

の血中コルチゾール値が $1.8 \mu\text{g/dl}$ 以上。^{注3)}

- (1) とさらに (2) - (4) のどれかを満たす場合本疾患を疑い、確定診断用の検査を行う。

4. 確定診断用検査

- (1) ヒト CRH ($100 \mu\text{g}$, 静注) 試験で血中 ACTH の頂値が前値の 1.5 倍以上。
(2) 一晚大量 (8mg , 経口) dexamethasone 抑制試験で、翌朝 (8:00 - 10:00) の血中コルチゾール値が前値の半分以下。^{注4)}
(3) MRI で下垂体腫瘍の存在を証明。^{注5)}

- (1) (2) (3) を満たせば、Cushing 病と考えられる。

上記 (1) - (3) のどれかを満たさない場合、またはより確実を期したい場合は (4) を行う。

- (4) 選択的静脈洞血サンプリング (海綿静脈洞または下錐体静脈洞)。

血中 ACTH 値の中樞/末梢 (C/P) 比が 2 以上 (CRH 試験後は 3 以上) なら Cushing 病、2 未満 (CRH 試験後は 3 未満) なら異所性 ACTH 症候群と考えられる。

[診断の基準]

確実例：1～3 及び 4 (1)～(4) を満たす例

ほぼ確実例：1～3 及び 4 (1)～(3) を満たす例

疑い例：1、2 及び 3 (1)～(4) のいずれかを満たす例

注 1) 採血は朝方 (8:00 - 10:00) に約 30 分間の安静後に行う。

注 2) 24 時間蓄尿で測定する。(早朝尿または朝のスポット尿ではクレアチニン補正値を測定する)

注 3) 尿中 17-OHCS または遊離コルチゾールを指標とする場合は 2 日目の値が前値の半分以下。

注 4) 標準法 ($8\text{mg} \cdot \text{分} 4$, 経口, 2 日間) では、2 日目の尿中 17-OHCS または遊離コルチゾールが前値の半分以下。

注 5) MRI での下垂体腫瘍陽性率は 60% 程度である。

第 2 章 治療の手引き

1. 第一選択は、経蝶骨洞的下垂体腺腫摘出術。
2. 1 で効果がない又は不十分な場合や手術が不可能な場合は、下垂体照射 (^{60}Co 、ガンマーナイフ、回転照射など) を行う。放射線治療の効果が出るまでに時間がかかる

ので速やかにコルチゾールを低下させたい場合、以下の薬物療法を併用して行う。

3. 薬物療法

副腎に作用するものとして、1) メチラポン (メトピロン[®]: 診断薬だが使用可能)、
2) ミトタン (オペプリム[®])、下垂体腫瘍に効く可能性があるものとしてプロモクリ
プチン (パーロデル[®]) などがある。

4. 1, 2, 3のいずれの効果も不十分で、速やかに血中コルチゾールを減少させたい
場合は、副腎摘出術を行う。

VI. 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14年度班会議

プログラム・抄録

日 時：平成15年1月17日（金）

午前10時00分～午後4時00分

場 所：日本都市センター会館 7階706号室

〒102-0093 東京都千代田区平河町2-4-1

Tel：03-3265-8211 Fax：03-3262-1705

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

地下鉄麴町駅（有楽町線）下車徒歩4分

- * 講演時間は各演題11分（うち口演7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ご提出下さい。

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 千原 和夫

開会の辞 (9:55-10:00)

千原 和夫

厚生労働省挨拶 (10:00-10:05)

厚生労働省疾病対策課

バソプレッシン、電解質異常症 (10:05-10:27)

座長 大磯ユタカ

SIADH 治療に向けた基礎的検討(第2報)

---CPM (橋中心髄鞘崩壊) の有効な予防法の開発---

名古屋大学環境医学研究所発生・遺伝分野

村瀬孝司

同 大学院医学研究科分子細胞内科学

有馬 寛、大磯ユタカ

高齢者の低 Na 血症に占める鉍質コルチコイド反応性低 Na 血症 (MRHE) の重要性

自治医科大学附属大宮医療センター総合医学第一

石川三衛、加園恵三、

為本浩至、川上正舒

ACTH 分泌異常症 (10:30-11:25)

座長 橋本浩三

下垂体腺腫における“Silent Corticotroph Adenoma”の内分泌学的研究について

東京医科歯科大学大学院体内分子制御学 (内分泌・代謝内科)

