

【方法】

手術前後あるいは術前、術後のいずれかにおいて従来法GH負荷試験（ITTあるいはアルギニンテスト）とGHRPテストを行った。術前に行った検査は65回、術後の検査は延べ49回で合計113回であった。術後検査は手術後3ヵ月経過した時点で施行した。従来法は原則として心疾患を有する患者、65歳以上、あるいは副腎皮質機能低下を有する患者ではアルギニンテストを、それ以外の患者ではITTを行った。従来法とGHRPテストは4週間以内に施行し、同時にIGF-Iを測定した。ITTではregular insulin 1.0U/kgB.W. を静脈内投与した。採血時間は負荷前および負荷後30分毎に90分まで採血した。アルギニンテストではアルギニン30g/300mlを30分間で点滴静注した。採血時間は負荷前、負荷後30分毎に120分まで採血した。GHRPテストではGHRP 100 μ gを静脈内投与した。採血時間は負荷前、負荷後15分毎に60分まで採血した。GHの測定はEテスト「TOSOH」IIリコンビナント標準品（東ソーエイアイエイ）及びDPCイムライズGH（三菱化学ヤトロン）により測定した。IGF-Iの測定はソマトメジンC II バイエル（三菱化学ヤトロン）及びIGF-I（ソマトメジンC）IRMA第一（テイエフピー）を用いた。IGF-I値は測定患者の性別、年齢に基づいたSD scoreに換算した。

【判定基準】

ITT あるいはアルギニンテストでは負荷試験におけるGH頂値が6ng/ml以上を正常、3.0 ng/ml以上6.0ng/ml未満を成長ホルモン分泌予備能低下（以下subnormal）、1.8ng/ml以上3 ng/ml未満を中等症GHD（以下moderate GHD）、1.8ng/ml未満を重症GHD（以下sGHD）と定義した。GHRPテストにおいてはGH頂値が9.0 ng/ml未満をsGHDと定義した。

C. 研究結果

ITTはのべ70例に施行した。ITT施行症例の平均年齢は43 \pm 1.8歳（mean \pm SE）、アルギニンテスト施行症例は延べ43例で平均年齢は65 \pm 2.1歳（mean \pm SE）であった。

ITTにおけるsGHDは16例、mGHDは2例、subnormalは16例、normalは36例で各群におけるIGF-Iが-2SD以下の症例はsevere GHDで3例、mGHDは0例、subnormalで2例、normalで1例であった。アルギニンテストにおけるsGHDは28例、mGHDは4例、subnormalは7例、normalは4例で各群におけるIGF-Iが-2SD以下の症例はsevere GHDで10例、mGHDは1例、subnormalで2例、normalで0例であった（Table 1）。ITT施行群におけるITTのGH頂値は10.1 \pm 1.2、GHRP テストのGH頂値は30.4 \pm 4.0でアルギニンテスト施行群のアルギニンテストのGH頂値は2.71 \pm 0.74、GHRP テストのGH頂値は10.8 \pm 1.9であった。ITTにおけるsGHD群のIGF-I SD scoreは平均-1.26、アルギニンテストにおけるsGHD群のIGF-I SD scoreは平均-1.22で、両者に有意差はなかった。

従来法（ITTあるいはアルギニンテスト）のGH頂値とGHRPテストのGH頂値との相関は比較的良好であった（Fig.1）。

ITTあるいはアルギニンテストでsGHDと判定された44例中GHRPテストでもsGHD（GH頂値9.0ng/ml未満）と判定された症例が40例であったが、GH頂値が9ng/ml以上に反応した症例が4例存在した（Table 2）。4例ともアルギニンテストを施行した症例で年齢は50歳代1例、70歳代3例であった。原疾患は鞍結節部髄膜腫1例、非機能性下垂体腺腫3例であった。鞍結節部髄膜腫症例ではアルギニンテストではGH頂値が1.46ng/mlであったが、GHRPテストではGH頂値が35.45ng/mlとアルギニンテストと大きく解離していた。この症例ではIGF-I SD scoreは

-0.41であった。他の3例はGHRPテストではGH頂値が9~11ng/mlであった。逆にGHRPテストでsGHDと判定された48例中7例では、従来法のGH頂値が1.8ng/ml以上まで上昇した(Table 3)。年齢は51歳から74歳で、この7例中4例はITTを行った症例で3例はアルギニンテスト施行例であった。7例中5例はGHRPテストにおけるGH頂値が8~9 ng/mlであった。残る2例は5ng/ml以下と低値であった。IGF-I SD scoreは-1.35~0.1であった。

従来法GH負荷試験 (ITTあるいはアルギニンテスト) でsGHDと判定される症例におけるGHRPテストの感度は90.9%(40/44)であった。ITTでsGHDと判定される症例におけるGHRPテストの感度は100% (16/16)、アルギニンテストにてsGHDと判定される症例におけるGHRP testの感度は85.7%(24/28)であった(Table 4)。

従来法でsGHDの診断基準におけるGHRPテストの特異度は88.4% (61/69)であった。ITTでのsGHDの診断基準におけるGHRPテストの特異度は92.6% (50/54)、アルギニンテストでのsGHDの診断基準におけるGHRPテストの特異度は73.3% (11/15)であった(Table 4)。

従来法におけるGH分泌正常例 (GH頂値が6.0ng/ml以上)、非正常例 (GH頂値が6.0ng/ml未満) を区別するGHRPテストにおけるカットオフポイントは感度、特異度曲線から18.3 ng/mlと求めることが出来た(Fig.2)。

D. 考察

成長ホルモンの分泌能は基礎値のみで評価出来ず、負荷試験が必須である。従来、インシュリン低血糖負荷試験、アルギニン負荷試験、L-DOPA負荷試験、グルカゴン負荷試験、クロニジン負荷試験、などが行われてきた。これらのうち特に成人では再現性のよいITTがよく

用いられる。インシュリン低血糖負荷試験では低血糖刺激により視床下部を介して下垂体が刺激され、GHが分泌される。このため、視床下部一下垂体系の機能不全の診断にも有効である。しかしながら、低血糖負荷試験は心疾患を有する患者やてんかんを有する患者、高齢者では禁忌である。ITTにかわる負荷試験としてアルギニン負荷試験やグルカゴン負荷試験がよく用いられる。これらのGH刺激機序も視床下部刺激作用である。グルカゴン負荷試験は成人では小児ほど有用ではない。最近ではGHRH+アルギニン負荷試験が推奨されているが、GHRHが下垂体に直接作用するため特に視床下部性のGHD患者において検査上正常反応と診断される可能性がある。

本研究においては心疾患を有する患者および65歳以上の患者では基本的にアルギニン単独負荷試験を施行した。アルギニン単独負荷試験の場合、GH刺激が弱く、ITTと比較してGH頂値が低くなる可能性が指摘されている。本研究ではITT施行群における重症GHD患者とアルギニンテスト施行群における重症GHD患者のIGF-I SD scoreに差がなかったことからアルギニンテストによる重症GHDの判定は可能であると考えられる。

アルギニンテスト群で重症GHDが多いのはITT施行群より患者群が高齢であるためと考えられる。また、ITT群では微小腺腫が多く含まれており、逆にアルギニンテスト群では、腫瘍径の大きい非機能性下垂体腺腫例の割合が高いことも原因としてあげられる。

