

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17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 千 原 和 夫

平成 20 年 3 月

目 次

I. 序 文 2

II. 総括研究報告書 5

神戸大学大学院医学系研究科内科学講座 千原和夫
糖尿病・代謝・内分泌内科学 主任研究者

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 29

I. 序 文

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」は、厚生省特定疾患の班として昭和48年に発足して以来、鎮目和夫班長、熊原雄一班長、清水直容班長、入江実班長、加藤讓班長と歴代の班長の優れたリーダーシップのもと、多くの班員あるいは研究協力者の地道な努力によって、各種間脳下垂体疾患の診断と治療、疫学、病因や病態の解析について、多くの有用で価値ある成績を報告してきました。加藤讓班長の後を受け、平成14年に小職が主任研究者として発足した本研究班は平成16年で1期目が終了し平成17年から2期目に入り平成19年で最終年度となりました。

私達の研究班の基本方針は、2期目に入っても1期目と大きくは変更しませんでした。すなわち、難治性疾患克服研究事業の対象疾患として選ばれている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疾患に重点を置きながら、未解決の問題を抱えるこれら以外のGH、ACTH、TSHと関連した間脳下垂体疾患や下垂体腫瘍に対しても研究を継続してきました。特に力を注いだのは、代表的な間脳下垂体疾患について、診断の手引き、治療基準や治療に関する最新のガイドラインを毎年作成することでした。我が国を代表する間脳下垂体疾患の専門家に班員として参加して頂き、エビデンスに基づいた頻回の意見交換および議論を重ねて常に最新のガイドラインを世に送り出し、多くの医師に臨床の現場で使用して頂いている事は大変喜ばしい事であります。2つ目の成果は、間脳下垂体データベース研究会との共同研究で、本班の念願であった間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査を目的とした間脳下垂体疾患（先端巨大症、クッシング病、プロラクチノーマ、下垂体機能低下症、尿崩症）のデータベース作成の準備が整い、実際に患者登録が開始されたことです。また、3つ目の成果は、3年間をかけて取り組んだ成人下垂体機能低下症QOL尺度（Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire; JAHQ）の開発についてもJAHQ研究会との共同研究で第1版が完成しました。更に、長年の懸案事項であった日本人成人におけるIGF-1濃度の基準範囲が性別に分けて再設定できました。これは国際的にも高く評価される基準値であります。

ここに、ご協力頂いた関係者の方々に厚く御礼を申し上げますとともに、色々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. 総合研究報告書

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、次の成果が得られた。

[バゾプレシン分泌異常症] 家族性中枢性尿崩症(FNDI)の動物モデルの解析から、FNDIの発症に異常蛋白の蓄積、エストロゲンおよび脱水負荷が関与していることが明らかとなった。AQP-2遺伝子-1.1kbまでの上流には低浸透圧によりcAMPによる転写活性が減弱する領域が存在し、これはJNKを介することが示唆された。バゾプレシン (AVP) escape現象機序解明に重要な成績である。SIADH動物モデルで、血清Na急速補正時の中枢神経系脱髄 (CPM) の回避法を検討した。脱髄病変部に集積したmicrogliaが炎症性cytokineを産生して脱髄病変を助長し、lovastatinはMGの集積を抑制することでCPM発症予防に有効であることが示された。デキサメサゾンの有効性も示唆され、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、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投与するという予防法が提案された。臨床例の検討より感染症時、AVP分泌には体液量変化と共にIL-6が関与する可能性が示された。また、下垂体腫瘍による圧迫がAVP分泌亢進を引き起こすことが報告された。

[ゴナドトロピン・プロラクチン分泌異常症] 多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の問題点を検討、LH高値と男性ホルモン高値を相補的に用いる診断基準を作成する必要があることがわかった。LH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。高PRL血症の実態、起因薬剤に関して調査が行われた。

[GH分泌異常症] 基礎研究から、次の成果が得られた。ソマトスタチンアナログによるヒトGH産生下垂体腺腫の縮小機構が調べられ、セリンスレオニンフォスファターゼ2Aによる脱リン酸化過程によりp70S6kinaseが不活化されて生じることが明らかになった。細胞の興奮性抑制機構とは独立した未知の分泌抑制機構の存在が明らかになった。血管新生因子の発現抑制を介した腫瘍増生阻害作用が部分的に関与している可能性が示された。グレリンの血管内皮細胞に及ぼす効果が、オリゴDNAマイクロアレイで検討された。臨床研究では、ソマトスタチン徐放化製剤の効果が調べられ、優れたGH、IGF-1の抑制効果を持つことが確認された。一方、耐糖能が悪化する例もあった。日本人成人におけるIGF-1濃度の性・年齢別(1歳刻み)基準値が設定された。手術後にGH底値が1ng/mL以下に低下した先端巨大症例における術後3-6ヶ月目の総GH分泌能は下垂体のみならず微小残存腫瘍からのGH分泌を反映している可能性があることが判明した。先端巨大症においてソマトスタチン徐放化製剤の6-8週間隔投与でも疾患コントロールができる症例が存在

