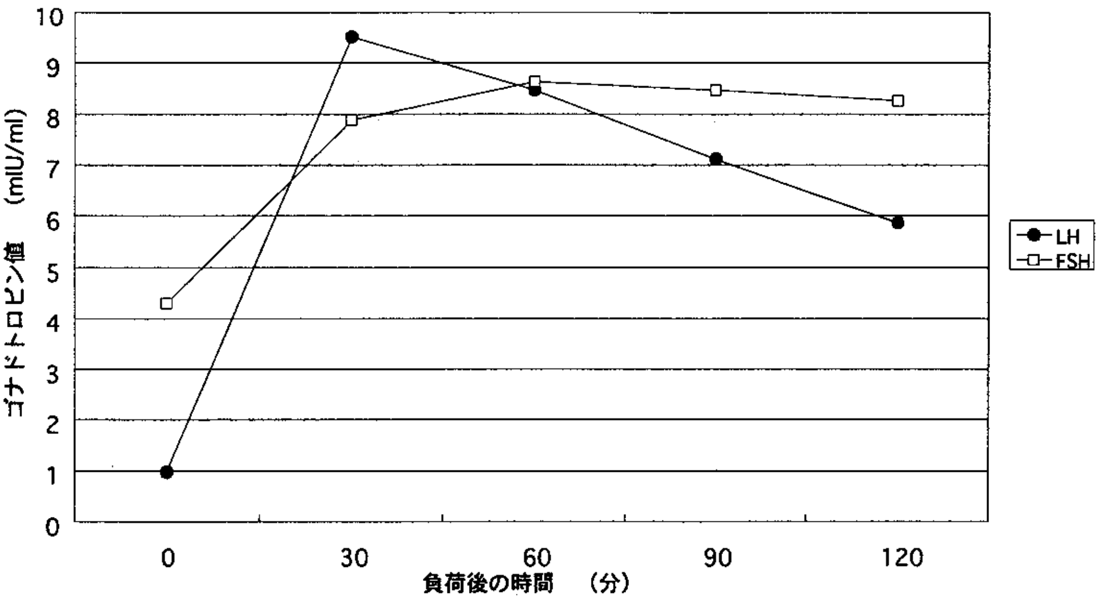


図2　ゴナドトロピン　昼間分泌

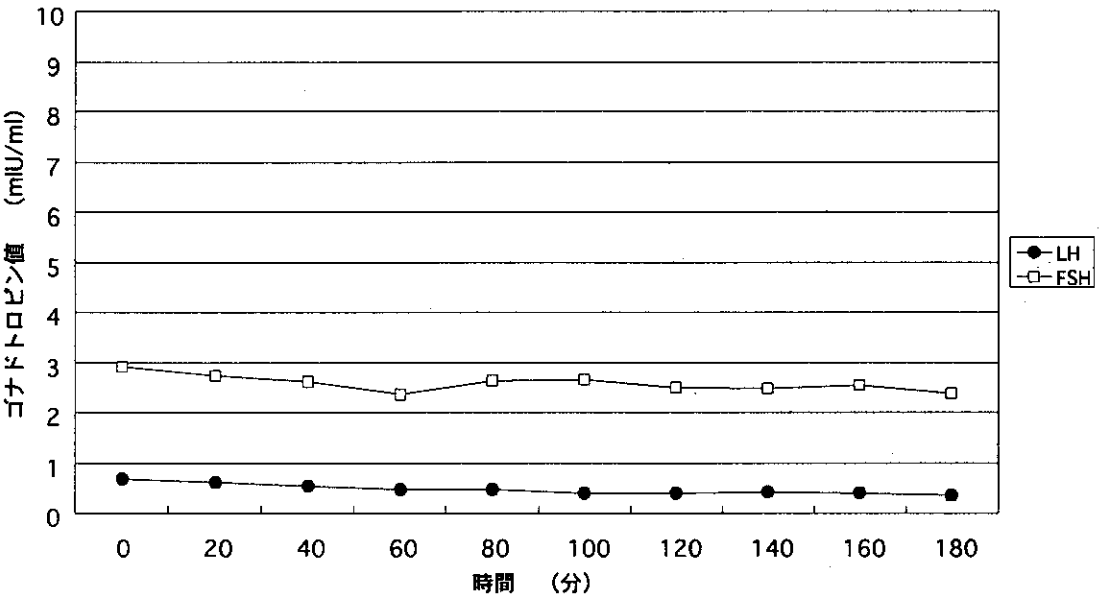


図3　ゴナドトロピン　夜間分泌

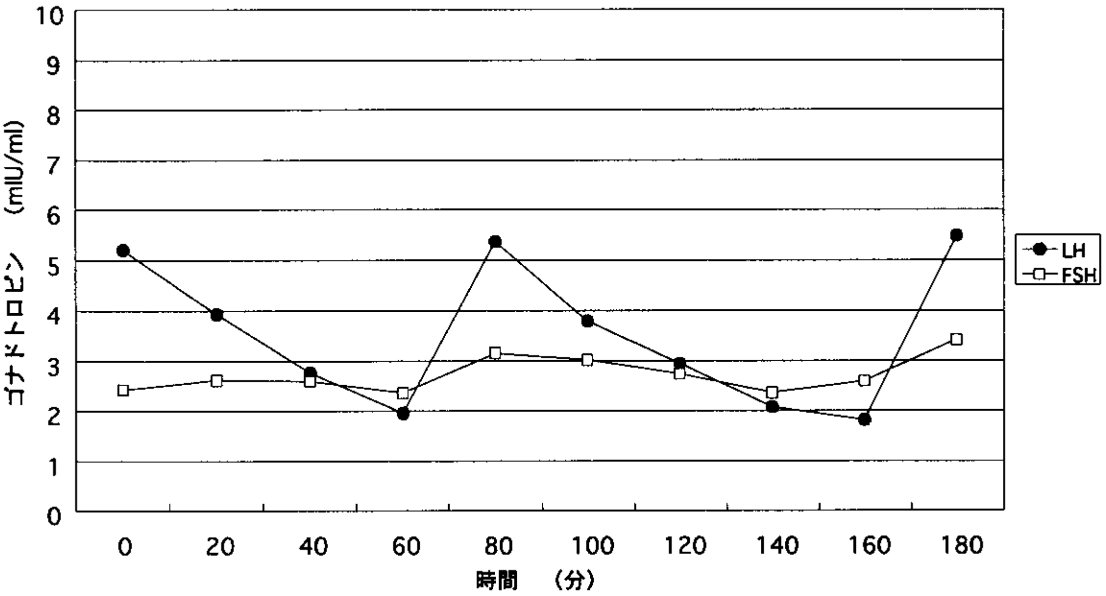


表1．ΔHSDSBA とΔ骨年齢／Δ暦年齢との相関（r）

	男児（n）	女児（n）
1年目	− 0.849（22）＊	− 0.891（10）＊
2年目	− 0.772（12）＊	− 0.958（6）＊
3年目	− 0.947（8）＊	− 0.794（6）

