

経と診断された症例に対するGnRH試験(図5) スパノク-S LH,FSHの測定値より中枢性第一度無月経と診断された症例は7例であり、そのうち3例は前述の基準から変異LH症例であった。この変異症例3例と正常LHの1例にGnRH試験を行った結果、変異LH症例中2例はLHの過剰反応を認めPCOSか疑われた。この2例はアーキテクト LH、ケンタウルス LHの測定値ではGnRH負荷前値からLHは高値でPCOSと診断が可能であった。

6)測定系間の測定値の相関(PRL)(図6) 各測定系間の相関係数は0.96~0.99、測定値は回帰直線の傾きより、アーキテクト PRLはスパノク-S PRLの1.92倍、ケンタウルス PRLはスパノク-Sの1.64倍であり、測定値の差は大きかった。

7)正常月経周期婦人における測定値(図7) 月経周期内の測定値の推移は、各測定系で同様であった。

8)妊娠時期別の測定値(図8) いずれの測定系でもLH、FSHは妊娠初期より低値でhCGとの交叉は無いと考えられた。PRLは妊娠の初期から後期にかけて高値であった。

9)各種疾患患者における測定値(図9) 各疾患の測定値はいずれの測定系でも従来の報告<sup>4~7)</sup>と同様の傾向を示していた。PCOSについては、スパノク-Sに比べてアーキテクトおよびケンタウルスでは、LHとFSHの乖離が大きかった。

#### D. 考察

現在、LH、FSH、PRLの測定系は従来汎用されていたRIA法からnonRIA法へと移行しつつある。今回検討した測定系はいずれも本邦で現在汎用されているもので、基礎検討では良好な結果を得ている<sup>4~12)</sup>。スパノク-SはIRMA法、アーキテクトおよびケンタウルスはCLIA法(nonRIA法)による測定系である。使用されている標準品は、一部で異なるため、各

測定系間の測定値の比較が困難な場合があると予想された。そこで本研究では各測定系間の測定値の相関関係、標準値などから臨床上の問題点を検討した。

日本人女性の約12%に存在するとされる<sup>3)</sup>変異LH症例は、スパノク-S LHとアーキテクト LHの測定値の比が0.5未満のものとして検出することか可能であった。この変異LH症例はスパノク-S LHとケンタウルス LHを用いて判定することもできるか、明確に区別することはできなかった。またケンタウルス LHとアーキテクト LHとの相関図で、変異LH症例の回帰直線が正常LH症例の回帰直線と異なることから、ケンタウルス LHは変異LHを完全には検出できていないと考えられる。アーキテクト LHか変異LH症例におけるLHの測定値を最も正確に検出できる方法であると思われる。

各測定系間の測定値の相関はLH、FSH、PRLのいずれにおいても高かった。測定値はLH、FSH単独では3つの測定系で比較的近い値とであったか、LHとFSHの比(LH/FSH比)をとった場合、スパノク-Sと他の測定系とで大きな差となることかわかった。表2は日本産婦人科学会のPCOSの診断基準<sup>13)</sup>を示しているが、LHの単独高値か必須項目のひとつとして重視されている。このLH単独高値の判定基準は、従来よりスパノク-Sを用いた場合にはLH/FSH比>1.0とされてきた。今回の結果から、この基準はアーキテクトではLH/FSH比>1.25、ケンタウルスではLH/FSH比>1.4と考えられ、これらの測定系を使用する場合には、PCOSの診断に留意する必要があると考えられた。PRLの測定値に関しては、スパノク-S PRLに比較してアーキテクト PRLでは1.92倍、ケンタウルス PRLでは1.64倍と差が大きかった。従来高PRL血症の診断基準としてスパノク-S PRLの測定値で15以上か用いられてきたが、これを

それぞれにあてはめるとアーキテクト PRL  
では29.7以上、ケンタウルス PRLでは23.8以  
上となり、高PRL血症の診断の際に注意が必  
要であると考えられた。

今回の検討では、排卵症患者のうちPCOSで、  
かつ変異LHの症例をスパノク-Sで測定した場合、  
LH高値の基準に合致せず、中枢性第一度無月  
経と誤って診断してしまう可能性が示唆された。  
臨床的にPCOSが疑われるかスパノク-S-LHの測  
定値が高くない場合には、GnRH試験を行い、  
PCOSパターンであることや、他の測定系によ  
る測定を追加して診断する必要があると思わ  
れる。

## E 結論

LH、FSH、PRLを測定する場合は、使用し  
ている測定系の標準値について把握すること  
が重要であり、さらに婦人科領域においては  
特にPCOSと高PRL血症の診断に留意する必要  
がある。また各疾患の診断基準も測定系に応  
じたものや、各測定系で共通に使用すること  
が可能なものに変更する必要性が示唆され、  
特に、多嚢胞性卵巣症候群診断のLH単独高値  
の判定基準としては、スパノク-SではLH/FSH  
比>1、アーキテクトではLH/FSH比>1.25、ケ  
ンタウルスではLH/FSH比>1.37が適していると  
考えられる。

## F 文献

- 1) Takahashi K, Ozaki T, Okada M, et al  
Increased prevalence of luteinizing hormone  $\beta$ -  
subunit variant in patient with premature ovarian  
failure *Fertile Steril* 71 96-101, 1999
- 2) Takahashi K, Ozaki T, Kanasaki H, et al  
Successful Pregnancy in a Woman with ovarian  
Failure Associated with Mutation in the  $\beta$ -Subunit  
of Luteinizing Hormone *Horm Res* 55 258-

263, 2001

- 3) Nilsson C, Pettersson K, Millar RP, Coerver KA,  
et al Worldwide frequency of a common genetic  
variant of luteinizing hormone an international  
collaborative research International Collaborative  
Research Group *Fertil Steril* 67 998-1004, 1997
- 4) 安井敏之, 苛原 稔, 漆川敬治ほか 下垂体  
ゴナトトロピン標準品を用いたLH, FSH-IRMA  
系の基礎的, 臨床的検討 青野敏博編, 35-46,  
LH FSH測定法の進歩, LH FSH研究会, 東京,  
1988
- 5) 安井敏之, 苛原 稔, 松崎利也ほか, WHO標準  
品を用いたPRL-IRA系の基礎的, 臨床的検討  
青野敏博編, 26-34, プロラクチン測定法の進歩  
PRL研究会, 東京, 1989
- 6) 苛原 稔, 安井敏之, 東敬二郎ほか 下垂体  
ゴナトトロピン標準品を用いたLHおよびFSH  
のImmunoradiometric測定法(スパノク-S LH, ス  
パノク-S FSH)の基礎的検討 ホルモンと臨床  
36 1223-1230, 1988
- 7) 青野敏博, 能本悦明, 佐々木康人ほか WHO  
標準品を用いた血中プロラクチンの  
Immunoradiometric測定法(スパノク-Sプロラク  
チンキット)の多施設における基礎的および臨  
床的検討 ホルモンと臨床 37 87-101, 1989
- 8) 三浦信彦, 今泉香織, 酒井園江ほか  
ARCHITECT i2000 Systemを用いた婦人科領域  
ホルモン基準値の設定 *JJCLA* 25(3) 213-215,  
2000
- 9) 皆方良介, 佐藤良平, 寺田真澄ほか  
ARCHITECTアナライザーi2000(DAINABOT社)  
による血中E2, LH, FSH, プロゲステロン, プロ  
ラクチン測定の検討 臨床検査機器 試案  
22(5) 429-438, 1999
- 10) 梅津美枝, 北野充繪, 山崎ゆう子ほか 全自  
動測定装置ARCHITECTによるホルモン測定と  
その他の方法による比較について ホルモンと

臨床 47(12) 87-94, 1999

11) 岸野好純, 森嶋祥之, 秋山利行ほか ACS 180によるLH, FSHおよびPRL測定に関する基礎的検討 ホルモンと臨床 44(3) 89-96, 1996

12) 中村 悟, 三浦明子, 金野隆雄ほか 全自動科学発光免疫測定装置「ケミルミACS Centaur(ケンタウルス)」によるLH, FSH, PRL, E2, P4, testosterone測定の基礎的検討とその評価 医学と薬学 40(3) 541-545, 1998

13) 杉本 修, 青野敏博他 本邦婦人における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の設定に関する小委員会検討結果報告 日産婦誌, 45 1359, 1993

	スパック S (第一ラジオアイソトープ研究所)	アーキテクト (アボントジャパン株式会社)	ケンタウルス (イエルメディカル株式会社)
	IRMA法 (immunoradiometric assay)	CLIA法 (chemiluminescence immunoassay)	
LH	1st IRP-LH 68/40	2nd IS-LH 80/552	2nd IRP-LH 80/552
FSH	2nd IRP-FSH 78/549	2nd IS-FSH 78/549	2nd IS-FSH 94/632
PRL	1st IRP-PRL 75/504	3rd IS-PRL 84/500	3rd IRP-PRL 84/500

