

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

分担研究者	須田 俊 宏	弘前大学内分泌代謝感染症内科
研究協力者	崎原 哲	弘前大学内分泌代謝感染症内科
	橋本 浩 三	高知大学内分泌代謝腎臓内科
	岩崎 泰 正	高知大学内分泌代謝腎臓内科
	平田 結喜緒	東京医科歯科大学内分泌代謝内科
	土井 賢	東京医科歯科大学内分泌代謝内科
	沖 隆	浜松医科大学第二内科

研究要旨：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。

A. 研究目的

深夜コルチゾール（F）値の測定は、Cushing症候群（CS）及びPreclinical Cushing 症候群（PCS）のスクリーニングに重要である。本邦における現在の診断基準では、Cushing病（CD）については深夜血中cortisol（F）が $5\mu\text{g/dl}$ 以上を、Pre(Sub)-clinical Cushing病（PCD）については深夜血中Fが $2.5\mu\text{g/dl}$ 以上を陽性（病的）と位置付けている。

海外の報告では、健常者の深夜血中Fは $2.5\sim 5\mu\text{g/dl}$ を下回る、とするものが多く、これらが本邦での診断基準を作成する上での根拠となった。しかしながら実際には、採血者の熟練度や被検者の安静度など、採血時の状況によって結果に大きなばらつきがでるため、

本検査がCS、PCSのスクリーニングに適するか否かを再確認する必要があった。我々はH18年度の本会議で、非PCS患者（=control）68例の深夜血中Fを測定し、一回の測定では、この値が $2.5\mu\text{g/dl}$ 以上の症例が約半数に上ることを示した。そしてこの結果から、本検査がCD、PCDのスクリーニング検査としては十分な検査とは言えず、これに替わる評価項目が望まれることを報告した。

CS、PCSのスクリーニング検査に必要な条件は以下の三点である。① 高い感度でCS、PCSを拾い上げることができる。② ある程度高い特異度で偽陽性の非PCSを除外できる。③ 簡便に施行可能な検査である。これらの条件を満たしうる評価項目として、我々は深夜

唾液中F、あるいは深夜随時尿中Fに注目した。唾液中Fは、血中Fと相関性を示すことが示されており、また唾液採取が簡便であることから、CSの診断において有用性が指摘されている。また深夜随時尿中Fは深夜血中Fに比べ、検査時のストレスなどによる影響を除外できると期待された。

このような背景から、今回我々は健常人とPCSを含むCSの患者を対象に、深夜血中F、深夜随時尿中F、深夜唾液中Fを測定し、各々の相関性、スクリーニング検査としての有用性について検討した。

B. 研究方法

CS 37例 (CS:CD 12人、副腎性CS(ACS) 13人、PCS: Pre/Sub-clinical CD(PCD) 4人、副腎性Preclinical CS(APCS) 6人)、およびcontrol群(非CS群) 77人を対象に、深夜血中F、深夜随時尿中F、深夜唾液中Fを測定した。対象者は21時に完全排尿のあと就眠し、その後23時から24時の間に安静非ストレス下で採血、採尿、および唾液採取を行った。唾液採取にはサリベットコットンを用いた。血中Fの結果が一回目高値の場合、再検査を行い、低値の結果を採用した。血中Fの測定はTFB-RIAキットを用い、唾液中Fの測定には2施設がロシユ、1施設がサリメトリクス、1施設が γ -coatが用いられた。

C. 研究結果

Control群における血中、尿中、および唾液中Fの結果は、各々、 $2.3 \pm 1.3 \mu\text{g/dl}$ 、 $22.3 \pm 15.4 \mu\text{g/g.cre}$ 、 $0.14 \pm 0.11 \mu\text{g/dl}$ (mean \pm SD) だった。施設ごとの結果はTable 1に示すとおりである。

血中Fと、尿中F、あるいは唾液中Fとの間の相関性について検討したところ、尿中Fとの間

には有為な相関はなく ($p=0.209$ 、 $r^2=0.175$)、唾液中Fとの間に僅かな相関性を認めた ($p=0.043$ 、 $r^2=0.231$) (Fig.1a-c)。CSではしばしば各結果が著明高値で、今回の研究目的であるcontrol群との鑑別に必要な濃度から逸脱していたため、Fig 1 b.c.には低濃度域を拡大して示した。唾液中Fの結果が施設間によって異なる印象を受けたため、我々は唾液中Fの結果を絶対値ではなく、各施設におけるcontrol群の平均値に対する比で表すことを試みた。すなわち、各施設におけるcontrol群の唾液中Fの平均値をs-Fmeanとし、各検体の数値をこのs-Fmeanとの比(唾液中Fr)で表した。この結果を基にすると、血中Fと唾液中Frの間には明らかな相関性を得ることが出来た ($p=0.0007$ 、 $r^2=0.376$) (Fig.2 a.b.)。一方、尿中Fと唾液中Frの間には相関性は認められなかった。

血中Fと唾液中Frが相関性を認めたことから、CS、さらにPCSのスクリーニング検査あるいは診断に、深夜唾液中Frを利用ができる可能性がある。そこで、これらの疾患における唾液中Frの診断感度・特異度を求めた。

現行の診断基準に用いられる深夜血中Fは、cut offを $2.5 \mu\text{g/dl}$ とすると、CS、PCSをいずれも感度100%で診断可能であった。しかしながら特異度は31%と低く、その有用性は低い。一方、cut offを $5 \mu\text{g/dl}$ とすると、CS、PCSに対する感度は89%、100%で、特異度も88%と良好な結果を得た (Fig 3.)。

深夜尿中Fは得られた検体数が少なかったため、CS群、PCS群を合わせたCushing全体群の診断感度・特異度を求めた。cut offを $18 \mu\text{g/g.cre}$ とすると、感度100%、特異度44%で、cut offを $30 \mu\text{g/g.cre}$ とすると感度83%、特異度69%で診断できた。しかしながら、control群、CS群、PCS群でオーバーラップが多く、これらを診断する検査としては不適切と考えられた (Fig

4.)。

深夜唾液中Frは、cut offを1.5とすると、CS、PCSを各々感度96%、100%で診断可能で、特異度も88%と高く、その有用性は高い。一方、cut offを2とすると、CS、PCSに対する感度は96%、54%で、特異度も95%であった (Fig 5.)。

D. 考察

今回の検討では、controlおよびCS患者の深夜血中Fと、同時に採取した深夜唾液中Frの値の間に相関性が示され、CSの診断において、血中Fを唾液中Frで代用できる可能性が示唆された。近年、唾液採取が簡便であることから、CSの診断において唾液F有用性が指摘されている。しかしながら、その採取方法、測定方法などは標準化されておらず、現段階で診断に利用できる状態ではなかった。今回我々は、4施設で各々測定した唾液中Fの結果を検討したが、control群の平均値において施設間で、測定キットの違いにより平均値に大きな隔たりがあった。一方、施設ごとの血中Fと唾液中Fの相関は比較的良好な印象があったため、唾液中F値は、施設ごとに補正する必要があると考えられた。これを考慮し算出した唾液中Frは血中Fと良好な相関を示し、さらに唾液中Frのcut offを1.5とすると、CS、PCSを各々感度96%、100%で診断可能で、また88%と高い特異度でcontrol群と鑑別できることが示された。唾液Fは血中Fに比べ採取は簡便であり、外来患者でも施行可能である。この点からはCS、PCSのスクリーニングには極めて有用な検査方法になる可能性がある。特にPCSのように身体所見を欠く疾患群では、従来、入院・精査を進めるための基準がなかったため、本検査はこれらに対する重要な根拠となるかもしれない。

