

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

| | | |
|-------|-------|--------------|
| 分担研究者 | 肥塚直美 | 東京女子医科大学第二内科 |
| 研究協力者 | 佐田晶 | 同 |
| | 福田いずみ | 同 |
| | 盛田順子 | 同 |
| | 栗本真紀子 | 同 |
| | 田中聡 | 同 |
| | 高野加寿恵 | 同 |

研究要旨：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) を標準品を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癒・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) で治癒と判定された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。

A. 研究目的

先端巨大症の診断、治癒・寛解のGHの基準値として、免疫メトリックアッセイで測定された糖負荷後のGHの底値が“ $1\mu\text{g/L}$ 未満”が用いられている。基準値が設けられているものの、GH値は測定キットによって測定結果が異なるという問題があった。これを解決すべく、各キットの標準品をリコンビナントGH (rGH) に統一すると、キット間の測定値が一致することが明らかにされた。そこで、2005年4月より各キットの標準品はrGHあるいは

rGHの較正標品 (WHO 98/574) に準拠したGHを用いるように変更された。これによりキット間の測定値の差はなくなったが、GH測定値はrGH導入前の60%に低下した。rGHの導入に伴い、成人GH分泌不全症の診断基準でrGHを標準品とした際のGH頂値は導入前の $3.0\mu\text{g/L}$ より $1.8\mu\text{g/L}$ へ引き下げられた。一方、先端巨大症における診断、治癒・寛解基準はOGTTでのGH底値は $0.6\mu\text{g/L}$ 未満でなく、 $1\mu\text{g/L}$ 未満のまま据え置きとなった。今回、この基準の妥当性に関して検討した。

B. 研究方法

術後OGTTにてGHの底値が $1\mu\text{g/L}$ 未満（第一IRMAにて測定したGH値をrGHを標準品とした測定値に換算）で治療と判定された先端巨大症45例（男/女：19/26）を対象とした。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OGTTでのGH底値が $0.6\mu\text{g/L}$ 未満（rGH導入前での $1\mu\text{g/L}$ に相当）の39例と $0.6\mu\text{g/L}$ 以上 $1\mu\text{g/L}$ 未満の6例の2群に分け（図1），IGF-Iの正常化率，耐糖能障害の改善について検討した。

C. 研究成果

術後GH底値が $0.6\mu\text{g/L}$ 未満となった39例においては，IGF-I値が正常化した例は39例中31例で（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 $0.6\mu\text{g/L}\sim 1\mu\text{g/L}$ であった6例においてはIGF-I値は6例中2例（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（図2）。

D. 結論

rGHを標準品としたGH測定キットの導入後の先端巨大症の寛解基準はIGF-Iの正常化率からみると $0.6\mu\text{g/L}$ に引き下げた方がよいと考えられた。しかし，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。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Tanaka T, Tachibana K, Shimatsu A, Katsumata N, Tsushima T, Hizuka N, Fujieda K, Yokoya S, Irie M: A nationwide attempt to standardize growth hormone assays. *Horm Res* 64 Suppl 2: 6-11,

2005.

2) Okubo Y, Kurimoto M, Kawamata A, Ishikawa Y, Isozaki O, Hizuka N, Fukuda I, Obara T, Takano K: Type I insulin-like growth factor receptor (IGF1R) expression and function in thyroid tissues from a patient with acromegaly. *Clin Pediatr Endocrinol* 14 (Suppl 22): 37-41, 2005.

3) 福田いずみ，肥塚直美，石川夕記子，盛田順子，栗本真紀子，村上祐子，佐田晶，大久保由美子，安本久美子，高野加寿恵：先端巨大症におけるインスリン抵抗性と血中アディポネクチン値。日本内分泌学会誌 81 (Suppl Sep): 68-69, 2005

2. 学会発表

1) Sata A, Hizuka N, Morita J, Kurimoto M, Fukuda I, Ono M, Miki, Kawamata T, Hori T, Takano K: Reassessment of GH paradoxical response to TRH in the patients with acromegaly. 87th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Diego, June, 2005.

2) 盛田順子，肥塚直美，福田いずみ，栗本真紀子，佐田晶，小野昌美，三木伸泰，村上祐子，大久保由美子，高野加寿恵：いわゆる“low GH acromegaly”における血中IGF-I測定の有用性。第78回日本内分泌学会総会，2005.

3) 肥塚直美，福田いずみ，盛田順子，栗本真紀子，佐田晶，高野加寿恵：診断，治療困難な下垂体機能性腫瘍 GH産生下垂体腺腫 第78回日本内分泌学会総会，2005.

図1 rGH導入前後の治癒・寛解基準のOGTTのGH底値と今回の対象症例

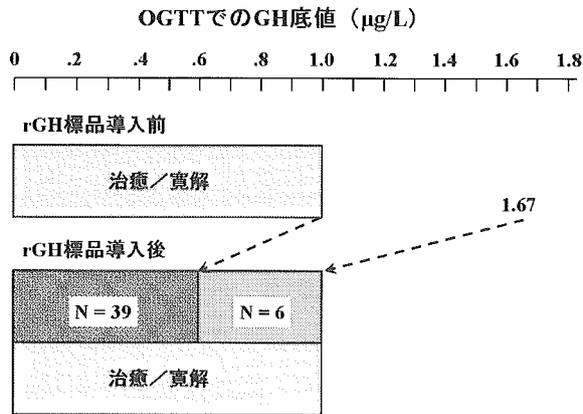


図2 OGTTの底値がGH<0.6μg/L群と0.6≤GH<1μg/L群との比較

| | IGF-I 正常化率 | 耐糖能障害 | | |
|--------------------------|----------------|-------|---------------------------|-------------------------|
| | | 改善率 | 術前 | 術後 |
| GH < 0.6 μg/L N=39 | 79% (31/39) | 85% | DM 13 IGT 14 NGT 12 | DM 4 IGT 9 NGT 14 |
| 0.6 ≤ GH < 1 μg/L N=6 | 33% (2/6) | 100% | DM 2 IGT 3 NGT 1 | IGT 2 NGT 3 |

