

カイン及びAVPの動態について検討した。

B. 研究方法

急性感染症症例58名(期間:2006年4月～2007年11月、男性28例及び女性30例、年齢:32～96歳、76.1±12.5歳)を対象とした。原疾患は肺炎28例、尿路感染症30例であり、細菌感染症と診断された症例のみを対象とし、ウイルス感染症は除外した。全例が、抗菌薬による加療で軽快し、退院した。また、敗血症性ショック、多臓器不全例、高度の腎機能低下例(血清クレアチニン値2.5mg/dl以上)及び経過中死亡した症例は除外した。入院時、48時間後及び退院直前に血液及び尿検体のサンプリングを行い、白血球数(WBC)、C反応性蛋白(CRP)、血清Na値、血漿浸透圧(Posm)、尿浸透圧(Uosm)、ヘマトクリット(Ht)値、血漿レニン活性(PRA)及び血漿AVP値を測定した。同時に炎症性サイトカインである、血漿インターロイキン(IL)-1 β 値及びIL-6値を測定した。

C. 研究結果 (表1)

①炎症反応

入院時、WBC 12289 ± 746 /mm³、CRP 15.0 ± 1.2 mg/dLと高度の炎症反応を認めた。入院48時間後においてもそれぞれ10955 ± 1208 /mm³、14.5 ± 1.1 mg/dLと炎症反応は持続していた。退院直前では、抗菌薬等による治療効果により、6170 ± 286 /mm³、2.6 ± 0.4 mg/dLであった。WBCについては入院時及び入院48時間後では、退院直前に比べ有意に高値(それぞれP<0.05)であり、CRPも同様に有意に高値であった(P<0.001)。

②電解質及び入院時血清クレアチニン値

血清Na値は入院時136.2 ± 0.9 mmol/Lと低値であり、入院48時間後においても136.5 ± 0.8 mmol/Lと低Na血症は持続していた。退院直前

では138.8 ± 0.6 mmol/Lと正常値に復する傾向を認めた。入院時、血清K値は4.1 ± 0.1 mmol/Lであり、血清クレアチニン値は1.01 ± 0.03 mg/dlであった。

③血漿浸透圧、尿浸透圧、ヘマトクリット値及びレニン活性の動態

Posmは入院時299.3 ± 2.5 mmol/kg、入院48時間後282.8 ± 3.3 mmol/kg、退院直前293.5 ± 2.4 mmol/kgと推移し、同様にUosmは477.8 ± 24.1 mmol/kg、314.4 ± 13.1 mmol/kg、334.9 ± 23.0 mmol/kgと、入院時において高浸透圧血症及び濃縮尿を認めた。Posm、Uosm共に入院時は入院48時間後に比べ有意に高値であった(それぞれ、P<0.05、P<0.001)。Ht値においても入院時36.3 ± 0.9 %、入院48時間後34.3 ± 0.9 %、退院直前34.7 ± 0.8 %と入院時に相対的高値を認めた。PRAでは入院時7.1 ± 0.9 ng/ml/hrと著明な上昇を認め、入院48時間後に比べ有意に高値(P<0.001)であり、脱水の存在が示唆されたが、入院48時間後には1.4 ± 0.3 ng/ml/hrと、退院直前の0.9 ± 0.1 ng/ml/hrとは有意差のないレベルに低下していた。

④血漿AVP値の動態

血漿AVP値は入院時19.1 ± 2.5 pg/mlと著しい高値を呈した。48時間後においても4.7 ± 0.6 pg/mlと高値で推移した。退院直前には2.2 ± 0.2 pg/mlまで低下し、各間で有意差を持って推移した(それぞれP<0.001)。

⑤炎症性サイトカインの動態

血漿IL-1 β 値は入院時7.0 ± 1.0 pg/mlと高値であったが、入院48時間後には5.0 ± 0.6 pg/mlまで低下し、退院直前の4.9 ± 0.5 pg/mlと比較し、有意差を認めなかった。一方、血漿IL-6値は入院時514.8 ± 101.9 pg/mlと高値であり、48時間後においても142.2 ± 29.5 pg/mlと高値で推移し、退院前には19.2 ± 2.3 pg/mlまで低下した。各間で有意差を認め(それぞれP<0.05)、血漿

AVP値と平行した推移を示した(図1)。

D. 考察

感染症急性期と考えられる入院時において、血漿浸透圧の上昇、ヘマトクリット値の相対的高値を認め、体液量の減少が示唆された。これに伴って、血漿AVP値の著しい高値及び尿濃縮力の亢進が認められた。入院48時間後においては、ヘマトクリット値および血漿レニン活性は、健常時とほぼ同等と考えられる退院直前と有意差のないレベルにまで低下しており、体液量の減少については十分な補液や状態改善による経口摂取量増加により回復したものと考えられた。一方、白血球数、CRP及び炎症性サイトカインIL-6値は高値にとどまっており、この時点では炎症反応は持続していたものと考えられた。入院48時間後において、脱水は改善したものの炎症反応は沈静化していない状態下で、依然高値でとどまる血漿AVP値が観測された。全経過を通して血漿AVP値の動態は、IL-6値の動態と酷似していた。以上より、入院時すなわち、感染症急性期の著しい血漿AVP値の上昇には脱水に伴う非浸透圧刺激とともに炎症性サイトカインによる影響が関与していた可能性が考えられた²⁾。

今後、急性感染症における体液調節のメカニズムの解明において更なる検討が必要である。理学的に体液量の減少を示唆するものの、入院時の血清Na値は 136.2 ± 0.9 mmol/lと基準値下限であった。血漿浸透圧は 299.3 ± 2.5 mmol/kgと増加しており、血漿AVP濃度の著しい高値が低Na血症発現にどのように関わるか、今後の詳細な検討が必要と考えられる。抗利尿ホルモン分泌不適合症候群(SIADH)の原因として胸腔内疾患の存在は広く知られている。臓器別の検討や、グラム陰性桿菌とグラム陽

性球菌といった起因菌による違い、他の炎症性サイトカインによるAVP動態への影響の可能性、V₂受容体以降の水代謝への影響等、未解明の部分も多い。今回の臨床研究はその契機となるもので、極めて興味深い。

E. 結論

急性感染症では、血漿AVP濃度は著しく上昇する。AVP分泌亢進には体液量の減少による非浸透圧刺激と共に、炎症性サイトカインによるAVP分泌刺激が関与すると考えられる。

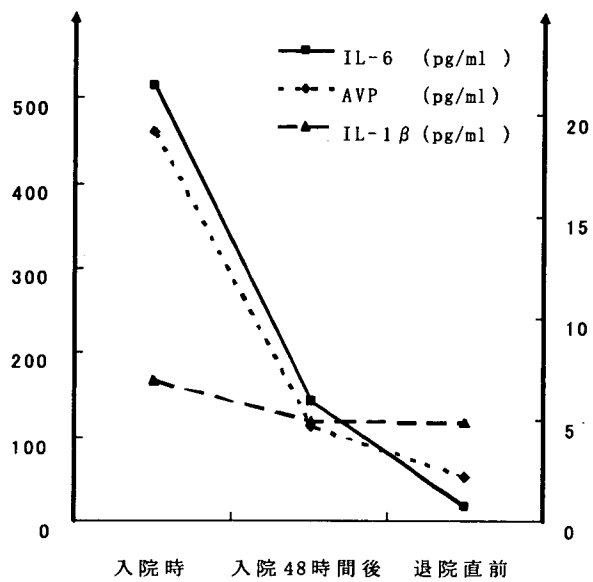
文献

- 1) Ishikawa S, Schrier RW: Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. Clin Endocrinol (Oxf) 58: 1-17, 2003.
- 2) Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G: Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiologic implications. Ann New York Acad Sci 917: 825-834, 2000.

