

北海道における最近の先端巨大症の臨床像について

分担研究者	清水 力	北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座 第二内科
研究協力者	永井 聡	同上
	谷口 聡	同上
	木村 保規	同上
	小池 隆夫	同上
	歯谷 英二	エルムの杜内科クリニック

研究要旨．北海道庁に保管されている下垂体機能障害個人調査票に基づき、過去8年間における先端巨大症の臨床像について平成5年度全国調査報告の結果と比較検討した。検討症例数は108例（男性46例、女性62例）で、平成5年度報告と比較し、年齢構成、臨床所見ならびにGH以外の下垂体機能の障害度に変化は認めなかったか、申請時GHは明らかに低値を示した。また、一般検査および合併症において糖代謝異常、高血圧症、高脂血症の合併頻度か上昇していた。2003年度に公表された先端巨大症治療基準に基づき治療効果を判定したか、治療基準の妥当性に加え、効果判定時期の検討の必要性かあると考えられた。

A 研究目的

先端巨大症の全国的疫学調査は厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班による平成5年度報告以来なされていない。北海道は先端巨大症をはしめとする間脳下垂体疾患患者に対し一定の審査の後、医療費補助を行っている地方自治体であり、その臨床個人調査票の記載項目から本疾患の臨床像の解析が可能である。本研究では、北海道庁保健福祉部疾病対策課の協力を得、同課に保管管理されている1996年から2003年の8年間に申請された臨床個人調査票をもとに先端巨大症の臨床像について平成5年度全国調査報告と比較検討し、最近の先端巨大症の臨床像の変化をあきらかにする。

B 研究方法

北海道庁保健福祉部疾病対策課に保管されている1996年より2003年の間に申請

された先端巨大症例108例（男性、46例、女性、62例）の臨床個人調査票の各記載項目について抽出、解析する。なお、当科で経験した同症患者データ（108例中57例）を加味し検討した。倫理面での配慮として供与された資料については、患者氏名ならびに申請病院名 医師名が伏せられている。

C 研究結果

- 1) 申請時年齢，平均年齢は52.3歳（男性50.6歳、女性53.5歳）で19歳から75歳まで分布していた。これは、平成5年度報告における年齢分布と同様であった（表1）。
- 2) 初発症状，「手足の容積の増大」および「顔貌の変化」を半数以上の症例を認めた。108例中2例に睡眠時無呼吸症候群が初発症状であった症例があった（図1）。
- 3) 臨床所見，「顔貌の変化」、「手足の容積の増大」、「発汗過多」、「巨大舌」を

- 6割以上の症例で認め、その他の臨床所見についても平成5年度報告とほぼ同様の傾向であった(図2)。
- 4) 一般検査所見, 糖代謝異常に関して平成5年度報告に比し、高頻度に異常を呈していた(図3)。
- 5) GH, 申請時平均GHは560 ng/mlで平成5年度報告(88.8%)と異なり、GHが100ng/mlを越えた症例は、108例中16例(14.8%)と著減していた(表2)。
- 6) IGF-1, 申請時平均IGF-1は815.8 ng/mlであった(表3)。
- 7) 各種負荷試験に対するGHの反応性, 今回の検討ではフトウ糖負荷試験において不変例が76.5%、増加例が18.0%で平成5年度報告の各32.5%、50.4%と異なる結果を得た。また、TRHに対する反応性についても今回の検討では増加例が72.7%、不変例が27.3%で平成5年度報告の各16%、80%と異なっていた。なお、フロモクリプチンに対する減少反応は今回、平成5年度報告がおのおの73.5%、83.1%とほぼ同様の結果を得た(表4)。
- 8) 他の下垂体機能, いつれのホルモンについても平成5年度報告とほぼ同様の結果であった(表5)。
- 9) 形態学的検査, heel pad thicknessの頻度に大きな差を認めた以外はほぼ同様の頻度であった(図4、今回、平成5年度報告でおのおの84.1%、50.6%)。
- 10) 腫瘍の大きさ, 男性では40例中26例、女性では53例中38例、全体の68.9%がマクロアテノーマであった。
- 11) 合併症, 平成5年度報告に比し、糖尿病、高血圧、高脂血症を合併した症例を多く認めた。検討症例数は23例と少数であるが、15例(65.2%)に睡眠時無呼吸症候群を認めた(図5)。

- 12) 治療法, ほとんどの症例で経蝶形骨洞的下垂体腺腫摘出術が施行されていた。薬物療法については、併用療法も含めるとオクトレオチドの使用頻度か、今回の検討では50%を占め、平成5年度報告に比へ、著増していた。いっぽう、トパミンアゴニスト単独治療群では今回調査では減少していた。(表6)
- 13) 最終確認時GHならびにIGF-1, GHが25 ng/ml未満であった症例は67例中35例で、そのうち1 ng/ml未満であった症例は15例であった。IGF-1については、55例中29例で年齢・性別を考慮した基準範囲内であった。
- 14) 術前・術後のOGTTにおけるGHの反応性の変化, 術前奇異性反応を示した38例中27例(71.4%)でGHの抑制が認められ、GHが1 ng/ml以下まで抑制された症例は42例中23例(54.8%)であった(表7)。なお、TRHに対するGHの奇異性反応は、術前72.7%に認めたか術後も63.8%に認めた。
- 15) 治療効果, 2003年度に改訂された先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と手引きの治療基準に照らし合わせて、今回解析した症例に関し検討したところ、53例中23例がコントロール良好に合致した(表8)。

D 考察

本研究では、北海道庁に保管されている下垂体機能障害個人調査票をもとに最近8年間における先端巨大症の臨床像について平成5年度に本研究班により公表された全国調査報告と比較検討した。

今回の結果をまとめると、調査時年齢構成、臨床所見ならびにGH以外の下垂体機能の障害度については、今回調査と平成5年度報告

とは、変化は認められなかった。一方、調査時GHについては平成5年度報告では88.8%の症例で100 ng/mlを越えていたのに対し、今回の調査では、14.8%に過ぎなかった。血中IGF-1については、平成5年度報告では数値として集計されていないため、直接比較することはできなかったが、今回の調査時GHが低値であったことは、早期発見の結果ともとれる一方で、臨床所見や形態学的検査において平成5年度報告とその頻度に差を認めなかったことより、発見時には先端巨大症としての病態がすでに完成していたものと考えられる。また、腫瘍の大きさに関しても今回の調査では依然として全体の68.9%が径10 mm以上のマクロアテノーマであり、さらなる早期発見への努力がなされるべきと考えられる。今回の調査では一般検査所見における糖尿、空腹時血糖上昇、糖尿病型血糖曲線の頻度が平成5年度報告に比し上昇しており、合併症についても、糖尿病、高血圧、高脂血症といった生活習慣病に分類される合併症の頻度が増加傾向にあった。早期発見への糸口として、生活習慣病の患者を診療する際には、本疾患の可能性を念頭に置き、診療を行うことが肝要と考えられる。

2003年に本疾患について診断と治療の手引きが改訂された。改訂にいたった背景として、1999年に開催された先端巨大症の診断および治療基準に関するワークショップでの提言（いわゆるCortina consensus）を考慮した診断・治療基準を設定する必要性があったと考えられるか、それに加え副症候の見直しも図られ、あらたに1) 月経異常、2) 睡眠時無呼吸症候群、3) 咬合不全が加えられた。今回の調査では、咬合不全については解析することができなかったが、月経異常については平成5年度報告では43.2%に認めたか、今回

調査では28%にとどまった。睡眠時無呼吸症候群については、平成5年度報告では統計されていないため、比較はできないが今回調査では検討症例数は少ないもののpolysomnographyにて検討した結果、23例中15例（65.2%）に認め、そのうち2例については睡眠時無呼吸症候群が本症診断の契機であった。睡眠時無呼吸症候群は、これまでの報告では先端巨大症の19-93%に合併すると報告されており、今回の調査においても高率に合併すること明らかにされた。

