

Shibasaki T. Interleukin-18 mRNA expression in the rat pituitary gland. J Neuroimmunol. 2006 Apr;173(1-2):117-125.

2. 学会発表

寺本 明：経蝶形骨下垂体手術1,800例における合併症.第100回日本脳神経外科学会関東地方会,2006.9.9.学士会館（東京）

寺本 明：下垂体疾患における成長ホルモン分泌不全症.成人成長ホルモン分泌不全症治療講演会2nd Circular,2006.9.22. キャッスルプラザ（名古屋）

寺本 明：下垂体腫瘍の治療—最近の話題—.第101回日本脳神経外科学会関東地方会,2006.11.25. 野口英世記念会館（東京）

寺本 明：下垂体外科の今日的意義.第33回日本神経内分泌学会学術集会,2006.10.27.パシフィコ横浜（横浜）

寺本 明：私の手術器具セットアップ 下垂体腫瘍.第15回脳神経外科手術と機器学会イブニングセミナー「私の手術器具セットアップ」,2006.4.6.国立京都国際会館（京都）

寺本 明：成人GHDの治療～脳神経外科、内分泌内科の先生をお迎えして～.第40回日本小児内分泌学会学術集会ランチョンセミナー,2006.9.28.アクトシティ浜松（浜松）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

**Results**

**MIB-1 indices:**

Average 0.61%±0.06%  
(maximum 1.9%, minimum 0.03%)

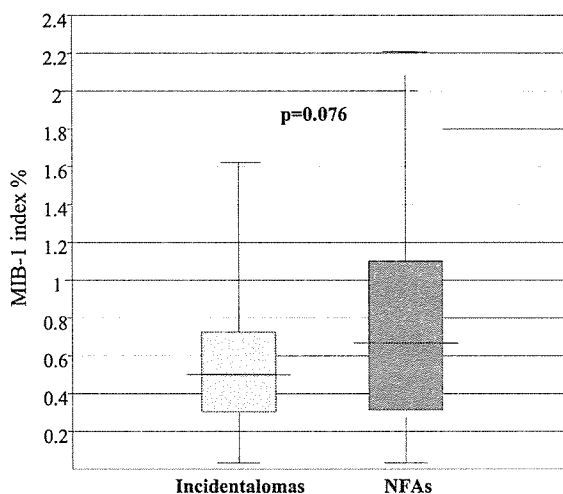
**Gender**

Male:0.67±0.10%  
Female:0.55±0.07%  
性差なし

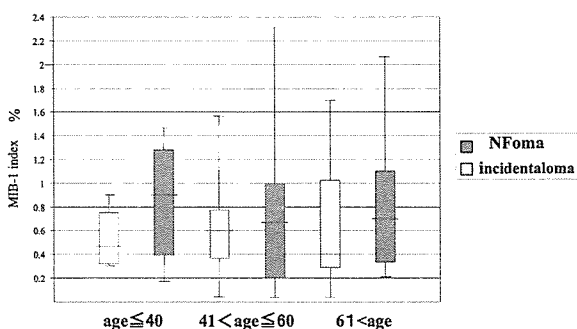
**Subtype**

Null cell adenoma (22cases) : 0.506%  
Gonadotroph cell adenoma (21cases) : 0.569%  
Clinically silent adenoma (9cases) : 0.779%  
有意差なし

単純比較

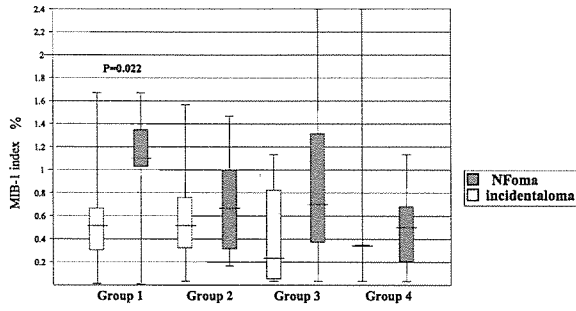


age

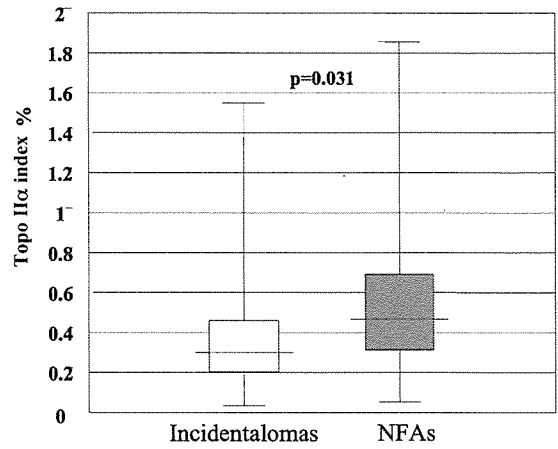


### size

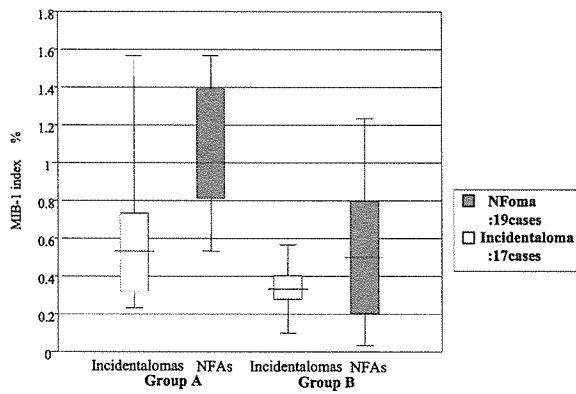
group1: size(左右方向×頭尾方向×前後方向) ≤20×20×20mm  
 group2: 20×20×20mm < size ≤25×25×25mm  
 group3: 25×25×25mm < size ≤30×30×30mm  
 group4: 30×30×30mm < size



### 単純比較

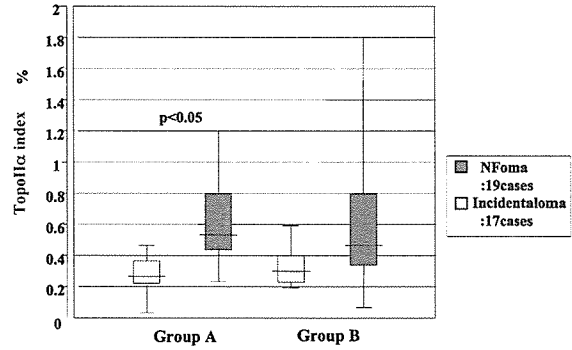


### invasiveness



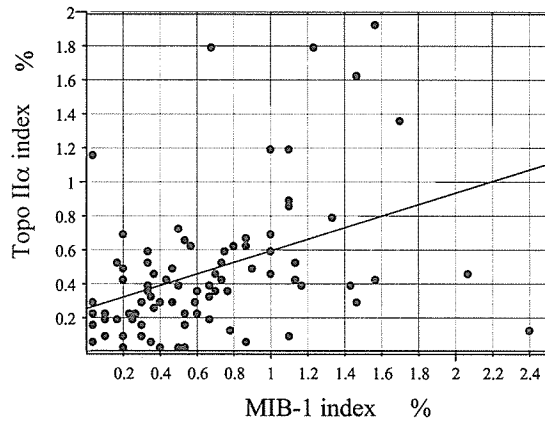
\*size : 有意差(-)