平田結喜緒、泉山 肇

プレクリニカルクッシング病

九州大学大学院医学研究院病態制御内科

柳瀬敏彦、岡部泰二郎、

野村政壽、後藤公宣、

名和田新

新小倉病院脳外科

中垣博之

Pre-又は subclinical な Cushing 病と末端肥大症について

弘前大学医学部第三内科

蔭山和則、須田俊宏

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

東北大学医学部附属病院総合診療部／腎・高血圧・内分泌科

菅原 明

高血糖による下垂体・副腎系機能亢進の分子メカニズム

高知医科大学第二内科

浅羽宏一、高尾俊弘、

橋本浩三

名古屋大学医学部附属病院検査部

岩崎泰正、二川原 健

同 病態内科学

浅井真人、吉田昌則、

大磯ユタカ

下垂体ホルモン・受容体発現調節、転写因子異常症 (11:30-12:14)

座長 寺本 明

Pit-1 異常症における新規の分子メカニズムの解明

神戸大学大学院医学系研究科内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科

岸本正彦、千原和夫

同 保健学科

置村康彦

下垂体腺腫における PrRP 受容体発現

群馬大学第一内科

山田正信、森 昌朋

“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

東海大学医学部総合診療学系病理診断学部門

長村義之、山崎道生、

竹腰 進、江頭 登、

宮井俊介

いわゆる ‘low GH acromegaly’ に関する臨床病理学的検討

日本医科大学脳神経外科

田原重志、大山健一、

山王直子、寺本 明

昼休み (12:15-13:00) 事務連絡会議

一般事務連絡 (13:00-13:15)

下垂体機能低下症、・ゴナドトロピン異常症 (13:15-13:59)

座長 加藤 讓

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

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

清水 力、永井 聡、
梅津正明

成人下垂体機能低下症の生命予後

島根医科大学第一内科

村上宜男、加藤 讓

自己免疫性視床下部下垂体炎におけるホルモンプロセッシング酵素に対する自己抗体の
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

島根医科大学内科学第一

村上宜男、加藤 讓

高知医科大学内科学第二

高尾俊弘、橋本浩三

日本医科大学脳神経外科

田原重志、寺本 明

摂食促進物質オレキシンとグレリンの生殖機能に対する作用

徳島大学医学部発生発達医学講座女性医学分野

清川麻知子、松崎利也、
尾形理江、三浦尚子、
苛原 稔

成長ホルモン分泌異常症 (14:05-14:49)

座長 島津 章

末梢臓器に由来するグレリンのGH分泌における意義

神戸大学医学部保健学科

置村康彦

科研製薬

鵜飼清治

国立循環器病センター

細田洋司、寒川賢治

神戸大学大学院医学系研究科内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科

竹野亮子、千原和夫

性腺抑制療法による最終身長改善の機序

国立成育医療センター内分泌代謝科

田中敏章、佐藤真理

思春期診療科

池間尚子、堀川玲子

末端肥大症における腫瘍性疾患に関する検討

東京女子医科大学第二内科

福田いずみ、肥塚直美、
栗本真紀子、伊東絵美奈、
高野加寿恵

先端巨大症・下垂体性巨人症の診断基準に関する一考察

国立京都病院臨床研究部

日本医科大学脳神経外科

島津 章

寺本 明

「診断と治療の手引き」作成に関する総合討論 (14:55-15:55)

座長 千原 和夫

閉会の辞 (15:55-16:00)

千原 和夫

「バゾプレッシン、電解質異常症」 座長のまとめ

大磯ユタカ 名古屋大学分子細胞内科学

今年度から千原和夫先生が班長となり新しく発足した厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害に関する調査研究班は対象疾患が大きく拡大されたが、抗利尿ホルモン（バゾプレッシン）の分泌異常に関する疾患の研究は前年度までの加藤譲前班長の班研究においても研究対象疾患であったため、今年度の発表研究はいずれも昨年度からの研究を継続発展させた内容であった。

