

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に関する調査研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 千 原 和 夫

平成 18 年 3 月

目 次

I. 序 文	5
II. 班員名簿	6
III. 総括研究報告書	9
神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座 千原和夫 内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科 主任研究者	
IV. 分担研究報告書	
1. 下垂体マクロアデノーマが病因と考えられるSIADHの2症例	21
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	
2. 遺伝子組換えマウスを用いた家族性中枢性尿崩症の病態解析と その発症予防に向けた検討 第2報	25
名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学 大磯ユタカ	
3. 非機能性下垂体腺腫におけるSomatostatin Receptor(SSTR)subtype 発現に関する検討	30
東海大学基盤診療学系病理診断学教授 長村義之	
4. 日本人の下垂体機能低下症患者を対象としたQOL尺度の開発 (JAHQ)	35
国立病院機構京都医療センター臨床研究センター 島津章	
5. Pre(sub)-clinical Cushing病の診断基準案について	38
弘前大学医学部内分泌・代謝・感染症内科 須田俊宏	

6. 下垂体で高発現する遺伝子の先天性下垂体ホルモン複合欠損症での解析 44
大阪大学 大学院医学系研究科 臨床検査診断学 講師 巽 圭 太
7. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン (案) 47
国立成育医療センター 田中 敏章
8. 下垂体偶発腫自然歴から予測した下垂体部腫瘍の増大因子 52
日本医科大学脳神経外科主任教授 寺本 明
9. AtT-20 細胞を用いたIn vitro 及び vivo での 5型ソマトスタチン受容体選択的アゴニスト SOM230 の ACTH/POMC 発現・腫瘍増生に及ぼす効果 57
高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学教授 橋本 浩三
10. リコンビナントGH標準品を用いた測定キットへの変更に伴って、先端巨大症の術後寛解のGH基準値に関する検討 62
東京女子医科大学第二内科 肥塚 直美
11. ACTH(1-39)産生肺小細胞癌の樹立 65
東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学 (内分泌・代謝内科) 平田 結喜緒
12. 下垂体腺腫におけるMENIN並びにp27(Kip1) mRNAの発現 69
群馬大学大学院病態制御内科教授 森 昌朋
13. 間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査法に関する研究 72
国立保健医療科学院技術評価部主任研究官 横山 徹爾
14. 間脳下垂体腫瘍における成長ホルモン分泌能 75
鹿児島大学医歯学総合研究科 脳神経病態制御外科学(脳神経外科) 有田 和徳

15. 成人成長ホルモン分泌不全と各種代謝マーカーとの関連性について ..	80
北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科 清水 力	
16. グレリンの血管内皮細胞における遺伝子発現に及ぼす影響 —マイクロアレイを用いた解析—	88
東北大学病院総合診療部 菅原 明	
17. ソマトスタチンアナログによるヒトGH産生下垂体腺腫の縮小機 構に関する研究	96
東京大学医学部腎臓・内分泌内科 特任講師 高野 幸路	
18. 先端巨大症7例におけるサンドスタチンLARの使用経験	102
九州大学大学院医学研究院病態制御内科 柳瀬 敏彦	
19. 間脳下垂体疾患データベースの構築	107
神戸大学医学部保健学科 置村 康彦	
V. 間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き (平成17年度)	113
先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き (平成17年度改訂)	114
成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き (平成17年度改訂)	118
成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き (平成17年度改訂)	121
クッシング病の診断と治療の手引き (平成17年度改訂)	125
Pre(Sub)-clinical Cushing病の診断と治療の手引き (平成17年度新規)	128
ACTH分泌低下症の診断と治療の手引き (平成17年度改訂)	130
プロラクチン分泌過剰症の治療の手引き (平成17年度改訂)	132
中枢性思春期早発症の診断の手引き (平成15年度版、別表1追加)	133

VI. 会議記録

平成17年度研究会議プログラム 137

VII. 研究成果の刊行に関する一覧表 143

I. 序 文

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」は、厚生省特定疾患対策研究事業の一環として昭和48年度に産声を上げました。この間脳下垂体機能障害調査研究班は、初代の鎮目和夫班長から熊原雄一班長、清水直容班長、入江実班長、加藤議班長に引き継がれ、班長をはじめ多くの班員あるいは研究者の努力によって、各種間脳下垂体疾患の診断と治療、疫学、病因や病態について多くの成績を報告してきました。平成14年度から小職が主任研究者となり本研究班を引き継ぎましたが、厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業（特定疾患調査研究分野）の対象疾患として私達の班に課せられているPRL分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症の3つに加えて、GH、ACTH、TSH関係の疾患も独自に対象に加え3年間に渡って研究してきました。平成16年度に3年間のまとめを提出し厚生労働省の評価を仰ぎましたが、分担研究者の方々の努力が報われ、幸いにして高い評価で平成17年度からの研究継続が承認されました。

平成17年度からも小職が主任研究者として研究班の班長を務めさせていただきますが、リセットされた2期目の研究班の課題として、まず取り上げたいのは間脳下垂疾患に罹患された患者様達のQOLを客観的に評価することが出来る質問票の作成と検証、そしてその質問票に基づく患者様達の日常生活の実態、さらに治療を受けておられる場合はその治療の妥当性の評価です。また過去3年間で作成された代表的な間脳下垂体疾患の診断と治療の手引きや治癒基準を活用して、患者様達の合併症罹患率や生命予後などを調査する疫学的研究も具体的に推進したいと思います。

