

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。

(2) 診断時調査

診断時点における調査内容は、疾患によって少しずつ異なるが、おおよそ以下の通りである。①患者背景：識別番号、年齢、性別、住所（市区町村）、診断年月、発症推定年月、②症候（有無と程度）、合併症（有無と発症日）、③検査：内分泌検査、画像検査所見など、④治療：外科療法、薬物療法（薬剤名、期間、量）、その他、⑤生活状況（国民生活基礎調査から選んだ5項目）。患者からインフォームド・コンセントを受けた後、識別番号で連結可能匿名化を図り、担当医がオンラインでデータベースに登録する。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。

(3) 追跡調査

毎年の追跡調査の項目は、生存状況以外は診断時調査とはほぼ同じで、①症候（有無と程度）、合併症（有無と発症日）、②検査：内分泌検査、画像検査所見など、③治療：外科療法、薬物療法（薬剤名、期間、量）、その他、④生活状況（厚生労働省の国民生活基礎調査から選んだ5項目）、⑤生存状況（最終生存確認日または死亡日と死因）である。

(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）」⁶に従って研究計画をたて、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た。その後、各協力医療機関における倫理審査を経てデータベ

スへの登録が開始されている。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して、次年度より毎年基本的な集計結果をまとめる。観察研究なので必要に応じて探索的解析も行う。

(1) 登録時の基本集計

・目的：登録時の患者背景、主要症候、合併症、ホルモン等検査値、治療方法、生活状況、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。

(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（人口動態統計に基づき計算）との比（標準化死亡比：SMR）を算出する。また、Kaplan-Meier法による累積死亡率も算出する。

(3) 登録症例と一般集団との生活状況の比較

・目的：5つの対象疾患のそれぞれについて、生活状況が一般集団と比較してどの程度異なるのかを明らかにする。

・解析法：性年齢調整したうえで以下の5項目を国民生活基礎調査の一般集団データと比較する。①健康上の問題で日常生活に影響があるか（その内容）、②1ヶ月間で健康上の問題で1日中床についた日数、③現在の健康状態（5段階）、④就労状況、⑤婚姻状況。

(4) 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、合併症、ホルモン等検査値、治療方法、生活状況と、生命予後との関連を明らかにする。

・解析法：症候・検査値等を複数カテゴリーに分け、各カテゴリーの累積生存率、相対危険度を推定、検定を行う。

②合併症を評価項目とした解析

・目的：登録時の主要症候、合併症、ホルモン等検査値、治療方法、生活状況と、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。

・解析法1：合併症の新規発症をエンドポイントとする。症候・検査値等を複数カテゴリーに分け、各カテゴリーの累積発症率曲線、相対危険度を推定、検定する。

・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。症候・検査値等を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経時的に比較する。

③生活状況を評価項目とした解析

・目的：登録時の主要症候、合併症、ホルモン等検査値、治療方法、生活状況と、その後の生活状況との関連を明らかにする。

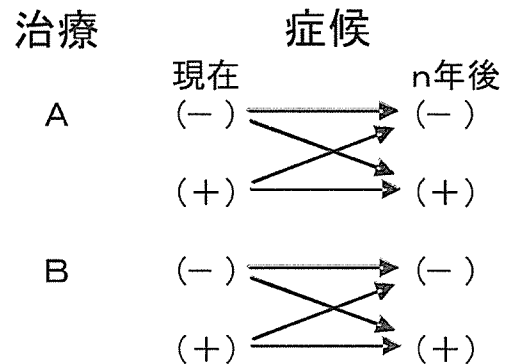
・評価項目：生活状況（カテゴリー変数）

・解析法：症候・検査値等を複数カテゴリーに分け、毎年の生活状況および、ベースラインからの改善・不変・悪化の割合を計算し、経時的に比較する。

(5) 治療法と症候等の変化との縦断解析

・目的：治療法と、その後の症候等の変化との関連を明らかにする。観察研究であるため臨床試験ほどの証拠能力は得られないが、治療法選択に関する研究を推進するための基礎的知見を得ることを目的とする。

・解析法：横断的な解析では、治療法と疾病の状態のどちらが原因か判断困難なので、ある時点で実施している治療法と、その後の症候等の変化との関係を縦断的に分析する（図）。時間的順序関係を明確にすることで、因果関係へ少しでも接近することを試みる。



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。次年度より、毎年集計結果を報告する予定である。長期間の追跡により、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。

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. 横山徹爾. 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. 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17年度総括・分担研究報告書. pp.72-74.
5. 置村康彦、他. 間脳下垂体データベースの構築. 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17年度総括・分担研究報告書. pp.107-109.
6. 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).

手術後にGH底値が1ng/mL以下となった先端巨大症例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)
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: 成長ホルモン産生腺腫(GHoma)を対象として手術後の成長ホルモン分泌動態について検討した。1995年以降に手術を行ったGHomaのうち、術後OGTt中のGH底値が1ng/mL(リコンビナント値では0.6ng/mL)以下で、術後3~6月目にITt、TRHt、LHRHt、IGF-1測定を行い内分泌学的評価が可能であった46例を対象とした。対象例中、手術後のsevere GHD(ITtにおけるGH頂値<3ng/mL)は4例(8.7%)、mild GHD(3<GH頂値<5ng/mL)は2例4.3%であった。GHomaのsevere GHDの頻度は同サイズの非GH産生腺腫の30.5%と比較すると有意に少なかった。Severe GHD 4例におけるIGF-1値は157~198ng/mLと決して低値ではなかった。46例中手術後のTRHt、LHRHtに対し、GH頂値が負荷前値の100%以上、絶対値3ng/mL以上の増加を示したものは10例(21.7%)であった。以上の結果より、手術後にGH底値が1ng/mL以下に低下した先端巨大症例における術後3~6ヶ月目の総GH分泌能は下垂体のみならず微小残存腫瘍からのGH分泌を反映していると推察される。

A. 研究目的

我々は昨年度の個別研究において、成長ホルモン産生腺腫(GHoma)以外の間脳下垂体腫瘍における成長ホルモン分泌不全(GHD)の発生頻度を求めた。この中で、初期治療後の下垂体腺腫では、severe GHD(ITt中の成長ホルモン頂値が3ng/mL未満)は38%の頻度であること、本邦における、間脳下垂体腫瘍に起因するsevere GHDの年間発生数は約1200人と推定されることを報告した。

成長ホルモン産生腺腫では、下垂体性のGH分泌と、残存腫瘍からのGH分泌の両者あり、成長ホルモン分泌動態が複雑であるため、今回、

他の下垂体腺腫とは切り離し、独立して成長ホルモン分泌動態を検討した。

B. 研究方法

1. 対象: 1995年以降に経蝶形骨洞手術が施行され、手術前と手術後3~6ヶ月に成長ホルモン分泌負荷試験(ITtあるいはアルギニン負荷試験)、TRHt、LHRHtが施行されたのは99例であった。このうち5例は手術前後ともに汎下垂体機能低下症を呈したために検討対象から除外した。残る94例中、手術後の経口糖負荷試験におけるGH底値が1ng/mL以上であった48例では成長ホルモン分泌過剰