GHRPテストはGHRP-2を用いたGH分泌刺激試験である。GHRP-2は下垂体前葉への直接刺激とともに視床下部の内因性GHRH分泌を促進することによりGH分泌を刺激する。これにより強力なGH分泌刺激を有し、安全性、再現性にも優れている。GHRPテストは通常

GHRP-2を100 μ g投与し行われる。血中GHは負荷後15分から30分の間に頂値となる。健常者では30分前後、GH分泌不全の患者では15分前後に頂値がくることが多い。健常人における頂値にはばらつきがあり特に年齢により頂値が異なる。千原らの報告によれば、GHRP-2を用いた負荷試験において40歳未満と比較すれば40歳以上の群でGH頂値が低下していたと報告している。

本研究では従来法とGHRPテストにおけるGH頂値を比較したところ従来法とGHRPテストとのGH頂値の間には比較的良好な相関関係を認めた。

一方、従来法で重症GHDと診断されたにもかかわらずGHRPテストでは9ng/ml以上の反応性を認めた症例が4例存在した。このうち、1例は鞍結節部髄膜腫の治療前で、従来法のアルギニンテストにてGH頂値は1.46ng/ml、治療後のGH頂値は3.63 ng/mlと改善していたが、GHRPテストでは治療前のGH頂値が35.45 ng/ml、治療後のGH頂値は8.71 ng/mlとむしろ低下していた。このような解離例が存在する原因はITT、アルギニンテストが視床下部刺激テストであるのに対し、GHRPテストは視床下部、下垂体双方を刺激する試験であるからかもしれない。

GHRPテストにおける、重症GHD診断のためのカットオフ値は、リコンビナント標準品による測定法で9ng/mlとされているが、本研究ではGHRPテストで9ng/ml以下を示しながら従来法では1.8ng/ml以上を示した症例が7例存在した。ただし、この7例中5例はGHRPテストによるGH頂値が8.0ng/ml以上であるため、再検査を行えば9ng/ml以上を示す可能性は残される。しかしながら、従来法でGH頂値が5.3ng/mlであった症例でGHRPでのGH頂値が8.81ng/mlであった症例や従来法でGH頂値が

2.30、2.77ng/mlを示す症例でGHRPテストでのGH頂値が3.30、4.85ng/mlであった症例のように大きな乖離を示す症例も認められる。この乖離の原因については不明であるが、これらの症例は従来法では軽症から中等症のGHDと診断される症例であり、このような軽症、中等症のGHDのカットオフ値を求めるにはさらに症例の蓄積が必要と思われる。

GH分泌能正常例と非正常例とのカットオフ値について検討すると、感度、特異度曲線からは従来法のカットオフ値である6ng/mlに相当する値はGHRPテストでは18ng/ml程度と考えられる。しかしながら、非正常例と正常例とのGHRPテストによるGH頂値にオーバーラップがかなり認められるため、18ng/mlをカットオフ値とした場合の感度、特異度はともに85%前後とやや低いものになる。

GHRPテストは短時間で検査可能であること、副作用の点でも重篤なものはほとんどなく安全性も高いこと、再現性も良好であることからITTにとってかわりうるGH分泌能評価検査と考えられる。しかしながら、その作用機序が視床下部および下垂体刺激によることから視床下部障害性のGHDの評価の問題もあり、GHRP-2のみでGH分泌能を評価するには様々な疾患を対象とした検査データの蓄積が必要である。

E. 結論

従来法GH負荷試験（ITTあるいはアルギニンテスト）とGHRPテストの結果は良く相関し、GHRPテストは再現性、安全性でも優れ重症GHDの診断に有用である。しかしながら、GHRPテストの結果が従来法の結果と乖離する症例が、特に中等症、軽症GHDに多く認められる。GHRPテストによる軽症GHDの診断基準や、正常例と非正常例を区別するための基

準を定めるためにはさらなる症例の蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. 有田和徳、湯之上俊二、富永 篤、栗栖 薫: 先端巨大症 -疫学・病態・診断-.脳神経外科ジャーナル 16: 678-684, 2007
 2. 有田和徳、平野宏文、湯之上俊二、栗栖 薫、富永 篤、迫口哲彦、杉山一彦: 傍トルコ鞍部悪性腫瘍の経験. 日本内分泌学会雑誌 83(suppl.):129-131, 2007
 3. 富永 篤、栗栖 薫、有田和徳、江口国輝、飯田幸治、迫口哲彦: 鞍底開放ドレナージにより体位依存性の視機能悪化を来したラトケ嚢胞の1例. ホルモンと臨床 56(suppl.): 59-63, 2007
 4. 栗栖薫、富永篤、迫口哲彦、江口国輝: Management avoidance of surgical complication in transsphenoidal surgery. 脳腫瘍の外科: 97-108, 2007
2. 学会発表
 1. 有田和徳: モーニングセミナー “下垂体腺腫治療のスタンダード” 間脳下垂体腫瘍における内分泌管理. 第27回日本脳神経外科コンgres、2007
 2. Arita K, Yunoue S, Hirano H, Sakoguchi T, Tominaga A, Sugiyama K, Kurisu K: Growth hormone secretory function in acromegalic patients cured by surgery. 2007年米国脳神経外科コンgres、2007
 3. 有田和徳: 下垂体腺腫の長期治療成績の検証: 先端巨大症患者の生命予後 -平均10年以上の

悉皆追跡調査からわかったこと-. 第66回日本脳神経外科学会総会、2007

4. 富永 篤、有田和徳、栗栖 薫、杉山一彦、江口国輝、迫口哲彦、魚住 徹: 10年以上追跡した非機能性下垂体腺腫の再増大例の検討. 第17回日本間脳下垂体腫瘍学会、2007
5. 富永 篤、栗栖 薫、有田和徳、迫口哲彦、江口国輝、飯田幸治: 鞍上部限局型嚢胞性下垂体病変の病態. 第17回臨床内分泌update、2007
6. 富永 篤、有田和徳、栗栖 薫、江口国輝、湯之上俊二、迫口哲彦: MRI所見にてKnosp grade3,4の進展を示すGH産生腺腫の治療. 第80回日本日本内分泌学会総会、2007

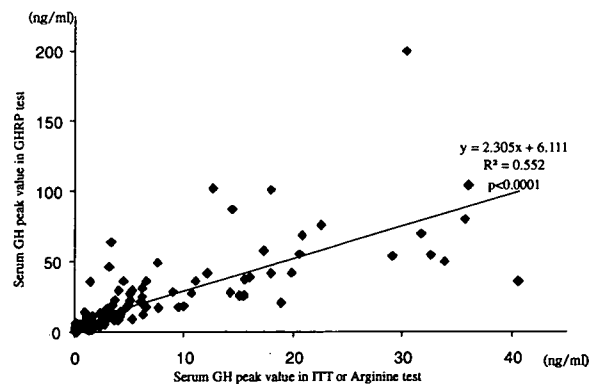
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 各負荷試験におけるGH頂値とIGF-1値