一方、今後、本検査を診断に用いるのであ

れば、測定キットの標準化が望まれる。F測定においては、血中Fについても測定キット間での測定値のばらつきが問題になっており、これらを含めた今後の課題と言える。また現行の唾液Fの測定キットで使用している抗体は、いずれもコルチゾールに対する特異性は低く、結果はF以外のステロイドを含む可能性がある。測定結果の解釈はこの点を考慮する必要である。

一方、血中Fについては、日を替えて複数回採血することにより夜間採血時ストレスを除外できれば、スクリーニングに使用できる可能性が示された。しかし、尿中Fについては今回の検討からは、その有用性は示せなかった。

E. 結論

今回の検討で我々は、深夜唾液中Fの有用性を示すと共に、測定法に関する問題点も明らかにした。今回の検討ではCS群の症例数が多くないため、今後さらに症例を蓄積し、より適切なcut off値を設定することが望まれる。

F. 研究発表

- (1) Kageyama K, Hanada K, Nigawara T, Furukawa K, Terui K, Ogura E, Motomura S, Suda T. Inhibitory effects of glucocorticoids on urocortin-mediated increases in interleukin-6 gene expression in rat aortic smooth muscle cells. *Peptides* 28:1059-67. 2007
- (2) Moriyama T, Kageyama K, Nigawara T, Koyanagi M, Fukuda I, Yashiro H, Suda T. Diagnosis of a case of ectopic parathyroid adenoma on the early image of 99mTc-MIBI scintigram. *Endocr J.* 54:437-40. 2007
- (3) Sakihara S, Kageyama K, Nigawara T, Kidani Y, Suda T. Ampulla (Takotsubo)

cardiomyopathy caused by secondary adrenal insufficiency in ACTH isolated deficiency. *Endocr J.* 54:631-6. 2007

(4) Kageyama K, Hanada K, Iwasaki Y, Sakihara S, Nigawara T, Kasckow J, Suda T. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide stimulates corticotropin-releasing factor, vasopressin and interleukin-6 gene transcription in hypothalamic 4B cells. *J Endocrinol.* 195:199-211. 2007

(5) Kageyama K, Ikeda H, Nigawara T, Sakihara S, Suda T. Expression of Adrenocorticotrophic Hormone, Prolactin and Transcriptional Factors in Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma. *Endocr J.* Dec 4. 2007

(6) Ogura E, Kageyama K, Hanada K, Kasckow J, Suda T. Effects of estradiol on regulation of corticotropin-releasing factor gene and interleukin-6 production via estrogen receptor type beta in hypothalamic 4B cells. *Peptides.* 2007 Nov 19; [Epub ahead of print]

Table1. 非Cushing症候群における唾液/血液/尿コルチゾール値

	唾液(μg/dl)	血液(μg/dl)	尿(μg/gCr)
	mean±SD (最小値-最高値)	mean±SD (最小値-最高値)	mean±SD (最小値-最高値)
弘前 (ロシュ、TFB)	0.24±0.11 (0.08-0.54)	3.26±1.45 (0.9-6.1)	25.8±18.6 (6.0-77.9)
東医歯 (γ-coat)	0.12±0.03 (0.09-0.16)	3.17±0.98 (2.1-5.0)	
浜松 (サリメトリス、TFB)	0.03±0.02 (0.01-0.07)	3.64±1.23 (1.8-6.2)	22.5±11.5 (8.7-46.2)
高知 (ロシュ、TFB)	0.02±0.12 (0.06-0.53)	2.51±1.16 (1.0-5.7)	10.5±4.31 (5.1-16.6)

Fig 1. 血液中コルチゾールと尿/唾液コルチゾールの相関

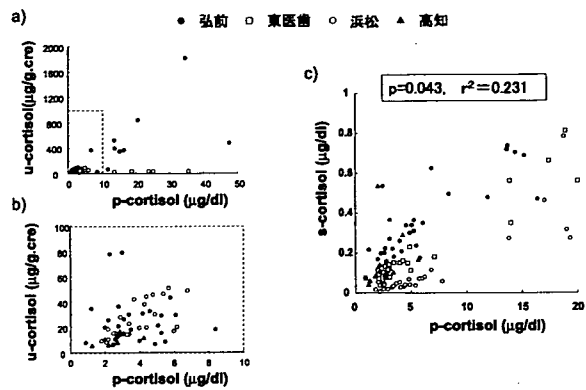


Fig 2. 唾液中(s)および血中(p)コルチゾール値間の相関

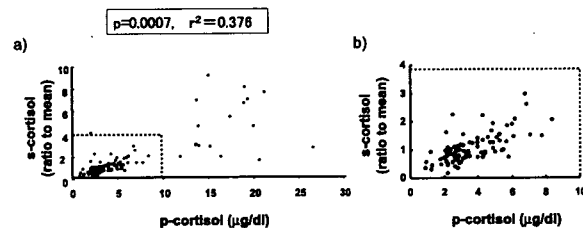
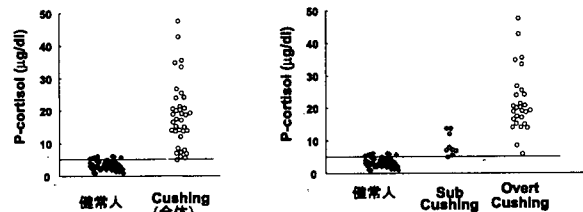


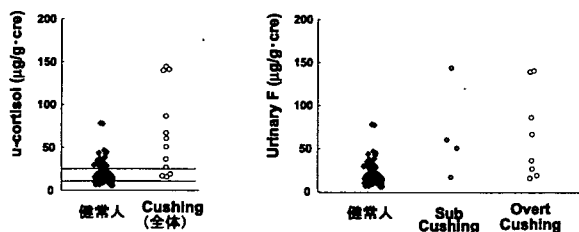
Fig 3. 血中コルチゾールによる Cushing 症候群のスクリーニング



血中コルチゾールによる (Sub)Cushing 症候群診断の感度・特異度

	Cut off p-cortisol (μg/dl)	2.5	4.5	5	6.5
Sub-Cushing	感度 (%)	100	100	89	78
Overt Cushing	感度 (%)	100	100	100	98
Cushing 全体	感度 (%)	100	100	97	92
	特異度 (%)	31	80	88	100