継続研究として再スタートした初年度の研究事業報告ですが、短期間で研究成果を出して頂き、また最新の情報に基づき幾つかの間脳下垂体疾患の診断と治療に関するガイドラインを作成して頂いた分担研究者の方々に厚く御礼を申し上げます。最後に、色々ご指導頂いた厚生省保健医療局疾病対策課の方々にも深謝致します。

平成18年3月

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

主任研究者 千 原 和 夫

Ⅱ. 班 員 名 簿

	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	千原和夫	神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座 内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科	教 授
分担研究者	石川三衛	自治医科大学附属大宮医療センター総合医学第一	教 授
	苛原 稔	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 発生発達医学講座女性医学分野	教 授
	大磯ユタカ	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座代謝病態内科	教 授
	長村義之	東海大学医学部基盤診療学系病理診断学	教 授
	島津 章	国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター	センター長
	須田俊宏	弘前大学医学部内科学第三講座	教 授
	巽 圭太	大阪大学大学院医学系研究科臨床検査診断学	講 師
	田中敏章	国立成育医療センター臨床検査部	部 長
	寺本 明	日本医科大学脳神経外科学教室	教 授
	橋本浩三	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学	教 授
	肥塚直美	東京女子医科大学第二内科	教 授
	平田結喜緒	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科体内分子制御学	教 授
	森 昌朋	群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学	教 授
	横山徹爾	国立保健医療科学院技術評価部	主任研究官
	有田和徳	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進医療科学専攻神経病学脳神経病態制御外科学	教 授
	置村康彦	神戸大学医学部保健学科医療基礎学	助 教 授
	清水 力	北海道大学病院検査部	副 部 長
	菅原 明	東北大学医学部附属病院総合診療部	講 師
	高野幸路	東京大学医学部腎臓・内分泌内科	講 師
	柳瀬敏彦	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学講座	助 教 授
研究協力者	高野加寿恵	東京女子医科大学第二内科	教 授
	岩崎泰正	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学	講 師
	石井 均	天理よろづ相談所病院内分泌内科	部 長
	羽二生邦彦	羽二生クリニック	院 長
	沖 隆	浜松医科大学第二内科	講 師
	加治秀介	兵庫県立大学生体機能学	教 授
事務局	北垣優子	神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座 内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科 〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1 Tel : 078-382-5880 / Fax : 078-382-5898	秘 書

Ⅲ. 総括研究報告書

間脳下垂体機能障害に関する調査研究

主任研究者 千原和夫 神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座
内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科学教室教授

研究要旨：間脳下垂体機能障害による視床下部ホルモン・下垂体ホルモンの分泌異常症の病因、病態を解明し、有用な診断治療法を確立することを目的に研究が行われ、本年度は次の成果が得られた。

[疫学] 間脳下垂体機能障害の前向き長期予後調査の実施方法、解析方法についての研究計画が策定された。さらに、間脳下垂体疾患データベースの調査項目の確定、データベースシステムの構築整備が行われた。

[臨床病態研究] 多数の下垂体偶発腫臨床例の調査から、鞍上部に進展する下垂体の実質性病変には手術適応があるが、その他の偶発腫は無症候の間は経過観察でよいことが明らかとなった。下垂体腫瘍はADH不適合分泌症候群を惹起する中枢神経疾患の1つであり、腫瘍による下垂体後葉の圧迫による物理的的刺激がバゾプレッシンの分泌亢進に深く関与することが示唆された。236例の間脳下垂体腫瘍患者において、手術前後の成長ホルモン（GH）分泌能検査からGH分泌不全症（GHD）の発生率と治療による変化が検討され、本邦におけるその発生数が類推された。GHD患者は心血管疾患発症のリスクが高いこと、下垂体機能低下症患者においてインスリン低血糖刺激試験で有効刺激を得るためには、メタボリックシンドロームを合併しているかの検討が有用であることが明らかとなった。GH測定キットの標準品としてリコンビナントGHを用いるように変更されたことに伴い、先端巨大症の治癒・寛解の基準値の変更が検討された。徐放性ソマトスタチンアナログ製剤のGH、IGF-1の抑制効果については、その持続性や安定性の点からも極めてすぐれた治療法と考えられるが、臨床例の観察から、糖代謝に及ぼす影響については今後さらに検討が必要であることが明らかとなった。

[病因解明をめざした基礎研究] 家族性中枢性尿崩症(FNDI)の原因遺伝子として同定されているニューロフィジン変異遺伝子Cys67stopを導入したノックインマウスを用いた解析から、FNDIの発症に異常蛋白の蓄積、E2および脱水負荷が関与しており、発症予防に脱水の回避が有効であることが示唆された。ソマトスタチンアナログによるヒトGH産生下垂体腺腫の縮小機構には、百日咳毒素感受性G蛋白質が関与し、セリンスレオニンフォスファターゼ2A（PP2A）による脱リン酸化過程によりp70S6kinaseが不活化されて生じることが明らかになった。この機構により蛋白質合成が抑制されて、著明な腫瘍縮小を比較的短期間に引き起こすと考えられた。内科学的治療法の乏しいとされる非機能性下垂体腺腫において、gonadotroph adenomaの中にはソマトスタチンアナログなどの効果が期待できる症例が存在する可能性が示唆された。新規ソマトスタチン受容体（sst）アゴニストSOMはsst2のみならずsst3、sst5にも高い結合親和性を有しており、クッシング病の新たな治療薬として用いられうる可能性が示唆された。散発性下垂体腺腫において