ACTH(1-39)産生肺小細胞癌の樹立

| | | |
|-------|--------|-----------------------------------|
| 分担研究者 | 平田 結喜緒 | 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) |
| 研究協力者 | 館野 透 | 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) |
| | 南 勲 | 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) |
| | 吉本 貴宣 | 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) |
| | 沖 隆 | 浜松医科大学第二内科 |

研究要旨：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、我々は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。

A. 研究目的

ACTH産生腫瘍は、腫瘍随伴症状に加え、高コルチゾール血症による様々な代謝障害や免疫機能不全を伴う極めて予後の悪い疾患である。治療としては外科的腫瘍切除術が主であるが、完全に切除できるとは限らず、新たな治療法の開発が望まれる。しかし、適当な疾患モデル動物が確立されておらず、新たな治療法の開発が困難な現状である。今回、我々は生理活性の少ない大分子型ACTH分泌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。

B. 研究方法

大分子型ACTH分泌ヒト肺小細胞癌細胞株（DMS-79）及びACTH産生下垂体腫瘍及び非機

能性下垂体腫瘍におけるPOMCのプロセッシング酵素であるprohormone convertase1/3（PC1/3）のmRNA発現をreal time RT-PCR法にて比較した。レトロウイルスベクター（pMX-IP）を用いて、DMS79細胞にPC1/3の遺伝子導入を行い、安定形質発現細胞株を薬剤選択にて行った。培養上清をACTH抗体アフィニティクロマトグラフィーにて精製後、HPLCクロマトグラフィー(Superdex Peptide HR10/30)、逆相HPLCクロマトグラフィー(μ RPC C2C18 ST 4.6/100)にて展開し、各分画中のACTH様免疫活性(LI)をRIAにて測定した。SDS-PAGE後、銀染色を行い、分子量を推定した。

C. 研究結果

DMS-79におけるPC1/3 mRNAの発現は、クッシング病（2例）、非機能的下垂体腺腫（1例）

と比べて低下を認めた(図1)。

DMS79の培養上清のゲル濾過で、ACTH-LIのピークを大分子分画に認め(図2A)、SDS-PAGE、銀染色にて、分子量約16kDaであった(図2B)。DMS79-TM培養上清のゲル濾過にて、ACTH-LIの主要なピークは小分子分画に認め(図3A)、分画の逆相HPLCによる再クロマトグラフィーで、ACTH(1-39)のピークと一致した。(図3B)。

D. 考察

DMS79より産生・分泌されるACTHは主に大分子型ACTH(分子量:約16kDa)であることが、ゲル濾過クロマトグラフィーで確認された。DMS79のPC1/3遺伝子の発現レベルがACTH(1-39)産生下垂体腫瘍と比較して著しく低下していたこと、レトロウイルスによる遺伝子導入によりACTHの分泌動態が大分子型ACTHからACTH(1-39)の分泌へシフトしたことより、DMS79ではPC1/3の発現・活性低下によるACTHのプロセッシング異常が存在することが示された。今回のDMS79へのレトロウイルスによるPC1/3遺伝子導入により、生物活性を持つヒトACTH(1-39)産生安定細胞株(DMS79-TM)を樹立した。

これまでに、ACTH産生腫瘍に関する研究として、マウス下垂体腫瘍細胞株(A_tT20)による検討が報告されているものの、成熟型ACTH産生ヒト由来細胞株樹立やその検討に関する報告はない。一方、ヒト由来DMS79のヌードマウスへの生着の報告はあるが、生物活性の弱い大分子型ACTHを分泌しているため、Cushing症候群に関する検討は、なされていない。今後、本研究で樹立したDMS79-TMのクローニングを行い、ヌードマウスに移植して生着した腫瘍組織のACTH産生能、内分泌・代謝異常(耐糖能異常、高血圧、低カリウム血症など)

や免疫不全、生着した腫瘍の局所進展様式や遠隔転移巣形成を評価することで、将来ACTH産生腫瘍モデル動物としての妥当性を検証する予定である。

次に新たな治療法の開発にむけて、今後遺伝子治療への応用を計画している。POMC遺伝子のプロモーター制御下にGFPを発現する非ウイルス性発現ベクターを作成し、我々の開発した高い遺伝子導入効率を有するリポソーム・トランスフェリン法を用いて発現ベクターを経静脈的に投与し、転移巣を含めた腫瘍及び腫瘍外組織での発現を確認することを予定している。最終的にはPOMC遺伝子のプロモーター制御下にチミジンキナーゼ遺伝子(HSV-TK)を腫瘍組織に導入し、ganciclovirを用いたby-standard効果による抗腫瘍療法を施行し、ACTH産生腫瘍の新たな治療法の開発を試みたい。

E. 結論

DMS79にレトロウイルスベクターを用いてPC1/3遺伝子を導入し、ACTH(1-39)産生ヒト細胞株(DMS79-TM)を樹立した。クローニング後、臨床応用を目指してPOMCプロモーター制御下のTK/ganciclovirシステムによる遺伝子治療を含めた検討を計画している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukai N., Yoshimoto T., Sugiyama T., Ozawa N., Hirata Y.
Concomitant expression of adrenomedullin and its receptor components in rat adipose tissues.
Am.J.Physiol.Endocrinol. Metab.
288:E56-E62