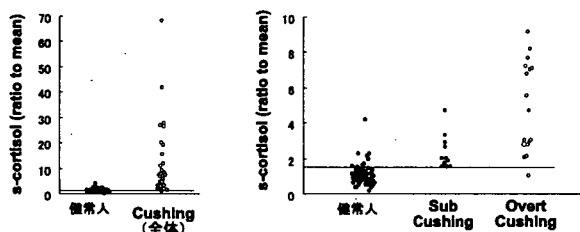
Fig 4. 尿中コルチゾールによる Cushing 症候群のスクリーニング



尿中コルチゾールによる (Sub)Cushing 症候群診断の感度・特異度

	Cut off u-cortisol (µg/g·cre)	18	30
Cushing 全体	感度 (%)	100	83
	特異度 (%)	44	69

Fig 5. 唾液中コルチゾールによる Cushing 症候群のスクリーニング



唾液中コルチゾールによる (Sub)Cushing 症候群診断の感度・特異度

	Cut off Sal F. ratio	1.0	1.5	2.0	2.3
Sub-Cushing	感度 (%)	100	100	54	36
Overt-Cushing	感度 (%)	100	96	96	76
Cushing 全体	感度 (%)	100	97	81	76
	特異度 (%)	61	88	95	98

高プロラクチン血症を来す薬剤の調査研究

分担研究者 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

研究要旨：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。

A. 研究目的

高プロラクチン血症の臨床症状としては、男性では性欲低下、陰萎、女性化乳房など、女性では月経不順、不妊、乳汁分泌、性功能低下などがある。ところで近年、プロラクチノーマ、抗精神薬、抗うつ薬で高プロラクチン血症があると、これらの臨床症状が認められなくとも、長期にわたると閉経前の女性とともに、男性でも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と報告されている (Liu-Seifert H et al. Ann N Y Acad Sci. 2004, Naliato EC et al. J Endocrinol Invest. 2005)。

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。

B. 研究方法

医薬品医療機器情報提供ホームページの添付文書情報で薬剤性の副作用による高プロラクチン血症と、併発しやすい乳汁漏出を来す薬剤について調査する為、「副作用」の項目内に「プロラクチン」か「乳汁漏出・乳汁分泌」を含む医薬品を抽出した。

使用データベース：医療用医薬品の添付文書情報 (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

C. 研究結果

副作用に、高プロラクチン血症、乳汁漏出/乳汁分泌の記載のある医薬品の数は、販売名、一般名で、各々下記の通りであった。

	販売名	一般名
高プロラクチン血症	170件	20種類
乳汁漏出/乳汁分泌	399件	49種類
*両者を共に含む	124件	15種類

この結果を表に示した。

D. 考察

高プロラクチン血症の主要な臨床症状は、GnRHの低下による性腺機能低下症と乳汁分泌である。女性では、閉経後だと既に性腺機能低下症がありエストロゲンが低いので、乳汁漏出は稀で、症状を呈することは少ない。他方、閉経前では、性腺機能低下症により、不妊、性欲低下、月経異常、乳汁漏出、体重増加の他、特に若年者では骨粗鬆症のリスクが増大する。また、男性では、性欲低下、不妊、体重増加、骨粗鬆症のリスクは増大する一方、エストロゲンが低いので、女性化乳房や乳汁漏出は多くはない。高プロラクチン血症では、乳汁漏出症のような特徴的な症状が無い時は、気付かずに高プロラクチン血症が長期に渡る場合がある。その様なときに副作用で骨粗鬆症が生じると、QOLを低下させる要因となる。

ところで、本邦での高プロラクチン血症の頻度は、平成11(1999)年度に報告された特定疾患調査研究対象疾患に関する疫学研究班が全国疫学調査を行い患者数を推計した結果、プロラクチン分泌異常症は推計13,360人で、その内プロラクチン分泌過剰症が推計12,400人であった。一方、宮井らの1986年の報告では、一般の日本人 10,550 人をスクリーニングした結果、高プロラクチン血症を 40 人に認めた (Miyai K et al. Clin Endocrinol (Oxf). 1986)。その内、30 人について原因が精査され、内訳は、プロラクチノーマ 5 例、薬剤性の高プロラクチン血症 13 例、マクロプロラクチン血症 10 例、妊娠 7 例であった。このように、高プロラクチン血症は一般人の約1,000人に4人、薬剤性の高プロラクチン血症は一般人の1,000人に1人程度、さらに、これらの内、プロラクチン分泌過剰症の診断の手引きを満たす不顕性の疾

患(プロラクチノーマと薬剤性の高プロラクチン血症)は一般人の1,000人に2人程度に認められ、決して看過できる頻度ではないことが明らかにされた。これら2回の疫学調査でのプロラクチン分泌過剰症の診断の手引きを満たすプロラクチン分泌過剰症の頻度から、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。

さて、高プロラクチン血症が長期間続くと、乳汁分泌、性欲低下などの臨床症状の他に、特に若年者に於いて骨塩量の低下と骨粗鬆症のリスクとなることがプロラクチノーマや薬剤性の高プロラクチン血症の症例研究から報告されている。この時、骨塩量の低下の程度がプロラクチンとエストラジオールと相関が高いことから、高プロラクチン血症による続発性の視床下部性性腺機能低下症の二次的な影響が大きいのではないかと考えられている。このような高プロラクチン血症による骨塩量の低下は、高プロラクチン血症と性腺機能低下症を治療することにより防ぐことが出来ることもあり、近年、QOLの視点からも注目されている。薬剤性の高プロラクチン血症は、これまで胃腸薬、制吐剤、降圧剤、抗精神病薬で良く起こることは良く知られているが、最近ではSSRIの副作用で薬剤性の高プロラクチン血症を来したときに、骨粗鬆症のリスクが増大するので注意を喚起する論文が出ている。

一方、乳汁分泌は、乳腺がエストロゲンとプロゲステロンで準備状態になった後にプロラクチンが作用して開始する。よって、乳汁分泌が開始する時期ではプロラクチンが高値であることが期待され、実際、乳汁漏出症では、高プロラクチン血症を示す場合が多く、また、明らかな高プロラクチン血症を呈さずとも、

夜間、TRH刺激後、クロロプロマジン刺激後にのみプロラクチンが上昇する潜在性高プロラクチン血症の場合もある。しかしながら、これら何れにも該当せず、血中プロラクチン値に増加を認めない場合があり、この場合はプロラクチンの作用が、例えば、プロラクチン受容体の感受性の変化により亢進しているのではないかと推測されている。また、乳汁漏出症での乳汁漏出の程度と血中プロラクチン値には相関が認められず、これに関しても同様のプロラクチンの作用に個人差があることが原因ではないかと推測されていた。

そこで、個人ではなく集団としてだと、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しても良いのではないかと考え、「高プロラクチン血症」だけでなく、「乳汁漏出/乳汁分泌」を添付文書情報の副作用欄に記載のある医療用医薬品を調査研究した。従来は、医療用医薬品の添付文書情報は、紙媒体で検索が困難であったが、最近、医薬品医療機器情報提供ホームページで網羅的に検索できるようになった。そこで、医薬品医療機器情報提供ホームページで、医療用医薬品の添付文書情報を網羅的に検索し、「副作用」の項目内に「プロラクチン」を含む医薬品、「乳汁」を含む医薬品を調査し、「副作用」の項目内に「プロラクチン」か「乳汁」を含む医薬品をリストアップし、医療用医薬品の添付文書情報由来の高プロラクチン血症と乳汁分泌の一覧を作成した。