表1. 各測定項目の推移

| | 入院時 | 入院48時間後 | 退院直前 |
|------------------------|---------------|--------------|--------------|
| WBC (mm ³) | 12289 ± 746 | 10955 ± 1208 | 6170 ± 286 |
| CRP (mg/dl) | 15.0 ± 1.2 | 14.5 ± 1.1 | 2.6 ± 0.4 |
| Na (mmol/l) | 136.2 ± 0.9 | 136.5 ± 0.8 | 138.8 ± 0.6 |
| Posm (mmol/kg) | 299.3 ± 2.5 | 282.8 ± 3.3 | 293.5 ± 2.4 |
| Uosm (mmol/kg) | 477.8 ± 24.1 | 314.4 ± 13.1 | 334.9 ± 23.0 |
| Ht (%) | 36.3 ± 0.9 | 34.3 ± 0.9 | 34.7 ± 0.8 |
| PRA (ng/ml/hr) | 7.1 ± 0.9 | 1.4 ± 0.3 | 0.9 ± 0.1 |
| AVP (pg/ml) | 19.1 ± 2.5 | 4.7 ± 0.6 | 2.2 ± 0.2 |
| IL-1β (pg/ml) | 7.0 ± 1.0 | 5.0 ± 0.6 | 4.9 ± 0.5 |
| IL-6 (pg/mL) | 514.8 ± 101.9 | 142.2 ± 29.5 | 19.2 ± 2.3 |

図1. 血漿AVP、IL-1 β 及びIL-6値の動態



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

分担研究者 苛原 稔 徳島大学大学院女性医学分野 教授
研究協力者 松崎 利也 徳島大学大学院女性医学分野 講師
水口 雅博 徳島大学大学院女性医学分野 医員
岩佐 武 徳島大学大学院女性医学分野 医員

研究要旨：【目的】本邦における多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断基準では、血中LH高値が重要であるが(日産婦1993、日産婦2007)、LH値はエストロゲンの作用などで変動すること、及び肥満の影響をうけることが診断上の問題点となっている。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。

【方法】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。また、非肥満症例と肥満症例でLH異常高値率を比較した。

【結果】消退出血からの日数別に検討すると、高LHならびにLH/FSH比 ≥ 1 の検出率は、それぞれ1~10日(n=42)で42.9%、47.6%、11~20日(n=18)で66.7%、47.6%、21日以上(n=19)で73.7%、89.5%であった。1~10日のグループは、11日以上グループに比べLH異常高値率が有意に低率であった(p<0.05)。

複数回の採血を行った症例では、周期の前半より後半の方がLHおよびLH/FSH比が高い傾向にあった。常にLH高値、LH/FSH比高値を示した症例の割合は、それぞれ38.5%、46.2%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(n=22)ではそれぞれ57.1%、85.7%、一方、肥満症例(n=7)ではそれぞれ57.1%、90.9%であった。

【結論】PCOSの血中LH値測定時期は無月経の時期が最適と考えられるが、消退出血を起こした場合は、周期の11日目以降が検出率が高い。また、肥満症例におけるLH分泌異常の検出には、LH値よりもLH/FSH比が有用である。

A. 研究目的

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は、生殖年齢の女性3~5%に認められ、月経異常、不妊、多毛、肥満などを来す症候群である。本症候群はゴナドトロピン分泌異常、高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性などの多彩な内分泌・代謝異常を呈することが知られ、日本のPCOS患者ではLHの単独高値を呈する割合が高いことが特徴とされる。そのため、本邦におけるPCOSの診断基準にはLHの単独高値が重視されており、

日本産科婦人科学会の診断基準(日産婦 1993、日産婦 2007)ではLH基礎値高値が必須項目の一つとして含まれている^{1,2)} [表1,2]。また、海外における主要な診断基準(NIH 1990、ESHRE/ASRM 2003)でも参考所見の一つとしてLH高値が挙げられている³⁾。

しかしながら、血中LH値は性ステロイドホルモンの影響をうけて容易に変動することが知られている^{4,5)}。そのため、本来高LHを有する症例でも採血の時期や卵胞発育の状態により、

高LHを検出できないことがあり診断上の問題点となっている。今回、本邦のPCOS患者を対象として、高LHの検出率の高い時期、すなわちLH測定のための至適採血時期を検討した。また、LH値は患者の体型にも影響をうけるので^{4,6)}、LH値とBMIの関係についても検討を加えた。

B. 研究方法

日産婦のPCOS診断基準2007を満たし、かつ少なくとも1度はLH高値を確認できた32症例を対象とした。女性ホルモン薬や、ゴナドトロピン製剤、クロミフェンなどの薬物を投与しない非治療周期で、かつ経膈超音波検査にて10mm以上の卵胞の存在しないことを確認して採血(合計72検体)を行い、月経または消退出血からの日数と血中LH、LH/FSH比の関係を検討した。また、同一症例から異なる時期に複数回の採血を行い、血中LH、LH/FSH比の変動を検討した。さらに、肥満がLH値に与える影響を確認するために、BMIと血中LH、LH/FSH比の関係についても検討した。

C. 研究結果

消退出血または月経からの日数と血中LH、LH/FSH比の検討では、血中LH、LH/FSH比はいずれも採血時期により変動しており、周期の10日以内の群ではLH高値率は42.9%、LH/FSH比の高値率は47.6%と低く、半数にも満たなかった。一方、11日目以降の3群ではいずれも検出率が高く、3群をまとめるとLH高値率は70.3%、LH/FSH比の高値率は76.0%と、周期の10日以内の群に比べそれぞれ有意に高かった[図1,2]。

複数回の採血を行った症例のほとんどは周期の前半より後半の方がLHおよびLH/FSH比が高い傾向にあった。全ての採血ポイントでLH

高値、LH/FSH比高値を示した症例はそれぞれ13例中5例(38.5%)、13例中6例(46.2%)であり、PCOSであっても常に高LHを呈するわけではないことが明らかになった[図3]。

BMIによって対象を分けて検討を行ったところ、非肥満症例(BMI<25)は肥満症例(BMI≥25)に比べてLH値が高く、月経周期の11日目以降ではほとんどが高値を示した。肥満症例では、LH値はいずれの時期の採血でも低かったが、一方、LH/FSH比では周期がすすむにつれて高値を示す割合が高くなった[図4]。BMI 25以上の肥満群では、BMI 20未満、BMI 20以上25未満の分に比べ、11日目以降のLH値はそれぞれ有意に低かったが、LH/FSH比なら3群間に差はなく、肥満群でも高率であった[図5]。

D. 考察

PCOSは生殖年齢の女性の3~5%に認められ、また、月経不順患者の70%を占めている。PCOSに対する排卵誘発では卵巢過剰刺激症候群や多胎がおこりやすく、慎重な管理が求められ、また腹腔鏡下卵巢多孔術などのPCOS特有の治療法の導入も選択肢となる。また、近年、PCOS患者に生活習慣病や子宮内膜癌の発症リスクが高いことが指摘されている。したがって、治療的、予防医学的観点からPCOSを診断し、的確な管理を行うことは極めて重要である。