表1 測定方法、標準品

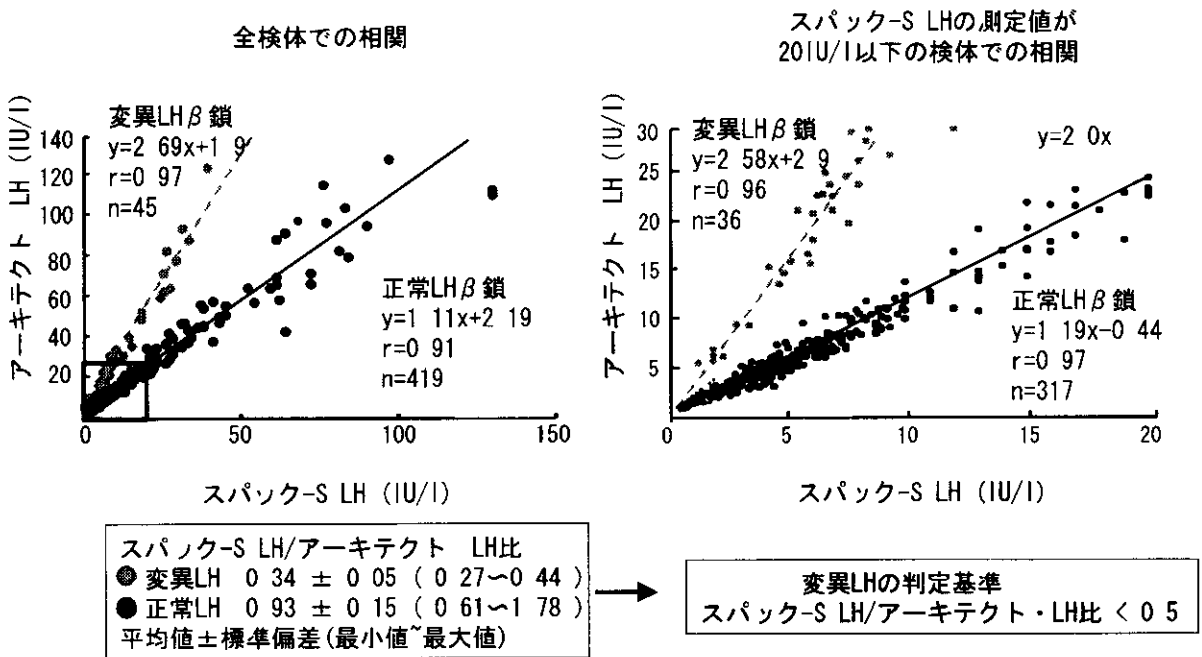
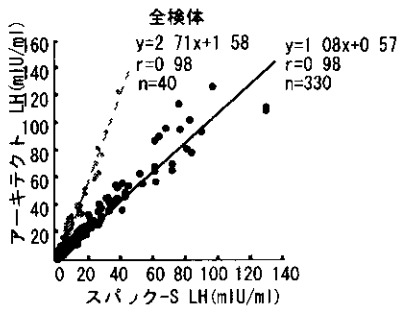
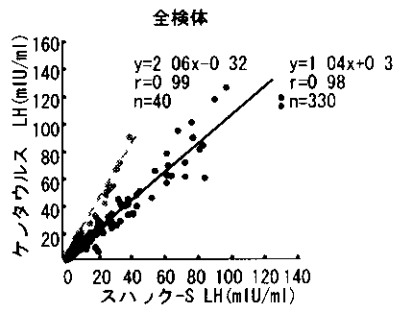


図1 変異LHの判定

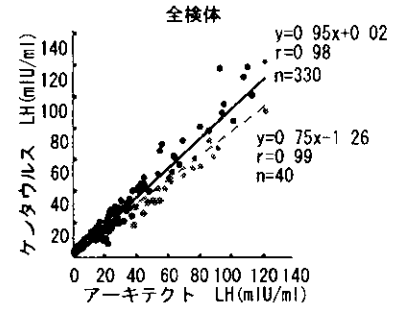
スパノク-S LHvsアーキテクト LH



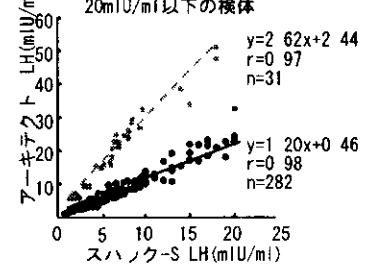
スパノク-S LHvsケンタウルス・LH



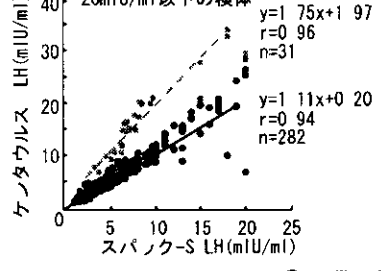
アーキテクト LHvsケンタウルス・LH



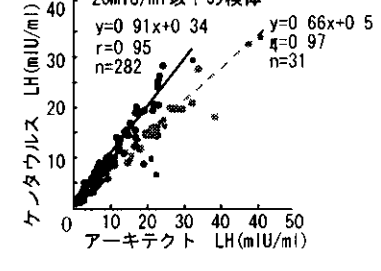
スパノク-S LHの測定値が20mIU/ml以下の検体



スパノク-S LHの測定値が20mIU/ml以下の検体



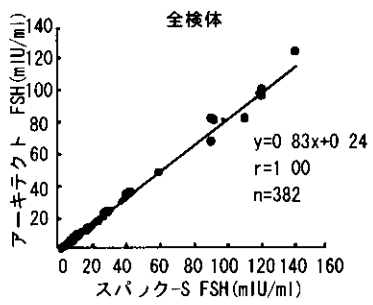
スパノク-S LHの測定値が20mIU/ml以下の検体



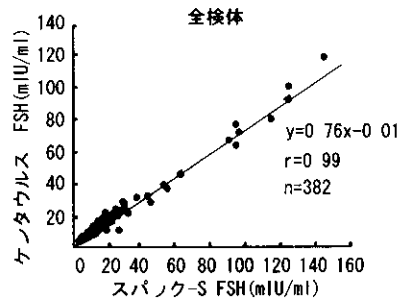
● 正常LH症例  
 ● 変異LH症例(スパノク-S LH/アーキテクト LH < 0.5)

図2 測定系間の測定値の相関(LH)