2003年度診断と治療の手引きでは「治療効果の判定（治療基準）」が示されており、今回検討した症例では、術後75gOGTTを施行した53例中23例がコントロール良好群に、13例が同不十分、17例が同不良群に分類された。術後75gOGTTにてGHの底値が1 ng/ml未満であったすべての症例で最終確認時のIGF-1は性別・年齢を考慮した基準値内であったか、コントロール不十分例のうち3例、同不良例のうち5例で術後75gOGTTにてGH底値が1 ng/ml未満に抑制されなかったか、最終確認時のIGF-1は性別・年齢を考慮した基準値内であった。これらの症例の75gOGTTの施行時期は術後2～3週であり、術後内分泌動態が安定していない時期に施行したためこのような結果になった可能性も否定できず、いまだ論議のある治療基準の妥当性についての前向き検討に加え、術後内分泌学的評価の施行時期に関しても検討の必要性があると考えられた。

E 結論

最近8年間における先端巨大症108例に臨床像についての検討を行い平成5年度全国調査報告と比較した。臨床的に明らかに活動性の低い症例であっても治療基準にてらしあわせるとコントロール不十分あるいは不良と

分類される症例もあり、その判定時期ならびに治療基準の妥当性を今後検討していく必要があると考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

1) Shimizu C, Fuda H, Yanai H, Strott CA Conservation of the Hydroxysteroid Sulfotransferase SULT2B1 Gene Structure in the Mouse Pre- and Postnatal Expression, Kinetic Analysis of Isoforms, and Comparison with Prototypical SULT2A1 Endocrinology 2003 Apr,144(4) 1186-93

2) Shimizu C, Koike T, Sawamura Y Double pituitary adenomas with distinct histological features and immunophenotypes J Neuro Neurosurg Psychiatry 2004,75 140

3) Nagai S, Shimizu C, Umetsu M, Taniguchi S, Endo M, Miyoshi H, Yoshioka N, Kubo M, Koike T Identification of a functional peroxysome proliferator-activated receptor responsive element within the murine perilipin gene Endocrinology in press

4) 永井 聡、梅津正明、竹内 淳、遠藤三紀子、三好秀明、清水 力、吉岡成人、久保光正、小池隆夫 酢酸オクトレオチド試験投与を契機に総胆管結石を発見し、結石除去後、再投与した際に菓剤生胆汁うっ帯を認めた先端巨大症の1例、ホルモンと臨床 51(6) 581-586(2003)

5) 竹内 淳、梅津正明、永井 聡、遠藤三紀子、三好秀明、和田典男、清水 力、柳澤克之、吉岡成人、久保光正、小池隆夫 13C-acetate呼気試験による糖尿病性胃麻痺の検討、日本内分泌学会雑誌 79(suppl) 27-29(2003)

2 学会発表

1) 成人期に発症した特発性ゴナトトロピン単独欠損症の一例

梅津正明、鈴木ふみか、永井 聡、竹内 淳、遠藤三紀子、三好秀明、清水 力、吉岡成人、小池隆夫、久保光正、第13回臨床内分泌代謝Update、東京、(2003)

2) 下垂体の特異な腫瘍性病変による可逆性下垂体機能低下症の一例

永井 聡、梅津正明、竹内 淳、遠藤三紀子、三好秀明、清水 力、吉岡成人、小池隆夫、久保光正、第13回臨床内分泌代謝Update、東京、(2003)

3) 13C-acetate呼気試験における糖尿病性胃麻痺の検討

竹内 淳、梅津正明、永井 聡、遠藤三紀子、三好秀明、清水 力、吉岡成人、小池隆夫、久保光正、第13回臨床内分泌代謝Update、東京、(2003)

4) 高感度TSHレセプター抗体(TRAb)の臨床的有用性に関する検討

永井 聡、梅津正明、清水 力、吉岡成人、小池隆夫、和田典男、木島弘道、久保光正、第76回日本内分泌学会総会、横浜、(2003)

5) 両側小結節性クッシング症候群の一例

梅津正明、竹内 淳、永井 聡、遠藤三紀子、三好秀明、清水 力、吉岡成人、小池隆夫、久保光正、第76回日本内分泌学会総会、横浜、(2003)

6) 新規マウスhydroxysteroid sulfotransferaseのクローニング

清水 力、梅津正明、永井 聡、遠藤三紀子、竹内 淳、三好秀明、吉岡成人、小池隆夫、久保光正、第76回日本内分泌学会総会、横浜、(2003)

7) Shimizu C, Fuda H, Yanai H, Fukaya M, Watanabe M, Nagai S, Umezu M, Kubo M,

Koike T, and Strott CA Cloning of a Novel Mouse Hydroxysteroid Sulfotransferase Pre- and Postnatal Expression and Kinetic Analysis of Isoforms 85th Annual Meeting of the Endocrine Society, Philadelphia, USA, (2003)

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 年齢構成

年齢	今回(男性)	今回(女性)	H5(男性)	H5(女性)
0～10	0	0	0	0
11～20	0	1	3	2
21～30	3	3	22	23
31～40	7	6	66	49
41～50	12	13	112	110
51～60	13	21	96	124
61～70	8	12	68	78
71～80	3	6	13	29
81～	0	0	0	0
計	46	62	380	415

表2 申請(調査)時GHの分布

GH(ng/ml)	今回(男性)	今回(女性)	H5(男性)	H5(女性)
0～10	10	10	2	0
11～20	12	13	0	2
21～30	7	4	2	2
31～40	3	12	3	0
41～50	1	9	3	4
51～60	0	1	3	6
61～70	1	1	11	8
71～80	1	1	4	8
81～90	0	2	7	8
91～100	0	0	7	6
101～200	6	6	86	86
201～300	0	0	52	61
301～400	1	1	46	43
401～500	2	1	28	28
501～1000	0	0	53	70
1001～	0	0	67	65
計	44	61	374	397

表3 申請(調査)時IGF-1の分布

IGF-1(ng/ml)	男性	女性
～100	0	0
～200	2	0
～300	2	1
～400	2	1
～500	4	4
～600	4	7
～700	4	7
～800	7	9
～900	3	5
～1000	4	10
～1100	4	7
～1200	2	4
～1300	1	0
～1400	3	1
～1500	1	1
1501～	3	1
計	46	58

表4 各種負荷試験に対するGHの反応

		今回	H5調査
75gOGTT	減少	4.9%	17.1%
	増加	18.5%	50.4%
	不変	76.5%	32.5%
TRH	減少	1.2%	3.4%
	増加	67.0%	16.0%
	不変	31.8%	80.6%
BCP	減少	73.5%	83.1%
	増加	1.5%	12.8%
	不変	25.0%	4.1%
LHRH	減少	0%	-
	増加	14.8%	-
	不変	85.2%	-

表5 他の下垂体機能

	正常	低下	亢進
LH/FSH系	67.0%(71/7)	30.9%(20/7)	2.1%(7/6)
TSH系	67.4%(75/8)	31.6%(22/7)	1.1%(1/5)
ACTH系	86.7%(85/4)	8.9%(9/4)	4.4%(5/2)
プロラクチン	69.5%(71/4)	6.3%(6/9)	24.2%(21/8)
ADH系	97.7%(94/1)	2.4%(2/7)	0%(3/2)

()はH5報告

表6 治療法

	今回(n=108)	H5報告(n=815)
未治療	21	59
手術療法 TSS	79/87(97.5%)	570/599(95.2%)
開頭	2/87(2.5%)	29/599(4.8%)
薬物療法 DA agonist	15/30(50%)	308/367(87.9%)
Sandostatin	8/30(26.7%)	30/367(8.2%)
併用	7/30(23.3%)	23/367(6.3%)
その他	0/30(0%)	6/367(1.6%)
放射線療法	2	69