本症候群ではLH単独高値という特徴的なゴナドトロピン分泌異常を高率に合併することが知られている。特に本邦のPCOS患者ではLH単独高値を高率に認め、従来の日本産科婦人科学会の診断基準(日産婦 1993)では必須項目の一つとして扱われてきた¹⁾[表1]。2007年に改訂された新診断基準(日産婦 2007)では、PCOSが強く疑われるが、LH値が正常であるため診断に至らない症例が多数存在すること、海外の診断基準で重視されている高アンドロ

ゲンが必須項目に含まれていないことを考慮し、男性ホルモン高値とLH基礎値高値が互いに補完する形で用いられることになった²⁾ [表2]。日本におけるPCOSの診断では高LHをいかに検出するかが重要と考えられるが、これまで、LHの測定時期について十分な配慮がなされていなかったのが実情である。

PCOSにおける血中LH値は、性ステロイドホルモンの影響をうけて変動し、特に月経や消退出血後の一定期間は正常値として検出されやすい^{4,5)}。そのため、高LHを有する症例を見落とさないためには、適切な時期での採血が必要となる。本研究ではまず、日産婦 2007の診断基準を満たし、高LHを有することが確実なPCOS患者を対象として、LH測定のための至適採血時期を検討した。その結果、血中LH、LH/FSH比ともに周期の後半で高く検出される傾向にあり、11日目以降の採血では高値率が70%を超えていた[図1,2]。また、複数回の採血を行った症例のほとんどが周期の後半で高値を示していた[図3]。以上より、PCOSを診断するための採血は、月経または消退出血から十分な日数が経過した非治療の初診時に行うのが最適である。消退出血や月経からの日数が近い場合には、11日以降に行うことが望ましい。また、周期の11日目以降でも、一度の採血で確実に高LHを検出できるとは限らないので、LH値が正常でも卵巣所見などからPCOSを強く疑う症例では、更に日数をあけて再検査することが有用と考えられる。

PCOSにおける血中LH値は月経周期以外に患者の体型にも影響を受けることが知られており、BMIと血中LH値の間に負の相関を認めることが報告されている^{4,6)}。対象症例をBMIで3群に分け、血中LH値を検討したところ、BMIが25以上の肥満群ではBMIが25未満の非肥満群に比べてLH値が低く分布していた[図4]。

採血時期の影響を除外するために周期の11日目以降に採血した症例に限って検討すると、肥満群におけるLH値は非肥満群より有意に低く、LHの平均値は正常値であった。一方、LH/FSH比は肥満群、非肥満群の間に有意差はなく、ともに高値を示した[図5]。以上より、肥満症例ではいずれの時期の採血でもLH値が正常に検出されやすいことが判明した。肥満症例のLH分泌異常の検出には、周期の11日目以降にLH/FSHを測定することが望ましいと考えられる。

E. 結論

PCOSの血中LH値測定時期は無月経の時期が最適と考えられるが、消退出血を起こした場合には周期の11日目以降が望ましい。また、肥満症例におけるLH異常高値の検出にはLH/FSH比が有用である。

参考文献

1. 杉本 治、青野敏博：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準設定に関する小委員会（平成2年～平成4年度）検討結果報告。日産婦誌 45:1359-1367, 1993.
2. 苛原 稔：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会。日産婦誌 59:1142-1147, 2007.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group : Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 81:19-25, 2004.
4. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al : Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82:2248-22256, 1996.
5. Buckler HM, Phillips SE, Cameron IT, Healy

DL, Burger HG. Vaginal progesterone administration before ovulation induction with exogenous gonadotropins in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 67:300-306, 1988.

6. Pagan YL, Srouji SS, Jimenez Y, Emerson A, Gill S, Hall JE. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. J Clin Endocrinol Metab 91:1309-1316, 2006.

F. 健康危険情報

今回の研究結果内に報告すべき健康危険情報は無かった。

G. 研究発表

1. 松崎利也、水口雅博、苛原 稔：多嚢胞性卵巣症候群に対する腹腔鏡下卵巣多孔術の内分泌的検討。第44回日本生殖医学会中国四国支部学術講演会、2007年8月。
2. 岩佐 武、松崎利也、苛原 稔：ワークショップ「肥満女性の栄養代謝学的問題点とその管理」、思春期から妊娠前。第31回日本産婦人科栄養代謝研究会、2007年8月。
3. 水口雅博、松崎利也、岩佐 武、苛原 稔：過去3年間における3胎以上の超多胎妊娠発生の全国調査。第52回日本生殖医学会総会・学術講演会、2007年10月。

H. 知的財産権の出願、登録状況

無し

I. 特許取得

無し

表1. 多嚢胞性卵巣症候群の診断基準
(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会,1993)

| |
|--|
| <p>I. 臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none"> ①. 月経異常(無月経,稀発月経,無排卵周期症など) ②. 男性化(多毛,にきび,低音声,陰核肥大) ③. 肥満 ④. 不妊 <p>II. 内分泌検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> ①. LHの基礎分泌値高値,FSHは正常範囲 ②. LHRH負荷試験に対し,LHは過剰反応,FSHはほぼ正常反応 ③. エストロン/エストラジオール比の高値 ④. 血中テストステロン又は血中アンドロステンジオンの高値 <p>III. 卵巣所見</p> <ol style="list-style-type: none"> ①. 超音波断層検査で多数の卵胞の嚢胞状変化が認められる ②. 内診又は超音波断層検査で卵巣の腫大が認められる ③. 開腹又は腹腔鏡で卵巣の白膜肥厚や表面隆起が認められる ④. 組織検査で内英膜細胞層の肥厚・増殖,及び間質細胞の増生が認められる |
|--|

(注)以上の各項目のうち○印をつけた項目を必須項目として,それらのすべてを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする。その他の項目は参考項目として,必須項目のほかに参考項目をすべて満たす場合は典型例とする。

表2. 多嚢胞性卵巣症候群の診断基準
(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会,2007)

| |
|--|
| <p>以下の1~3の全てを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 月経異常 2. 多嚢胞卵巣 3. 血中男性ホルモン高値 <p>または</p> <p>LH基礎値高値かつFSH基礎値正常</p> |
|--|

注1.月経異常は、無月経、稀発月経、無排卵周期症のいずれかとする。
注2.多嚢胞卵巣は、超音波断層検査で両側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で2~9mmの小卵胞が10個以上存在するものとする。
注3.内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に、1cm以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から10日目までの時期は高LHの検出率が低いことに留意する。
注4.男性ホルモン高値は、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかを用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。
注5.LH高値の判定は、スパック-Sによる測定はLH \geq 7mIU/ml(正常女性の平均値+1×標準偏差)かつLH \geq FSHとし、肥満例(BMI \geq 25)ではLH \geq FSHのみでも可とする。その他の測定系による場合は、スパック-Sとの相関を考慮して判定する。
注6.クッシング症候群、副腎腫瘍異常、体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