村瀬孝司先生らはバゾプレッシン分泌不適合症候群^① (SIADH) に代表される低ナトリウム血症の治療時に大きな問題となる橋中心髄鞘崩壊の発生予防に関する研究を発表した。低ナトリウム血症は種々の電解質異常の中でも群を抜いてその発生頻度が高く、高齢者の入院患者では数%~10%に見られることが報告されている。しかし、その補正に関してはナトリウムの上昇速度によっては重症の医原性中枢障害である橋中心髄鞘崩壊を発生することが指摘されている一方で、どのような状態でどの程度の補正速度にすれば安全であるかの世界的に標準化された方法はいまだになく、臨床現場では綱渡り状態で治療を行っていることが実情である。そこで村瀬らはナトリウムの補正速度を厳密に規定するのではなく、橋中心髄鞘崩壊そのものの発症を抑制する治療法の開発を試み実験的レベルではあるが非常に有効な予防薬剤の導入に成功した。前年度の研究で低ナトリウム血症の治療時に発生する橋中心髄鞘崩壊は血液脳関門(BBB)の機能障害による血中物質の透過性亢進が主たる病因であることが明らかにされたため、今年度の研究ではBBBの透過性亢進を効率よく抑止する薬剤の選択を行う目的で、デキサメサゾン、シメチジンなどの各種薬剤のCPM発症予防効果が検討された。SIADHの実験モデル動物において惹起された脱髄性病変はこれらの薬剤の投与により神経症状および生存率の著明な改善が認められ、さらにデキサメサゾンは血清ナトリウムの急速補正に原因し発生するBBB透過性亢進の防止を介し作用する点が種々の方法論により確認された。これらの成績はデキサメサゾンなどの薬剤がCPM発症予防に有効であることを示唆するものであり、今後の臨床への応用が期待される。

一方、石川三衛先生らは高齢者における低ナトリウム血症の中には臨床的にSIADHときわめて類似する病態が混在しており、その詳細を検討すると鉱質コルチコイド反応性低ナトリウム血症(MRHE)と考えられ、この治療法はSIADHとは全く異なるため注意を必要とするという臨床的に有用な研究を報告した。SIADHとMRHEはともに血清ナトリウムが116 mEq/Lと同程度であり血漿バゾプレッシンも有意差なく両群で不適切に上昇していたにもかかわらず、主たる相違点はMRHEでは血清Kが高値傾向にあること、血漿レニン活性はより低値であること、体液量は-6.4%と減少している

ことなどの点であった。また MRHE 患者ではフルドロコルチゾン療法を行うと血清ナトリウムは漸増し1カ月後にはほぼ正常値範囲内に上昇することが確認された。MRHE 患者では加齢による腎臓のナトリウム保持能の低下に加え、レニン-アルドステロン系の機能低下が加味されており、バゾプレシンは体液量低下により二次的に増加している可能性が示され、SIADH では水制限による治療を基本とすることに対し MRHE では相反する治療法を行う必要があるという警鐘となる成績を報告した。

以上のように今年度のバゾプレシン、電解質異常症に関する研究成果は臨床的に問題となる各種の病態について特に治療上非常に重要な問題点あるいは解決法を提示することができた充実した内容となり、さらに今後これらの成績を基盤として臨床応用への研究解析を進めることにより世界に向け新しい治療法を発信することのできる班会議研究となるものと考えられた。

「ACTH 分泌異常症」座長のまとめ

橋本 浩三 高知医科大学第二内科

このセッションでは最近注目されるようになってきた preclinical (subclinical) Cushing 病の症例報告や診断基準、silent corticotroph adenoma に関する内分泌学的検討、異所性 ACTH 産生症候群に於けるオクトレオチドスキュンの有用性、高血糖時の ACTH 分泌調節異常の機序などが報告された。

Preclinical (subclinical) Cushing 病は、下垂体 ACTH 産生腺腫からの ACTH の自律性分泌がありながら、臨床的には Cushing 病の特徴的徴候を欠いており、放置すれば将来顕性の Cushing 病になると考えられる病態を示す。柳瀬ら（九州大学）は、preclinical Cushing 病と思われる 3 症例の内分泌学的特徴について報告した。3 症例とも女性例で、2 例に高血圧、1 例に耐糖能異常が認められたが、Cushing 病に特異的な徴候は認められなかった。血中 ACTH、cortisol の基礎値は正常であったが、尿中遊離 cortisol 値は正常上限からやや高値の傾向を示した。いずれの例も 0.5mg~1.0mg の dexamethasone に対し、ACTH や cortisol の抑制が不良であった。CRF 負荷に対する ACTH の反応性は正常からやや亢進の傾向を示した。いずれの例でも MRI で下垂体に腺腫が認められた。以上より、この疾患の診断には 0.5mg の dexamethasone 抑制試験と MRI が有用であることが示唆された。