- 2005
2. Izumiyama H., Tanaka H., Egi K., Sunamori M., Hirata Y., Shichiri M.
Synthetic salusins as cardiac depressors in rat.
Hypertension
45:419-425
2005
3. Yoshimoto T., Gochou N., Fukai N., Sugiyama T., Shichiri M., Hirata Y.
Adrenomedullin inhibits angiotensin II-induced oxidative stress and gene expression in rat endothelial cells.
Hypertens.Res.
28:165-172
2005
4. Kouyama R., Suganami T., Nishida J., Tanaka M., Toyoda T., Kiso M., Chiwata T., Miyamoto Y., Yoshimasa Y., Fukumizu A., Horiuchi M., Hirata Y., Ogawa Y.
Attenuation of diet-induced weight gain and adiposity through increased energy expenditure in mice lacking angiotensin II type 1a receptor.
Endocrinology
146:3481-3489
2005
5. Sugiyama T., Yoshimoto T., Tsuchiya K., Gochou N., Hirono Y., Tateno T., Fukai N., Shichiri M., Hirata Y.
Aldosterone induces angiotensin converting enzyme (ACE) gene expression via JAK2-dependent pathway in rat endothelial cells.
Endocrinology
146:3900-3906
2005
6. Sugiyama T., Yoshimoto T., Hirono Y., Sakurada M., Tsuchiya K., Minami I., Iwashima F., Sakai H., Tateno T., Sato R., Hirata Y.
Aldosterone increases osteopontin gene expression in rat endothelial cells.
Biochem.Biophys.Res.Commun.
336:163-167
2005
7. Tsujino M., Sugiyama T., Nishida K., Takada Y., Takanishi K., Ishizawa M., Hirata Y.
Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: A rare case of adult-onset nesidioblastosis.
Intern.Med.
44:843-847
2005
8. Hirono Y., Doi M., Yoshimoto T., Kanno K., Himeno Y., Taki K., Sasano H., Hirata Y.
A case with primary aldosteronism due to unilateral multiple adrenocortical micronodules.
Endocrine J.
52:435-439
2005
9. Kanno K., Morokuma Y., Tateno T., Hirono Y., Taki K., Osamura R.Y., Hirata Y.
Olfactory neuroblastoma causing ectopic ACTH syndrome.
Endocrine J.
52:675-681
2005
10. Tsuchiya K., Minami I., Tateno T., Izumiyama H., Doi M., Nemoto T., Mae S., Kasuaga T., Osamura R.Y., Oki Y., Hirata Y.
Malignant gastric carcinoid causing ectopic ACTH syndrome: Discrepancy of plasma ACTH levels measured by different immunoradiometric assays.
Endocrine J.52:743-750
- 2.学会発表
1.第17回CRH・ACTH研究会(2006.3発表予定)
2.第79回日本内分泌学会総会(2006.5発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

図3. PC1/3導入DMS79(DMS79-TM)培養上清中ACTHの存在様式

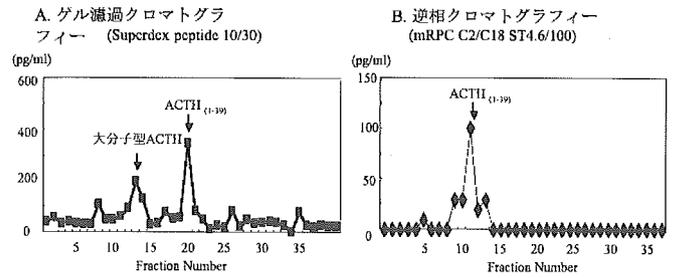


図1. 下垂体腫瘍とDMS79におけるPC1/3遺伝子発現

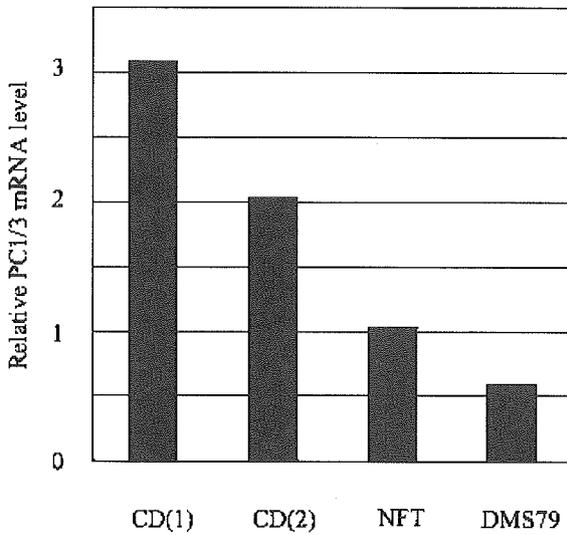
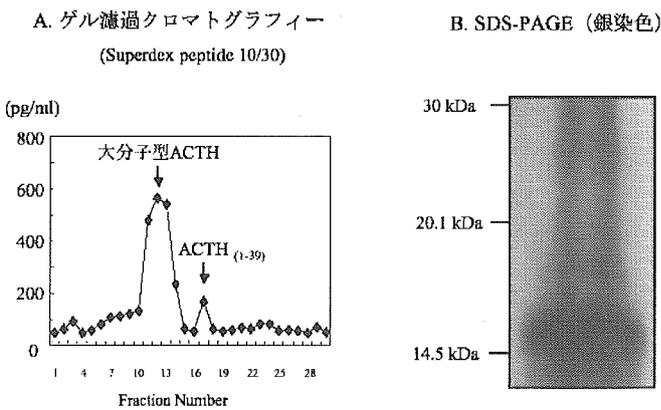


図2. DMS79培養上清中ACTHの存在様式



下垂体腺腫におけるMENIN並びにp27(Kip1) mRNAの発現

分担研究者 森 昌 朋 群馬大学大学院病態制御内科教授
研究協力者 山 田 正 信 群馬大学大学院病態制御内科講師

研究要旨: 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MEN1type1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、プロラクチノーマー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。

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症1型は、下垂体、副甲状腺、膵臓に多発的に腫瘍を形成する常染色体優性遺伝疾患で、その原因遺伝子としてMEN1がクローニングされた。MEN1の遺伝子産物であるMENINは、JunD、Replication protein Aなどの蛋白質と結合し、変異によりその機構が破綻し腫瘍を発生する癌抑制遺伝子と考えられてきた。これまでは、いずれもMENINによる転写抑制機構が破綻することにより転写が活性化され腫瘍発生に関与すると考えられてきたが、最近MENINはp27(Kip1)などのCDK inhibitorsの転写を活性化していることが報告された。従って、MENINの変異によりp27などの転写が抑制され、細胞周期が活性化することで腫瘍発生が起こると報告されている。そこで今回我々は、散発性下垂体腺腫においてもこのMENIN-p27経路が関与していないか、これらのmRNA発現について比較検討した。

B. 研究方法

- 1) インフォームドコンセントの得られた下垂体腫瘍症例の経蝶形骨洞腫瘍摘出術にて摘出された腫瘍の一部を試料とした。これらの試料を実験に供する際には、倫理面および個人情報取り扱いに十分に配慮して行った。
- 2) 症例は、GH産生腫瘍5例、プロラクチノーマー5例、非機能腺腫5例、ACTH産生腫瘍1例、TSH産生腫瘍1例、正常下垂体2例である。
- 3) 得られた腫瘍あるいは正常下垂体からIsogenを用いてtotal RNAを抽出した。アガロースゲルにてリボゾームRNAを観察することによりRNAの質を確認した後、200 ngのtotal RNAからランダムプライマー、Oligo (dT)プライマーを用いてcDNAを作製した。
- 4) 上記cDNAとTaqMan probeを用いたリアルタイムPCRにてp27(Kip1)、Men1、GAPDHのmRNAを増幅し、最高濃度のサンプルを希釈