\*invasiveness



### MIB-1 indexとTopoII-α indexとの相関関係

Spearman test :  $r=0.412, p=0.00008$



## GH 産生腫瘍に対するオクトレオチド徐放化製剤の慢性効果とその分子機序

分担研究者	橋本浩三	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学教授
研究協力者	岩崎泰正	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学
	西山充	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学
	田口崇文	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学
	高尾俊弘	高知大学医学部地域看護学

**研究要旨：**先端巨大症患者におけるソマトスタチン徐放化製剤（オクトレオチドLAR）の治療効果を、臨床的・基礎的両面から検討した。同製剤を長期的に使用し、かつ投与量の変更を行っていない同疾患患者5例における血清 IGF-I 値の推移を検討したところ、全ての症例において緩徐ながら確実な IGF-I 値の改善を認め、治療開始2年を経た現時点で、ほぼ完全な疾患活動性の抑制が可能となった。また耐糖能異常を含め特記すべき副作用の出現も認めなかった。上記の慢性効果は単なるGH分泌の抑制作用では説明が困難であり、また腫瘍自体の退縮効果も報告されている。そこで腫瘍の増生に関連が深く下垂体腫瘍での発現が報告されている vascular endothelial growth factor (VEGF) に着目し、同遺伝子の発現に対するソマトスタチンおよびそのアナログの効果を、GH産生腫瘍細胞株 MtT/S を用いて検討した。その結果、同腫瘍細胞が内因性に VEGF mRNA を発現し、ソマトスタチン製剤はその発現に抑制的に作用すること、またオクトレオチドが VEGF 遺伝子の転写に対し抑制傾向を示すことを見出した。以上の結果より、ソマトスタチン徐放化製剤の慢性効果の機序の1つとして、血管新生因子の発現抑制を介した腫瘍増生阻害作用が部分的に関与している可能性が推察される。

### A. 研究目的

先端巨大症の原因である GH 産生下垂体腺腫に対し、外科的な手術療法が第一選択であることは言を待たない。しかしながら同疾患の腺腫はマクロアデノーマの頻度が高く、多くは海綿静脈洞やトルコ鞍外に進展していることが多いため腫瘍組織の完全な除去は困難で、手術による根治率は50%前後ないしそれ以下にとどまる。このため残存腫瘍組織に対し放射線療法や各種薬物療法が試みられてきたが、疾患活動性の完全な抑制は困難で、各種副作用と相まって患者の予後やQOLに多大な影響を与えていることは周知の事実である。

オクトレオチド（商品名サンドスタチン）はソマトスタチンアナログとして開発された薬物で、本来のソマトスタチンと比較して血中半減期が長く、持続的な効果を示す。GH産生細胞がソマトスタチン受容体を発現し、かつソマトスタチンがGH分泌に抑制的に作用することから、本邦では約10年前より本製剤が先端巨大症の治療に導入され、一日2-3回の自己注射を行うことにより一定の治療効果を上げてきた。さらに近年、同製剤の徐放化製剤（サンドスタチンLAR、以下LAR）も導入され、より簡便な月1回注射での治療が可能となった。同製剤の保険収載後約2年

を経過した現在、長期的な効果や副作用に関する本邦での知見が集積しつつある。

そこで今回我々は、当科外来でLARを用いて加療中の先端巨大症患者のうち、LAR製剤導入後2年を経過し、かつ経過中に投与量を変更していない5例を対象として、その長期的な治療効果に関する検討を行った。また腫瘍組織に対する慢性的な効果の分子機序を解明する目的で、長期的な腫瘍の増殖を規定する因子の1つとして知られている血管増殖因子に注目した基礎的な検討も併せて行った。すなわち我々が従来より用いているGH産生下垂体腺腫細胞株 (MtT/S) を対象として、代表的な血管増殖因子の1つである血管内皮増殖因子 (VEGF) 遺伝子発現に対するソマトスタチンアナログの効果に関し、*in vitro* の系を用いた解析を施行した。

## B. 研究方法

1) 臨床的検討：先端巨大症患者のうちLAR製剤による治療を2年以上施行中で、かつ経過中に投与量の変更を行っていない4例を対象とした。これらの患者において、経過中の血中IGF-I値の臨床経過、ならびに参考所見として血中GH、血糖値、グリコヘモグロビンHbA1c値、および検索されている範囲で下垂体MRI所見に関する検討を行った。

2) 基礎的検討：ラット下垂体GH産生腫瘍細胞株 (MtT/S) を用いた (1)。本細胞を各種ソマトスタチンないし同アナログの存在下で規定時間培養した後、1) 内因性 rat VEGF mRNA の発現を半定量 RT-PCR 法で、また 2) VEGF 遺伝子の転写活性に対する効果を、ヒト VEGF 遺伝子5'-プロモーター領域 (-1216 / +697) を含むレポーター遺伝子を用いて、それぞれ解析した。

## C. 研究結果

### 1) 臨床的検討

検討した先端巨大症患者5例の臨床経過を図1に示す。全例とも既に短時間作用型オクトレオチド製剤が使用されていたが、LARへの変更後約2年の治療経過中に血中IGF-I値は各々の年齢における基準範囲内になりしその近傍に維持されるようになり、臨床的な疾患活動性も良好にコントロールされていることが、今回の解析で明らかとなった。具体的には、症例1 (図1A) ではLAR開始後比較的短期間にIGF-I値が正常化し以後も緩徐な改善傾向が持続、症例2では開始2年前後の時期よりIGF-I値が恒常的に基準範囲内に維持されるようになった。症例3 (図1C) でもLAR開始前に高値であったIGF-I値は変動しつつ徐々に低下し、2年後にはほぼ基準範囲に到達した。一方症例4, 5 (図1D, E) はLAR導入前より比較的コントロール良好であったが、導入後はさらに一段と改善した状態で安定的に推移している。血清GH値は、治療経過中に測定法が変更されたため今回は表示していないものの、長期治療経過中に全例とも概ね2.5 ng/ml (新基準値) 以下の範囲に収まるようになった。ただ興味深いことに、LAR導入後に一過性の基礎値の上昇を示す例も認められた。耐糖能に関しては血糖値およびHbA1cで見限り明らかな悪化を呈した例はなく、他の特記すべき副作用も認めなかった。総じて、LARは既にコントロール良好な先端巨大症患者では更に安定的な治療効果を示すと同時に、導入時コントロール不良な症例でも、慢性的なコントロール改善効果をもたらすことが明らかとなった。また特筆すべき事に、脱抑制 (タキフィラキシス) が生じて治療効果が減弱する現象は1例も認められなかった。なお今回の検討は大部分が術後症例であるため、画像

上の腫瘍縮小効果の解析は困難であった。

## 2) 基礎的検討

### 1. ソマトスタチンアナログの内因性 VEGF mRNA 発現に対する効果 (図 2 A)

ラット MtT/S 細胞において、内因性 GH、GHRH 受容体、IGF-I 受容体とともにソマトスタチン受容体の各サブタイプ mRNA が発現していることを、我々は既に報告している (1)。今回の半定量 RT-PCR 法を用いた解析結果より、MtT/S GH 産生細胞において、rat VEGF 遺伝子の内因性の発現が確認された。またソマトスタチンの効果では、使用したソマトスタチンおよびアナログのうち、ソマトスタチン 14 およびオクトレオチドで、内因性 VEGF mRNA の発現に対する抑制傾向が認められた。

### 2. ソマトスタチンアナログの VEGF 遺伝子転写活性に対する効果 (図 2 B)

MtT/S 細胞にヒト VEGF 遺伝子 5'-プロモーター領域を含むレポーター遺伝子を導入したところ、強力な基礎転写活性を認め、前述の内因性の発現に合致する所見であった (結果省略)。その上で、オクトレオチドの VEGF 遺伝子転写活性に対する効果を検討したところ、オクトレオチド投与後 12 -24 時間の比較的短時間の範囲で転写活性の抑制傾向が認められた。細胞の生存性 (viability) に関しては、観察した範囲では特記すべき所見は認めなかった。