することが示された。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。GH測定キットの標準物質が変更になったことを受けて、先端巨大症に寛解基準について検討された。

[ACTH分泌異常症] AtT20細胞に使用した実験で、SOM 230 (ソマトスタチンアナログ)の効果が検討された。ACTH産生腫瘍モデルとして活性型ACTH(1-39)を分泌する細胞株が樹立された。ヒトACTH産生下垂体腺腫では、PC1/3によるプロセッシングの亢進に加えて、CRHR、V1bR、11 β -HSD2発現の亢進があり、ACTH分泌異常の一因である可能性が示唆された。Pre(sub)-clinical Cushing病 (PCS) の診断基準が検討された。深夜唾液中コーチゾールはPCSの診断・スクリーニングに有用と考えられた。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。東北大学における長期成績から、クッシング病や副腎癌によるクッシング症候群では治療の困難な症例が未だに少なくないことが再認識された。

[下垂体機能低下症] 下垂体機能低下症が患者の心身機能や生活にどのような影響を与えているかを調査する疾患特異的QOL質問紙が開発された。間脳下垂体疾患患者のGH分泌能が調べられ、本邦における間脳下垂体腫瘍によるGH分泌不全症(GHD)の発生数は1200人以上/年前後と推定された。成人GHDでは耐糖能異常、脂質代謝異常とともに肝障害を高頻度に合併し、この原因はNAFLDと考えられた。生検をし得た症例では全例が予後不良のNASHであり、成人GHDでのNAFLD発症リスクが高いことが示唆された。また、GHD患者は心血管疾患発症のリスクが高いことが推測された。九州大学の解析でも、GH分泌異常症ではメタボリックシンドローム類似病態の発症頻度が高く、動脈硬化発症要因の一因となっていると考えられた。小児においてもGHRP-2負荷試験はGHD診断法として有用であり、小児重症GHDのカットオフ値を10 ng/mlとすることが良いとする成績が得られた。GHRP-2負荷試験は重症GHDの診断には有用であるが、従来法との結果に解離もあった。小児期発症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、本邦若年健常人の血中IGF-1濃度の基準範囲が再設定された。GHDに対するGHRP-2点鼻製剤による治療の可能性を考慮して、GHDにおいてGHRP-2にある程度反応する症例(1.8 ng/ml以上)の頻度と臨床像が検討された。高齢ラットを使用したGHRP-2作用に関する検討が行われた。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補充療法の現状と問題点が検討された。AVPを含む先天性下垂体ホルモン複合欠損症の病因遺伝子が検索された。

[下垂体腫瘍] ゴナドトロピン産生腫瘍では、SSTR2Aの発現が高く、ソマトスタチンアナログの効果が期待できる症例が存在する可能性が示唆された。ヒト下垂体腺腫における下垂体腫瘍形質転換遺伝子 (PTTG) 発現とホルモン、血管形成因子との関連性の解析から、PTTGが血管新生を誘導し腫瘍の進展を促進することが示唆された。ソマトスタチンアナログで著明縮小したTSH産生腺腫では、他の腺腫と比較してsstr2 mRNAが最も高発現であったが、sstr5mRNAが特徴的に高発現を示していた。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。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。下垂体偶発腫の増殖活性について免疫組織学的手法を用いて評価され、Topo II α indexが海綿静脈洞への浸潤度が低い下垂体偶発腫群で有意に低値であった。下垂体偶発腫自然歴の解析から、鞍上部に進展する実質性病変には手術適応があるが、その他の偶発腫は無症候の間は経過観察でよいことがわかった。ラトケ嚢胞の治療成績が検討され、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ことが明らかとなった。[疫学] 間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査法が検討され、データ収集が開始された。北海道における過去10年間の間脳下垂体疾患の臨床的解析が行なわれた。

[診断と治療の手引き] 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）、バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）の治療の手引き（平成18年度改訂）、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）、成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き（平成17年度改訂）、クッシング病の診断と治療の手引き（平成18年度改訂）、Pre(Sub)-clinical Cushing病の診断と治療の手引き（平成17年度新規）、ACTH分泌低下症の診断と治療の手引き（平成17年度改訂）、プロラクチン分泌過剰症の治療の手引き（平成17年度改訂）、中枢性思春期早発症の診断の手引き（平成15年度版、別表1の追加）