し標準曲線を作製後、p27 mRNA、Men1 mRNA量をGAPDH mRNAの相対的比率で補正した。

5) ラット下垂体GH3細胞をDMEMにて培養し、種々の濃度のヒストンメチル化酵素阻害剤である5'-deoxy-5'(methylthio)adenosine (MTA)を24時間添加後、p27(Kip1) 蛋白質量をWestern解析にて測定した。

C. 研究結果

1) リアルタイムPCR法にてすべての下垂体腺腫でp27(Kip1), Men1のmRNAが検出された。

2) Men1 mRNA の発現は正常下垂体で最も強く、検討したすべての下垂体腺腫においてその発現は正常下垂体に比して低下し、特にACTH産生腫瘍で低値であった。また、p27(Kip1) mRNAの発現も正常下垂体で最も強く、すべての下垂体腺腫において低値を示し、やはりACTH産生腫瘍で最も低値を示した。

3) すべての下垂体腺腫におけるp27 mRNA並びにMen1 mRNAの発現量の相関を検討すると、 $r^2=0.5203$ で $p<0.05$ で有意な相関を認めた。

4) GH3細胞においてヒストンメチル化阻害剤MTAの24時間添加によりp27(Kip1)蛋白質発現量は 10^{-5} Mから 10^{-3} Mにおいて用量依存的に低下した。

D. 考察

多発性内分泌腺腫症 (multiple endocrine neoplasia, MEN) 1型は、下垂体、副甲状腺、膵臓に多発的に腫瘍を形成する常染色体優性遺伝疾患である。1997年にクローニングされた多発性内分泌腫瘍症1型の原因遺伝子 (MEN1) は11番染色体長腕上に位置し、約9 kb長で10個のエクソンを含み、610個のアミノ酸からなる蛋白 (MENIN) をコードしている。MEN1型家系の遺伝子変異の検索では、現在まで

200種以上の変異が報告されており、frameshift、nonsense mutation、missense mutationなど症例により様々である。これらの変異はhot spotはなくエクソン2からエクソン10にかけて広く存在する。さらに変異の約30%は、missense変異であり、変異がいかに関与しているか、また変異と臨床像との相関は未だ明らかになっていない。

MENINの生体における機能については、これまでに、JunD、Replication protein Aなどの蛋白質と結合し、変異によりその機構が破綻し腫瘍を発生する癌抑制遺伝子と考えられてきた。そしてこれまでは、MENINによる転写抑制機構が破綻することにより転写が活性化され腫瘍発生に関与すると考えられてきた。しかし、最近MENINは、ヒストンをメチル化することによりp27(Kip1)などのCDK inhibitorsの転写を活性化し、MEN1型の症例ではMENINの変異によりp27(Kip1)などのCDK inhibitorsの発現が抑制され、細胞周期が活性化することが腫瘍発生に関与していることが報告されている。

本研究においては、散発性下垂体腺腫においてMen1並びにp27(Kip1)のmRNAの低下が認められ、これらの発現には有意な相関が認められた。興味あることにMENINのノックアウトマウスのヘテロ接合体では、ヒトにおけるMEN type1と同様に下垂体腺腫が認められ、さらにp27(Kip1)のノックアウトマウスにおいても特にACTH産生腫瘍の発生が報告されている。従って、ヒトの下垂体腺腫におけるp27(Kip1) mRNAの発現低下は、下垂体腫瘍の発生の原因となる可能性があり、さらにその発現低下の原因としてMENINの発現低下が関与している可能性が考えられた。また、MENINがヒストンのメチルトランスフェラーゼを示す複合体の一因子であり、その阻害剤であるMTAにより下垂体細胞株でp27(Kip1)の蛋白発現が低

下したことは、MENIN-p27系の関与をさらに示唆するものと考えられた。

E. 結論

- 1) 散発性下垂体腺腫ではMen1並びにp27(Kip1) mRNAの発現が低下している。
- 2) 散発性下垂体腺腫におけるMen1並びにp27(Kip1) mRNAの発現には有意な相関が認められる。
- 3) 下垂体腫瘍由来のGH3細胞をヒストンのメチル化酵素阻害剤であるMTAで処理することによりp27(Kip1)蛋白質が低下することから、MENINは、下垂体腫瘍においてもヒストンメチル化活性を介してp27(Kip1)の転写を制御している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomaru T, Satoh T, Yoshino S, Ishizuka T, Hashimoto K, Monden T, Yamada M, Mori M. Isolation and Characterization of a Transcriptional Cofactor and its Novel Isoform that Bind the DNA-Binding Domain of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ , *Endocrinology*. 2006 147:377-388.
- 2) Hashimoto K, Yamada M, Monden T, Satoh T, Wondisford FE, Mori M. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) specific interaction between amino terminus of P-Lim and CREB binding protein (CBP). *Mol Cell Endocrinol*. 2005, 229:11-20.
- 3) 石井角保, 山田正信, 梅沢良平, 中島康代, 登丸琢也, 橋田哲, 渋沢信行, 橋本貢士, 門伝剛,

佐藤哲郎, 森昌朋【分子甲状腺学の進歩2005】

甲状腺ホルモン不応症におけるThyrotropin-Releasing Hormone(TRH)遺伝子のヒストン脱アセチル化動態異常、ホルモンと臨床、53: 91-95(2005)