## D. 考察

先端巨大症の原因となる GH 下垂体腺腫は完全な外科的切除が困難な例が多く、また本疾患の活動性の持続は、糖尿病や心血管疾患の発症、悪性腫瘍の発症増加を介して予後を悪化させるほか、各種合併症 (関節症状、睡眠時無呼吸、頭痛など) により患者の QOL を著しく損なうことが知られている。このため外科的に完全切除不能であった例では、何

らかの補助療法の継続が必要となる。その中で、今回我々の検討したソマトスタチン徐放性製剤は、大多数の症例において疾患活動性をほぼ満足すべきレベルまで抑制し、かつ脱感作による最増悪や、重篤な副作用も認めないことが明らかとなった。

徐放性製剤が従来の短時間作用型オクトレオチドと比較してより有効な治療効果を示すことは近年多数の施設より報告されており、ソマトスタチンアナログの同受容体への持続的な作用が重要であることを示している。また手術前に同製剤を用いることにより、比較的短時間に腫瘍の縮小効果が認められることが報告された (2, 3)。その機序の詳細は必ずしも明らかでないが、腺腫細胞ソマトスタチン受容体の刺激が、GH 分泌のみならず同細胞の蛋白合成系に何らかの影響を及ぼし、細胞容積の縮小を来す可能性が指摘されている。外科手術時の腫瘍容積が小さいほど切除も容易となることから、徐放性製剤の術前投与が今後本疾患治療の一般的な治療方針として用いられる可能性がある。

一方、徐放性製剤の長期的な効果に関しても、最近報告が相次いでいる。Colao ら (4) は長期的な使用による腫瘍縮小効果を報告しているほか、Cozzi ら (5) は先端巨大症患者 67 例を対象として、第一選択治療としてのソマトスタチン徐放性製剤 (オクトレオチド、ランレオチド) の効果を解析し、血中 IGF-I や GH が治療導入後の比較的早期に明瞭な改善効果を示すのに引き続き、長期的にも正常化率の緩徐かつ持続的な改善を示すことを明らかにしている。この傾向は今回我々の検討した 5 例でも同様に認められた。なお、今回検討では治療経過中に GH 測定法が変更されたことから GH 基礎値に関する詳細な解析は施行しなかったが、興味深いことに L A R 導入初期

に一過性に GH 基礎値が上昇する傾向を示した例が存在した（結果省略）。これはLAR導入により血中IGF-I値が低下した結果、ネガティブフィードバックの解除により生じた現象である可能性もあるが、詳細は不明である。しかしながら長期的には GH 基礎値も大多数の症例で抑制され、IGF-I値の正常化と相まって、治癒基準は満たさないながらもほぼ完全に疾患活動性を抑制することが可能であった。

プロラクチン産生腫瘍ではドーパミン製剤の長期使用により腫瘍が画像上認識不能なレベルまで縮小し、臨床的に寛解と呼べる状態に至る例が存在することが知られている。GH産生腫瘍に対するLAR治療でも同様の効果をもたらすことが可能であるか否かは、臨床的に極めて興味ある課題である。前述のCozziらの報告では、寛解と呼べる状態に至った2例においてLAR中止後1例は再発が生じ、他の1例では中止後も寛解が持続していると報告されており、LARの腫瘍細胞自体に対する長期効果に関し結論を出すのは未だ時期尚早と言わざるを得ない。しかし少なくとも大多数の症例において臨床的に寛解導入が可能であれば、本治療がプロラクチン産生腫瘍におけるドーパミン製剤のごとく first line の治療方針と位置付けられる可能性もある。なお今回我々の検討した5例は、いずれも腫瘍摘出術後か本来腫瘍陰影の不明瞭な症例で、LAR投与期間中の腫瘍自体の変化を解析することは困難であったが、少なくとも増大傾向を示した例は存在しなかった。

LAR製剤の副作用に関しては、我々の経験し得た範囲では、治療中断を余儀なくされる明らかな副作用は認めなかった。ソマトスタチンがインスリン分泌抑制作用を有することから最も懸念される耐糖能への影響に関しては、もともと軽度の耐糖能を有した1例で

はその傾向が持続したもののそれ以上の悪化はなく、他の3例では新たな耐糖能異常の出現は認めなかった。しかし糖尿病発症のリスクは個々の症例の遺伝的背景や生活習慣に依存する面が大きく、症例ごとに注意深い観察が必要と考えられる。

最後に、今回臨床的に認められたLARの慢性効果の機序を明らかにする目的で、ソマトスタチンの血管増殖因子発現に対する効果を *in vitro* で検討したところ、代表的な増殖因子である VEGF 遺伝子の発現に対しソマトスタチンが抑制的に作用することが明らかとなった。VEGF は代表的な血管新生因子で、多くの腫瘍細胞において主として低酸素が刺激となって過剰発現し、腫瘍組織における血管増生を刺激することで腫瘍への血液のサプライを増加させ、結果的に腫瘍増殖を促進することが知られている(6)。下垂体腫瘍でも VEGF の発現が確認されているほか(7-11)、興味深いことに腫瘍細胞自体にその受容体(12)が発現し、腫瘍自体へのオートクリン的な作用の存在も示唆されている。今回我々が対象とした MtT/S 細胞でも内因性 VEGF の発現を認め、また遺伝子導入により評価したヒト VEGF 遺伝子転写活性も高レベルであった。また同細胞をソマトスタチンおよび同アナログの存在下で培養したところ、内因性 VEGF および導入プロモーター転写活性の両者とも抑制される傾向を示した。臨床例におけるソマトスタチン徐放性製剤の慢性効果は月ないし年単位で生じる現象であることから、短期間の VEGF の効果と関連付けるのは早計であるが、ソマトスタチンによる長期的な VEGF 発現の抑制が、結果的に血管新生の抑制と腫瘍組織の退縮を来す可能性は少なくないものと推察される。実際、ソマトスタチンアナログは、近年下垂体腫瘍のみならず他の腫瘍に

対しても血管新生抑制療法として応用が開始されている (13)。今後臨床例の蓄積とともに、作用機序の分子レベルにおける解析が進展することが期待される。

#### E. 結論

ソマトスタチン徐放化製剤は先端巨大症患者の疾患活動性を長期的に改善する優れた臨床効果を示し、その作用機序として VEGF の発現抑制を介した腫瘍増生阻害効果が部分的に関与している可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

岩崎泰正、西山充、田口崇文、丸山博、高尾俊弘、橋本浩三。GH 産生腫瘍に対するオクトレオチド徐放化製剤の慢性効果とその分子機序。第 17 回日本間脳下垂体腫瘍学会。山形市。

#### 【参考文献】

1. Morishita M, Iwasaki Y, Onishi A, Asai M, Mutsuga N, Yoshida M, Oiso Y, Inoue K, Murohara T. The effects of GH-releasing hormone/somatostatin on the 5'-promoter activity of the GH gene in vitro. *J Mol Endocrinol* 2003;31:441-448.
2. Oshino S, Saitoh Y, Kasayama S, Arita N, Ohnishi T, Kohara H, Izumoto S, Yoshimine T. Short-term preoperative octreotide treatment of GH-secreting pituitary adenoma: predictors of tumor shrinkage. *Endocr J* 2006;53:125-132.
3. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D, Protonotariou A, Lytras A. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2006;83:249-257.
4. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, Caranci F, Cirillo S, Lombardi G. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2112-2118.
5. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1397-1403.
6. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-676.
7. Nishikawa R, Cheng SY, Nagashima R, Huang HJ, Cavenee WK, Matsutani M. Expression of vascular endothelial growth factor in human brain tumors. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998;96:4534-4562.
8. Lloyd RV, Scheithauer BW, Kuroki T, Vidal S, Kovacs K, Stefanescu L. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Human Pituitary Adenomas and Carcinomas. *Endocr Pathol* 1999;10:229-235.
9. Kim K, Yoshida D, Teramoto A. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha and vascular endothelial growth factor in pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2005;16:115-121.
10. Takada K, Yamada S, Teramoto A. Correlation between tumor vascularity and clinical findings in patients with pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2004;15:131-139.
11. Minematsu T, Suzuki M, Sanno N,

Takekoshi S, Teramoto A, Osamura RY. PTTG overexpression is correlated with angiogenesis in human pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2006;17:143-153.

