

定法に従い、試料よりtotal RNAを抽出後、Oligo dTプライマーを用いて逆転写を行いcDNAサンプルを作成した。cDNAサンプルは、20倍、30倍、40倍、60倍、80倍に希釈し、それぞれリアルタイムPCRに供した。この際、対象として正常下垂体cDNA3サンプルを用いた。内部標準としてGAPDを用い、比較Ct法によりProp-1 mRNA発現量を、正常下垂体サンプルの中央値を1としたときの相対値として算出した。

また、試料の一部よりパラフィン切片を作製し、HE染色、および7種類の下垂体前葉ホルモン（GH、PRL、ACTH、TSH β 、FSH β 、LH β 、 α SU）に対する抗体染色を行った。

Prop-1 Tg マウスは、共同研究者であるSally Camper博士（ミシガン大学）らにより作製された実験動物である。下垂体前葉ホルモンの一つである α SUのプロモータの制御下で、下垂体特異的にProp-1を過剰発現する。このTgマウス雄4頭、雌1頭について、下垂体の表現型、とくに腫瘍形成の有無に着目して解析した。マウスを約1年4ヶ月飼育した後、屠殺、開頭し、下垂体を採取した。下垂体は固定後、パラフィン包埋し、組織全てを約2 μ m厚で連続的に薄切した。連続した20枚の切片を1グループとし、HE染色、および7種類の下垂体前葉ホルモン（GH、PRL、ACTH、TSH β 、FSH β 、LH β 、 α SU）に対する抗体染色を行った。また、Tgマウスの取り扱いに関しては、組換えDNA実験安全委員会に報告し、物理的封じ込め等、定められた規定に準じて行った。

C. 結果

リアルタイムRT-PCRによるヒト下垂体腺腫の解析でProp-1 mRNAの発現が検出された症例の割合は、GHoma：54.5%、PRLoma：50%、ACTHoma：100%、TSHoma：0%、NFoma：25.6%であった。その発現量は、ほとんどの症

例において相対値1以下であり、極めて低いレベルであることが明らかとなった。しかし、PRLoma 2例（2/6、33.3%）およびGHoma 1例（1/22、4.5%）において、相対値10以上の高値が検出された。免疫組織化学的解析により、Prop-1 mRNA発現レベルが高いGHomaでも、PRL陽性細胞数が多く、一部のPRL産生性下垂体腺腫においてProp-1発現量が高くなっているものと考えられた。

Prop-1 を下垂体特異的に持続的に高発現するTg マウスを、免疫組織化学的に解析した。このProp-1 Tg マウスを作製したCamper博士らのグループの報告では、12か月齢以降の加齢マウスのみで腫瘍形成が認められていることから、今回も16ヶ月例のマウスを解析した。われわれの解析では、雌雄共にGH産生細胞、PRL産生細胞、TSH産生細胞の増加が認められた。この結果は、下垂体の発生・分化過程におけるProp-1過剰発現による影響ではないかと考えられる。解析した1頭の雌個体では、中・後葉に浸潤する結節性の腫瘍形成が観察された。この腫瘍は、免疫組織化学ではPRLにのみ陽性であった。この結果は、ヒト下垂体腺腫におけるProp-1発現の解析結果を支持するものである。

D. 考察

下垂体の発生・分化の極めて早い時期に出現する α SU産生細胞は、その後Prop-1の作用により、GH産生細胞、PRL産生細胞、TSH産生細胞、およびLH/FSH産生細胞に共通の前駆細胞へと分化する。その後、下垂体特異的転写因子Pit-1に依存的な系譜（GH・PRL・TSH産生細胞）と、Pit-1非依存的なLH/FSH産生細胞の系譜に分かれて分化する。Prop-1 Tg マウスでは、 α SUプロモータの制御下でProp-1の強発現が誘導されるため、下垂体の発生・分

化初期に、本来Prop-1が作用する時期から過剰発現の影響が見られると考えられる。Camper博士らのグループは、TgマウスにおけるTSH産生細胞の過形成を報告しており、我々の解析では、ほとんどのTgマウスにおいてGH産生細胞、PRL産生細胞、TSH産生細胞数の増加が認められた。これらの結果は、下垂体の発生・分化過程でProp-1の作用が強調されたためであろうと考えられる。さらに、Camper博士らのグループは、Pit-1非依存的に分化するLH/FSH産生細胞の分化の遅延も報告している。Pit-1遺伝子上流には、Prop-1の結合サイトが存在することが知られていることから、Prop-1の過剰発現により、Pit-1依存的なGH産生細胞、PRL産生細胞、TSH産生細胞の分化が促進されたのではないかと考えられる。しかし、12か月齢未満のTgマウスではいずれの場合も腫瘍形成が認められなかったことから、このような下垂体の発生・分化初期におけるProp-1の過剰発現の影響は、下垂体腫瘍を誘発するための十分条件ではないと考えられる。

興味深いことに、1頭の高齢雌Tgマウスでは、中・後葉に浸潤する結節性のPRLomaの形成が観察された。このPRLomaはPRLのみに陽性であった。分化後の下垂体では、TSH産生細胞およびLH/FSH産生細胞において、 α SUが産生される。TSH、LHおよびFSHはいずれも糖タンパク質ホルモンであり、 α および β の二つのサブユニット (SU) から構成される。このうち、 α SUはいずれも共通であり、 β SUがそれぞれに特異的性質を有している。従って、出生以降、導入されたProp-1はTSH産生細胞およびLH/FSH産生細胞においてのみ過剰発現するものと考えられる。このことは、Tg雌マウスにおけるPRLomaの形成は、これら α SU産生細胞において過剰発現されたProp-1が傍分泌的にPRL産生細胞に働いた結果であると考え

られる。

一方、ヒト下垂体腺腫におけるProp-1 mRNAの発現量をリアルタイムRT-PCRにより定量的に解析した。Prop-1の発現頻度は、ACTHoma、GHoma、PRLomaの順に高く、この結果はこれまでのRT-PCRによる解析結果と一致している。しかし、Prop-1の発現が認められる場合でも、その発現量は殆どの腺腫において低いレベルであり、正常下垂体で検出される発現レベルの範囲内であった。しかし、2例のPRLomaおよびPRLの同時産生が認められる1例のGHomaにおいて、Prop-1の発現が著しく亢進していることが明らかとなった。Prop-1 TgマウスにおけるPRLomaの形成は、これらProp-1高発現PRL産生腺腫の形成を再現しているのかもしれない。しかし、そのようなPRLomaの出現頻度は極めて低いことから、Prop-1の過剰発現は、その他の腫瘍形成を促進する要因との影響との共役作用によって、腫瘍形成および分化を誘起するのではないかと考えられる。

これまで、下垂体腺腫におけるProp-1の関与に関して論じた研究報告は限られており、今後、下垂体の初期発生以外の場面における、Prop-1の作用・役割が明らかにされることが期待される。

E. 結論

転写因子Prop-1は、胎生期において下垂体前葉ホルモン産生細胞、特にPit-1系譜の細胞の分化を促進する。本研究では、出生後Prop-1の異常発現は、極めて稀なケースではあるものの、何らかの共役的要因との協調作用により、下垂体腺腫の形成および分化の一因となりうる。

間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する研究

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、症候・合併症、ADL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、国内外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、統計解析方法についての研究計画をたてた。調査は、①担当医から患者への説明と協力依頼、②担当医から事務局へ患者登録、③長期に渡る継続的な毎年の追跡調査を行い、「疫学研究に関する倫理指針」に沿って実行する。統計解析は、①臨床疫学像把握のための単純集計・クロス集計、②一般集団との死亡率の比較をするためのSMRの計算、③登録時の状態（症候、検査値、画像、治療、治癒状況）とその後の生命予後・合併症・ADLとの関連を明らかにするための縦断解析、④登録時以降の経時的な状態変化と生命予後・合併症・ADLとの関連を明らかにするための縦断解析を行う。