2. 学会発表

- 1) 山田正信, 渋沢信行, 石井角保, 梅沢良平, 橋田哲, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋, 下垂プロラクチン産生細胞におけるTRHの役割 TRHノックアウトマウスの解析、第32回日本神経内分泌学会、2005.7.7-7.9、沖縄
- 2) 堀口和彦, 山田正信, 梅沢良平, 渋沢信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 門伝剛, 森昌朋 家族性高Ca症がバセドウ病で悪化し発見された1例、第48回日本甲状腺学会学術集会、2005.11.21-23, 東京
- 3) 橋本貢士, 松本俊一, 吉野聡, 梅沢良平, 登丸琢也, 橋田哲, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋 マウスglycoprotein α -subunit(α GSU)遺伝子のThyrotropin-releasing hormone(TRH)による新たな特異的発現調節機構、第78回日本内分泌学会学術総会、2005,7.1-7.3、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

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。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。

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、患者の生命予後のみならず健康余命やQOL等に影響する治療法・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。前向きに追跡調査を行うことで、後ろ向き調査では得にくい病態等の経時的な変化を正確に把握することが可能になり、治療法や周囲の支援体制等に関する貴重な情報が得られることが期待される。

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ており^{2, 3}、調査の早期開始を目指している。この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。また、疫学倫理指針に基づいて⁴、

倫理面についての検討も行った。

B. 研究方法

(1) 患者の登録方法

多施設共同の予後調査とする。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。登録する症例は、診断基準に該当する登録期間中の新規診断例と、過去5年間の診断例の全てとする。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. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

(2) 登録時調査

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、発症推定年月、(3)主要症候（診断時、現在）、(4)検査所見（診断時、現在）：一般検査所見、ホルモン基礎値、画像所見、(5)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、(6)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検討を行っている。

患者からインフォームド・コンセントを得た後、識別番号で連結可能匿名化を図り、担当医がデータベースに登録する。データセンターから欠損値等に関する問い合わせが必要な場合には、担当医に対して行う。連結のための対応表は各医療機関に置いて厳重に管理する（図1）。

(3) 追跡調査

長期間の予後調査では、担当医師の異動により、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回以上実施する。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、治療、検査所見、合併症、生命予後（生存・死亡・転出）、ADL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、担当医が患者の状態をデータベースに登録する。欠損値等の問い合わせは担当医に対して行う。（図2）

(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）」⁴に従って研究計画をたてている。「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。その後、各協力医療機関における倫理審査も行う。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、識別番号を用いて連結可能匿名化を図る。連結表は協力医療機関内において厳重に管理する。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。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。詳細は昨年度報

告書に示した通りである³。また、観察研究なので必要に応じて探索的解析も行う。

(1) 基本集計

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。

(2) 登録症例と一般集団との死亡率等の比較

5つの対象疾患のそれぞれについて居住地・性・年齢で標準化したSMR等を計算し、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。婚姻・就労状況に関しては、国民生活基礎調査との比較を試みる。

(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

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。

2. 合併症を評価項目とした解析

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。

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。長期に渡って前向きに追跡調査を行うことで、治療法や周囲の支援体制等に関する貴重な情報が得られることが期待される。

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. 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16年度総括・分担研究報告書. pp.85-89.

4. 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(2004年12月28日全部改正).

図1. 登録時調査

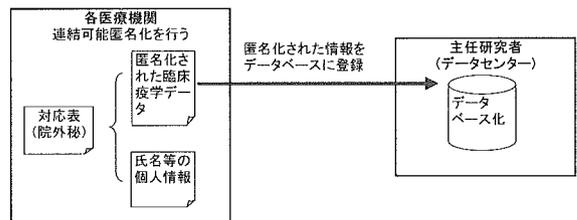
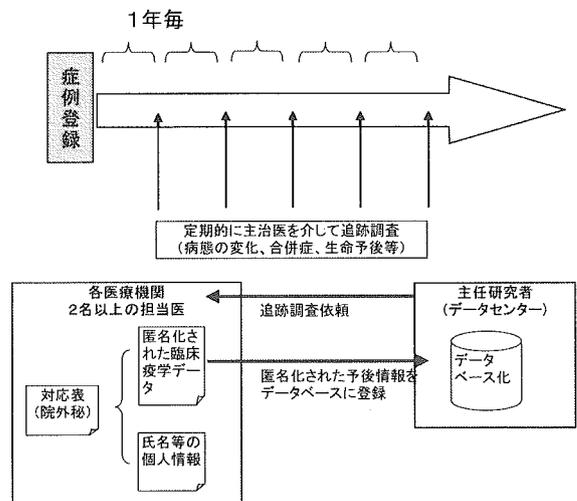


図2. 追跡調査



間脳下垂体腫瘍における成長ホルモン分泌能

分担研究者 有田 和徳 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)
共同協力者 平野 宏文 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)
栗栖 薫 広島大学医歯薬学総合研究科先進医療開発科学講座
脳神経外科学
富永 篤 広島大学医歯薬学総合研究科先進医療開発科学講座
脳神経外科学

研究要旨: 【目的】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。

【対象と方法】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。【結果】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。【結語】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。

A. 研究目的

現在、成人成長ホルモン欠損症(GHD)の病態が次第に明らかにされ、それに対する治療が開始されようとしている。本邦における成人成長ホルモン欠損症に占める間脳下垂体腫瘍の比率は52.3%と報告されており¹⁾、成人成長ホルモン欠損症の約半数が間脳下垂体腫瘍によって生み出されていることが判る。しかし本邦における成人GHDの発生頻度、有病率は未だ明確ではない。

一方で、間脳下垂体腫瘍に伴うGHDの発生率についても十分に明らかにされていない。

本研究の目的は1.各間脳下垂体腫瘍における手術前のGHDの頻度、2. GHDに発生に寄与する因子、3.手術による成長ホルモン分泌能の変化、4.手術後のGHDの頻度を求めることである。また、この結果と各腫瘍の推計年間発生数から、間脳下垂体腫瘍に起因するGHD年間発生数の推計を試みる。

B. 研究方法

1. 対象: 過去10年間に広島大学脳神経外科にて初期治療を行い、手術前後に下垂体負荷試験が施行された成人の間脳下垂体腫瘍のうちGH

産生性下垂体腺腫を除いた下垂体腺腫190例（非機能性腺腫118例、PRLoma58例、ACTHoma14例）、ラトケ嚢胞(症候性)21例、頭蓋咽頭腫17例、鞍上部胚芽腫8例。患者の年齢は下垂体腺腫群で47.3±17.9歳、ラトケ嚢胞群で44.8±18.2歳、頭蓋咽頭腫群で43.9±23.7歳、胚芽腫群で14.4±3.9歳であった。患者の年齢が18歳以下であったのは下垂体腺腫群で2例、ラトケ嚢胞群で1例、頭蓋咽頭腫群で2例、胚芽腫群で7例であった。