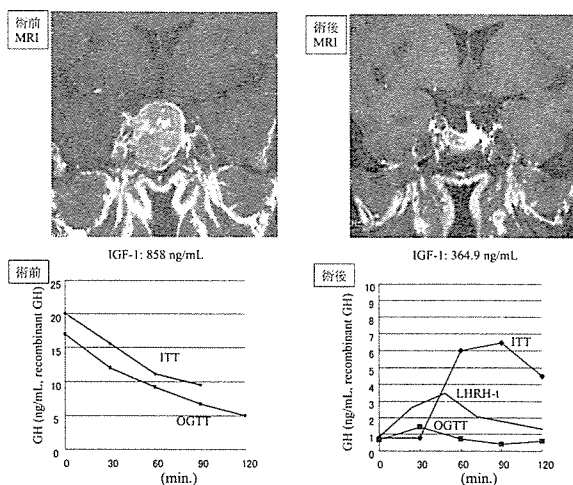
が続いていることが明白であるため検討からはずし、手術後の経口糖負荷試験におけるGH底値が1ng/mL以下であった46例(女性27例、男性19例)を検討の対象とした。対象46例の年齢は23歳～76歳(中央値: 51、平均値: 52)、腫瘍径は5mm～32mm(中央値: 15、平均値: 15.5)、術前GHは1.9ng/mL～83.8ng/mL(中央値: 16.2、平均値: 22.6)、術前IGF-1値は113.2～1947.2ng/mL(中央値: 933.1、平均値: 975.8)であった。手術前のTRHtやLHRHtに対する奇異反応に関してはTRH単独反応型33例(71.7%)、重複反応型4例(8.7%)、LHRH単独反応型2例(4.3%)、非反応型5例(10.9%)、不明3例(6.5%)であった。

- 成長ホルモンの測定には、東ソーIEMA(Eテスト[TOSOH]II[HGH])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。IGF-1の測定には1999年11月まではソマトメジンC II “バイエル” キットを、それ以降はソマトメジンC IRMA「第一」キットを用いた。
- ITtにおいて、1) 血糖最低値が50mg/dL以下になった場合か、2) 血糖最低値が基礎値の50%以下でかつ60mg/dL以下の場合を有効低血糖刺激と判定した。
- 成長ホルモン分泌能については、負荷試験中のGH頂値が10ng/mL以上を正常(normal)、5ng/mL以上10ng/mL未満をGH反応性低下(subnormal)、5ng/mL未満をGHD(growth hormone deficiency)と判定した。GHDのなかでは、GH底値が3ng/mL以上5ng/mL未満をmild GHD、3ng/mL未満をsevere GHDと分類した。GHがリコンビナントGHを標準品として測定された2005年11月以降の症例については、上記基準値にそれぞれ0.6倍した値を基準値として用いた。

C. 研究結果

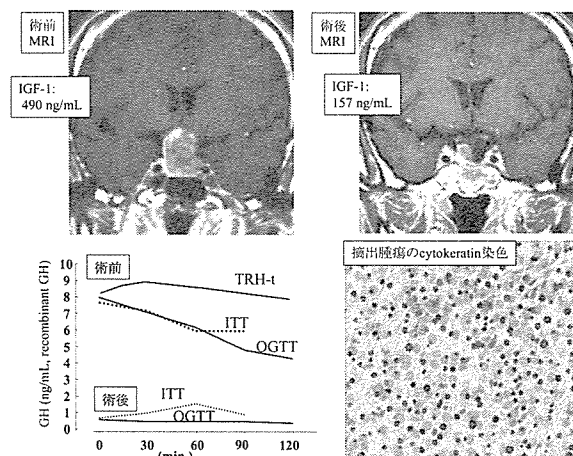
1. 代表症例

図1



症例1. 28歳男性。Knosp Grade IIの大型腺腫であるが、手術後、Cortina基準¹⁾により治癒と判定された。術後ITtにおいて成長ホルモン頂値は6.5ng/mLで、成長ホルモン分泌能は正常と判断された。

図2

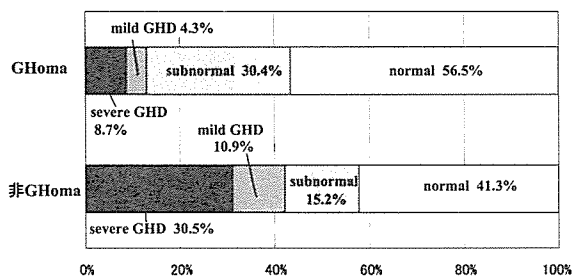


症例2. 66歳女性。手術後、Cortina基準¹⁾により治癒と判定された。サイトケラチン染色ではdot patternを示し、sparsely granulated cell adenomaに一致した。術後ITtにおいて成長ホルモン頂値は1.7ng/mLで、成長ホルモン分泌能はsevere GHDと判定さ

れた。

2. 成長ホルモン分泌負荷試験の結果

図3

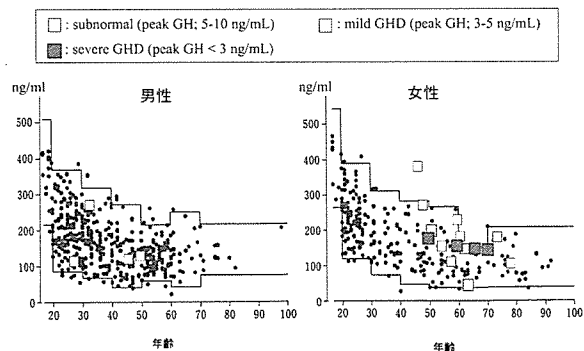


Severe GHD; 8.7%: 30.5% ($p=0.0073$; χ^2 test)

手術後ITtは全例有効低血糖刺激と判定された。対象のGHoma 46症例において、severe GHDは8.7%、mild GHDは4.3%、subnormalは30.4%に認められた。一方、最近5年間に手術を行った下垂体腺腫症例の中から、対象の46例と年齢、腫瘍径をほぼマッチさせた45症例を抽出し、対照群(非GHoma群)とした。対照群は、ACTH産生腺腫1例、プロラクチン産生腺腫16例、非機能性腺腫28例から構成された。対照群の平均年齢は47.9歳、平均腫瘍径は17.4mmであった。非GHoma群においては、severe GHDは30.5%、mild GHDは10.9%で、GHoma群に比較して有意に高頻度であった。

3. 成長ホルモン分泌障害例における血中IGF-1値

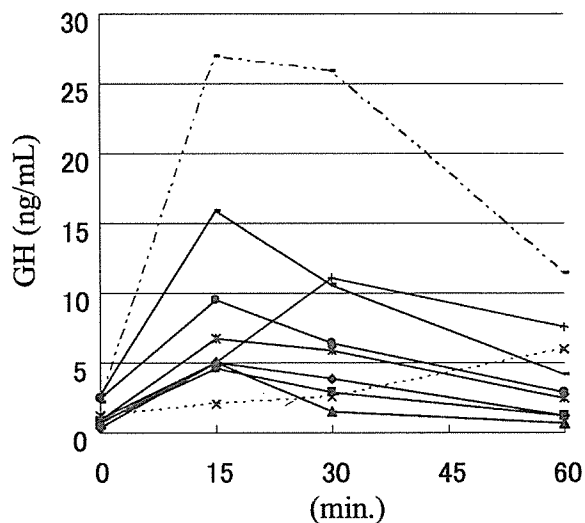
図4



Severe GHD 4例ならびにmild GHD 2例におけるIGF-1値は157~198ng/mLで、年齢・性を一致させたグループにおける基準値範囲以内にとどまるものが多く、決して-2SD以下にはならなかった。