A. 研究目的

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く、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。

予後調査は長期間の追跡と多大な労力が必要であり、間脳下垂体疾患の長期予後については国内、国外ともにまだデータが乏しい。わが国では、間脳下垂体機能障害研究班において、末端肥大症および下垂体性巨人症、クッシング病、下垂体前葉機能低下症および前葉ホルモン単独欠損症、甲状腺ホルモン刺激ホルモン分泌異常症、プロラクチン分泌異常症、クッシング症候群、中枢性尿崩症等について後ろ向きの実態調査を行い¹、予後に関連する要因についての検討を行った。しかし、多数の登録症例を、長期間に渡って定期的・継続的に高い追跡率で調査し、病態の変化や生命

予後に及ぼす治療等の要因の影響を明らかにした研究はない。

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する必要がある。本研究班では、諸外国での追跡研究や過去にわが国で実施された難病に関する予後調査を参考にして、間脳下垂体機能障害の予後調査実施方法について検討を重ねてきた²。新しい調査では、予後関連要因を経時的に繰り返し調査して、生命予後・合併症・ADLとの関連を調べることから、統計解析手法がやや複雑になるため、調査法の詳細を詰めるとともに解析計画についての検討も行った。

B. 研究方法

研究方法（案）の概要を以下に述べる。

(1) 患者の登録方法

多施設共同の予後調査とする。対象疾患は、

以下の5疾患とする。

1. 先端巨大症
2. プロラクチノーマ
3. クッシング病
4. 下垂体前葉機能低下症
5. バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

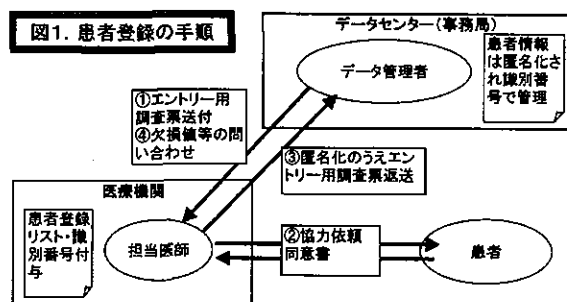
参加施設は、間脳下垂体機能障害研究班の分担研究者・研究協力者の所属施設および関連施設を中心とする。

(2) 登録時調査

協力施設に調査セットを送付する（図1-①）。これには、(1)依頼状、(2)診断基準、(3)エントリー用調査票、(4)同意書等が含まれる。

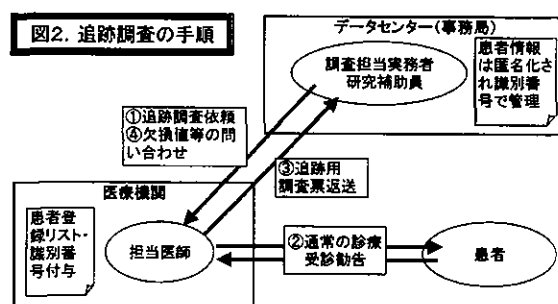
エントリー用調査票には、(1)基本的属性：識別番号、年齢、性別、住所（市区町村）、(2)診断：疾患名、発症年月、(3)主要症候：診断時と現在、(4)検査所見：一般検査所見、ホルモン基礎値、MRI所見（確定診断時、現在）、(4)治療：外科療法、薬物療法、放射線療法、ホルモン補償療法の有無、ホルモン名、期間、その他、(5)合併症、ADL等に関する項目を含む。詳細な内容は、疾患別に間脳下垂体機能障害研究班にて最終決定する。

患者の同意を得た後、識別番号で匿名化を図り、担当医がエントリー用調査票に記入の上、データセンターに返送する（図1-②、③）。欠損値等の問い合わせは担当医に対して行う（図1-④）。



(3) 追跡調査

長期間の予後調査では、担当医師の移動により、調査の続行が不可能となる恐れがある。そこで、担当医師は常に2名の登録を依頼し、追跡調査は毎年1回実施する。追跡調査の内容は、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し、その時点での主要症候、合併症、生命予後（生存・死亡・転出）等の、簡略な項目のみとする。データセンターから担当医に追跡調査を依頼し（図2-①）、担当医が患者の状態を追跡用調査票に記入して返送する（図2-②、③）。欠損値等の問い合わせは担当医に対して行う（図2-④）。



(4) 倫理面での配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）」³に従って研究計画をたてる。「第4：個人情報の保護等-11：他の機関等の資料の利用」に該当するため、同「（1）研究実施に当たっての措置」に従い、研究責任者の所属する機関での倫理審査委員会の承認をうける。また、協力医療機関は同「（2）既存資料等の提供に当たっての措置」に従い、研究対象者には担当医から説明し書面によるインフォームド・コンセントを得る。また、個人情報が外部に漏洩することがないように、識別番号を用いて匿名化を図る。情報はデータセンターで管理し、欠損値等に関しては担当医を介して補足調査を行う。情報を

記録するコンピュータはネットワークには接続せず、特定の者以外はデータにアクセスできないようにする。研究結果に関しては統計解析の結果のみを示し、個々の研究対象者を特定できる情報が公表されることはない。

C. 解析計画

以下の解析を基本とする。観察研究なので、必要に応じて探索的解析も可とする。

(1) 基本集計

目的：登録時の主要症候、ホルモン検査値、画像所見、治療方法、治癒状況、合併症、ADL、およびこれらの変数の横断的な関連について基本的な情報を得る。

解析法：各項目の割合、平均、標準偏差等の単純集計およびクロス集計を行う。

必要な情報：登録時調査データ。

(2) 登録症例と一般集団との死亡率の比較

目的：5つの対象疾患のそれぞれについて、観察期間中の死亡率が一般集団と比較して何倍程度異なるのかを明らかにする。

解析法：各疾患のそれぞれについて、登録症例の観測死亡数と、居住地（市区町村）と性・年齢階級（5歳階級）からの期待死亡数との比（標準化死亡比：SMR）を算出し、点推定、区間推定（95%信頼区間）、検定を行う。また、登録症例のKaplan-Meyer法による生存率曲線と、居住地（市区町村）と性・年齢階級（5歳階級）から計算した期待生存率曲線を描き、視覚的に比較する。

必要な情報：登録症例の居住地（市区町村）、性別、年齢、毎年の生存死亡情報。対応する市区町村の毎年の性・年齢階級別死亡率（各年の人口動態統計より入手）。

(3) 登録時の状態と予後との関連分析

1. 生命予後に関する解析

目的：登録時の主要症候、ホルモン検査値、画像所見、治療方法、治癒状況、合併症、ADLと、生命予後との関連を明らかにする。

評価項目：生存時間

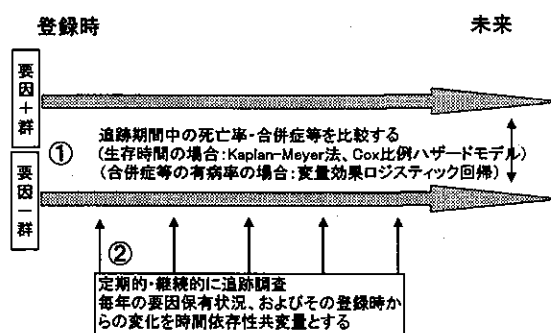
説明変数：登録時の主要症候、ホルモン検査値、画像所見、治療方法、治癒状況、合併症、ADL