図2 臨床所見

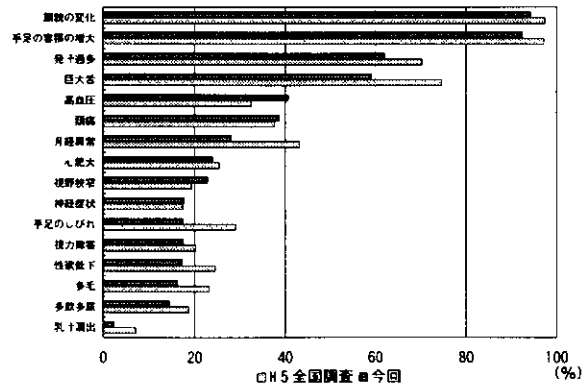


表7 75gOGTTにおけるGHの反応性の変化

	術後		
	上昇	減少	不変
術前上昇(n=12)	1	9	2
術前不変(n=26)	0	18	8
術前不明(n=4)	0	3	1
計(n=42)	2.4%	71.4%	26.2%
H5調査	37.9%	38.4%	23.7%

図3 一般検査所見

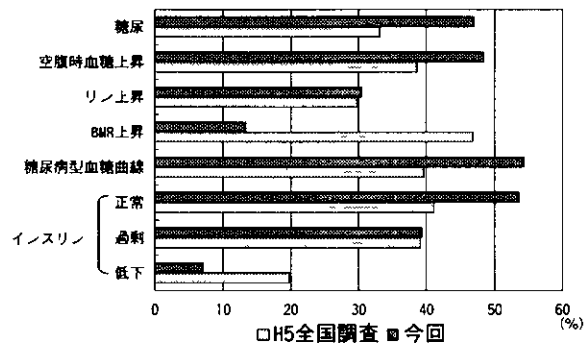


表8 治療効果

コントロール良好	23/53
コントロール不十分	13/53
コントロール不良	17/53

図1 初発症状

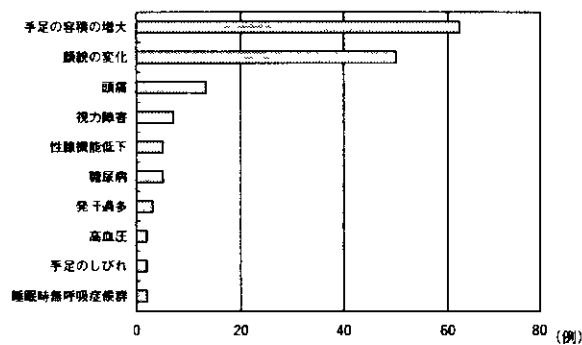


図4 形態学的検査

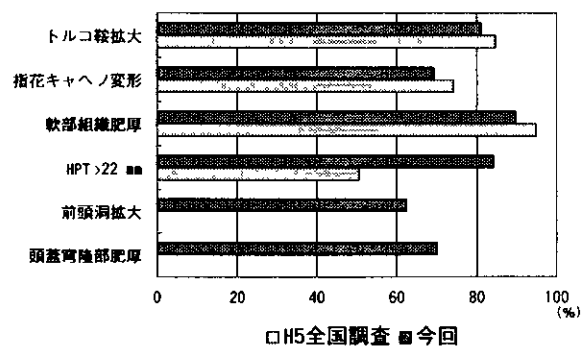
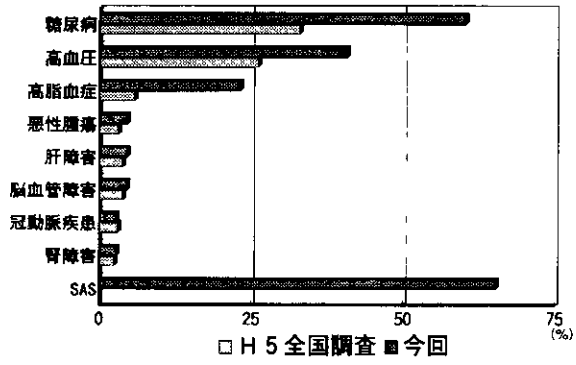


図5 合併症



クッシング病術後の経過中に下垂体炎を発症したと考えられる一例

分担研究者 菅原 明 東北大学病院講師（総合診療部）

研究要旨 クッシング病術後の経過中に下垂体炎を発症したと考えられる一例を報告する。症例は28歳女性。平成10年より乳汁分泌が出現。平成12年にMRI上直径1cmの下垂体腫瘍が認められたため当科を紹介された。プロラクチンの軽度上昇に加え、ACTH コルチゾールの基礎値上昇、日内変動消失、尿中コルチゾール高値、テキサメサゾン抑制試験1mgでの抑制不良と8mgでの抑制、CRHテストでのACTH過大反応が認められ、下垂体静脈洞サンプリングにてACTHのstep upが認められたことから下垂体性クッシング病が疑われ、本院脳外科にて経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術を施行された。免疫染色からACTH産生腺腫が確認された。術後ACTH コルチゾールは完全に低下し、ステロイド補充にて経過は良好であったが、術後一年頃から頭痛が出現した。MRIにて下垂体の腫大が認められたが、ダイナミックMRIの結果から腫瘍の再発は否定的であった。4者負荷試験にてはACTH コルチゾール系が回復途中である他は全て正常値であったが、脱水ピトレノン試験にては尿管症は否定的であり、非典型的なリンパ球性下垂体炎と考えられた。頭痛が難治性であり視交叉の圧排が認められたことから、プレトニン20mgによる治療を開始した。その後下垂体は縮小し頭痛も軽快した。現在プレトニン2.5mgまで減量したが、経過は良好で外来フォローアップ中である。本症例における下垂体炎の発症機序は不明であるか、ステロイドの減量に伴う免疫賦活の関与が推定される。

A 研究目的

リンパ球性下垂体炎は一般的に妊娠末期や産褥期の女性に多く認められることか知られている。今回我々は、下垂体性クッシング病術後のステロイド減量中に、リンパ球性下垂体炎を発症したと思われる特異な一例を経験したので報告する。

B 症例報告

症例 28歳、女性。

主訴 頭痛。

既往歴 気管支喘息。

現病歴 平成10年に妊娠2カ月で流産し、その6カ月後に乳汁漏出が出現した。近医産婦人科にて内服加療されたが、内服中止により再び症状が出現するという状態が続いた。平成12

年1月にMRI上直径1cmの下垂体腫瘍が認められたため、精査目的で同年3月に東北大学第二内科紹介となった。

入院時（平成12年3月、25歳時）身体所見 身長159 cm、体重53 kg。血圧116/74 mmHg。軽度の満月様顔貌を認めたが、中心性肥満、皮下出血、皮膚線条、筋力低下、月経異常は認められなかった。

入院時検査成績 白血球の上昇（11,700/ μ l）が認められる以外は特に異常所見なし。75g OGTTにて耐糖能異常も認められなかった。内分泌学的検査成績 血中ACTH（55.3 pg/ml）とプロラクチン（26.0 ng/ml）の軽度上昇、および尿中遊離コルチゾール（215 μ g/日）と17-OHCS（14.7 mg/日）の中等度上昇が認められた。血中コルチゾールは14.2 μ g/dlであった。

ACTH コルチゾール系の日内変動は消失し、デキサメサゾン抑制試験にてACTHは1 mgでは抑制されず(59.1 pg/ml)、8 mgにて抑制傾向が認められた(22.9 pg/ml)。また、CRHテストやメチラポン試験にて、ACTHの過大反応が認められた。下垂体静脈洞サンプリングを施行したところ、下垂体静脈洞にてACTHのステロプアノブ(右末梢の2.7倍、左末梢の2.6倍)が認められた。他の下垂体前葉系ホルモンはいずれも正常範囲内を示した。