12. Niveiro M, Aranda FI, Peiro G, Alenda C, Pico A. Immunohistochemical analysis of

tumor angiogenic factors in human pituitary adenomas. *Hum Pathol* 2005;36:1090-1095.

13. Dasgupta P. Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol Ther* 2004;102:61-85.

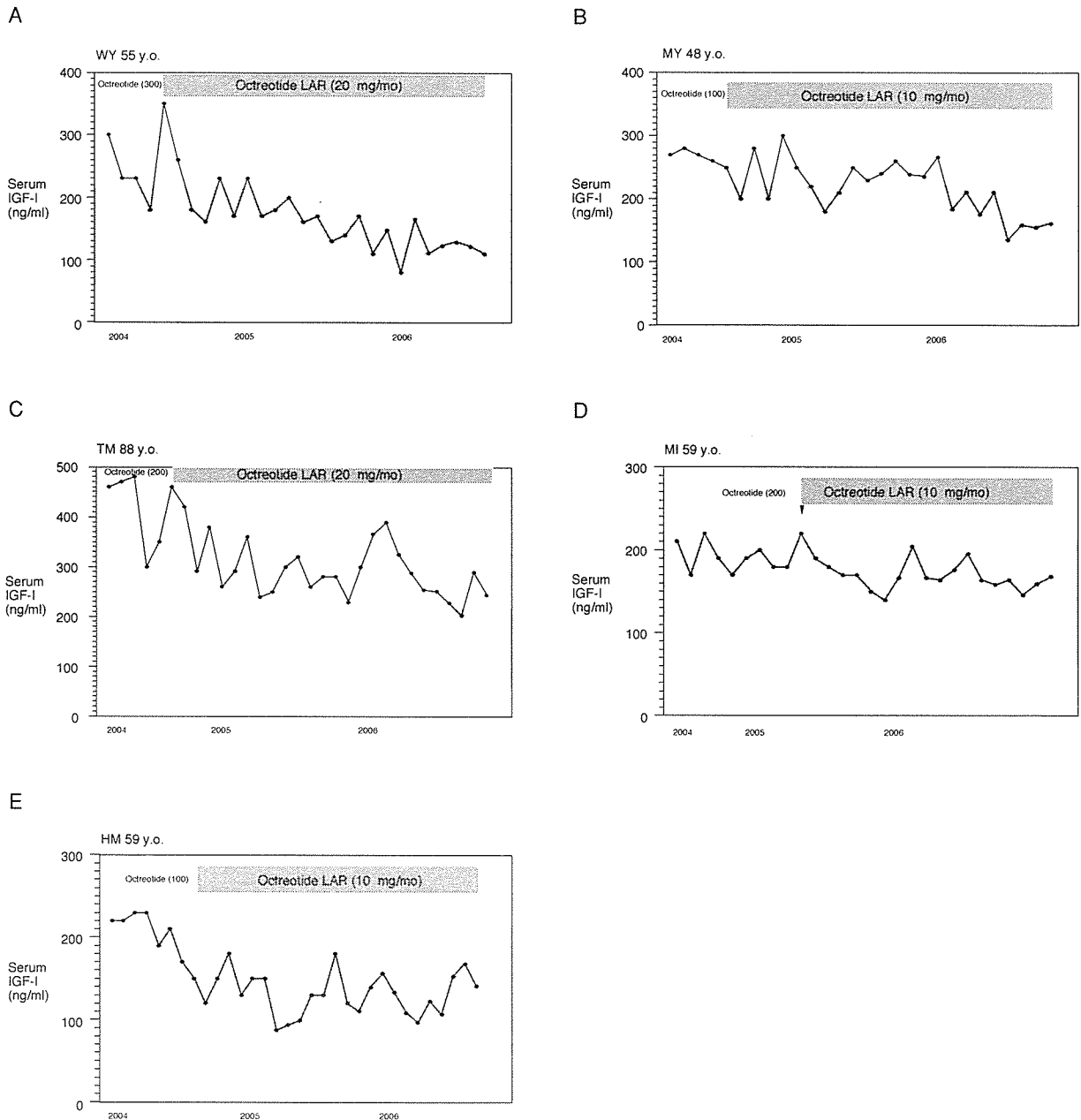


図1. オクトレオチド徐放化製剤を使用した先端巨大症患者4例における血中IGF-I値の臨床経過。  
 A: 症例1； B: 症例2； C: 症例3； D: 症例4； E: 症例5



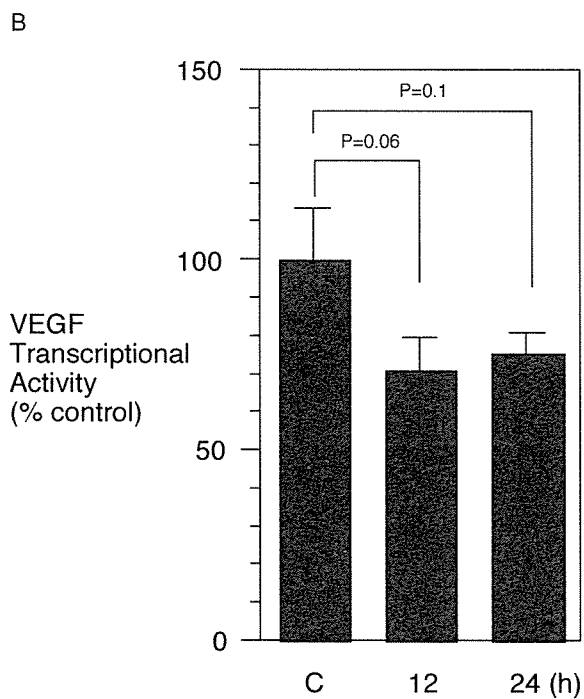
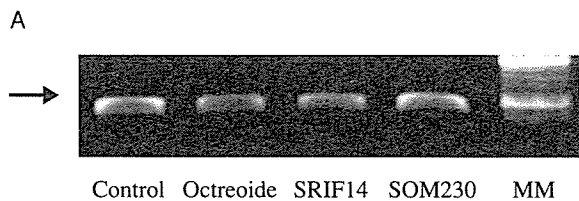


図2. MtT/SラットGH産生下垂体腫瘍細胞株においてソマトスタチンアナログが VEGF発現に及ぼす効果。A: Octreotide, somatostatin 14 (SRIF14), SOM230 (各 100 nM, 48 h) 処置後の内因性 VEGF mRNA発現。B: オクトレオチド(100 nM, 12-24 h) 処置が VEGF 遺伝性転写活性に及ぼす影響