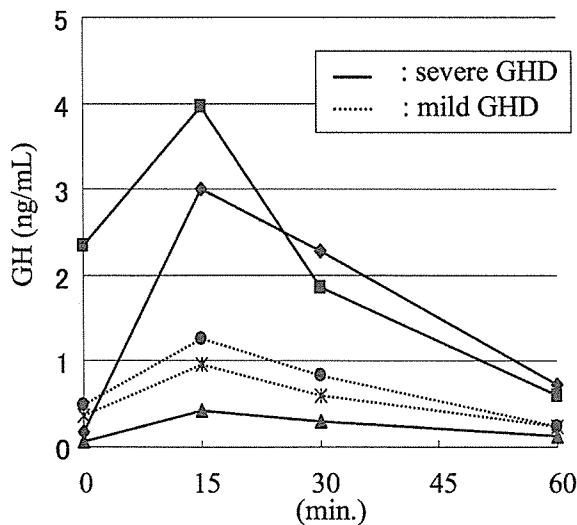
4. TRHtに対する奇異反応

図5



対象のGHoma 46症例において、手術後TRHtに対するGHの反応を検討した。46例中27例(58.6%)において、TRH投与によってGH値が負荷前値の100%以上上昇した。GH分泌の生理的fluctuationの影響を考慮し、TRH投与後、GH頂値が負荷前値の100%以上かつ3ng/mL以上上昇したもののみを奇異反応残存例とすると、TRHに対する奇異反応が残った症例は9例であった。同様の基準によってLHRHに対する奇異反応が残った症例が1例あった。合計10例(21.7%)において術後奇異反応が認められた。

図6



術後Severe GHDやmild GHD患者においてもTRH投与15分後を中心にGH値の上昇が認められた。

D. 考察

本研究によって得られた結果をまとめると1)手術後OGTt中のGH底値が1ng/mL以下となったGHomaの46症例では、年齢と腫瘍径が概ね一致した非GHomaに比べてsevere GHDやmild GHDの頻度は少なかった。2) このように比較的少ないGHD群でも血中IGF-1濃度は、比較的保たれていた。

我々はこの原因を手術後OGTt中のGH底値が1ng/mL以下となった症例においても、微小残存腫瘍が存在している可能性があり、この微小残存腫瘍からのGH分泌によってGHDの頻度やIGF-1濃度が影響を受けている可能性を推察した。

この仮説を裏付けるものとして、手術後TRHtに対するGHの奇異反応に注目した。その結果、約6割の症例が、手術後のTRHtにおいて、負荷前値の100%以上のGH上昇を示した。GH頂値が負荷前値の100%以上、3ng/mL以上上昇したもののみをdefinitiveな奇異反応残存例と判定しても、約2割の症例において奇異反応が

残ることが判った。TRHに対する奇異反応の残存は、絶対値としての上昇は少ないものの、GHD例でも認められた。術後GH底値が1ng/mL以下になった症例におけるTRHtに対する奇異反応の残存はBiermaszらによっても約半数の症例で認められたことが報告されている²⁾。特に絶対値の上昇幅が3.75mU/L(1.88μg/L)以上の症例では高率に再発が認められたという。このことは、術後寛解の基準としてのGH底値<1ng/mLが、生物学的なcureの基準よりもかなり緩やかであることを示唆している。

最近の高感度GH測定法による検討では健康人のGH底値は0.3ng/mL以下であることが報告されており^{3,4,5)}、GH底値<1ng/mLの症例の中に微小な腫瘍が残存している例が少ないことが想像される。症例2で示した66歳女性のようにsparsely granulated cell adenomaでは、腫瘍径に比較して血中GH濃度が低いことがしばしば経験される。特にこのような腫瘍では、腫瘍が全摘されていなくても残存腫瘍からのGH分泌能が低いためにGH底値が1ng/mLになることは十分に予想される。

GHRH受容体は下垂体内のsomatotrophのみならず、GHoma細胞にも存在しており、GHoma細胞ではsomatotrophに比べGHRH receptor mRNAがupregulateされている⁶⁾。ITTに対する反応はGHRH分泌刺激を介する反応であるので、先端巨大症におけるITTに対するGHの反応は下垂体somatotrophのみならず、GHoma細胞からの分泌も反映していることになる。今回の研究の対象とした46例の術前ITTにおいて、46例中3例のGH頂値が負荷前値の50ng/mL以上の上昇を示した。これはGHoma細胞の低血糖刺激に対する過剰反応を反映していると思われる。こうした症例における微小残存腫瘍は、手術後のITTの結果にも影響を与え、GHDの相対的な頻度の低下につながっている可能性も

ある。

E. 結論

現在、先端巨大症の寛解基準として定着しつつあるCortina 基準では、OGTtにおけるGH底値が1ng/mL以下であることが必須の条件となっている。しかし、この基準を満たした症例におけるGH分泌動態をみると、寛解例の中に微小残存腫瘍の存在が疑われる症例が多数存在することがわかった。

F. 参考文献

1. Giustina A, et al.: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 526-529, 2000
2. Biermasz NR, et al: Postoperative persistent thyrotrophin releasing hormone-induced growth hormone release predicts recurrence in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 313-319, 2002
3. Cristina L. et al: Long-term evaluation of postoperative acromegalic patients in remission with previous and newly proposed criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1377-1382, 2005
4. Gullu S, et al.: Remission criteria for the follow-up of patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 150:465-471, 2004
5. Freda PU, et al: Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 89:495-500, 2004
6. Lopes MB, et al: Growth hormone-releasing hormone receptor mRNA in acromegalic pituitary tumors. *Am J Pathol* 150:1885-1891, 1997

Figure legends

図1. 28歳男性. 手術後、Cortina基準により治癒と判定された. 術後ITtにおいて成長ホルモン分泌能は正常であった.

図2. 66歳女性. 手術後、Cortina基準により治癒と判定された. 術後ITtにおいて成長ホルモン分泌能はsevere GHDと判定された.

図3. 術後成長ホルモン分泌能. 年齢、性をほぼ一致させた成長ホルモン産生腺腫以外の下垂体腺腫(非GHoma)との比較.

図4. 術後、成長ホルモン分泌障害が認められた成長ホルモン産生腺腫例における血中IGF-1値.