(＊ : p<0.001)

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

“非機能性”下垂体腺腫におけるホルモン産生と転写因子の解析

分担研究者	長村義之	東海大学医学部総合診療学系病理診断学部門
	山崎道生	東海大学医学部総合診療学系病理診断学部門
	竹腰進	東海大学医学部総合診療学系病理診断学部門
	江頭登	東海大学医学部総合診療学系病理診断学部門
	宮井俊介	東海大学医学部総合診療学系病理診断学部門
	石井雄道	日本医科大学脳神経外科
	山王なほ子	日本医科大学脳神経外科
	寺本明	日本医科大学脳神経外科

研究要旨：ヒト下垂体腺腫は機能性腺腫と、臨床的に症状を表さず血中ホルモン値の上昇も見られない非機能性腺腫に大別されることはよく知られている。今回我々は59例の非機能性腺腫群を対象に、免疫組織学、RT-PCR法を用い、非機能性腺腫の機能分化、転写因子の発現について検討を行った。
結果として、非機能腺腫ではα-subunit(SU)　FSHβSU　LhβSU などのゴナドトロピン系のホルモンの発現が高率であり細胞レベルでの機能分化が示唆された。また、転写因子についてはPtx-1、Pit-1、Prop-1、DAX-1、GATA-2、Neuro-D１、T-pitなど多種の転写因子の発現が高率で確認された。なかでもLhx3、GATA2、DAX1 などゴナドトロピンへの分化に関与する転写因子の組み合わせの頻度が高かった。このようなホルモン産生を伴わない転写因子の発現については更なる検討を要すると考えられた。

A．研究目的

ヒト下垂体腺腫は、機能性腺腫と臨床的に症状を示さず、血中ホルモン値の上昇も見られない非機能性腺腫に大別されていることは、広く知られている。また洞、下垂体細胞の機能分化については、機能性腺腫における機能発現、転写因子に関してはそのメカニズムが明らかにされてきている。しかし、非機能性腺腫においてはいくつかの報告が散見される程度であり、不明な部分も多い。臨床的に非機能性腺腫であっても、細胞レベルでのホルモンの発現が見られることは今までにも報告されており、その機能発現の点においても興味深い。
今回我々は、この非機能性腺腫を対象に、免疫組織学、RT-PCR 法を用い非機能腺腫の細胞学的機能分化、転写因子の発現について検討を加えたので報告する。

B．研究方法

対象は当施設において施行され今回の検討の対象とした下垂体腺腫手術症例 572 例のうち、臨床的に非機能性腺腫と判断された５９例の手術組織を用いた。免疫組織学においては、10%ホルマリンに固定した後パラフィン包埋した組織を使用し、下垂体ホルモンとして GH、PRL、TSH β subunit(SU)、ACTH、FSH β SU、LH β SU、α-SU、転写因子として Ptx-1、Lhx3、Pit-1、Prop-1、SF-1、DAX-1、GATA-2、Egr-1、ER、Neuro-D１、T-pit、GnRH、ＧｎRH-R、GHRH-R に対する抗体を使用した。染色法は、下垂体ホルモンについては酵素抗体間接法を、転写因子については ABC 法を用いた。また、RT-PCR 法については、同症例における、凍結標本（摘出直後に液体窒素にて凍結）を使用した。TRIzol を用いｍRNA を抽出、DNase I 処理をし、各種プライマーを用い PCR を施行した。

C．研究結果

ホルモン産生については、とくに FSH β SU、α-SU、LH β SU と、ゴナド系の発現率が高くそれぞれ 44%、44%、18%であった。

また、Lhx3 陽性群に限定すると、発現率がさらに高値となり、その傾向がより顕著となった。とくに FSH β SU については 53%と高い陽性率であった。

転写因子についても、様々なものが高い確率で検出された、特に Pit-1、NeuroD1、DAX1 についてはほぼ 100%に近い発現率であり、免疫組織学との相関性を確認した。ゴナドトロピン系ホルモンの検出された腫瘍についても、ほぼ同様の結果であった。

また、ゴナドトロピンの発現に深く関与しているとされている、Lhx3、SF-1 について検討を加えてみると、Lhx3 陽性症例のうち SF-1 発現の陽性のものは 74.1%であるのに対して、Lhx3 陰性症例のうち SF-1 発現の陽性のものは 42.9%と同時発現の傾向が強く確認された。

代表的な症例についての RT-PCR 法の結果を見てみると、ゴナドトロピン発現の腫瘍が転写因子の発現が限定されているのに対して、null cell type においては、ホルモン発現がみられないにもかかわらず、多数の転写因子の発現が見られた。

Lhx３の発現の有無にて比較してみると、Lhx３陽性群では、NeuroD1、SF-1、GATA２、Ptx-1、Egr-1、Prop-1、T-Pit、については発現率が有意に高かった。これをホルモン発現の系譜と比較すると、Lhx3 とゴナドトロピン発現の強い関連性が示唆された。

D．考察

臨床的に非機能性下垂体腺腫であっても、免疫組織学的なホルモン活性や、分泌顆粒などホルモン産生細胞としての電子顕微鏡レベルでの細胞構造を有するものがみられることは従来より報告されている。今回のわれわれの検討において、下垂体前葉ホルモンの発現が見られたものは 62.4%、であった。また多ホルモンが同時に発現しているものも多く存在した（43%）。なかでも、FHS β SU（44%）、LH β SU（18%）、α-SU（44%）の発現率が高く、一部はゴナドトロピン SU の細胞系譜への機能分化が示唆された。転写因子の検討では、その発現様式は一部で下垂体前葉ホルモンの発現と相関していたが、複数の転写因子が高

頻度で発現されており、なかには、ホルモンの発現が見られないにもかかわらず転写因子の発現の見られるものや、多岐の転写因子を同時に発現しているものも見られた。そのなかでもゴナドトロピンへの分化に関与するホルモンの組み合わせ（Lhx3、GATA2、SF-1、DAX-1、GnRH-R）が顕著であった。とくに細胞系譜の上流に位置し腫瘍細胞の分化に関与するとされるLhx3については、ゴナドトロピンへの分化との強い相関性が確認された。(Fig.1) Pit-1 の発現は高頻度であったが、GH、TSH への機能分化は少なく共役因子などの検索が今後の課題となった。機能性腺腫に関しては、その機能発現に関する転写因子，共役因子が解明されてきており、機能発現の様式や細胞系譜における位置づけなどに関しても報告されている。これに対し、非機能性腺腫に対する報告は少なく、今回の我々の結果は非機能性腺腫の機能分化には、機能性腺腫で提唱されているような細胞系譜のみでは説明のつかない、異なるメカニズムの存在を示唆させた。