もMENIN-p27系が抑制されていることが腫瘍発生に関与している可能性が示唆された。活性ACTH(1-39)を分泌する細胞株(DMS79-TM)が樹立された。ACTH産生腫瘍の新たな治療法の開発に有用な細胞株となり得ると考えられる。下垂体でよく発現するFLJ30058、HTATSF1と、最近下垂体機能低下症の病因遺伝子として明らかにされたSOX3が、先天性下垂体ホルモン複合欠損症の病因となるか否か検討されたが、その可能性を示す成績は得られなかった。グレリンが血管内皮細胞において多くの遺伝子の発現変動を誘導することが明らかとなった。グレリンの心脈管作動物質としての作用機序に、これらの遺伝子発現の変動が関与している可能性が示唆された。

[新規診断法、診断の手引き] 下垂体機能低下症が患者の心身機能や生活にどのような影響を与えているかを調査する疾患特異的QOL質問紙の開発が行われた。pre(sub)clinical Cushing病の疾患概念と診断基準が確立された。小児期GH分泌不全性低身長症患者のすべてが成人期にもGH治療を必要とするわけではなく、対象となる患者を適切に選択し成人GHDの治療に円滑に移行するために、本邦の現状に合うよう移行ガイドライン(案)が策定された。

分担研究者氏名

石川三衛 自治医科大学附属大宮
医療センター総合医学第一
教授

苛原 稔 徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部
発生発達医学講座女性医学分野
教授

大磯ユタカ 名古屋大学大学院医学系研究科
病態内科学講座代謝病態内科
教授

長村義之 東海大学医学部基盤診療学系
病理診断学 教授

島津 章 国立病院機構京都医療センター
臨床研究センターセンター長

須田俊宏 弘前大学医学部内科学第三講座
教授

巽 圭太 大阪大学大学院医学系研究科
臨床検査診断学 講師

田中敏章 国立成育医療センター
臨床研究部 部長

寺本 明 日本医科大学脳神経外科学教室
教授

橋本浩三 高知大学医学部内分泌代謝・
腎臓内科学 教授

肥塚直美 東京女子医科大学第二内科 教授

平田結喜緒 東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科
体内分子制御学 教授

森 昌朋 群馬大学大学院医学系研究科
病態制御内科学 教授

横山徹爾 国立保健医療科学院技術評価部
主任研究官

有田和徳 鹿児島大学大学院医歯学
総合研究科先進医療科学専攻
神経病学脳神経病態制御外科学
教授

置村康彦 神戸大学医学部保健学科
医療基礎学 助教授

清水 力 北海道大学病院検査部 副部長

菅原 明 東北大学医学部附属病院
総合診療部 講師

高野幸路 東京大学医学部
腎臓・内分泌内科 講師

柳瀬敏彦 九州大学大学院医学研究院
病態制御内科学講座 助教授

A 研究目的

本研究の目的は、様々な間脳下垂体機能障害による視床下部ホルモン・下垂体ホルモンの分泌異常症の病因、病態を把握解明し、有

用な診断治療法を確立することである。間脳下垂体系は、内分泌の中核であるばかりでなく、神経系や免疫系など他の生体制御システムと密接に関連している。したがって、その障害は神経系や免疫系等を介して身体各所に様々な異常を引き起こし得るし、神経系や免疫系の障害によっても間脳下垂体機能に異常が出現しうる。また、間脳下垂体機能障害は、視床下部・下垂体系自身の制御システム障害と、その結果として生じる下垂体ホルモンにより調節されている広範な標的臓器障害の2つに分けてとらえることも可能である。これらに対して、臨床で得られた問題をもとに、新たな視点で詳細に検討し、再び臨床の場にフィードバックすることが必要である。本研究では、この観点から、種々の方法を用いて研究が行なわれた。

B 研究方法

(a) 疫学的研究方法、(b) 病態解明、診断法の確立をめざした臨床例の解析、(c) 病因解明・治療法の確立を目的としたin vivo、in vitro実験法を用いて、本年度は、次の研究が行われた。

- 1) 下垂体マクロアデノーマが病因と考えられるSIADHの2症例の検討
- 2) 遺伝子組換えマウスを用いた家族性中枢性尿崩症の病態解析とその発症予防に向けた検討 (第2報)
- 3) 非機能性下垂体腺腫におけるSomatostatin Receptor (SSTR) subtype発現に関する検討
- 4) 日本人の下垂体機能低下症患者を対象としたQOL尺度の開発 (JAHQ)
- 5) Pre(sub)-clinical Cushing病の診断基準案の検討
- 6) 下垂体で高発現する遺伝子の先天性下垂体ホルモン複合欠損症での解析
- 7) 成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児

期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン (案)