図5. TRHtに対する反応陽性例 (負荷前値の100%以上、3ng/mL以上の上昇)

図6. 術後Severe GHD、mild GHD患者においてもTRH投与15分後を中心にGH値の上昇が認められた。

G. 健康危険情報

なし

論文業績

1. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *Journal of Neurosurgery* 104:884-891, 2006
2. Takeshi Takayasu, Fumiyuki Yamasaki, Atsushi Tominaga, Toshikazu Hidaka, Kazunori Arita, Kaoru Kurisu: A pituitary abscess showing high signal intensity of diffusion-weighted imaging. *Neurosurgical Review* 29: 246-248, 2006
3. 富永 篤、栗栖 薫、有田和徳、杉山一彦、

江口国輝、飯田幸治、迫口哲彦、魚住徹: プ
ロラクチノーマに対する治療 (脳神経外科
の立場から) 日本内分泌学会雑誌82(suppl.):
11-13, 2006

北海道における過去10年間の間脳下垂体疾患の臨床的解析 —下垂体ホルモン分泌低下症を中心に—

分担研究者 清水 力 北海道大学病院検査部

研究要旨：北海道では特定疾患治療研究事業の一環として、昭和50年より、間脳下垂体疾患のうち、下垂体前葉機能低下症(Hypo)、成長ホルモン分泌不全性低身長症、尿崩症(DI)、先端巨大症・巨人症、クッシング病、中枢性思春期早発症について登録申請制度が施行されており、申請の際に提出する調査票は経年的に対象疾患の動向や臨床像を解析する上で貴重な資料となりうる。最近の間脳下垂体疾患の臨床像を明らかにする目的で、平成8年より平成17年までの10年間に北海道庁に申請された下垂体機能障害新規申請調査票(申請総数は638例で、内訳は、Hypo 285例、成長ホルモン分泌不全性低身長症48例、DI 115例、先端巨大症・巨人症144例、クッシング病45例、中枢性思春期早発症1例)を入手し、HypoおよびDIを中心に解析した。男女比はHypoで1.48:1と男性が多く、DIでは1:1.25と女性が多かった。HypoのうちDI合併例は70例、DIのうちHypo合併例は49例であり、原因疾患として特発性、下垂体腺腫、胚芽腫、頭蓋咽頭腫の順であった。特発性では複数の下垂体ホルモンが障害される頻度は低く、分娩後では逆の傾向を認めた。胚芽腫・頭蓋咽頭腫では後葉ホルモンの障害頻度が高かった。症状に関しては平成13年度厚労省報告と著変は認めなかったが、補充療法では性ホルモン補充頻度が低かった(22.1%)。障害ホルモンのうち性腺ホルモンの補充率が低く、その必要性を啓蒙していくことが重要と考えられた。

A. 研究目的

間脳下垂体疾患に関する疫学調査は本研究班および当該疾患を専門領域とする大学病院等より報告されているが、経年的にその臨床像を解析することが可能な資料は少ない。報告者が在住する北海道では、昭和50年より特定疾患治療研究事業として、国の定める45疾患に加え、道独自の疾患として下垂体機能障害、橋本病(平成17年より別制度へ移行)、突発性難聴、溶血性貧血、ステロイドホルモン産生異常症、シェーグレン症候群、難治性肝炎(平成17年より一部別制度に移行)の計17疾患に対し審査の上医療補助を行っている。今回、最近の間脳下垂体疾患の臨床像を明らかにすることを目的に、申請の際に提出する個人調

査票をもとに過去10年間の下垂体ホルモン分泌低下症(下垂体前葉機能低下症+尿崩症)に関して解析したので報告する。

B. 研究方法

北海道庁健康推進課特定疾患グループの協力を得て、平成8年から同17年までに新規申請された下垂体機能障害調査票を入手し、記載項目について解析した。なお、個人情報保護目的に、申請書記載項目のうち、患者氏名および申請機関・主治医名は秘匿されている。

C. 研究結果

1) 年次別推移(図1)

疾患内訳は下垂体前葉機能低下症285例、成長

ホルモン分泌不全性低身長症48例、尿崩症115例、先端巨大症・巨人症144例、クッシング病45例、中枢性思春期早発症1例の計638例で、年次別推移を図1に示す。平成12年および13年に申請登録数の減少が認められたが、その原因は不明であった。今回の研究の対象は上記638例のうち下垂体前葉機能低下症285例、尿崩症115例の計400例である。平成10年まで申請数が多かった成長ホルモン分泌不全性低身長症は平成11年以降激減しているが、これは本疾患が小児慢性特定疾患として申請されるようになったためと考えられたので、以降の解析から除外した。

2) 下垂体前葉機能低下症と尿崩症の合併例について

下垂体前葉機能低下症と尿崩症は時として合併することが知られているが、今回の解析での合併頻度を算出した。下垂体前葉機能低下症と尿崩症の申請数は各々285例、115例であったが、前者のうち70例(24.6%)に、後者のうち49例(42.6%)にそれぞれ尿崩症と下垂体前葉機能低下症を合併していた。

3) 性別分布(図2)

下垂体前葉機能低下症では男性170例に対し女性115例と男性での発症頻度が高く(1.48:1)、尿崩症では逆に男性51例に対して女性64例と女性に多かった(1:1.25)。

4) 発症年齢(図3)

全体で見ると10歳代から60歳代まではほぼ同頻度であった。今回の対象にはゴナドトロピン単独欠損症が13例、ACTH単独欠損症が39例含まれていたが、各々について発症年齢をみてる前者が平均23.2±1.5歳、後者が平均57.2±2.0歳と従来から報告されていたとおり明らかな年齢差を認めた。

5) 原因疾患(図4)

下垂体ホルモン分泌低下症の原因疾患を図3に

示す。最も頻度が高かったのは特発性で400例中136例(34%)を占め、ついで下垂体腺腫91例、胚芽腫47例、頭蓋咽頭腫44例の順であった。

6) 障害ホルモン(図5、6)

障害ホルモンに関しては、特発性では複数の下垂体ホルモンが障害される頻度は低く、分娩後に発症した疾患では、その逆の傾向にあった。また、胚芽腫、頭蓋咽頭腫で尿崩症合併頻度が高いのは従来報告どおりであったが、ラトケのう胞においても64.3%の症例で尿崩症を合併していた。下垂体炎で尿崩症の合併頻度が高かったのは11例のうち7例と下垂体後葉炎を多く含んでいたことによると考えられた。

7) 合併症

合併症については、高脂血症42例、糖尿病25例、肝障害23例、高血圧18例、狭心症・心筋梗塞5例、脳梗塞4例の症例で認めた。これら症例のうちGH分泌不全を伴っている症例は、順に24例、11例、7例、8例、2例、1例、であり、必ずしもGH分泌不全との関連性は明らかではなかった。ただし、これら合併症を有する症例すべてでGH分泌の評価がなされているわけではなく、結果の解釈には注意を要する。

8) 症状(図7、8)

下垂体前葉機能低下症285例およびACTH単独欠損症の症状を図6に、尿崩症の症状に関しては図7に示す。ACTH単独欠損症では下垂体前葉機能低下症に比べ、精神機能低下、食欲不振、低血圧、るいそう、低血糖の頻度が高かった。尿崩症においては多飲・口渇・多尿がほぼ全症例に認められたことに加え、高Na血症を29%の症例で認めた。また尿崩症において115例中96例でMRIが施行されており、後葉高信号消失は26例(27%)の症例で、下垂体柄腫大は13例(13.5%)に認めた。