	ITT (n=70)				Arginine test (n=43)			
	n	GH peak		IGF-1 score	n	GH peak		IGF-1 score
		ITT	GHRP			Arginine	GHRP	
Normal	36	17.4 ± 1.63	49.0 ± 6.08	-0.07 ± 0.21	4	14.3 ± 5.42	32.2 ± 7.42	0.65 ± 0.50
subnormal	16	4.21 ± 0.20	19.3 ± 3.45	0.21 ± 0.34	7	3.66 ± 0.16	20.5 ± 5.65	-0.45 ± 0.63
mGHD	2	2.62 ± 0.15	6.50 ± 1.65	0.00 ± 0.10	4	2.38 ± 0.23	6.50 ± 1.65	-0.95 ± 1.58
sGHD	16	0.73 ± 0.15	2.63 ± 0.62	-1.26 ± 0.33	28	0.87 ± 0.10	5.54 ± 1.25	-1.22 ± 0.30

Figure.1



ITT, Arginine テストにおけるGH頂値とGHRPテストにおけるGH頂値の関係

Table 2 従来法で重症GHDと診断されGHRPテストでは重症GHDと診断されなかった症例

	Age	Sex	Diag.	test	Peak GH (ng/ml)	Peak GH (GHRP)	IGF-I (ng/ml)	SD score	BMI
Case 1	74	F	TS m.	Arg.t	1.46	35.45	81.9	-0.41	24.5
Case 2	58	M	NFPA	Arg.t	0.96	13.8	89.7	-1.57	24.5
Case 3	73	F	NFPA	Arg.t	1.64	11.06	14.5	-3.71	23.1
Case 4	71	F	NFPA	Arg.t	1.22	9.96	141.1	1.04	23.9

TSm: Tuberculum sellae meningioma
NFPA: Non-functioning pituitary adenoma
Arg.t: Arginine test

Table 3 従来法では中等症あるいは軽症GHDと診断され、GHRPテストでは重症GHDと診断された症例

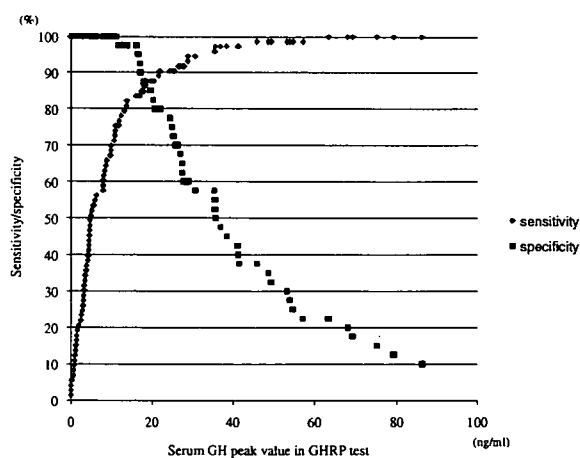
	Age	Sex	Diag.	test	Peak GH (ng/ml)	Peak GH (GHRP)	IGF-I (ng/ml)	SD score	BMI
Case 5	54	M	RCC	ITT	5.3	8.81	134.7	-0.5	27.7
Case 6	64	M	PRL	ITT	4.04	8.04	87.7	-1.35	28.0
Case 7	61	M	NFPA	Arg.t	3.68	8.02	95.8	-1.29	20.2
Case 8	74	F	TS m.	Arg.t	3.63	8.71	87.8	-0.21	25.0
Case 9	64	M	NFPA	ITT	2.77	4.85	147.2	0.1	29.5
Case 10	60	F	NFPA	ITT	2.47	8.15	122	-0.09	-
Case 11	51	F	Cranio	Arg.t	2.30	3.30	-	-	-

RCC: Rathke's cleft cyst
NFPA: Non-functioning pituitary adenoma
TS m: Tuberculum sellae meningioma
PRL: Prolactinoma
Cranio: Craniopharyngioma
Arg.t: Arginine test
ITT: Insulin Tolerance test

Table 4 重症GHD判定基準におけるGHRPテストの感度と特異度

	sensitivity		specificity	
total	90.9%	(40/44)	88.4%	(61/69)
ITT	100%	(16/16)	92.6%	(50/54)
Arginine test	85.7%	(24/28)	73.3%	(11/15)

Fig.2



従来法の正常例判定基準に対するGHRPテストの感度、特異度曲線

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

分担研究者 清水 力 北海道大学病院検査・輸血部 講師
研究協力者 梅津 正明 北海道大学病院第二内科
吉田 昌弘 北海道大学病院第二内科

研究要旨：2004年に本邦において保険収載されたオクトレオチドLARは、約60%の患者でIGF-1の正常化が期待される治療効果の高い先端巨大症患者治療薬である。一方、高薬価であるがゆえ患者の経済的状況から本剤が導入できない症例も存在する。本剤は添付文書上4週に一度の筋肉内注射が推奨されているが、最近、欧米より個々の患者で投与間隔の延長が可能との報告がなされており、投与間隔が延長されても疾患コントロールに支障をきたさないとすれば、経済的負担および通院頻度の減少といった患者にとってのメリットに加え、医療経済的にも利点となる。今回我々は、1年以上の期間にわたり同量のオクトレオチドLARにて治療を行っている先端巨大症患者18例に対し、本剤の投与間隔延長による成長ホルモン、IGF-1および耐糖能の変化を検討した。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、4週間隔投与時IGF-1が基準範囲内にある10症例では全例6週間隔投与でもIGF-1は基準範囲内であり、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た。その機序としては、インスリン分泌能の改善が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。

A. 研究目的

先端巨大症治療薬オクトレオチドLARは約60%の症例でIGF-1の正常化が期待される有効性の高い薬剤であるが、高薬価であるため経済的理由により使用できない症例が存在する。近年、欧米より、症例によっては本剤の投与間隔を延長してもその有効度は変わらないとする報告がなされており、投与間隔を延長しても十分な薬効が得られるならば、経済的負担および通院頻度の減少などの患者にとってのメリットに加え、医療経済的にも利点となる。今回の研究は、現行4週毎の投与間隔を延長することによるオクトレオチドLARの有効性を検討することが目的である。

B. 研究方法

【対象】北海道大学病院第二内科に通院中の先端巨大症患者で、オクトレオチドLARによる治療を受けており、かつ、その投与量が1年以上にわたり不変であった18例である。

【方法】患者より本研究への参加の同意を得た後、投与間隔を6週間、ついで8週間に延長した。6週毎から8週毎への投与間隔延長は6週間隔で投与した際の少なくとも3回のIGF-1値を評価の上行った。受診毎にGH、IGF-1、FPG、IRI、HbA1c、生化学検査を施行し、GH、IGF-1、HbA1c、HOMA- β 、HOMA-Rを4週毎に投与した場合と比較・検討した。一部の症例に関して、8週間隔投与時に75gOGTTを施行し、4週間隔投与時の場合と