調整変数：性・年齢を必須とする。

解析法：上記説明変数によって複数カテゴリーに分け、各カテゴリーの累積生存率をKaplan-Meyer法にて推定し、Log-rank検定を行う。人年法を用いて、人年あたり性年齢調整死亡率を計算し、各カテゴリー間の差を検定する。Cox比例ハザードモデルを用いて、比例ハザード性の確認を行った後に、各カテゴリーの性・年齢調整生存率曲線を描き、視覚的に検討する。調整ハザード比の点推定、区間推定（95%信頼区間）、検定を行う。多変量解析により、各要因の独立な影響を評価する（図3-①）。

必要な情報：登録時調査データ、毎年の生存死亡情報。

図3. 縦断的統計解析の概念



2. 合併症を評価項目とした解析

目的：登録時の主要症候、ホルモン検査値、画像所見、治療方法、治癒状況、ADLと、その後の合併症の保有率・変化率との関連を

明らかにする。

評価項目：合併症（高血圧、糖尿病等）の有無

説明変数：主要症候、ホルモン検査値、画像所見、治療方法、治癒状況、ADL

調整変数：性・年齢を必須とする。

解析法1：合併症の新規発症をエンドポイントとする。従って、登録時に合併症を有する者は除く。上記説明変数によって複数カテゴリーに分け、Cox比例ハザードモデルにより、性・年齢調整累積発症率曲線を描き、ハザード比の点推定、区間推定（95%信頼区間）、検定を行う。多変量解析により、各要因の独立な影響を評価する。

解析法2：合併症の有無は経時的に変化するものと捉え、毎年の合併症の有無を縦断的に解析する。この場合、登録時の合併症の有無にかかわらず全てを対象とする。まず、上記説明変数によって複数カテゴリーに分け、各年に合併症を有する者の割合を計算し、単純に記述する。次に、個人をユニットとした変量効果ロジスティック回帰(random-effects logistic regression)により、各観察時刻における合併症の保有率を統計モデルに当てはめて推定し、説明変数との関連を、主効果と交互作用（カテゴリー×観察時間）によって評価・検定する。

必要な情報：登録時調査データ、毎年の合併症の有無。

3. ADLを評価項目とした解析

目的：登録時の主要症候、ホルモン検査値、画像所見、治療方法、治癒状況、合併症と、その後のADLとの関連を明らかにする。

評価項目：ADLの状態（2値変数）

説明変数：主要症候、ホルモン検査値、画像所見、治療方法、治癒状況、合併症

解析法：ADLの状態は経時的に変化し得るので縦断的に解析する。まず、上記説明変数によって複数カテゴリーに分け、毎年のADL低下者の割合および、ベースラインからの改善・不変・悪化の割合を計算し、単純に記述する。次に、個人をユニットとした変量効果ロジスティック回帰により、各観察時刻におけるADLの低下者の割合を推定し、説明変数との関連を、主効果と交互作用（カテゴリー×観察時間）によって評価・検定する。

必要な情報：登録時調査データ、毎年のADLの状態。

（4）経時的な状態変化と生命予後・合併症・ADLとの関連分析

目的：経時的な（毎年の）主要症候、ホルモン検査値、画像所見、治療方法、治癒状況、合併症、ADLおよびこれらの変化と、生命予後・合併症・ADLとの関連を明らかにする（図3-②）。

評価項目：生存時間、合併症の有無、ADLの状態

説明変数：追跡調査時の主要症候、ホルモン検査値、画像所見、治療方法、治癒状況、合併症、ADLおよびこれらの変化

解析法1：上記説明変数の各年の値および登録時からの変化と、その時点における合併症・ADLとの関連をクロス集計し、また、個人をユニットとした変量効果ロジスティック回帰を行い、追跡期間中の状態の変化と合併症・ADL保有率との関連を明らかにする。

解析法2：Cox比例ハザードモデルを用いて、上記説明変数（各年の値そのもの、および登録時からの変化）を時間依存性共変量として調整ハザード比を推定し、経時的な状態変化と生命予後との関連を解析する。

D. まとめ

間脳下垂体機能障害の予後調査の実施方法、解析方法について検討した。今後、調査票の内容を確定させ、調査を実施に移す予定である。

E. 文献

1. 間脳下垂体機能障害調査研究班. 間脳下垂体機能障害疫学調査報告. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成5年度総括研究事業報告書, 1994
2. 横山徹爾. 間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する検討. 厚生科学研究費補助金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平成14年度総括・分担研究報告書. pp.91-95.
3. 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.

先端巨大症 5 6 例における心機能の評価

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
谷口 聡 同
梅津 正明 同
小池 隆夫 同
小野 塚久夫* 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

研究要旨：先端巨大症の死亡原因として、呼吸器疾患、悪性腫瘍ならびに心血管障害が多数を占めるとされている。今回、我々は、当科に通院中の未治療および活動性を有する先端巨大症 5 6 例に対して、心エコーを施行し、心肥大ならびに心機能のうち収縮能ならびに拡張能について、年齢・罹病期間・GH値・IGF-1値および高血圧と糖尿病合併の有無との関連性、さらに治療による心肥大・心機能の変化について解析した。男性において、年齢と%FSおよび罹病期間とLVMIとのあいだに正の相関が、またE/A比は男女とも年齢との間に負の相関を認めた。さらに、高血圧合併例では非合併例に比し左室肥大と拡張能に有意な差を認めた。治療による心肥大および心機能の改善は明らかでなかった。今後、健常人との比較や厳格な疾患コントロールによる心機能の再評価をおこなう必要があると考えられた。

A. 研究目的

先端巨大症に限らず疾病の治療には早期発見・早期治療に勝るものはないが、昨年度我々が本研究班で報告した過去 8 年間における北海道での先端巨大症例の集計では、いまだマクロアデノーマ症例が過半数を占めており、早期発見への努力の必要性が示唆される結果であった。一方、先端巨大症治療の第一選択である外科的切除に関しては、手術法・手術手技の進歩はあるもののマクロアデノーマ症例に対する手術成績はいまだ満足すべき段階ではない。近年、徐放型ソマトスタチンアナログの開発および昨年よりの本邦での使用認可、さらには成長ホルモン受容体拮抗薬の開発・使用など先端巨大症に対する薬物療法の進歩も著しい。2000年に発表された先端巨大症の診断基準・治療基準(いわゆるコルチナコンセンサス)をうけて、2003年本研究

班はわが国における先端巨大症診断の手引きおよび治療効果の判定基準を改訂・作成し報告した。あらたに「治療効果の判定基準」を作成し報告した背景には、近年欧米諸国より先端巨大症に関して多くの合併症ならびに予後に関する報告がなされており、種々問題を含んでいるとされるコルチナコンセンサスの妥当性をわが国においても一定の基準を設定することにより検証していくという姿勢の表れと思われる。先端巨大症の主たる死亡原因として呼吸器疾患、悪性腫瘍、心血管障害があげられるが、今回、われわれは、先端巨大症の予後をあきらかにする研究の一環として、心肥大および心機能と各種疾患パラメーターとの関連性に関して解析したので報告する。

B. 研究方法

対象は、1975年以降に当科で精査・加療し、

現在通院中の未治療および疾患活動性を有する先端巨大症症例56例である(表1)。主な合併症については、糖尿病55.4%(56例中31例)、高血圧症44.6%(56例中25例)、高脂血症26.8%(56例中15例)、脳血管障害、心疾患についてはおのおの7.1%(56例中4例)、5.4%(56例中3例)であった。当院循環器科医師により心エコー施行し、左室肥大、収縮能、拡張能と、年齢、罹病期間、成長ホルモン(GH)、インスリン様成長因子1(IGF-1)などの疾患パラメーターとの関連を解析した。解析法は男女別とし、各疾患パラメーターに関して各群ほぼ同数になるよう数値により3群に分け、群間比較をおこなうと同時に、相関係数の算定もおこなった。また、合併症の心肥大、心機能への関与を明らかにする目的で、高血圧症および糖尿病の有無に分け、解析した。さらに、一部の症例に関しては、術前・術後における心機能の変化を観察した。心エコーにおける測定項目、算出法を以下に示す。