- 8) 下垂体偶発腫自然歴から予測した下垂体部腫瘍の増大因子
- 9) ArT-20 細胞を用いたIn vitro 及び vivo での5型ソマトスタチン受容体選択的 アゴニスト SOM230 の ACTH/POMC 発現・腫瘍増生に及ぼす効果
- 10) リコンビナントGH標準品を用いた測定キットへの変更に伴って先端巨大症の術後寛解のGH基準値に関する検討
- 11) ACTH(1-39)産生肺小細胞癌の樹立
- 12) 下垂体腺腫におけるMENIN並びにp27(Kip1) mRNAの発現
- 13) 間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査法に関する研究
- 14) 間脳下垂体腺腫における成長ホルモン分泌能
- 15) 成人成長ホルモン分泌不全と各種代謝マーカーとの関連性について
- 16) グレリンの血管内皮細胞における遺伝子発現に及ぼす影響
—マイクロアレイを用いた解析—
- 17) ソマトスタチンアナログによるヒトGH産生下垂体腺腫の縮小機構に関する研究
- 18) 先端巨大症7例におけるサンドスタチンLARの使用経験
- 19) 間脳下垂体疾患データベースの構築

C 研究結果、およびD考察

- 1) 下垂体マクロアデノーマが病因と考えられるSIADHの2症例

下垂体腺腫による下垂体後葉への物理的圧迫が原因と考えられたSIADHを2例経験した。症例は50歳と68歳の男性でいずれも高度の低Na血症(110,112mmol/l)、低浸透圧血症(242,219mmol/kg)にもかかわらず、尿浸透圧

(417,555mmol/kg)、血漿AVP(0.5,1.6pg/ml)は相対的高値を認めた。水負荷試験では水利尿不全(尿排泄率30%,16%、最小尿浸透圧642,613mmol/kg)を認めた。脱水や浮腫はなく、腎機能、下垂体・副腎系の機能も正常であり、SIADHと診断した。原疾患は下垂体腫瘍(プロラクチノーマ,非機能性腺腫)であり、術後2例ともSIADHは消失した。本症例における下垂体腫瘍はいずれも径20mm以上と大きく、トルコ鞍内を占拠し、下垂体後葉は腫瘍により圧排されていた。下垂体腫瘍は、SIADHを惹起する中枢神経疾患の1つと考えられ、腫瘍による下垂体後葉の圧迫による物理的刺激がAVPの分泌亢進に深く関与することが示唆される。

2) 遺伝子組換えマウスを用いた家族性中枢性尿崩症の病態解析とその発症予防に向けた検討 (第2報)

家族性中枢性尿崩症(FNDI)の発症機構を明らかにする目的で、ニューロフィジン(NP)の変異遺伝子の一つであるCys67stopを導入したノックインマウスを作製し解析を行った。生後1ヶ月齢より、体重、尿量、飲水量、尿浸透圧、下垂体AVP含有量を測定、AVP産生核において免疫組織学的検討を行った。また雌においては卵巣摘除(OVX)を、雄においては間歇的脱水負荷を行い尿崩症の発症、進行に対する影響を検討した。ヘテロ変異体は生後1ヶ月より経時的に尿崩症の進行を認め、異常NPの発現と初期より正常NPの軸索の染色低下が確認された。その表現型は雄に比べ雌の進行が顕著であった。雌にOVXを施行するとコントロールに比べ有意に多尿進行が遅延し、OVXにエストロゲン(E2)補充により尿量はコントロールと同様に増加した。一方、雄性ヘテロ変異体に間歇的脱水負荷を加えるとコントロールに比し多尿が進行した。以上より、FNDIの発症に異常蛋白の蓄積、E2および脱水負荷が関

与しており、発症予防に脱水の回避が有効であることが示唆された。

3) 非機能性下垂体腺腫におけるSomatostatin Receptor (SSTR) subtype発現に関する検討

非機能性下垂体腺腫(clinically nonfunctioning adenoma: CNFA)におけるSomatostatin Receptor (SSTR) subtype発現、その中で主にSSTR 2Aに関して臨床病理学的検討を行った。免疫組織化学的検討およびリアルタイムRT-PCRによる発現解析の結果、gonadotroph adenoma (Gn-oma)はnull cell adenomaに比較しSSTR 2Aの発現が高かった。Gn-omaの中にはSSTR2A陽性細胞が50%以上である症例が認められ、さらにOctreotide高感受性GH産生腫瘍と同程度に発現している症例も存在した。内科学的治療法の乏しいとされるCNFAであるが、gonadotroph adenomaの中にはOctreotideなどの効果が期待できる症例が存在する可能性が示唆された。

4) 日本人の下垂体機能低下症患者を対象としたQOL尺度の開発(JAHQ)

下垂体機能低下症が患者の心身機能や生活にどのような影響を与えているかを調査する疾患特異的QOL質問紙の開発を行った。下垂体機能低下症患者に病歴、治療歴、心身状態等に関する詳細な面接を行い、カテゴリ別にアイテムを分類し、専門家の意見を追加して内容妥当性を検討した。パイロットテストを行い、質問紙(案)を作成した。サブスケール別の項目は、A:社会的機能 外出の制約、対人関係の制約、活動面の制約、B:精神的機能 興味の減退、集中力減退、気分の易変動と低下、睡眠障害、陰性感情、C:身体機能 易疲労感、体温コントロール、性機能、体重と体型、尿症状、D:将来への不安 経済的不安や自立不安、などにまとめられた。これら

の項目は、下垂体機能低下症患者の健康関連QOLを網羅しており、内容妥当性は十分である。多数例において妥当性と信頼性について計量心理学的評価を行い、最終質問票を完成させる予定である。