GH底値を比較した。なお、GH、IGF-1、HbA1cについては各投与間隔にて少なくとも3回の受診時の平均で評価した。

C. 研究結果

【GHおよびIGF-1】患者背景および投与間隔延長後のGHならびにIGF-1 SDスコアを表に示す。ランダムGHの3回の平均値は、8週間隔投与により4週毎および6週毎に比較し、有意な上昇を認めしたが（ 3.02 ± 0.79 vs 2.08 ± 0.46 ng/mL、vs 4週 $p < 0.02$ 、vs 2.15 ± 0.51 ng/mL、vs 6週 $p < 0.05$ ）、4週間隔投与時と6週間隔投与時との間には有意な変化は認めなかった。一方、IGF-1に関しては6週毎、8週毎と投与間隔を延長するに従い、上昇する傾向を認めしたが、4週間隔投与時を100として比較検討すると統計学的には有意ではなかった（ 100 vs 102.2 ± 3.1 vs 115.7 ± 7.8 、4週 vs 6週 vs 8週）。また、IGF-1が4週間隔投与時に基準範囲内であった10例のうち6週間隔投与では全例が基準範囲内にとどまり、8週間隔投与では2例が基準値上限を上回った。18例中12例で75gOGTTを施行した。各症例のGH底値を図1に示す。4週間隔投与時と8週間隔投与時で75gOGTTにおけるGH底値の変化を比較したところ、4週間隔投与時にGH底値が1ng/mL未満であった8例中2例が8週間隔投与により1ng/mLを上回った。

【耐糖能】各投与間隔時の平均HbA1cは、4週間隔時 6.2 ± 0.3 %、6週間隔時 6.0 ± 0.2 %、8週間隔時 5.8 ± 0.2 %と投与間隔を延長することにより有意に改善をみた（4週 vs 8週; $p < 0.01$ 、6週 vs 8週; $p < 0.02$ 、図2）。また、各投与間隔時のHOMA- β およびHOMA-Rを検討したところ4週間隔投与時に比べ、両者とも上昇する傾向にあったが有意差は認めなかった（図3）。

D. 考察

2004年にわが国で承認されたオクトレオチドLARは先端巨大症治療においてIGF-1正常化率が約60%に達する薬剤であり、治療戦略上重要な薬剤である。投与方法も月1度の筋肉内注射でよいことから、従来用いられていたオクトレオチド皮下注が1日2~3回の自己注射を要したことに比べ、利便性も格段に向上した。しかしながら、高薬価（オクトレオチド20mg製剤；231,078円）であることから、治療上有効性は確認されているものの患者の経済的負担面からその使用が制限される場合が実地診療上見受けられる。Turnerら（*Clin Endocrinol* 61:224-231, 2004）は、22人の先端巨大症患者を対象にオクトレオチドLAR投与間隔延長を試み、5人で6週間隔、6人で8週間隔、5人で10週間隔以上の投与期間でGHを5mIU/Lに維持できたと報告し、オクトレオチドLARが十分な薬効を保ちつつ投与間隔を延長できる可能性を示唆した。また、ごく最近になり、Ronchiら（*Eur J Endocrinol* 158:19-25, 2008）は徐放性ソマトスタチンアナログ製剤にて加療中のGHおよびIGF-1が正常化している27人の先端巨大症患者を対象に同剤投与を中止したところ、3~4ヶ月後の評価で12人が検査所見の悪化を認めなかったと報告している。さらに、6ヶ月後の評価が可能であった10人中9人は生化学的指標の悪化を認めず、5人は少なくとも18ヶ月以上IGF-1正常化を維持しており、オクトレオチドLARの投与中止の可能性をも示唆させている。

今回の検討においても、オクトレオチドLARの投与間隔延長により、全体としてGH/IGF-1ともに上昇を認めるものの、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を示唆する結果を得た。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およびインスリン抵抗性悪化を凌駕したためと推測された。

今後は、さらに症例数を増やし検討するとともに、さらなる投与間隔延長の可能性および投与間隔延長可能例における臨床的特徴の探索を行う必要があると考えられた。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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* 2007 30:65-9.

Masuda H, Atsumi T, Fujisaku A, Shimizu C, Yoshioka N, Koike T. Acute onset of type 1 diabetes accompanied by acute hepatitis C: The potential role of proinflammatory cytokine in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 75:357-361

Shigemura M, Moriyama T, Shibuya H, Obara M, Endo T, Hashino S, Yokouchi H, Asaka M, Shimizu C, Chiba H, Nishimura M. Multiple myeloma associated with sialyl salivary-type amylase. *Clin Chim Acta.* 2007 376:121-5.

Chida D, Nakagawa S, Nagai S, Sagara H, Katsumata H, Imaki T, Suzuki H, Mitani F, Ogishima T, Shimizu C, Kotaki H, Kakuta S, Sudo K, Koike T, Kubo M and Iwakura Y. Melanocortin receptor 2 is required for adrenal gland development, steroidogenesis and neonatal gluconeogenesis. *PNAS* 2007 104:18205-18210

清水 力：内分泌疾患と耐糖能異常、第41回糖尿病学の進歩、糖尿病の療養指導2007療養指導士を育てるために、196-200(2007)、診断と治療社、東京

石井伸明、野村三起夫、斉藤久泰、清水 力、梅津正明、谷口 聡、岩崎喜信：Cushing病の寛解・再発要因についての検討、日本内分泌学会雑誌、83(suppl)：59-63(2007)

2. 学会発表

クッシング病の寛解・再発要因についての検討。石井伸明、清水 力、梅津正明、谷口 聡、岩崎喜信。第17回日本間脳下垂体腫瘍学会シンポジウム、山形、平成19年2月23日～24日

当科における先端巨大症薬物療法の現況。清水 力、吉岡成人、小池隆夫、久保光正、千葉仁志。第17回日本間脳下垂体腫瘍学会シンポジウム、山形、平成19年2月23日～24日

新規ウサギHydroxysteroid Sulfotransferaseのクローニング。清水 力、千葉仁志、田原たづ。

第16回日本臨床化学会北海道支部総会、札幌、平成19年2月17日

下垂体ホルモン分泌不全症の臨床的解析。

清水 力、梅津正明、谷口 聡、竹内 淳、吉岡成人、小池隆夫、久保光正、千葉仁志。

第80回日本内分泌学会学術総会、東京、平成19年6月14日～16日

先端巨大症患者に対するオクトレオチド徐放性製剤の糖代謝への影響。吉田昌弘、梅津正明、中垣 彩、澤田 享、中垣 整、鴨島ひかる、竹内 淳、飛驒陽子、近藤琢磨、三好秀明、渥美敏也、吉岡成人、小池隆夫、澤村 豊、清水 力。第7回日本内分泌学会北海道地方会、札幌、平成19年10月20日

マウス硫酸基転移酵素-SULT2B1b-のプロモーター解析。清水 力、梅津正明、千葉仁志、松野一彦。第54回日本臨床検査医学会学術集会、大阪、平成19年11月22日～25日

LC/ESI-MS²によるクッシング病患者尿中テトラヒドロコルチコステロイド・グルクロニドの測定。長谷川真紀、三田村邦子、清水 力、池川繁男。第54回日本臨床検査医学会学術集会、大阪、平成19年11月22日～25日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表. 患者背景とGH・IGF-1の変化