9) ホルモン補充(図9)

ステロイドホルモンは障害症例250例中241例(

96.4%)で、甲状腺ホルモンは190例中160例(84.2%)で、抗利尿ホルモンは195例中185例(94.9%)で補充されていた。性腺ホルモンについては障害症例203例中45例(22.2%)と他のホルモンに比べ補充されている症例数・頻度とも少なく、50歳以下の症例に限っても111例中41例(36.9%)であった。

D. 考察

昭和50年より北海道独自に施行されている特定疾患治療研究事業のうち下垂体機能障害に関して申請時調査票をもとに最近の下垂体ホルモン分泌低下症400例に関して臨床像を解析した。わが国における当該疾患疫学調査として平成13年に本研究班により行われた間脳下垂体系6疾患に関する全国疫学調査(全国調査)があるので、今回の研究結果と対比してみる。まず男女比であるが、全国調査では1:1と性差を認めなかったが、今回の研究では男性優位の発症頻度を認めたことに加え、発症年齢について、全国調査では40歳代に減少を認める2峰性の年齢分布を示したが、本研究ではそのような傾向を認めなかった点が異なる。原因疾患についても全国調査では下垂体腺腫、特発性、頭蓋咽頭腫、胚芽腫の順であったが、本研究では特発性、下垂体腺腫、胚芽腫、頭蓋咽頭腫と順位を異とした。疾患別の障害ホルモンについてはほぼ同様の傾向であったが、下垂体炎で後葉ホルモン障害の頻度が本研究では高かった。合併症については高脂血症、糖尿病、高血圧、肝障害の頻度が高く共通していた。ホルモン補充については、ステロイドホルモン、甲状腺ホルモン、抗利尿ホルモンは本研究において補充頻度が高かったが、性腺系ホルモンについては低頻度であった。個々の結果について相違した理由については、質問方法、対象病院、地域性などに基づくもの

かもしれない。なお下垂体炎での後葉ホルモン障害についての理由のひとつとして、本研究では、下垂体炎と登録された11例のうち7例が下垂体後葉炎であったことが考えられる。さらに性腺系ホルモンの補充が全国調査(41.1%)に比べ22.1%と約半数にとどまったことは注目すべき点として挙げられる。

間脳下垂体疾患は発症頻度が低く単一の施設における臨床的解析を行うことは困難であるため、不定期に本研究班により全国的な疫学調査がなされてきたが、このような調査は調査年次における当該疾患の横断的情報を与えるにすぎない。一方、少数ではあるが間脳下垂体疾患に対し医療補助制度を有する地方自治体がある。北海道もそのひとつに含まれており、申請の際に必要な調査票は、当該患者の臨床情報をもたらすと同時に、発症状況を含む疾患動向に関して経年的に解析する際に貴重な資料といえる。現在本研究班では従来の横断的調査ではなく予後評価も念頭に置いた下垂体疾患データベースの構築が班員の所属する施設を中心に進められているが、本事業のような公的制度により蓄積された資料を解析することで、より精確な疾患情報が得られる可能性があると考えられた。

E. 結論

北海道で施行されている特定疾患治療研究事業における資料をもとに最近10年間における間脳下垂体疾患の臨床像について解析した。本事業は当該疾患の疫学的調査に関して貴重な情報を与える資料と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Niwa H, Koumoto C, Shiga T, Takeuchi J, Mishima S, Segawa T, Atsumi T, Shimizu C, Koike T, Yoshioka N. Clinical analysis of cognitive function in diabetic patients by MMSE and SPECT. *Diabetes Res and Clin Prac* 2006;72(2):142-147

Nagai S, Shimizu C, Kimura Y, Umetsu M, Taniguchi S, Takeuchi J, Atsumi T, Yoshioka N, Kubo M, Koike T. A case of reversed pituitary dysfunction with intrasellar mass. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(4):367-372

Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, Wada N, Yoshioka N, Ono Y, Tanizawa Y, Koike T. A novel mutation of WFS1 gene in a Japanese man of Wolfram syndrome with positive diabetes-related antibodies. *Diabetes Res and Clin Prac* 2006;73(2):215-7

Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, Wada N, Yoshioka N, Ono Y, Sasano H, Koike T. Unilateral adrenalectomy improves insulin resistance and polycystic ovaries in a middle-aged woman with virilizing adrenocortical adenoma complicated with Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* (in press)

中村昭伸、清水 力、中垣 整、吉田昌弘、竹内 淳、丹羽祐勝、梅津正明、谷口 聡、渥美敏也、吉岡成人、小池隆夫：インスリン低血糖試験における有効刺激と metabolic syndrome との関連性について、*日本内分泌学会雑誌*、82(suppl)：79-80(2006)

谷口明久、森田 研、柿崎秀宏、小柳知彦、

下田直彦、古野剛史、三浦正義、丸山 覚、藤本浩明、青柳俊紀、田辺 起、中島 豪、野々村克也、木村保規、梅津正明、永井 聡、清水 力：Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD) に対する両側副腎摘出後の実験的副腎被膜自家移植の一例、*泌尿器外科*、19(9):115 (2006)

2. 学会発表

Chikara Shimizu, Masaaki Umetsu, Satoshi Taniguchi, Toshiya Atsumi, Narihito Yoshioka, Mitsumasa Kubo, Takao Koike. Effects of Octreotide LAR on Glucose Homeostasis in Acromegaly. 88 th Annual Meeting of the Endocrine Society, Boston, USA (2006)

H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

図1 年次別推移

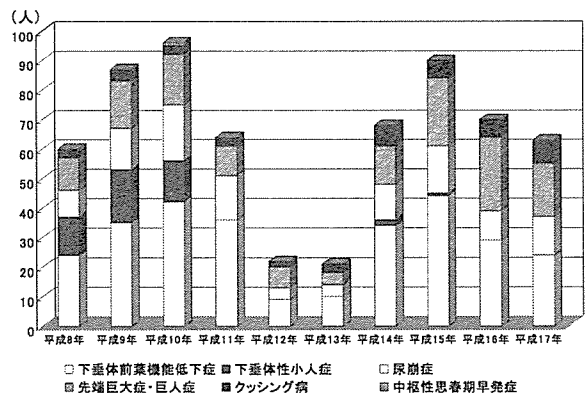


図2 性別分布

	男性	女性
平成8年	14(7)	10(2)
平成9年	22(5)	13(8)
平成10年	25(10)	16(10)
平成11年	20(5)	16(10)
平成12年	3(2)	5(2)
平成13年	6(2)	4(2)
平成14年	20(3)	14(9)
平成15年	28(8)	16(8)
平成16年	19(7)	10(2)
平成17年	13(2)	11(11)
計	170(51)	115(64)