5) Pre(sub)-clinical Cushing病の診断基準案について

Cushing病に特徴的な臨床症候を示すに至らない状態であるpre(sub)clinical Cushing病の疾患概念、診断基準と治療指針を作成するため、昨年集計したアンケートを解析し、低濃度ACTH研究会のデータと照らし合わせて、診断の特異性と感度をもとに診断基準を作成した。まずスクリーニングとして、一晩少量デキサメサゾン抑制試験、深夜睡眠時の血中コルチゾール濃度、さらにDDAVP試験を組み合わせて、自律的ACTH分泌によるACTH依存性のコルチゾール分泌異常を証明する。ついで下垂体性であることの証明（異所性ACTH症候群との鑑別）にはCRH試験、大量デキサメサゾン抑制試験、下垂体MRIの3点セットと選択的静脈血サンプリングを加えた。これでpre(sub)clinical Cushing病の疾患概念と診断基準が確立されたので、今後多くの症例が報告され、より詳細な病態が明らかになり、適切な取扱い方法が確立されることが期待される。

6) 下垂体で高発現する遺伝子の先天性下垂体ホルモン複合欠損症での解析

これまで下垂体ホルモン複合欠損症の病因となりうる新規の下垂体特異的な遺伝子をBodyMap法や公開されたデータベースを用いて明らかにしてきた。本年度は、本邦で報告されたAVPを含む先天性下垂体ホルモン複合欠損症の男子同胞例2家系を対象に、下垂体でよく発現する遺伝子の中から染色体座がX染色体上にある2つの遺伝子（FLJ30058、HTATSF1）と、最近下垂体機能低下症の病因

遺伝子として明らかにされたSOX3を病因候補遺伝子として検討した。症例のゲノムDNAの塩基配列をPCR-直接塩基配列決定法により解析したところ、両家族例ともFLJ30058、HTATSF1、SOX3遺伝子の蛋白コード領域には患者に特異的な塩基置換を認めなかった。また、両家系の同胞間ではXq25-26に遺伝子多型を1つずつ認めたので、病因遺伝子は常染色体上などXq26以外の領域に存在することが示唆された。

7) 成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン（案）

成人GHDに対するGH治療は有効であることが国際的にもコンセンサスになっている。小児期GH分泌不全性低身長症患者のすべてが成人期にもGH治療を必要とするわけではなく、対象となる患者を適切に選択し、成人GHDの治療に円滑に移行するために、海外で提案されている移行ガイドラインを参考とし、本邦の現状に合うよう移行ガイドライン（案）を策定した。

小児発症GH分泌不全性低身長症をあらかじめ2群に分別した。すなわち、成人GHDに該当する可能性がきわめて高いグループ（高リスク群）と、その可能性がそれほど高くないグループ（低リスク群）である。高リスク群においては、IGF-I値が100ng/ml以下であれば成人GHDと診断し、低リスク群においては2種の成長ホルモン分泌刺激試験を行って診断することとした。IGF-Iの重み付け、具体的な開始方法などの検討が必要である。

8) 下垂体偶発腫自然歴から予測した下垂体部腫瘍の増大因子

近年、下垂体偶発腫に接する機会が増加しているが、治療方針を決定する上でその自然史を分析することは重要である。これまでに

193例（男80例、女113例、14-80歳）を経験しており診断時において、その内84例を手術、109例を経過観察（平均27.5ヶ月）とした。観察例においては、腫瘍径不変が最も多く77例（70.6%）、増大10例（9.2%）、縮小20例（18.4%）、縮小後増大2例（1.8%）であった。推定診断は下垂体腺腫33例（30.3%）、ラトケ嚢胞41例（37.6%）、その他の嚢胞11例（9.2%）、その他24例であった。経過観察後の増大例は、腺腫推定例33例中9例（27.3%）であったのに対し、ラトケ嚢胞推定例41例中増大例は無く、不変26例（63.4%）、縮小13例（31.7%）、縮小後増大2例（4.9%）であり、他の嚢胞推定例も大部分が不変であった。以上より下垂体部の実質性病変は2年余りの期間に約30%の例で増大することが予測できる。一方、嚢胞性病変はこの期間内では基本的にサイズの増大は無く、特にラトケ嚢胞推定例では縮小することも期待できる。これらの結果は、以前本学会で報告した全国調査の結果とほぼ同様であった。以上の結果より、鞍上部に進展する実質性病変には手術適応があるが、その他の偶発腫は無症候の間は経過観察でよいと考えられる。

9) AtT-20細胞を用いたIn vitro 及び vivo での5型ソマトスタチン受容体選択的アゴニスト SOM230 の ACTH/POMC 発現・腫瘍増生に及ぼす効果

新規ソマトスタチン受容体 (sst) アゴニスト SOM230 の ACTH 産生下垂体腺腫細胞 (AtT-20) の cell viability や ACTH 分泌に及ぼす効果を明らかにするべく以下の検討を行った。POMC プロモーター-luc レポーター遺伝子を組み込んだ ACTH 産生下垂体細胞株 (AtT-20PL) を用いて、SOM230 (SOM), Octreotide (Oct) と共に規定時間培養後、ACTH 分泌・POMC 転写活性を解析した。また 17β -estradiol (E2), Testosterone (T), SOM, Oct の2週