分担研究者氏名

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	寺本 明	日本医科大学脳神経外科学教室 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	橋本浩三	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学 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	肥塚直美	東京女子医科大学第二内科 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	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
鳥津 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	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
須田俊宏	弘前大学医学部内分泌・代謝・感染症内科 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
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	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
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	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 准教授

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、内分泌の中樞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、その障害の機構を詳細に検討し、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、このような視点から、抗利尿ホルモン（ADH）分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、プロラクチン分泌異常症、および、これらの障害を惹起し得る自己免疫性下垂体炎、複合下垂体ホルモン欠損症、下垂体腫瘍、下垂体機能低下症を対象とし検討した。また、成長ホルモン分泌異常症、ACTH分泌異常症も併せて対象とした。

B 研究方法

下記のように研究を分担した。

千原和夫

間脳下垂体機能障害の疫学、病態、診断、治療について（総括）、GHRP-2試験を用いた中等症成人成長ホルモン分泌不全症の診断に関する研究

石川三衛

SIADH（バゾプレシン分泌過剰症）の診断基準、安全な治療法の確立

苛原 稔

ゴナドトロピン分泌障害による排卵障害患者の診断基準の作成、新規排卵誘発療法の確立

苛原 稔

ゴナドトロピン分泌異常症の病態と診断治療、摂食促進物質と性機能、ホルモン測定系

大磯ユタカ

SIADH（バゾプレシン分泌過剰症）の診断基準、安全な治療法の確立

長村義之

下垂体腫瘍、下垂体炎の形成、進展に関する研究

島津 章

プロラクチン産生腫瘍に対する薬物療法と長期予後、QOL評価法の研究

須田俊宏

sub-clinical Cushing病とsilent corticotroph adenomaの疾患概念、診断基準、治療指針の確立

巽 圭太

下垂体炎の形成、進展に関する研究

田中敏章

低身長小児におけるGH治療の心理社会的評価、GH治療の無効例の検討、GH使用の適正化、GHRP-2試験を用いた成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断に関する研究

寺本 明

下垂体腫瘍の発生進展に関する研究

橋本浩三

sub-clinical Cushing病とsilent corticotroph adenomaの疾患概念、診断基準、治療指針の確立、クッシング病の薬物療法の開発

肥塚直美

成人成長ホルモン（GH）分泌不全症の治療指針、GH治療の無効例の検討、GH使用の

適正化

平田結喜緒

クッシング病の薬物療法の開発

森 昌朋

TSH分泌異常症の病態、診断治療 下垂体腫瘍の形成、進展に関する研究

横山徹爾

間脳下垂体機能障害の疫学 間脳下垂体機能障害データベース

有田和徳

下垂体腫瘍の形成、進展に関する研究

清水 力

先端巨大症の治癒基準の達成と予後の関連

菅原 明

先端巨大症の合併症の成因解明

高野幸路

先端巨大症の治癒基準の達成と予後の関連

柳瀬敏彦

先端巨大症の合併症の成因解明

置村康彦

成人成長ホルモン (GH) 分泌不全症の治療指針

C 研究結果、および D 考察

抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症

下垂体マクロアデノーマが病因と考えられる SIADHの2症例

下垂体腫瘍による下垂体後葉への物理的圧迫が原因と考えられたSIADHを2例経験したので報告する。症例は50歳と68歳の男性でいずれも高度の低Na血症(110,112mmol/l)、低浸透圧血症(242,219mmol/kg)にもかかわらず、尿浸透圧(417,555mmol/kg)、血漿AVP(0.5,1.6pg/ml)は相対的高値を認めた。水負荷試験では水利尿不全(尿排泄率30%,16%、最小尿浸透圧642,613mmol/kg)を認めた。脱水や浮腫はなく、腎機能、下垂体・副腎系の機能も正常であり、SIADHと診断した。原疾患は下垂体腫瘍(プロ

