

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 千 原 和 夫

平成 20 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内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科学 主任研究者 千原和夫	
IV. 分担研究報告書	
1. 感染症における体液調節とAVP及び炎症性サイトカインの動態	21
自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科 石川三衛	
2. 多嚢胞性卵巣症候群の血中LH値の至適測定時期に関する検討	25
徳島大学大学院女性医学分野 苛原稔	
3. SIADHの標準治療法の設定に向けた検討	30
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	
4. ヒト下垂体腺腫におけるNOTCHシグナル分子の発現解析 ー正常との比較よりー	34
東海大学基盤診療学系病理診断学 長村義之	
5. トランジション年齢におけるGH分泌不全症の診断 ー血中IGF-1濃度によるスクリーニングー	38
(独)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	

6. クッシング症候群診断のスクリーニング検査における夜間の
唾液中および随時尿中コルチゾール値の有効性に関する研究 …… 42
弘前大学内分泌代謝感染症内科 須田 俊 宏
7. 高プロラクチン血症を来す薬剤の調査研究 …… 47
大阪大学大学院医学系研究科臨床検査診断学 巽 圭 太
8. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の新規診断法に関する研究
—小児におけるGHRP-2負荷試験カットオフ値の検討— …… 51
国立成育医療センター内分泌代謝科 田 中 敏 章
9. ラトケ嚢胞の治療成績と治療方針についての検討 …… 55
日本医科大学脳神経外科 寺 本 明
10. ACTH分泌能評価におけるGHRP-2負荷試験の有用性 …… 61
高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科 橋 本 浩 三
11. GHRP-2負荷でGHが1.8 ng/ml以上に反応する重症成人
GH分泌不全症の臨床像に関する検討 …… 65
東京女子医科大学第二内科 肥 塚 直 美
12. ヒトACTH産生下垂体腫瘍における各種遺伝子発現異常の解析 …… 68
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
13. 散発性下垂体腺腫におけるmenin/MLL-p27mRNA発現 …… 72
群馬大学大学院病態制御内科 森 昌 朋

14. 間脳下垂体疾患データベースの登録状況 76
国立保健医療科学院技術評価部 横山 徹 爾
15. 下垂体部腫瘍手術前後におけるITTあるいはアルギニンテストと
GHRPテストとの対比 81
鹿児島大学医歯学総合研究科
脳神経病態制御外科学(脳神経外科学) 有田 和 徳
16. 先端巨大症治療におけるオクトレオチドLAR投与間隔延長の試み 87
北海道大学病院検査・輸血部 清 水 力
17. 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 (第三報) 92
東北大学大学院 先端再生生命科学 菅 原 明
18. 機能性下垂体腺腫のホルモン過剰分泌のしくみに関する研究 99
東京大学医学部腎臓・内分泌内科 高野 幸 路
19. 原発性、続発性副腎皮質機能不全症患者における糖質
コルチコイド補充療法の現状と問題点 103
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 柳 瀬 敏 彦
20. グレリン受容体作動薬による成長ホルモン分泌不全症治療の可能性
— 高齢ラットを使用したGHRP-2作用に関する予備的検討 — 108
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19年度)

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19年度改訂) …………… 115

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き(平成19年度改訂) …… 120

VI. 会議記録

平成19年度研究会議プログラム …………… 125

VII. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 131

I. 序 文

厚生省特定疾患対策研究事業の一つとして昭和48年度に立ち上がった「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」は、既に35年が経過しましたが、この間目覚ましい医学医療の進歩に支えられ、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研究成果を報告してきました。平成14年度から小職が厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究)「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」の主任研究者となり本研究班を引き継ぎ、平成17年度より2期目に入り今年度は2期目の3年目で最後の年となりました。延べで6年間の長きに渡り主任研究者を務めさせていただきました。この間、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疾患のみではなく、下垂体腫瘍、先端巨大症、クッシング病、さらに成長ホルモン分泌不全性低身長症や成人成長ホルモン分泌不全症を含めた下垂体機能低下症などGH、ACTH、TSH関係の疾患も対象に加え6年間に渡って研究してきました。

平成19年度の報告書の中でGHRP-2刺激試験に関する臨床研究の成果が4件、基礎研究の成果が1件報告されています。また、成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引きにGHRP-2刺激試験のカットオフ値が加えられました。日本ではGHRP-2は診断薬として承認されており、保険診療の中で使用が可能です(海外では、研究目的でしか使用できません)。本邦では、重症型成人成長ホルモン分泌不全症の診断薬として汎用されつつありますが、最近発表されたNature Clinical Practice(Endocrinology & Metabolism)4(2):68-69,2008に成人成長ホルモン分泌不全症の診断において、GHRP-2刺激試験がインスリン低血糖刺激試験に代わる安全で信頼できる検査法であると評価してくれています。国際的に評価される日本発の成果が今後も出続けることを祈念しております。