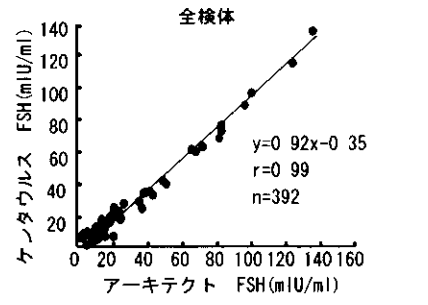
スパノク-S FSHvsアーキテクト・FSH



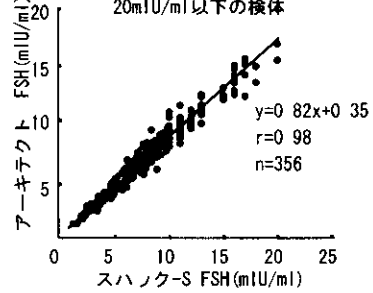
スパノク-S FSHvsケンタウルス・FSH



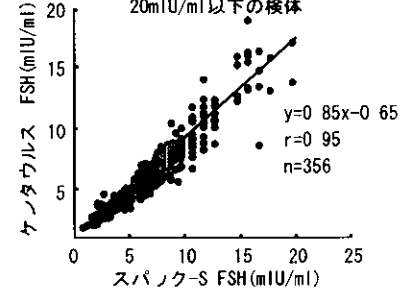
アーキテクト・FSHvsケンタウルス FSH



スパノク-Sの測定値が20mIU/ml以下の検体



スパノク-Sの測定値が20mIU/ml以下の検体



スパノク-Sの測定値が20mIU/ml以下の検体

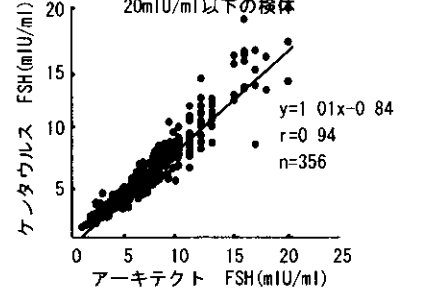


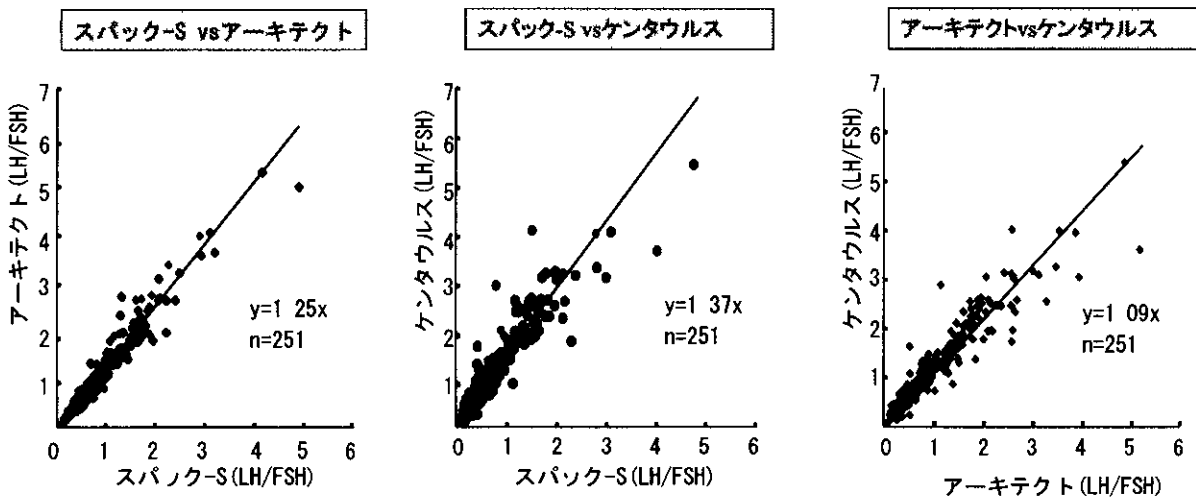
図3 測定系間の測定値の相関(FSH)

表2 多嚢胞性卵巣症候群の診断基準

多嚢胞性卵巣症候群の診断基準  
(日本産科婦人科学会生殖内分必委員会 1993)

- I 臨床症状
- 1 月経異常(無月経 稀発月経 無排卵周期症など)
  - 2 男性化(多毛 にきび 低声音 陰核肥大)
  - 3 肥満
  - 4 不妊
- II 内分必検査所見
- 1 LHの基礎分必値高値 FSHは正常範囲
  - 2 LHRH負荷試験に対し LHIは過剰反応、FSHIはほぼ正常反応
  - 3 エストロン/エストランオール比の高値
  - 4 血中テストステロンまたは血中アンドロステノンの高値
- III 卵巣の所見
- 1 超音波検査で多数の卵胞の嚢胞状変化が認められる
  - 2 内診及び超音波検査にて卵巣の腫大が認められる
  - 3 開腹または腹腔鏡で卵巣の白質の肥厚や表面隆起が認められる
  - 4 組織検査で内茨膜細胞層の肥厚 増殖及び間質細胞の増生が認められる

注) 以上各項目のうち○印を付けた項目を必須項目として それらすべてを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする。その他の項目は参考項目として 必須項目の他に参考項目をすべて満たす場合は典型例とする。



スパック-Sの LH/FSH比 1 は  $\Rightarrow$  アーキテクトでは1.25  
ケンタウルスでは1.37 に相当する

(スパック-S LHの測定値が20mIU/ml以下の検体、変異LH症例を除く)

図4 各測定系間のLH/FSHの検討

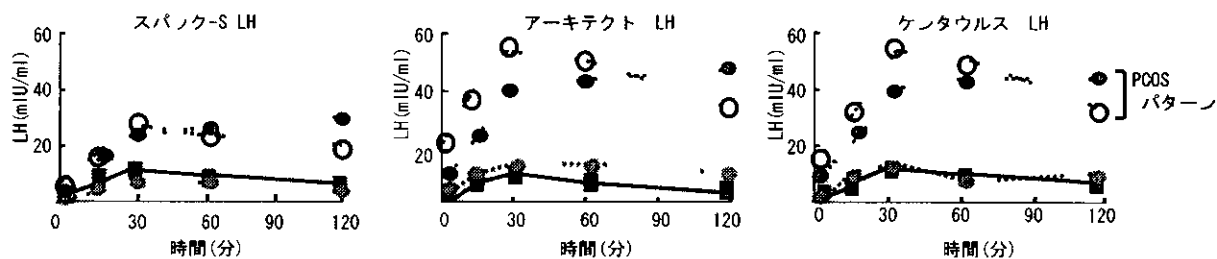
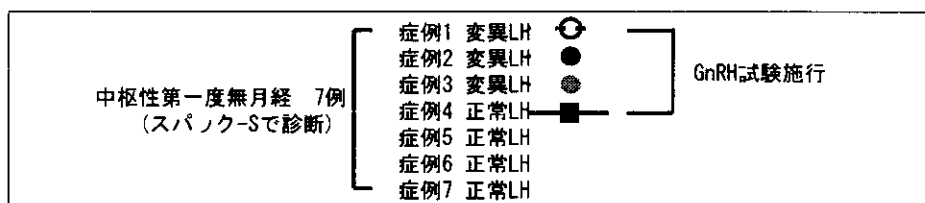


図5 スパノク-S LH,FSHで中枢性第一度無月経と診断した症例に対するGnRH試験

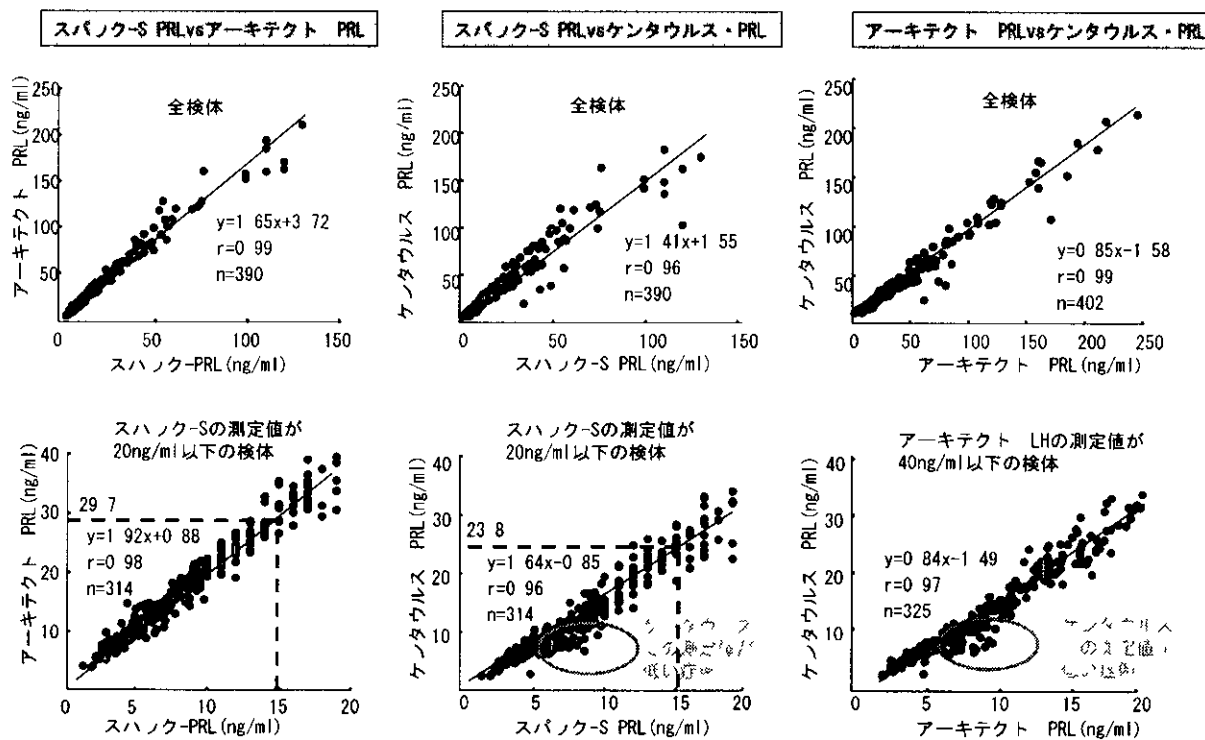


図6 測定系間の測定値の相関(PRL)