ラクチノーマ,非機能性腺腫)であり、術後2例ともSIADHは消失した。本症例における下垂体腫瘍はいずれも径20mm以上と大きく、トルコ鞍内を占拠し、下垂体後葉は腫瘍により圧排されていた。下垂体腫瘍は、SIADHを惹起する中枢神経疾患の1つと考えられ、腫瘍による下垂体後葉の圧迫による物理的刺激がAVPの分泌亢進に深く関与することが示唆される。**遺伝子組換えマウスを用いた家族性中枢性尿崩症の病態解析とその発症予防に向けた検討**
家族性中枢性尿崩症 (FNDI)の発症機構を明らかにする目的で、ニューロフィジン(NP)の変異遺伝子の一つであるCys67stopを導入したノックインマウスを作製し解析を行った。生後1ヶ月齢より、体重、尿量、飲水量、尿浸透圧、下垂体AVP含有量を測定、AVP産生核において免疫組織学的検討を行った。また雌においては卵巣摘除 (OVX)を、雄においては間歇的脱水負荷を行い尿崩症の発症、進行に対する影響を検討した。ヘテロ変異体は生後1ヶ月より経時的に尿崩症の進行を認め、異常NPの発現と初期より正常NPの軸索の染色低下が確認された。その表現型は雄に比べ雌の進行が顕著であった。雌にOVXを施行するとコントロールに比べ有意に多尿進行が遅延し、OVXにエストロゲン(E2)補充により尿量はコントロールと同様に増加した。一方、雄性ヘテロ変異体に間歇的脱水負荷を加えるとコントロールに比し多尿が進行した。以上より、FNDIの発症に異常蛋白の蓄積、E2および脱水負荷が関与しており、発症予防に脱水の回避が有効であることが示唆された。

AVP escape現象の機序解明—アクアポリン-2 (AQP-2)転写調節からの検討

マウスアクアポリン-2(AQP-2) 5'上流域 | -1.1kbまでの遺伝子 (-1.1AQP2)および-6.1kbまでの遺伝子 (-6.1AQP2) をクローニング後、

これらをAQP-2遺伝子とともにIMCD₃細胞に導入して、AQP-2遺伝子転写活性への低浸透圧の影響を検討した。-1.1AQP2もしくは-6.1AQP2をAQP-2遺伝子と共発現させたところ、低浸透圧培地 (225mOsm/kg) 孵置下でのLuc活性は対照群(300 mOsm/kg)と差がなかった。いずれも5 μ M Dibutyryl cAMP刺激後のLuc活性増加が、低浸透圧培地下では対照群と比較して有意に抑制された。この抑制作用はJNK阻害薬1 μ M SP600125の前処置にて解除された。マウスAQP-2遺伝子-1.1kbまでの上流には低浸透圧によりcAMPによる転写活性が減弱する領域が存在し、これはJNKを介することが示唆される。

中枢神経系脱髄発症を回避するSIADH治療の確立に関する研究

SIADH(バゾプレシン分泌過剰症)の治療で最も重要なのは橋中心髄鞘崩壊 (CPM)などの中枢神経系脱髄病変を回避することであるが、その確実な発症予防法は存在しない。SIADHモデルを用いてCPMの予防的治療法を開発する目的で、発症機序におけるmicroglia (MG)の役割について検討した。モデルラットにdDAVPと液体食を投与して低Na血症を誘導した後、高張食塩水で急速補正しCPMを惹起した。補正後の脳では脱髄病変部にTNF- α 、IFN- γ を発現するMGの著明な集積が認められた。補正時にHMG-CoA還元酵素阻害剤であるlovastatin (LVS)を投与すると、MGの集積とcytokineの発現が減弱し、脱髄病変の軽減がみられた。以上の結果、急速補正後、脱髄病変部に集積したMGが炎症性cytokineを産生して脱髄病変を助長し、LVSはMGの集積を抑制することでCPMの発症予防に有効であることが示された。

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 \pm 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。

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。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。

ゴナドトロピン分泌異常症

「多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の問題点に関する検討」に関する研究

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)はゴナドトロピン分泌異常、高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性等を来す症候群である。日本の診断基準では月経異常、LH高値、多嚢胞卵巣が必須項目とされているが、診断基準の見直しが議論されている。そこで、日本の診断基準の問題点を検討した。全国の主な不妊治療施設650施設に対して、PCOSを含む排卵障害患者に関するアンケート調査を行い、94施設(回収率14.5%)から、2304症例について回答を得た。PCOS、PCOS疑診例のLH高値率はそれぞれ68.2%、37.7%であった。LHと各種男性ホルモンを同時に測定した症例のうち、LH高値率はPCOSで40~60%、PCOS疑診例で20~30%、LHまたはアンドロゲン(テストステロン、アンドロステンジオン、遊離テストステロン)高値率はPCOSで70~90%、PCOS疑診例で40~70%であった。PCOS疑い症例の多くは、LH値が正常であるため診断に至っていないこと、このうちの52.8%で男性ホルモン(テストステロンまたはアンドロステンジオン)高値を認めることが判明した。LH高値と男性ホルモン高値を相補的に用いる診断基準を作成する必要があると考えられた。