画像所見 MRIにては下垂体やや左寄りに直径約1cmの低吸収領域が認められ、タリナミンMRIにて同部位の造影遅延が認められることから、腺腫の存在が強く疑われた。

入院後経過 以上の検査結果より、下垂体性クッシング病が疑われ、2000年4月25日に東北大学脳外科にて経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術が施行された。腫瘍組織は白色、softにて、赤褐色から黄褐色の様々なstageの血腫を伴い、複数回の出血の既往が示唆された。また、腫瘍の正常組織内へのinvasionも認められた。腫瘍組織の免疫染色にてACTHは陽性を示したか、プロラクチンは陰性であり、下垂体性クッシング病に合致する所見であった。術後一過性の尿崩症をきたしたためDDAVPを使用したか、その後は尿崩症が改善したため使用を中止した。ステロイドとしてコルノン(0.5) 1Tの補充にて症状は安定しており、生理も順調に保たれていた。術後の内分泌学的検査成績にては、ACTH(4 pg/ml以下)、コルチゾール(0.64 μg/dl以下)はそれぞれ測定感度以下まで低下した。プロラクチンは正常化(13.9 ng/ml)し、また尿中遊離コルチゾール(30 μg/日)と17-OHCS(2.1 mg/日)も低値となった。

退院後経過 コルノン(0.5) 1Tをレダコート(4) 1Tに変更し、その後度々漸減を試みたが、ステロイドを減量するとたるさが出現したた

めに、結局1T内服が継続されていた。手術後7ヶ月半にてMRI検査を施行したが、残存腫瘍は認められなかった。もともと軽度の頭痛があったか、手術後一年を経過した2001年4月頃から頭痛が増強した。MRI上下垂体の腫大が確認された。尿崩症症状は認めず、眼科にて視野異常は認められなかった。生理はやや不順なるも継続していたか、一時的に乳汁分泌も認められた。2001年9月のMRIでは、下垂体の上方への突出および視交叉との接触が認められた。タリナミンMRIにては早期から全体が造影されていることから、腫瘍の再発は否定的であると考えられた。内分泌学的検査にては、4者(TRH/CRH/LHRH/GHRH)負荷試験におけるACTH コルチゾール系の低値とプロラクチンの高値が認められたか、他の下垂体前葉系ホルモンは基礎値、反応値ともに正常であり、甲状腺機能も異常は認められなかった。脱水ヒトレシン試験から尿崩症の合併は否定的と考えられた。画像 内分泌学的検査所見および鑑別診断の検討結果から、リンパ球性下垂体炎の存在が推定された。その後、下垂体腫大はMRI上自然消退傾向を示し、かつ頭痛も軽快したため、レダコート(4) 1T内服のみで経過観察とした。育児希望あり、かつステロイド減量目的にて、2002年6月からレダコートをコートリル10-0-5(mg)に変更した。その後頭痛が再び増悪し、乳汁分泌も再度認められた。2002年11月のMRIにて、再度下垂体腫大傾向を認めたため、リンパ球性下垂体炎の治療目的にてプレトニン(5) 4T(20mg)を2002年11月より開始した。その後下垂体は徐々に縮小し、頭痛も完全に消失した。その後プレトニンを漸減し、現在はプレトニン(5) 1/2T(2.5mg)内服中であるが、経過は良好で外来フォローアップ中である。2003年8月2日の下垂体MRIにては、下垂体かほぼ正常の大

きさに回復していることが確認された。

C 考察

今回我々は、下垂体性クッシング病術後のステロイド減量中にリンパ球性下垂体炎を発症したと考えられる一例を報告した。本症例の鑑別診断として、1)下垂体腫瘍の再発、2)サルコイドーシス、3)結核および4)Wegener肉芽腫等か考えられるか、1)はダイナミンノクMRIで最初から下垂体全体が造影されている点およびACTHが低値のままである点から否定的であると考えられた。2)、3)は眼症状の欠如および胸部X線にて異常所見が認められない点、さらにACE低値でノ反も正常であることから否定的であると考えられた。CRPは陰性であり血沈も正常であった。さらにP-ANCA、C-ANCAともに低値であることから4)も否定的であると考えられた。1999年に厚生省間脳下垂体機能障害調査研究班より示されたリンパ球性下垂体前葉炎の診断基準と照らし合わせると、Iの王徴候（頭痛、視野障害、乳汁分泌などの下垂体腫瘍に類似の症候や疲労感、無月経などの下垂体機能低下症に類似の症候）とIIの検査所見の1（血中下垂体前葉ホルモンの1ないし複数の基礎値または分泌刺激試験における反応性が低い）、2（画像検査で下垂体の腫大、ときに下垂体茎の肥厚を認める。造影剤により、早期に著明で均一な造影増強効果を認める）を満たしている疑い例である可能性が高いと考えられた。本症例における下垂体炎の発症機序は不明であるか、以前の妊娠時に何らかの機序で下垂体炎を惹起し得る状態になったものか、クッシング病罹患により下垂体炎の発症が抑制された状態が保たれていたものか、ACTH産生下垂体腺腫の摘出および術後のステロイドの減量に伴う“ステロイド減少状態”により免疫系の賦活が生じ、それに伴って下

下垂体炎が顕在化した可能性が推定された。一般にリンパ球性下垂体炎は妊娠末期や産褥期の発症が多いため、本症は極めて稀な症例であると考えられ、下垂体炎の病態解明の上で非常に興味深い。

D 結論

今回我々は、下垂体性クッシング病術後のステロイド減量中にリンパ球性下垂体炎を発症したと思われる一例を報告した。一般にリンパ球性下垂体炎は妊娠末期や産褥期の発症が多いため、本症は極めて稀な症例であると考えられる。本症例における下垂体炎の発症機序は不明であるか、ステロイドの減量に伴う免疫賦活の関与が推定される。

E 研究発表

1) 論文発表（2003年～2004年）

英文

1 Sugawara A, Takeuchi K, Uruno A, Kudo M, Sato K, Ito S Effects of MAP kinase pathway and co-activator CBP on peroxisome proliferator-activated receptor- γ -mediated transcription suppression of angiotensin II type 1 receptor gene *Hypertens Res* 2003, 26 623-628

2 Sugawara A, Takeuchi K, Suzuki T, Ito K, Sasano H Ito S A case of aldosterone-producing adrenocortical adenoma associated with a probable post-operative adrenal crisis histopathological analyses of the adrenal gland *Hypertens Res* 2003, 26 663-668

3 Uruno A, Sugawara A, Kudo M, Sato M, Sato K, Ito S, Takeuchi K Transcription suppression of thromboxane receptor gene expression by retinoids in vascular smooth muscle cells *Hypertens Res* 2003, 26 815-821

4 Arima S, Kohagura K, Xu H-L, Sugawara A,

Abe T, Satoh F, Takeuchi K, Ito S Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation J Am Soc Nephrol 2003, 14 2255-2263

5 Arima S, Kohagura K, Xu HL, Sugawara A, Uruno A, Satoh F, Takeuchi K, Ito S Endothelium-derived nitric oxide modulates vascular action of aldosterone in renal arteriole Hypertension 2004, 43[part 2] 1-6

6 Kawamura T, Yoshida K, Sugawara A, Nagasaka M, Mori N, Takeuchi K, Kohzaki M Regulation of skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor γ expression by exercise and angiotensin-converting enzyme inhibition in fructose-fed hypertensive rats Hypertens Res 2004, 27 61-70

7 Sato K, Sugawara A, Kudo M, Uruno A, Ito S, Takeuchi K Expression of peroxisome proliferator-activated receptor isoform proteins in the rat kidney Hypertens Res 2004 (in press)

和文

1 菅原 明 ホルモンおよびその関連物質。サンプル生化学 (改訂第4版) 林 典夫、広野 治子 編、南江堂、237-250、2003

2 菅原 明、竹内和久、山崎哲郎、佐藤文俊、菅原崇史、島田和佳、鈴木 貴、笹野公伸、井樋慶一、伊藤貞嘉 オクトレオタイトスキャンにて確定診断のついた気管支カルチノイトによる異所性ACTH症候群の1例。ACTH related peptides 13 99-105、2003

3 工藤正孝、菅原 明、宇留野晃、佐藤和則、竹内和久、伊藤貞嘉 マウスPPAR γ 2遺伝子転写調節領域の単離およびTNF α による転写抑制メカニズムの検討。血圧10 256-259、2003

4 菅原 明 オクトレオタイトスキャンにて

確定診断のついた気管支カルチノイトによる異所性ACTH症候群の1例。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 101-103、2003