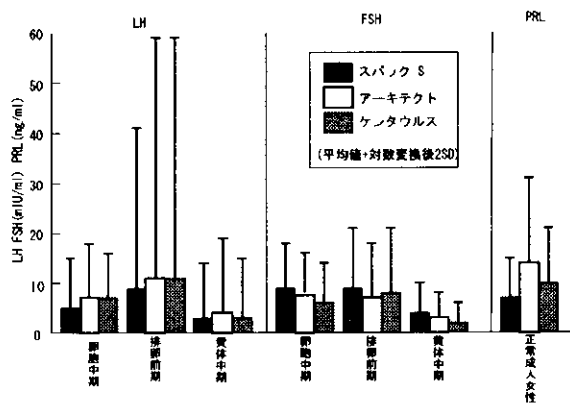


図7 正常月経周期婦人における測定値

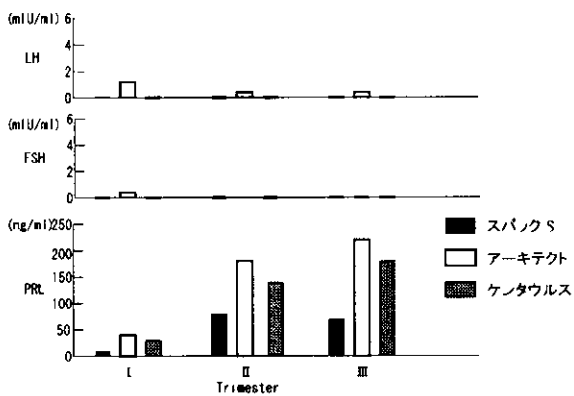


図8 妊娠時期別の測定値

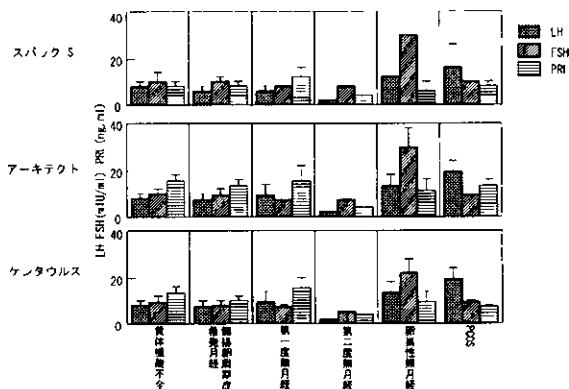


図9 各種疾患患者における測定値(標準値+SE)

## 炎症性疾患に伴うSIADHの発症機序におけるサイトカインの役割 に関する研究 —LIFがバゾプレシン分泌に与える影響—

分担研究者 大磯ユタカ 名古屋大学大学院研究科代謝病態内科学教授  
村瀬孝司 名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野助教授

**研究要旨** 肺炎等の炎症性疾患に伴うSIADHの発症は広く知られており、その機序として炎症部位より産生されるサイトカインの役割が重要と考えられている。白血球抑制因子(LIF)はIL-6 familyに属するサイトカインであり、各種炎症性疾患で血中濃度の上昇が報告されている。今回我々は、ラットを用いLIFがバゾプレシン分泌に与える影響を検討した。LIFの脳室内投与により、投与後5分から60分まで血漿バゾプレシンの有意な上昇が認められた。LIF投与により血漿浸透圧、循環血漿量及び血圧に有意な変化はみられなかった。LIFの中枢投与がバゾプレシン分泌を促進したことから、炎症性疾患に伴うSIADHの発症機序におけるLIFの関与の可能性が示唆され、今後のSIADHの病態解明および治療開発への糸口となるものと考えられた。

### A 研究目的

低ナトリウム血症で発見されるsyndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) は潜在的なものを含めるとその発生頻度は決して少ないものではない。低ナトリウム血症自体はSIADHの他にも低張性脱水など多様な原因により発生するか、臨床的に経験される低ナトリウム血症の発現頻度は、入院患者における検討では130 mEq/L以下を示すものか全入院患者の25~49%前後とする報告が多い。高齢者においてはその発現頻度はさらに高く入院患者では10%を越えるという成績が多く、すべての低ナトリウム血症の中でSIADHと考えられる症例の割合は、海外の報告では50%を越えるものもありSIADHはそれほとまれの疾患ではないと考えられる。

SIADHの原因疾患は多様な範囲にわたるか、肺炎、髄膜炎などの炎症性疾患に伴うSIADHの発症はこれまでも多数の報告が知られており、その機序として炎症部位において産生される種々のサイトカインの役割が重要と考えられている。

従来、インターロイキン(IL-6) 腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ が視床下部下垂体後葉系ホルモンであるバゾプレシンの分泌刺激作用を有することか報告されているか(1, 2)、その他のサイトカインの役割の詳細は未だ明らかではない。白血球抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)は骨髄性白血球細胞の増殖抑制因子として同定されたIL-6 familyに属する多機能サイトカインである(3)。LIFは各種の炎症性疾患においてその血中濃度が上昇することか報告されており、さらに敗血症時においてACTH分泌に関与するなど内分泌系における役割も想定されている(4)。今回われわれは炎症性疾患に伴うSIADHの病態解明を目的とし、ラットを用いてLIFがバゾプレシン分泌に与える影響について以下の検討を行った。

### B 研究方法

雄性Sprague-Dawleyラット(250-300g)を用い、右側脳室内に実験2日以上前にあらかじめ留置したステンレスカニューレを通して無麻酔無



拘束下にLIFを中枢投与した後、断頭採血して血漿ハゾプレシンをradioimmunoassayで測定した。血漿浸透圧の指標として血漿ナトリウムを、循環血漿量の指標として血漿総蛋白を測定した。また、あらかじめ右頸動脈内にカニューレを留置し、LIF脳室内投与後の動脈血圧を無麻酔無拘束下で直接測定し、平均動脈血圧を算出した。さらに、LIFの末梢投与のハゾプレシン分泌に対する影響を検討するために、あらかじめ右内頸静脈内に留置したカニューレを通してLIFを静脈内投与した後、断頭採血して血漿ハゾプレシンを同様の方法で測定した。

### C 研究結果

LIF (10  $\mu$ g/rat)の脳室内投与により投与後5分から60分まで血漿ハゾプレシン濃度の有意な上昇が認められた ( $p < 0.05$ , 図1)。投与20分後には頂値 (231  $\pm$  033 pg/ml) に達し、controlの099  $\pm$  018 pg/mlに比へ2倍以上に上昇した。LIFの上昇は投与5分後から既に見られ、10分後からは60分までの長時間にわたって上昇を維持した。LIFの脳室内投与により同時に測定した血漿ナトリウム及び血漿総蛋白にはいずれも有意な変化は認められなかった(表1)。LIF (0.01 - 10  $\mu$ g/rat)の脳室内投与は、最大効果に達する投与後20分において、用量依存性に有意にハゾプレシンの分泌を促進した ( $p < 0.05$ , 図2)。0.1  $\mu$ g/ratの投与により有意の上昇を認め、さらに10  $\mu$ g/ratの投与では220  $\pm$  021 pg/mlとなったが、controlでは109  $\pm$  008 pg/mlであった。LIF (10  $\mu$ g/rat)の側脳室内投与は平均動脈血圧に変化を及ぼさなかった(表2)。一方、LIF (1 - 3  $\mu$ g/rat)の末梢投与効果を検討する目的で行った静脈内投与によっては血漿ハゾプレシン濃度には有意な変化がみられなかった(図3)。

### D 考察

今回の研究の結果、LIFの中枢投与が意識下ラットにおいてハゾプレシン分泌を刺激することか明らかになった。その作用はきわめて迅速であり、しかも一般に見られるハゾプレシン分泌刺激因子に対する反応に比へ持続性であった。生理学的に最も基本となるハゾプレシン分泌刺激として、血漿浸透圧の上昇、循環血液量の減少、血圧低下などの要因が知られているか、LIF中枢投与によって、血漿浸透圧の指標となる血漿ナトリウムおよび循環血漿量の指標となる総蛋白のいずれもか変化せず、平均動脈血圧も変化しなかったことから、LIFのハゾプレシン分泌促進作用は血行動態や血漿浸透圧の変化による二次的なものではないものと考えられた。今回の実験結果からはLIFの作用部位を示す明らかな証拠はないか、LIF受容体が視床下部のハゾプレシン産生核である室傍核に存在することか報告されており(5)、LIFが視床下部のハゾプレシン産生ニューロンに作用してその分泌を刺激する可能性が強く示唆された。一方、LIFの末梢投与はハゾプレシン分泌に有意な変化をもたらさなかった。肺炎等の炎症疾患で末梢で産生されたLIFかどのような機序を介してハゾプレシン分泌を亢進させるかについては興味深い。今回の成績からはLIFが下垂体後葉へ直接作用してハゾプレシン分泌を刺激する可能性は少ないと推察されるか、一方で今回の実験で使用したLIF末梢投与用量が過小であった可能性も否定できず、結論付けるにはさらに詳細な検討が必要と考えられた。

肺疾患にはSIADHの原因疾患となるものが多いことは古くから報告されている。最も典型的なものはハゾプレシン産生肺癌であるか、それ以外の多くの肺疾患によってもSIADHが発生することが知られている。その病態生理学的要因にはいくつかのメカニズムが関与する。