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。そこで、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。

プロラクチン(PRL)分泌異常症

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、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。

成長ホルモン (GH) 分泌異常症

リコンビナントGH標準品を用いた測定キットへの変更に伴って、先端巨大症の術後寛解のGH基準値に関する検討

測定キット間でGH測定値が異なるという問題を解消するため、リコンビナントGH (rGH) を標準品を用いるように変更され、キット間の測定値の差はなくなったが、測定値は従来の60%に低下した。この測定値の変更に伴い先端巨大症の治癒・寛解の基準値として、OGTTでのGHの底値が“1 μ g/L未満”を“0.6 μ g/L未満”に変更した方が良いのか否か検討した。術後OGTTでのGHの底値が1 μ g/L未満 (rGHを標準品とした測定値に換算) で治癒と判定された45例の先端巨大症を対象とし、術後のIGF-I値の正常化率、耐糖能障害の改善について検討した。術後GH底値が0.6 μ g/L (rGH導入前での1 μ g/Lに相当) 未満となった39例においては、IGF-I値が正常化した例は79%であった。また、術前耐糖能障害を認めた27例中23例(85%)に耐糖能の改善を認めた。一方、術後GH底値が0.6 μ g/L以上1 μ g/L未満であった6例においてはIGF-I値は33%で正常化し、術前耐糖能障害を認めた5例では術後耐糖能の改善を認めた。IGF-Iの正常化率からみると先端巨大症の寛解基準はGH測定値の変更後は0.6 μ g/Lに引き下げた方が良いと思われるが、換算値を用いて検討を行ったため、今後は新しい測定法を用いてのデータの集積による検討が望まれる。

ソマトスタチンアナログによるヒトGH産生下垂体腺腫の縮小機構に関する研究

ソマトスタチンアナログによるヒトGH産生下垂体腺腫の縮小機構を透過電子顕微鏡を用いた初代培養細胞の観察と生化学的方法で研究した。臨床用量のソマトスタチンアナログ

を1週間作用させると、GH産生下垂体腺腫細胞の細胞質が面積で約半分縮小し、核の面積は変化しなかった。この縮小機構には、百日咳毒素感受性G蛋白質が関与し、セリンシレオニンフォスファターゼ2A (PP2A) による脱リン酸化過程によりp70S6kinaseが不活化されて生じることが明らかになった。この機構により蛋白質合成が抑制されて、著明な腫瘍縮小を比較的短期間に引き起こすと考えられた。**グレリンの血管内皮細胞における遺伝子発現に及ぼす影響 —マイクロアレイを用いた解析—**

近年グレリンの心血管病変に対する有効性に注目が集まっているが、その血管内皮に対する作用は未だ不明の点が多い。そこで我々は、グレリンの血管内皮細胞 (EC) の遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。80%コンフルエントとなったヒト臍帯静脈 (HUV) ECに3 nMのグレリンを添加し、24時間インキュベーションした後にRNAを抽出し、ヒト遺伝子が約3万5千種類搭載されたオリゴDNAマイクロアレイとの間でCy5を用いた単色ハイブリダイゼーションを施行した。グレリン投与により5359遺伝子が2.0倍より大きな発現増加を、5335遺伝子が0.5倍未満の発現減少を示した。発現増加を示した遺伝子群ではFGF、VEGF-Cやプロスタサイクリン受容体等の、発現減少を示した遺伝子群ではカベオリンやアンジオポエチン-2等のEC作動性遺伝子が認められた。本研究から、グレリンがECにおいて多くの遺伝子の発現変動を誘導することが明らかとなった。グレリンの心脈管作動物質としての作用機序に、これらの遺伝子発現の変動が関与している可能性が強く示唆された。

先端巨大症7例におけるサンドスタチンLARの使用経験

7例の先端巨大症患者のサンドスタチン

LAR(LAR) の使用経験について報告する。対象は、男性2例、女性5例、計7例で、使用内訳は術後コントロール不良例5例、術前腫瘍縮小目的例1例、手術拒否例1例であった。導入6ヶ月後のGH基礎値、IGF-1は、5/7例でGH基礎値の低下を、6/6例でIGF-1の低下を認めた。LAR導入前は、正常耐糖能例が2例、耐糖能障害が3例、糖尿病2例であった。LAR導入前のHbA1cは、5.2~10.6(6例平均6.73)%であった。導入初期には耐糖能の改善が認められた症例もあったが、6ヶ月後のHbA1cは、6.1~11.3(平均7.6)%と増悪していた。LAR導入前に画像上腫瘍が認められる2例のうち1例では腫瘍の著明縮小を認めた。投与中止にいたるような副作用の出現は認められず、コンプライアンスは良好であった。LARのGH、IGF-1の抑制効果については、その持続性や安定性の点からも極めてすぐれた治療法と考えられたが、糖代謝に及ぼす影響については今後さらに検討が必要である。