左室心筋重量係数(LVMI)=LVM/体表面積

$$\text{左室心筋重量(LVM,g)}=1.04 \times [(\text{LVDd}+\text{IVST}+\text{PWT})^3 - (\text{LVDd})^3] - 14$$

$$\text{左室内径短縮率(\%FS, \%)}=100 \times (\text{LVDd}-\text{LVDs}) / \text{LVDd}$$

経僧帽弁血流速度波形

拡張早期波(E,m/sec)、心房収縮期波(A, m/sec)、E/A比

IVST; 心室中隔厚、PWT; 左室後壁厚、LVDd; 左室拡張末期径、LVDs; 左室収縮末期径

なお、統計解析は、Dr. SPSSII®統計解析ソフトを使用し、数値は平均±標準偏差で示した。また、群間有意差検定にはStudent's t testを、相関係数の算定には、Pearson法を用いた。

C. 研究結果

1) 先端巨大症における心機能(表2)

表2に今回検討した先端巨大症56例ならびに性別に検討した心機能評価の結果を示す。一般的に、左室心筋重量(LVM)、左室内径短縮率(%FS)、経僧帽弁血流速度波形のいずれも男女差があるとされており、今回の検討においてもLVMをもとに算定される左室心筋重量係数(LVMI、男性vs女性; 143.3 ± 29.3 vs 128.1 ± 25.6 , $p < 0.05$)、%FS(男性vs女性; 38.3 ± 6.0 vs 41.7 ± 5.5 , $p < 0.05$)、経僧帽弁血流速度波形のうち心房収縮期波(男性vs女性; 0.64 ± 0.13 vs 0.79 ± 0.06 , $p < 0.01$)に男女間で有意な差が認められた。またIVSTならびにPWTが11mmを超える左室肥大を呈する症例が、おのおの25%、14%の症例に認めた。

2) 心機能と各種疾患パラメーターとの関係(表3, 4)

左室肥大の指標としてLVMIを、また収縮能および拡張能の指標をおのおの%FS、E/A比とし、年齢、罹病期間、心エコー施行時のGHおよびIGF-1との関係を解析した。3群間比較では、男性では、高齢になるに従い%FSの上昇が、また、罹病期間が長いほどLVMIの増加する傾向を示したのに対し、女性では、有意差を認めたのは、加齢によるE/A比の低下のみであった。相関でみると、男性では年齢と%FS($R=0.591$, $p < 0.001$)ならびに罹病期間とLVMI($R=0.368$, $p < 0.05$)との間に正の相関が、また年齢とE/A比の間には負の相関を認めた($R=-0.492$, $p < 0.01$)のに対し、女性では年齢とE/A比に負の相関を認める($R=-0.572$, $p < 0.001$)のみであった。各心機能パラメーターとGHおよびIGF-1の間には男女とも3群間に有意差ならびに相関は認められなかった。

3) 合併症と心機能について(表5)

高血圧症と糖尿病の合併の有無別に心機能の評価をおこなった。高血圧症の合併により男女とも左室肥大の指標であるIVSTは有意に増加していた(男性:高血圧ありvsなし; 11.9 ± 2.1 vs 10.4 ± 0.8 , $p < 0.05$ 、女性:高血圧ありvsなし; 11.3 ± 1.8 vs 9.8 ± 1.1 , $p < 0.01$)。また、拡張能の指標であるE/A比に関しても、男女とも高血圧合併症例で有意にその値は減少していた(男性:高血圧ありvsなし; 0.84 ± 0.20 vs 1.16 ± 0.31 , $p < 0.05$ 、女性:高血圧ありvsなし; 0.81 ± 0.04 vs 1.02 ± 0.28 , $p < 0.01$)。糖尿病合併の有無に関して同様の解析をおこなったが、いずれの指標においても、男女とも糖尿病合併の有無により有意差を認めなかった(データ示さず)。

4) 治療による心機能の変化について(表6、図1)

先端巨大症10例に関して手術前後の心機能の変化を検討した。術後観察期間は8~45ヶ月であった。個々の症例において各心機能の指標の変化は一定しておらず、最終観察時IGF-1が正常化していた3例についても同様であった。

D. 考察

先端巨大症の主たる死因として、呼吸器疾患、悪性腫瘍とならんで心血管障害があげられており(Wright AD et al.: Q J Med 39:1-16, 1970, Orme SM et al.: J Clin Endocrinol Metab 83:2730-2734, 1998, Holdaway IM et al.: J Clin Endocrinol Metab 89:667-674, 2004)、最後者の構成要素のひとつとして先端巨大症特異的な心筋障害(acromegalic cardiomyopathy)が報告されている(Matta MP et al.: Pituitary 6:203-207, 2003)。すなわち、先端巨大症の心筋(心機能)障害は、形態異常と機能異常に分類され、前者に関しては、病期が進行するにつれ、不顕性変化か

ら間質の線維化・心筋肥大を生じ、ついには心室拡張に至る。一方、機能異常については、病初期には、心筋収縮力の増加・末梢血管抵抗の低下により心拍出量増加を認めるが、ついで労作時の拡張障害を生じ、最終的には僧帽弁および大動脈弁異常を伴う拡張ならびに収縮障害を生ずるようになり、心不全に至ると考えられている。これらに加え、先端巨大症に頻発する合併症である、高血圧症および糖尿病が心機能異常をさらに悪化させる方向に作用する(Colao A et al.: J Clin Endocrinol Metab 85:193-199, 2000)。治療による心機能障害の改善については、年齢が若いほど、また罹病期間が短いほど改善度が大きいと報告されており(Calao A et al.: Endocri Rev 25:102-152, 2004)、厳格な疾患コントロールが重要である。今回の解析では、正常対照群をおいていないため、先端巨大症患者での左室肥大および心機能異常の頻度および重症度について比較はできなかったが、男性においては加齢とE/A比および罹病期間と左室肥大が相関するという従来からの報告を支持する結果であった。ただし、男性における年齢と%FSの正の相関および女性では年齢とE/A比のみに負の相関を認めた原因についてはさらなる解析が必要であるが、従来からの報告では、男女別に解析していなかったことがひとつの原因と考えられる。高血圧合併群と非合併群では、収縮能に明らかな差は認めなかったが、左室肥大および拡張能に関しては合併例において明らかに心肥大および心機能異常を増悪させる方向に働いており、これらも従来からの報告と一致していた。治療前後の心肥大および心機能の変化については、個々の症例で一定の傾向が認められなかった。これまでの報告では、治療により左室肥大および拡張機能のすみやかな改善を認めるとされているが、収縮能に関しては一定

の見解が得られていない(Calao A et al.: *Endocri Rev* 25:102-152, 2004)。今回の解析では、治療後の心エコーを施行した際の疾患コントロールが不十分であった点が従来の報告との一致をみなかった最大の要因と考えられる。昨年より徐放型ソマトスタチンアナログが日本において使用認可され、より厳密な疾患コントロールが可能となった。今後、疾患コントロールが良好な症例を用いての再検討が必要と考えられた。

E. 結論

先端巨大症においては、左室肥大・拡張障害・収縮障害が認められたが、今後の課題として正常人と比較することによりその頻度・程度の差異を検討とともに、治療による厳格な疾患コントロールをおこなったうえで再度検討する必要性があると考えられた。また、先端巨大症診断時における詳細な心機能の検討は、本症の予後を追跡する上で重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu C, Koike T, Sawamura Y