図1. 月経周期とLH、LH/FSH比の関係

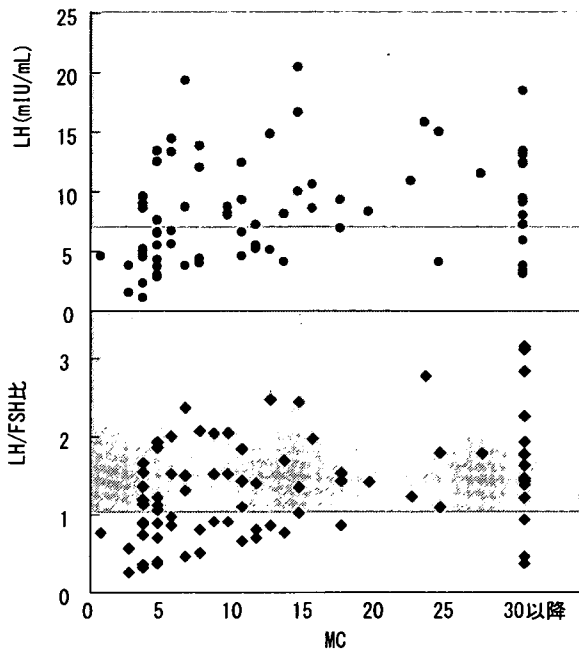


図2. 周期日数別のLH、LH/FSH比

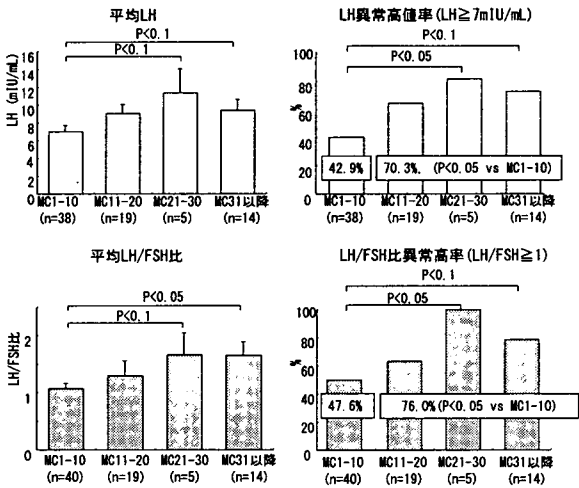


図3. 同一症例内での血中LH、LH/FSH比の変動

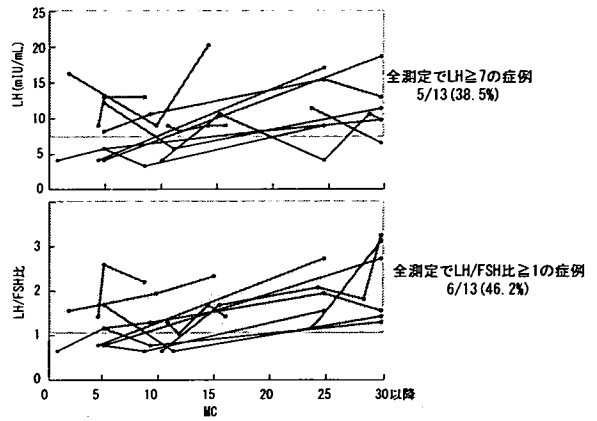


図4. BMI別にみた周期と血中LH、LH/FSH比の関係

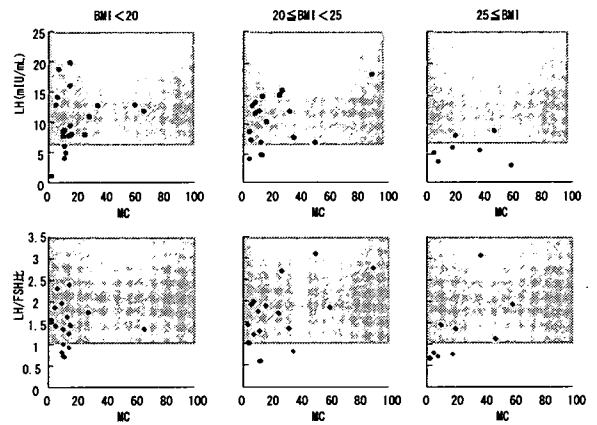
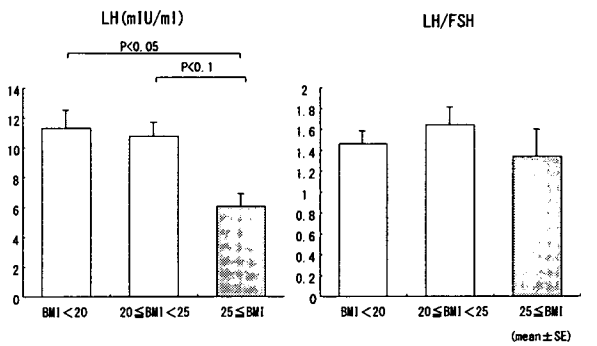


図5. BMI別にみた血中LH、LH/FSH比



SIADHの標準治療法の設定に向けた検討

分担研究者 大磯 ユタカ 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学
梶 村 益 久 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学
岩 間 信太郎 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学

研究要旨：我々は橋中心髄鞘崩壊を回避するバゾプレシン分泌過剰症候群の治療法確立のため、デキサメサゾンの臨床応用に向けての検討を進めている。今回は、我々の結果に基づき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、デキサメサゾンの効果を検討した結果、デキサメサゾンの予防効果に二面性が認められた。つまり、血液脳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。またデキサメサゾン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。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、橋中心髄鞘崩壊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50-100 mg投与するというプロトタイプを提案する。

A. 研究目的

橋中心髄鞘崩壊に代表される中枢神経系の浸透圧性脱髄はヒトにおいて多くの場合バゾプレシン分泌過剰症候群（SIADH）をはじめとする低Na血症の急速補正によって発症する。SIADHの治療は、バゾプレシンV2受容体拮抗剤の出現により治療法の選択肢が広がったが、安易な使用によって橋中心髄鞘崩壊を合併する可能性もあり、V2受容体拮抗剤に関するデータの蓄積と橋中心髄鞘崩壊の予防法の確立が期待される。

我々は橋中心髄鞘崩壊を回避するSIADHの治療法の確立に向けての基礎的研究を進めており、以前この班会議においてデキサメサゾンが血液脳関門の破綻を防止することによって脱髄の発症を予防することを報告したが、今回は、浸透圧性脱髄動物モデルにおいてデキサメサゾンの神経症状への効果を検討した

結果をレビューし、その上で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ていくことを議論したい。

B. 研究方法

浸透圧性脱髄ラットモデルは、従来の報告のようにAVP V2受容体アゴニストであるデスマプレシンと液体食投与によってSIADHによる低Na血症を誘導した後、高張食塩水(1.0M NaCl, 1.5 ml/100g body weight)を投与し血清Naを急速補正することによって作成した。補正後の神経症状はneuroscoreを用いて定量的に観察した。血液脳関門の透過性はEvans Blue色素法により定量的評価をした。

実験動物に対する配慮は、名古屋大学が定めているガイドラインに厳しく準拠し、動物に対する無用な実験を回避した。

C. 研究結果

図1に急速補正後の血液脳関門の透過性の経時的变化を検討した結果を示す。血液脳関門の透過性は急速補正6時間後にはすでに増加傾向がみられ、12時間後に有意に増加し、24時間後がピークで、48時間後でも有意な増加が認められた。この結果をもとに動物実験プロトコルを作成した。デキサメサゾン(2 mg/kg BW)を血液脳関門の破綻前の補正開始時と6時間後に2回投与した群をデキサメサゾン(0-6)群、すでに血液脳関門の破綻が起きていると考えられる6時間後と12時間後に2回投与した群をデキサメサゾン(6-12)群、その間の3時間後と6時間後の2回投与したデキサメサゾン(3-6)群、そして対照群として生理食塩水を投与したデキサメサゾン(-)群を作成し検討を行った。デキサメサゾン(-)群のラットは急速補正後重篤な神経障害を呈したが、デキサメサゾンを早期投与したデキサメサゾン(0-6)群ではデキサメサゾン(-)群に比し神経症状が著明に軽減された。デキサメサゾンの投与時間が遅くなるにつれてデキサメサゾンの改善効果は減弱した(図2)。また、髄鞘染色でデキサメサゾン(0-6)群で脱髓の発症を防止したことが示され、IgG免疫染色でデキサメサゾン(0-6)群で急速補正後の血液脳関門の破綻は観察されず、組織学的にもデキサメサゾン(0-6)群での改善効果が認められた。