日本人成人の血中インスリン様成長因子-1濃度の基準範囲設定に関する研究

インスリン様成長因子-1(IGF-1)の血中濃度の測定はGH分泌異常症の診断と治療に欠かせない。10年前に定めた日本人成人の年齢別性別IGF-1基準値を再設定するため、18歳から83歳まで総数1118例を対象にIGF-1濃度をIGF-1 IRMA「第一」キットを用いて測定した。血中IGF-1濃度は正規分布せず、Box-Cox変換により現量値曲線のセントイル値をもとめるLMS法を使用して基準範囲を求めた。平均IGF-1濃度は、20歳の男女でそれぞれ243ng/ml, 259ng/mlであり、年齢と共に減少し70歳の男女ではそれぞれ124ng/ml, 101ng/mlであった。35歳以上において男性の方が女性より高値であった。多数例の日本人成人を対象としてIGF-1濃度の基準範囲を性別に分けて再設定し、

1歳刻みでSDスコア(Zスコア)表示が可能となった。

GH産生腫瘍に対するオクトレオチド徐放化製剤の慢性効果とその分子機序

先端巨大症患者におけるソマトスタチン徐放化製剤(オクトレオチドLAR)の治療効果を、臨床的・基礎的両面から検討した。同製剤を長期的に使用し、かつ投与量の変更を行っていない同疾患患者5例における血清IGF-I値の推移を検討したところ、全ての症例において緩徐ながら確実なIGF-I値の改善を認め、治療開始2年を経た現時点で、ほぼ完全な疾患活動性の抑制が可能となった。また耐糖能異常を含め特記すべき副作用の出現も認めなかった。上記の慢性効果は単なるGH分泌の抑制作用では説明が困難であり、また腫瘍自体の退縮効果も報告されている。そこで腫瘍の増生に関連が深く下垂体腫瘍での発現が報告されているvascular endothelial growth factor(VEGF)に着目し、同遺伝子の発現に対するソマトスタチンおよびそのアナログの効果を、GH産生腫瘍細胞株MtT/Sを用いて検討した。その結果、同腫瘍細胞が内因性にVEGF mRNAを発現し、ソマトスタチン製剤はその発現に抑制的に作用すること、またオクトレオチドがVEGF遺伝子の転写に対し抑制傾向を示すことを見出した。以上の結果より、ソマトスタチン徐放化製剤の慢性効果の機序の1つとして、血管新生因子の発現抑制を介した腫瘍増生阻害作用が部分的に関与している可能性が推察される。**手術後にGH底値が1ng/mL以下になった先端巨大症における成長ホルモン分泌能**

成長ホルモン産生腺腫(GHoma)を対象として手術後の成長ホルモン分泌動態について検討した。1995年以降に手術を行ったGHomaのうち、OGTt中のGH底値が1ng/mL(リコンビナント値では0.6ng/mL)以下で、術後3~6月目にITt、

TRHt、LHRHt、IGF-1測定を行い内分泌学的評価が可能であった46例を対象とした。対象46例中、手術後のsevere GHD(ITtにおけるGH頂値<3ng/mL)は4例(8.7%)、mild GHD(3<GH頂値<5ng/mL)は2例(4.3%)であった。GHomaのsevere GHDの頻度は同サイズの非GH産生腺腫の30.5%と比較すると有意に少なかった。Severe GHD 4例におけるIGF-1値は157~198 ng/mLと、決して低値ではなかった。46例中手術後のTRHt、LHRHtに対し、GH頂値が負荷前値の100%以上、絶対値3ng/mL以上の増加を示したものは10例(21.7%)であった。以上の結果より、手術後にGH底値が1ng/mL以下に低下した先端巨大症例における術後3-6ヶ月目の総GH分泌能は下垂体のみならず微小残存腫瘍からのGH分泌を反映している可能性が推察される。