活発に研究をして下さった分担研究者の方々に、そして色々のご指導頂いた厚生労働省健康局疾病対策課の方々にも深謝致します。

平成20年2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内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科学	教 授
分担研究者	石川三衛	自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科	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 糖尿病・内分泌内科学	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	弘前大学医学部内分泌・代謝・感染症内科	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内分泌代謝科	客員臨床研究員
	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分子内分泌内科学分野	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研究動向分析室	室 長
	有田和徳	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治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	准 教 授
	清水 力	北海道大学病院検査部	講 師
	菅原 明	東北大学大学院医学系研究科先端再生生命科学 (江東微生物研究所) 寄附講座	教 授
高野幸路	東京大学医学部腎臓・内分泌内科	助 教	
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	准 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内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科学 〒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内科学講座
糖尿病・代謝・内分泌内科学 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、本年度は下記の成果が得られた。

[疫学] 間脳下垂体疾患データベースが構築され、患者登録が開始された。2007年12月末現在で、先端巨大症45例、プロラクチノーマ24例、クッシング病9例、下垂体機能低下症54例、バゾプレシン分泌低下症26例、計158例が登録された。これまでの入力状況を確認し、一部の基本集計を試みた。東北大学の症例解析から、クッシング病患者には診断・治療が困難な例が未だ少なからず存在していることが明らかとなった。

[臨床病態研究] 感染症時、発熱等による脱水と共に、亢進したIL-6によりAVP分泌が増加する可能性が示された。多嚢胞性卵巣症候群の診断に重要な血中LHの測定時期に関する検討が行われた。血中LH値測定は無月経の時期が最適で、消退出血を起こした場合は11日目以降がよいと考えられた。深夜唾液中コルチゾールはPre(Sub)-clinical Cushing症候群の診断・スクリーニングに有用と考えられる成績が得られた。GHRP-2負荷試験はACTH分泌刺激試験としても有用であることが示された。先端巨大症治療におけるオクトレオチドLARの投与間隔は4週毎の投与から延長できる可能性が示唆された。医療経済的効果のみならず患者負担の軽減が期待される。小児期発症GH分泌不全症患者で成人期以降のGH補充を必要とする例を適切に選択するため、本邦健常人の血中IGF-1濃度の基準範囲を再設定した。GHRP-2負荷試験を小児における成長ホルモン分泌不全性低身長症の新規診断法として確立するため、GHRP-2負荷試験におけるカットオフ値を設定した。GHRP-2負荷試験でGHが1.8 ng/ml以上に反応する重症成人GH分泌不全症の臨床像が検討された。下垂体腫瘍手術症例で、GHRP負荷試験の有用性が、インシュリン低血糖負荷試験、アルギニン負荷試験と対比検討された。唾液中遊離コルチゾール濃度測定を含めて、原発性、続発性副腎皮質機能不全症患者における糖質コルチコイド補充療法の現状と問題点が検討された。ラトケ嚢胞の診断および治療成績がまとめられ、その治療方針が示された。

[病因解明・治療法の確立をめざした基礎研究] ラットにデスマプレシンと液体食投与によって低Na血症を誘導した後、高張食塩水を投与し脱髄モデルを作成し、デキサメサゾン(DEX)の効果を検討した。脳血管関門の破綻前の補正開始時と補正6時間後の2回投与では著明に神経症状が改善されたが、24時間後、48時間後の継続投与は2回投与に比し神経症状の増悪が認められた。またDEX早期投与において用量依存性の橋中心髄鞘崩壊予防効果が認められた。ヒト下垂体腺腫43例および正常下垂体3例について、NOTCH1、NOTCH3およびリガンド(JAGGED1, JAGGED2)の免疫組織化学染色を試行し、その発現

と細胞内局在を解析した。その結果、下垂体腺腫の機能分化におけるNOTCHシグナル伝達の関与が強く示唆された。ACTH産生下垂体腫瘍を使用したSSSTR発現等の検討から、Cushing病の薬物治療としてSSSTRサブタイプ（特に5）に選択性の高いSSTアナログの効果が期待されるが、ドパミン作動薬の有用性は低いと考えられた。2光子励起法を用いて、ヒト下垂体腺腫からのホルモン分泌の観察と膜電位の記録で自発分泌のメカニズムが調べられた。GH産生下垂体腺腫では約半数で、プロラクチン産生腺腫ではほぼ全例で自発分泌が観察された。ACTH産生腺腫では自発分泌を観察できた例は少なかった。正常ラットGH細胞、ACTH細胞は自発分泌を認めなかった。GH産生腺腫についてperforated whole-cell clamp法で膜電位を観察すると、一部に（正常ラットGH細胞で認めない）自発性の活動電位を記録できた。この自発性の活動電位の発火が自発分泌のもととなっている可能性が考えられた。下垂体腺腫におけるp27Kip1発現制御にはMLLが関与し、散発性下垂体腺腫においては、このMLL-p27経路の異常があり、腫瘍発症の一因となっていることが示唆された。高齢ラットにおいて、GHRP-2長期投与の体重、血糖、血清脂質、筋への効果が検討された。