患者	性別	年齢	治療			LAR投与量 (mg)	GH (ng/mL)			IGF-1 (SD score)		
			TSS	Rx	DA		4W	6W	8W	4W	6W	8W
1	F	39	○	—	CAB	10	2.01	3.19	5.63	0.09	1.00	3.01
2	F	47	—	—	—	10	1.25	1.05	1.92	1.02	1.50	2.74
3	F	68	—	—	CAB	20	1.34	0.91	—	-0.58	-0.24	—
4	F	72	○	—	—	20	3.77	2.23	4.03	2.67	2.93	1.68
5	M	43	○	—	CAB	20	0.75	1.10	1.21	1.57	1.28	1.69
6	M	52	○	○	—	20	0.41	0.14	0.18	0.64	0.34	1.39
7	M	58	○	○	CAB	20	0.81	0.71	1.06	1.51	1.29	0.13
8	M	64	○	—	—	20	8.27	9.42	11.13	2.31	2.69	4.00
9	M	71	○	—	—	20	3.43	3.61	4.55	0.24	0.46	1.40
10	F	35	○	—	BCP	30	4.06	2.68	—	0.95	1.26	—
11	F	61	○	—	—	30	0.59	0.69	—	1.10	1.13	—
12	M	31	○	—	TER	30	2.18	2.15	1.46	1.30	0.65	1.01
13	F	61	○	—	CAB	40	1.62	1.94	1.90	3.98	3.86	4.01
14	F	64	○	—	CAB	40	1.13	1.79	1.30	2.17	3.37	2.90
15	F	64	—	—	—	40	0.65	0.67	1.00	4.23	4.40	4.55
16	M	50	○	—	CAB	40	0.71	0.89	—	3.36	2.44	—
17	M	51	○	○	CAB	40	3.74	4.54	5.89	4.33	4.01	4.50
18	M	63	○	—	CAB	40	0.90	1.16	1.04	3.73	2.91	3.56

TSS: transphenoidal surgery, Rx: irradiation, DA: dopamine agonist, CAB: cabergoline
BCP: bromocriptine, TER: tergidine

図1. 75gOGTTにおけるGH底値の変化

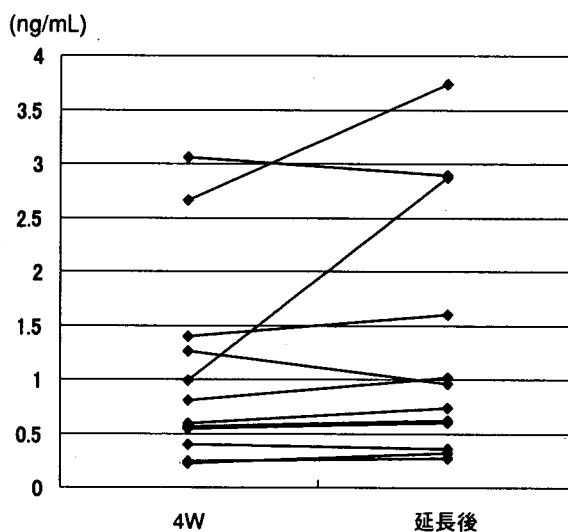


図2. HbA1cの変化

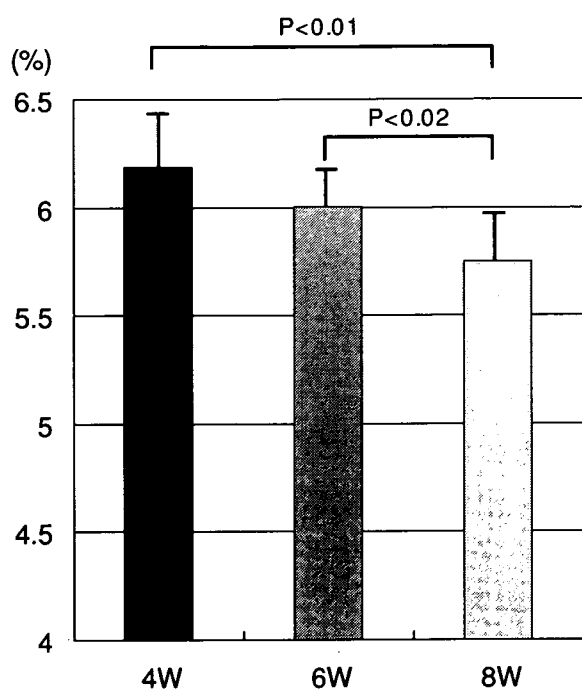
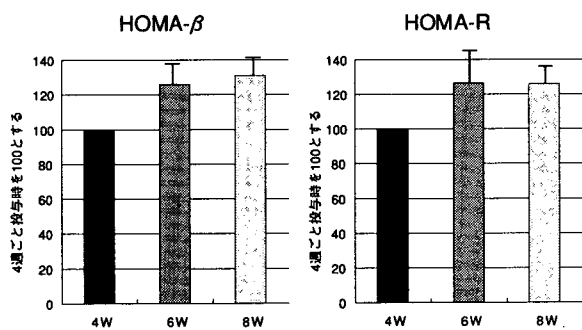


図3. HOMA-βおよびHOMA-Rの変化



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）

分担研究者 菅原 明 東北大学大学院 先端再生生命科学
伊藤 貞嘉 東北大学大学院 腎・高血圧・内分泌学

研究要旨：我々は平成16年度の本会議において、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を報告した。さらに、平成18年度の本会議においては、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。今回我々は、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。

A. 研究目的

我々は平成16年度の本会議において、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・クッシング症候群患者170名の診断および治療に関する解析を行い報告した¹⁾。さらに、平成18年度の本会議においては、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²⁾。しかしながら、これら症例の治療経過および長期予後に関しては、未だ不明の点が多い。

今回我々は、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。

B. 研究結果および考察

1958年から2000年までの43年間に東北大学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170名中で、ID・外来カルテの確認は118名で可能であった。表1に症例の内訳を示す。クッシング症候群と診断された症例は57例で、うち副腎癌が9例、AIMAHが1例、異所性ACTH症候群が2例（うち肺小細胞癌が1例、胸腺腫が1例）認められた。一方、クッシング病と診断された症例は61例で、うち下垂体癌が1例、cyclicクッシング病疑いが1例、異所性ACTH症候群疑いが2例認められた。クッシング病61例の受診年代別の内訳は、**1960～70年代が3例、1980年代が28例、1990年代および2000年が30例**であった。以下に各年代別に症例の特徴を示す。

1960～70年代のクッシング病3症例：3例とも、昭和30～40年代にかけて副腎垂全摘および下垂体照射を施行されている。うち1例は1982年にクッシング病が再発したためにHardy手術を施行され、その結果内分泌学的に寛解した。デキサメサゾン補充が開始された後、1994年以降は近医の内分泌専門医でフォローアップ

された（死亡が確認）。他2例は、1980年前後から副腎皮質機能低下症状が強くなり、デキサメサゾン補充が開始された。うち1例は1982年以降来院を自己中断したため、現状は不明である。もう1例は、1990年以降は地域中核病院にてフォローアップされた。

1980年代のクッシング病28症例（表2）：28例中、26例でHardy手術が施行された。26例中13例は手術のみで内分泌学的寛解を得られた。うち8例は現時点でステロイド補充から完全に離脱しているものの、3例は現時点でもステロイド補充中（デキサメサゾン0.5錠連日内服2例、0.5錠隔日内服1例）であり、2例はステロイド補充中に転院したため現在の補充量は不明である。残りの13例は手術のみでは寛解を得られなかったため、追加療法が行われた。γナイフを施行した2症例中、1例はACTH・コルチゾール（F）の正常化が認められたものの、他1例は汎下垂体機能低下症を来たしたため、現在トリアムシノロン・甲状腺ホルモンの補充および男性不妊治療を施行中である。下垂体照射を施行した3症例中、1例はミトタンの短期投与後にACTH・Fがほぼ正常化した。他1例は、ミトタン投与および右副腎全摘・左副腎垂全摘が施行された後に、トリアムシノロン補充が開始された。もう1例は下垂体癌症例であるが、ミトタンを術後約3年間服用した後、来院不定期（1984年以降）にて現状は不明である。薬物療法を主に施行したのは5症例であった。ミトタンを単独投与した2症例中、1例は現在も1g内服下にてACTH・Fがほぼコントロールされている。他1例は術後4年間で内服した後、来院不定期（1988年以降）にて現状は不明である。プロモクリプチンを単独投与した1例は、Hardy手術後2年目に多発性腺癌（ランゲルハンス島腫瘍）が発見されたために異所性ACTH