()は尿崩症症例数

図3 発症時年齢

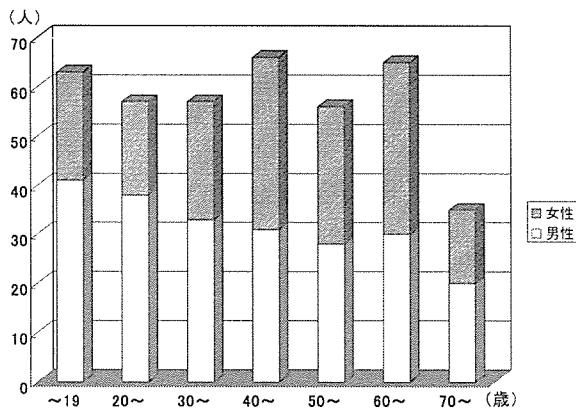


図4 原因疾患

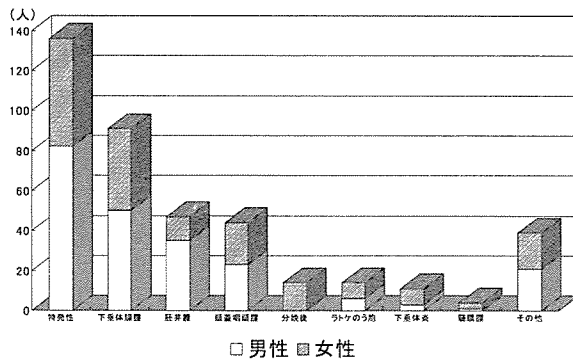


図5 障害ホルモン

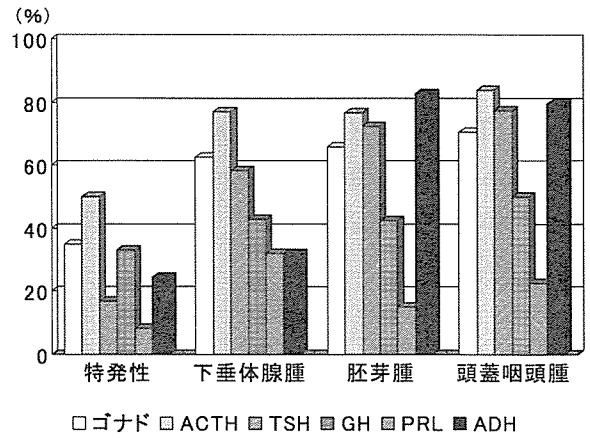


図6 障害ホルモン

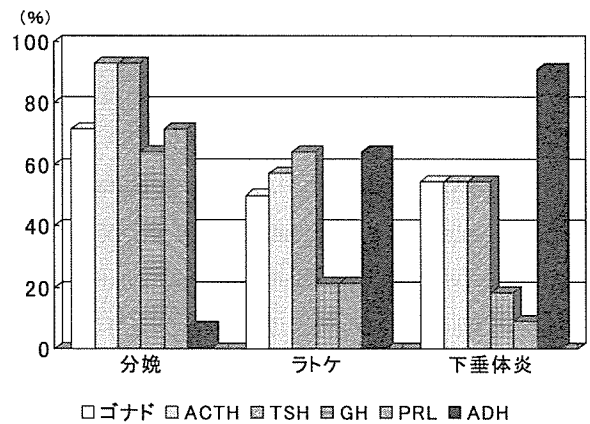


図7 症状

(下垂体前葉機能低下症・ACTH単独欠損症)

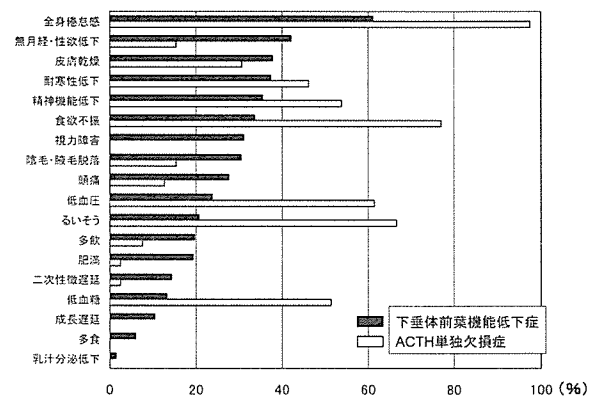


図8 症状（尿崩症）

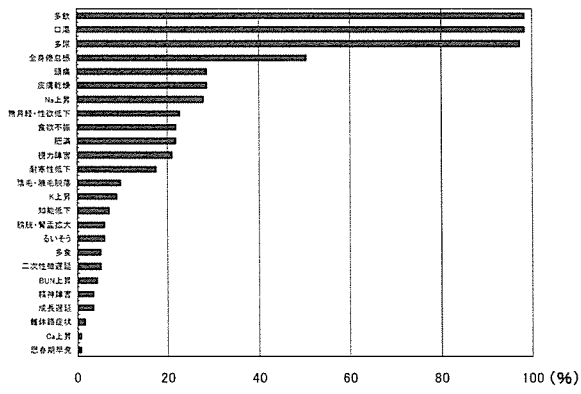
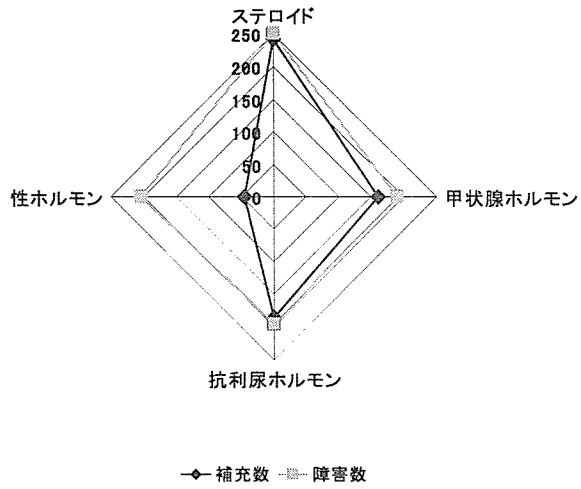


図9 補充ホルモン



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（第二報）

分担研究者 菅原 明 東北大学病院総合診療部
伊藤 貞嘉 東北大学大学院腎・高血圧・内分泌学

研究要旨：我々は一昨年の本会議において、1958年から2000年までに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患者群を解析して報告した。今回我々は、1996年から2000年にかけて受診した33例（男性4例、女性29例）に焦点を当て、更に詳細な解析を行った。33例中クッシング病は12例（うち1例は再燃）で、クッシング症候群は21例（うち副腎腺腫18例、副腎癌3例、異所性ACTH症候群0例）であった。受診時に33例中25例で高血圧症の、22例で糖尿病・耐糖能異常の合併が認められた。また、9例で心血管病変の既往・合併が認められた。副腎腺腫によるクッシング症候群では術後にほぼ全例で症状の改善が認められた一方で、クッシング病や副腎癌によるクッシング症候群では治療の困難な症例が未だに少なくないことが再認識された。薬物療法や下垂体腺腫に対する内視鏡手術の今後の進歩に期待したい。

A. 研究目的

我々は一昨年の本会議において、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たクッシング病・クッシング症候群の患者群を解析して報告した¹⁾。今回我々は、1996年から2000年にかけて受診した33例に焦点を当て、更に詳細な解析を行ったので報告する。