2. 負荷試験は98%の患者にインスリン負荷試験を、残り2%の患者にアルギニン負荷試験を行った。術後負荷試験の施行時期は、下垂体腺腫ならびにラトケ嚢胞では術後約3ヵ月目前後で、頭蓋咽頭腫と胚細胞性腫瘍は術後定位的放射線照射や化学療法が終了した後、3ヵ月～12ヵ月の間に施行した。

3. 成長ホルモンの測定は、東ソーIEMA(Eテスト[TOSOH]II[GHG])もしくは第一IRMA(GHキット第一)を用いた。得られた実測値は成長科学協会が示す補正式で換算して評価の対象とした。

4. 成長ホルモン分泌能については、負荷試験中のGH頂値が10 ng/mL以上を正常、3 ng/mL以上10 ng/mL未満をGH反応性低下(subnormal)、3 ng/mL未満をGH欠損症(GHD)と判定した。

C. 研究結果

術前の成長ホルモン分泌能

1. 下垂体腺腫: microadenoma 38例ではGHD 2.6%、subnormal 18.4%で、macroadenoma 151例ではGHD 47.0%、subnormal 29.8%であった。全189例ではGHD 38.1%、subnormal 28.0%で、両者を併せて66.1%であった。非機能性腺腫118例ではGHD 50%、subnormal 28.8%であった。腫瘍径(X)と成長ホルモン頂値(Y)にはゆるやかな

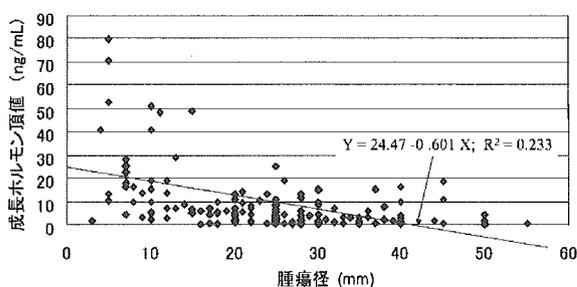
な負の相関が認められた($Y=24.47-0.601X$; $R^2=0.233$) (図1)。また非機能性下垂体腺腫においては正常下垂体の厚さ(X)と成長ホルモン頂値(Y)にはゆるやかな正の相関が認められた($Y=0.132+1.226X$; $R^2=0.292$)。実際の症例では腫瘍径が大きい症例ではGH分泌能が障害されているケースが多いが、腫瘍径が大きいにもかかわらず、GH分泌能が良好に維持されている症例も存在し、そのような症例では下垂体の形状(厚さ)が良く保たれていた。

2. 症候性ラトケ嚢胞: GHD 28.6%、subnormal 28.6%であった。非症候性(非手術例)も含むラトケ嚢胞の径(X)と成長ホルモン頂値(Y)は下垂体腺腫に比較して相関性が乏しかった($Y=23.71-0.496X$; $R^2=0.035$)

3. 頭蓋咽頭腫: GHD 52.4%、subnormal 14.3%であった。

4. 鞍上部胚芽腫: GHD 25.0%、subnormal 37.5%であった。

図1



術後の成長ホルモン分泌能

1. 下垂体腺腫: 手術による成長ホルモン分泌能の変化を表1にまとめた。術前正常群で悪化は14%、逆に術前GHD群で改善は20.3%に認められた。全189例では術後GHD 39.1%、subnormal 22.8%であり、両者を併せて61.9%と術前(66.1%)に比較してわずかながら改善が認められた。年齢と手術による成長ホルモン分泌能の変化の関係を図2に示した。若年群にはプロ

ラクチノーマが多く含まれ腫瘍径が相対的に小さいという点に注意が必要であるが、若年者ほど成長ホルモン分泌能の改善率は高かった。非機能性腺腫118例に限ってみると術後GHDは53.4%、subnormal 25.4%であった。

2. 症候性ラトケ嚢胞: 術後GHD 28.6%、subnormal 23.8%、併せて52.4%と術前(57.2%)に比較してわずかに改善していた。

3. 頭蓋咽頭腫: GHD 61.9%、subnormal 14.3%、併せて76.2%と術前(66.7%)に比較してわずかに悪化していた。

4. 鞍上部胚芽腫: GHD 50.0%、subnormal 50.0%で、併せて100%と術前(62.5%)に比較して悪化していた。

表1

| 術前 | 術後 | 症例数(%) | 変化 |
|---------------------|-----------|----------|---------|
| Normal (n=57) | normal | 49 (86%) | 悪化(14%) |
| | subnormal | 4 (7%) | |
| | GHD | 4 (7%) | |
| Subnormal (n=58) | normal | 19 (33%) | 改善(33%) |
| | subnormal | 27 (47%) | 悪化(21%) |
| | GHD | 12 (21%) | |
| GHD (n=74) | normal | 3 (4%) | 改善(20%) |
| | subnormal | 12 (16%) | |
| | GHD | 59 (80%) | |

図2

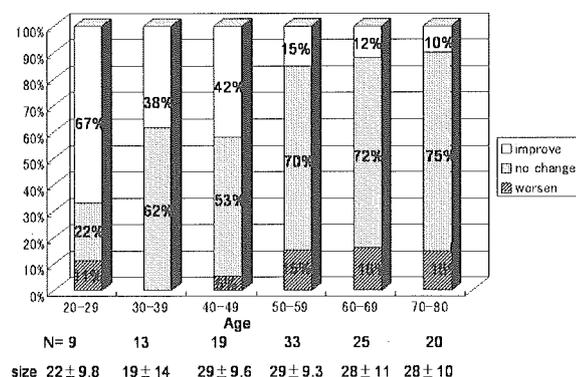


表2

| | 相対頻度 | 年間発生症例数 | 術後GHDの頻度 (from present study) | 術後GHDの年間発生数推定値 |
|----------------|-------|---------|-------------------------------|----------------|
| GH産生腺腫以外の下垂体腺腫 | 15.2% | 1943 | 39% | 758 |
| 頭蓋咽頭腫 | 3.5% | 447 | 62% | 227 |
| 症候性ラトケ嚢胞 | 2% | 256 | 29% | 74 |
| 鞍上部胚芽腫 | 1% | 128 | 50% | 64 |