蔭山（弘前大学）らは、preclinical または subclinical な Cushing 病および末端巨大症の合併と思われる 2 症例につき報告した。いずれの例でも Cushing 病に特徴的な徴候がなく、少量の dexamethasone に対する ACTH や cortisol の抑制は不十分で、DDAVP に ACTH の反応が認められ、MRI で下垂体腺腫が認められた。これらにより、preclinical Cushing 病の診断基準が提唱された。その中でこの疾患の診断には、Cushing 病に特徴的な臨床症候の欠如の他に、ACTH の分泌が半自律的であることの証明として夜間の cortisol 値の高値、overnight dexamethasone 少量試験に対する抵抗性、ACTH 分泌異常の証明のための DDAVP 試験に対する陽性反応などが有用であることが指摘された。

Cushing 病は顕性になると治療に難渋する例があるので、preclinical な状態で発見し、早期治療すれば治療成績も良くなると考えられるので、当班会議で今後 preclinical Cushing 病の診断基準を作成することが必要であると考えられた。また、この病態を preclinical とするか subclinical とするかについては、今後症例を蓄積し経過観察して検討する必要があると思われる。

次に泉山ら（東京医科歯科大学）は頭部 MRI で macroadenoma を指摘され、術前に非機能性下垂体腺腫(NFA)と診断された 27 例のうち、ACTH 免疫染色で ACTH の産生が証

明された 6 例の silent corticotroph adenoma (SCA) の内分泌学的特徴につき、残りの 21 例の NFA と比較検討した。SCA では NFA と同様 ACTH と cortisol の基礎値の平均は正常であった。CRH に対する ACTH の反応は SCA、NFA 共に良好であったが、SCA では 4 例が過剰反応があり、NFA より反応が大きい傾向が認められた。また、LH の反応低下が NFA で約 30% に認められたが、SCA では反応低下は認められなかった。組織学的には嫌気性の腺腫であり、Kovacs の分類で II 型に相当した。以上より、silent corticotroph adenoma の特徴として、頻度が比較的高いこと、Cushing 徴候がないこと、ACTH の基礎分泌は正常であるが、CRH に対する反応が亢進している例が多いことなどが示唆された。これらの例が preclinical Cushing 病に相当するか否かについては不明であった。Silent corticotroph adenoma の中には生物活性のない big ACTH が主として分泌されているものもあり、測定法によっては、big ACTH が ACTH の高値として測定されることから、ACTH 異常高値例も報告されており、silent corticotroph adenoma の特徴として、ACTH 基礎分泌が異常なしとすることには問題があることが指摘された。

次に菅原（東北大学）は、顔面浮腫、満月様顔貌、低 K を主訴として受診した患者で、内分泌検査では cyclic Cushing 病様の所見を呈し、下垂体静脈洞サンプリングで ACTH の set up を認めなかったため、オクトレオタイドスキャンを施行したところ、胸部の右気管分岐部直上に取り込みを認め、異所性 ACTH 症候群と診断し得た症例につき報告した。この患者では術前からガストリン高値を認め術後も高値が持続していた。しかし、ガストリン産生腫瘍は同定できず、胃潰瘍などの症状が認められないことより、生理活性の低いガストリンの産生が疑われた。異所性 ACTH 症候群に於けるオクトレオタイドスキャンの有用性は以前より報告されたが、健康保険の適応の必要性が示唆された。

最後に浅羽ら（高知医科大学）は、コントロール不良の糖尿病患者で血中 ACTH、コルチゾールの高値傾向が以前より報告されていることより、高血糖が下垂体レベルで ACTH の合成や分泌に及ぼす影響について、ACTH をコードする proopiomelanocortin (POMC) 遺伝子の転写活性を指標として検討した。AtT-20 細胞にラット POMC 遺伝子 5'-promoter と luciferase レポーター遺伝子との fusion gene を安定性に導入した AtT-20PL 細胞を用いて実験を行なった。培養液の glucose 濃度を 3mM から 24mM に変更して AtT-20PL 細胞の培養を続けると、3 時間で POMC 遺伝子転写活性は有意に増加し、6 時間後は 2 倍に上昇していた。6 時間高グルコースで培養した場合の細胞内や培養液中の ACTH はいづれも有意に増加していた。高 glucose による POMC の転写活性の亢進の機序を検討するため、POMC の転写に関係のある AP-1 と NF κ B の転写活性を検討したところ、いづれも高血糖により有意に活性が亢進していた。NF κ B 阻害剤である PDTC や、ラジカル消去剤である TEMPOL の添加は、高グルコースによる POMC 遺伝子の転写活性を減弱させた。以上より高グルコースによる POMC 遺伝子転写