Double pituitary adenomas with distinct histological features and immunophenotypes
J Neuro Neurosurg Psychiatry 75:140, 2004

2. 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. 145(5): 2346-56, 2004

3. Kubo M, Shimizu C, Kijima H, Nagai S, Koike T

Alternate Promoter and 5'-Untranslated Exon Usage of the Mouse Adrenocorticotropin Receptor Gene in Adipose Tissue

Endocri J 51: 25-30, 2004

4. Suzuki F, Shimizu C, Umetsu M, Nagai S, Takeuchi J, Endo M, Miyoshi H, Yoshioka N, Kubo M, Koike T

Adult-onset Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism due to Isolated Pituitary Gonadotropin Deficiency

Internal Medicine 43 (7): 571-574, 2004

5. Ishizu A, Shimizu C, Tsuji T, Nagai S, Yoshiki T

Peripheral Pulmonary Embolism Related to a Thrombus of the Inferior Vena Cava Triggering Fatal Adrenal Crisis in Sheehan's Syndrome

Endocri J 51 (3): 387-388, 2004

6. Kijima H, Kubo M, Shimizu C, Ishizuka T, Takano K, Nagai S, Koike T

Effects of Hypophysectomy and In Vivo Administration of ACTH or Dexamethasone on the Level of ACTH Receptor mRNA in Adrenal Gland and Adipose Tissues of Mice

Endocri Reg 38, 87-95, 2004

7. Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, Yoshioka N, Ono Y, Tajima T, Kubo M, Koike T

A rare case of Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemia and osteopenia

J Endocrinol Invest (in press)

8. 永井 聡、梅津正明、清水 力、和田典男、木島弘道、谷口 聡、竹内 淳、遠藤三紀子、三好秀明、吉岡成人、久保光正、小池隆夫：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、医学と薬学、51(2) : 353-358(2004)

9. 石井伸明、加藤功、小林浩之、成田拓人、岩崎喜信、清水 力：プロラクチノーマにおけるcabergolineの効果、日本内分泌学会雑誌、80(suppl) : 100-103 (2004)

3. 学会発表

1. 視床下部性腺機能低下症を合併したcat eye症候群の一例

松本隆祐、木村保規、永井 聡、渥美敏也、清水 力、吉岡成人、小池隆夫

第230回日本内科学会北海道地方会、札幌、2004年2月14日

2. 先端巨大症に対するcabergolineの治療効果の検討

永井 聡、清水 力、谷口 聡、梅津正明、木村保規、竹内 淳、遠藤三紀子、三好秀明、吉岡成人、小池隆夫、久保光正

第14回臨床内分泌代謝Update、岐阜、2004年3月13、14日

3. MMSEと脳SPECTを用いた高齢糖尿病患者における認知機能障害の解析

丹羽祐勝、吉岡成人、竹内 淳、三島慎也、瀬川竜二郎、田原たづ、坂井恵子、永井 聡、岡本敏哉、西尾太郎、遠藤三紀子、三好秀明、渥美敏也、清水 力、小池隆夫、志賀 哲、河本千春

第47回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2004年5月13、14、15日

4. 先端巨大症108例の臨床的検討

清水 力、木村保規、谷口 聡、永井 聡、吉岡成人、小池隆夫、久保光正

第77回日本内分泌学会総会、京都、(2004.6.24~26)

5. 低Ca血症を合併したGitelman症候群の一例
中村昭伸、小野百合、永井 聡、清水 力、

田島敏広

第77回日本内分泌学会総会、京都、(2004.6.24~26)

6. ASVSとEUSにて腫瘍の局在が診断しえたインスリノーマの一例

竹内 淳、丹羽祐勝、田原たづ、岡本敏哉、西尾太郎、渥美敏也、清水 力、吉岡成人、小池隆夫、柳沢克之、和田典男

第38回日本糖尿病学会北海道地方会、札幌、2004年10月31日

7. 抗GAD抗体、抗IA-2抗体陽性のWolfram症候群の一例

中村昭伸、藤井 渉、竹内 薫、黒田義彦、渥美敏也、清水 力、吉岡成人、小池隆夫、谷澤幸生、小野百合、和田典男

第38回日本糖尿病学会北海道地方会、札幌、2004年10月31日

8. ヒトインスリン混合製剤からノボラピッド30ミックスへの変更による血糖とQOLの検討

三島慎也、瀬川竜二郎、田原たづ、坂井恵子、谷口 聡、永井 聡、渥美敏也、清水 力、吉岡成人、小池隆夫

第38回日本糖尿病学会北海道地方会、札幌、2004年10月31日

9. 北海道における糖尿病性神経障害の実態調査

瀬川竜二郎、田原たづ、岡本敏哉、坂井恵子、谷口 聡、永井 聡、西尾太郎、渥美敏也、清水 力、吉岡成人、小池隆夫

第38回日本糖尿病学会北海道地方会、札幌、2004年10月31日

10. 先端巨大症45例における心血管系合併症に関する検討

谷口 聡、梅津正明、清水 力、吉岡成人、小池隆夫、和田典男、木島弘道、山根康昭、秋川和聖

第4回日本内分泌学会北海道地方会、札幌、2003年11月6日

11. 家兎SULT2B1のクローニング

田原たづ、清水 力、竹内 淳、梅津正明、谷口 聡、永井 聡、吉岡成人、小池隆夫、久保光正

第4回日本内分泌学会北海道地方会、札幌、2003年11月6日

12. 著明な低蛋白血症を呈したが抗甲状腺製剤治療により改善したGraves病の1例

久保公利、谷口 聡、竹内 淳、瀬川竜二郎、田原たづ、渥美敏也、清水 力、吉岡成人、小池隆夫

第233回日本内科学会北海道地方会、札幌2004年11月6日

13. Nagai S., Shimizu C., Umetsu M., Taniguchi S., Kimura Y., Miyoshi H., Yoshioka N., Kubo M. and Koike T.: Identification of a functional peroxysome proliferator-activated receptor responsive element within the murine perilipin gene. 86 th Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, USA (2004)

14. Niwa H., Yoshioka N., Koumoto C., Shiga T., Takeuchi J., Mshima S., Segawa T., Tahara T., Sakai K., Nagai S., Okamoto T., Nishio T., Endo M., Miyoshi H., Atsumi T., Shimizu C., Yanagisawa K., and Koike T.: Clinical Analysis of Cognitive Function in Elderly Diabetic Patients by the Use of Mini-Mental-Status Examination (MMSE) and Single Photon Emission Computed Tomography(SPECT). American Diabetes Association 64th Scientific Sessions, Orland, USA (2004)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1 対象

1975年以降に当科で精査・加療し、現在通院中の先端巨大症患者56名

性別	男性 24名、女性 32名
年齢(診断確定時)	49.7±14.0歳(19~74歳)
BMI	25.8±3.9
罹病期間	13.1±11.1年(1~45歳)
治療	
TSS	52例
DA agonist	22例
SS analog	20例
GH(診断時)	68.3±109.7ng/ml (4.5~422.2ng/ml)
IGF-1(診断時)	810.0±318.4ng/ml (198.2~1962ng/ml)
IGF-1(最終確認時)	294.2±169.1ng/ml(22.6~988.9ng/ml)
IGF-1正常化率	41.1%(23例)

表2 男女別機能評価

	全体	男性(n=24)	女性(n=32)
左室肥大			
IVST(mm)	10.7±1.6	11.0±1.6	10.5±1.6
IVST>11mm(n)	14	5	9
PWT(mm)	9.9±1.2	10.2±1.2	9.7±1.2
PWT>11mm(n)	8	3	5
LVMI(g/m ²)	134.8±28.1	143.3±29.3*	128.1±25.6*
収縮能			
LVDs(mm)	29.5±5.1	32.5±5.1**	27.2±3.7**
LVDd(mm)	49.2±5.5	52.5±5.4**	46.7±4.0**
%FS	40.2±5.9	38.3±6.0*	41.7±5.5*
拡張能			
E(m/sec)	0.67±0.03	0.64±0.14	0.70±0.03
A(m/sec)	0.73±0.06	0.64±0.13**	0.79±0.06**
E/A	0.97±0.04	1.03±0.30	0.91±0.04