E．まとめ

非機能性腺腫 59 例に対する免疫組織学、RT-PCR 法を用いた非機能腺腫の細胞学的機能分化、転写因子の発現について検討し報告した。

G．研究発表

学会発表：第６回日米合同組織細胞化学会議

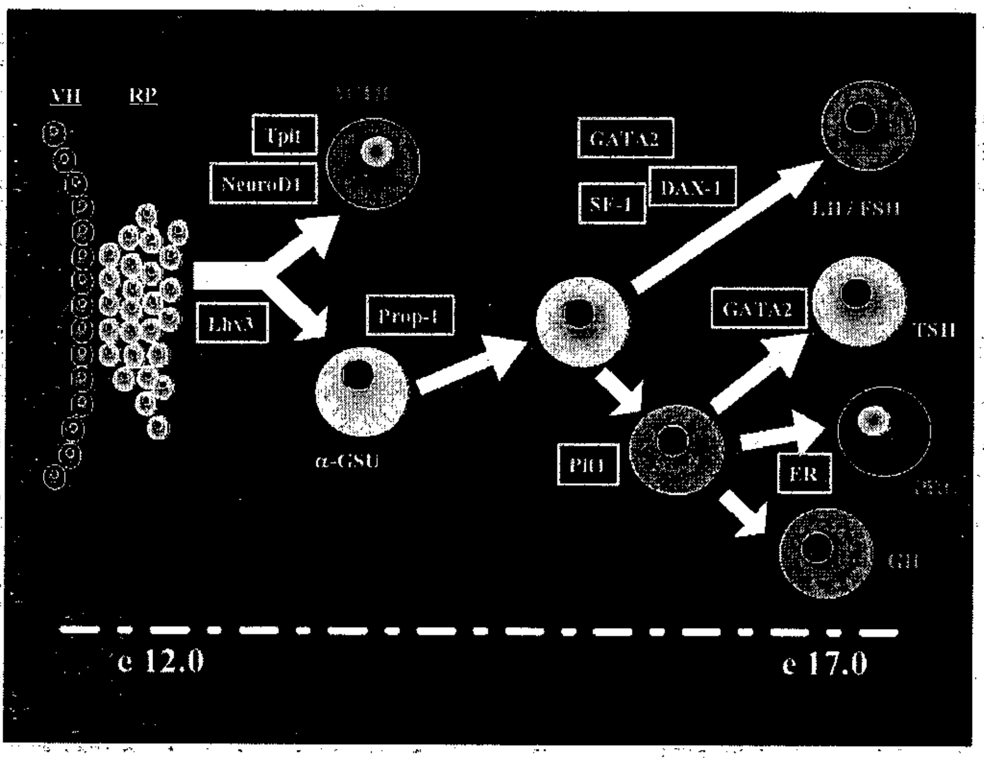


Fig.1 下垂体発生における機能分化と転写因子の発現

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

間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する検討

分担研究者　　横山徹爾　国立保健医療科学院技術評価部主任研究官

研究要旨
間脳下垂体機能障害は、経過が長期に渡るものが多いため、経過を単に生命予後のみで把握するだけでなく、症状やＱＯＬ、社会的自立等を指標とした健康余命に関しても評価することが望まれる。その結果は臨床医療および公衆衛生行政にとって重要な基礎資料となる。そこで、わが国で過去に実施された他の難病の予後調査の方法と問題点を検討し、間脳下垂体機能障害の予後調査の実施方法についての私案を提示した。患者登録は、①担当医から患者への説明と協力依頼、②患者から事務局への同意書と調査票返送、③事務局から担当医への調査依頼、④調査票返送の手順を踏む。追跡調査は１～２年ごとに行い、①事務局から担当医への調査依頼、②調査票返送、③患者への調査依頼、④調査票返送の手順を踏む。これらは全て「疫学研究に関する倫理指針」に沿って行う。

A．背景と目的

間脳下垂体機能障害は、適切な管理が行われれば経過が長期に渡るものが多いため、その経過は単に生命予後のみで把握するだけでなく、症状やＱＯＬ、社会的自立等を指標とした健康余命に関しても評価することが望まれる。患者の生命予後と健康余命に影響する治療法・生活習慣・周囲の支援体制等の要因を明らかにすることは、臨床医療および公衆衛生行政にとって重要な基礎資料となる。しかし、予後調査は長期間の追跡と多大な労力が必要であり、わが国では多人数の間脳下垂体機能障害患者を長期間追跡調査して、治療法等による長期生命予後・健康余命への影響を明らかにした研究はまだなされていない。

予後調査の実施にあたっては、医療・公衆衛生・患者自身にとっての利益および追跡のためのシステム構築などの実現可能性等を十分に考慮してプロトコルをたてる必要がある。そこで、まず過去に実施された難病に関する予後調査を参考にし、間脳下垂体機能障害の予後調査実施のための基礎的検討を行った。

B．予後調査の種類

（1）過去の予後調査

わが国の難病研究において、患者の予後を追跡した疫学的調査（以下、予後調査と呼ぶ）は数が限られている。比較的規模の大きい予後調査としては、IgA 腎症（2,256 名を４年追跡）[1]、混合性結合組織病（850 名を７年）[2]、再生不良性貧血（1,793 名を 10 年）と特発性血小板減少性紫斑病（2,799 名を 10 年）[3]、天疱瘡（260 名を 10 年）[4]、特発性門脈圧亢進症（237 名を 2 年）[5]、ベーチェット病（800 名を７年）[6]、その他[7-13]がある。

予後調査の基本原理は、最初に多数の患者を登録して治療法等の要因に関する情報を得たうえで、その後の長期間（疾病により異なるが数ヶ月から１０年以上）に渡って追跡調査を行い、症状・重症度の変化、生存死亡、ＱＯＬ、ＡＤＬ等を指標として転帰を確認し、登録時の要因と転帰との関係を分析するというものである。過去の報告はほとんどがこの原理に従っている[1-11]（臨床試験もこれと同じ原理である）。また、患者の状態は追跡中に変化するので、登録時のみならず、追跡期間中にも治療法等の要因に関する情報を把握し、その後の転帰との関連を考慮することも望ま

れるが、そのような予後調査はほとんど行われていない。

（2）患者の登録方法

予後調査では、最初に多数の患者を登録する必要があり、これまでの研究ではおおよそ以下のような方法が用いられている。

①疫学班と臨床班との共同で行われる全国疫学調査をベースライン調査としたもの。

全国疫学調査[14]は、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出した担当科に対して、過去1年間に該当疾病患者の受診の有無を郵送法で調べ（1次調査）、受診患者があった場合には、詳細な内容の調査票を送付して回答してもらう（2次調査）という2段階の調査により、難病の患者数と臨床疫学像を把握するものである。例えば、2001年に実施した成人下垂体機能低下症の全国疫学調査[15]では、1,464例の患者について2次調査票が回収されている。このようにして集めた全国疫学調査の2次調査票を登録患者として、数年後に担当医に対して一括して予後の確認を依頼する方法が用いられたこともある[1,2,4,5,6]。