分担研究者氏名

		平田結喜緒	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 分子内分泌内科学分野 教授
石川三衛	自治医科大学附属 さいたま医療センター 内分泌代謝科 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
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	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 室長
大磯ユタカ	名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座糖尿病 ・内分泌内科学 教授	有田和徳	鹿児島大学大学院医歯学 総合研究科先進治療科学専攻 神経病学脳神経病態制御外科学 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	置村康彦	神戸大学医学部保健学科 医療基礎学 准教授
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	清水 力	北海道大学病院検査部 講師
須田俊宏	弘前大学医学部内分泌・代謝 ・感染症内科 教授	菅原 明	東北大学大学院医学系研究科 先端再生生命科学 (江東微生物研究所) 寄附講座 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	高野幸路	東京大学医学部 腎臓・内分泌内科 助教
田中敏章	国立成育医療センター 内分泌代謝科 客員臨床研究員	柳瀬敏彦	九州大学大学院医学研究院 病態制御内科 准教授
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		

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、内分泌の中枢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得る。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) 感染症における体液調節とAVP及び炎症性サイトカインの動態
- 2) 多嚢胞性卵巣症候群の血中LH値の至適測定時期に関する検討
- 3) SIADHの標準治療法の設定に向けた検討
- 4) ヒト下垂体腺腫におけるNOTCHシグナル分子の発現解析
- 5) トランジション年齢におけるGH分泌不全症の診断 —血中IGF-I濃度によるスクリーニング—
- 6) クッシング症候群診断のスクリーニング検査における夜間の唾液中および随時尿中コルチゾール値の有効性に関する研究

7) 高プロラクチン血症を来す薬剤の調査研究

8) 成長ホルモン分泌不全性低身長症の新規診断法に関する研究 —小児におけるGHRP-2負荷試験カットオフ値の検討—

9) ラトケ嚢胞の治療成績と治療方針についての検討

10) ACTH分泌能評価におけるGHRP-2負荷試験の有用性

11) GHRP-2負荷でGHが1.8 ng/ml以上に反応する重症成人GH分泌不全症の臨床像に関する検討

12) ヒトACTH産生下垂体腫瘍における各種遺伝子発現異常の解析

13) 散発性下垂体腺腫におけるmenin/MLL-p27mRNA発現

14) 間脳下垂体疾患データベースの登録状況

15) 下垂体部腫瘍手術前後におけるITTあるいはアルギニンテストとGHRPテストとの対比

16) 先端巨大症治療におけるオクトレオチドLAR投与間隔延長の試み

17) 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 (第三報)

18) 機能性下垂体腺腫のホルモン過剰分泌のしくみに関する研究

19) 原発性、続発性副腎皮質機能不全症患者における糖質コルチコイド補充療法の現状と問題点

20) グレリン受容体作動薬による成長ホルモン分泌不全症治療の可能性 —高齢ラットを使用したGHRP-2作用に関する予備的検討—

C 研究結果、および D 考察

1) 感染症における体液調節とAVP及び炎症性サイトカインの動態

感染症時では発熱等による脱水と共に、炎症性サイトカインによってもAVP分泌が修飾される可能性がある。そこで、感染症時の体液調節について検討した。感染症症例58名(男性28例、女性30例、76.1±12.5歳)。入院時、48時間後、退院前に血清Na、血漿浸透圧(Posm)、レニン活性(PRA)、AVP、IL-1 β 及びIL-6を測定。血清Na値の推移は136.2、136.5、138.8mEq/Lであった。同様にPosmは299.3、282.8、293.5mmol/kgであった。PRAは7.1、1.4、0.9ng/ml/hrと、48時間後と退院前で有意差は認めず。AVPは19.2、4.7、2.2pg/mlで、各間で有意差を認めた。IL-1 β は7.0、5.0、4.9pg/mlであった。一方、IL-6は514.8、142.2、19.2pg/mlと、各間で有意差を認めた。入院48時間後には脱水の改善をみたが、AVPは依然高値であった。IL-6とAVPは平行した推移を示し、AVP分泌には体液量変化と共にIL-6が関与する可能性が考えられた。