表に示された、添付文書情報の副作用欄に「高プロラクチン血症」と記載のある医療用医薬品は、これまでに本研究班で作成した「プロラクチン分泌過剰症の診断の手引き」で高プロラクチン血症を来す薬剤や、高プロラクチン血症を来すと成書に記載されていた薬剤であった。しかしながら、高プロラクチン血症

を来す代表的な薬剤として「プロラクチン分泌過剰症の診断の手引き」や成書に記載されている薬剤の内、例えば、メトクロプラミド、イミプラミンやレセルピンは、添付文書情報の副作用欄に本班の「高プロラクチン血症」の記載が無かった。そこで、乳汁漏出症では少なくとも初期にはプロラクチンが高値であることが期待されることから、「乳汁漏出/分泌」と記載のあった医薬品について、「高プロラクチン血症」が併記されているかを含めて検討した。

すると、これまでの本班の「プロラクチン分泌過剰症の診断の手引き」や成書に高プロラクチン血症を来す薬剤と記載されていた医療用医薬品の殆どに添付文書情報の副作用欄で「高プロラクチン血症」か「乳汁漏出/分泌」の記載を認め、本班の「プロラクチン分泌過剰症の診断の手引き」で、高プロラクチン血症を来す代表的な薬剤と列挙されながら医療用医薬品の添付文書情報の副作用欄に何れも記載が無いのは、レセルピンのみとなった。

以上のことから、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、副作用として「高プロラクチン血症」の記載がある薬剤35種類の内、「乳汁漏出/乳汁分泌」の記載のあるものは15種類のみで、記載の無いものの方が多く、「副作用」の項目内に「プロラクチン」と「乳汁漏出・乳汁分泌」を共に含む医薬品はどちらかを含む医薬品の1/3以下であった。

今回の調査研究からは、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ので、「副作用」の項目内に「プロラクチン」か「乳汁漏出・乳汁分泌」の一方の記載しかない医薬品に関しては、何れの記載もないレセルピンも併せて、記載

しない正当な理由があるのか、単なる記載漏れか、今後、諸外国の添付文書の副作用欄でのこれらの記載状況を含めて検討するのが望ましいと考えられた。

最後に、これまで、高プロラクチン血症の時に最も臨床的に鑑別すべき疾患はプロラクチン産生下垂体腫瘍であったが、今後は、骨塩量の低下と骨粗鬆症のリスクでQOLを低下させる要因となる持続性の非生理的な高プロラクチン血症かどうかを鑑別することが望ましいと考えられた。

E. 結論

今回、医療用医薬品の添付文書情報を調査した結果、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hidaka Y, Tatsumi K: Secretion of interleukin 4 and immunoglobulin G from peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17(6):413-4.

表. 「高プロラクチン」、「乳汁漏出/分泌」を来す薬剤

	「高プロラクチン」と「乳汁漏出/分泌」	「高プロラクチン」のみ	「乳汁漏出/分泌」のみ
消化管運動改善剤	ドンペリドン	イトプリド	メトクロプラミド
H2受容体拮抗剤			シメチジン、ニザチジン、ロキサチジン
胃潰瘍治療剤			スルピリド、クレボプリド、レバミピド
血圧降下剤	メチルドパ	ベラパミル	
精神安定剤	エチゾラム		トフィソバム
SSRI	パロキセチン、セルトラリン		フルボキサミン
抗うつ剤	クロミプラミン、アモキサピン		イミプラミン、マプロチリン、トラゾドン、スルピリド、スルトプリド
抗けいれん薬	カルバマゼピン		
抗精神病薬	オランザピン、ピモジド、ネモナプリド、リスベリドン、ベロスピロン、チミペロン、ハロペリドール	クエチアピン	クロルプロマジン、フルフェナジン、レボメプロマジン、モサプラミン、ベルフェナジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、プロベリシアジン、ブロムペリドール、クロカプラミン、ゾチピン
TRH (類似)		クルチレリン	プロチレリン (TRH)
その他			チアプリド、トラゾドン、クロビドグレル、イソニアジド、Mg
性ホルモン剤		クロルマジノン	メドロキシprogステロン、エチニルエストラジオール、アセリン、ジエノゲスト

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—

分担研究者 田中敏章 たなか成長クリニック院長
国立成育医療センター内分泌代謝科客員臨床研究員
研究協力者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科医長
研究協力者 安達昌功 神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科医長

研究要旨：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16ng/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分泌刺激試験とほぼ同等の値であった。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。

A. 研究目的

成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の診断は、GH分泌刺激試験を行い、そのGH反応頂値が2種類以上の負荷試験で6ng/ml（リコンビナント標準品を用いた測定による）以下であることをもってなされる。さらに、すべてのGH分泌刺激試験での最大GH頂値が3ng/ml以下である時を重症GHD、3～6ng/mlの場合を中等症GHDと診断する。

現在小児において診断に用いられる刺激試験は、インスリン、アルギニン、グルカゴン、クロニジン、L-Dopaの5種類である。GRRHは作用部位が下垂体のみであり、視床下部性の分泌不全診断には適応にならないため、診断基準に含まれていない。診断基準に用いられる5種類の薬剤は、インスリン、グルカゴンでは低血糖の副作用があり、クロニジンは血圧低下を来し、アルギニンは点滴注射で方法が煩雑である、などの問題がある。特にゴールドスタンダードとされるインスリン負荷は重症低血糖の危険があり、症状を訴えること

の出来ない小児ではより安全な検査が望まれる。

GHRP-2は主として視床下部を介し、一部は直接に下垂体に作用し、下垂体からのGH分泌を促進する。GH分泌刺激は強力で、副作用はほとんどなく短時間で検査は終了する。成人ではGH分泌負荷試験として用いられ、GH分泌不全症のカットオフ値も確立している。小児でも安全性は確認されているが、カットオフ値はまだ確立していない。そこで本研究ではGHRP-2負荷試験の有用性を再検し、小児のGHD診断のカットオフ値を確立することを目的とする。

B. 研究方法

【対象と方法】

低身長または成長率低下の成長障害を主訴に国立成育医療センターと神奈川県立こども医療センターを来院した小児、およびGHDと診断されてGH治療を行い、治療終了後GH分泌能再検をした1～19歳の患者154名。これらの症例にアルギニン、グルカゴン、クロニジン、