より詳細なデキサメサゾンの投与時間依存性の予防効果を検討するために、デキサメサゾン(0-6)の2回投与と、デキサメサゾン1回投与及び3回投与の神経症状の改善効果を比較した。また、浸透圧性脱髓に伴うストレスによると考えられる胃潰瘍が時に認められたので、この検討では胃潰瘍の防止のためH2 blockerであるcimetidineを使用した。さらにH2 blockerは種々

の病態で血液脳関門の透過性を減弱させることが報告されており、我々の浸透圧性脱髓モデルでもcimetidine投与によって有意な神経症状の改善が認められ浸透圧性脱髓の補助療法に適すると考えられた。[デキサメサゾン(0-6) + cimetidine]群ではデキサメサゾン(-)群及びcimetidine単独群[デキサメサゾン(-) + cimetidine]に比し有意な神経症状の改善が認められたのに対し、デキサメサゾンを補正時のみ1回投与した[デキサメサゾン(0) + cimetidine]群、及びデキサメサゾンを補正時、24時間後、48時間後の3回投与した[デキサメサゾン(0,24,48) + cimetidine]群では、ともにデキサメサゾン(-)群及びcimetidine単独群と比べ有意な改善傾向は認められなかった。また[デキサメサゾン(0,24,48) + cimetidine]群では、[デキサメサゾン(0-6) + cimetidine]群に比し有意な神経障害の増悪が認められた(図3)。

今までの時間依存性の検討で最も予防効果が著明であったデキサメサゾンを急速補正開始時および6時間後に投与するデキサメサゾン(0-6)で、デキサメサゾンの2, 1,及び0.5 mg/kg BWでの効果を検討したが、デキサメサゾンの2 mg/kg BWが最も効果的で、デキサメサゾンの用量依存性効果が認められた。

D. 考察

デキサメサゾンの予防効果の二面性が認められた。つまり、血液脳関門の破綻が起こる前の補正開始時と6時間後の早期2回投与では著明に神経症状が改善されたが、その後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。またデキサメサゾン早期投与において用量依存性の予防効果が認められた。我々の結果では2 mg/kg BWの補正開始時及び6時間後の2回投与が最も有効な投与方法であった。また、Cimetidineは胃潰瘍

を防止する点、及び浸透圧性脱髄モデルで神経症状を改善する点より補助的治療法に適すると考えられた。

以下にSIADHの標準治療法をチャートで示し(図4)、積極的治療での我々の提案を提示する(表1)。

E. 研究発表

1. 論文発表

Takefuji S. Murase T. Sugimura Y. Oiso Y. et al.
Role of microglia in the pathogenesis of osmotic-induced demyelination. *Experimental Neurology* 204:88-94, 2007.

F. 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

表1. 積極的治療でのデキサメサゾンを用いたプロトタイプ提案

1. 血清Na補正

(1) 補正速度

- ・神経学的症状の重症度、血清Na濃度、急性発症か慢性発症かなどより下記を参考に決定する。
- ・原則的には橋中心髄鞘崩壊の発症を防ぐため血清Na濃度の上昇は、24時間で8-10 mEq/L、48時間で18 mEq/L以内とする。
- ・血清Na補正の開始速度
神経学的症状が重症の場合
血清Na濃度の上昇を1-2 mEq/L/hour
神経学的症状が軽度の場合
血清Na濃度の上昇を0.5 mEq/L/hour

(2) 血清Na補正の方法(Adrogué HJ et al. N

Engl J Med. 2000;342:1581に準拠)

- ・3%高張食塩水の静脈内持続投与で開始。
- ・計算式.

Change in serum Na⁺

$$= (\text{infusate Na}^+ - \text{serum Na}^+) / (\text{total body water} + 1)$$

This formula estimates the effect of 1 liter of any infusate on serum Na⁺.

<例>

血清Na濃度が112 mEq/Lで昏睡状態の体重46 kgの中年女性の場合：
3%高張食塩水1 L静脈内投与したとすると、3%高張食塩水のNa濃度は513 mEq/Lで、total body waterは46 × 0.5* = 23 Lであることから (*total body waterは体重に対する比で評価されるが、年齢と性差によって異なり、中年女性では0.5、中年男性では0.6である)、上記の公式に基づき

$$\text{血清Naの上昇} = (513 - 112) \div (23 + 1) = 16.7 \text{ mEq/L}$$

従って、血清Naの補正を2時間で4 mEq/L上昇する治療計画を立てたとすると、4 ÷ 16.7 = 0.24 L/2時間投与、つまり120 ml/時間で投与開始する。

(3) 血清Na濃度過補正の場合の補正

5%ブドウ糖液などの低張液輸液またはデスモプレシン投与も考慮する。

(4) 血清Na濃度の測定

積極的補正時は2時間毎の測定が望ましい。

2. デキサメサゾンの投与

低Na血症の補正開始時及び6時間後にそれぞれデキサメサゾン(50 - 100 mg)を静脈内投与。

3. 補助的治療法

ヒスタミンH2 blockerまたはプロトンポンプ阻害剤の投与

4. 頭部MRI検査

血清Na補正前、及び血清Na補正2-3週間後に検査する。

図1. 急速補正後の血液脳関門透過性の経時的变化

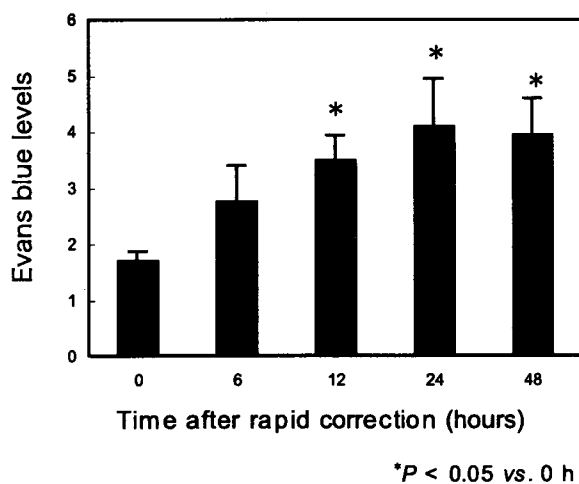
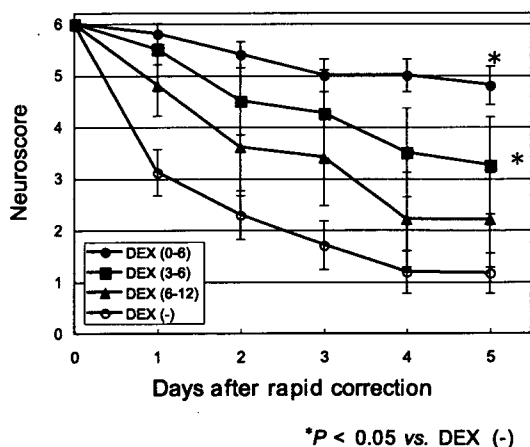


図2. デキサメサゾン (DEX) 2回投与の神経症状の改善効果



Neuroscore: 6, no impairment; 5, poorly grooming; 4, slow or awkward gait; 3, limb weakness and/or paralysis; 2, seizures, severe motor deficits; 1, complete inability to move; 0, death.