しかしながら、これまでの全国疫学調査は予後調査を想定して計画されていないため、調査票には特定の個人を識別することができる個人情報が含まれていない場合がある。単に生命予後を把握することだけを目的とするのであれば、予後調査を想定して計画した全国疫学調査をベースラインとする方法は、全国各地から得られるため、代表性という点で利がある。ただし、患者からインフォームド・コンセントを得ることは現実的には困難であるから、得られる情報は限定され、倫理審査と匿名化した情報の工夫などが必要である[16]。

②臨床班での独自の患者登録をベースライン調査としたもの。

臨床班での独自の患者登録をベースライン調査とした予後調査もある[3]。間脳下垂体機能障害調査研究班をはじめとする各臨床班では、独自の患者登録や全国疫学調査を実施していることもあり、この情報を後に活用しようと試みるものである。

しかし、既存資料の活用では、得られる情報は限定される。したがって、最初から予後調査のために計画をたててベースライン調査を行うのが研究の質からいって最も望ましい。わが国ではこのようにして実施された予後調査は、短期のものはあるが長期のものは（臨床試験は別として）ほとんどないようである。

③特定疾患医療受給者を対象としたもの

医療費公費負担申請時に提出される臨床調査個人票を用いて予後調査を行う方法もある[8,11]。近年、個人票の書式が統一されて電算化作業が進められており、また、毎年更新手続きが行われるため、追跡調査への応用が期待されている。しかし、公費負担の対象となっていない疾患では不可能である。

④その他

無作為割り付け介入試験も予後調査の一種と考えられる[9]。この場合には、特定の治療方法の効果を明らかにすることを目的とする。

単一の医療機関で独自に行うもの[7]も考えられるが、多数の患者を登録することが困難であり、患者数の少ない疾患では解析に耐えうる症例数が得られない。また、厳密な意味での追跡調査ではないが、後ろ向きカルテ調査が行われたこともある[12,13]。これは、既にある資料を整理するだけなので、新しい調査項目を加えることはできない。特定の目的を持って短期間に実施する必要がある場合にのみ行うべきである。

（3）追跡方法

わが国の過去の予後調査では、担当医に予後を問い合わせるのが最も多く行われている方法である。生命予後および症状や重症度の変化に関して追跡が行われる。しかし、外来に受診がないことにより予後不明となる者の割合が疾患によってはかなり多く、例えば、ベーチェット病[6]は7年後で約5割、天疱瘡[4]

は１０年後で約４割だけが、担当医への問い合わせによって予後を確認できた。ただし、予後不明例の住所の市区町村役場に住民票を請求することで、かなりの割合で生存・死亡・転出は確認することが可能（死因は確認不能）であり、いずれの疾患も約８５％まで追跡された。住民基本台帳除票の保存期間は５年なので、５年以内で繰り返し調査を行えば、死亡の転帰に関してはかなり高い追跡率が得られると思われる。予後不明率は疾患によってかなり異なり、混合性結合組織病[2]では、医療機関に対する６年後の調査で約８５％の予後が把握された。

（５）倫理的配慮

原則として、最初に患者から同意を得ておくべきとの意見もあるが[16]、全国疫学調査では主治医が患者からインフォームド・コンセントを得ることは事実上不可能であり、また、ベースライン調査当時には疫学調査のための倫理指針はまだ存在しなかった。そのため、個別に倫理審査を実施した場合が多いようである。

C．間脳下垂体機能障害の予後調査私案

以上のことを踏まえて、間脳下垂体機能障害の予後調査に適切と思われる方法の私案を述べる。

（１）患者登録

患者登録を行うのは、あらかじめ定めた医療機関（研究班の分担研究者・研究協力者の所属機関等）に限定し、共通の診断基準に従って患者を登録する。登録の際には、あらかじめ説明文書と患者用調査票のセットを用意しておき、①担当医が説明と協力依頼を行う（図１）。担当医の負担を減らすため、同意書および患者用調査票はその場では記入せず、②患者が直接事務局あてに郵送する。同意の得られた患者に関する医師用調査票を、③担当医あてに郵送して記入を依頼し、④担当医は事務局宛に返送する。過去に同様の手段で研究対象を選定した症例対照研究（特発性肺線維症）では、同意・回収率はかなり高い[17]。

（２）追跡

図２のように、１～２年に１度、①担当医宛に予後の確認を依頼し、②担当医は事務局宛に結果を返送する。③患者にも事務局から直接郵送調査を行い、④事務局に直接返送する。担当医と患者別々に依頼を行う理由は、担当医の負担を軽くすることと、医師の異動または患者の未受診による予後不明を極力減らすためである。いずれでも確認できない場合は、市区町村役場に住民票を請求し、生存・死亡・転出を確認する。経過確認のための調査票は、項目を極力限定して、患者・担当医の負担にならないように配慮する。

同じ時期に、担当医あてに追加の患者登録も依頼する。

（３）研究仮説

どのような研究仮説に基づいて予後調査を行うのか、間脳下垂体機能障害調査研究班において議論をすすめ、登録時用・追跡時用の調査票を開発する。調査票の内容として想定される項目は、担当医用は症状、検査所見、治療、合併症、転帰等であり、患者用は生活習慣、ＱＯＬ、ＡＤＬ等である。

（４）事務局

長期間継続して研究をコントロールして上記の役割を果たす事務局の負担はかなり大きい。調査時期を１年のうちの一時期に集中させ、その期間は専任の研究補助員を配置する等の工夫が必要であろう。また、途中で研究者が変わった場合の引き継ぎが十分に行わなければならない。

（５）倫理的配慮

「疫学研究に関する倫理指針」[18]に沿って調査を行う。人体から採取された試料を用いない観察研究であれば、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを要しない場合もあるが[18]、予後調査においてＱＯＬや社会的自立等の健康余命を転帰として把握するためには、患者の協力が不可欠であるか

ら、あらかじめ患者からインフォームド・コンセントを得ることは必然となる。主任研究者の所属施設においてプロトコルに関する倫理審査を、事務局を設置する施設においてデータの管理に関する倫理審査を行う。