症候群も疑われたが、消化器外科にての手術施行前に呼吸不全にて死亡された（1989年）。シプロヘプタジンを単独投与した1例は、ACTH・Fがほぼ正常化した。他1例は1978年に下垂体照射およびレセルピン投与にて寛解した症例の再発例であるが、ミトタンとプロモクリプチンの併用が行われた後、現在はデキサメサゾン補充中である。術後再手術は3症例にて施行された。うち1例は、1981年のHardy手術後にミトタン投与にて経過観察していたところ、MR上下垂体腫瘍が明らかとなったため、1990年に再度Hardy手術を施行された（現在デキサメサゾン0.5錠補充中）。他1例は巨大腺腫にて、1989年のHardy手術後に開頭手術および照射が施行された。現在、ACTH・Fはほぼ正常化しているが、甲状腺ホルモンの補充が行われている。もう1例は、1984年のHardy手術後に右副腎全摘・左副腎4/5摘出を施行され、現在もミトタン0.5gを内服中である。手術未施行症例は2例であった。うち1例は、うつ状態が著明にてミトタン投与を開始したが、1983年以降来院を自己中断したため以後の経過は不明である。もう1例は、外来時の1mgデキサメサゾン抑制試験（1980年）にて抑制不十分だったものの、入院時の同試験にて抑制十分であったため、cyclicクッシング病疑いとして当科外来にて経過観察を行った。

1990年代および2000年のクッシング病30症例（表3）：30例中、26例でHardy手術が施行された。26例中12例は手術のみで内分泌学的寛解を得られた。12例中8例はステロイド補充から完全に離脱したものの、うち1例はステロイド減量中に下垂体炎を発症した。また、2例でステロイド離脱後の再発が認められたが、うち1例はステロイド離脱後3年目（2006年）に初発部位とは異なる場所（海綿静脈洞内）

に腫瘍が再発し（現在メチラポン内服中）、他1例はステロイド離脱後5年目（2001年）に視神経近傍に腫瘍再発が認められた（部分的に γ ナイフが困難にて下垂体照射を施行）。さらにもう1例においては、内分泌学的寛解が得られたものの残存腫瘍が認められたため、ステロイド離脱後に γ ナイフが施行された。12例中3例は現時点でもステロイド補充中（デキサメサゾン1錠連日内服1例、0.5錠連日内服1例、0.5錠週5日内服1例）であり、1例はステロイド補充中に転院したため現在の補充量は不明である。手術のみでは寛解が得られなかった残りの14例中8例で γ ナイフが施行されたが、うち5例で内分泌学的にはほぼ寛解（うち2例で甲状腺ホルモン補充中、3例で一時的にプロモクリプチン併用、1例でメチラポン併用中）が認められたが、1例（Hardy手術前の1987年に右副腎全摘・左副腎全摘施行）で汎下垂体機能低下症が認められた（現在、デキサメサゾン0.75錠と甲状腺ホルモン補充中）。1例は γ ナイフ（1997年）施行後も改善せず、薬物療法（メチラポン、ミトタン、シプロヘプタジン、オクトレオチド）を追加したが、2000年以降来院を自己中断したため、現状は不明である。また、1例は1994年の γ ナイフ施行後来院せず、以後の経過は不明である。14例中1例で術後に下垂体照射（ミトタンも併用）が施行された（1991年以降は地域中核病院にて経過観察）。術後もACTHが中等度高値を示した3例は、現在（2例は当科外来にて、Acromegalyを合併した1例は近医の内分泌専門医にて）経過観察中である。他の1例は術後の来院が不定期にて（1999年以降来院せず）、経過観察が不能となっている。術後再手術症例の1例は巨大下垂体腺腫にて、1994年のHardy手術後に開頭術および照射が施行された（1995年死亡）。手術未施行症例は4例であった。うち1例は糖尿病性

腎症による腎機能障害（クレアチニン3.3 mg/dl）のため手術困難にて、1993年に γ ナイフを施行された（以後来院せず経過不明）。他1例は他院にてのHardy手術（1993年）後の再燃（1995年）症例であったが、腫瘍が視神経近傍のために γ ナイフが施行できず薬物療法（プロモクリプチン、ミトタン）を施行するも、1998年にseptic shockにて死亡された。残り2例は異所性ACTH症候群との鑑別に苦慮した症例であった。うち1例は蝶形骨洞炎のためHardy手術が困難にて、薬物療法（メチラポン、プロモクリプチン）および γ ナイフ（1995年）を施行したが改善が認められず、その後も薬物療法が継続された。他1例は、異所性ACTH症候群疑いにて胸腺腫瘍を摘出（1994年）するも改善せず、薬物療法（メチラポン、プロモクリプチン）を開始した。その後は両症例とも家族の希望により、地域中核病院にての経過観察となった。

C. 結語

今回、我々は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61名の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。

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、伊藤貞嘉：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）。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18年度 総括・分担研究報告書：96-105, 2007

表1. 確認が可能であった118症例の内訳

クッシング病	61例
うち 下垂体癌	1例
Cyclicクッシング病疑い	1例
異所性ACTH症候群疑い	2例
クッシング症候群	57例
うち 副腎癌	9例
AIMAH	1例
異所性ACTH症候群	2例
うち 肺小細胞癌	1例
胸腺腫	1例

表2. 1980年代のクッシング病28症例

Hardy手術施行	26例
うち 手術のみで内分泌的に寛解	13例
術後γナイフ施行	2例
術後下垂体照射施行	3例
術後薬物療法を主体に施行	5例
術後再手術施行	3例
Hardy手術未施行	2例

表3. 1990年代・2000年のクッシング病30症例

Hardy手術施行	26例
うち 手術のみで内分泌的に寛解	12例
術後γナイフ施行	8例
術後下垂体照射施行	1例
術後経過観察	3例
術後経過観察不能	1例
術後再手術施行	1例
Hardy手術未施行	4例

E. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌（2007～2008）

- 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*. 2007; 148: 1412-1423.
- 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31: 956-958.
- Ahn KO, Lim SW, Yang HJ, Li C, Sugawara A, Ito S, Choi BS, Kim YS, Kim J, Yang CW. Induction of PPAR gamma mRNA and protein expression by rosiglitazone in chronic cyclosporine nephropathy in the rat. *Yonsei Med J*. 2007; 48: 308-316.
- Obara W, Konda R, Akasaka S, Nakamura S, Sugawara A, Fujioka T. Prognostic significance

of vitamin D receptor and retinoid X receptor expression in renal cell carcinoma. J Urol. 2007; 178: 1497-1503.