活性の亢進には、高グルコースによる酸化ストレスの亢進が NF κ B を介して関与していることが示唆された。これらの検討は、高グルコースの急性効果をみたものであり、慢性の高血糖状態である糖尿病の病態にそのまま当てはめることはできないが、Cushing 病や異所性 ACTH 症候群の患者で比較的急速に二次性糖尿病を発症した場合、ACTH分泌がより亢進する可能性を示唆していると考えれば興味深い結果と考えられた。

「下垂体ホルモン・受容体発現調節・転写因子異常症」座長のまとめ

寺本 明 日本医科大学脳神経外科

本セッションでは以下の4つの研究報告がなされた。

まず、神戸大学の千原らは、Pit-1 異常症における新規の分子メカニズムの解明に関する報告を行った。千原らは一昨年の本研究班における研究として、転写活性化ドメインに変異をもつ Pit-1 (P24L) Co-activator である CBP と interaction できないという新規の分子メカニズムによって、複合下垂体ホルモン欠損症を来たしうることを報告した。今回は、CBP のどの部分が Pit-1 との interaction に必要かを明らかにするため、CBP をいくつかの fragment に分けて発現させ、Mammalian Two-Hybrid Assay にて検討を行った。解析の結果、CBP は CH1 および CH3 ドメインが Pit-1 との interaction に重要であることが明らかになった。更に、Pit-1 の転写活性化ドメイン、POU ドメインの双方が Pit-1 が full length の CBP と interaction するために不可欠であることを明らかにした。

CBP と Pit-1 の interaction が cAMP による Pit-1 を介した遺伝子発現増強に重要であることを確認するため、COS7 細胞に CBP と Pit-1 を強制発現させ、cAMP による転写活性への影響を検討した。その結果、Wild Pit-1 は cAMP 刺激下に CBP と相乗的に Pit-1 応答遺伝子の転写を促進させた。しかし、P24L を導入した場合には転写は促進されなかった。下垂体由来細胞である GH3 細胞においても cAMP は Pit-1 応答遺伝子の転写を促進するか、CBP に結合しその機能を障害することが知られている。Adenovirus Ela を導入するとこの現象はブロックされ、一方 CBP と結合不能の変異型 Ela を導入した場合にはブロックされなかった。以上より、Co-activator である CBP が cAMP による Pit-1 を介した遺伝子発現増強に重要であることが明らかとなった。

以上、千原らは、CBP と Pit-1 の interaction には CBP の CH1, CH3 ドメイン又 Pit-1 の 24 番目のコドンであるプロリン更にはトランスアクヴェーションドメインと POU ドメインの双方が重要であることを明らかにした。そして、CBP が cAMP による Pit-1 を介した遺伝子発現増強に重要であることを示し、P24L が Co-activator CBP と interaction できず新規の分子メカニズムによって複合下垂体ホルモン欠損症を来たしうる可能性を示唆した。

第2に、群馬大学の森らは、下垂体腺腫における PrRP (prolactin-releasing peptide) 受容体発現に関する研究報告を行った。PrRP は下垂体の orphan receptor (hGR3) のリガンドとしてクローニングされたペプチドで、下垂体の PRL 分泌

を促進する。森らは、各種下垂体腺腫における PrRP 受容体 mRNA 発現を検討し、多くの腺腫において PrRPMRNA が高発現していることを明らかにした。

更に、D2 受容体刺激薬であるプロモクリプチン (BC) で治療された患者の腺腫細胞ではその発現が極度に抑制されていることを見出した。その機構を解明するため、PrRPR 遺伝子をクローニングし、プロモーター領域を解析したところ-651~-641 領域が BC 応答責任領域であり、CREB が間接的にその作用に必要であることが明らかとなった。更に、この責任領域には BC により制御され、脳及び下垂体のみで発現している約 60kDa, 40kDa, 25kDa の核蛋白質が結合することが判明した。

以上、PrRPR 遺伝子は BC により制御され、この制御には-650 領域の CCCACATCAT 配列が責任領域であること、又この領域には下垂体あるいは神経特異的な転写因子群が結合することを明らかにした。