D．まとめ

間脳下垂体機能障害の予後調査の実施可能性について検討した。長期間の追跡を可能とするシステムの構築方法について、今後詳しく詰めてゆく予定である。

E．文献

1. 若井建志，他．全国疫学調査で把握されたIgA 腎症患者の予後調査．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班平成１３年度研究業績集. pp.217-225, 2002.
2. 松本美富士，他．混合性結合組織病(MCTD)予後調査．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患に関する研究班平成１０年度研究業績集．pp.170-175, 1999.
3. 浜島信之，他．再生不良性貧血・特発性血小板減少性紫斑病の生命予後．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患に関する研究班平成９年度研究業績集．pp.137-140, 1998.
4. 黒沢美智子，他．天疱瘡の予後調査－不明例への対応－．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班平成１２年度研究業績集．pp.171-191, 2001.
5. 井手三郎，他．特発性門脈圧亢進症の生命予後に及ぼす既往歴、合併症の影響．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患に関する研究班平成１０年度研究業績集．pp.190-193, 1999.
6. 黒沢美智子，他．ベーチェット病の予後調査－不明例への対応－．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班平成１２年度研究業績集. pp.192-203, 2001.
7. 片平洌彦，他．炎症性腸疾患(IBD)の予後と食生活（第２報）．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班平成１３年度研究業績集．pp.233-236, 2002.
8. 能勢隆之，他．特定疾患医療受給者データを用いた難病の生命予後解析．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患に関する研究班平成１０年度研究業績集. pp.194-197, 1999.
9. 辻一郎，他．加齢黄斑変性症に対する無作為割り付け臨床試験．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患に関する研究班平成１０年度研究業績集．pp.198-199, 1999.
10. 豊嶋英明，他．肝内結石症の予後要因について．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患に関する研究班平成９年度研究業績集．pp.145-147, 1998.
11. 坂田清美，他．難病の医療継続調査－医療受給者証を利用して－．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患に関する研究班平成９年度研究業績集．pp.148-151, 1998.
12. 横山徹爾，他．特発性間質性肺炎軽症例の予後調査．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患に関する研究班平成１０年度研究業績集．pp.180-184, 1999.
13. 横山徹爾，他．難治性サルコイドーシス定義のための予後調査．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患に関する研究班平成１０年度研究業績集．pp.185-189, 1999.
14. 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．
15. 横山徹爾，他．成人下垂体機能低下症の全国疫学調査成績．厚生科学研究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年度研究業績集．pp.161-169, 2002
16. 中川秀昭，他．各種資料を用いた難病の予後調査の検討．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班平成１３年度研究業績集．pp.213-215, 2002.
17. 三宅吉博，他．特発性肺線維症の症例対照

研究結果．厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班平成１３年度研究業績集．pp.70-85, 2002.
18. 文部科学省／厚生労働省．疫学研究に関する倫理指針．2002 年 6 月 17 日．

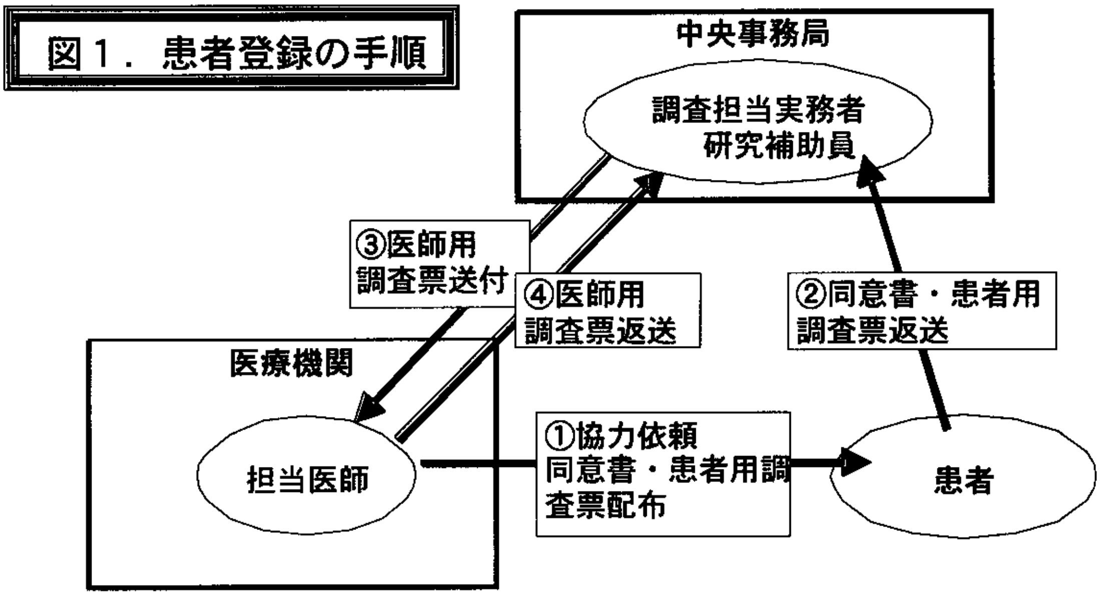


図１．患者登録の手順

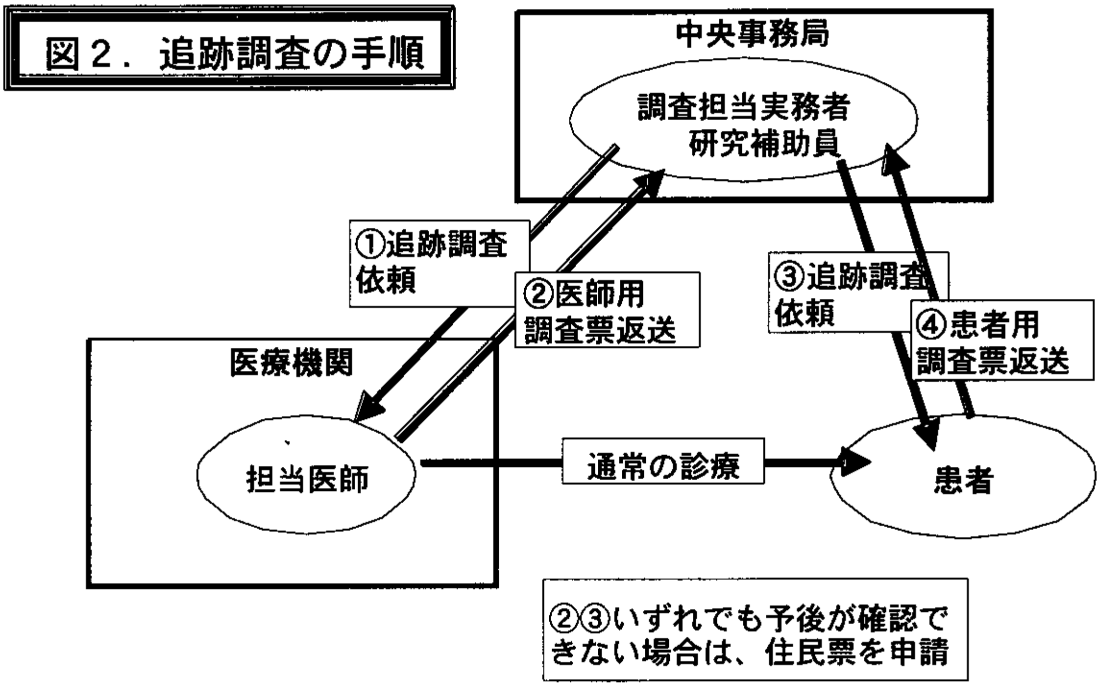


図２．追跡調査の手順

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

成人発症した下垂体性性腺機能低下症と考えられた１症例

分担研究者　清水　力　北海道大学大学院医学研究科
分子病態制御学講座・第二内科
共同研究者　永井　聡　同上
梅津正明　同上

研究要旨：二次性徴発来後に生ずる中枢性性腺機能低下症中、特発性と分類されるものの大多数の症例は視床下部障害に起因する。今回、我々は成人後に発症したゴナドトロピン単独欠損症でその病因の主座が下垂体にあると考えられた症例を経験したので報告する。症例は、２５歳、男性。１４歳時に二次性徴の発来を認め、２４歳頃より勃起不全を自覚したため当科紹介受診。両親がバセドウ病。両側女性化乳房ならびに両精巣の萎縮（8ml）を認めるものの、類宦官体型ならびに嗅覚異常は認めなかった。画像上、間脳・下垂体部に異常なく、LH、FSH、テストステロンは感度以下、LHRH 連続負荷試験でも LH ならびに FSH は一貫して無反応であった。HCG 試験ではテストステロンは頂値低値ながら反応があり、他の下垂体機能は異常を認めなかった。特発性下垂体性ゴナドトロピン単独欠損症の報告は稀であり、その病態を考える上で貴重な症例と考えられた。