2) 多嚢胞性卵巣症候群の血中LH値の至適測定時期に関する検討

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断では血中LH高値が重要であるが、LH値は変動が大きい。今回、LHの至適測定時期について、また、LH値に対する肥満の影響について検討した。まず、少なくとも一度LH高値を確認できたPCOS患者32例を対象として、非治療期に採血を行った79検体について、採血時期とLH値、LH/FSH比について検討した。次に、非肥満症例と肥満症例でLH異常高値率を比較した。その結果、LH異常高値(高LH、LH/FSH比 ≥ 1)の検出率は、1~10日の群では11日以上群に比べ有意に低率であった。11日目以降の検体に限ると、高LHならびにLH/FSH比 ≥ 1 の検出率は非肥満症例では57.1%、85.7%、肥満症例では57.1%、90.9%であった。以上より、PCOSの血中LH値測定は無月経の時期が最適で、消退出血を起

こした場合は11日目以降がよいと考えられる。また、肥満例では、LH値よりもLH/FSH比が有用である。

3) SIADHの標準治療法の設定に向けた検討

橋中心髄鞘崩壊(CPM)を回避するSIADHの治療法の確立のため、デキサメサゾン(DEX)の臨床応用に向けての検討を進めている。今回は、SIADHの標準治療法のプロトタイプを提示し、今後、本班において臨床治験として展開したい。ラットにデスマプレシンと液体食投与によって低Na血症を誘導した後、高張食塩水を投与し脱髄モデルを作成し、DEXの効果を検討した結果、DEXの予防効果に二面性が認められた。つまり、BBBの破綻前の補正開始時と補正6時間後の2回投与では著明に神経症状が改善されたが、24時間後、48時間後の継続投与は2回投与に比し神経症状の増悪が認められた。またDEX早期投与において用量依存性のCPM予防効果が認められた。SIADHにおいて低Na血症に対して積極的治療を施行する場合、CPM発症予防を目的とし、低Na血症補正開始時と補正6時間後にデキサメサゾンを50-100mg投与するというプロトタイプを提案する。

4) ヒト下垂体腺腫におけるNOTCHシグナル分子の発現解析 —正常との比較より—

下垂体分化の初期、特にPOMCとProp1/Pit1系譜への分化に重要なNotchシグナル伝達に注目して、ヒト下垂体腺腫におけるその機能的役割を明らかにする。ヒト下垂体腺腫43例および正常下垂体3例について、NOTCH1、NOTCH3およびリガンド(JAGGED1、JAGGED2)の免疫組織化学染色を試行し、その発現と細胞内局在を解析した。正常下垂体においてはNOTCH1がGH細胞の、NOTCH3がACTH細胞の細胞質に陽性であった。また、JAGGED1はGH細胞、JAGGED2はゴナドトロ

ピン細胞およびPRL細胞に陽性であった。一方、下垂体腺腫においては、GH産生腺腫の8割にJAGGED2の細胞膜陽性がみられ、全例でNOTCH3が核に陽性であった。さらに、TSH産生腺腫ではNOTCH1が核に陽性で、全例にJAGGED2が細胞膜に陽性であった。ヒト下垂体では腺腫化に伴うNOTCHシグナル伝達の亢進が考えられた。また、腺腫間でレセプターの核陽性およびリガンドの細胞膜陽性パターンが異なることから、下垂体腺腫の機能分化におけるNOTCHシグナル伝達の関与が強く示唆された。

5) トランジション年齢におけるGH分泌不全症の診断

ー血中IGF-1濃度によるスクリーニングー

小児期発症GH分泌不全症(GHD)患者で成人期以降のGH補充を必要とする例を適切に選択するため、本邦健常人(男149例、女142例：17-24歳)の血中IGF-1濃度の基準範囲を再設定した。血中IGF-1値は17歳から24歳まで比較的急速に低下した。成人GH分泌不全症の臨床試験に登録された小児期発症重症GHD患者(男34例、女33例：18-24歳)において、血中IGF-1値は18-20歳:18.4~167ng/ml, 21-24歳:11.6~144ng/ml(22歳で231ng/mlの1例を除く)に分布した。トランジション年齢における重症GHD患者スクリーニングのカットオフ値を17-20歳:200ng/ml未満, 21-24歳:150ng/ml未満に設定すると、健常人の偽陽性率は11.4~13.8%であったことから、このカットオフ値は妥当と考えられる。

6) クッシング症候群診断のスクリーニング検査における夜間の唾液中および随時尿中コルチゾール値の有効性に関する研究

Cushing症候群診断のスクリーニング検査において、深夜睡眠時の血中コルチゾール(F)以外の項目として、唾液中Fおよび随時尿中F

の有効性について検討した。健常人 77人とPre(Sub)-clinical Cushing 症候群(PCS)を含むCushing症候群(CS)の患者37人を対象に、深夜血中F、深夜尿中F、深夜唾液中Fを測定し、各々の相関性、特異度、感度について検討した。唾液中Fは施設間で測定値にばらつきがあったため、これらを補正して検討したところ、血中Fと唾液中Fの間に有意な相関性を認めた($p=0.0007$, $r^2=0.376$)。さらにこの補正唾液中Fを利用することで、健常人とPCSあるいはCSとの鑑別に良好な感度および特異度が得られた。この結果から、深夜唾液中FはPCSの診断・スクリーニングに有用と考えられた。