インスリン負荷試験のうち2種類以上を行い、GH分泌能を検査し、全例にGHRP-2負荷試験を行った。また一部症例にはGHRH負荷試験を行った。

対象症例で、2種類以上のすべての負荷試験でGH頂値が6ng/ml以下のGHDは63名。GHDのうち、重症GHDは37名、中等症GHDは26名だった。91名は非GHDであった。GHRP-2負荷試験は、早朝空腹時にGHRP-2 2 μ g/kg (max 100 μ g)を静脈内投与し、0.15.30.(45).60分に採血を行い血中GH濃度を測定した。GHRP-2負荷試験での血中GH反応頂値と身長SDS、肥満度、年齢、思春期の進行度について非GHDの対象者についてその相関を検討した。また、血中IGF-I値、他の負荷試験のGH反応頂値との相関、他の負荷試験による診断からGHRP-2負荷試験のGHD診断の感度と特異度を求め、カットオフ値を計算した。統計学的検討は、線形回帰分析、t-検定にて行った。

C. 研究結果

1) 成長に関する因子との関連

非GHDにおいて、身長SDS、%Overweight (肥満度)とGHRP-2負荷試験GH頂値との間には有意な相関を認めなかった($P=0.06$, $R^2=0.08$, $n=45$, $P=0.113$, $R^2=0.06$, $n=45$)。暦年齢とは有意な正の相関を認めた($P<0.0001$, $R^2=0.61$, $n=76$)。思春期の進行度との関連を、Tanner段階別の比較で検討したところ、Tanner 1度(前思春期)とTanner 2度のGH頂値は $P<0.05$ と有意な差を認めた。Tanner 3、4度は症例数が少なく、統計学的解析対象とならなかった。

2) 血中IGF-I、他のGH分泌負荷試験におけるGH反応頂値との関連

GHDと非GHDを対象とし血中IGF-I、他の負荷試験とGHRP-2負荷試験におけるGH頂値と

の相関を求めた。血中IGF-Iとは $R^2=0.048$ ではあるが、 $P=0.02$ の有意な正の相関を認めた。インスリン負荷試験のGH頂値とは、 $R^2=0.328$, $P<0.0001$ と有意な正の相関を認めた。相関の線形回帰から求めたインスリン負荷における6ng/mlに対応するGHRP-2負荷試験におけるGH値は21.8ng/ml、インスリン負荷3ng/mlに対応するGHRP-2負荷GH頂値は10.9ng/mlであった(図1)。同様の解析をアルギニン負荷試験、クロニジン負荷試験、グルカゴン負荷試験、GRF負荷試験GH頂値との間で行った。アルギニン、クロニジン負荷試験のGH頂値とは有意な正の相関を認めたが、グルカゴン、GRF負荷試験GH頂値とは有意な相関を認めなかった。

3) GHD診断における有用性

重症GHDとGHD(重症及び中等症)それぞれの診断における感度(sensitivity)と特異度(specificity)を検討した。重症GHDでは、GH頂値10.5ng/mlで感度・特異度は0.83と良好な値であった(図2A)。GHDにおいては、GH頂値16ng/mlのカットオフ値で感度・特異度は0.75であった(図2B)。

他の統計学的検討を図3に示す。J-value(真の陽性及び真の陰性)、efficiency(真の陽性及び真の陰性の全体に占める割合)、GHDか非GHDかを診断するpredictive value(予測値)は、カットオフ値重症GHD10ng/ml、重症及び中等症GHD16ng/mlとすると、GHDのJ-value以外は0.67以上の良好な値を示した。

D. 考察

下垂体からの成長ホルモン(GH)分泌を促進するペプチドとしてGH-releasing peptide(GHRP)あるいはGH secretagogue(GHS)が開発されてきた。GHRPは視床下部及び下垂体のGHS受容体(GHSR)に結合し、GH分泌促進

作用を発現するが、近年内因性GHSであるグレリンが発見され、その生理的役割が注目されている。臨床的には、GH分泌と関連してGH分泌負荷試験薬としての応用、低身長時に対する治療応用が試みられ、本邦ではGHSのひとつであるGHRP-2が、GH分泌刺激薬としてGH分泌予備能をみる負荷試験に保険適応となった。

低身長小児において、GHRP-2に対するGHの反応性は、重症型GHDのカットオフ値が10ng/mlと、成人の9ng/mlとはほぼ同等の反応であった。暦年齢、思春期のステージでは、前回の解析では有意差を認めなかったが、症例数の増加した今回の解析では、年齢とともに有意に反応性が上昇した。二次性徴の出現している症例数が少ないため、思春期の進行による反応性の有意な増大はTanner 1度と2度の間でしか認めなかったが、性ホルモンが成長ホルモン分泌を促進することから、この年齢に伴うGH反応頂値の増加は、性ホルモン上昇に因ることが考えられた。成人のGH分泌量は小児より低下し、既成の負荷試験に対する反応性も減少する。GHRP-2で差異が認められなかった理由として、対象が低身長児であったこと、対象のほとんどが前思春期の小児であったこと、GHRP-2のGH分泌刺激はGH分泌抑制系の抑制という作用機序も考えられているため成人での反応性が他の負荷試験より高値にでる可能性があることが考えられる。

現在成人GHDの診断には、GHRP-2を除く負荷試験におけるGH頂値は3ng/ml以下と設定されている。GHRP-2のGH分泌刺激機序は、主として視床下部GHRH分泌促進及びソマトスタチン分泌抑制によるものと考えられている。また、下垂体にも少量であるがGHSRが存在することから、下垂体の直接刺激によるGH分泌促進作用もあるものと考えられる。従って、

GHRP-2は、他の負荷試験よりもGH反応性が高く、成人では重症GH分泌不全症のカットオフが9ng/mlと規定されている。今回、小児での検討では、成人のGHDに対応する重症型GHDが10ng/mlで、やや高い値がカットオフと考えられた。小児におけるGHDの診断基準では、他の負荷試験の反応頂値が6ng/ml以下とされており、中等症も含めたその基準を考慮すると16ng/mlというカットオフ値は妥当と思われる。

GHD診断における有用性については、上記カットオフ値設定の感度及び特異度が0.75であり、一般にGH負荷試験の偽陽性率が20~30%であることから、他の負荷試験と同等の臨床的有用性を有すると思われる。また、特に副反応も認めなかったことから安全であり、短時間で終了するため被検小児の負担も少ない。インスリン負荷試験、アルギニン負荷試験、クロニジン負荷試験とは有意な正の相関を認めしたが、グルカゴン負荷試験では相関を認めなかった。グルカゴン負荷における反応性が全体として低い傾向にあり、今回の対象例で特異的な傾向であるのか検討が必要である。

また、GHRH負荷試験とGHRP-2負荷試験を組み合わせ手行うことで、視床下部一下垂体GH分泌系の障害部位を推測する一助となることが示唆された。

E. 結論

小児におけるGHRP-2負荷試験のGHD診断における有用性について検討した。本試験の診断感度・特異度は従来の負荷試験と同等であり、副作用もみられず被検小児の負担も少ないことから、臨床的に有用であると思われる。また、カットオフ値は16ng/ml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

学会発表

Horikawa R, Naiki Y, Isojima T, Fujimoto Y, Soneda S, Ayabe T, Abe K, Tanaka T

Clinical usefulness of GH-releasing peptide (GHRP) test in children with short stature

The Third International Congress of the GRS and the IGF Society, Kobe, Nov. 11-15, 2006