第 3 に、東海大学の長村らは、“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に関して報告を行った。ヒト下垂体腺腫には、機能性腺腫のほか、臨床的に症状を現わさず血中ホルモン値の上昇もみられない非機能性腺腫が多くみられることは、良く知られている。今回、この非機能性腺腫群を対象に免疫組織化学、RT-PCR を用い、その機能分化と転写因子につき検討した。

結果として、非機能性腺腫では、しばしば α SU, FSH β SU, LH β SU の発現が見られ、細胞レベルでの機能分化が示唆された。また、転写因子として、Ptx1, Prop-1, Pit-1, GATA2, Tpit, DAX1 などの多量の発現が確認された。中でも、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。ホルモン産生を伴わない転写因子については、更に検討を有する。また、Pit-1 の発現は高頻度であったが、GH や TSH への機能分化はむしろ少なく、共役因子などの検索が今後必要になると報告した。

最後に、日本医科大学の寺本らは、いわゆる ‘low GH acromegaly’ に関する臨床病理学的検討というタイトルで研究報告を行った。その目的としては、活動性の acromegaly ではあるが GH 基礎値 (bGH) が低値を示すものを low GH acromegaly (LGA) と称し、臨床病理学的検討を行った。本研究では IRMA 法にて朝空腹時の bGH 平均値が 5ng/ml 未満の症例を対象とした。1995 年より 8 年間に経験した acromegaly (GHoma) 127 例中 LGA は 11 例 (8.7%) であり、年齢は 55.5 ± 10.0 (M \pm SD) 才、男性 4 例、女性 7 例であった。結果としては①初発症状; 顔貌変化 81.8%、体重増加 9.1%、sleep apnea 9.1%であった。②内分泌検査; bGH は 3.37 ± 0.8 ng/ml、IGF-1 は 509.3 ± 233.6 ng/ml。75 g oGTT で GH は全例で 1ng/ml 未満に抑制されず、TRH、LHRH 負荷での GH 奇異性上昇はそれぞれ 72.7%、27.3%に見られた。また bromocriptine に対する抑制は 72.7%で認められた。③画像; tumor size は 5.7 ± 1.3 mm ですべて microadenoma であった。④

免疫組織化学にて GH、PRL は全例陽性であり、 α SU は 72.7%に陽性であった。⑤術後経過；10/11 (90.9%) で 75 g oGTT にて GH は 2 未満に抑制され、その内 7 例の GH は 1 未満であった。以上より、LGA は比較的高齢者に多い傾向が見られた。腺腫は小さく、enclosed type が大部分を占め、手術のみで完全緩解が得られることが多く、早期診断及び治療が重要であると結論している。

「下垂体機能低下症・ゴナドトロピン異常症」座長のまとめ

加藤 謙 島根医科大学第一内科

下垂体機能低下症・ゴナドトロピン異常症の研究では、成人発症下垂体性性腺機能低下症、成人下垂体機能低下症の生命予後、自己免疫性視床下部下垂体炎の診断、摂食促進物質と生殖機能、性腺抑制療法の最終身長改善機序について検討が加えられた。

1. 成人発症下垂体性性腺機能低下症

Nachtigallらは成人発症の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を報告し、LHRH連続刺激に反応して、血清 LH、FSH の増加がみられたことから視床下部の病変を示唆している (N Eng J Med, 1996)。清水ら (北海道大学) は、25 歳の男性にみられた特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症について精査し、LHRH 連続刺激に反応して、血清 LH、FSH の増加反応がみられないことから下垂体に原因のある新しい病態であることを明らかにした。嗅覚は正常で、精巣の萎縮以外の身体所見を欠き、頭部 MRI においても器質性病変は認められなかった。このような症例では、hCG-hMG 治療が必要であり、男性における hMG 治療の保健適応が早急に認めらる必要がある。

2. 成人下垂体機能低下症の生命予後

成人下垂体機能低下症においては、QOL や生命予後の不良なことが欧米では指摘されている。しかし、わが国における実態は十分明らかではない。村上ら (島根医科大学) らは、平成 13 年度に施行した成人下垂体機能低下症に関する全国疫学調査において、死亡例には、非機能性下垂体腺腫と頭蓋咽頭腫が多いことを明らかにした。さらに、死亡例では、多種類のホルモン分泌低下を合併する例が多いこと、体温調節障害や視力視野障害等の視床下部機能低下が高頻度に認められた。とくに頭蓋咽頭腫を現疾患とする場合には生命予後が不良であることが示唆される。