間添加培養が、sst 2及び sst5 mRNA に及ぼす効果を real-time PCR 法で評価した。さらに同条件下での E₂ と SOM の POMC 転写活性に及ぼす相加効果の有無を検討した。結果は 1) AtT-20 細胞で sst1-5 の発現を認めた。2) SOM, Oct とともに、CRH 刺激時の POMC/ACTH 分泌を有意に抑制した。3) 上記効果は Gi/o 阻害剤 pertussis toxin により解除された。4) SOM, Oct とともに cell viability には影響を及ぼさなかった。5) sst2 mRNA を増加させた E₂ の存在下では、SOM の POMC 発現抑制効果は軽度増強傾向を示したが有意差は得られなかった。以上の結果より、SOM が Oct と同様に Gio 蛋白を介した機序により ACTH 分泌・POMC 発現を抑制することが明らかとなった。SOM はグルココルチコイド存在下で発現が抑制される sst2 のみならず sst3、sst5 にも高い結合親和性を有しており、クッシング病の新たな治療薬として用いられうる可能性も示唆された。

10) リコンビナントGH標準品を用いた測定キットへの変更に伴って、先端巨大症の術後寛解のGH基準値に関する検討

測定キット間でGH測定値が異なるという問題を解消するため、リコンビナントGH (rGH) を標準品として用いるように変更され、キット間の測定値の差はなくなったが、測定値は従来の60%に低下した。この測定値の変更に伴い先端巨大症の治療・寛解の基準値として、OGTTでのGHの底値が“ $1\mu\text{g/L}$ 未満”を“ $0.6\mu\text{g/L}$ 未満”に変更した方が良いのか否か検討した。術後OGTTでのGHの底値が $1\mu\text{g/L}$ 未満 (rGHを標準品とした測定値に換算) で治療と判定された45例の先端巨大症を対象とし、術後のIGF-I値の正常化率、耐糖能障害の改善について検討した。術後GH底値が $0.6\mu\text{g/L}$ (rGH導入前での $1\mu\text{g/L}$ に相当) 未満となった39例においては、IGF-I値が正常化した例は79%で

あった。また、術前耐糖能障害を認めた27例中23例(85%)に耐糖能の改善を認めた。一方、術後GH底値が $0.6 \mu\text{g/L}$ 以上 $1 \mu\text{g/L}$ 未満であった6例においてはIGF-I値は33%で正常化し、術前耐糖能障害を認めた5例では術後耐糖能の改善を認めた。IGF-Iの正常化率からみると先端巨大症の寛解基準はGH測定値の変更後は $0.6 \mu\text{g/L}$ に引き下げた方が良いと思われるが、今回は換算値を用いて検討を行ったため、今後は新しい測定法を用いてのデータの集積による検討が望まれる。

1 1) ACTH(1-39)産生肺小細胞癌の樹立

ACTH産生腫瘍の新たな治療法の開発に疾患動物モデルの確立が不可欠である。今回、生理活性の少ない大分子型ACTHを主に分泌するヒト肺小細胞癌細胞株(DMS79)を用いて、活性型ACTH(1-39)を分泌する細胞株(DMS79-TM)の樹立を試みた。レトロウイルスベクターを用いて、DMS79細胞にヒトprohormone convertase1/3(PC1/3)の遺伝子導入を行い、培養上清中に分泌されたACTHを解析した。DMS79から分泌されるACTHは主に大分子型ACTH(MW:16kDa)であったが、DMS79-TMから分泌されるACTHは主にACTH(1-39)であった。細胞クローニングによるcell lineの確立後、内分泌学的検討を行い、ヌードマウスへの移植による疾患動物モデルの確立、新たな治療法の開発を試みる。

1 2) 下垂体腺腫におけるMENIN並びにp27(Kip1) mRNAの発現

MENINは多発性内分泌腺腫症1型の原因遺伝子MEN1の遺伝子産物であるが、MENINの異常による腺腫発症機構については不明な点が多い。近年、MENINがp27(Kip1)遺伝子の発現を制御していることが報告され、MENINの機能異常によりp27の発現が抑制されることがMEN1型の発症に関与することが報告された。

そこで、今回は散発性の下垂体腺腫においてMENIN並びにp27のmRNAの発現について検討した。正常下垂体2例、非機能腺腫5例、GH産生腺腫5例、プロラクチノーマ5例、ACTH産生腺腫1例、TSH産生腫瘍1例からtotal RNAを抽出し、リアルタイムPCRにてMEN1、p27、GAPDH mRNA量を測定した。その結果、全下垂体腺腫においてp27mRNA、MEN1 mRNAともに正常下垂体より発現が低下しており、さらにMEN1 mRNAとp27mRNAの発現に有意な相関が認められた。従って、散発性下垂体腺腫においてもMENIN-p27系が抑制されていることが腫瘍発生に関与している可能性が示唆された。

1 3) 間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査法に関する研究

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。本研究班ではこれまで、国内外の予後調査の方法を参考にしつつ、間脳下垂体機能障害の前向き長期予後調査の実施方法、解析方法についての研究計画をたててきた。調査は、①担当医から患者への説明と協力依頼、②担当医からデータセンターへの患者登録、③長期に渡る継続的な毎年の追跡調査を行う。「疫学研究に関する倫理指針」に沿って倫理面に慎重に配慮して実行する。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等の比較をするためのSMR等の計算、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。