【背景】
二次性徴発来後に生ずる中枢性性腺機能低下症は視床下部下垂体部の器質的病変に伴って発症する場合が多いが、その際には性腺機能のみならず、他の下垂体機能も障害されている場合が多い。一方、性腺系のみが障害される中枢性性腺機能低下症のなかで器質的病変を認めない特発性と分類されるもののほとんどの症例が視床下部に原因があると考えられている。今回我々は、下垂体に病因の主座があると考えられた成人後発症したゴナドトロピン単独欠損症を経験し、その病因を考えるうえで興味深い症例と考えられたので報告する。

【症例】
２５歳、男性。正常出産で出生。生来健康で１４歳時に二次性徴の発来をみた。２００１年１１月頃より勃起不全、両側乳房腫大を自覚するも放置。その後も改善を認めないため、２００２年５月２０日当科を紹介受診、外来検査にて中枢性性腺機能低下症が疑われたため精査目的に同年６月１３日入院した。既往歴では１７歳時、過敏性腸症候群、２５歳時に

不眠症を認めた。家族歴では両親がバセドウ病であった。入院時現症では、身長１６８ｃｍ、体重６２ｋｇ、指極長１６４ｃｍで類宦官体型は認めなかった。嗅覚異常はなく、血圧、脈拍数は正常、胸部所見では軽度女性化乳房を認め、陰毛が女性型（Tanner 分類 III 度）を呈していた。精巣は両側８ｍｌ（正常１５～２５ｍｌ）と萎縮を認めた。入院時検査では、尿所見、血算、一般性化学検査および血清フェリチン、アンギオテンシン変換酵素は正常域にあり、抗核抗体、ANCA、甲状腺自己抗体、抗下垂体抗体、抗副腎抗体は陰性であった。下垂体 MRI 検査では異常を認めなかった。内分泌検査では、下垂体—甲状腺系ならびに成長ホルモン、プロラクチンに関しては基礎値、負荷後の反応に異常は認めなかった。下垂体－副腎系については ACTH、コルチゾールの日内リズムおよび尿中ステロイドに異常は認めなかったが、CRH に対して ACTH とコルチゾールの反応不良を認めたため、デキサメサゾン抑制試験を施行したところ、正常反応を示した。(表 1, 図 1)。ＬＨ、ＦＳＨ、テストステロンの基礎値はいずれも測定感度以下で、異なるアッセイ系を用いた測定でも同様の結果であった。入院後施行したＨＣＧ試験ではテストステロン値は低いながらも反応を示したが、 ＬＨＲＨ試験では投与５日目においてもＬＨならびにＦＳＨの反応は認めなかった（表 2, 3)。以上より、本症例は成人後に発症した特発性下垂体性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断した。なお、自己免疫的発症を検討するためにおこなった、患者血清および剖検により採取した正常下垂体を用いた蛍光染色による免疫組織学的検討では陽性所見は得られなかった。

【考案】

本症例は、二次性徴発来後に生じた低ゴナドトロピン性性腺機能低下症で、ＨＣＧ試験及びＬＨＲＨ試験を含む各種内分泌検査にて性腺系のみが障害されており、その病因の主座が下垂体に存在すると考えられた症例である。また、画像診断から器質的病変が存在せず、特発性に分類される症例である。本症例で特徴的である点は、二次性徴発来後に発症していること、障害の部位が下垂体レベルであることがあげられる。特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: IHH）はゴナドトロピン低値を伴う性腺ホルモンの低下および画像上異常所見が欠如していることにより定義されるが、複数の原因により生ずると考えられている。近年、Kallmann 遺伝子、DAX-1 遺伝子や LHRH 受容体遺伝子をはじめとする複数の異なる遺伝子の異常により IHH が発症することがあきらかにされ、後二者については成人後での発症が報告されている (1, 2)。しかしながら IHH のなかで約２０％にしかこれらの遺伝子異常を認めず、多くはいまだその発症機序が不明である (3)。また、Nachtigall らは、原因は不明としながらも GnRH による治療が可能な成人発症した複数の IHH 症例を報告している (4)。いずれの報告も病因の主座は視床下部レベルであると推測されており、今回我々が報告した例とはその発症機序を異にす

ると考えられる。若年者における下垂体レベルでの障害による IHH の原因として考慮すべきヘモクロマトースに関しては血清フェリチン値から否定的であった。下垂体レベルでのゴナドトロピン単独欠損症の報告は少なく、いずれも自己免疫性多腺性内分泌異常に合併するものであり (5, 6)、二次性徴発来後に発症している点で本例と類似していた。Barkan らは、これら症例において臓器特異的自己抗体が陽性であった点から考えて、その病因として、ゴナドトロピン産生細胞に対する特異的抗体の存在ならびに自己免疫性多腺性内分泌異常の部分症としての自己免疫性下垂体炎の可能性があると考察している。自己免疫性下垂体炎では、通常、複数の下垂体ホルモンが障害され、画像上腫大した下垂体を示すが、時期により正常下垂体像を呈することもあるとされている。本症例では、画像上下垂体に異常を認めず、検索した範囲で各種自己抗体は陰性であったが、両親がバセドウ病を罹患していることから自己免疫疾患発症の遺伝的素因を持っていることが推測されることより、何らかの免疫学的機序によりゴナドトロピン産生細胞のみが障害された可能性が考えられる。今後、自己免疫性下垂体炎を含めた自己免疫性疾患の発症について注意深く経過観察していく必要があると考えられた。