図 1. Correlation of peak GH between GHRP2 and insulin tolerance test

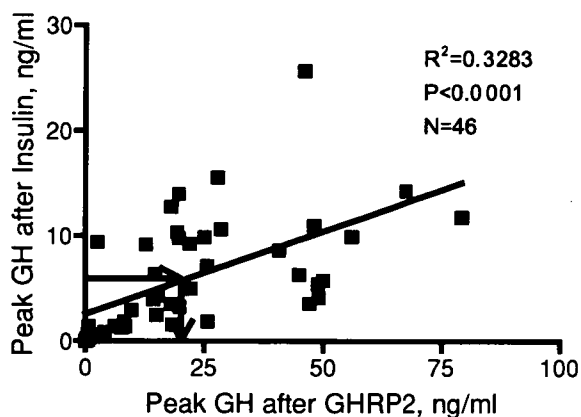


図 2 A. Sensitivity and Specificity for severe GHD

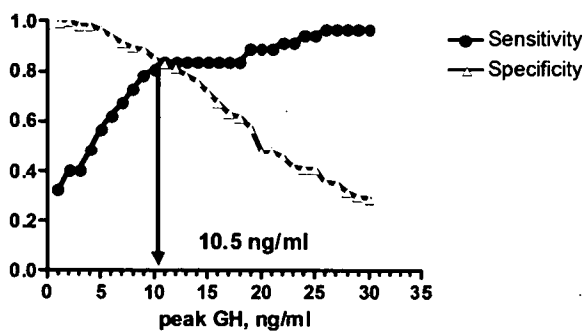


図 2 B. Sensitivity and specificity for severe and moderate GHD

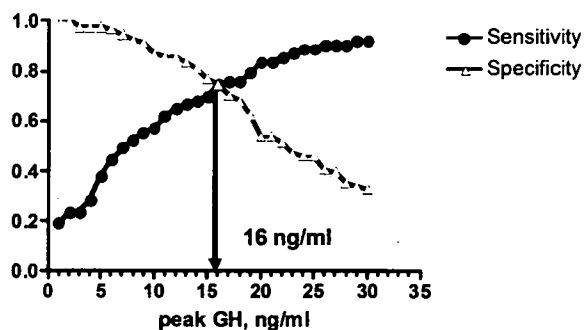


図 3 A. J-value and Efficiency for severe and moderate GHD

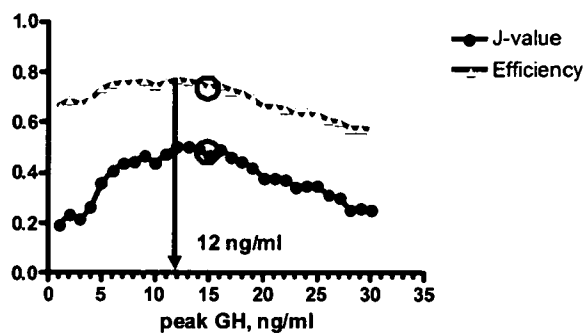
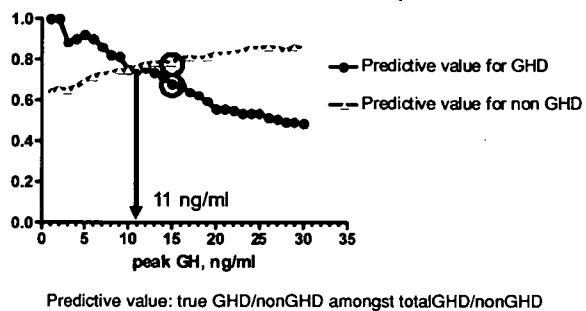


図 3 B. Predictive value for GHD



ラトケ嚢胞の治療成績と治療方針についての検討

分担研究者 寺本 明 日本医科大学脳神経外科主任教授

研究要旨：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。

A. 研究目的

昨年度まで、我々は下垂体偶発腫（pituitary incidentaloma）の自然歴につき詳細に検討してきた。また、それらの一環として2003年には当施設を含む多施設共同調査として下垂体偶発腫自然歴に関する調査報告が行われている（Eur J Endocrinol. 149; 123-7: 2003）。それによると手術群258例、および非手術群248例について検討されているが、その中でラトケ嚢胞の症例はそれぞれ41例（15.9%）、98例（39.5%）と下垂体腺腫に次いで多く、特に経過観察例の頻度が多かった。また経過観察例については腫瘍のサイズの変化についても検討されているが、これによると多くのラトケ嚢胞推定例は変化が無いか、あるいは縮小していたものの5.3%で増大する症例も認められた。

以上で示すように、下垂体偶発腫の自然歴につき検討する上で、ラトケ嚢胞の治療方針を検討することは重要である。そこで、今回ラトケ嚢胞において手術治療を行った症例に

注目し、これらの症例の治療成績および、治療方針につき検討することとした。

B. 研究方法

1995年6月より、当教室および関連施設で手術を施行した、下垂体部腫瘍は1138症例であり、内訳は下垂体腺腫988例（86.8%）、ラトケ嚢胞82例（7.2%）、頭蓋咽頭腫24例（2.1%）、その他44例であった（表1）。ラトケ嚢胞82例の内訳であるが男性28例、女性54例と女性に多く、年齢は14～80歳（平均48.6歳）であった。年齢分布を見ると男性例では40～59歳にピークがあるのに対し、女性例では60～79歳と若干高年齢層にピークが認められた（図1）。

術式は経蝶形骨手術が79例（96.3%）と大部分に選択された。その中で顕微鏡手術は31例（37.8%）、内視鏡単独手術は48例（58.5%）であった。また開頭術は3例（3.7%）のみであった。手術戦略として、嚢胞壁は部分切除のみとし、さらに内容液の吸引、および嚢胞内の洗浄を

充分に行った。

C. 研究結果

ラトケ嚢胞手術例82症例の初診時症候を表2に示す。これによると、視機能障害が51例（62.2%）と最も多く、次いで症候性の下垂体機能低下が24例（29.3%）に認められた。頭痛は15例（18.3%）に見られ、以下眼球運動障害3例（3.7%）、髄膜炎2例（2.4%）であった。また、これとは別に、トルコ鞍上部に進展し、視神経に接する下垂体偶発腫で、患者の希望にて手術を施行した症例が5例（6.1%）存在した（これらの症例の中には、術前の暫定診断が下垂体腺腫で手術を施行した症例も含まれている。）。

ラトケ嚢胞のMRI所見であるが、T1強調画像でlow intensityを呈するものが23例（28%）、iso intensityが23例（28%）、high intensityが36例（44%）とT1-highの症例が最も多かった。さらにT1 lowの症例は、全例T2強調画像でhigh intensityを示しており、T1 isoの症例についても、T2強調画像でhigh intensityを示す症例が多かった。一方、T1 highの症例に関しては、T2強調画像でlow intensityを呈するものが多く見られた（図2）。

ラトケ嚢胞内容液の術中所見であるが、白～黄白色調の粘液が最も多く、52例（63.4%）であった。これをMRI所見と対比するとMRIの信号強度は様々であり、明確な特徴は認められなかった。一方、無色透明な粘液は13例（15.9%）に見られ、これらの大部分はMRI所見でT1 low、T2 highを呈していた（表3）。