図3. デキサメサゾン(DEX)1回または3回投与の神経症状の改善効果

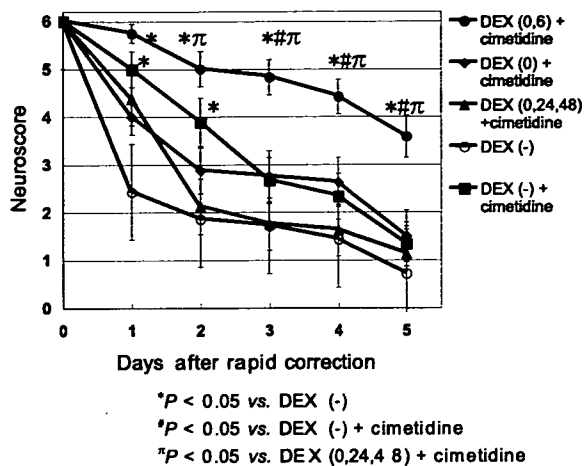
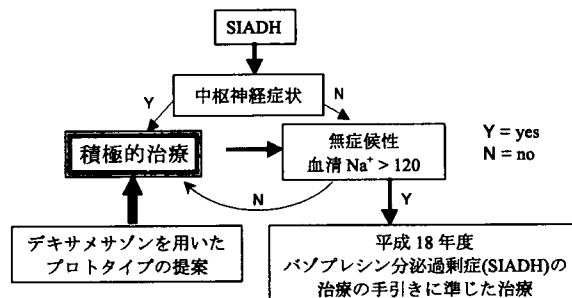


図4. SIADHの標準治療法



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 -

分担研究者 長村 義之 東海大学基盤診療学系病理診断学教授

研究要旨:【目的】 本研究では、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、ヒト正常下垂体および下垂体腺腫におけるその機能的役割を明らかにする。

【試料・方法】 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。

【結果および考察】 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。以上より、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。

A. 研究目的

Notchシグナル伝達は、細胞膜リガンドの刺激によりNotchレセプターの細胞内ドメインの核移行を起点とし、細胞増殖、分化、アポトーシス、癌化に機能することが知られている。これまでに、マウス下垂体において、Notch1がACTH細胞の分化を抑制し、Notch2がゴナドトロピン(Gn)細胞の分化を遅らせることが報告されている。ヒト下垂体では非機能性腺腫でNOTCH3発現が報告されているものの、機能や増殖への関与は明らかになっていなかった。本研究では、ヒト下垂体特異的なNOTCHシグナル伝達の役割を解明するために以下の検討を行った。

B. 研究方法

経蝶形骨手術により採取したヒト下垂体腺

腫43例 (GH産生腺腫9例, ACTH産生腺腫6例, PRL産生腺腫9例, TSH産生腺腫5例, Gn産生腺腫9例, Null Cell腺腫5例)および正常下垂体剖検例3例を20%ホルマリン固定、パラフィン包埋した。レセプター(NOTCH1, NOTCH3)およびリガンド(DLL1, JAGGED1, JAGGED2)について免疫組織化学染色(ABC法)を試行し、その発現と細胞内局在を解析した。

尚、本研究で用いた抗NOTCHレセプター抗体は、核内移行ドメインであるC末端側を特異的に認識できるため、染色結果では、NOTCHレセプターの核内陽性像により、NOTCHシグナルの活性化状態を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究で対象とした下垂体腺腫は、日本医科大学脳神経外科 寺本明教授との共同研究であり、東海大学医学部および日本医科大学

における倫理委員会に申請し、すべての患者に対し手術前にインフォームドコンセントを書面で得ている。

C. 研究結果

正常下垂体におけるNOTCHシグナル分子と下垂体ホルモンおよびS100マーカー二重染色の結果より、レセプターNOTCH1は α SU陽性GH細胞に、NOTCH3はACTH細胞の細胞質もしくは細胞膜に確認された。しかしながら、核内陽性は認められなかった。また、リガンドDLL1は正常下垂体で陰性、JAGGED1は α SU陰性GH細胞に、JAGGED2はPRL細胞およびGn細胞に陽性であった。(図1)

下垂体腺腫においては、正常下垂体とは異なり、NOTCHの核内陽性が認められた。GH産生腺腫の全例にNOTCH3の核内陽性が確認され、リガンドはJAGGED1が30%、JAGGED2が全例で細胞膜陽性であった。PRL産生腺腫では50%の症例にNOTCH1の核内陽性が認められ、リガンドはJAGGED1, 2が40%の割合で細胞膜陽性であった。TSH産生腺腫では、NOTCH1核内陽性、JAGGED2の細胞膜陽性が観察された。一方、ACTH産生腺腫の50%にNOTCH1の、70%にNOTCH3の核内陽性が確認され、リガンドはJAGGED2が50%に細胞膜陽性であった。ACTH産生腺腫同様にGn産生腺腫およびNull cell腺腫においてもNOTCH1,3の核内陽性例が確認された。(図2, 3)

D. 考察

正常下垂体においてNOTCHレセプター、リガンド共にホルモン細胞特異的な発現が認められるものの、レセプターが核外陽性であることから、そのシグナルは不活性であることが示唆された。

腺腫においては、GH産生腺腫ではNOTCH3

が活性化されていると考えられた。また、PRL産生腺腫およびTSH産生腺腫においてはNOTCH1が活性化されていることが示唆された。一方、ACTH産生腺腫、ゴナドトロピン産生腺腫およびNull cell腺腫においてはNOTCH1, NOTCH3の両シグナルが活性化されていることが確認された。

E. 結論

正常下垂体ではNOTCHリガンド・レセプター共にホルモン細胞特異的な発現が確認されるものの、NOTCHシグナルは不活性状態であることが示唆された。腺腫では、各腺腫タイプにより異なったNOTCH1およびNOTCH3シグナル伝達経路の活性化が認められた。

以上のことから、ヒト下垂体におけるNOTCHシグナルは、正常から腺腫への腫瘍化に伴って活性化することが考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 江頭 登、鳥海健太郎、大野 歩、竹井 麻生、竹腰 進、寺本 明、長村 義之. ヒト下垂体におけるNOTCHシグナル分子の発現について. 日本下垂体研究会第22回学術集会, 2007.
- 2) 江頭 登、大野 歩、竹井 麻生、竹腰 進、寺本 明、長村 義之. ヒト下垂体・腺腫におけるNOTCHシグナル分子の発現解析. 第34回日本神経内分泌学会学術集会「下垂体研究会合同シンポジウム」, 2007.
- 3) 溝上義人、江頭 登、竹腰 進、長村義之、

松前光紀. ヒト正常下垂体および腺腫における転写因子MSX1の発現. 第34回日本神経内分泌学会学術集会, 2007.

- 4) 江頭 登、大野 歩、竹井麻生、梶谷華子、宮腰隆史、竹腰 進、寺本 明、長村義之. ヒト下垂体腺腫におけるNotchシグナル伝達の解析. 第96回日本病理学会総会, 2007.
- 5) 江頭 登、大野 歩、竹井麻生、梶谷華子、宮腰隆史、竹腰 進、寺本 明、長村義之. 下垂体腺腫の機能分化におけるNotchシグナル伝達の解析. 第80回日本内分泌学会学

術総会, 2007.