5 菅原 明、伊藤貞嘉 PPARと血管機能 (State of the ART)。臨床高血圧9 388-397、2003

6 菅原 明 その他の内分泌疾患。家庭医学大百科 須田俊宏編、法研、2004 (掲載予定)

7 菅原 明 ヒタミンの病気。家庭医学大百科 須田俊宏編、法研、2004 (掲載予定)

8 宇留野晃、菅原 明、工藤正孝、伊藤貞嘉 レチノイン酸の血管系におよぼす影響。ホルモンと臨床、2004 (掲載予定)

9 宇留野晃、菅原 明、工藤正孝、竹内和久、伊藤貞嘉 血管内皮細胞での肝細胞増殖因子 (HGF) によるNO産生亢進機序の解明 PI3キナーゼとMAPキナーゼによるeNOSリン酸化の関与。血圧、2004 (掲載予定)

10 菅原 明、井樋慶一、竹内和久、山崎哲郎、鈴木 貴、笹野公伸、伊藤貞嘉 ¹¹¹In オクトレオタイトスキャンにて確定診断のついた気管支カルチノイトによる異所性ACTH症候群の1例。ホルモンと臨床、2004 (掲載予定)

2) 学会発表 (2003年~2004年)

国際学会

1 Sugawara A, Uruno A, Kanatsuka H, Kudo M, Takeuchi K, Ito S Effects of Retinoic Acid on the Vasculature The 10th International Symposium on Molecular Thyroidology 松本 4/12/2003

2 Uruno A, Sugawara A, Kanatsuka H, Takeuchi K, Ito S Novel effects of retinoids on nitric oxide production in vascular endothelial cells The Endocrine Society 85th Annual Meeting Philadelphia 6/21/2003

3 Arima S, Kohagura K, Xu H-L, Sugawara A, Abe T, Takeuchi K, Ito S Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation 57th Annual Fall Conference of Council for High Blood Pressure Research Washington DC, 9/23/2003

4 Kudo M, Sugawara A, Uruno A, Takeuchi K, Ito S TNF α suppresses PPAR γ 2 transcription by the inhibition of C/EBP δ DNA binding during the early stage of adipocyte differentiation Hot Topics in Endocrinology The Role of Nuclear Receptors in Cardiovascular Disease San Diego 10/10/2003

国内学会

1 菅原 明 オクトレオタイトスキャンにて確定診断のついた気管支カルチノイトによる異所性ACTH症候群の1例。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 2003年1月17日 東京

2 宇留野晃、菅原 明、金塚 完、竹内 和久、伊藤 貞嘉 All-trans Retinoic Acidによる血管内皮細胞Nitric Oxide調節機構の検討。第32回日本心脈管作動物質学会 2003年2月2日 大阪

3 菅原 明 ホルモン核受容体と血管-基礎と臨床-。第52回宮城内分泌研究会教育講演 2003年4月17日 仙台

4 菅原 明、竹内和久、宇留野晃、工藤正孝、佐藤真友美、佐藤和則、伊藤貞嘉 血管平滑筋細胞におけるトロンホキサン受容体遺伝子のレチノイン酸による転写抑制機構の解明。第76回日本内分泌学会学術総会 2003年5月9日 横浜

5 宇留野晃、菅原 明、金塚 完、竹内 和久、伊藤 貞嘉 レチノイン酸による血管内皮細胞におけるNO産生亢進およびeNOS活性化メカニズムの解明。第76回日本内分泌学会学術総会 2003年5月11日 横浜

6 工藤正孝、菅原 明、宇留野晃、酒井寿郎、竹内和久、伊藤貞嘉 核受容体PPAR- γ 2 のSREBPによる発現調節。第76回日本内分泌学会学術総会 2003年5月10日 横浜

7 佐藤真友美、矢島由紀子、川島誠一、江川直人、菅原 明、影近弘之 脂肪細胞の分化におけるRXRアンタゴニストとPPAR γ アゴニストの相加作用。第76回日本内分泌学会学術総会 2003年5月10日 横浜

8 菅原 明、井樋慶一、竹内和久、山崎哲郎、鈴木 貴、笹野公伸、伊藤貞嘉 ¹¹¹In オクトレオタイトスキャンにて確定診断のついた気管支カルチノイトによる異所性ACTH症候群の1例。第76回日本内分泌学会学術総会「クリニカルアワー 興味ある症例-特異な臨床像を呈したCushing病」 2003年5月10日 横浜

9 菅原 明、竹内和久、佐藤和則、宇留野晃、工藤正孝、伊藤貞嘉 核受容体PPAR α および γ の新規抗体の作製およびそれを用いたラット腎臓におけるPPARタンパク発現。第46回日本腎臓学会学術総会 2003年5月23日 東京

10 菅原 明、宇留野晃、金塚 完、竹内和久、伊藤貞嘉 レチノイトによる血管内皮細胞eNOS活性化/NO産生亢進の分子機構。第8回高血圧と動脈硬化研究会 2003年6月14日 東京

11 菅原 明 核内レセプターと高血圧。第39回日本SHR学会総会「若手研究者ミニレビュー」 2003年6月27日 東京

12 菅原 明、伊藤貞嘉 NOと血管内皮機能。第3回心血管カンファレンス「ショートレクチャー」 2003年9月17日 仙台

13 菅原 明 ALLHATスタディとCa拮抗薬。第2回総合診療フォーラム 2003年9月20日 仙台

14 Arima S, Kohagura K, Xu H-L, Sugawara A, Abe T, Satoh F, Takeuchi K, Ito S Nongenomic

- vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation 第26回日本高血圧学会総会
2003年10月30日 宮崎
- 15 宇留野晃、菅原 明、金塚 完、竹内和久、伊藤貞嘉 レチノイン酸による血管内皮細胞でのeNOS活性化およびNO産生亢進 そのメカニズムの解明および血管内皮機能障害に対する意義。第26回日本高血圧学会総会 2003年10月30日 宮崎
- 16 工藤正孝、菅原 明、宇留野晃、佐藤和則、竹内和久、伊藤貞嘉 脂肪細胞におけるTNF α によるPPAR γ 2発現抑制 インスリン抵抗性の一因の分子メカニズム。第26回日本高血圧学会総会 2003年10月30日 宮崎
- 17 菅原 明、竹内和久、宇留野晃、谷山佳弘、工藤正孝、佐藤和則、伊藤貞嘉 核受容体PPAR γ 依存性のアンノオテノンIIタイプ1受容体遺伝子転写抑制機構に対するMAPキナーゼとコアクチヘーターCBPの作用第26回日本高血圧学会総会 2003年10月30日 宮崎
- 18 菅原 明、竹内和久、宇留野晃、工藤正孝、伊藤貞嘉 All-transレチノイン酸によるレチノイン酸受容体を介したトロンホキササン受容体遺伝子転写抑制。第46回日本甲状腺学会学術集会 2003年11月20日 名古屋
- 19 工藤正孝、菅原 明、宇留野晃、竹内和久、伊藤貞嘉 血管内皮細胞でのフロスタサイクリンによる内皮型NO合成酵素リン酸化。第7回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2003年11月22日 札幌
- 20 宇留野晃、菅原 明、金塚 完、工藤正孝、竹内和久、伊藤貞嘉 血管内皮細胞での肝細胞増殖因子(HGF)によるNO産生亢進機序の解明 PI3キナーゼとMAPキナーゼによるeNOSリン酸化の関与。第7回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2003年11月22日 札幌
- 21 宇留野晃、菅原 明、金塚 完、工藤正孝、竹内和久、伊藤貞嘉 レチノイン酸による血管内皮細胞でのeNOS活性化およびNO産生亢進機序の解明 血管内皮機能障害に対する意義。第7回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2003年11月22日 札幌
- 22 宇留野晃、菅原 明、金塚 完、工藤正孝、竹内和久、伊藤貞嘉 血管内皮細胞での肝細胞増殖因子(HGF)によるNO産生亢進機序の解明 PI3キナーゼとMAPキナーゼによるeNOSリン酸化の関与。第12回分子高血圧研究会 2003年11月29日 東京
- 23 菅原 明 クロニング病術後の経過中に下垂体炎を発症したと考えられる一例。厚生労働省難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害調査研究班平成15年度班会議 2004年1月16日 東京
- 24 宇留野晃、菅原 明、工藤正孝、山王なほ子、飯高 誠、伊藤貞嘉 ラノト甲状腺におけるレチノイトX受容体(RXR)の発現および機能。第20回甲状腺病態生理研究会 2004年1月24日 東京
- 25 菅原 明 チアゾリシン系薬剤。第33回心脈管作動物質学会「シンホンウム 心脈管作動薬におけるpleiotropic effectと新薬の可能性」2004年2月1日 東京
- 26 宇留野晃、菅原 明、金塚 完、工藤正孝、竹内和久、伊藤貞嘉 血管内皮細胞における肝細胞増殖因子(HGF)によるNO産生亢進機序の解明。第33回心脈管作動物質学会 2004年2月1日 東京
- 27 工藤正孝、菅原 明、宇留野晃、竹内和久、伊藤貞嘉 血管内皮細胞におけるフロスタサイクリンによるeNOSリン酸化機構。第33回心脈管作動物質学会 2004年2月1日 東京