【結論】

成人発症した特発性下垂体性ゴナドトロピン単独欠損症を経験し、その病因を考えるうえで貴重な症例と思われた。

【文献】

1. Mantovani G et al.: Hypogonadotropic Hypogonadism as a presenting feature of late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 44- 48
2. de Roux N et al.: A framily with hypogonadotropic hypogonadism and mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor. New Engl J Med 1997; 337: 1597-1602
3. Seminara SB et al.: Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. J Endocrinol Invest 2000; 23: 560-565
4. Nachtigall LB et al.: Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism – a treatable form of male infertility. New Engl J Med 1997; 336: 410-415
5. Barkan AL et al.: Isolated gonadotrope failure in the polyglandular autoimmune syndrome. New Engl J Med 1985; 312: 1535-40
6. Hashimoto K et al.: Four patients with polyendocrinopathy with associated pituitary hormone deficiency. Endocr J 1994; 41: 613-621

表１　入院時内分泌検査所見

fT3	3.29	pg/ml
fT4	1.42	pg/ml
TSH	2.45	µU/ml
GH	0.31	ng/ml
IGF-1	212.1	ng/ml
PRL	26.2	ng/ml
LH	<0.2	mIU/ml
FSH	<0.5	mIU/ml
Test.	<0.10	ng/ml
E2	<10.0	ng/ml
DHEA-S	1160	ng/ml

	8:00	23:00
ACTH (pg/ml)	45.4	10.9
cortisol (µg/dl)	36.0	6.7

17-OHCS	5.5	mg/day
17-KS	7.4	mg/day
尿中遊離 cortisol	28	µg/day

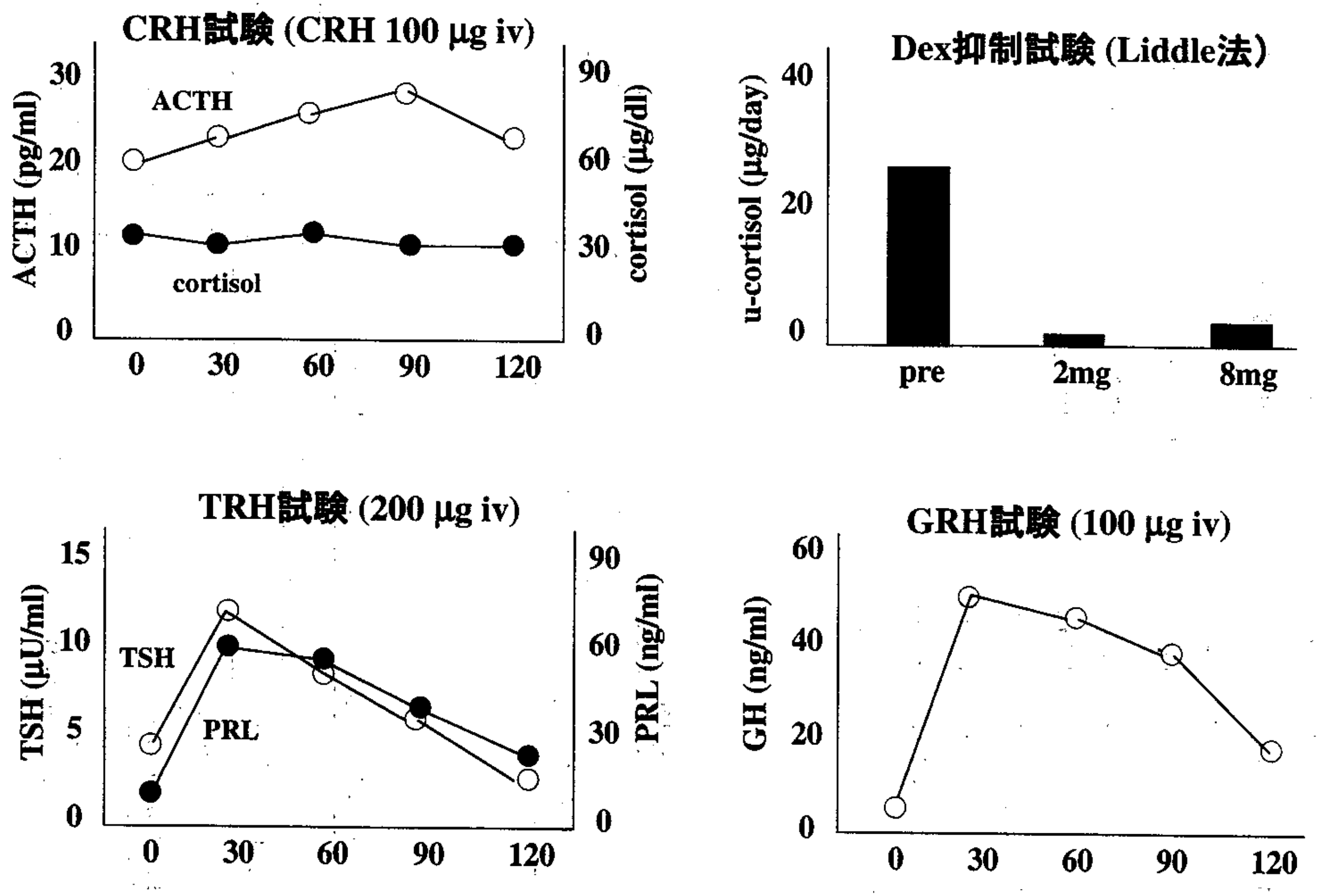
表２　ＨＣＧ試験

	Day 1	Day 2	Day 3
テストステロン (ng/ml)	< 0.10	0.66	1.0

表３　ＬＨＲＨ連続試験（ＬＨＲＨ 200 µg x 5 日間）

	Day 1	Day 3	Day 5
LH (mIU/ml) base	< 1.0	< 1.0	<1.0
peak	< 1.0	< 1.0	< 1.0
FSH (mIU/ml) base	< 2.0	< 2.0	< 2.0
peak	< 2.0	< 2.0	< 2.0
テストステロン(ng/ml)	< 0.10	< 0.10	< 0.10

図１　内分泌負荷試験


CRH試験 (CRH 100 μg iv)
ACTH (pg/ml)
cortisol (μg/dl)
ACTH
cortisol
30
20
10
0
90
60
30
0
0
30
60
90
120
Dex抑制試験 (Liddle法)
u-cortisol (μg/day)
40
20
0
pre
2mg
8mg
TRH試験 (200 μg iv)
TSH (μU/ml)
PRL (ng/ml)
TSH
PRL
15
10
5
0
90
60
30
0
0
30
60
90
120
GRH試験 (100 μg iv)
GH (ng/ml)
60
40
20
0
0
30
60
90
120