## 成人成長ホルモン分泌不全症（GHD）における 非アルコール性脂肪肝障害（NAFLD）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	栗本真紀子	同
	福田いずみ	同
	盛田順子	同
	山門佑有	同
	高野加寿恵	同

**研究要旨：**成人GH分泌不全症（GHD）はメタボリック症候群（MS）様症状を呈することが知られている。一方，非アルコール性脂肪肝障害（NAFLD），とりわけ非アルコール性脂肪肝炎（NASH）でもしばしばMSを合併することが知られている。そこで成人GHDにおける肝機能について検討し，MSとの関係について検討した。成人GHDでアルコール飲酒量が20 g/日以下の76例（男/女：42/34）を対象とし，肝障害とBMI，耐糖能異常，脂質代謝異常との関係について検討した。耐糖能異常，高コレステロール血症，高中性脂肪（TG）血症を夫々20%，55%，66%に，肝酵素異常を40%に認めた。肝機能障害（肝酵素異常）例では肝機能正常（肝酵素正常）例に比べ血中TG値は高く，男性ではBMIおよび血糖値は高値であった。肝機能正常15例，異常24例に腹部エコーを施行し，各々6例，18例に脂肪肝を認めた。肝機能異常例の5例に肝生検を行ったところ全例がNASHであった。成人GHDでは耐糖能異常，脂質代謝異常とともに肝障害を高頻度に合併し，この原因はNAFLDと考えられた。生検をし得た症例では全例が予後不良のNASHであり，成人GHDでのNAFLD発症リスクが高いことが示唆され，本症の生命予後に影響を及ぼす病態として注意が必要である。

### A. 研究目的

成人GH分泌不全症（GHD）は肥満，高脂血症，耐糖能異常など，メタボリック症候群と類似した臨床症状を呈することが知られている。一方，非アルコール性脂肪肝障害（non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD）でも，しばしばメタボリック症候群を呈することが知られている。NAFLDは単純性脂肪肝から，脂肪肝炎，肝線維症，肝硬変までを含む概念であり，NAFLDの中の重症病型が非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis; NASH）と考えられる。そこで，成人GHDにおけるNAFLD

について検討し，メタボリック症候群との関係について検討した。

### B. 研究方法

重症成人GHDと診断された76例（男/女：42/34）を対象とした。年齢の中央値（範囲）は39.5歳（18～89）で，男性39.5，女性37.5歳であった。小児期発症は33例（男/女：18/15），成人期発症は43例（男/女：24/19）であった。アルコール飲酒量が20 g/日以上 of 症例および肝炎ウイルス陽性，自己免疫性肝炎，薬剤性肝炎など他の肝機能障害を来たす疾患を持つ

症例は除外した。

肝機能障害（肝酵素の異常）とBMI，耐糖能異常，脂質代謝異常との関係について検討を行った。

### C. 研究成果

成人GHD76例のBMIの中央値（範囲）は24.3kg/m<sup>2</sup>（15.7～40.2）であり，男性では24.7（15.7～40.2），女性では23.4（18.3～40.1），であった。また，血中IGF-I値は55.8ng/ml（11.5～195），-2.0 SD（-7.0～0.63）で，男性では62.5ng/ml（22～195），-1.9 SD（-6.1～0.63），女性では54.5ng/ml（11.5～145），-2.5 SD（-7.0～-0.2）であった。

耐糖能異常，高コレステロール血症，高中性脂肪（TG）血症を夫々15例（20%），42例（55%），50例（66%）に認めた。肝酵素異常の頻度はASTの上昇は31%に，ALTの上昇は40%に認められ，このうち100 U/L以上の高値は各々全体の1%（1例），4%（3例）に認めた。肝機能異常群のBMIは肝機能正常群に比べてBMIは有意に高値であり（25.3 vs 23.8, P<0.05），特に男性で有意差を認めた（27.6 vs 23.1, P<0.005）（図1）。

血中TG値は男性女性とも肝機能異常群では肝機能正常群に比べ高値であった（228 vs 153 mg/dl, P<0.001）（図2）。血中コレステロール値は肝機能異常群と肝機能正常群では有意差を認めなかった（223 vs 208 mg/dl, P=0.10）。HbA1c値は男性では肝機能異常群では正常群に比べて有意に高値であったが（5.7 vs 5.3 %，P<0.05），女性では差を認めなかった（5.2 vs 5.1%）。血中IGF-I値は肝機能異常群と正常群では有意差を認めなかった（63.8 vs 53 ng/ml, -1.72 vs -2.21 SD）。

肝機能正常15例，異常24例に腹部エコーを施行し，各々6例，18例に脂肪肝を認めた。肝

機能異常例の5例に肝生検を行ったところ全例がNASHであり，肝硬変に移行した症例を4例認めた。

### D. 結論

成人GHDでは40%に肝機能障害の合併を認めた。うち，AST，ALTが100U/L以上の高値を4%に認めた。高中性脂肪血症を認める例では性差にかかわらず肝機能障害の頻度は有意に高かった。男性で耐糖能異常，肥満を認める症例では肝機能障害の頻度は有意に高かった。

以上の成績より，成人GHDでは耐糖能異常，脂質代謝異常とともに肝障害を高頻度に合併することを認めた。この肝障害は腹部エコーを行った症例ではNAFLDによるものと考えられた。生検をし得た症例では全例が予後不良のNASHであり，成人GHDでのNASH発症リスクが高いことが示唆された。NASHは成人GHDの生命予後に影響を及ぼす合併症として注意が必要であると考えられた。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Yasumoto K, Okubo Y, Morita J, Murakami Y, Sata A, Takano K: Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in patients with childhood-onset adult growth hormone deficiency. Clin Ped Endocrinol 14 (Suppl 24): 85-88, 2005.

2) Itoh E, Hizuka N, Fukuda I, Takano K: Metabolic disorders in adult growth hormone deficiency: a study of 110 patients at a single institute in Japan. Endocr J. 53:539-545, 2006.

#### 2. 学会発表

1) Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Morita J, Okubo Y, Murakami Y, Sata A, Yasumoto K, Ishikawa Y, Takano K: Clinical characteristics of

adult growth hormone deficiency with non-alcoholic fatty liver disease. Third International Congress of the GRS and the IGF Society, Kobe, November, 2006.

2) Fukuda I, Hizuka N, Kurimoto M, Morita J, Sata A, Okubo Y, Murakami Y, Yasumoto K, Takano K: Metabolic complications revealed in 42 patients with childhood-onset adult GH deficiency after the cessation of GH replacement therapy for short stature. Third International Congress of the GRS and the IGF Society, Kobe, November, 2006.

3) Hizuka N, Takano K: Pathophysiological role of growth hormone (GH) in adults: Lesson from adult GH deficiency. Korean Society of Endocrinology, Seoul, April, 2006.