*p<0.05, **p<0.01

表3 心機能と疾患パラメーター (男性)

	G1	G2	G3	R	p	
年齢	LVMI	146.2±29.5	147.2±31.3	132.0±27.2		
	%FS	34.4±6.7	38.3±5.1	42.1±3.4*	0.591	<0.001
	E/A	1.13±0.31	1.13±0.33	0.86±0.28	-0.492	<0.01
罹病期間	LVMI	122.7±10.4	166.2±30.4**	154.9±32.7*	0.368	<0.05
	%FS	39.1±4.7	36.3±6.7	39.8±6.8		
	E/A	0.98±0.33	1.13±0.41	0.96±0.12		
GH	LVMI	146.2±29.5	147.2±31.3	132.0±27.2		
	%FS	34.4±6.7	38.3±5.1	42.1±3.4		
	E/A	1.13±0.31	1.13±0.33	0.86±0.28		
IGF-1	LVMI	147.4±32.2	144.9±30.0	137.7±28.9		
	%FS	40.9±4.5	37.6±7.1	36.3±5.9		
	E/A	1.01±0.37	1.00±0.25	1.13±0.42		

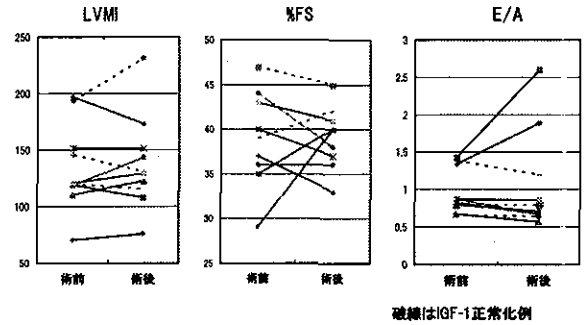
*: G1 vs G3, p < 0.02, **: G1 vs G2, p < 0.01

表4 心機能と疾患パラメーター（女性）

		G1	G2	G3	R	p
年齢	LVMi	129.4±29.1	127.9±31.8	126.8±31.8		
	%FS	39.5±5.8	42.6±3.5	43.5±6.2		
	E/A	1.08±0.27	0.93±0.28*	0.72±0.16**	-0.572	<0.001
罹病期間	LVMi	122.7±31.0	134.2±24.2	131.0±22.0		
	%FS	41.2±5.5	42.1±6.4	41.3±5.5		
	E/A	0.97±0.33	0.91±0.33	0.91±0.23		
GH	LVMi	138.4±22.5	131.6±21.5	134.1±26.0		
	%FS	42.4±6.7	42.8±5.4	40.0±4.3		
	E/A	0.91±0.29	0.92±0.29	0.92±0.28		
IGF-1	LVMi	132.7±25.5	121.4±21.7	130.1±30.0		
	%FS	41.0±5.8	43.8±6.3	40.4±4.1		
	E/A	0.88±0.23	0.77±0.18	0.92±0.31		

*: G1 vs G2, p < 0.01, **: G2 vs G3, p < 0.01

図1 術前・術後の心エコー所見の変化



破線はIGF-1正常化例

表5 高血圧合併別機能評価

高血圧	男性		女性	
	(+)	(-)	(+)	(-)
N	9	15	16	16
左室肥大				
IVST(mm)	11.9±2.1*	10.4±0.8	11.3±1.8**	9.8±1.1
IVST>11mm(n)	4	1	8	1
PWT(mm)	10.6±1.6	10.0±0.9	10.0±1.2	9.4±1.2
PWT>11mm(n)	3	0	4	1
LVMi(g/m ²)	147.2±33.2	140.9±27.7	136.4±24.8	120.8±24.7
収縮能				
LVDs(mm)	30.0±3.8	33.9±5.3	26.6±3.2	27.6±4.2
LVDd(mm)	49.9±3.7	54.1±5.7	46.6±4.1	46.6±4.0
%FS	39.7±5.7	37.4±6.2	42.7±5.7	40.9±5.3
拡張能				
E(m/sec)	0.60±0.15	0.67±0.12	0.71±0.03	0.69±0.08
A(m/sec)	0.73±0.14**	0.58±0.09	0.88±0.06**	0.71±0.13
E/A	0.84±0.20*	1.16±0.31	0.81±0.04*	1.02±0.28

*p<0.05, **p<0.01

表6 手術前後の変化

(**高血圧合併、**糖尿病合併)

性別	年齢 (歳)	罹病期間 (年)	初診時GH (ng/ml)	初診時IGF-1 (ng/ml)	術後GH (ng/ml)	術後IGF-1 (ng/ml)	術後経過期間 (月)
F	19	2	12.0	999.5	5.81	418.5	18
F	61	34**,**	31.2	739.9	4.30	358.9	43
M	71	3**	22.4	963.1	21.22	329.6	18
F	31	6	46.2	973.4	1.79	309.2	29
F	49	7**,**	108.2	504.5	5.67	346.1	12
M	61	15**,**	12.4	331.0	0.34	137.4	45
F	58	1**	12.8	653.6	0.47	146.6	13
F	69	5**,**	135.2	505.0	3.72	282.1	9
M	52	1	9.0	706.9	0.20	249.0	8
M	32	34**	18.0	994.3	2.97	425.4	34

東北大学医学部附属病院第二内科を受診した クッシング病・クッシング症候群の解析

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：これまで東北大学医学部附属病院第二内科を受診してクッシング病またはクッシング症候群と診断された患者群の解析を行った。1958年から2000年までに、当科においてクッシング病またはクッシング症候群と診断された症例は170名（うち男性37名、女性133名）であった。うち77症例がクッシング病、93症例がクッシング症候群と診断されている（ただし、1974年以前の症例は詳細不明例も多い）。クッシング病と診断された症例のうち、下垂体癌が1例、異所性ACTH症候群が完全には否定できない症例が3例であった。クッシング症候群と診断された症例のうち副腎腺腫が50例（うち両側性2例）、副腎癌が10例、結節性過形成が2例、さらに異所性ACTH症候群が2例（うち胸腺腫瘍1例、肺小細胞癌1例）認められた。各症例群の診療記録を検討した結果、1970年代～1980年初頭ではCTの導入とACTH測定キットの開発が、1980年代以降ではハーディ手術の普及とMRIの導入が、さらに1990年代以降ではγナイフと腹腔鏡手術の普及が、クッシング病・クッシング症候群の診断と治療の進歩に大きく貢献していることが改めて確認された。医学・医療全体における技術の進歩が、クッシング病・クッシング症候群の患者群のQOL向上に直接結びついていることを再認識する結果が得られ、非常に興味深い。

A. 研究目的

今回我々は、1958年から2000年までの43年間に東北大学医学部附属病院第二内科を受診して、クッシング病またはクッシング症候群と診断された患者群の解析を行った。

クッシング病またはクッシング症候群と診断された患者の内訳を表1に示す。1974年以前の症例に関しては、今回カルテの確認ができず不明な点が多い。

B. 研究結果および考察

1958年から2000年までの43年間に東北大学医学部附属病院第二内科でクッシング病またはクッシング症候群と診断された患者数は計170例認められた。性別の内訳は男性37例、女性133例であった。また、転院等にて確定診断がつかなかった疑い症例が2例存在した。170症例のうち、クッシング病と診断された患者は77例、クッシング症候群と診断された患者は93例であった。クッシング病とクッシング症候群に分けた年代別の患者数を図1に、また