B. 研究結果および考察

1996年から2000年までの5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33症例（男性4例、女性29例）であった。うち、クッシング病と診断された患者は12症例（1例は再燃例）、クッシング症候群と診断された患者は21症例（副腎腺腫18例、副腎癌3例、異所性ACTH症候群0例）であった。

クッシング病12症例を表1に示す。体重増加以外の所見に乏しい症例9（HN）、先端巨大

症を合併した症例10（TK）、および乳汁分泌が主訴であった症例12（TY）²⁾を除いては、クッシング徴候はいずれも顕著であった。12例中7例で高血圧の、8例で糖尿病・耐糖能異常（IGT）の、さらに3例で心・血管病変の合併が認められた。全症例で経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術が施行（症例6（MY）は他院で1993年施行）された。以下に各症例の経過を述べる。症例1（OK）：術後は内分泌学的に寛解し、デキサメタゾン（0.5）1錠にて補充開始され、1999年7月で補充を終了。症例2（SM）：術前の下錐体静脈洞（IPS）サンプリングにてIPSにおけるACTHのstep-upが確認されていたが、術後もACTHは高値で推移。そのため γ ナイフの施行が予定されたが、その後来院しなくなったため未施行。症例3（IF）：術前のIPSサンプリングにてIPSにおけるACTHのstep-upが確認されていたが、術後もACTH高値が持続したためにメチラポンの投与を開始し、さらに1997年6月に下垂体全体に対する γ ナイフを施

行した。その後もACTHが高値であったために薬物療法を継続した。初診時よりうつ傾向が強い症例であったが、経過とともにうつ状態が増悪した。ミトタン投与により内分泌学的には比較的良好にコントロールされたものの精神症状は改善せず、2000年10月以降は未来院。症例4 (IM) : 術後、血糖は正常化。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、2000年3月で補充終了。症例5 (SH) : 術後は、降圧剤は中止可能となり、75gOGTTの結果も正常化。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、1999年6月で補充終了。症例6 (MY) : 1993年に他院で経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出を受けた後、デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充されていたが、再燃が疑われたため1995年に当科紹介。再発腫瘍が視神経に接しており再手術もγナイフも困難であったため、プロモクリプチンとミトタン投与にて経過観察を行っていたが、突然septic shockを発症し、1998年3月に死亡された。症例7 (MM) : 術後は、降圧剤は大幅に減量可能となり、糖尿病も経口血糖降下薬のみで良好にコントロールされた。現在デキサメタゾン (0.5) 半錠で補充中。症例8 (AC) : MRIにて腫瘍ははっきりしなかったものの、海綿静脈洞 (CS) サンプリングにてCSにおけるACTHのstep-upが確認されたため、経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術を施行。その後もACTHの高値が認められたため、1999年1月にγナイフを施行。その後ACTHは徐々に正常化し、2001年には第二子を無事出産した。症例9 (HN) : CSサンプリングにてCSにおけるACTHのstep-upを確認後、経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術。術後は内分泌学的に寛解し、デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、2002年8月で補充終了。術後は、降圧剤は大幅に減量可能となり、糖尿病も食事療法のみで良好にコントロールされた。症例10 (TK) : 当初糖尿病を伴う先

端巨大症として紹介され、その後Cushing病の合併も疑われた。1999年6月に下垂体右側の腫瘍が摘出され、GHとPRLは正常化したものの、ACTHが依然高値であった。CSサンプリングにて下垂体左側腫瘍よりのACTH分泌が疑われ、同年11月再度経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術施行。糖尿病は食事療法のみでコントロール可能となったが、ACTHは完全には低下せず、腫瘍の残存も疑われた。その後は、近医でフォローアップ中。症例11 (HS) : CSサンプリングにてCSにおけるACTHのstep-upを確認後、経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術。糖尿病は食事療法のみでコントロール可能となったが、術後もACTH高値にて2000年9月にγナイフを施行。その後、ACTHは徐々に正常化し、降圧剤も中止可能となった。症例12 (TY) : 乳汁分泌を主訴に来院したが、クッシング病であることが疑われ、IPSサンプリングにてIPSにおけるACTHのstep-upを確認後、経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術を施行された。術後、ACTHは完全に低下し、デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始。ステロイド減量の過程で2001年に下垂体炎を発症し²⁾、一時的にステロイドを増量した。2005年1月でステロイド投与を終了したが、その後の下垂体炎の再燃は認められていない。以上の結果から、クッシング病の大多数の症例は手術単独もしくはγナイフとの併用療法にて症状の改善が認められるものの、一部に診断および治療が非常に困難な症例が存在することが示された。

副腎腺腫によるクッシング症候群18症例を表2に示す。症例13 (NA)、症例15 (FK)、および症例16 (MY) を除いては、クッシング徴候はいずれも顕著であった。18例中16例で高血圧の、12例で糖尿病・耐糖能異常の、さらに5例で心・血管病変の合併が認められた。いずれの症例も、開腹下もしくは腹腔鏡下で

副腎腫瘍摘出術を施行された。以下に各症例の経過を述べる。症例1 (HH) : 術後、血糖は正常化した。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、2002年2月で補充終了。症例2 (OJ) : 術後は血圧が正常化し、降圧剤は中止可能となった。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、2003年10月で補充終了。症例3 (EH) : 術後、75gOGTTの結果は正常化し、降圧剤も大幅に減量可能となった。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、2002年1月で補充終了。症例4 (IH) : 術後は、75gOGTTの結果はIGTへと改善したもの、降圧は認められず、本態性高血圧症の合併が考えられた。デキサメタゾン (0.5) 1錠で補充開始の後、紹介元病院へ逆紹介。症例5 (SM) : 術後降圧剤は中止可能となり、血糖値も正常化した。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、1999年8月で補充終了。症例6 (OR) : 術後、75gOGTTの結果は正常化。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、1998年3月で補充終了。症例7 (SY) : 術後も降圧は認められず、本態性高血圧症の合併が考えられた。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、2001年4月で補充終了。症例8 (SK) : 術後降圧剤は中止可能となった。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、2000年5月で補充終了。症例9 (AK) : 術後、降圧剤は中止可能となった。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、1999年1月で補充終了。症例10 (KM) : 術後、降圧剤は中止可能となり、75gOGTTの結果も正常化。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始し、現在も半錠の補充を継続中。症例11 (KS) : 術後、降圧剤は中止可能となった。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始。両側性腫瘍の症例であった³⁾が、2002年10月で補充終了。症例12 (SK) : 術後は、降圧剤の減量が可能となった。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充