- 6) Noboru Egashira, Ayumu Ohno, Mao Takei, Hanako Kajiya, Takashi Miyakoshi, Susumu Takekoshi, Akira Teramoto, Robert Y. Osamura. The Expression Analysis of NOTCH Molecules in Human Pituitary Adenomas. 89th Annual Meeting of Endocrine Society, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 正常下垂体におけるNOTCHシグナル分子の発現

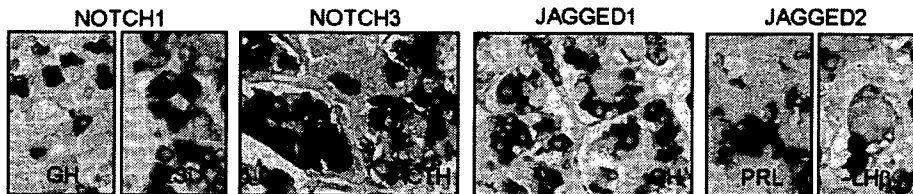


図2. 下垂体腺腫におけるNOTCHシグナル分子の発現

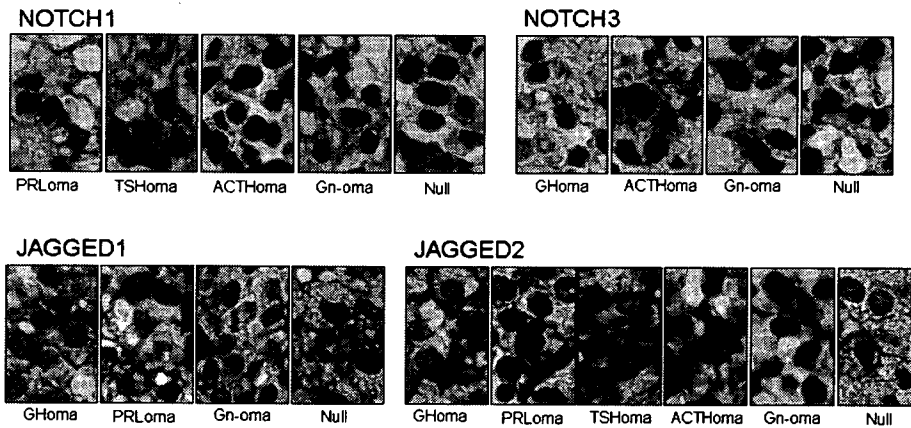
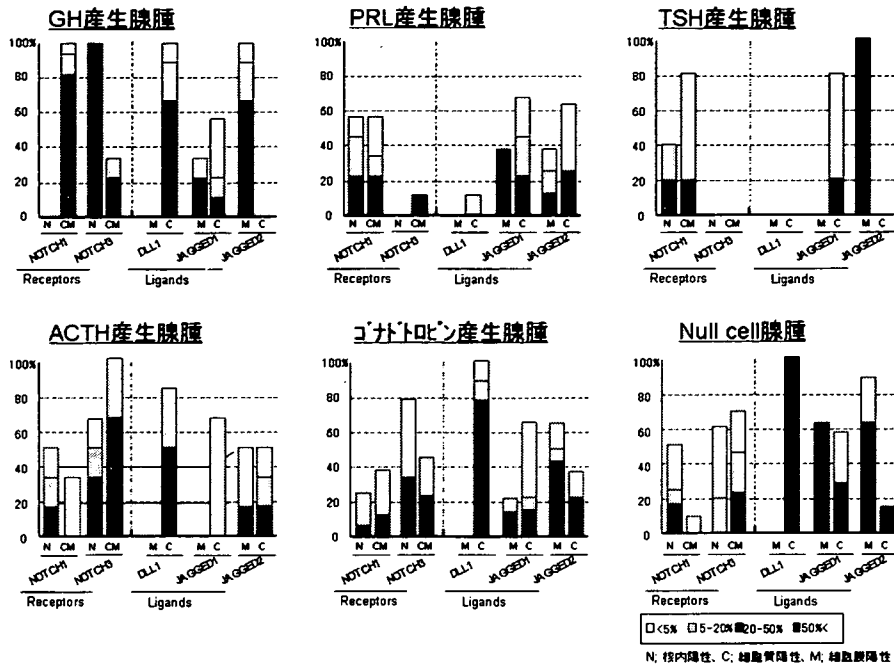


図3. 下垂体腺腫におけるNOTCHシグナル分子陽性率



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-1濃度によるスクリーニング—

分担研究者 島津 章 (独)国立病院機構京都医療センター臨床研究センター
研究協力者 横谷 進 国立成育医療センター第一専門診療部長
田中敏章 たなか成長クリニック

研究要旨：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。

A. 研究目的

GH分泌不全症(GHD)の診断は、病歴、臨床症状およびGH分泌刺激試験を中心とした検査所見により行われる。厚生労働省の難治性疾患克服研究事業による「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」が策定した診断の手引き¹⁾において、血中IGF-1濃度は診断の参考所見にとどまる。小児期発症GHD患者で成人期以降のGH補充を必要とする症例を適切に選択するため、日本小児内分泌学会から「成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン」²⁾が示された。

本研究の目的は、トランジション年齢におけるGHD診断の血中IGF-1濃度測定の意義を明らかにすることである。そのため、我が国の健常人における17-24歳までの血中IGF-1濃度の基準範囲を再検討し、小児期発症の重症型GHD患者で血中IGF-1濃度を測定してGHDスクリーニングのカットオフ値の設定を試みた。

B. 研究方法

健常人群では、17-24歳の健常人(男149例、女142例:1996年解析例^{3,4)} 137例および2007年解析例5)154例を対象とした。一方疾患群には、成人GH分泌不全症の臨床試験(日本イーライリリー、ファイザー、日本ケミカルリサーチ、ノボノルディスクファーマ)に登録された患者のうち、17-24歳までの小児期発症(18歳未満の発症)重症GHD(インスリン低血糖試験、その他でGH頂値が 1.8ng/ml 未満)患者67例(男34例、女33例)を対象とした。

IGF-1の測定はIGF-1(ソマトメジンC)IRMA「第一」(製造販売元:株式会社エスアールエル、株式会社テイエフビー販売)により行った。IGF結合蛋白との再結合を阻止する試薬を含む希釈液で検体処理し無抽出によるIRMA法に基づいたビーズ固相法を利用し、総IGF-1濃度を測定する方法である。測定の変動係数CVは約5-8%であった。

統計処理:年齢別の血中IGF-1濃度の基準範囲は、既報⁵⁾と同様にBox-Cox変換を使い現量

値曲線のセントイル値をもとめるLMS法(Cole)を使用して、3次スプライン関数により平滑化して求めた。

(倫理面への配慮)

本臨床試験に関し、国立病院機構京都医療センターの倫理委員会において試験実施計画書が審議され、試験実施が承認された。

C. 研究結果

表1に解析対象の年齢および性別分布と症例数を示した。男女を合わせた健常人における血中IGF-1濃度の中央値は、17歳:374ng/ml、20歳:257ng/ml、24歳:208ng/mlと17歳から24歳まで比較的急速に低下した(図1)。

小児期発症で重症GHD患者の血中IGF-1濃度はいずれも低く、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(図2)。