1 4) 間脳下垂体腫瘍における成長ホルモン分泌能

成人成長ホルモン欠損症(GHD)の約半数は間脳下垂体腫瘍が原因であるとされる。しかし、間脳下垂体腫瘍症例におけるGHDの頻度、治療によって成長ホルモン分泌能がどのように変化するのは明らかではない。今回、間脳下垂体腫瘍によるGHDの発生率と治療による変化を求め、その発生数を類推した。対象は過去10年間に広島大学脳神経外科にて初期治療を行い、成長ホルモン負荷試験が施行された間脳下垂体腫瘍症例のうち成長ホルモン産生腺腫をのぞいたもの。内訳は下垂体腺腫190例、ラトケ嚢胞21例、頭蓋咽頭腫17例、鞍上部胚芽腫8例。負荷試験中のGH頂値(補正後)が3ng/ml未満をGHDと判定した。下垂体腺腫では術前GHDは38%で術後GHDは39%であった。ラトケ嚢胞21例では術前術後ともにGHDは29%であった。頭蓋咽頭腫21例では術前GHDは52%、術後GHDは62%であった。胚芽腫8例では術前GHDは25%、治療後GHDは50%であった。下垂体腺腫とラトケ嚢胞で手術によるGHDの増加は認められなかった。頭蓋咽頭腫と胚芽腫では手術・治療後にGHDが増加した。術後GHDの頻度と各腫瘍の年間推計発生数から、本邦における間脳下垂体腫瘍によるGHDの発生数を1200人以上/年前後と推定した。

1 5) 成人成長ホルモン分泌不全と各種代謝マーカーとの関連性について

下垂体機能低下症患者25例を対象に、メタボリックシンドローム(MS)の構成因子とインスリン低血糖刺激試験(ITT)の有効刺激群・非有効刺激群に及ぼす影響およびGH分泌との関連性について検討した。ITTは、速効型インスリン0.1U/kg(副腎機能低下が疑われる

場合は0.05U/kg)を静脈内投与し、血糖値が前値の50%以下あるいは50mg/dl以下になった場合を有効刺激とした。有効刺激群及び非有効刺激群との比較では、体格指数(BMI)、ウエスト径、収縮期血圧、拡張期血圧で有意に後者が前者に比し高値を示し、有効刺激の有無に関する識別能の検討では、MS構成因子単独に比べMSの診断を基準にするほうが、感度・特異度とも優れていた。GH分泌不全患者は非分泌不全患者に比し、より多くの下垂体ホルモンが障害されており、BMI、ウエスト径、TGは有意に高値、HDLコレステロールは有意に低値を示した。ITTにおけるGH頂値とウエスト径では有意な負の($r=-0.52$, $p<0.05$)、HDLコレステロールとは有意な正の相関($r=0.76$, $p<0.001$)を示した。今回の検討により、ITTにおいて有効刺激を得るためにはMSを合併しているかの検討が有用であり、GH分泌不全患者は心血管疾患発症のリスクが高いことが推測された。

1 6) グレリンの血管内皮細胞における遺伝子発現に及ぼす影響

—マイクロアレイを用いた解析—

近年グレリンの心血管病変に対する有効性に注目が集まっているが、その血管内皮に対する作用は未だ不明の点が多い。今回、グレリンの血管内皮細胞(EC)の遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。80%コンフルエントとなったヒト臍帯静脈(HUV)ECに3nMのグレリンを添加し、24時間インキュベーションした後にRNAを抽出し、ヒト遺伝子が約3万5千種類搭載されたオリゴDNAマイクロアレイとの間でCy5を用いた単色ハイブリダイゼーションを施行した。グレリン投与により5359遺伝子が2.0倍より大きな発現増加を、5335遺伝子が0.5倍未満の発現減少を示した。発現増加を示した遺伝子群ではFGF、VEGF-Cやプロスタ

サイクリン受容体等の、発現減少を示した遺伝子群ではカベオリンやアンジオポエチン-2等のEC作動性遺伝子が認められた。本研究から、グレリンがECにおいて多くの遺伝子の発現変動を誘導することが明らかとなった。グレリンの心脈管作動物質としての作用機序に、これらの遺伝子発現の変動が関与している可能性が強く示唆された。

17) ソマトスタチンアナログによるヒトGH産生下垂体腺腫の縮小機構に関する研究

ソマトスタチンアナログによるヒトGH産生下垂体腺腫の縮小機構を透過電子顕微鏡を用いた初代培養細胞の観察と生化学的方法で研究した。臨床用量のソマトスタチンアナログを1週間作用させると、GH産生下垂体腺腫細胞の細胞質が面積で約半分になり、核の面積は変化しなかった。この縮小機構には、百日咳毒素感受性G蛋白質が関与し、セリンスレオニンフォスファターゼ2A (PP2A) による脱リン酸化過程によりp70S6kinaseが不活化されて生じることが明らかになった。この機構により蛋白質合成が抑制されて、著明な腫瘍縮小を比較的短期間に引き起こすと考えられた。