図1 1958年から2000年までの43年間に東北大学第二内科でクッシング病またはクッシング症候群と診断された年代別患者数。

D：クッシング病
S：クッシング症候群

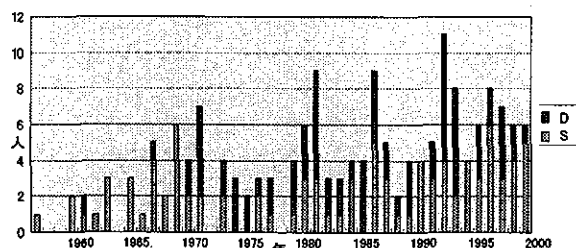


表1 東北大学第二内科でクッシング病またはクッシング症候群と診断された患者の内訳

クッシング病	77例
うち下垂体癌	1例
うち3例は異所性ACTH症候群否定できず	
クッシング症候群	93例
うち副腎癌	10例 (右5例、左5例)
うち結節性過形成	2例 (1例AIMAH)
うち異所性ACTH症候群	2例
(胸腺腫瘍1例、肺小細胞癌1例)	
うち副腎腺腫	50例 (両側2例、右27例、左21例)
(1975年以降のみ)	

1) 診断技術の進歩とクッシング病・クッシング症候群

診断技術の進歩と診断された患者数の推移を検討すると、コルチゾールのアッセイがキット化された1965年頃からクッシング病・クッシング症候群と診断された患者数が増加していることがうかがわれる。また、東北大学医学部附属病院においては1976年に長町分院に、1980年に本院に頭部CTが導入されたが、頭部CTの普及と1980年のACTHアッセイのキット化により、同時期を境にしたクッシング病と診断された患者数の増加が認められる。その一方で、東北大学医学部附属病院には1979年に全身CTが、1988年にMRIが導入されているが、それら機器の普及に伴う副腎偶発腫瘍の発見増加に伴い、クッシング症候群と診断された患者数が徐々に増加しているものと考えられる。以上から、クッシング病・クッシング症候群の診断能力の向上と、画像診断や内分泌診断の技術の進歩および普及が、密接に結びついていることが再確認された。

2) 治療技術の進歩とクッシング病・クッシング症候群

次に、各年代別に、クッシング病・クッシング症候群と診断された患者群がどのような治療を受けているかを検討した。

a) 1958年から1979年まで

この期間にクッシング病と診断された患者数は19例、クッシング症候群と診断された患者数は33例であった。クッシング病と診断された症例の治療であるが、レセルピン投与のみが1例、下垂体照射のみが2例、下垂体照射後レセルピン投与が5例 (うち1例はパーロデル投与も併用) (うち1例は2年後両側副腎全摘とパーロデル投与)、下垂体照射後左副腎全摘右副腎全摘が1例 (14年後にハーデイ法施行)、下垂体照射後両側副腎全摘が1例、左副腎全摘後下垂体照射が2例 (うち1例は右副腎全摘追加) (うち1例はレセルピン投与追加)、両側副腎全摘後下垂体照射が1例、右副腎全摘左副腎全摘後下垂体照射とレセルピン投与が1例、右副腎全摘左副腎全摘のみが1例であった。一方、クッシング症候群と診断された症例の治療であるが、左副腎全摘後オベプリム投与が1例 (結節性過形成?)、左副腎全摘が2例 (左腺腫)、右副腎全摘が1例 (右腺腫) であった。以上から、同時期のクッシング病の治療においては、レセルピン投与、下垂体照射や両側の副腎摘出等が主流であったことがうかがわれ、興味深い。

b) 1980年から1987年まで

この期間にクッシング病と診断された患者数は25例、クッシング症候群と診断された患者数は17例であった。クッシング病と診断された症例の治療であるが、オベプリム投与のみが1例、レセルピン投与後下垂体照射が1例 (再発後ハーデイ法施行)、ハーデイ法のみが13例、薬物治療後ハーデイ法施行が3例 (うちトリロスタン投与1例、パーロデル投与1例、オベプリム投与1例)、トリロスタン投与後にハーデイ法施行し、さらに下垂体照射とオベプリム投与を加えた症例が1例、下垂体照射後にハーデイ法施行しオベプリムも投与した症例が1例、

ハーディ法施行後オペプリム投与が1例、ハーディ法施行後下垂体照射しオペプリムも投与した症例が3例（うち1例は副腎垂全摘、1例は再度ハーディ法追加）、ハーディ法施行後副腎垂全摘が1例であった。一方、クッシング症候群と診断された症例の治療であるが、右副腎全摘が7例（右副腎腺腫）、左副腎全摘が6例（左副腎腺腫）、右副腎全摘後オペプリム投与が1例（右副腎癌）、左副腎全摘後オペプリム投与が1例（左副腎癌）、オペプリム投与後左副腎全摘が1例（左副腎癌）、肺手術が1例（小細胞癌による異所性ACTH症候群）であった。同時期に経蝶形骨洞到達法であるハーディ法が登場したことで、クッシング病の治療法に大きな変革をもたらされたことが理解される。

c)1988年から1992年まで

この期間にクッシング病と診断された患者数は8例、クッシング症候群と診断された患者数は12例であった。クッシング病と診断された症例の治療であるが、ハーディ法のみが2例、ハーディ法後 γ ナイフ施行が3例（うち1例はその後右副腎全摘、左副腎垂全摘）、ハーディ法施行後下垂体照射が2例、ハーディ法施行後パーロデル投与した後に再度ハーディ法施行し、さらに下垂体照射を受けた症例が1例であった。一方、クッシング症候群と診断された症例の治療であるが、右副腎摘出が5例（右副腎腺腫）、左副腎摘出が3例（左副腎腺腫）、右副腎全摘後オペプリム投与が5例（右副腎癌）、右副腎全摘左副腎部分切除が1例（結節性過形成AIMAH）であった。同時期に γ ナイフが導入されたことで、クッシング病におけるハーディ法施行後の治療方針が大きく変化したと考えられる。

d)1993年から1995年まで

この期間にクッシング病と診断された患者数

は13例、クッシング症候群と診断された患者数は10例であった。クッシング病と診断された症例の治療であるが、ハーディ法のみが7例、 γ ナイフのみが1例、ハーディ法後 γ ナイフ施行が3例（メトピロン、パーロデル併用）、オペプリム投与し右副腎摘出後にハーディ法施行が1例、胸腺摘出が1例（無効）であった。一方、クッシング症候群と診断された症例の治療であるが、右副腎摘出（開腹）が3例（右副腎腺腫）、左副腎摘出（開腹）が3例（左副腎腺腫）、左副腎摘出（ラパロ）が2例（左副腎腺腫）、左副腎全摘（開腹）後オペプリム投与が1例（左副腎癌）、胸腺放射線照射が1例（胸腺腫瘍による異所性ACTH症候群）であった。同時期は腹腔鏡手術（ラパロ）が登場したことで、クッシング症候群（特に副腎腺腫）患者の手術侵襲が大きく軽減されたと考えられる。

e)1996年から2000年まで

この期間にクッシング病と診断された患者数は12例、クッシング症候群と診断された患者数は21例であった。クッシング病と診断された症例の治療であるが、ハーディ法のみが8例、ハーディ法後 γ ナイフ施行が3例（うち1例はオペプリム、メトピロンも追加）、ハーディ法後パーロデル、オペプリム投与が1例であった。一方、クッシング症候群と診断された症例の治療であるが、右副腎摘出（開腹）が3例（右副腎腺腫）、右副腎摘出（ラパロ）が7例（右副腎腺腫）、左副腎摘出（開腹）が2例（左副腎腺腫）、左副腎摘出（ラパロ）が5例（左副腎腺腫）、両側副腎摘出（ラパロ）が2例（両側副腎腺腫）、右副腎摘出（開腹）後オペプリム投与が2例（右副腎癌）であった。同時期になると、これまでの経緯を経た上で、クッシング病はハーディ法が中心で必要があれば γ ナイフ追加、クッシング症候群の中では副