ソマトスタチンアナログによるヒトGH産生下垂体腺腫の縮小機構に関する研究-2

ヒトGH産生腺腫やACTH産生腺腫などの機能性ヒト下垂体腺腫の治療においてはホルモン分泌を低下させることが予後改善にとって重要である。その治療の第一選択は外科手術であるが、手術によって寛解に至らない例も多く、その場合内科的治療が重要になる。下垂体細胞からのホルモン分泌機構は主に開口分泌で行われているがそれを生細胞でリアルタイムに観察した例は少ない。内科的治療薬の作用機構を明らかにし、新規の薬物の開発を行うためには開口分泌機構の解析が重要である。この目的で、下垂体細胞からの開口分泌を可視化し、治療薬の作用機構を研究した。下垂体前葉細胞株AtT-20にEYFP-GHを導入し、開口分泌のモデル細胞を作成し、この系が脱分極刺激、Gs共役型受容体刺激に反応して顆粒を分泌させ、L型VGCC阻害剤やSRIH投与で分泌が減少することを確認した。さらに全反射型顕微鏡で膜表面直下約100nmにある顆粒の

動態を初めて観察した。これらの解析により、治療薬のソマトスタチンアナログの作用機構に、細胞の興奮性抑制機構とは独立した未知の機構の存在を明らかにできた。この機構は、開口分泌機構に対する薬剤の直接の抑制作用で、創薬の標的にもなりうるものである。

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。

ACTH分泌異常症

Pre(sub)-clinical Cushing病の診断基準案について

Cushing病に特徴的な臨床症候を示すに至らない状態であるpre(sub)clinical Cushing病の疾患概念、診断基準と治療指針を作成するため、昨年集計したアンケートを解析し、低濃度ACTH研究会のデータと照らし合わせて、診断の特異性と感度をもとに診断基準を作成した。

まずスクリーニングとして、一晚少量デキサメサゾン抑制試験、深夜睡眠時の血中コルチゾール濃度、さらにDDAVP試験を組み合わせ、自律的ACTH分泌によるACTH依存性のコルチゾール分泌異常を証明する。ついで下垂体性であることの証明（異所性ACTH症候群との鑑別）にはCRH試験、大量デキサメサゾン抑制試験、下垂体MRIの3点セットと選択的静脈血サンプリングを加えた。これでpre(sub)clinical Cushing病の疾患概念と診断基準が確立されたので、今後多くの症例が報告され、より詳細な病態が明らかになり、適切な取扱い方法が確立されることが期待される。

AtT-20 細胞を用いたIn vitro 及び vivo での 5 型ソマトスタチン受容体選択的アゴニスト SOM230 の ACTH/POMC 発現・腫瘍増生に及ぼす効果

新規ソマトスタチン受容体 (sst) アゴニスト SOM230 の ACTH 産生下垂体腺腫細胞 (AtT-20) の cell viability や ACTH 分泌に及ぼす効果を明らかにするべく以下の検討を行った。POMC プロモーター-luc レポーター遺伝子を組み込んだ ACTH 産生下垂体細胞株 (AtT-20PL) を用いて、SOM230 (SOM), Octreotide (Oct) と共に規定時間培養後、ACTH 分泌・POMC 転写活性を解析した。また17 β -estradiol (E₂), Testosterone (T), SOM, Oct の2週間添加培養が、sst 2及び sst5 mRNA に及ぼす効果を real-time PCR 法で評価した。さらに同条件下での E₂ と SOM の POMC 転写活性に及ぼす相加効果の有無を検討した。結果は 1) AtT-20 細胞で sst1-5 の発現を認めた。2) SOM, Oct とも、CRH 刺激時の POMC/ACTH 分泌を有意に抑制した。3) 上記効果は Gi/o 阻害剤 pertussis toxin により解除された。4) SOM, Oct とも cell viability には影響を及ぼさなかった。5) sst2 mRNA を増加させた E₂ の存在下では、SOM の POMC 発現

抑制効果は軽度増強傾向を示したが有意差は得られなかった。以上の結果より、SOM が Oct と同様に Gi/o 蛋白 を介した機序により ACTH 分泌・POMC 発現を抑制することが明らかとなった。SOM はグルココルチコイド存在下で発現が抑制される sst2 のみならず sst3、sst5 にも高い結合親和性を有しており、クッシング病の新たな治療薬として用いられうる可能性も示唆された。

ACTH(1-39)産生肺小細胞癌の樹立

ACTH産生腫瘍の新たな治療法の開発に疾患動物モデルの確立が不可欠である。そこで、我々は生理活性の少ない大分子型ACTHを主に分泌するヒト肺小細胞癌細胞株 (DMS79) を用いて、活性型ACTH(1-39)を分泌する細胞株 (DMS79-TM) の樹立を試みた。レトロウイルスベクターを用いて、DMS79細胞にヒト prohormone convertase1/3(PC1/3)の遺伝子導入を行い、培養上清中に分泌されたACTHを解析した。DMS79から分泌されるACTHは主に大分子型ACTH(MW:16kDa)であったが、DMS79-TMから分泌されるACTHは主にACTH(1-39)であった。細胞クローニングによるcell lineの確立後、内分泌学的検討を行い、ヌードマウスへの移植による疾患動物モデルの確立、新たな治療法の開発を試みる。