図1 肝機能正常群および異常群におけるBMI値

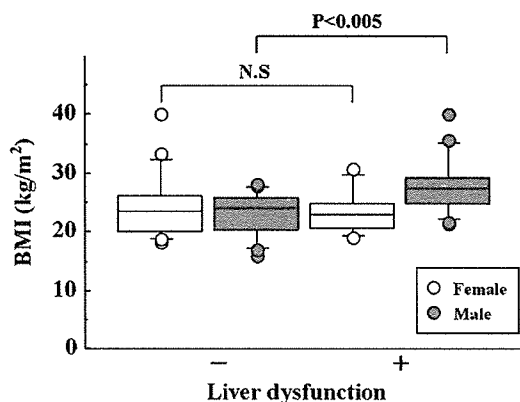
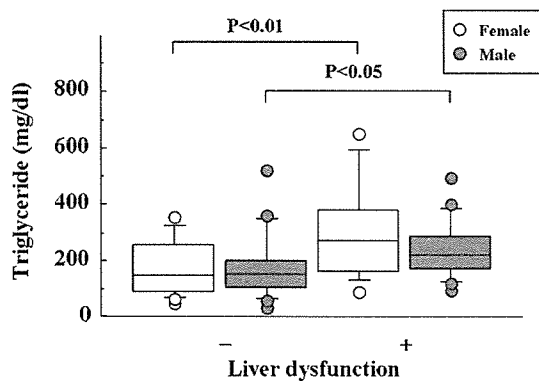


図2 肝機能正常群および異常群における血中TG値



## ヒトACTH産生下垂体腫瘍におけるACTH発現調節異常の解析

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)

**研究要旨：**顕性ACTH産生下垂体腫瘍(CD)におけるACTHの発現・分泌機序には不明な点が多い。今回、CD及び非機能性下垂体腫瘍(NFT)の間でACTHの発現・分泌に関わる各種遺伝子群発現の差異の有無を検討した。CD(12例)、NFT(15例)の腫瘍組織における各種遺伝子(POMC, PC1/3, PC2, CRHR, V1bR, GR, 11 $\beta$ -HSD1, 2, ANXA1, Rab3, Syntaxin6, MARCH2)の発現をRT-PCR法で解析した。NFTに比べてCDの腫瘍は有意にPOMC, PC1/3, CRHR, V1bR, 11 $\beta$ -HSD2の発現が亢進し、PC2の発現が減少していた。GR, 11 $\beta$ -HSD1, ANXA1, Rab3, Syntaxin6, MARCH2の発現は両者の間で有意差を認めなかった。ACTH産生下垂体腺腫では、PC1/3によるプロセッシングの亢進に加えて、CRHR、V1bR、11 $\beta$ -HSD2発現の亢進がACTH分泌異常の一因である可能性が示唆された。

### A. 研究目的

ACTH依存性クッシング症候群は、下垂体腺腫によるクッシング病と下垂体以外の腫瘍による異所性ACTH症候群から成り、自律的ならびに過剰に分泌されたACTHにより、高コルチゾール血症をきたし、様々な代謝異常(耐糖能異常、高血圧、低K血症など)を引き起こす難治性疾患である。しかしながら、腫瘍でのACTH産生ならびに分泌に関する分子機構は尚不明な点が多い。今回、CD及び非機能性下垂体腫瘍(NFT)の間でACTHの発現・分泌に関わる各種遺伝子群発現の差異の有無を検討した。

### B. 研究方法

対象は、虎の門病院内分泌センターにて経蝶形骨洞腫瘍切除術施行された下垂体マクロアデノーマ27例(CD(12例)、NFT(15例))の腫瘍組織におけるPOMC、プロセッシング酵素(prohormone convertase (PC) 1/3, 2)、分泌機構関連遺伝子(corticotropin releasing

hormone receptor (CRHR), vasopressin receptor 1b (V1bR), glucocorticoid receptor(GR- $\beta$ ), 11 $\beta$ -HSD1, 2, annexin A1 (ANXA1), Rab3, syntaxin6, MARCH2)の発現をRT-PCR法で解析した。

### C. 研究結果

NFTに比べてCDの腫瘍では有意にPOMC、PC1/3の発現が亢進し、PC2の発現が減少していた(図1)。また、CRHR、V1bR、11 $\beta$ -HSD2の発現がCDで亢進していたが、GR- $\alpha$ 、11 $\beta$ -HSD1、ANXA1の発現は両者の間で有意差を認めなかった(図2)。ホルモンの細胞内輸送に関わる、Rab3、Syntaxin6、MARCH2の発現は両者の間で有意差を認めなかった(図3)。

### D. 考察

これまでにACTH産生下垂体腺腫における遺伝子発現の報告は散見するものの、多数例の検体を用いて集約的に解析した研究はなされていない。今回の研究では、ACTH合成、プロ

セッシング、分泌刺激や抑制の反応、細胞内輸送の各段階における遺伝子発現の差異を検討した結果、ACTH産生下垂体腺腫では、非機能性下垂体腺腫と比較して、POMC、PC1/3、CRHR、V1bR、11 $\beta$ -HSD2発現が亢進していることが明らかになった。POMCとPC1/3の発現亢進は、CDでの成熟型ACTH(1-39)産生亢進を、またCRHRやV1bRの発現亢進は、CDでのCRHやバゾプレシン刺激に対するACTH分泌の過大反応性と一致する結果である。腫瘍組織中の11 $\beta$ -HSD2発現亢進は、腫瘍内でコルチゾールが不活性型コルチゾンに変換され易いことを反映することから、CDでのグルココルチコイドによるnegative feedback異常の一因である可能性が示唆される(図4)。今後は、各種遺伝子発現動態と内分泌検査異常との関連性、顕性と非顕性ACTH産生下垂体腫瘍(silent corticotroph adenoma)との比較、を解析予定としている。

#### E. 結論

ACTH産生下垂体腺腫では、PC1/3によるプロセスの亢進に加えて、CRHR、V1bR、11 $\beta$ -HSD2発現の亢進がACTH分泌異常の一因であ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. Sato K, Koyama T, Tateno T, Hirata Y, Shichiri M. Presence of immunoreactive salusin-alpha in human serum and urine. *Peptides*.27:2561-2566.2006
2. Tsuchiya K, Yoshimoto T, Hirono Y, Tateno T, Sugiyama T, Hirata Y. Angiotensin II induces

monocyte chemoattractant protein-1 expression via a nuclear factor-kappaB-dependent pathway in rat preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.291:E771-778.2006

3. Tateno T, Nakamura N, Hirata Y, Hirose S. Role of C-terminus of Kir7.1 potassium channel in cell-surface expression. *Cell Biol Int*.30:270-277.2006
  4. Minami I, Tateno T, Yoshimoto T, Doi M, Izumiya H, Akashi T, Hirata Y. Subclinical Cushing's disease with amelioration of metabolic comorbidities after removal of pituitary tumor. *Intern.Med*. 45:1231-1235.2006
  5. Tsuchiya K, Ohta K, Yoshimoto T, Doi M, Izumiya H, Hirata Y. A case of acromegaly associated with subclinical Cushing's disease. *Endocrine J*. 53:679-685.2006
  6. Sakai H, Matsumoto K, Sugiyama M, Yoshimoto T, Doi M, Izumiya H, Hirata Y. A case of factitious adrenal insufficiency after vascular graft surgery caused by spurious immunometric assays. *Endocrine J*. 53:415-419.2006
  7. Izumiya H, Gotyo N, Fukai N, Ozawa N, Doi M, Yoshimoto T, Arii S, Hirata Y. Glucose-responsive and octreotide-sensitive insulinoma. *Intern Med*.45:519-524.2006
  8. Fukai N, Hirono Y, Yoshimoto T, Doi M, Ohtsuka Y, Homma K, Shibata H, Sasano H, Hirata Y. A case of estrogen-secreting adrenocortical carcinoma with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine J*.53:237-45.2006
- ##### 2.学会発表
- 1.館野透、南勲、土屋恭一郎、泉山肇、土井賢、吉本貴宣、沖隆、平田結喜緒：ACTH(1-39)

産生肺小細胞癌細胞株の樹立. 第17回CRH・ACTH研究会(2006.3発表)

2.館野透, 南勲, 吉本貴宣, 沖隆, 平田結喜緒:  
PC1/3遺伝子導入によるACTH(1-39)産生ヒト肺小細胞癌細胞株の樹立. 第79回日本内分泌学会総会(2006.5発表)