1123人 (~1233人*)

*: GH産生腺腫の治療後GHDが5%発生し(20人)、頭蓋咽頭腫に対する照射によってGHDが20%(90人)増加すると仮定した場合

D. 考察

1. 成長ホルモン分泌障害の頻度

非機能性下垂体腺腫では成長ホルモン分泌障害はゴナドトロピン障害と並んで高率に認められるとされており、自験例でもsubnormalとGHDを併せて78.8%であった。さらに今回は、非機能性腺腫に加えてプロラクチン産生腺腫、ACTH産生腺腫も含めて検討した結果、GH産生腺腫を除く下垂体腺腫における成長ホルモン分泌障害の頻度はsubnormalとGHDを併せて66.1%であった。下垂体腺腫における成長ホルモン分泌障害の原因を下垂体あるいは下垂体茎に対する腫瘍の圧迫であると考えれば、腫瘍径の大きなものほど負荷試験における成長ホルモン頂値は低くなると予想される。実際に、両者には負の相関が認められる(図1)が、中には腫瘍径の大きなものの中に成長ホルモン頂値が20 ng/mL前後のものも認められ、こうしたケースでは腺腫の大きさの割にMRI上、下垂体が形態的に良く保たれていた。これらの症例では下垂体腺腫がもっぱら下垂体外で発育し、下垂体や下垂茎の変形や圧迫が少ないことが成長ホルモン分泌が良好に維持されている要因になっていると思われる。ラトケ嚢胞においては嚢胞径(X)と成長ホルモン頂値(Y)の関係は乏しく($Y=23.71-0.496X$; $R^2=0.035$)、成長ホルモン分泌に及ぼす要因として、嚢胞による圧迫以外のものを考慮しなければならないこ

とを示唆している。これについては現在、ラトケ嚢胞に伴う下垂体炎の関与が示されている²⁾。治療による変化については、下垂体腺腫とラトケ嚢胞では、手術による改善と悪化は相半ばし、GHDの頻度は手術後わずかに低下した。一方、頭蓋咽頭腫と胚芽腫では治療後GHDは増加した。頭蓋咽頭腫例では、過半の症例で残存腫瘍に対して定位的放射線照射が施行されている。従来が多分割照射に比較して、定位的放射線照射では下垂体機能障害が起こりにくいと報告されているが、数年の経過で下垂体機能障害が出現するとの報告もあり、長期的影響については慎重に判断されなければならない。

2. 間脳下垂体腫瘍によるGHDの年間発症数についての推計(表2)

厚生科研特定疾患の疫学に関する研究班は、日本全国における年間受療者数を成人下垂体機能低下症7000人(95%信頼区間6200-7800)、成人成長ホルモン分泌低下症1800人(95%信頼区間1500-2100)と報告している³⁾。世界的には唯一のpopulation baseのstudyとして、Regalらのスペイン北西部のCaucasianにおける成人下垂体機能低下症の研究がある⁴⁾。彼らによれば、有病率は45人/10万人、発生頻度は4.2人/10万人/年であった。また下垂体機能低下症患者の中でのGHDの頻度は61%であり、これから成人成長ホルモン分泌低下症の発生頻度は2.6人/10万人/年と導かれる。本邦の統計と同様に約半数が間脳下垂体腫瘍に起因するとすれば、間脳下垂体腫瘍による成人成長ホルモン分泌低下症の発生頻度は1.3人/10万人/年となる。

本邦において、成長ホルモン分泌機能低下症の発症率に関するpopulation based studyが存在しない中で、今回の検討で明らかになった手術後のGHDの頻度と各腫瘍の推計発生数から、本邦における間脳下垂体腫瘍に起因するGHD

の年間発症数の推計を試みた。原発性脳腫瘍の発生頻度については諸説があるが、人口10万人あたり年間8~15人前後と考えられている。10人/10万人/年とした場合、本邦における原発性脳腫瘍の発生数は12,780人/年となる。この数に日本脳腫瘍統計(下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫について)⁵⁾、あるいは自験の間脳下垂体腫瘍統計(ラトケ嚢胞、鞍上部胚芽腫に関して)に基いた各腫瘍の相対頻度(%)をかけて、各腫瘍の年間発生症例数を求めた。この症例数に今回我々の研究で明らかになった各腫瘍における術後(初期治療後)GHDの頻度(%)をかけて術後GHDの年間発生数を求めたところ、その総和は1123人となった。今回検討の対象としなかった成長ホルモン産生腺腫で治療後に5%がGHDになると想定した場合は年間約20人が、頭蓋咽頭腫に対する照射療法による長期的影響によってGHDがさらに20%上乗せされると想定した場合は年間約90人がこの数字に追加され、総計1233人となる。下垂体腺腫の残存に対して放射線照射が行われた場合、さらにこの若干数が上乗せされる可能性が高い。

E. 結論

負荷試験におけるGH頂値が3ng/mL以下をGHDとした場合、術後GHDの頻度は下垂体腺腫39.1%であり、頭蓋咽頭腫61.9%、ラトケ嚢胞28.6%、鞍上部胚芽腫50%であった。間脳下垂体腫瘍発生頻度の既存データと自験の初期治療後GHDの頻度から、本邦における間脳下垂体腫瘍によるGHDの発生数は1200人/年前後と推定した。

F. 参考文献

1. 横山徹爾、他: 成人下垂体機能低下症の全国疫学調査成績. 厚生労働省科学研究補助金間脳下垂体機能障害に関する調査研究班平成13年

度総括研究事業報告書, 2002, pp161-169

2. 横山徹爾、他: 成人下垂体機能低下症の全国疫学調査成績. 厚生科学特定研究疾患対策研究事業, 特定疾患の疫学に関する研究班平成13年度研究業績集, 2002, pp127-132

3. Hama S, et al. : Changes in the epithelium of Rathke cleft cyst associated with inflammation. J Neurosurg 96:209-216, 2002

4. Regal M, et al. : Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clinical Endocrinology 55: 735-740, 2001

5. Committee of brain tumor registry of Japan: Report of Brain tumor registry of Japan (1969-1966). Neurologia medico-chirurgica 43, 2003, pp5

Figure legends

図1. 術前腫瘍径と成長ホルモン頂値との関係

図2. 患者の年齢と手術による成長ホルモン分泌能の変化の関係

表1 手術による成長ホルモン分泌能の変化

表2 本邦における間脳下垂体腫瘍によるGHDの年間発生数についての推測. 本邦における原発性脳腫瘍の発生頻度1人/1万人(年間12780人)と仮定した場合.