また、下垂体機能低下で発見された症例の特徴について、その他の群と比較検討した。これによると、平均年齢はそれぞれ47.5、49.1歳と差は認められなかった。また腫瘍の最大径の平均はそれぞれ20.1、19.7mmと大きな差はなかったが、性別を比較すると、機能低下

群で男性例が相対的に多い傾向があった（表4）。一方、下垂体機能低下で発見された症例について、内容液のMRI所見について検討した。これによると、T1強調画像でhigh intensityの症例が12例（50%）と最も多く、その中でもT2強調画像でlow intensityの症例が8例（33.3%）と大部分を占めた。

次いで、再発症例について検討した。嚢胞内容液の再貯留により、症候性となった症例は4例で、男性1例、女性3例であった。平均年齢は66.5歳と高く（全体の平均；48.6歳）、初回手術の術式は顕微鏡下の経蝶形骨手術が2例、内視鏡下の経蝶形骨手術が2例であった。ここで、比較的短期間に急速に増大した代表症例を提示する。

症例：69歳女性

主訴：視力視野障害

現病歴：2006年7月頃より視力低下を自覚した。頭部MRIを施行したところ下垂体腫瘍を指摘され、手術目的にて当科紹介となる。

既往歴：糖尿病、自己免疫性肝炎

入院時所見：矯正視力 右1.2、左0.7と左で低下していた。視野検査にて両耳側上1/4半盲を認めた。内分泌学的には汎下垂体機能低下の所見であった。

MRI所見：トルコ鞍内から鞍上部に進展する径13×15×21mmの腫瘤性病変を認めた。同部位はT1強調画像でlow intensity、T2強調画像でhigh intensityを呈しており、視神経を下方より圧排していた。正常下垂体前葉は前下方に薄く存在した（図4）。

経過：MRI所見よりラトケ嚢胞を強く疑った。視神経の減圧を目的として2006年8月、内視鏡下経蝶形骨手術を施行した。術中所見では、下垂体硬膜を切開すると白色調に変性した正常下垂体前葉が確認され、同部位を横切開す

ると無色透明な粘液が流出した。腫瘍被膜を一部摘出し、嚢胞内部を生理的食塩水で十分に洗浄し手術を終えた。

術後のMRIで、嚢胞は消失し、視力視野障害も改善した。2007年4月のMRIでも再発は認めなかったが、同年9月より再度視野障害が出現し、MRIを再検したところ嚢胞の再発が認められた(図5)。そのため再度手術を行った。術中所見は前回と同様であり、術後嚢胞は消失し、視野障害も改善した(図6)。現在嚴重に経過観察中である。

D. 考察

下垂体偶発腫の中でラトケ嚢胞は重要な位置を占める疾患である。本邦における全国調査において、経過観察例はそのほとんどがサイズの変化は無いが、あるいは縮小することが知られてきたが、まれに増大する症例(5.3%)もあり、注意が必要であった。今回は手術例の検討ではあるが、その中で再手術を必要とするものに、比較的高齢者が多いことが特徴的であった。特に嚢胞が完全に消失していたものが、わずか5ヶ月の経過で増大し、症候性となったケースも存在したことは注目に値すると思われる。したがって、無症候の経過観察例においても、特に高齢者については厳密なMRIによる経過観察が重要であると思われた。

一方、下垂体機能低下症例の特徴であるが、その性別に特徴が見られた。すなわち全体の症例群では女性が男性の約2倍であったのに対し、下垂体機能低下例では男女が同数であった。また、MRI所見上でもT1強調画像でhigh、T2強調画像でlowと、高蛋白濃度で粘調性の強い内容を有する症例に高頻度にそれが認められたことは特徴的である。一方、腫瘍サイズについては、両者の群に明確な差は認められ

なかった。下垂体機能低下は正常下垂体の炎症性変化に起因しているとも考えられており、今後これら内容液の性状と、病理学的所見の特徴につき詳細に検討する必要があると思われる。また、このようなMRI所見を呈するものについては、視機能障害などの神経症状が無くとも、下垂体機能温存の目的で手術適応となる可能性があると思われる。

E. 結論

手術を施行したラトケ嚢胞の臨床的特徴および治療成績について述べた。下垂体機能低下による症状で発見された症例は、比較的男性に多く、MRI所見上T1 high、T2 lowのcystが多かった。したがって、このようなケースに対しては、詳細な内分泌検査が必要である。また、再手術を要したケースは、比較的高齢者に多く、特に厳密な経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takei M, Suzuki M, Kajiya H, Ishii Y, Tahara S, Miyakoshi T, Egashira N, Takekoshi S, Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Immunohistochemical Detection of Somatostatin Receptor (SSTR) Subtypes 2A and 5 in Pituitary Adenoma from Acromegalic Patients: Good Correlation with Preoperative Response to Octreotide. *Endocr Pathol.* 2007 Nov.

Minematsu T, Egashira N, Kajiya H, Takei M, Takekoshi S, Itoh Y, Tsukamoto H, Itoh J, Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. PTTG is a secretory protein in human pituitary adenomas and in mouse

pituitary tumor cell lines. *Endocr Pathol.* 2007 Spring;18(1):8-15.

Yoshida D, Teramoto A. Enhancement of pituitary adenoma cell invasion and adhesion is mediated by discoidin domain receptor-1. *J Neurooncol.* 2007 Mar;82(1):29-40.

2. 学会発表

Teramoto A: Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery. 3rd Harbin International Neurosurgical Congress 2007.

Teramoto A: Contemporary management of pituitary adenomas. World Federation of Neurosurgical Societies, 13th Interim Meeting/ The 12th Asian-Australasian Congress of Neurosurgical Surgeons 2007.

寺本 明：脳神経外科治療—無切開から移植まで—「内視鏡下下垂体手術の進歩」第27回日本医学会総会 2007.

寺本 明：脳下垂体腫瘍の長期（5年以上）治療成績の検証。第66回社団法人日本脳神経外科学会総会 2007.