3.Toru Tateno, Isao Minami, Takanobu Yoshimoto, Yutaka Oki, and Yukio Hirata : Establishment of a mature ACTH(1-39)-secreting cell line from human small cell lung carcinoma cell line (DMS-79). The Endocrine Society's 88<sup>th</sup> Annual Meeting (ENDO2006) (2006.6発表)

#### H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

図1. POMC及びプロセッシング酵素の遺伝子発現

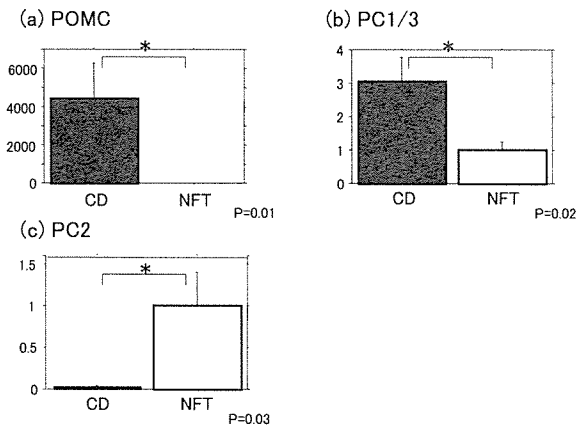


図2. 分泌関連遺伝子の発現

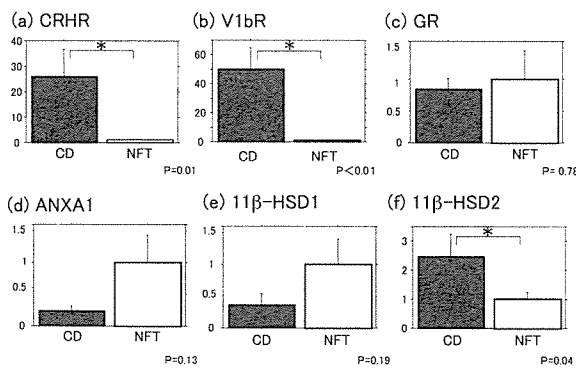


図3. 細胞内輸送蛋白の遺伝子発現

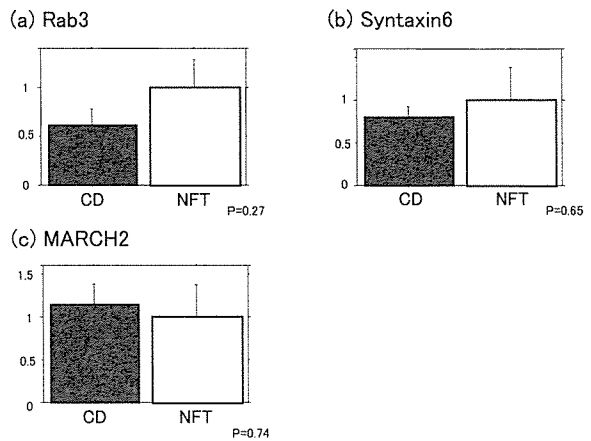
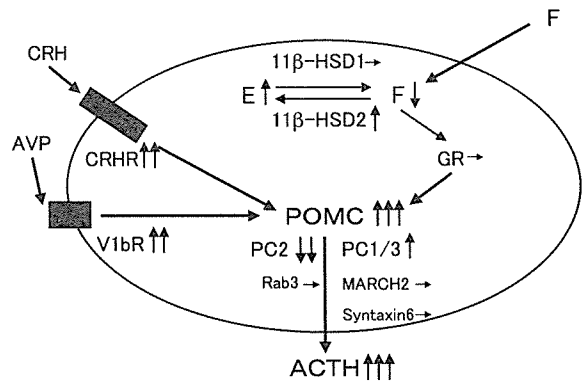


図4. ACTH産生下垂体腫瘍組織におけるACTH合成・プロセッシング・分泌機序



## TSH産生腺腫のソマトスタチン受容体、TRH受容体及び 甲状腺ホルモン受容体 $\beta$ mRNAの発現：各種下垂体腺腫との比較

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：**TSH産生腺腫ではソマトスタチン受容体(sstr)が腫瘍に発現していることからオクトレオチドが甲状腺機能の正常化と縮小効果を目的に使用される。しかし、ssstrサブタイプの発現の系統的解析は少なく、さらに治療効果との関連も不明である。私たちは、治療により腫瘍が著明に縮小した症例を経験し、縮小効果のなかった症例さらに未治療の手術検体も得、他の種類の下垂体腺腫も含めssstr 1-5、TRH受容体並びに甲状腺ホルモン受容体のmRNAの発現を測定し治療効果などと比較検討した。その結果、TSH産生腺腫ではssstr1, 2A, 3, 5 mRNAが発現しオクトレオチドの腫瘍縮小効果にはssstr 2,5 mRNAの高発現が重要であることが明らかとなった。さらに、TSH産生腺腫では甲状腺ホルモン受容体は発現は正常に近いが、TRH受容体mRNAは低発現であることなどが判明した。

### A. 研究目的

TSH産生腺腫は下垂体腺腫の1%以下と非常に稀な疾患であり、TSHの過剰産生により甲状腺ホルモンが過剰分泌されバセドウ病と類似の症状を呈する。ソマトスタチン受容体が腫瘍に発現していることから、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドが、手術前の甲状腺機能の正常化と腫瘍縮小効果を目的に使用されるが、その作用機構やどのような症例に効果があるのか、ソマトスタチン受容体のサブタイプの詳細な発現解析を含め明らかでない。そのソマトスタチン受容体は、7回膜貫通型構造を有し、ヒトにおいて1から5のサブタイプがあることが知られている。ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは特にSSSTR2に親和性が強く、弱いながらssstr3, 5にも親和性があり、それらの受容体に結合することで、その作用を発揮する。下垂体腺腫におけるソマトスタチン受容体に関する現在の報告では、ソマトスタチン受容体1~3, 5 mRNAの発現は多くの症例で認めるが、ssstr4

mRNAは数例で認めるのみである。また、各種腫瘍間でのssstrの発現量を定量的に比較を行った報告もないのが現状である。特に1%以下と非常にまれであるTSH産生腺腫については、現在までに、2つの一例報告があるのみで、複数のTSH産生腺腫と正常下垂体そしてその他の各種下垂体腺腫との統計学的に比較した研究はなく、今回、我々はオクトレオチドの治療により腫瘍が著明に縮小した症例を経験し、さらには縮小効果のない症例そして未治療の症例の手術検体も得ることができ、他種の下垂体腺腫も含めてssstrの発現を測定し、治療効果等と比較検討を行った。

### 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の取り扱いに十分に配慮して行った。



- 2) 症例は、TSH産生腫瘍4例、GH産生腺腫5例、PRL産生腺腫6例、ACTH産生腺腫4例、非機能腺腫5例、正常下垂体4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、300 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sstr1-5、TRH受容体、甲状腺ホルモン受容体 $\beta$ 、GAPDHのmRNAを増幅し、正常下垂体から作成したコントロール用cDNAを希釈し標準曲線を作製後、それぞれのmRNA量をGAPDH mRNAの相対的比率で補正した。
- 5) SSTR2 Taqman Probeではsstr2のサブタイプであるsstr2A、2Bの鑑別がつかないため、これらを区別できるprimerを作成し、通常のRT-PCRを行った。