7) 高プロラクチン血症を来す薬剤の調査研究

不顕性の高プロラクチン血症では、長期にわたると閉経前の女性や男性では骨塩量が減少して骨粗鬆症のリスクが高まり、薬剤性の副作用により患者のQOLを低下させる要因となることが報告されている。このような薬剤の副作用による高プロラクチン血症について、副作用の頻度・レベルに応じて注意喚起を可能にするために、医療用医薬品の添付文書情報の記述を確認・より適切にして、高プロラクチン血症による短期・長期の副作用の結果、患者のQOLの悪化を少しでも防げることが期待される。そこで、今回、薬剤性の高プロラクチン血症がどのような薬剤で起こるかを確認する為に、医療用医薬品の添付文書情報の「副作用」の項目について調査研究をした。この結果、集団では、薬剤性の高プロラクチン血症があれば乳汁漏出症を併発すると推論された。また、不顕性の高プロラクチン血症で受診していない一般人の頻度は、高プロラクチン血症で受診中の患者の頻度の約20倍であることが明らかになった。

8) 成長ホルモン分泌不全性低身長症の新規

診断法に関する研究

—小児におけるGHRP-2負荷試験カットオフ値の検討—

成長ホルモン（GH）分泌刺激ペプチドであるGHRP-2を用いたGH分泌刺激試験（GHRP-2負荷試験）の小児における成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の新規診断法として確立するため、他の負荷試験での結果から診断の感度と特異度を求め、カットオフ値を設定した。小児GHDの診断としては、GH頂値16 ng/mlをカットオフとすると感度・特異度は0.75であり、これは他のGH分泌刺激試験とはほぼ同等の値であった。重症GHDでは、GH頂値10.5 ng/mlで感度・特異度は0.83と良好な値であり、カットオフ値を10ng/mlとすることが良いと考えられた。GHRP-2試験は、副作用がほとんどなく、短時間で検査が終了するため小児でも有用でより負担の少ない検査と考えられた。

9) ラトケ嚢胞の治療成績と治療方針についての検討

下垂体偶発腫にラトケ嚢胞推定例は多く、その治療方針については議論の多いところである。今回手術を行ったラトケ嚢胞の診断および治療成績につき報告し、その治療方針につき考察した。手術を行ったラトケ嚢胞82例の内訳は男性28例、女性54例で年齢は14～80歳（平均48.6歳）であった。術式は経蝶形骨手術が79例、開頭術が3例で手術戦略は嚢胞壁の部分切除と、内容液の吸引、嚢胞内洗浄を行った。臨床症状は視機能障害51例（62.2%）、内分泌異常24例（29.3%）、頭痛15例（18.3%）、眼球運動障害3例（3.7%）、髄膜炎2例（2.4%）で、偶発腫が5例（6.1%）であった。術中所見は、白～黄白色の粘液が52例（63.4%）と最も多くMRI所見は様々であった。再発による再手術は4例に施行され、比較的高齢者に多か

った（平均66.5歳）。合併症は永続的な尿崩症が1例に認められた。従来の嚢胞壁の部分摘出および内容液の吸引で比較的良好な成績が得られた。一方、高齢者は再発の危険性もあり、厳密な経過観察が必要である。今後、内分泌・病理学的所見も含め、治療成績をさらに詳細に検討する必要がある。

10) ACTH分泌能評価におけるGHRP-2負荷試験の有用性

GHRP-2負荷試験がACTH分泌能評価法として有用か否かにつき検討した。健常者および視床下部・下垂体機能低下症患者にGHRP-2を静注し、血中ACTH、CortisolおよびGHを経時的に測定した。患者群においてはCRH+GHRH負荷も行い、(1)視床下部障害型、(2)下垂体障害型、(3)ACT単独欠損症、(4)下垂体機能回復群の4群に分けて検討した。GHRP-2の健常者への投与により、血中ACTHの有意な上昇が認められた（基礎値 15.9 ± 6.4 、頂値 65.1 ± 42.9 pg/ml）。GHRP-2の患者群への投与によるACTHの反応は、(1)視床下部型では健常者と同等であり、(2)下垂体型 (3)ACTH欠損では低いし無反応であった。CRH負荷によるACTHの反応は、(1)視床下部型では過剰遅延反応を呈し、(2)下垂体型 (3)ACTH欠損ではGHRP-2と同様の反応であった。以上より、GHRP-2負荷試験はACTH分泌刺激試験としても有用であることが示された。視床下部障害型と下垂体障害型の鑑別にはCRH負荷試験の方がより有用である可能性が示唆された。