寺本 明：下垂体腫瘍診療の現状。日本下垂体研究会第22回学術集会 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1. 1995年6月以降、手術を施行した下垂体部腫瘍1138例の内訳

Pituitary adenoma	988 cases (86.8%)
Rathke's cleft cyst	82 cases (7.2%)
Craniopharyngioma	24 cases (2.1%)
Others	44 cases
(Arachnoid cyst, Germinoma, Meta., Chordoma, Meningioma, Cavernoma, Xanthogranuloma, Abscess, Pituitaryoma, Neuroblastoma, Hypophysitis)	

図1. ラトケ嚢胞82例の年齢分布

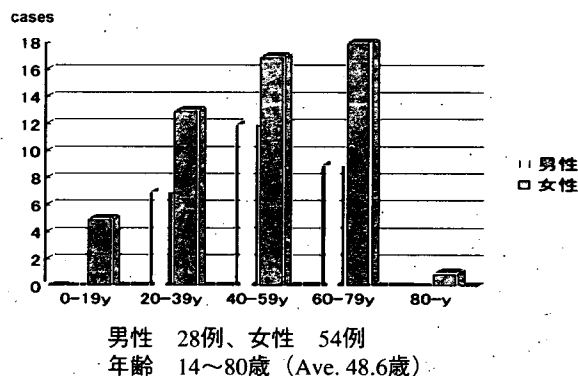


表2. ラトケ嚢胞手術例82症例の初診時症候

視機能障害	51例 (62.2%)
下垂体機能低下	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%)
偶発腫(患者の希望)	5例 (6.1%)

図2. ラトケ嚢胞のMRI所見

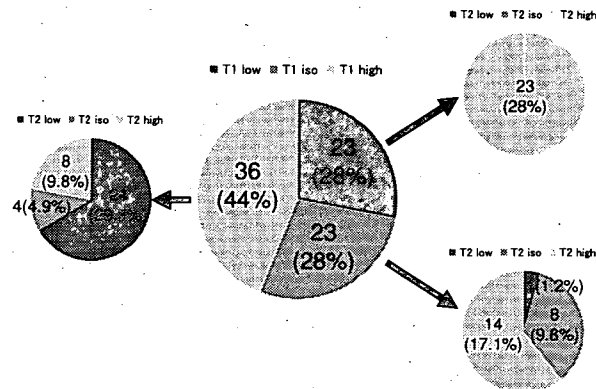


表3. ラトケ嚢胞内容液の所見

白～黄白色 粘液	52例(63.4%)	MRI所見は様々
無色透明 粘液	13例(15.9%)	T1 low, T2 high; 12例 T1 high, T2 high; 1例
その他	19例	

図4. 術前MRI所見



表4. 下垂体機能低下で発見された症例の特徴

	機能低下群 (n=24)	その他の群 (n=58)
年齢 (Ave.)	47.5y/o	49.1y/o
性別 (♂:♀)	12:12	16:42
腫瘍最大径(Ave.)	20.1mm	19.7mm

図3. 下垂体機能低下で発見されたラトケ嚢胞のMRI所見

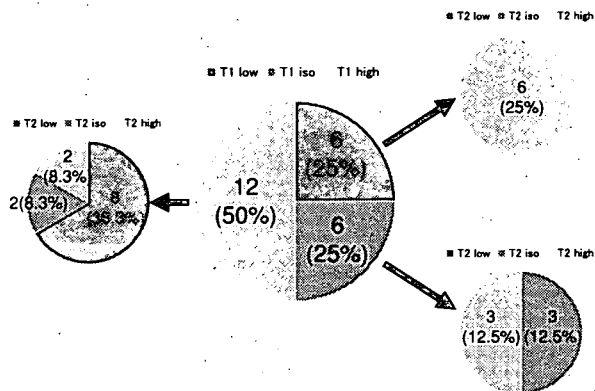


図5. 画像検査の推移

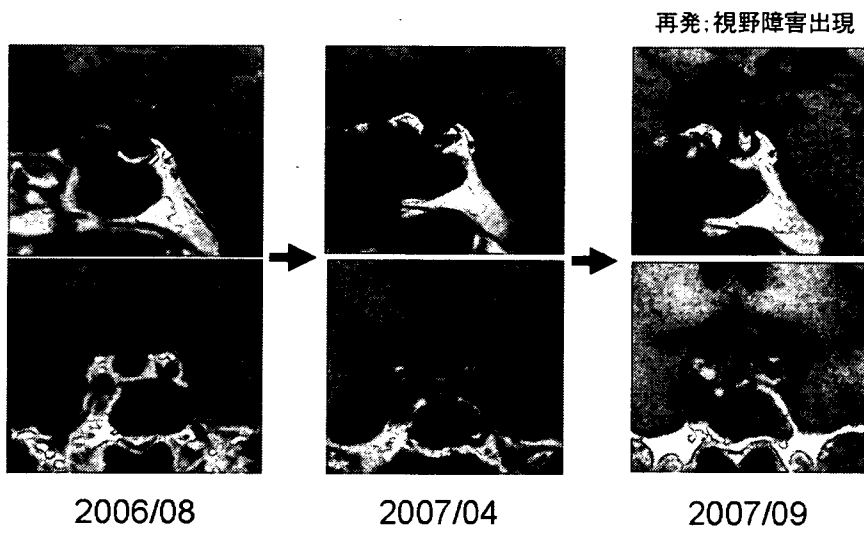
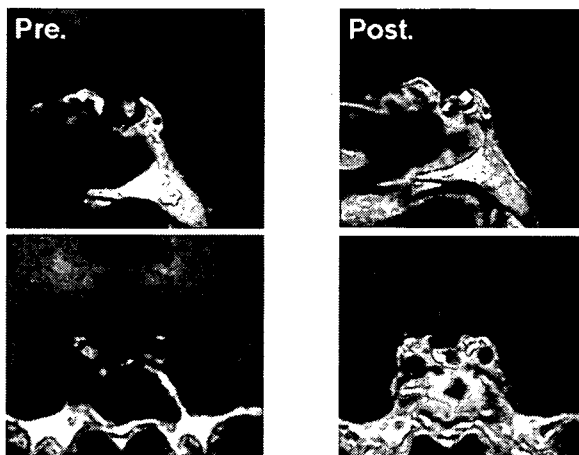


図6. 再手術前後のMRI所見



ACTH分泌能評価におけるGHRP-2負荷試験の有用性

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
研究協力者	西山 充	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科
	岩崎泰正	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科
	次田 誠	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科
	中山修一	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科
	岡崎瑞穂	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科
	谷口義典	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科
	品原正幸	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科
	田口崇文	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科

研究要旨：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欠損では低な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。

A. 研究目的

GH分泌刺激物質（GHS）のひとつであるGHRP-2は強力なGH分泌促進作用を有している。また一方でGHS受容体の刺激によりACTHの分泌促進が生ずることが知られている。今回我々はGHRP-2負荷試験がACTH分泌能評価としても有用か否かにつき検討した。

B. 研究方法

健常者 (n=9) および視床下部・下垂体機能低下症患者 (n=19) にGHRP-2 (100 μ g) を静注し、血中ACTH、CortisolおよびGHを経時的に測定した（負荷前および負荷後 15, 30, 45, 60分）。

患者群においてはCRH (100 μ g) + GHRH (100 μ g) 負荷も行い、上記同様の血中ホルモンを経時的に測定した（負荷前および負荷後 30, 60, 90分）。また患者群はCRHに対するACTH、Cortisolの反応性から (1)視床下部障害型 (n=4)、(2)下垂体障害型 (n=5)、(3)ACTH単独欠損症 (n=5)、(4)下垂体機能回復群 (n=5) の計4群に分けて検討した。下垂体機能回復群は過去に下垂体機能低下症があったものの、現在はACTH、Cortisolの基礎値が正常範囲に回復している患者を対象とした。対象者の背景を(表1)に示すが、平均年齢は健常者群の方が患者群と比較して若年であった。なお患者群のグルココルチコ