肺の病変による心臓への血液還流量の減少や圧容調節系の求心路である迷走神経の機能異常のために圧容レセプター系を介してハノブレンン分泌の調節が障害されたり、また低酸素状態によってもハノブレンンの分泌が刺激される。報告されている原因疾患としては肺の腫瘍、結核、肺炎、喘息、気胸など多岐にわたる。その中で肺炎、髄膜炎、肺結核にともなって発現するSIADHに関しては、IL-6などのサイトカインかその発症機序において重要と考えられている。LIFも炎症性サイトカインであり、LIFおよびLIF受容体は炎症性疾患の際に各種臓器でその発現が増加し、血中濃度も上昇することか報告されている(3)。従って、今回の検討の結果が示すようにLIFがハノブレンン分泌作用を有したことから、炎症性疾患に伴うSIADHの発症機序におけるLIFの関与の可能性が示唆され、LIFの病態生理的役割の重要性がはしめて明らかとなった。一方、LIFはACTH分泌を刺激することか報告されており、それはFとして下垂体前葉細胞に対する直接作用と考えられているか(4)、ハノブレンンもCRHと同様に強力なACTH分泌刺激作用を有することかよく知られており、LIFのACTH分泌刺激作用の一部かLIFによるハノブレンン分泌増加を介したものである可能性も推測され、今後詳細を明らかとしていく必要があるものと考えられた。

## E 結論

炎症性サイトカインであるLIFの側脳室内中枢投与によりハノブレンン分泌に対する用量反応性をともなう促進的作用か今回はしめて明らかとなった。この作用は血漿浸透圧、循環血漿量あるいは血圧の変化を介した二次的なものではことが示された。以上の結果から炎症性疾患に伴うSIADHの発症機序における

LIFの関与の可能性が強く示唆され、肺疾患等においてSIADHが頻発する事実からも、今後さらに解明を進めSIADHの病態解析および治療開発への糸口となるものと考えられた。

## F 参考文献

- 1 Gionis, D, Ilias, I, Moustaki, M, Mantzos, E, Papadatos, I, Koutras, D A, and Mastorakos, G 2003 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and interleukin-6 activity in children with head trauma and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone *J Pediatr Endocrinol Metab* 16 49-54
- 2 Murakami, T, Matoba, H, Kuga, Y, Ozawa S, Kubota, K, and Yoshida, S 1998 Hyponatremia in a patient with chronic inflammatory disease *Intern Med* 37 792-795
- 3 Auernhammer, C J, and Melmed, S 2000 Leukemia-inhibitory factor-neuroimmune modulator of endocrine function *Endocr Rev* 21 313-345
- 4 Chesnokova, V, and Melmed, S 2002 Minireview Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules *Endocrinology* 143 1571-1574
- 5 Yamakuni, H, Minami, M, and Satoh, M 1996 Localization of mRNA for leukemia inhibitory factor receptor in the adult rat brain *J Neuroimmunol* 70 45-53

表1 LIF脳室内投与後の血漿Na<sup>+</sup>とTP濃度

Plasma Na <sup>+</sup> (mEq/l)		
	control	LIF (1.0 μg/rat)
0 min	141.8 ± 0.6	142.3 ± 0.6
10 min	141.6 ± 1.1	141.7 ± 0.9
20 min	140.7 ± 0.8	141.8 ± 0.5
30 min	142.0 ± 0.8	142.3 ± 0.7

Plasma TP (g/dl)		
	control	LIF (1.0 μg/rat)
0 min	6.30 ± 0.21	6.40 ± 0.04
10 min	6.20 ± 0.10	6.20 ± 0.11
20 min	6.21 ± 0.06	6.15 ± 0.09
30 min	6.30 ± 0.11	6.23 ± 0.13

表2 LIF(1.0 μg)脳室内投与後の平均動脈血圧

Mean arterial blood pressure (mmHg)					
	Time after LIF icv (min)				
	0	5	10	20	30
control	97.1 ± 1.1	95.5 ± 1.2	95.6 ± 1.2	97.9 ± 2.0	96.5 ± 2.6
LIF	97.8 ± 1.3	98.8 ± 1.5	99.6 ± 2.3	100.0 ± 2.7	99.5 ± 1.3

図1 LIF脳室内投与後の血漿AVP濃度の時間変化

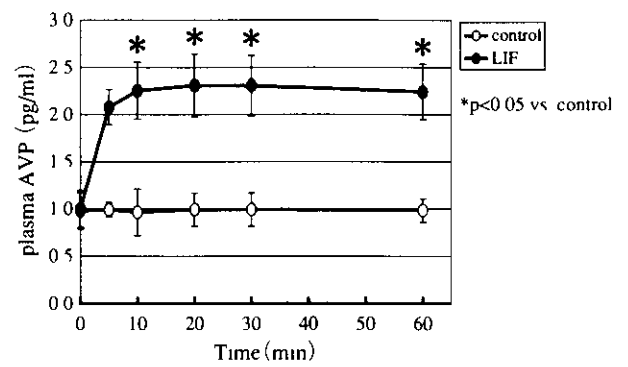


図2 各種用量LIF脳室内投与後の血漿AVP濃度

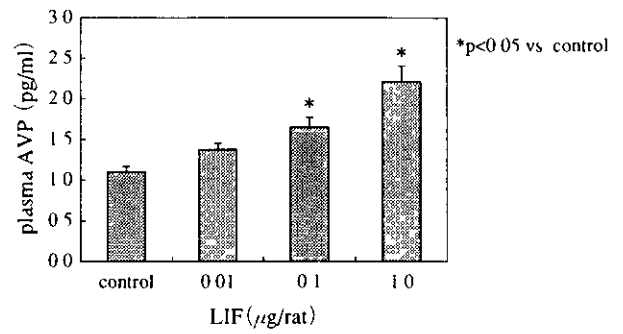
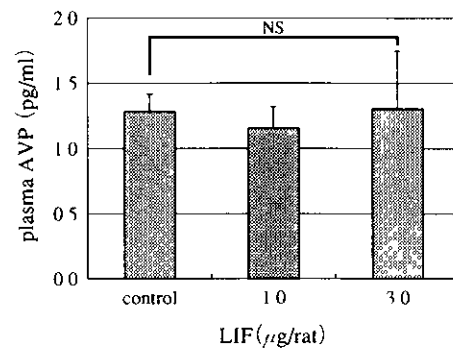


図3 LIF静脈内投与後の血漿AVP濃度



## 本邦における先端巨大症のheel pad thicknessの再評価

分担研究者 寺本 明 日本医科大学脳神経外科主任教授  
田原 重志 日本医科大学脳神経外科  
大山 健一 日本医科大学脳神経外科  
山王 直子 日本医科大学脳神経外科

**研究要旨** 先端巨大症に対するheel pad thickness(HPT)は22mm以上という欧米の基準が採用されているか、本邦における基準値は不明である。今回、当院で経験した先端巨大症患者のHPTの再評価を行った。当院で治療した先端巨大症患者のうちHPTを測定しえた症例は112例(男性39例、女性73例)で、平均年齢は45.8±14.6(男性41.6±14.6、女性48.4±14.3)であった。実際の測定は、Kho KM(Br J Radiol, 1970)らの方法に従った。HPTの平均値は25.3±3.3mm(男性25.7±3.1mm、女性25.0±3.4mm)で、基準値を下回ったものが男性15.4%、女性15.1%に見られた。本邦の疫学調査(H5年)では基準値を下回ったものは約50%であったか、今回は欧米の基準を満たす例が多かった。来年度はさらに詳細な検討を加え、本邦におけるHPTの基準値を確立したい。

### A 研究目的

本邦における先端巨大症の診断の手引きには1)手足の容積の増大、2)先端巨大症様顔貌、3)巨大舌という3つの正症候が含まれている。その中でも手足の容積増大は、先端巨大症患者のほとんども認められ、それを定量的に明確なものとしたheel pad thickness(HPT、足底軟部組織の厚み)の測定は先端巨大症の補助的診断法として位置づけられている。この診断の手引きには、検査所見の項目にHPTが22mm以上と明記されているか、この基準は欧米人のものとされており、その診断の目安を日本人にそのまま用いることかてきるのは不明であり、議論の多いところである。今回、本邦における先端巨大症のHPTの基準値を確立するために、本年度は当施設で経験した先端巨大症患者のHPTをretrospectiveに再評価した。

### B 研究方法

#### 1)対象症例

当教室で1995年度より現在まで経験した先端巨大症患者のうち、HPTの測定が可能であった患者112例を対象にした。これらの症例は、先端巨大症の診断の手引き(2003年、厚生労働省間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成14年度総括 分担研究報告書)により診断された症例である(GHおよびIGF-1の測定にはそれぞれ東ノー、および第一のキットを使用した)。そして、全例当施設で手術を施行され、病理学的、免疫組織学的にもGH産生下垂体腺腫が確認されている。患者の内訳であるか、男性39例、女性73例であり、平均年齢は男性41.6±14.6、女性48.4±14.3(M±SD)であった。また、準備的なデータであるか、当科で治療した、臨床的非機能性下垂体腺腫28例(男性15例、女性13例)についても同様の検討を行った。これらの患者はすべて、HPTに影響のある合併症を認めず、また年齢・性別にマッチしたIGF-1値も正常範囲内であった症例で、検査施行時にはすべての患者に同意を得ている。