末端肥大症におけるインスリン抵抗性：IGT 患者群における多段階グルコースクランプを用いた評価

分担研究者 柳 瀬 敏 彦 九川大学大学院医学研究院 病態制御内科
名和田 新 九川大学大学院医学研究院 病態制御内科

研究要旨 末端肥大症(Acromegaly 以下Acroと略す)では高中性脂肪(TG)血症並びにインスリン抵抗性をきたし、GHとの関連が示唆されているか、その詳細な機序は明らかではない。当科Acro患者においてTG値とGHの関連性について多数症例で再検討するとともに、耐糖能異常(IGT)を示すAcroならびに同しくAcro以外のIGTを呈するコントロール患者群において、多段階グルコースクランプ法を施行し両群を比較検討した。Acroでは(1)手術前後においてTG値は有意に低下し、手術前後のTGの変化度はGH変化度と相関を認めた。(3)Acroを伴うIGTとAcroを伴わないIGTでは、インスリン分泌能に差は認めなかった。(4)Acroを伴うIGT群では、受容体以降のインスリン抵抗性を示すとされる高濃度インスリン注入におけるグルコース注入率が有意の低下を認めたか、インスリン抵抗性とGH分泌能には必ずしも相関を認めなかった。Acroの高TG血症、インスリン抵抗性にGH分泌は関連するが、その程度はGH分泌能のみで規定されるものではないと考えられた。

A 研究目的

成長ホルモン(GH)はインスリン抵抗性を惹起することか報告されており、Acro患者では糖尿病発症や比較的高率の心血管病変の発症との関連が示唆されている。また、インスリン抵抗性と関連して高TG血症も認められる。しかしながら、Acroにおけるインスリン抵抗性の病態や病因については必ずしも明確ではなく、むしろ複雑である。GH欠損患者では内臓脂肪が増加し、インスリン抵抗性を呈するか、GH補充療法は内臓脂肪を減少させる¹⁾。一方、Acro患者では脂肪量の減少が報告されており、脂肪萎縮性糖尿病のインスリン抵抗性モデルからも想定されるように、不適切な脂肪量の減少がインスリン抵抗性に関与している可能性も考えられる。さらに複雑なことにGHの作用メデイエーターであるIGF-1は逆にGH分泌に抑制的に作用し、かつ外因性のIGF-1投与はインスリン抵抗性を改善させる。このIGF-1に

よるインスリン抵抗性改善作用はGH-GH受容体の系の抑制を介したものではないことが、最近、証明されている²⁾。本研究ではAcroにおける高TG血症やインスリン抵抗性の病態や成因について、GH分泌かどのように関わっているかをin vivoにおいて検討する目的で、耐糖能異常(Impaired Glucose Tolerance, 以下、IGTと略す)を呈したAcro患者において多段階グルコースクランプ法を用いたインスリン感受性試験を行い、GH分泌能との相関性を検討した。

B 研究方法

(1) 対象は当科に入院した75名のAcro患者であり、術前データについてはGH分泌能の指標としてGH基礎値またインスリン分泌能として75g OGTT時のIRI基礎値、IRI頂値についてTGとの相関を検討した。

(2) Acroを伴う耐糖能異常(以下IGTと略す)5例と、Acroを伴わないIGT6例を対象として

インスリン分泌能とインスリン抵抗性を検討した。Acroにおける糖尿病では病気の進行とともにインスリン分泌能の低下をきたし、病態が変化するため対象はIGTを有する症例に限定した。インスリン分泌能は尿中CPR、IRI基礎値、75 g OGTTにより、またインスリン抵抗性は多段階グルコースクランプ法によりインスリン注入率12、30、100 mU/kg/minにおけるそれぞれのグルコース注入率（以下GIR1、GIR2、GIR3と略す）により測定した。GH分泌能はGH基礎値、TRH負荷、GRH負荷における頂値を指標とした。

C 研究結果

(1) 術前TG値はGH基礎値とのみ相関し、1%以下の棄却率で相関を認め、相関係数は0.512であった。術前後でのデータが得られた患者46人についてのTG値を示す(表1)。術前後のTG値はそれぞれ 172 ± 79 、 122 ± 43 mg/dlであり、術前後において有意の低下を認めた。次に術前後での変化量について検討した。GH基礎値は手術後に有意に低下したか、TGの変化度はGH基礎値の変化度とのみ弱い相関を示し、糖負荷試験における血中インスリンの基礎値や頂値の手術前後の変化度とは相関を認めなかった。

(2) Acroを伴わないIGT 6例とAcroを伴うIGT 5例において、インスリン分泌能の各指標についてAcroを伴う例と伴わない例について比較した結果、これらの指標は両群間において有意の差を認めなかった(表2)。

(3) 多段階グルコースクランプ法によるインスリン感受性評価の結果、受容体レベルでのインスリン感受性を示すとされる低濃度インスリン注入率におけるグルコース注入率(GIR > 1)は、両群ともに正常域に比べて低値で有意の低下を認めたか、両群間で有意の差

は認めなかった。それに対して受容体以降のレベルでのインスリン抵抗性を示すとされる高濃度インスリン注入率におけるグルコース注入率(GIR 2、GIR 3)は、Acroを伴わないIGT例では正常に比較して有意の差を認めなかったのに対して、Acroを伴うIGT例では正常に比較して有意の低下を認めた(図1)。AcroではGIR1、GIR2、GIR3のいずれの値もインスリン抵抗性とGH分泌能を示す種々の指標(血中GH基礎値、尿中GH濃度、TRH負荷頂値、LH-RH頂値)との間には有意の相関を示さなかった。

D 考察

以上の結果をまとめるとAcroでは、(1)手術前後においてTG値は有意に低下し、(2)手術前のTG値はGH基礎値と有意の相関を認め、(3)手術前後のTGの変化度はGH基礎値の変化度と有意に相関したか、インスリン分泌能の変化とは相関を示さなかった。また(4)Acroを伴うIGTとAcroを伴わないIGTでは、インスリン分泌能に大きな差は認めなかった。(5)Acroを伴うIGT症例、伴わないIGT症例とも正常に比較し、インスリン抵抗性を認めたか、Acroを伴うIGT例では受容体以降のレベルでのインスリン抵抗性を示すとされる高濃度インスリン注入率におけるグルコース注入率か、伴わないIGTに比較して有意の低下を示した。さらに(6)Acroではインスリン抵抗性とGH分泌能には有意の相関が認められなかった。

AcroにおけるTG高値の要因としてインスリン依存性の活性変化を示すことで知られるLPL活性の低下や肝性リパーゼの活性低下が報告されているか¹⁾、本研究結果からは必ずしもインスリン抵抗性を介したもののたけではない可能性が示唆された。むしろ、GH過剰による