3. 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断には、抗下垂体抗体の検出が重要である。しかし、従来用いられている抗下垂体抗体の検出には特異性や感受性の面でなお検討の余地がある。巽ら (大阪大学) は、ホルモンプロセシング酵素と関連蛋白に対する自己抗体について検討した。その結果、7B2 や PC1/3 に対する抗体は、リンパ球性よりも視床下部神経葉炎において高頻度に出現すること、二次的に出現しやすいことが示された。

4. 摂食促進物質と生殖機能

摂食促進物質オレキシンとグレリンは視床下部下部において GnRH の分泌を抑制し、LH の分泌を抑制する。清川ら（徳島大学）は両側卵巢摘出ラットを用いて、オレキシンとグレリンを脳室内に投与し、摂食量と性周期の観察を行った。急性投与では、オレキシンとグレリン投与群の摂食量は増加し、血清 LH 値、LH パルス状分泌の頻度は低下した。慢性投与では、グレリン投与群において、摂食量の増加、体重の増加を認めた。膣スミアで観察した性周期性は保たれていた。従って、摂食制限によって生じる性機能抑制は、オレキシンやグレリンの単独作用ではなく、複数の因子の総合的作用で発現すると考えられる。

5. 性腺抑制療法の最終身長改善機序

性腺抑制療法は、低身長思春期発来児の最終身長を改善させるために有用である。しかし、治療中の指標については十分明らかではない。佐藤ら（東京女子医科大学）は、LHRH アナログ製剤、リュープロレリン治療中の低身長思春期発来男児 15 名、女児 7 名を対象として、治療開始時からの骨年齢相当身長 SD スコアの増加度を最終身長改善の指標として、3 年間観察した。治療開始時の骨年齢相当身長 SD スコアの増加度は、 Δ 骨年齢/ Δ 暦年齢と負の相関を示した。従って、最終身長を改善させるためには、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、骨成熟を阻止することが重要と考えられる。

「成長ホルモン(GH)分泌異常症」座長のまとめ

島津 章 国立京都病院臨床研究部

GH 分泌異常症の分野では、GH 基礎値が低い先端巨大症またはサブクリニカルな先端巨大症に関する報告（田原、寺本ら、および蔭山、須田ら）、GH 分泌刺激物質であるグレリンの GH 分泌における生理的意義に関する報告（置村、千原ら）、性腺抑制療法による最終身長改善機序に関する報告（佐藤、田中ら）、先端巨大症における腫瘍性疾患に関する報告（福田、肥塚ら）、先端巨大症・下垂体性巨人症の診断基準に関する報告（島津、寺本）がなされた。

活動性の先端巨大症で GH 値が比較的低値を示すものがある。田原、寺本らは、IRMA 法にて早朝空腹時の GH 基礎値の平均値が 5ng/ml 未満の症例について臨床病理学的検討を加えた。8 年間に経験した先端巨大症および GH 産生下垂体腺腫 127 例中 11 例 (8.7%) が該当した。GH 基礎値は 1.3–4.1ng/ml であり、75g 経口ブドウ糖負荷で全例 1ng/ml 未満に抑制されず、TRH、GnRH 負荷に対する奇異性上昇はそれぞれ 72.7%、27.3% にみられた。初発症状は顔貌変化 81.8%、体重増加 9.1%、睡眠時無呼吸 9.1%であった。GH 基礎値が 5ng/ml 以上の 116 例と比較すると、年齢は平均 55.5 歳と 48.6 歳で比較的高齢者に多く、IGF-1 の平均値は 509ng/ml と 852ng/ml で GH 値が低いことを反映している。しかし、高血圧や耐糖能異常、高脂血症、心臓障害などの合併症が同じようにみられることは重要な点である。画像上、すべてマイクロアデノーマで、下方進展 2 例、海綿静脈洞浸潤疑い 1 例以外は enclosed タイプであった。GH 基礎値が低い先端巨大症では手術のみで寛解が得られることが多く、早期診断・治療が重要と結論した。高齢者の GH 産生腺腫は発育が緩徐で微小腺腫が多く GH 産生能も比較的低いことに合致する成績である。