18) 先端巨大症7例におけるサンドスタチンLARの使用経験

7例の先端巨大症患者のサンドスタチンLAR (LAR) の使用経験について報告する。対象は、男性2例、女性5例、計7例で、使用内訳は術後コントロール不良例5例、術前腫瘍縮小目的例1例、手術拒否例1例であった。導入6ヶ月後のGH基礎値、IGF-1は、5/7例でGH基礎値の低下を、6/6例でIGF-1の低下を認めた。LAR導入前は、正常耐糖能例が2例、耐糖能障害が3例、糖尿病2例であった。LAR導入前のHbA1cは、5.2～10.6 (6例平均6.73) %であった。導入初期には耐糖能の改善が認められた症例もあったが、6ヶ月後のHbA1cは、6.1～11.3 (平均7.6) %と

増悪していた。LAR導入前に画像上腫瘍が認められる2例のうち1例では腫瘍の著明縮小を認めた。投与中止にいたるような副作用の出現は認められず、コンプライアンスは良好であった。LARのGH、IGF-1の抑制効果については、その持続性や安定性の点からも極めてすぐれた治療法と考えられたが、糖代謝に及ぼす影響については今後さらに検討が必要である。

19) 間脳下垂体疾患データベースの構築

間脳下垂体機能障害患者の現状を把握し、そこから抽出した課題の解決を図り、間脳下垂体機能障害患者の生命予後、長期予後をさらに改善する目的で、間脳下垂体疾患データベースを構築することを計画した。本年度は、これまでの予備調査、間脳下垂体機能障害調査研究班での論議をもとに、調査項目の確定、データベースシステムの構築整備を行い、次年度からの本調査に備えた。

E 結論

間脳下垂体機能障害による視床下部ホルモン・下垂体ホルモンの分泌異常症の病因、病態を把握し、その有用な診断治療法を確立することを目的とし、様々な臨床研究、in vivo、in vitro実験が行なわれ、多くの成果が得られた。また、Pre(sub)-clinical Cushing病の診断基準案、成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン (案) がまとめられた。これらの成果は、間脳下垂体機能障害の診断治療を行う上で有用であると考えられる。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

論文発表
英文原著 104編

H 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

IV. 分担研究報告書

下垂体マクロアデノーマが病因と考えられるSIADHの2症例

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
為本 浩至 同上

研究要旨：我々は下垂体腫瘍による下垂体後葉への物理的圧迫が原因と考えられたSIADHを2例経験したので報告する。症例は50歳と68歳の男性でいずれも高度の低Na血症(110,112mmol/l)、低浸透圧血症(242,219mmol/kg)にもかかわらず、尿浸透圧(417,555mmol/kg)、血漿AVP(0.5,1.6pg/ml)は相対的高値を認めた。水負荷試験では水利尿不全(尿排泄率30%,16%、最小尿浸透圧642,613mmol/kg)を認めた。脱水や浮腫はなく、腎機能、下垂体・副腎系の機能も正常であり、SIADHと診断した。原疾患は下垂体腫瘍(プロラクチノーマ,非機能性腺腫)であり、術後2例ともSIADHは消失した。本症例における下垂体腫瘍はいずれも径20mm以上と大きく、トルコ鞍内を占拠し、下垂体後葉は腫瘍により圧排されていた。下垂体腫瘍は、SIADHを惹起する中枢神経疾患の1つと考えられ、腫瘍による下垂体後葉の圧迫による物理的刺激がAVPの分泌亢進に深く関与することが示唆される。

A. はじめに

抗利尿ホルモン分泌不適合症候群 (SIADH) におけるアルギニンバソプレッシン (AVP) の分泌様式には2つある。AVP産生腫瘍による異所性分泌と中枢性神経疾患、肺疾患、薬剤などによる下垂体後葉からの分泌亢進によるものである (1)。しかし、中枢性神経疾患による下垂体後葉からのSIADH分泌亢進の機序は不明で、また下垂体腺腫はSIADHの原因疾患とは認知されていない。下垂体腺腫は二次性に下垂体前葉機能低下を引き起こすことが知られており、下垂体-副腎系の機能低下はSIADHと同様の病態を惹起し、高度の低Na血症を生じさせる (2-5)。今回の研究では、下垂体-副腎系の機能低下を伴わずにSIADHを引き起こした下垂体マクロアデノーマの2症例の経験を踏まえて、AVPの分泌亢進に至る病態形成について検討した。

B. 症例1：50歳男性

主訴：歩行時のふらつき、全身倦怠感

既往歴：椎間板ヘルニア(38歳)、陰嚢水腫(48歳)、掌蹠膿疱症(49歳)

生活歴：喫煙 (20本/日×32年)、アルコール (焼酎200ml/日×2年)

現病歴：生来健康であった。2004年1月頃から易疲労感が出現した。4月上旬より悪心を伴う全身倦怠感も出現し、歩行時にふらつきを認めるようになった。4月中旬、近医受診し、低Na血症 (Na 110 mmol/l) を指摘された。精査・加療目的にて当センター紹介入院となった。

入院時現症：身長162cm、体重64.2kg、体温36.5℃、脈拍70/分、血圧112/74mmHg、意識清明、視野・視力障害なくその他神経学的所見に異常を認めない。口腔内乾燥所見なし、頭頸部、胸部、腹部、四肢に異常所見を認めない。

一般検査所見：白血球 11180/ μ l, 赤血球 385万/ μ l, ヘモグロビン 12.0g/dl, 血小板 43.0万/ μ l,