脂肪分解促進を介した血中遊離脂肪酸(FFA)の上昇に起因する、肝でのVLDL-TGの産生亢進かより関与している可能性が考えられた。Acroではインスリン受容体レベルにおいてもインスリン抵抗性を認めたか、特にAcroを伴わないIGTとの比較からインスリン受容体以降のレベルにおけるインスリン抵抗性の存在が明らかとなった。しかしながら、抵抗性強度とGH分泌能には必ずしも相関を認めなかった。インスリン抵抗性にGH分泌は関与しているか、Acro間での比較で言えば、その抵抗性強度は単純にGH分泌能のみで規定されるものではないと言える。閾値の問題や同時に分泌されるIGF-1による干渉の問題が考慮される必要がある。我々は自験Acro症例群ではIGTを示したAcroの90%か、術後もなおIGTを示す成績を得ているか、理由として、インスリン受容体以降のインスリン抵抗性のために回復に時間を要する可能性が考えられた。近年、GHによるインスリン抵抗性機序に関して、インスリンによるPI3 kinaseの活性化がGH処理により本来の分画で行われなくなることか、インスリン受容体以降の抵抗性を引き起こす一因であるとする成績が細胞レベルで報告されている⁴⁾。

E 参考文献

- 1) Jorgensen JO et al Eur J ENDOCrinol 130 224-8, 1994
- 2) O'Connell T et al J Clin Endocrinol Metab 87 4356-4360, 2002
- 3) Murase T et al Metabolism 29 666-72, 1980
- 4) Takano A et al Diabetes 50 1891-1900, 2001

F 研究発表

- 1 Fujii A, Harada T, Yamauchi N, Iwabe T, Nishi Y, Yanase T, Nawata H, Terakawa N Interleukin-8 gene and protein expression are

up-regulated by interleukin-1beta in normal human ovarian cells and a granulosa tumor cell line Fertil Steril 79 151-7, 2003

- 2 Mukasa C, Nomura M, Tanaka T, Tanaka K, Nishi Y, Okabe T, Goto K, Yanase T, Nawata H Activin signaling through type IB receptor stimulates aromatase activity in the ovarian granulosa cell-like KGN cells Endocrinology 144 1603-11, 2003

- 3 Lu ZH, Mu YM, Wang BA, Li XL, Lu JM, Li JY, Pan CY, Yanase T, Nawata H Saturated free fatty acids palmitic acid and stearic acid, induce apoptosis by stimulation of ceramide generation in rat testicular Leydig cell Biochem Biophys Res Commun 303 1002-7, 2003

- 4 Goto K, Zhao Y, Saito M, Tomura A, Moribaga H, Nomura M, Okabe T, Yanase T, Takayanagi R., Nawata H Activation function-1 domain of androgen receptor contributes the interaction between two distinct sets of subnuclear compartments J Steroid Biochem Molec 85 201-208, 2003

- 5 Fan W, Yanase T, Wei L, Oba K, Nomura M, Okabe T, Goto K, Nawata H Functional characterization of a new human Ad4BP/SF-1 variation, G146A Biochem Biophys Res Commun 311 987-94, 2003

- 6 Yanase T, Suzuki S, Goto K, Nomura M, Okabe T, Takayanagi R, Nawata H Aromatase in Bone Roles of Vitamin D3 and Androgens J Steroid Biochem Molec 86 393-7, 2003

7 Mu YM, Oba K, Yanase T, Ito T, Ashida K, Goto K, Ikuyama S, Takayanagi R, Nawata H Human Pituitary Tumor Transforming Gene (hPTTG) Inhibits Human Lung Cancer A549 Cell Growth through Activation of p21^{WAF1/CIP1} Endocrine J 50 771-81, 2003

8 Fan W, Yanase T, Yin W, Kawate H, Saitoh M, Oba K, Nomura M, Okabe T, Goto K, Yanagisawa J, Kato S, Takayanagi R, Nawata H Protein kinase A potentiates Ad4BP/SF-1 transactivation by re-integrating the subcellular dynamic interactions of the nuclear receptor with its cofactors, GCN5/TRRAP, and suppressor, DAX-1 a laser confocal imaging study in living KGN cells Mol Endocrinol in press

9 Morinaga H, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N, Nawata H A Benzimidazole Fungicide, Benomyl and Its Metabolite Carbendazim Induce Aromatase Activity in Human Ovarian Granulosa-Like Tumor Cell Line (KGN) Endocrinology in press

10 Yanase T Physiological significance of replacement therapy of dehydroepiandrosterone Internal Medicine in press

G 知的所有権の取得状況

- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし

表1 AcroにおけるTGと血中GH、インスリンとの相関

	術前	術後	有意差	変化率	TGの変化率との相関係数
TG(mg/dl)	172±79	122.4±42.6	p<0.01	48.4±60.0	-
GH (ng/ml)	41.8±33.2	7.5±6.7	p<0.01	33.5±32.6 (p<0.05)	0.346
IRI基礎値 (μU/ml)	13.0±8.8	11.3±9.6	ns	1.9±6.7	
IRI頂値 (μU/ml)	80.3±58.9	59.6±53.1	ns	18.4±43.6	

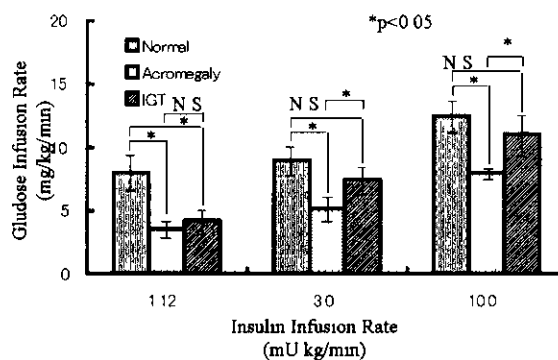
値はMean ±SD ns not significant

表2 グルコースクランプ対象患 Acroを伴うIGT患者と伴わないIGT患者のインスリン分泌能比較

	IGT with Acro (n=6)	IGT (n=5)	
BMI(Kg/m ²)	24.5±1.4	25.2±1.1	NS
Basal IRI(μU/ml)	9.1±1.3	7.5±2.3	NS
Urine CPR(μg/day)	145±36	72±12	NS
75g OGTT			
Peak IRI (μU/ml)	111±15	125±29	NS
Σ Δ IRI(μU 2h/ml)	133±21	147±33	NS
Δ IRI/ Δ BS	1.3±0.2	1.0±0.1	NS

値はMean ±SEM ns not significant

図1 Acro合併 非合併IGT患者における正常血糖クランプ



高齢で発見される下垂体前葉機能低下症におけるACTH分泌不全： 低Na血症とバソプレシンの分泌亢進

分担研究者	石川 三 衛	自治医科大学付属大宮医療センター総合医学第一
研究協力者	齊藤 智之	同上
	齋藤 孝子	同上
	加園 恵三	同上
	谷田貝 利光	自治医科大学付属病院内分泌代謝科

研究要旨・高齢で発見される下垂体前葉機能低下症は、症状 所見に乏しい。今回の研究では、下垂体機能低下症の発見の契機となった症状 所見を本症の全体例と対比し、さらに低Na血症の特徴を検討した。高齢者（65歳以上）の下垂体機能低下症20例での発見の契機となった症状 所見は、食欲不振、全身倦怠感、意識障害、悪心嘔吐など副腎不全と関連するものであった。検査成績では低Na血症が著しく、ホルモン分泌障害ではACTHが80%に達した。ACTH分泌不全例では、低Na血症が加齢に従って増悪した（ $r = -0.681$ 、 $P < 0.0001$ ）。血漿ハノプレノシン（AVP）濃度は低浸透圧血症にもかかわらず相対的高値で、AVP依存性水利尿不全による希釈性低Na血症の病態が認められた。特異な症状に乏しい高齢者の下垂体前葉機能低下症では、ACTH分泌不全が主な病態形成に関与する。