11) GHRP-2負荷でGHが1.8 ng/ml以上に反応する重症成人GH分泌不全症の臨床像に関する検討

重症成人GH分泌不全症(GHD)の診断基準の1つにGHRP-2負荷試験後のGH頂値が9ng/ml以下という項目があるが、各症例のGHRP-2に対するGHの反応性は無反応から9ng/mlと様々である。

GHDの治療はGHの補充であるがGHRP-2にある程度反応する症例ではGHRP-2の点鼻製剤での治療の可能性も考えられる。そこでGHRP-2にある程度反応する(本研究では1.8ng/ml以上と設定)症例の頻度と臨床像について検討した。GHRP-2負荷試験でGHが重症成人GHDの基準(9ng/ml以下)を満たした視床下部・下垂体に器質性病変を有する50症例を対象とした。50%の症例でGHRP-2に対してGHがある程度(1.8ng/ml以上)の増加反応を示した。低反応の群(L群)ではある程度反応した群(M群)に比べてIGF-Iは低値であり、GH以外の下垂体ホルモンの障害数は多く、高血圧、脂質異常症、糖尿病の合併症を2つ以上有する症例が多く認められた。これらGHRP-2にある程度反応する成人GHD症例では今後GHRP-2の点鼻製剤による治療の可能性も示唆された。

1 2) ヒトACTH産生下垂体腫瘍における各種遺伝子発現異常の解析

前年度の本研究班にて顕性ACTH産生下垂体腫瘍(CD)及び非機能性下垂体腫瘍(NFT)におけるPOMC発現、ネガティブフィードバック機構、プロセッシング、細胞内輸送における種々の遺伝子発現の違いを明らかにした。本年度は、ACTH産生下垂体腫瘍(顕性Cushing病: CD, silent corticotroph adenoma: SCA)及び非機能性下垂体腫瘍(NFT)の間でPOMCの転写因子、ソマトスタチン受容体(SSTR)ならびにドパミン受容体(D2R)の遺伝子発現に差異があるか否かを検討した。CD(12例)、SCA(8例)、NFT(15例)の腫瘍組織における各種遺伝子(POMC, NeuroD1, Tpit, histone deacetylase 2 (HDAC2), BRM/SWI2-related gene 1 (Brg1), SSSTR(1-5), D2R)の発現をRT-PCR法で解析した。NFTに比べて顕性CDでは、有意にTpit、SSSTR5の発現亢進及びHDAC2、D2R発現低下が認められた。また、SCAでは、SSSTR1, 2の発現増加及びD2R

発現低下が認められた。以上より、CDの薬物治療としてSSSTRサブタイプ(特に5)に選択性の高いSSTアナログが期待されるが、ドパミン作動薬の有用性は低いと考えられた。

1 3) 散発性下垂体腺腫におけるmenin/MLL-p27mRNA発現

MEN1型の原因遺伝子産物であるmeninはMLLと複合体を形成しヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を有しp27Kip1やp18Ink4C遺伝子発現を制御している。MEN1型では変異によりこれらの発現が低下し腫瘍が発生する。今回、私達は散発性下垂体腺腫におけるこれらの遺伝子発現について解析するため、正常並びに各種下垂体腺腫51症例のMLL、Men1、p27Kip1、p18Ink4C mRNA量を測定し臨床像と比較検討した。さらにMLL、meninのp27Kip1発現への影響を下垂体腺腫細胞株を用いて検討した。その結果、下垂体腺腫種ではMLL、Men1、p27Kip1、p18Ink4C mRNAの発現量はいずれも低下し、MLLとp27 mRNA発現量に強い相関を認めた。さらに、GH4C1細胞では、MLLの過剰発現によりp27mRNA量並びにプロモーター活性は増加したが、meninは影響を及ぼさなかった。従って、下垂体腺腫におけるp27Kip1発現制御にはMLLが関与し、散発性下垂体腺腫においては、このMLL-p27経路の異常があり、腫瘍発症の一因となっていることが示唆された。

1 4) 間脳下垂体疾患データベースの登録状況

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、解析方法について検討し、昨年度よりデータベースへの登録が開始された。2007年12月末現在で、先端巨大症45例、プロラクチノーマ24例、クッシング病9例、下垂体機能低下症54例、バゾプレシン分泌低下症26例、計158例が登録された。これまでの入力状況を確認し、一部の基本集計を試みた。