## 2) 撮影および測定方法

HPTの測定にはKho KMらの方法に従った(Kho KM, et al Br J Radiol 43 119-125, 1970)。すなわち、測定部位の皮膚のしわや歪みを避けるために、患者を椅子に乗せて座らせ、足関節と膝を垂直にして、足の先端を発泡スチロールの上に乗せ、踵を浮かせた状態で側面撮影を行った。実際の測定方法は、踵骨上部の前端(図1, 点a)と後端(図1, 点b)を結んだ線を引き(図1, A)、その線に平行で踵骨の下縁(図1, 点c)を通過する線を作成する(図1, A')。最後に点cから直線Aに垂直な線を降ろし、点cと皮膚の間を実際の測定値(X)として採用した。HPTは左右それぞれ0.5mm単位で測定し、左右の平均値を患者のHPTとした。

## C 研究結果

### 1) 先端巨大症患者のHPT

当教室にて経験した先端巨大症患者のHPTを検討したところ、男性 $25.7 \pm 3.1$ 、女性 $25.0 \pm 3.4$ mm(mean  $\pm$  SD)であり男女間の大きな差異は認められなかった(表1)。また、性別ごとに最大値と最小値を検討したところ、男性では最大値30.8mm、最小値19.5mm、女性では最大値36.3mm、最小値15.8mmであった。一方、先端巨大症患者でHPTが22mm未満であった症例、すなわち偽陰性率につき、男女別に検討した(図2, 3)。これによると、男性の偽陰性率は6/39(15.4%)であり、また女性の偽陰性率は11/73(15.1%)、合計の偽陰性率は17/112(15.2%)であった。

### 2) 臨床的非機能性下垂体腺腫患者のHPT

当教室における臨床的非機能性下垂体腺腫患者のHPTを検討したところ、男性 $20.0 \pm 2.6$ 、女性 $20.4 \pm 1.3$ mm(mean  $\pm$  SD)であり、これに関

しても男女差は認めず、先端巨大症患者群と比較し、約5mm低い値であった。また、性別ごとの最大値と最小値については、男性では最大値27.3mm、最小値17.5mm、女性では最大値21.5mm、最小値18.3mmであった。さらに非機能性下垂体腺腫群でHPTが22mm以上の症例、すなわち偽陽性率につき検討したところ、男性例の20%に認められた。女性での偽陽性例はなく、合計10.7%の偽陽性率であった(表2)。

## D 考察

先端巨大症患者におけるHPTの肥厚は1964年のRadiology誌にSteinbachとRussellらによって示された(Steinbach HL, et al Radiology 82 418-423, 1964)。この論文によると103名のcontrol groupと29名の先端巨大症患者のHPTを測定し、これを分析した結果、正常人の上限は男女とも21mmであったとしている。そして、このデータが現在の22mm以上という基準に関連していると思われる。その後、1960年代にこの測定値についての報告が散見されるか、Fieldsらは正常人の男性例の上限が27mmであったとしており(Fields ML, et al Am J Med Sci 254 528-533, 1967)、またLangfeldtは正常人の上限は23mmであり性別・年齢によって明らかな有意差は認められなかったとしている(Langfeldt B, et al Dan Med Bull 15 40-43, 1968)。一方、1967年PucketteらはSteinbachとRussellらの論文に反論している(Puckette SE Jr, et al Radiology 88 982-983, 1967)。彼らは、heel pad thicknessを人種別に測定したところ、黒人の方が白人よりも値が大きい傾向にあったとしている。そして、SteinbachとRussellらが示した上限21mmで線を引くと、白人で9%に、黒人でなんと40%が当てはまらなかったとし、先端巨大症に対するHPTの診断価値について疑問を投げかけている。しかし以上に述べた報

告は、当然のことながら先端巨大症の診断基準が現在よりも曖昧であり、またX線の撮像方法や、HPTの測定方法もまちまちであった。そこで1970年Khoらはこれらの点を改良したHPTの測定方法を示した(Kho KM, et al Br J Radiol 43 119-125, 1970)。前述の様に、今回我々もこの測定方法を採用しているか、この方法は従来のSteinbachとRussellらの報告と比較し、測定者間の誤差が平均0.74mmから0.27mmに減少したとしている。この測定法による結果では男性で23mm、女性で21.5mmを超える場合、先端巨大症のグループに分けられるとし、また測定値と体重とは正の相関があるか、年齢との相関は低かったとしている。

前述の様に、人種間でHPTが異なることが示唆されたか、黄色人種である本邦でのHPTの標準値は明らかにされていない。しかし、間脳下垂体機能障害調査研究班の平成5年度報告書に先端巨大症および下垂体性巨人症のHPTについての記載がある。これによると従来の22mmという診断基準に当てはめると、なんと男性で48.9%、女性で49.6%と約半数で先端巨大症の診断基準を下回っていた(表3)。しかし、今回我々の施設での独自の調査ではHPTの偽陰性率は男性で15.4%、女性で15.1%、合計で15.2%であり、欧米の基準を満たす症例が多かった。この原因として、全国調査では測定者がまちまちであり、測定方法も統一されていなかった可能性があるためではないかと推測された。一方、非機能性腺腫のHPTは先端巨大症のそれと比較し、約5mm程度少なく、今後、さらに症例を集積し、本邦におけるHPTの基準値を確立したいと考えている。

また、HPTと先端巨大症の治癒との関係についてであるか、これに対して、前述のKhoらの報告では、放射線治療によりGH値が前値の50%未満となった患者の中でHPTの減少が認め

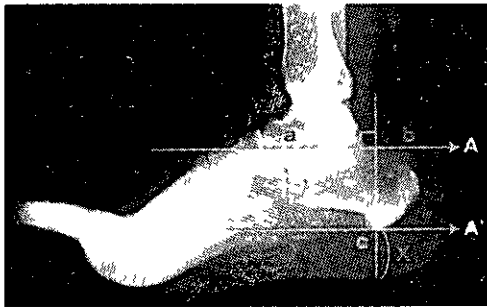
られた症例があったとしている。しかし、同じグループの後の検討で、先端巨大症患者25例を治療後5~20年と長期にフォローした結果、HPTは先端巨大症の治療指標にはならないとし(Macsweeney JE, et al Clin Radiol 42 348-350, 1990)、またPaiseyらも同様の結果を示している(Paisey R, et al Br J Radiol 57 561-564, 1984)。しかし、これらの結果についても、現在の最新の治療基準、すなわちコルチナコルチンに代って、長期にわたりフォローする必要があると思われ、今後の検討課題としたい。

また最近ではより低侵襲な測定方法としてエコーを使用した方法もあり(Rome K, et al Br J Radiol 71 1149-1152, 1998)、現在、この方法についても検討中である。

## E 結論

当教室におけるHPTの平均値は $25.3 \pm 3.3$ mm(男性 $25.7 \pm 3.1$ mm、女性 $25.0 \pm 3.4$ mm)で、欧米の基準である22mmを下回ったものが男性15.4%、女性15.1%に見られた。以上に示したように、22mm以上という基準値が出された背景には長い歴史があり、またこの測定値には、性別 人種 体重 年齢など多くのパラメータが関与している可能性がある。今後これらを踏まえ、本邦における独自の診断基準を作成したいと考えている。

図1, Heel pad thicknessの測定方法



a 踵骨前端 b 踵骨後端, c 踵骨下端 A abを結ぶ線  
A Aに平行でcを通過する線 X 測定値  
Kho KM et al Br J Radiol 43 119 1970

表1, 当教室におけるacromegalyのheel pad thickness

	No samples	Mean±SD (mm)	Max (mm)	Min (mm)
Male	39	25.7±3.1	30.8	19.5
Female	73	25.0±3.4	36.3	15.8
Total	112	25.3±3.3	36.3	19.0

表2, 当教室におけるclinically non-functioning pituitary adenoma患者のheel pad thickness

	No sample	Mean±SD (mm)	Max (mm)	Min (mm)	≥22mm (%)
Male	15	20.0±2.6	27.3	17.5	3/15 (20%)
Female	13	20.4±1.3	21.5	18.3	0/13 (0%)
Total	28	20.2±2.2	27.3	17.5	3/28 (10.7%)

図2, 当教室におけるacromegalyのheel pad thickness(男性例)