血中IGF-1濃度のカットオフ値を17-20歳:200ng/ml、21-24歳:150ng/mlとすると、健常人でカットオフ値以下を示したのは17-20歳:116例中16例(13.8%)、21-24歳:175例中20例(11.4%)であった(表2)。

D. 考察

わが国の移行ガイドラインでは、1ヶ月間GH治療を中断した後、GH分泌刺激試験を再検討することになっている。一方、欧州小児内分泌学会(ESPE)および米国内分泌学会が公表したガイドライン^{6,7)}では、血中IGF-1濃度が-2SD以下であればトランジションにおいてGHDの診断基準に組み入れられている。最近発表されたGrowth Hormone Research Society(GRS)のコンセンサスガイドライン⁸⁾においても同様で、小児期発症患者で成人期以降も重症GHDとなる高リスク群では、IGF-1の著明な低下があればGH負荷試験を省略できる

としている。

成人GHDにおけるIGF-1濃度は、中年期以降では健常人の基準範囲内に入る症例が多く認められる。しかし、今回検討したトランジションの年齢層では健常人のIGF-1濃度は高値を示し、一部にオーバーラップがみられるが、重症GHD患者のIGF-1濃度と判別可能であった。男女あわせたカットオフ値を17-20歳:200ng/ml、21-24歳:150ng/mlに設定すると、健常人がカットオフ値以下を示す偽陽性率は15%以内にとどまったことから、重症GHDを診断する場合のスクリーニングとして妥当な値と考えられた。22歳例でIGF-1濃度が231ng/mlを示した重症GHD患者が1例のみ観察された。今回の検討では連結不可能匿名化の手続きがとられていたため、その詳細については残念ながら不明である。

本研究の一部は、厚生労働省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班、財団法人成長科学協会成長ホルモン治療研究専門委員会および成長ホルモン・関連因子検討専門委員会の研究助成を得て実施された。本研究のため臨床試験成績の一部を快く提供していただいた日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、日本ケミカルリサーチ株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社の各社に深謝する。

参考文献

1. 厚生労働省研究費補助金 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」(主任研究者 千原和夫) 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き(平成18年度改訂) および成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き(平成18年度改訂)、平成18年度総括・分担研究報告書

2. 横谷 進、ほか：成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン。日本小児科学会雑誌 2006;110: 1475-1479.
3. 島津 章、ほか：IRMAキットを用いたIGF- I、IGF- II、IGFBP-3測定 of 臨床的検討。第1報 成人期における検討。ホルモンと臨床 1996; 44: 1129-1138.
4. 藤枝憲二、ほか：IRMAキットを用いたIGF- I、IGF- II、IGFBP-3測定 of 臨床的検討。第2報 小児期における検討。ホルモンと臨床 1996; 44: 1229-1239.
5. 島津 章、ほか：日本人成人における血中インスリン様成長因子- I 濃度の基準範囲について。ホルモンと臨床 2007; 55(4): 393-399.
6. Clayton PE, et al.: Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Eur J Endocrinol, 2005; 152: 165-170.
7. Molitch ME, et al.: Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91: 1621-1634.
8. Ho KKY: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol 2007; 157(6): 695-700.

E. 結論

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、本邦健常人の血中IGF-I濃度の基準範囲を再設定した。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は17-20歳:200ng/ml未満、21-24歳:150ng/ml未満に設定することが妥当と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

島津 章, 千原和夫, 肥塚直美, 寺本 明, 田中敏章, 巽 圭太, 立花克彦, 勝又規行, 横谷 進, 藤枝憲二：日本人成人における血中インスリン様成長因子- I 濃度の基準範囲について。ホルモンと臨床 2007; 55(4): 393-399.

2. 学会発表

島津 章, 横谷 進, 田中敏章：GH分泌不全症の診断における血中IGF- I 濃度測定の意義－トランジション年齢における基準範囲の検討－。第41回日本小児内分泌学会学術総会, 横浜, 2007年11月8日

島津 章, 横谷 進, 田中敏章, 羽二生邦彦, 田中弘之, 和田尚弘, 寺本 明, 永井敏郎, 長谷川奉延, 堀川玲子, 藤田敬之助, 向井徳男, 伊藤純子：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について－。第81回日本内分泌学会学術総会, 青森, 発表予定 2008年

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

表1. 対象

Normal subject

| Age | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | Total |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|
| M | 3 | 14 | 20 | 23 | 26 | 24 | 23 | 16 | 149 |
| F | 6 | 8 | 19 | 23 | 23 | 28 | 18 | 17 | 142 |

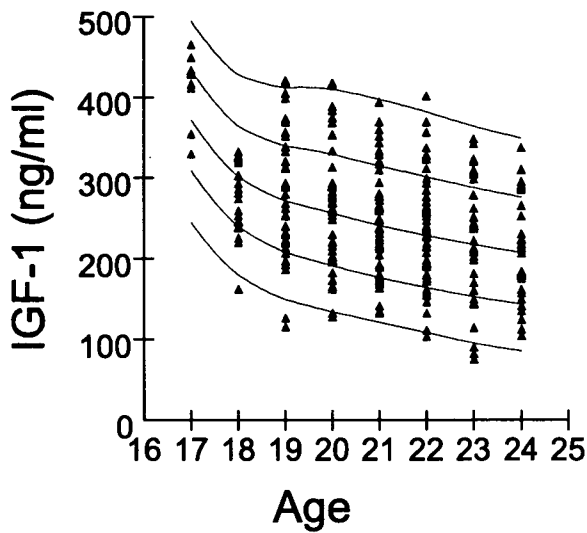
Severe GHD: childhood onset

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| M | - | 5 | 3 | 6 | 4 | 3 | 9 | 4 | 34 |
| F | - | 8 | 2 | 2 | 7 | 6 | 7 | 1 | 33 |

表2. 血中IGF-1濃度がカットオフ値以下を示す健康人の割合(偽陽性率)

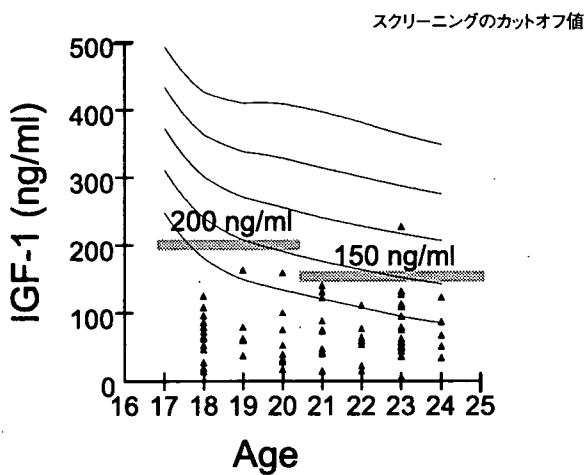
| 17-20 yrs | | IGF-1: < 200 ng/ml | |
|-----------|---------|--------------------|----------------|
| M | 10 / 60 | 16.7% | 16 / 116 13.8% |
| F | 6 / 56 | 10.7% | |
| 21-24 yrs | | IGF-1: < 150 ng/ml | |
| M | 12 / 89 | 13.4% | 20 / 175 11.4% |
| F | 8 / 86 | 9.3% | |

図1. 健康人(17~24歳)における血中IGF-1濃度分布およびセンチル曲線



-2SD, -1SD, Median, +1SD, +2SDのセンチル曲線を示す

図2. 重症型成人GHD患者(18~24歳)における血中IGF-1濃度分布



スクリーニングのカットオフ値