J. 健康危険情報

なし

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

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 中村 昭伸 同上
小池 隆夫 同上

研究要旨：当科通院中の下垂体機能低下症患者を対象に、2005年4月に提唱されたわが国における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ならびに同因子について前記対象中成長ホルモン (GH) 分泌不全を呈した患者群と分泌が保たれている患者との比較検討を行った。ITTにおける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、ウエスト径、高血圧、空腹時血糖、高中性脂肪 (TG) / 低HDLコレステロール血症の各単独因子を基準にするよりもMSの診断を基準にするほうが、感度・特異度も優れていた。GH分泌不全に関する検討では、分泌不全患者は分泌不全患者に比し、より多くのGH以外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頂値と各因子との相関を検討したところウエスト径では有意な負の ($r=-0.52$, $p<0.05$)、また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。

A. 研究目的

下垂体機能低下症患者では対照群に比べ死亡率比の約2倍の上昇が報告されており (Rosen and Bengtsson, Lancet 336:285, 1990)、その要因のひとつとして従来ホルモン補充のなされなかった成長ホルモン (GH) の分泌低下が推測されている。さらに、成人成長ホルモン分泌不全 (AGHD) 患者では、対照に比し高頻度の割合で心血管系疾患発症の危険因子となり得る糖代謝異常や脂質代謝異常を併せ持つことが知られており (Beshyah et al. Clin Endocrinol 50:1, 1999)、このような患者に現在GH補充療法が施行されている欧米での報告では、その補充により危険因子改善の報告がなされている (Maison et al. JCEM 89:2192, 2004, Colao A

et al. JCEM 90:5146, 2005)。

GH分泌刺激試験のひとつとしてインスリン低血糖刺激試験 (ITT) があり、標準的には速効型インスリン 0.1U/kg を静脈注射し低血糖を誘発するが、患者によっては十分な低血糖が得られないことをしばしば実地臨床上経験する。いっぽう、2005年4月動脈硬化性疾患発症予防の観点から、わが国におけるメタボリックシンドローム (MS) の診断基準が発表された。この診断基準は、予防医学上、疫学調査にも利用できるような作成段階で検討がなされ、簡便な検査で診断が可能である。また、ITT施行時のGH頂値の程度と脂質代謝や空腹時血糖、血圧などのMS構成因子との関連性についての報告は散見されるに過ぎない (Murray and Shalet

et al. Clin Endocrinol 62:182, 2005)。本研究では、当院通院中の下垂体低下症患者を対象として下垂体機能評価目的にITTを施行し、MS構成因子と1) 低血糖有効刺激群と非有効刺激群における検討、および2) GH分泌不全の程度との関連性を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は2005年4月から9月までの間に下垂体機能評価目的で当科に入院した下垂体機能低下症患者28例のうち、痙攣の既往のある一例と糖尿病と診断されていた2例を除く25例である(平均罹病期間103.7ヶ月(1ヶ月~27年)、表1, 2)。24例がコートリルの補充を受けており(30mg/日2例、20mg/日6例、15mg/日7例、10mg/日7例、5mg/日2例)、甲状腺ホルモン、デスマプレシン、性腺ホルモンの補充を受けている症例はおのおの15例、13例、5例である。ITTは、一晩絶食後、午前9時に速効型インスリン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、経時的に採血を行った。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。なお副腎機能については、24時間ハイドロコチゾン中止後の朝8時のコルチゾール値が $3.6\mu\text{g/dl}$ 未満の場合を副腎機能低下ありとした(Amar et al. Clin Endocrinol 60:688,2004)。ITTの結果を有効刺激群、非有効刺激群に分類しMS構成因子との比較を行ったのち、有効刺激が得られた15名についてGH分泌不全との関連性については検討を行った。なお、AGHDの診断はITTにおけるGH頂値が 1.8ng/ml 以下とした。

C. 研究結果

1) ITT有効刺激群・非有効刺激群の検討

25人中19例で有効低血糖刺激が得られた。有効刺激群と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、拡張期血圧において後者が前者に比し有意に高値を示した(表2)。また、対象をMSの診断基準に当てはめ有効刺激が得られたかどうかに関して検討したところ、MS群では6例中1例(16.7%)のみが、非MS群では19例中18例(94.7%)で有効刺激が得られた($p<0.01$)。また、有効刺激の有無の識別能を検討したところ、MS構成因子単独に比べMSの有無を基準に場合、感度、特異度とも優れていた(表3)。

2) GH分泌不全の程度とMS構成因子との検討

ITTにて有効刺激が得られた15例(表4, 5)に関してGH分泌不全の程度とMS構成因子との関連性を検討した。下垂体機能障害数の差異によるGH頂値の比較では障害数が3以上有する患者は2以下の患者に比し有意に低値を示した($3.87\pm 3.81\text{ ng/ml}$ v.s. $0.44\pm 0.76\text{ ng/ml}$, $p<0.05$)。また、AGHDと非AGHDとの比較では、AGHDがBMI、ウエスト径、中性脂肪(TG)で有意に高値、HDLコレステロール(HDL-C)が有意に低値を示した(表6)。GH頂値とMS構成因子との相関は、有意にウエスト径で負の相関($r=-0.52$, $p<0.05$)を、HDL-Cで正の相関($r=0.76$, $p<0.001$)を示した(表7)。

D. 考察

欧米人を対象とした下垂体機能低下患者の脳血管疾患による死亡率は対象に比べ増加していることが報告されている。その要因として、発症時年齢、女性、下垂体機能低下症の原因としての頭蓋咽頭腫、性腺機能低下症が挙げられているが、疫学的調査からGH分泌不全が早期死亡に影響を与えるか否かについては結論が得られていない。一方、GH分泌に焦点を