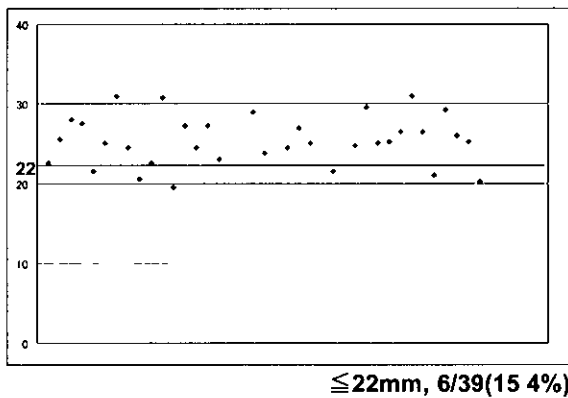
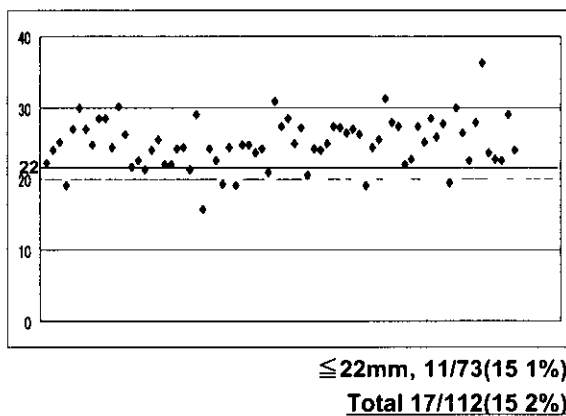


表3, 本邦における先端巨大症および下垂体性巨人症のheel pad thickness

	Acromegaly			Gigantism		
	Male (%)	Female (%)	Total (%)	Male (%)	Female (%)	Total (%)
≤21mm	192/392 (48.9)	210/423 (49.6)	402/815 (49.3)	13/23 (56.5)	4/7 (57.1)	17/30 (56.6)
≥22mm	200/392 (51.0)	213/423 (50.3)	413/815 (50.6)	10/23 (43.4)	3/7 (42.8)	13/30 (43.3)

厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成5年度報告より

図3, 当教室におけるacromegalyのheel pad thickness(女性例)



## 自己免疫性視床下部下垂体炎における下垂体で高発現する 新規遺伝子 Pi-a に対する自己抗体の検討

分担研究者	巽 圭大	大阪大学 大学院医学系研究科	講師
研究協力者	田中 進	大阪大学 大学院医学系研究科	
	網野 信行	大阪大学 大学院医学系研究科	
	村上 宜男	島根医科大学	内科学第一
	加藤 譲	島根医科大学	内科学第一
	高尾 俊弘	高知医科大学	内科学第二
	橋本 浩三	高知医科大学	内科学第二

**研究要旨：**自己免疫性視床下部下垂体炎(LH)の非侵襲的な診断法を開発するためBodyMap法により下垂体で高発現することか示された新規遺伝子Pi-aを新たな候補抗原とした自己抗体の診断的価値を検討した。対象症例は、LH14例、ACTH単独欠損症10例、TSH単独欠損症4例、Sheehan症候群3例。Pi-aに対する抗体価を、cDNAを用いたランオリカント法により検討した。抗Pi-a抗体価陽性例は、自己免疫性視床下部下垂体炎14例中5例(35%)、ACTH単独欠損症10例中4例、TSH単独欠損症4例中1例で、これまで検討された抗原の中では陽性率が高く、Pi-aが自己免疫性視床下部下垂体炎の補助診断の一助になりうることを示唆された。

### A 研究目的

自己免疫性視床下部下垂体炎の確定診断には下垂体生検による病理診断が必要である。患者の血清中に存在するであろう診断的価値の高い下垂体特異的な自己抗原を得ることを一つの目的として、我々はこれまでBodyMap法により下垂体に特異的に発現する2つの新規遺伝子産物、PGSF(pituitary gland specific factor)1aとPGSF2を同定し、これらと既知のホルモンプロセシング酵素と関連蛋白(PC1/3,PC2,CPE,7B2)に対する自己抗体をランオリカント法を用いて検討し、抗体価と陽性率は高くはないものの自己免疫性視床下部下垂体炎の補助診断に役立つ可能性があることを示してきた。

今回はBodyMap法により下垂体で高発現することか示された新規遺伝子Pi-aを新たな候補

抗原として、自己免疫性視床下部下垂体炎と関連疾患の患者の血清でランオリカント法を用いて抗体価を測定し、診断的価値を検討した。Pi-aは、BodyMapデータベースで下垂体と胃に特異的に高発現する1,013 アミノ酸をコードする既知のトメインを特に認めない遺伝子でマウスと線虫にorthologがある(マウスと91%,線虫と29%アミノ酸が一致)ので、重要な機能を担うと推定される。

### B 研究方法

#### 1 候補抗原

下垂体と他の腺組織で比較的高発現している新規遺伝子Pi-aに対する自己抗体を自己免疫性下垂体炎と関連疾患で検討した。

#### 2 対象症例

1) 自己免疫性視床下部下垂体炎



リンパ球性下垂体前葉炎 4例

リンパ球性漏斗下垂体後葉炎 10例

2) 他の下垂体ホルモン欠損症

ACTH単独欠損症 10例

TSH単独欠損症 4例

Sheehan症候群 3例

3 ラシオリガント法

ラシオリガント、即ち、標識抗原を作製するために、下垂体特異的遺伝子のcDNAをin vitroの転写翻訳系用のvectorに組み込み、試験管内でreticulocyte lysateを用いたin vitroの転写翻訳システムにより<sup>35</sup>S-Met標識した抗原を作製し、カラム精製した。作製した標識抗原を血清中の自己抗体と一晩反応して抗体と標識抗原の複合体を生成した。血清中の抗体をProtein G Sepharoseに結合させ、96-well filtration systemを用いて結合していないfreeの標識抗原を洗浄し、標識抗原-特異抗体-protein G sepharose複合体をβ counterで計測した。標準陽性対象となる特異抗体か無いので健常人プール血清に対する比をindexとし、健常人36例に対するmean +2 SD以上を自己抗体陽性とした。

C 研究結果

抗Pi-a抗体価は、リンパ球性下垂体前葉炎4例中2例、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎10例中3例、ACTH単独欠損症10例中4例、TSH単独欠損症4例中1例で陽性であった(図)。抗Pi-a抗体価陽性の10例に注目し、これまで解析した他の自己抗体の存在を見てみると、抗PGSF1a抗体、抗PC1/3抗体が各々2例ずつ、抗hGH抗体、抗α-enolase抗体が各々1例ずつ陽性であった(表)。4種の抗体が陽性となった1例はリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の下垂体生検で確診例で、AVPのみ欠失した。抗Pi-a抗体価が高めの2例に関しては、共に抗PGSF1a抗体が陽性で、

Pi-aとPGSF1aとか共通のエピトープを持つ類似の機序で抗原提示を行うものと考えられた。

D 考察

我々はこれまで、確定診断には下垂体生検による病理診断が必要な自己免疫性視床下部下垂体炎に対して、患者の血清中に存在するであろう診断的価値の高い下垂体特異的な自己抗原を得ることを一つの目的として、BodyMap法により下垂体に特異的に発現する遺伝子産物の探究を行い、PGSF(pituitary gland specific factor)1aとPGSF2を同定してきた。これらに対する自己抗体をラシオリガント法を用いて検討したところ、抗体価と陽性率は高くはないものの自己免疫性視床下部下垂体炎の補助診断に役立つ可能性があることを示した。

今回はBodyMap法により下垂体で高発現することか示された新規遺伝子Pi-aを新たな候補抗原として、自己免疫性視床下部下垂体炎と関連疾患の患者の血清でラシオリガント法を用いて抗体価を測定し、診断的価値を検討した。Pi-aは、BodyMapデータベースで下垂体と胃に特異的に高発現する1,013 アミノ酸をコードする既知のトメインを特に認めない遺伝子である。マウスと線虫にorthologがある(マウスと91%、線虫と29%アミノ酸が一致)ので、重要な機能を担うと推定される。

ラシオリガント法による抗Pi-a抗体陽性率は自己免疫性視床下部下垂体炎14例中5例(35%)、ACTH単独欠損症10例中4例、TSH単独欠損症4例中1例で陽性で、これまで検討した抗原より陽性率が高く、Pi-aが自己免疫性視床下部下垂体炎の補助診断に有用である可能性が示唆された。

E 結論

自己免疫性視床下部下垂体炎で抗Pi-a抗体陽

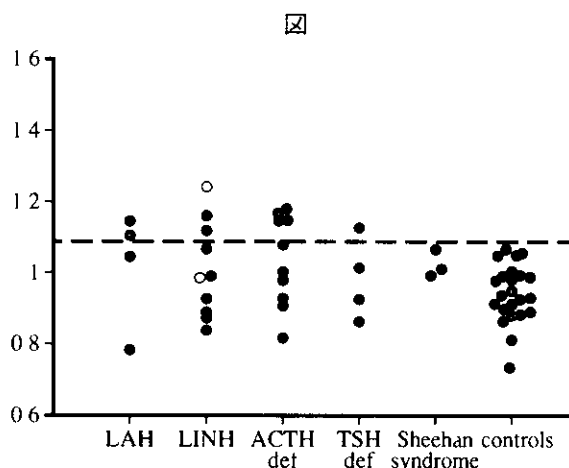
性率が高く、Pr-aが自己免疫性視床下部下垂体炎の補助診断の一助になりうることを示唆された。