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

オクトレオタイドスキャンにて確定診断のついた気管支カルチノイドによる異所性ACTH症候群の1例

分担研究者　菅原　明　東北大学医学部附属病院・講師
総合診療部／腎・高血圧・内分泌科

研究要旨：^{111}In オクトレオタイドスキャンが診断上有効であった異所性 ACTH 症候群の一例を報告する。症例は 55 歳女性。1992 年より高血圧、1995 年から顔面浮腫と低カリウム血症が出現した。血漿 ACTH・血清コルチゾールともに高値で日内変動 (-)。尿中コルチゾールも高値を示した。MRI 上下垂体腫瘍 (-) で、下錐体静脈洞サンプリングの step up (-)。CRH 負荷・デキサメサゾン抑制・メチラポンの各試験に無反応であり、異所性 ACTH 症候群と考えられた。胸部 CT 上中縦隔に腫瘍を疑わせる小結節が認められるも確診つかず、^{111}In オクトレオタイドスキャンを施行したところ同部に一致した取り込み (+) のため 2001 年 5 月に胸腔鏡下腫瘍摘出術を施行した。病理上摘出組織は非定型カルチノイドと考えられ、免疫染色上も ACTH 陽性であった。術後は ACTH・コルチゾールともに低値となり症状改善が認められ、現在デキサメサゾン補充中である。今後、局在診断の困難な異所性 ACTH 症候群に対しては、^{111}In オクトレオタイドスキャンは診断上非常に有効であると考えられた。

A. 研究目的

異所性 ACTH 症候群は、しばしば下垂体性クッシング病との鑑別や腫瘍の局在診断が困難であることが多い。今回我々は診断に苦慮し、最終的にオクトレオタイドスキャンにて腫瘍の局在を確定した異所性 ACTH 症候群の一例を経験したので今回報告する。

B. 症例報告

症例：55歳、女性。
既往歴：特記すべきことなし。
家族歴：父、母、兄に高血圧、兄に糖尿病。
現病歴：1992年より高血圧、1995年2月より顔面浮腫が出現した。同年4月に近医にて低カリウム血症を指摘され、仙台市立病院にて精査の後、1996年4月東北大学第二内科に紹介となった。
入院時現症：身長148cm、体重62kg。血圧はニフェジピン、アテノロール内服下で138/92mmHgであった。満月様顔貌、buffalo humpや多毛は認められたが、中心性肥満、皮膚線条や浮腫は認められなかった。
入院時一般検査所見：白血球数の増加

（9200/μl）と好酸球の減少（1%）、LDHの上昇（560IU/l）が認められた。血清カリウムは塩化カリウム24mEq内服下で4.2mEq/lであった。

内分泌学的検査成績：血漿ACTH（112.1pg/ml）、コルチゾール（30.2μg/dl）ともに高値であるが日内変動は消失し、ACTHはCRH、DDAVP、メチラポン、およびデキサメサゾン1mg、8mgのいずれに対しても無反応であったさらに、検査日により血漿ACTHとコルチゾールの変動があり、尿中コルチゾール、17OHCSおよび17KSの変動も大きく、cyclicクッシング病的な要素も認められた。興味深いことに、サンドスタチンテストにてACTHは低下が認められなかったがコルチゾールは低下傾向が認められた（前値18.1μg/dl、5時間値6.2μg/dl）下錐体静脈洞サンプリングを施行したところ、末梢に比しての下錐体静脈洞におけるACTHの上昇は認められなかったが、上大静脈にての軽度の上昇傾向が認められた。消化管ホルモン系を精査したところ、インスリン、グルカゴンは正常であったが、ガストリンの異常高値（2600pg/ml）が認められた。胃部症状が皆無であったことから、生物活性の低いガストリンの分泌が推定された。甲状腺機能および他の下垂体前葉ホルモン系はいずれも正常であった。

画像所見：頭部MRIでは下垂体腫瘍は認められなかった。腹部CTでは両側副腎の軽度腫大が認められた。胸部CTにおいては、右気管分岐部直上に2X1cmの腫瘤が認められた。

入院後経過：検査結果から下垂体性クッシング病は否定的であり異所性ACTH症候群であると推定されたが、局在診断が確定しないため、降圧剤、カリウム剤投与により外来フォローアップしていた。しかしながら、徐々に高血圧の増悪と耐糖能の悪化が認められた。以前に施行したサンドスタチンテストにてコルチゾールの低下が認められたことから、2000年7月よりサンドスタチン100μg/日の注射を開始したところ、ACTH、コルチゾール値は低下傾向を示し、1年間で10kgの体重減少と色素沈着の軽減が認められた。2001年1月にオクトレオタイドスキャンを施行したところ、胸部CTで認められた腫瘤部に一致した取り込みが認められたため、2001年5月に胸腔鏡下に腫瘍摘出術が施行された病理組織像は類円形、短紡錘形の核を有する腫瘍細胞が蜂巣状、索状、小腺管形成状の構造を示していた。クロモグラニンが陽性でありサイトケラチンも陽性であったことから、非定型性カルチノイドであると考えられた。免疫染色にてACTHは一部陽性を示したが、ガストリンは陰性であった。術後はACTH9.8pg/ml、コルチゾール3.1μg/dlとともに低値となりデキサメサゾン1T補充が開始された。血圧低下により降圧薬の減量が可能となり、血糖も正常化した。しかしながら、ガストリンは術前同様の高値（1500pg/ml）が認められたため、胸部残存腫瘍の有無の検討に加えて超音波内視鏡や腹部CTも施行したが、膵腫瘍等は検出されず、また上部消化管内視鏡検査にて胃粘膜病変も認められなかった。術前同様に、ガストリン高値にも関わらず胃部症状は皆無であった。興味深いこ

とに、ガストリンは術後半年以上経過した2002年2月頃より徐々に低下し始め、2002年10月には238pg/mlまで減少している。術後は正常下垂体・副腎系の回復が徐々に認められてきたためにデキサメサゾン漸減が可能となり、2002年末からは殆ど内服なしで経過している（2003年2月現在でACTH31.5pg/ml、コルチゾール5.0μg/dl)。

C. 考察

異所性 ACTH 症候群において気管支カルチノイドは最も頻度が多く約 25%を占めているが、クッシング病との鑑別診断およびその局在診断は非常に困難な場合が多い。近年、カルチノイドをはじめとした多くの種類の神経内分泌腫瘍がソマトスタチンの受容体を有することが明らかとなり、ソマトスタチンアナログであるオクトレオタイドの標識化合物を用いたオクトレオタイドスキャンにて腫瘍の局在診断が確定した症例が多く報告されつつある。本症例においては内分泌検査から異所性 ACTH 症候群が推定され、胸部 CTにて腫瘍が疑われる腫瘤が存在していたものの確定診断には至らぬまま慎重に経過を観察していたが、オクトレオタイドスキャンを施行することにより、幸いなことに診断を確定することが可能となった。術後は ACTH、コルチゾール値ともに減少したものの完全には低下せず、またガストリンは術前同様の高値が認められたため、腫瘍の残存または別の腫瘍の存在が推定された。一般に異所性 ACTH 症候群においてガストリン過剰産生を合併した場合は Zollinger-Ellison 症候群を呈することが多いが、本症例では胃潰瘍等の症状が皆無であったことから、生物活性の低いガストリンの産生が疑われた。残存腫瘍に関して超音波内視鏡も含めてガストリン産生腫瘍の再精査を行なったが、現時点では腫瘍は同定されていない。興味深いことに、術後の経過中にガストリンの漸減が認められた。本症例においては、今後の注意深いフォローアップが重要であると考えられる。