蔭山、須田らは、典型的な先端巨大症の身体所見に乏しい GH 分泌異常症の 3 例を報告した。1 例目は 61 歳、女性。副腎偶発腫の精査中 GH 5.4ng/ml、IGF-1 395ng/ml と高値を認め、ブドウ糖負荷で GH は 0.4ng/ml に抑制、TRH に対し 22.0ng/ml と奇異性上昇を認めた。2 例目は甲状腺腺腫精査中、GH は 0.3ng/ml であるが IGF-1 341ng/ml と高く、ブドウ糖負荷で GH が 0.3 から 0.6ng/ml に、TRH に対し 0.2 から 1.1ng/ml に増加した。3 例目は、IGF-1 が 340ng/ml で、GH はブドウ糖負荷で 1.0 から 0.3ng/ml に抑制されたが TRH に対し 0.9 から 2.9ng/ml に増加した。1 例を除き頭部 MRI 上異常所見はみられず、1 例目は手術はしていないため、腺腫の確定診断は出来ていない。いずれも IGF-1 の高値と GH 奇異性反応の出現から GH 分泌異常と捉え、極めて初期段階の先端巨大症ではないかと結論した。先端巨大症の診断のために健常人におけるブドウ糖負荷の GH 抑制底値の基準を確定する必要がある。さらに TRH に対する奇異性上

昇の判定に関し、頂値が前値の 2 倍以上とすると前値が低い場合、GH サージや自然変動との区別が困難となり、一定の基準が必要である。早期と思われる先端巨大症の症例を集積し、診断基準や長期経過・予後などの検討が待たれる。

グレリンは強力な GH 分泌促進作用を有するが、末梢血に検出されるグレリンの GH 分泌における生理的意義に関してはまだ明らかでない。置村、千原らは、無麻酔無拘束ラットを用いて、血中 GH の周期性変動と血中グレリン値との関連を検討した。血中 GH が 100ng/ml 以上のサージ期および 10ng/ml 以下のトラフ期において RIA 法にて測定したグレリン濃度は、両群間で有意な差を認めなかった。GHS 拮抗薬を投与したラットにおいても脈動的 GH 分泌が観察された。したがって、末梢血中グレリンは GH 分泌に対し影響を及ぼさないものと考えられた。最近 Date らにより、ラットにおけるグレリンの GH 分泌促進作用が迷走神経を介する可能性を示す成績が報告された。そこで、置村、千原らは、倫理委員会の審査承認を得て、胃切除、迷走神経切除患者に対しグレリン 0.2 μ g/kg 体重を投与し、GH 分泌促進作用を観察した。GH 分泌促進作用は対照群と大きな差を認めなかった。GHRH による GH 分泌促進作用も対照群と差がなかった。グレリンの臨床応用を考える上で示唆に富む成績であるが、動物種による違いなのか、胃切除後の時間経過に依存するかなど、今後の検討が必要である。

GH は GH 分泌不全性低身長児の治療に広く用いられているが、最終身長は必ずしも満足できるものではない。そのため、低身長思春期発来児において性腺抑制療法を併用することで最終身長を改善させる試みが行なわれている。治療中の簡便な指標については全く不明である。佐藤、田中らは、リュ-プレリンによる治療を受けている低身長思春期発来男児と女児、中枢性思春期早発症女児を対象に、治療開始時からの骨年齢相当身長 SD スコアの増加度を最終身長改善の指標として、治療開始 3 年目まで、LH 値、FSH 値、骨年齢、薬剤投与量との相関を検討した。治療開始後 1, 2 年目の骨年齢相当身長 SD スコアの増加度は、骨年齢の増加度と歴年齢の増加度の比率と有意な負の相関を示した。3 年目は男児のみ同様の相関を示した。しかし、昼間の LH 基礎値、FSH 基礎値、骨年齢、薬剤投与量との相関はみられなかった。最終身長改善には、治療開始時から高用量の GnRH 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であると考えられた。今後更に、夜間尿中 LH や FSH 値を含めた簡便な指標を検討する必要がある。

GH 過剰症における腫瘍について、大腸ポリープの発生率は有意に高い。大腸癌についても同様の報告があるが、他の悪性腫瘍については一定の見解がない。そこで、福田、肥塚らは、東京女子医科大学内科において通院歴のある活動性先端巨大症患者 150 例を対象に腫瘍性疾患の合併について病歴から調査を行った。その結果、良性腫瘍の合併頻度は、多結節性甲状腺腫 57%、大腸ポリープ 41%、胃ポリープ 18%、胆嚢ポリープ 14%であった。悪性腫瘍では、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 例を認めた。110 例の先端巨大症において、わが国のガン統計白書に