## F 研究発表

### 1 論文発表

- 1) Tatsumi K, Tanaka S, Takano T, Tahara S, Murakami Y, Takao T, Hashimoto K, Kato Y, Teramoto A, Amino N Frequent appearance of autoantibodies against prohormone convertase 1/3 and neuroendocrine protein 7B2 in patients with non-functioning pituitary macroadenoma *Endocrine*, 22, 3, 335-340, 2003
  - 2) Tanaka S, Tatsumi K, Takano T, Murakami Y, Takao T, Yamakita N, Tahara S, Teramoto A, Hashimoto K, Kato Y, Amino N Anti-alpha-enolase antibodies in pituitary disease *Endocr J*, 50, 6, 697-702, 2003
  - 3) Tanaka S, Tatsumi K, Tomita T, Kimura M, Takano T Yoshikawa H, Amino N Novel autoantibodies to pituitary gland specific factor 1a in patients with rheumatoid arthritis *Rheumatology (Oxford)*, 42, 2, 353-356, 2003
  - 4) 巽 圭大, 網野 信行 下垂体形成にかかわる転写因子とその異常 *内分泌 糖尿病科*, 17, 2, 109-116, 2003
  - 5) 巽 圭大, 網野 信行 内分泌代謝疾患診断の進歩 *臨床化学*, 32, 1, 6-9, 2003
  - 6) 野瀬 幸, 巽 圭大, 仲野 由季子, 網野 信行 新しいタイプのProp-1異常症による先天性複合下垂体ホルモン欠損症の姉妹例 *ホルモンと臨床*, 51, 10-16, 2003
- ### 2 学会発表
- 1) 巽 圭大, 田中 進, 網野 信行, 大久保 公策 BodyMap法による下垂体の遺伝子発現プロファイルと新規下垂体特異的遺伝子の同定 第10回 日本遺伝子診療学会大会 大阪, 2003

- 2) 巽 圭大, 田中 進, 村上 宜男, 高尾 俊弘, 田原 重志, 加藤 譲, 橋本 浩三, 網野 信行 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 第76回 日本内分泌学会学術総会 横浜, 2003



表

Diagnosis	Age	Sex	Autoantibodies against							
			Pr a	PGSF1a	PC1/3	GH α-enolase	PGSF2	7B2	PC2	CPE
Lymphocytic adenohypophysitis										
77	F		+	-	+	-	-	-	-	-
31	F		+	-	-	-	-	-	-	-
Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis										
49	M		++	+	-	+	+	-	-	-
43	F		+	-	-	-	-	-	-	-
56	M		+	-	+	-	-	-	-	-
Isolated ACTH deficiency										
58	M		+	-	-	-	-	-	-	-
69	M		+	-	-	-	-	-	-	-
56	F		+	-	-	-	-	-	-	-
48	M		++	+	-	-	-	-	-	-
Idiopathic TSH deficiency										
27	F		+	-	-	-	-	-	-	-

## Sub- (pre-) clinical Cushing病とsilent corticotroph adenomaの 全国調査について

分担研究者	須田 俊 宏	弘前大学医学部第三内科
	二川原 健	弘前大学医学部第三内科
	蔭山 和 則	弘前大学医学部第三内科
	橋本 浩 三	高知大学医学部内分泌代謝 腎臓内科
	平田 結喜緒	東京医科歯科大学体内分子制御学
	横山 徹 爾	国立保健医療科学院技術評価部
	稲葉 洋	順天堂大学医学部衛生学
	王 腰 暁 子	名古屋大学予防医学／医学推計 判断学

**研究要旨** 近年ACTH産生下垂体腺腫を有する症例の中にはCushing病以外にも、その典型的な症状を呈するには至らない状態（sub-またはpreclinical Cushing病）や、ACTHを合成するが分泌はしない腫瘍（silent corticotroph adenoma）が含まれることが知られてきた。これら症例の頻度や病態の詳細は未だ明らかでなく、概念や診断基準も確定していないため、症例の取扱いには困難を生している。今回我々はこれらの疾患群の全国調査を行い、頻度の推定、病態の把握、疾患概念の確立、診断基準および治療指針の策定をめさす。この疾患群の中には非活性型のACTHを分泌しているもの等が含まれると考えられるか、cortisol代謝が亢進しているためにACTHの過剰分泌による障害が相殺されている例など、複雑で希少な病態を呈するものもこの全国調査により明らかにされていくことが期待される。

### A 研究目的

近年ACTH産生下垂体腺腫を有する症例には顕性のCushing病だけでなく、典型的なCushing病の症状を呈するには至らない状態（潜在性または不顕性Cushing病=sub-またはpreclinical Cushing病）や、ACTHを合成するが分泌はしない腫瘍（silent corticotroph adenoma）が含まれることが分かってきた（表1）。しかしこれらの疾患の概念は不明瞭で、診断基準も確定されていないため混乱を生している。そこで今回我々は、その頻度や病態の詳細を調べ、新しい疾患概念を打ち立て、診断基準と治療指針を確定する目的で全国調査を行う。

### B 研究方法

#### （1）調査対象

I 潜在性または不顕性Cushing病（sub- (pre-) clinical Cushing病）

i 下垂体にmicroadenomaの存在が疑われ、自律的なACTHの過剰分泌が軽度なため、朝のcortisolの基礎分泌が正常範囲内、Cushing病に特異的な症候が認められない症例。

ii 下垂体に(macro)adenomaが認められ、ACTHを自律的に過剰分泌しているか、王として生物活性の乏しいACTHが分泌されているため、朝のcortisolの基礎分泌が正常範囲内、Cushing病に特異的な症候が認められない症例。ACTHとcortisolの測定値に乖離が見られること

がある。

iii 下垂体adenomaからACTHを自律的に過剰分泌しているが、cortisolの代謝が亢進し、Cushing病の臨床症状に乏しい症例。（ $11\beta$ -HSD障害など。JW Tomlinson et al J Clin Endocrinol Metab 87 57, 2002）やはりACTHとcortisolの測定値に乖離がみられる。

II ACTHを分泌しないACTH産生下垂体腺腫（silent corticotroph adenoma）

下垂体に腫瘍が認められ、術前にはACTH過剰分泌の証拠は認められないか、術後下垂体腺腫組織にACTHの蛋白または遺伝子発現が証明された例。

## （2）調査項目

I Cushing病に特異的な身体所見の有無

i 特異的症候

- 1) 満月様顔貌
- 2) 中心性肥満や水牛様脂肪沈着
- 3) 皮膚の伸展性赤色皮膚線条
- 4) 皮膚の菲薄化と皮下出血
- 5) 近位筋の萎縮による筋力低下
- 6) 小児の肥満を伴った成長遅延

ii 非特異的症候

- 1) 高血圧
- 2) 月経異常
- 3) にきび
- 4) 多毛
- 5) 浮腫
- 6) 耐糖能異常

II ACTH, cortisol分泌の異常（表2）

i 自律的ACTH分泌の証明

- 1) 日内リズムの異常 朝の血中ACTHおよびcortisol濃度は正常域でも夜間は高値
- 2) CRHに対する過剰反応 CRH試験
- 3) 糖質コルチコイトによるnegative feedbackに対する部分的な抵抗性（少量および大量Dex抑制試験）とnegative feedback解除に対する過

大反応（メトピロン試験）

4) 尿中遊離コルチソールまたは17-OHCS値は正常ないしやや高値

ii 奇異反応 DDAVP試験

III 下垂体腺腫の存在

i MRIでの下垂体腺腫の描出（Cushing病における下垂体腺腫のMRIによる検出率は60-70%）

ii 下垂体腺腫の存在を疑わせる他の検査 選択的静脈血サンプリング（海綿静脈洞または下垂体静脈洞サンプリング）

## （3）調査方法

調査は1次と2次の調査に分けられる。1次調査では全国の一般病院から規模別に無作為抽出をして対象施設を決定する。大学病院と大規模病院は悉皆調査の対象とする。1次調査の目的は当該疾患の有病者数の推定である。各病院において1999年1月1日～2003年12月31日の間に調査対象に該当した患者数を調査票に記載し、名古屋大学大学院医学研究科予防医学／医学推計 判断学教室に返送する。2次調査は重複例の頻度および当該疾患の臨床疫学像を明らかにするために実施する。1次調査に協力した施設を対象に個々の患者の病態について表2の調査を行う。

医学倫理的配慮について、本調査に参加する各施設において倫理委員会もしくは相当機関の承認を得るものとする。1次調査は対象施設の当該患者数のみの報告であり個人情報を含まないため、大きな問題は生しないものと考えられる。2次調査個人票には患者のカルテ番号、イニシャル、性、生年月日、住所のある都道府県名、臨床症状、検査成績等の個人情報か盛り込まれる。これについては全国調査実施担当者が個人を特定することはできない（担当医のみかカルテ番号をリンクして個人を特定できる）状態にすることで、情