腎腺腫はラパロで副腎癌は開腹という様に、治療法が確立してきていることが理解される。

C. 結語

1958年から2000年までの43年間の東北大学第二内科におけるクッシング病およびクッシング症候群を解析した。医学・医療全体における技術の進歩に伴い、クッシング病およびクッシング症候群の診断・治療も大きな変化をとげたことを改めて認識する結果が得られ、興味深い。

D. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌 (2004~2005)

1. 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.
2. Kawamura T, Yoshida K, Sugawara A, Nagasaka M, Mori N, Takeuchi K, Kohzuki 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.
3. 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; 27: 417-425.
4. Lee Y-M, Fujiwara J, Munakata Y, Ishii T, Sugawara A, Kaku M, Kokubun S, Sasaki T, Funato T: Mutation of the glucocorticoid receptor gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Tohoku J Exp Med*. 2004; 203: 69-76.

5. Kudo M, Sugawara A, Uruno A, Takeuchi K, Ito S: Transcription suppression of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene expression by tumor necrosis factor α via an inhibition of CCAAT/enhancer-binding protein δ during the early stage of adipocyte differentiation. *Endocrinology*. 2004; 145: 4948-4956.

6. Takiyama Y, Miyokawa N, Sugawara A, Kato S, Ito K, Sato K, Oikawa K, Kobayashi H, Kimura S, Tateno M: Decreased expression of retinoid X receptor (RXR) isoforms in human thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5851-5861.

7. Uruno A, Sugawara A, Kanatsuka H, Arima S, Taniyama Y, Kudo M, Takeuchi K, Ito S: HGF stimulates NO production through eNOS phosphorylation by PI3K and MAPK pathways. *Hypertens Res*. 2004; 27: 887-895.

8. Uruno A, Sugawara A, Kanatsuka H, Kagechika H, Saito A, Sato K, Kudo M, Takeuchi K, Ito S: Up-regulation of nitric oxide production in vascular endothelial cells by all-trans retinoic acid through the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *Circulation*. (In revision)

9. Sato M, Sugawara A, Egawa N, Yajima Y, Kawashima S, Kagechika H: Competitive RXR antagonists enhance transactivation of PPAR and ST 13 preadipocyte differentiation. *J Biol Chem*. (In revision)

10. Suzuki T, Hayashi S, Miki Y, Ono K, Nakamura Y, Moriya T, Sugawara A, Ishida T, Ohuchi N, Sasano H: Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in human breast carcinoma: a possible modulator of estrogenic actions. *Cancer Res*. (In revision)

和文雑誌 (2004~2005)

1. 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
- 69 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52：207-211、2004
2. 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11：237-239、2004
3. 菅原 明、井樋慶一、山崎哲郎、鈴木 貴、笹野公伸、伊藤貞嘉：¹¹¹In 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。ホルモンと臨床52（冬期増刊号）：11-16、2004
4. 菅原 明、金塚 完、長崎 裕、本郷道夫：在宅医療と卒後研修必修化—東北大学における試み—。日本在宅医学会雑誌6：48、2004
5. 菅原 明、宇留野晃、池田秀敏、太田耕造、井樋慶一、伊藤貞嘉：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。ACTH related peptides15：173-177、2004
6. 菅原 明、金塚 完、長崎 裕、本郷道夫：派遣側から見た臨床研修【大学病院の立場から】。クリニカルプラクティス23：759-761、2004
7. 菅原 明：第8回高血圧と動脈硬化研究会優秀賞 レチノイドによる血管内皮細胞eNOS活性化/NO産生亢進の分子機構。東北医学雑誌116：66-67、2004
8. 宇留野晃、菅原 明、工藤正孝、飯高 誠、山王なほ子、伊藤貞嘉：ラット甲状腺におけ

るレチノイドX受容体（RXR）の発現および機能。診療と新薬41：1115-1118、2004

9. 工藤正孝、菅原 明、斉藤明子、宇留野晃、伊藤貞嘉：プロスタサイクリンによる血管内皮細胞でのNO産生亢進作用および血管新生促進作用。血圧12、2005（掲載予定）

和文書籍（2004～2005）

1. 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、2275-2282、2004
2. 菅原 明：ビタミンの病気。家庭医学大百科：須田俊宏編、法研、2283-2289、2004
3. 菅原 明：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。厚生労働科学研究費補助金（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 総括・分担研究報告書：91-96、2004
4. 菅原 明、金塚 完、長崎 裕、本郷道夫 編：平成13～15年度医学教育研修会-Faculty Development 2001～2003-記録集 東北大学医学部教務委員会・東北大学病院総合診療部発行、2004
5. 長崎 裕、金塚 完、菅原 明、本郷道夫 編：平成16年度医学教育研修会-Faculty Development 2004（OSCE）-記録集 東北大学医学部教務委員会・東北大学病院総合診療部発行、2004

2.学会発表

国際学会（2004～2005）

1 Uruno A, Sugawara A, Kanatsuka H, Arima S, Taniyama Y, Kudo M, Takeuchi K, Ito S.

Hepatocyte growth factor stimulates nitric oxide production through endothelial nitric oxide synthase activation by phosphoinositide 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways in vascular endothelial cells. The Endocrine Society 86th Annual Meeting. New Orleans 6/18/2004

2 Sugawara A, Kudo M, Uruno A, Takeuchi K, Ito S. Sterol deprivation up-regulates PPAR γ 2 Expression in preadipocytes -possible involvement of SREBPs-. The Endocrine Society 86th Annual Meeting. New Orleans 6/19/2004

3 Kudo M, Sugawara A, Uruno A, Taniyama Y, Takeuchi K, Ito S. Prostacyclin rapidly induces nitric oxide production through endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in vascular endothelial cells. The Endocrine Society 86th Annual Meeting. New Orleans 6/18/2004

国内学会 (2004~2005)

1.菅原 明：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。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

2.宇留野晃、菅原 明、工藤正孝、山王なほ子、飯高 誠、伊藤貞嘉：ラット甲状腺におけるレチノイド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

3.菅原 明：チアゾリジン系薬剤。第33回心脈管作動物質学会「シンポジウム 心血管作動薬におけるpleiotropic effectと新薬の可能性」 2004年2月1日 東京

4.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

5.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プ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

6.菅原 明：動脈硬化と一酸化窒素 (NO)。岡山大学神経内科医局セミナー 2004年2月20日 岡山

7.菅原 明、金塚 完、長崎 裕、本郷道夫：在宅医療と卒後研修必修化。第6回日本在宅医学会大会「ワークショップ」 2004年2月22日 岡山

8.菅原 明 宇留野晃 池田秀敏 太田耕造 井樋慶一 竹内和久 伊藤貞嘉：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。第14回臨床内分泌代謝Update 2004年3月13~14日 岐阜

9.菅原 明、宇留野晃、池田秀敏、太田耕造、井樋慶一、伊藤貞嘉：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。第15回CRH・ACTH研究会 2004年3月27日 東京

10.菅原 明：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。第55回宮城内分泌研究会 2004年4月22日 仙台

11.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プロスタサイクリンによるNO産生亢進およびeNOSリン酸化機構。第8回日本内分泌学会東北地方会 2004年4月24日 仙台

12.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8回日本内分泌学会東北地方会 2004年4月24日 仙台

13.宇留野晃、菅原 明、金塚 完、工藤正孝、