和文雑誌 (2007~2008)

1. 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
2. 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」。JIM17：442-443、2007
3. 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55：115-118、2007
4. 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、243-256、2007
5. 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、303-305、2007
6. 菅原 明、伊藤貞嘉：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）。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18年度 総括・分担研究報告書：96-105、2007
7. 宇留野晃、菅原 明、工藤正孝、伊藤貞嘉：Retinoblastoma interacting zinc finger proteinによるラットヘムオキシゲナーゼ-1遺伝子の転写調節。診療と新薬44：361-366、2007
8. 工藤正孝、菅原 明、宇留野晃、伊藤貞嘉：核内受容体PPAR- γ 2の脂肪前駆細胞におけるコレステロール欠乏誘導性の発現亢進。診療と新薬44：367-369、2007
9. 菅原 明：平成18年度日本内分泌学会研究奨励賞（内科） 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119：56-58、2007

10. 菅原 明、宇留野晃、工藤正孝：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。財団法人中富健康科学振興財団第18回研究助成業績集（平成19年版）：63-65、2007
11. 菅原 明、伊藤貞嘉：東北大学医学部附属病院第二内科を1996年から2000年にかけて受診したクッシング病およびクッシング症候群の解析。ACTH related peptides18：35-37、2007
12. 菅原 明、伊藤貞嘉：原発性副腎機能低下症の診断 3. Adrenoleukodystrophy。日本内科学会雑誌97、2008（掲載予定）

2. 学会発表

国際学会 (2007~2008)

1. Takasawa S, Nata K, Takahashi I, Ikeda T, Noguchi N, Yamauchi A, Yoshikawa T, Shervani NJ, Sugihara K, Asano M, Unno M, Sugawara A, Okamoto H. Impaired beta-cell replication in heterozygous mutant mice of Reg receptor gene. American Diabetes Association 67th Scientific Sessions. Chicago 6/22~6/26/2007
2. Urano A, Sugawara A, Saito A, Kudo M, Ito S. p38 mitogen-activated protein kinase is involved in up-regulation of angiogenesis in vitro by HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin. 13th World Congress on Heart Disease. Vancouver 7/28~7/31/2007
3. Takasawa S, Nata K, Takahashi I, Ikeda T, Noguchi N, Sugihara K, Asano M, Yamauchi A, Yoshikawa T, Shervani NJ, Unno M, Sugawara A, Okamoto H. Embryonic lethality and impaired beta-cell replication by disruption of

Reg receptor gene. 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Amsterdam 9/17-9/21/2007

国内学会 (2007~2008)

- 菅原 明、伊藤貞嘉：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)。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調査研究班平成18年度班会議 2007年1月12日東京
- 菅原 明、伊藤貞嘉：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)。第18回CRH・ACTH研究会 2006年3月17日東京
- 菅原 明：メタボリック症候群とその対策。NTT東日本東北病院と近隣開業医の勉強会 2007年4月24日仙台
- 菅原 明：メタボリック症候群とその対策。第30回県民公開講演 2007年5月27日仙台
- 菅原 明、宇留野晃、斉藤明子、Yang Chul Woo、工藤正孝、伊藤貞嘉：核内レセプターを標的とした生活習慣病治療：PPRA γ とレチノイン酸受容体。第80回日本内分泌学会学術総会 (シンポジウム) 2007年6月16日東京
- 宇留野晃、菅原 明、斉藤明子、工藤正孝、伊藤貞嘉：フルバスタチンによる管腔形成促進作用はp38 MAPキナーゼに依存する。第80回日本内分泌学会学術総会 2007年6月15日東京
- 斉藤明子、菅原 明、宇留野晃、工藤正孝、今泉益栄、土屋 滋、伊藤貞嘉：レチノイン酸とAm80による血管新生促進作用の検討。第80回日本内分泌学会学術総会 2007年6月14日東京
- 菅原 明：メタボリック症候群：最近の話題と治療戦略。県北民医連ミニ講演会 2007年7月20日大崎
- 金村政輝、菅原 明、石井誠一、木村秀樹、小笠原博信、溝口二郎、金塚完、伊藤恒敏、本郷道夫：東北大学における地域医療実習の改善と新たな展開。第39回日本医学教育学会大会 2007年7月27日盛岡
- 奈良正之、金塚 完、長崎 裕、菅原 明、本郷道夫：外来実習におけるポートフォリオの意義。第39回日本医学教育学会大会 2007年7月28日盛岡
- 菅原 明：インフォームド・コンセントと医療情報/医療倫理と患者の権利。第5回宮城県放射線技師会医療学セミナー 2007年8月19日仙台
- 菅原 明：メタボリック症候群における基礎研究の意義。山形県立中央病院・教育講演会 2007年8月24日山形
- 菅原 明：メタボリック症候群における脂質代謝異常症：最近の話題。第135回泉南談話会学術講演会 2007年9月18日仙台
- 菅原 明：レチノイン酸による血管新生促進作用。レチノイドと脳神経疾患」研究成果発表講演会 2007年9月21日東京
- 工藤正孝、菅原 明、宇留野晃、斉藤明子、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。第11回日本心血管内分泌代謝学会総会 2007年11月17日東京
- 斉藤明子、菅原 明、宇留野晃、工藤正孝、影近弘之、佐藤靖史、今泉益栄、土屋 滋、伊藤貞嘉：全トランス型レチノイン酸による血管新生促進機構の解明 - レチノイン酸受容体及びVEGFシグナルの関与 - 。日本レチノイド研究会第18回学術集会 2007年11月23日東京
- 吉川雄朗、野口直哉、池田崇之、高橋 巖、Nausheen J. Shervani、宇留野晃、山内晶世、

那谷耕司、高澤 伸、岡本 宏、菅原 明：
FK506-binding protein 12.6 ノックアウトマウスにおけるブドウ糖刺激インスリン分泌の低下。第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 2007年12月12日横浜

18. 高橋 巖、那谷耕司、野口直哉、池田崇之、吉川雄朗、山内晶世、Nausheen J. Shervani、杉原一司、浅野雅秀、宇留野晃、海野倫明、高澤 伸、岡本 宏、菅原 明：糖転移酵素EXTL3の膵 β 細胞特異的欠損マウスにおける β 細胞増殖能の低下と耐糖能異常。第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 2007年12月13日横浜
19. 菅原 明、伊藤貞嘉：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）。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調査研究班平成19年度班会議 2008年1月11日東京
20. 菅原 明：ARBとスタチンの最近の話題。内分泌診療に関する懇談会 2008年1月12日仙台
21. 菅原 明：プロスタサイクリンとNO産生および血管新生。第3回ASO薬物治療研究会（特別講演） 2008年1月26日東京
22. 菅原 明：高齢者高血圧の治療。明日からの診療のための勉強会 2008年1月31日仙台

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

分担研究者 高野 幸路 東京大学医学部腎臓・内分泌内科 助教

研究要旨：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。

A. 背景・目的

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、生命予後にも影響を与える。昨年度は、この治療に用いられる内科治療薬の作用機構をホルモン分泌の可視化を用いて研究した。とくに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可視化を行い研究を進めてゆく間に、これらの機能性腺腫からのホルモン過剰分泌の機構が明らかになってきた。本年度は、機能性腺腫からのホルモン分泌の機構を明らかにすることを目的として研究を行った。2光子励起法を用いた下垂体ホルモンの自発分泌の有無の観察と膜電位の記録を用いてホルモン過剰分泌のメカニズムを調べた。