### 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sstr1~3、5のmRNAが検出された。
- 2)sstr2 mRNA発現については、TSH産生腺腫が最も高く、ACTH産生腺腫、非機能腺腫、PRL産生腺腫より有意に高発現を示した。TSH産生腺腫4症例は、いずれも正常下垂体より高値であったが、特に腫瘍が著明に縮小した症例は、TSH産生腺腫の中で最も高発現を示した。
- 3)sstr2にはさらに、遺伝子上の一部が異なったスプライシングを受けたsstr2a、2bというアイソフォームがあり、real time PCRではこれらの違いが検出できないため、

通常のRT-PCRを行ったところ、TSH産生腺腫4例の全ての症例でsstr2bの発現は認められなかった。

- 4)sstr5 mRNA発現量は、正常と比べてすべての下垂体腺腫が低発現を示したが、下垂体腺腫の中で比較してみると、TSH産生腺腫はGH産生腺腫やPRL産生腺腫より高発現を示した。
- 5)TSH産生腺腫の中では、sstr2について見てみると、個々の症例で差はあるが、全ての症例で正常下垂体よりも高発現であり、さらに腫瘍が最も縮小した症例がもっとも発現量が高値であった。しかし、腫瘍縮小効果を認めなかった症例でもほぼ同様の値を示した症例も認めた。オクトレオチドの結合するsstr5については、腫瘍が最も縮小した症例の発現量が最も高値であり、この発現は他のすべての下垂体腺腫と比較しても明らかに高値であった。
- 6)TSH産生腺腫では甲状腺ホルモン受容体mRNA発現は正常とほぼ同程度であるが、TRH受容体mRNAは低発現であった。

### D. 考察

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは、sstr2に親和性があり、弱いながらsstr3、5にも親和性があり、それらの受容体に結合することでその作用を発揮する。TSH産生腺腫におけるsstr mRNA発現に関しては、症例が稀であり、定量的解析を行った報告は今までない。また、GH産生腺腫に対するオクトレオチド治療効果に関する検討ではsstr2 mRNA発現量が治療効果と関係すると報告されている。今回、TSH産生腺腫4例を用いて、他の下垂体腺腫、正常下垂体と比較検討した結果、TSH産生腺腫では、sstr2 mRNAが正常下垂体、他の下垂体腺腫と比較して高発現している事が判明した。

TSH産生腺腫4例を詳細に解析していくと、オクトレオチドにより腫瘍が著明に縮小した症例で、sstr2 mRNAが最も高発現であったが、腫瘍が縮小しなかった症例でもほぼ同様の発現を示した。GH産生腺腫を用いた研究ではオクトレチドの効果発現にはsstr2 mRNA発現が関与していると報告されているが、TSH産生腺腫におけるオクトレオチドの腫瘍縮小効果にはsstr2の発現のみでは不十分であると考えられた。そこで、オクトレオチドの結合するSstr5 mRNAに関して検討してみると、全ての下垂体腺腫が正常下垂体より低発現であったが、下垂体腺腫の中では、TSH産生腺腫が最も高発現を示し、特に腫瘍が著明に縮小した症例で最も高発現であり、これは腫瘍縮小効果のなかった症例と比較しても高発現を示し、オクトレオチドの腫瘍縮小効果には、sstr2 mRNAの発現のみならず、sstr5 mRNAの高発現が重要であると考えられた。

#### E. 結論

- 1) TSH産生腺腫に対するoctreotide治療効果はsstr2Aとsstr5に依存している。
- 2) octreotide腫瘍縮小効果には sstr2Aの高発現に加えてsstr5の高発現が重要である。
- 3) TSH産生腫瘍における甲状腺ホルモン受容体 $\beta$  mRNAの発現は低下していない。従って、甲状腺ホルモンによるフィードバック機構は正常にも関わらずTSH産生が続く何らかの機序が存在することが予想される。
- 4) TSH産生腫瘍におけるTRH受容体mRNA発現は低下しており、TRH試験におけるTSHの反応の低下の一因となっていることが考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamada M, Shibusawa N, Ishii S, Horiguchi K, Umezawa R, Hashimoto K, Monden T, Satoh T, Hirato J, Mori M. Prolactin secretion in mice with thyrotropin-releasing hormone deficiency. *Endocrinology*. 147:2591-2596. 2006
- 2) Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 443:709-712. 2006
- 3) Hashida T, Yamada M, Hashimoto K, Satoh T, Okada S, Shibusawa N, Ishizuka T, Mori M. Loss of Consciousness and Hypokalemia in an Elderly Man with a Mutation of the Thiazide-sensitive Na-Cl Cotransporter Gene. *Endocr J*. 53:859-863. 2006
- 4) Hashimoto K, Yamada M, Matsumoto S, Monden T, Satoh T, Mori M. Mouse sterol response element binding protein-1c gene expression is negatively regulated by thyroid hormone. *Endocrinology*. 147:4292-4302. 2006
- 5) Horiguchi K, Yamada M, Umezawa R, Satoh S, Hashimoto K, Tosaka M, Yamada S, Mori M. Somatostatin Receptor Subtypes mRNA in TSH-Secreting Pituitary Adenomas: A Case Showing a Dramatic Reduction in Tumor Size During Short Octreotide Treatment. *Endocrine J*. in press 2007

## 2. 学会発表

- 1) 山田正信、堀口和彦、梅澤良平、石井角保、中島康代、石塚高広、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正三、登坂雅彦、森昌朋：MENIN依存性遺伝子群の同定. 第79回日本内分泌学会(2006)
- 2) 堀口和彦、山田正信、梅澤良平、中島康代、石塚高広、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正三、登坂雅彦、森昌朋：TSH産生腺腫のオクトレオチド治療による下垂体ソマトスタチン受容体発現と治療効果に関する検討. 第49回日本甲状腺学会(2006)
- 3) 堀口和彦、山田正信、梅澤良平、中島康代、石塚高広、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正三、登坂雅彦、森昌朋：TSH産生腺腫におけるソマトスタチン受容体発現とオクトレオチドによる治療効果. 第33回日本神経内分泌学会(2006)
- 4) 堀口和彦、山田正信、梅澤良平、中島康代、石塚高広、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、登坂雅彦、齊藤延人、森昌朋：下垂体腺腫におけるMENIN並びにp27(Kip1)mRNAの発現. 第79回日本内分泌学会(2006)
- 5) 松本俊一、橋本貢士、堀口和彦、吉野聡、梅澤良平、中島康代、石塚高広、渋谷信行、門伝剛、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋：甲状腺ホルモン不応症(RTH)におけるThyrotropin-releasing hormone(TRH)作用の解析. 第49回日本甲状腺学会(2006)
- 6) 松本俊一、橋本貢士、堀口和彦、吉野聡、梅澤良平、中島康代、石塚高広、渋谷信行、門伝剛、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋：Liver X receptorによる下垂体前葉ホルモン遺伝子発現制御機構の解析. 第79回日本内分泌学会(2006)

## H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

## 間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査の解析計画

分担研究者 横山 徹爾 国立保健医療科学院技術評価部研究動向分析室長  
置村 康彦 神戸大学医学部保健学科  
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

**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、日常生活状況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、本年度よりデータベースへの登録が開始された。次年度より毎年、①登録時の基本集計、②登録症例と一般集団との死亡率の比較、③登録症例と一般集団との生活状況の比較、④登録時の状態と予後（生命予後、合併症、生活状況）との関連分析、⑤治療法と症候等の変化との縦断解析、および必要に応じて探索的解析を行い報告する。

### 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<sup>1</sup>、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。

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<sup>2-5</sup>、本年度より間脳下垂体疾患データベースの登録を開始した。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・日常生活状況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、解析計画を整理した。

### 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、