1 5) 下垂体部腫瘍手術前後におけるITTあるいはアルギニンテストとGHRPテストとの対比

従来のGH分泌能判定法であるインシュリン低血糖負荷試験（以下ITT）あるいはアルギニン負荷テスト（Arg.t）とGHRP負荷試験（以下GHRPt）を比較検討した。下垂体部腫瘍68例の治療前後でのべ113回、従来法GH負荷試験（ITTあるいはArg.t）とGHRPtを行い同時にIGF-Iを測定した。従来法の結果により重症GHD（以下sGHD）、中等症GHD（以下moderate GHD）、GH分泌予備能低下（以下subnormal）、正常に分類し、GHRPtと比較した。従来法とGHRPtテストの相関は比較的良好であったが従来法とGHRPtテストで異なる結果を示した症例が11例存在した。従来法でsGHDと診断される症例におけるGHRPtテストの感度は90.9%、特異度は88.4%であった。正常例（GH頂値が6.0ng/ml以上）と非正常例（GH頂値が6.0ng/ml未満）を区別するGHRPtにおけるカットオフポイントは感度、特異度曲線において18.3ng/mlであった。GHRPtは安全性、再現性に優れ、sGHDの診断には有用であるが従来法との結果の解離もあり軽症GHDや正常例のカットオフポイントを定めるには更なる症例の蓄積が必要である。

1 6) 先端巨大症治療におけるオクトレオチドLAR投与間隔延長の試み

患者負担軽減および医療経済的効果を期待し、

1年以上オクトレオチドLAR投与量が不変であり本研究に参加することに対して同意が得られた先端巨大症患者18例を対象に同剤の投与間隔延長を試みた。投与間隔延長により、全体としてGH、IGF-1ともに上昇を認めたが、IGF-1が基準範囲内にある症例では、少なくとも6週間隔投与が可能であり、症例によっては8週間隔投与でも疾患コントロールができる可能性が示唆された。また、投与間隔延長により、HbA1cを指標とする耐糖能の改善を認め、その機序としては、オクトレオチドLARにより抑制されていたインスリン分泌能が改善し、GH、IGF-1増加およびインスリン抵抗性上昇による耐糖能悪化を凌駕するためと推測された。本研究により、先端巨大症治療におけるオクトレオチドLARの投与間隔は4週毎の投与から延長できる可能性が示唆され、医療経済的効果のみならず患者負担の軽減が期待された。

1 7) 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（第三報）

すでに、1958年から2000年までの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170名の診断および治療に関する解析結果、さらに、1996年から2000年にかけて受診した33症例に焦点を当てた詳細な検討結果を報告した。今回、1958年から2000年までの間の受診症例170名中で、ID・外来カルテの確認が可能であった118名（主に1980年以降）をピックアップし、それらの中のクッシング病61例に関して、現在に至る治療経過および長期予後に関する解析を行った。本解析結果から、クッシング病患者には診断・治療が困難な例が未だ少なからず存在していることが明らかとされたことから、今後の更なる診断技術・治療法の進歩が期待される。

1 8) 機能性下垂体腺腫のホルモン過剰分泌

のしくみに関する研究

GH産生腺腫、ACTH産生腺腫、プロラクチン産生腺腫などの機能性下垂体腺腫からの過剰のホルモン分泌は、それらの疾患の症状を引き起こすばかりでなく、多くの場合生命予後も影響する。2光子励起法を用いたヒト下垂体腺腫からのホルモン分泌の観察と膜電位の記録で自発分泌のメカニズムを調べた。正常細胞としては、ラット下垂体細胞クラスターを用いた。GH産生下垂体腺腫では約半数で、プロラクチン産生腺腫ではほぼ全例で自発分泌を観察した。ACTH産生腺腫では自発分泌を観察できた例は少なかった。正常ラットGH細胞、ACTH細胞は自発分泌を認めなかった。正常ラットプロラクチン細胞の自発分泌については一定しない観察結果であった。GH産生腺腫についてperforated whole-cell clamp法で膜電位を観察すると、一部に（正常ラットGH細胞で認めない）自発性の活動電位を記録できた。この自発性の活動電位の発火が自発分泌のもととなっている可能性が考えられた。

19) 原発性、続発性副腎皮質機能不全症患者における糖質コルチコイド補充療法の現状と問題点

自験例の検討範囲では選択的なコルチゾール分泌障害に伴うヒドロコルチゾンのみの補充療法による副作用（耐糖能障害、高脂血症）発現頻度は、複合ホルモン欠損症の病態を呈する続発性副腎皮質機能不全症の場合に較べて明らかに少なく、続発性の場合には他のホルモン欠落（GHや性ステロイド）の重要性を窺わせた。唾液コルチゾールの日内リズムの測定がコートリル補充量の適量指標となり得るかを検討するため、一部の副腎不全症例で、10mgコートリル補充中の唾液中遊離コルチゾール値濃度の推移を検討したが、服用時の唾液コルチゾール値は、生理的レベルを越える