開始され、2003年8月で補充終了。症例13 (NA) : 大動脈解離の加療中に偶然副腎腫瘍が発見され、クッシング症候群と診断された。術後は75gOGTTの結果は正常化し、降圧剤も大幅に減量可能となった。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、2004年1月で補充終了。症例14 (SM) : 術後は、75gOGTTの結果はIGTへと改善し、降圧剤も不要となった。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、2002年11月で補充終了。症例15 (FK) : 当科にてクッシング症候群と診断されるも受診を自己中断。1999年6月、他院にて腹腔鏡下左副腎摘出術を施行され、近医よりトリアムシロンを補充されていた。降圧剤は術後に減量。症例16 (MY) : 術後、降圧剤は中止可能となった。デキサメタゾン (0.5) 1錠補充のまま紹介元病院へ逆紹介。症例17 (SE) : 術後は、降圧剤は大幅に減量。デキサメタゾン (0.5) 1錠にて補充開始され、2003年11月で補充終了。症例18 (FS) : 術後も75g OGTTは糖尿病型であったが、食事療法のみで血糖値は良好にコントロールされ、降圧剤も減量が可能であった。デキサメタゾン (0.5) 1錠補充のまま紹介元病院へ逆紹介。以上の結果から、副腎腺腫によるクッシング症候群は、ほぼ全例で術後の著明な症状の改善が認められることが示された。

副腎癌によるクッシング症候群3症例を表3に示す。いずれの症例もクッシング徴候は顕著であった。3例中2例で高血圧および糖尿病の合併が認められ、うち1例で心・血管病変の合併が認められた。2例は開腹下で、1例は腹腔鏡下で副腎腫瘍摘出術が施行された。以下に各症例の経過を述べる。症例1 (MM) : 術後間もなくして胸水が出現し肺転移が発見されたため、ミトタンを10.5 g/日まで増量し、1999年4月以降は自宅の近くの国立病院にてフォローアップ。症例2 (TN) : 術後、

75gOGTTの結果はIGTへと改善し、降圧剤も中止された。径2.5cm大と比較的小型の腫瘍であったにも関わらず組織上は悪性であった。2003年より腰背部痛が出現し、2004年には腰椎圧迫骨折を発症。精査の結果、副腎癌転移と診断された。当院にてミトタンによる加療を続けていたが、2005年以降は自宅近くの麻酔科でフォローアップ。症例3（WK）：2000年8月の当科入院時の時点で腎門部のリンパ節転移が指摘された。同年9月の右副腎癌摘出後、ミトタン投与を開始したが、2002年11月に多発性肺転移が発見。ミトタン増量とメチラポン併用を行い経過観察していたが、突然septic shockを発症し、2005年2月に死亡された。今回の我々の検討により、副腎癌の予後が非常に不良であることが改めて示された。

C. 結語

今回我々は、1996年から2000年にかけて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患者群33例を解析して報告した。副腎腺腫によるクッシング症候群では術後にほぼ全例で症状の改善が認められた一方で、クッシング病や副腎癌によるクッシング症候群では治療の困難な症例が未だに少なくないことが再認識された。薬物療法や下垂体腺腫に対する内視鏡手術の今後の進歩に期待したい。

D. 文献

- 1) 菅原 明：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。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16年度 総括・分担研究報告書：97-104, 2005
- 2) 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 peptides 15: 173-177, 2004

- 3) 菅原 明、笹野公伸、井上 実、鈴木 貴、伊藤貞嘉：両側性副腎腺腫による

E. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Park CW, Kim HW, Ko SH, Chung HW, Lim SW, Yang CW, Chang YS, Sugawara A, Guan Y, Breyer MD: Accelerated diabetic nephropathy in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor $\{\alpha\}$. Diabetes. 2006; 55: 885-893.
2. 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. Endocr Relat Cancer. 2006; 13: 233-250.
3. Hoshi K, Kawakami J, Sato W, Sato K, Sugawara A, Saito Y, Yoshida K: Assisting the diagnosis of thyroid disease with a neural network making use of routine test data: identification of highly suspected patients with hyperthyroidism. Chem Pharm Bull. 2006; 54: 1162-1169.
4. Saito A, Sugawara A, Uruno A, Kudo M, Kagechika H, Sato Y, Owada Y, Kondo H, Sato M, Kurabayashi M, Imaizumi M, Tsuchiya S, Ito S: All-trans retinoic acid induces in vitro angiogenesis via retinoic acid receptor: possible involvement of endogenous vascular endothelial growth factor signaling. Endocrinology. 2006 Dec 14; [Epub ahead of

print]

5. Suzuki K, Awata S, Oyama Y, Fujiyama M, Takano T, Sugawara A, Matsuoka H: Agitated depression successfully treated with electroconvulsive therapy combined with steroid cover in a patient with Addison's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2007 (in press)

和文雑誌

1. 菅原 明、斉藤明子、宇留野晃、今泉益栄、工藤正孝、影近弘之、本郷道夫、伊藤貞嘉：全トランス型レチノイン酸および合成レチノイドAm80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検討—。 *血圧*13: 250-252, 2006
2. 菅原 明、伊藤貞嘉：血管新生促進作用。 *日本臨床64増刊号 高血圧（上）*： 67-69, 2006
3. 菅原 明、宇留野晃、斉藤明子、工藤正孝、伊藤貞嘉：抗動脈硬化作用を有する心血管作動物質としてのレチノイン酸：その血管内皮機能および血管新生に及ぼす影響の検討。 *脈管学*46: 365-368, 2006
4. 菅原 明、斉藤明子、宇留野晃、工藤正孝、伊藤貞嘉：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—。 *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17年度 総括・分担研究報告書*:88-95, 2006
5. 菅原 明：平成17年度医学部奨学賞金賞ホルモン核内受容体の活性化を介した脈管系調節機構の解明。 *東北医学雑誌*118: 29-32, 2006
6. 菅原 明、伊藤貞嘉：糖尿病を有しない

低機能性副腎皮質腺腫患者におけるインスリン分泌能・抵抗性の動態。 *ACTH related peptides* 17: 85-88, 2006

7. 菅原 明：RAA系抑制の意義および展望。 *登米市医師会だより*365: 1-2, 2006
8. 菅原 明：平成17年度中富健康科学振興財団研究助成金 ホルモン核内受容体-PPAR γ およびレチノイン酸受容体-の活性化を用いた新しい抗動脈硬化療法の開発。 *東北医学雑誌*118: 77-78, 2006
9. 菅原 明：レチノイン酸受容体の活性化を利用した抗動脈硬化療法および血管新生療法の開発。平成16～17年度科学研究費補助金（基盤研究C）研究成果報告書、2006
10. 菅原 明、伊藤貞嘉：ストレスとしてのホルモン疾患と心疾患。 *CARDIAC PRACTICE* 18: 37-39, 2007
11. 菅原 明、金塚 完、長崎 裕、本郷道夫：となりの総合診療部「東北大学病院総合診療部」。 *JIM* 16, 2007（掲載予定）
12. 菅原 明、伊藤貞嘉：ピタバスタチンが唯一良好な忍容性を示した二次性高脂血症の一例。 *ホルモンと臨床*55, 2007（掲載予定）
13. 菅原 明：ホルモンおよびその関連物質。 *シンプル生化学（改訂第5版）*：林 典夫、広野治子 編、南江堂、2007（掲載予定）
14. 菅原 明：脂肪組織。 *シンプル生化学（改訂第5版）*：林 典夫、広野治子 編、南江堂、2007（掲載予定）

2.学会発表

国際学会

1. Obara W, Konda R, Akasaka S, Sugawara A, Fujioka T. Prognostic significance of vitamin D receptor and retinoid X-receptors