B. 研究方法

2光子励起法を用いたTEP法により、人工的な操作なしにヒト下垂体腺腫からのホルモン

分泌を可視化する対象として病理学的に確定診断されたヒトGH産生腺腫58例、ヒトプロラクチン産生腺腫8例、ヒトACTH産生腺腫6例を用いた。一般の開口分泌の可視化においては、たとえば分泌されるペプチドホルモンに蛍光蛋白質をつないだfusion proteinを作成して蛍光を追跡して顆粒分泌を可視化するが、TEP法においては細胞外に水溶性の蛍光物質を分布させ、開口した際に分泌顆粒中に入る蛍光で開口分泌を検出する。2光子励起法を用いると、この方法で開口分泌を観察できる(図1)。電気生理実験としては、perforated whole-cell clamp法を持って膜電位を観察し、活動電位の発生を観察した。下垂体腺腫の手術検体の利用は倫理委員会において許可を得、患者にはあらかじめinformed consentで許可を得た。ピペッティングにより数10個の細胞から成る細胞塊を作成し、直ちに観察を行った。正常下垂体細胞での自発分泌の有無については、6週令のWister Ratの下垂体前葉をディスプレイ処理により細胞塊を作成、2日めに観察を行

った。腺腫細胞は、手術後6時間以内に実験に用いた。実験に用いた細胞外液はHEPES-bufferedの細胞外液を用いた。High Kによる分泌刺激には、細胞外液のNaを等浸透圧的にKに置き換え細胞外K濃度を30 mMにした外液を用いた。細胞外液と分泌顆粒の蛍光染色には0.5 mMのsulforhodamine Bを用いた。実験は室温(23-25°C)で行った。

C. 結果

自発分泌の有無

GH産生腺腫50例について、手術6時間以内の自発分泌を検討した。細胞外の蛍光物質を排除できている細胞が9割以上を占めている腺腫が障害の少ない腺腫と判断して、そのような条件を満たす46例を解析に用いた。自発分泌のない症例が25例、自発分泌のある症例が21例であった。自発分泌のない25例のうち12例はhigh Kによっても分泌が誘発されず、13例は誘発された。自発分泌の分泌の動態を解析したところほとんどがfull fusionであり、一つの開口放出は数秒のうちに終了した(図2)。プロラクチン産生腺腫では8例中すべてで自発分泌が認められた。顆粒の大きさはGH産生腺腫より大きめであった。プロラクチン産生腺腫の開口放出はkiss and stayとfull fusionの二つの形態が認められ、大部分がkiss and stayであった(図2)。ACTH産生腺腫では6例中2例で自発分泌が認められた。2例ともmicroadenomaであった。分泌はほとんどがfull fusionであった。分泌顆粒の大きさはGH産生腺腫より小さかった。

電気生理実験

自発分泌を認めた2例と認めなかった3例について電流固定法によって自発性の活動電位の発生を検討した。自発分泌を認めた2例

とも自発性の活動電位の発生を認めた(図3)。

一方、自発分泌を認めない3例について実験を行ったところ自発性の活動電位の発生を認めなかった。これらの細胞もGHRH(10^{-8} M)刺激により活動電位の発生が認められたことから、細胞の状態が悪いために自発活動電位が認められないわけではないことが推測された。

正常ラット下垂体細胞

ラット下垂体前葉細胞塊について観察を行った。GHRHによって分泌が誘発される細胞がGH産生細胞とみなして解析を行ったところ、GHRHで分泌が誘発された45個の細胞において自発分泌を認めなかった。GHRH刺激による顆粒分泌の動態を解析したところ多くがfull fusionであったが、一部にcompound exocytosisを認めた(図4)。CRHに反応する細胞についても自発分泌を認める細胞は認められなかった。これらのことから、少なくともGHRHに反応するGH細胞とCRHに反応するACTH細胞については自発性の顆粒分泌は認めないことが明らかになった。

D. 考察

2光子励起法によりヒト下垂体腺腫の自発分泌を観察したところ、GH産生腺腫で約半数に自発分泌が見られ、プロラクチン産生腺腫では全例で、ACTH産生腺腫では3分の1の症例で自発分泌が認められた。これらの機能性腺腫におけるホルモン過剰分泌の原因の一部は、制御を逸脱した顆粒分泌の亢進によることがはじめて証明できた。正常ラット下垂体細胞ではこのような自発分泌はGH産生細胞、ACTH産生細胞では見られなかった。GH産生腺腫において、自発分泌の原因が自発性の活動電位の発火によるものであることが示された。

以前の検討で、L型電位依存性カルシウムチャネルブロッカーにより自発分泌が消失したと合致した結果が得られた。顆粒分泌の形態は、GH産生腺腫、ACTH産生腺腫においてはおもにfull fusionで生じ、プロラクチン産生腺腫ではkiss and stayの形態であった。このことは、下垂体前葉細胞におけるホルモン分泌の形態が一様でないことを示しており、ホルモンごとに制御が異なっている事によるのか、腺腫化の機構が異なることによるのかを明らかにしたい。ホルモン過剰分泌の治療薬であるソマトスタチンアナログやD₂アゴニストは、腺腫細胞の興奮性を抑制するメカニズムと顆粒分泌そのものに対して抑制するメカニズムの二つのメカニズムで作用することを昨年報告したが、いずれも腺腫細胞からの自発分泌を抑制して、ホルモン過剰症状を押さえる働きがあることが分かった。

E. 結論

3種類の機能性腺腫において、制御を逸脱した自発分泌の亢進がホルモン過剰分泌の原因となることが明らかになった。GH産生腺腫において、自発性の活動電位の発生が自発分泌を起こしていることが考えられた。腫瘍発生の原因（たとえばgsp変異）とホルモン過剰分泌の関連の解明、内科治療薬の作用機構の解明と優れた治療薬の開発の援助などにあって役立つ知見を得られた。本研究の課題はこれまで解明されてこなかった重要な問題であり、新規の実験系を用いた本研究において世界に先駆けて解明する事ができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asano S, Ooka H, Okazaki R, Ishikawa T, Ochiai H, Nakashima M, Ide F, Hasegawa I, Miyawaki S, Nakaguchi H, Murakami M, Ogino Y, Takano K, Matsuno A. Long-term remission of cyclic Cushing disease that is diagnosed and treated surgically in non-active stage. *Endocrine Journal* 54:407412, 2007.

2. Yamada S, Ooyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, Sano T. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 61:580-584, 2007.

3. Morita K, Takano K, Yasufuku-Takano J, Yamada S, Teramoto A, Fujita T. Expression of pituitary-tumor-derived isoform of fibroblast growth factor receptor 4 (ptd-FGFR4) in human GH-secreting pituitary adenomas correlates with tumor invasiveness, not with gsp mutation. *Clin Endocrinol* (in press) 2008

4. Tetsuhide Ito, Masao Tanaka, Hironobu Sasano, Yoshiyuki R Osamura, Iwao Sasaki, Wataru Kimura, Koji Takano et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine tumors. *J. Gastroenterol.* 42:497-500, 2007

2. 学会発表

高野順子、高野幸路 他 第34回神経内分泌学会 学術集会 ヒトGH産生腺腫の開口分泌の病態生理と病理

高野幸路、高野順子他 第34回神経内分泌学会 学術集会 グルココルチコイドによる