変動を示した。真に不適切な補充量を反映する結果なのか、唾液コルチゾール測定上、特有の問題点なのか、今後、さらに検討を有する。

20) グレリン受容体作動薬による成長ホルモン分泌不全症治療の可能性

—高齢ラットを使用したGHRP-2作用に関する予備的検討—

成人成長ホルモン分泌不全症(Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD)に対してGrowth Hormone-Releasing Peptide(GHRP)が有効であるか検討する目的で、若年ラットに比べ血中GH、IGF-I値が低下している高齢ラットをモデルとし、GHRP-2を長期投与し、その効果を検討した。GHRP-2の皮下投与（10mg/kg、2回/日、60日間）は、12ヶ月齢のSD系雄ラットにおいて、体重、血中GH値を増加させた。血糖、脂質には影響を及ぼさなかった。一方、100mg/kgのGHRP-2の投与効果は、明瞭なものではなく、脱感作が生じた可能性が否定できなかった。10mg/kgのGHRP-2投与はヒラメ筋筋線維断面積を増加させ、筋萎縮を抑制する可能性が示唆された。10mg/kgおよび100mg/kgのGHRP-2投与で、筋蛋白分解を促進するatrogin-1、MuRF1の発現は減少したが、ヒラメ筋筋線維断面積への効果は10mg/kgGHRP-2投与時のみ観察されたことから、この効果は単にatrogin-1、MuRF1の発現減少によるものではない可能性が考えられた。

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。この成果は、新たな間脳下垂体機能障害の診断法、治療法を開発するうえで有用であると

考える。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

論文発表

英文原著 100 編

H 知的財産権の出願・登録状況

特許出願中：アクアポリン2遺伝子を保持
する腎性尿崩症治療用組換えベクター

IV. 分担研究報告書

感染症における体液調節とAVP及び炎症性サイトカインの動態

分担研究者 石川 三 衛 自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科
協力研究者 佐々木 正美 自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科

研究要旨：感染症時では発熱等による脱水と共に、炎症性サイトカインによってもアルギニンバゾプレッシン(AVP)分泌が修飾される可能性がある。そこで、感染症時の体液調節について検討した。感染症症例58名(男性28例、女性30例、76.1±12.5歳)を対象とし、入院時、入院48時間後及び退院直前に血清Na値、血漿浸透圧、レニン活性、AVP、炎症性サイトカインIL-1 β 及びIL-6を測定した。血清Na値の推移は136.2、136.5、138.8 mmol/Lであった。同様に血漿浸透圧は299.3、282.8、293.5 mmol/kgであった。レニン活性は7.1、1.4、0.9 ng/ml/hrと推移し、48時間後と退院前で有意差は認めなかった。AVPは19.1、4.7、2.2 pg/mlと各間で有意差を認め、入院時著しい高値を認め、脱水が改善した入院48時間後においても依然高値であった。炎症性サイトカインは、IL-1 β では7.0、5.0、4.9 pg/mlと48時間後には退院直前の水準にあったが、IL-6は514.8、142.2、19.2 pg/mlと各間で有意差を認めると共に、AVP値の動態に類似した推移を示し、48時間後においても高値を維持していた。この結果より、感染症急性期では、AVP分泌には体液量変化と共にIL-6が関与する可能性が考えられた。

A. 研究目的

アルギニンバゾプレッシン(AVP)は浸透圧刺激、非浸透圧刺激で分泌される。浸透圧刺激は血漿浸透圧の増加によるもので、受容器は前視床下部の第3脳室底部の終版に位置する。この情報はコリン作動性ニューロンを経て視床下部のAVP産生細胞に伝達され、AVPの分泌・産生をつかさどる¹⁾。一方、非浸透圧刺激は頸動脈洞、大動脈弓や左心房などの圧受容器を介する刺激である。このシグナルは、迷走神経求心路を介し、延髄腹側の孤束核に入力後、脳幹部のカテコラミン作動性ニューロンであるA1ニューロンを介し視床下部のAVP産生細胞に伝達される。この伝達系は通常、AVPの分泌を抑制的に制御している(tonic inhibition)。循環血液量の減少、血圧の低下、左心房圧の低下などにより、抑制系入力が増弱することで、AVPの分泌が増加する。電気生理学的研究より、

浸透圧刺激と非浸透圧刺激は、互いに独立してAVP産生細胞に入力していることが明らかになっている。

急性感染症時においては、発汗や発熱による不感蒸泄の増加や経口摂取量の低下により、二次的に体液量の減少が起こることが推測される。これに対し、生体では圧受容器を介した非浸透圧性AVPの分泌亢進が起こり、腎での尿濃縮能を増すことで体液保持機構が働くことが推測される。同時に、感染症においては炎症性サイトカインが動員される。この際、炎症性サイトカインによるAVP分泌刺激や腎作用への修飾、水代謝調節に影響する可能性も考えられる。臨床において、感染症は決して稀な疾患ではないにもかかわらず、今日まで、急性感染症における体液調節のメカニズムについては、詳細な検討は見られない。そこで、本研究では急性感染症における炎症性サイト