A 研究目的

高齢で発見される下垂体前葉機能低下症は、症状 所見に乏しく、診断までに時間を要することが多い¹⁾。今回の研究では、高齢者における下垂体前葉機能低下症の発見の契機となった症状 所見、障害ホルモン、病因、合併症等を全年齢のそれらと対比し、その特徴を示した。その結果、高齢者の下垂体前葉機能低下症では低Na血症の発症が有意に高く、その原因は副腎皮質機能低下に伴うものであると考えられたため²⁾、さらに続発性副腎皮質機能低下症における低Na血症の発現と、これに関するハノプレノシン（AVP）の分泌動態に対する加齢の影響を検討した。

B 研究方法

研究（1） 対象は過去6年間に自治医科大

学付属病院及び自治医科大学付属大宮医療センターで新たに発見された65歳以上の下垂体前葉機能低下症患者20例（男性11例、女性9例）で、年齢は65-78歳（平均70.9歳）であった。これらの症例について、発見の契機となった症状、受診時に認められた全症状、検査所見、低下ホルモンの種類、病因、合併症を厚生省特定疾患対策事業研究班でまとめられた全年齢（4-88歳 平均49.1歳）のそれ³⁾と比較検討した。

研究（2） 対象は過去16年間に自治医科大学付属病院及び自治医科大学付属大宮医療センターで新たに発見された続発性副腎皮質機能低下症患者40例（男性17例、女性23例）で、年齢は15-78歳であった。年齢により3グループに分けて、基本検査所見、血清電解質、血漿浸透圧、血漿AVP値を比較検討した。グ

ループ分けは、A群 20歳未満5例（男性5例、女性0例）、平均年齢 18.3 ± 1.5 歳、B群 20—65歳未満22例（男性8例、女性14例）、平均年齢 40.8 ± 2.6 歳、C群 65歳以上13例（男性4例、女性9例）、平均年齢 71.8 ± 1.1 歳とした。

C 研究結果

研究（1） 65歳以上の下垂体前葉機能低下症患者における発見の契機となった症状は、食欲不振13例（65%）、全身倦怠感9例（45%）、意識障害5例（20%）、嘔気嘔吐4例（20%）であった。また、受診時に認められた全症状でも同様の傾向が認められ、食欲不振13例（65%）、全身倦怠感10例（50%）、悪心嘔吐6例（30%）、意識障害5例（20%）であった。低下ホルモンの分布では、65歳以上と全年齢との間で大きな差異は認められなかった（図1）。病因は、65歳以上では、妊娠 分娩に伴うものは見られず、大部分は特発性のものと考えられた。合併症では、全年齢に比して、65歳以上では貧血と低Na血症の割合が有意に高く、特に低Na血症は80%に認められた。これらの症状 所見（低Na血症）は、いずれも副腎皮質機能不全に伴うものであると考えられた。

研究（2） 低Na血症はA群 141.5 ± 1.1 mEq/l、B群 133.5 ± 2.1 mEq/l、C群 124.7 ± 2.4 mEq/lと高齢者群ほど高度になるか（図2）、血清Kのレベルは各群間で差は見られなかった。その他、A群→C群と高齢になるにつれて、血圧は上昇したか、BUN、クレアチニン、尿酸等の値に各群間で差はなかった。低Na血症に関して、血清Na値と年齢との関係を検討したところ、高齢になるに従って、低Na血症はより高度になり、年齢と有意の負の相関を示した（図3）。血漿浸透圧と血漿AVP値の関係は、健常コントロールでは血漿浸透

圧が上昇するにつれて、血漿AVP値が上昇するのに対して、続発性副腎皮質機能低下症患者では、C群の高齢者で血漿浸透圧が低いにもかかわらず、血漿AVP値は相対的高値を示した（図4）。同様の傾向はB群でも認められた。血清Na値は、B、C群ともにハイトロコルチゾンの投与により1ヶ月後に正常化した（C群 124.7 ± 2.4 mEq/lから 141.7 ± 2.6 mEq/l、B群 132.3 ± 2.1 mEq/lから 140.3 ± 1.7 mEq/l）。これに伴って、相対的高値を示した血漿AVP値は有意に低下した。

D 考察

65歳以上の下垂体前葉機能低下症患者における発見の契機となった症状は、食欲不振（65%）、全身倦怠感（45%）、悪心嘔吐（20%）等の非特異的なものが多い。これらの症状は副腎不全に起因するものと考えられるが、高齢者特有の不定愁訴としてとらえられることが多く、診断が遅れる一因となっている。低下ホルモンにおいて高齢者に特異的な傾向はなかった。病因として多かったのは特発性であるか、いくつかの症例で自己抗体が確認されていることから、自己免疫性の割合が高いことが想定される。合併症では、全年齢に比して、高齢者では貧血（55%）と低Na血症（80%）の割合が有意に高かった。貧血はコルチゾール欠乏に伴う造血能の低下に起因すると考えられ、同時に数ヶ月にわたってコルチゾール欠乏状態が持続していたことが示唆される。低Na血症もコルチゾール欠乏が原因であると考え²⁾、続発性副腎皮質機能低下症症例における低Na血症の発現と、これに関するAVPの分泌動態に対する加齢の影響を研究（2）において検討した。続発性機能低下症患者では、低Na血症はA群 141.5 ± 1.1 mEq/l、B群 133.5 ± 2.1 mEq/l、C群 $124.7 \pm$

2.4mEq/lと高齢者群ほど高度になり、年齢そのものによる比較でも、やはり高齢になるに従って、低Na血症も高度になった。また、血漿浸透圧と血漿AVP値の関係では、続発性副腎皮質機能低下症患者では血漿浸透圧が低いにもかかわらず、血漿AVP値は相対的高値を示した。この傾向は高齢者群ほど顕著であった。ハイトロコルチノン補充治療後の血清Na値は異常の認められたB群、C群ともに正常化し、血清AVP値も低下を認めた。このことは、続発性副腎皮質機能低下症における低Na血症は、コルチゾール分泌不全に伴いAVP分泌が抑制されず、AVP依存性の体液貯留によるものであることを示唆している。AVPの分泌が加齢に伴って増加することもこの背景因子となることか考えられる。また、腎におけるNa保持能の減退も副次的な要因にはなっていると思われる。

E 結論

1 高齢者の下垂体前葉機能低下症は、食欲不振、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、意識障害、低Na血症で発見される例が多く、これらはACTH分泌不全に伴う続発性の副腎皮質機能低下によるものと考えられる。

2 続発性副腎皮質機能低下症では、低Na血症の発現は加齢に伴って顕在化する。本症では、AVPの分泌亢進が著しく、体液貯留による希釈性低Na血症が惹起されやすいことか示唆される。

文献

- 1) Tayal SC, Bansal SK, Chadha DK Hypopituitarism A difficult diagnosis in elderly people but worth a search Age Ageing 23 320-322, 1994
- 2) Ishikawa S, Saito T, Fukagawa A,

Higashiyama M, Nakamura T, Kusaka I, Nagasaka S, Honda K, Saito T Close association of urinary excretion of aquaporin-2 with appropriate and inappropriate arginine vasopressin-dependent antidiuresis in hyponatremia in elderly subjects J Clin Endocrinol Metab 86 1665-1671, 2001

- 3) 対馬敏夫 わか国における下垂体前葉機能低下症の実態について 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班(班長入T 実)平成7年度総括研究事業報告書, p 61-64, 1996

図1 下垂体機能低下症患者の障害ホルモン分布

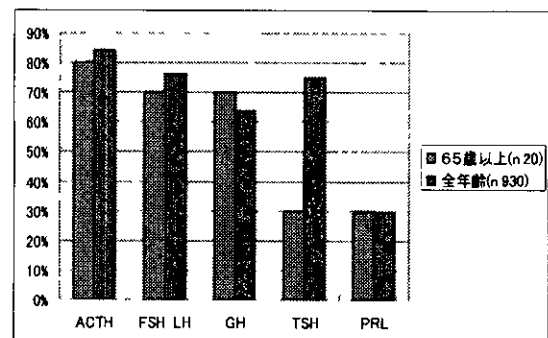


図2 続発性副腎皮質機能低下症患者の血清Na値(各群別)