Pre(sub)-clinical Cushing病の診断基準に関する検討

平成17年度Pre(sub)-clinical Cushing病 (preCD) 診断のてびきにある深夜睡眠時血中コルチゾール値 (深夜F) の基準は、前年度全国調査の結果に基づいて決定された。しかしその後、健常者の一部はこの基準を上回る可能性が指摘された。そこで今回は深夜Fの妥当性について再検討を行った。平成17年10月から18年12月までの当科糖尿病教育入院症例をコントロール群として深夜Fを測定したところ、

2.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を示すものが55.9%にのぼり、病的意義を判断することは困難と考えられた。一方overnight 0.5 mg デキサメサゾン抑制試験での血中コルチゾール値3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上をカットオフとして14例のpreCD症例と対比したところ、感度100%、特異度98.5%という良好な数値が得られた。今後スクリーニング検査として、深夜Fに代わる有効な基準を模索する必要がある。

ヒトACTH産生下垂体腫瘍におけるACTH発現調節異常の解析

顕性ACTH産生下垂体腫瘍(CD)におけるACTHの発現・分泌機序には不明な点が多い。今回、CD及び非機能性下垂体腫瘍(NFT)の間でACTHの発現・分泌に関わる各種遺伝子群発現の差異の有無を検討した。CD(12例)、NFT(15例)の腫瘍組織における各種遺伝子(POMC, PC1/3, PC2, CRHR, V1bR, GR, 11 β -HSD1, 2, ANXA1, Rab3, Syntaxin6, MARCH2)の発現をRT-PCR法で解析した。NFTに比べてCDの腫瘍は有意にPOMC, PC1/3, CRHR, V1bR, 11 β -HSD2の発現が亢進し、PC2の発現が減少していた。GR, 11 β -HSD1, ANXA1, Rab3, Syntaxin6, MARCH2の発現は両者間で有意差を認めなかった。ACTH産生下垂体腺腫では、PC1/3によるプロセッシングの亢進に加えて、CRHR、V1bR、11 β -HSD2発現の亢進がACTH分泌異常の一因である可能性が示唆された。**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)**

すでに1958年から2000年までに東北大学医学部附属病院第二内科を受診したクッシング病・クッシング症候群の患者群を解析して報告した。引き続き、1996年から2000年にかけて受診した33例(男性4例、女性29例)に焦点を当て、更に詳細な解析を行った。33例中クッシング病は12例(うち1例は再燃)で、クッシング症

候群は21例(うち副腎腺腫18例、副腎癌3例、異所性ACTH症候群0例)であった。受診時に33例中25例で高血圧症の、22例で糖尿病・耐糖能異常の合併が認められた。また、9例で心血管病変の既往・合併が認められた。副腎腺腫によるクッシング症候群では術後にほぼ全例で症状の改善が認められた一方で、クッシング病や副腎癌によるクッシング症候群では治療の困難な症例が未だに少なくないことが再認識された。

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)

第二報に引き続き、第三報では、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。**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。

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。

下垂体機能低下症

日本人の下垂体機能低下症患者を対象としたQOL尺度の開発(JAHQ)

下垂体機能低下症が患者の心身機能や生活にどのような影響を与えているかを調査する疾患特異的QOL質問紙の開発を行った。下垂体機能低下症患者に病歴、治療歴、心身状態等に関する詳細な面接を行い、カテゴリー別

にアイテムを分類し、専門家の意見を追加して内容妥当性を検討した。パイロットテストを行い、質問紙(案)を作成した。サブスケール別の項目は、A:社会的機能 外出の制約、対人関係の制約、活動面の制約、B:精神的機能 興味の減退、集中力減退、気分の易変動と低下、睡眠障害、陰性感情、C:身体機能 易疲労感、体温コントロール、性機能、体重と体型、尿症状、D:将来への不安 経済的不安や自立不安、などにまとめられた。これらの項目は、下垂体機能低下症患者の健康関連QOLを網羅しており、内容妥当性は十分である。多数例において妥当性と信頼性について計量心理学的評価を行い、最終質問票を完成させる予定である。

JAHQ(成人下垂体機能低下症QOL尺度)開発プロジェクト

2回のパイロット調査を経て作成した成人下垂体機能低下症QOL尺度(以下、JAHQ)を用い、成人下垂体機能低下症の患者に対して調査を実施し、2006年9月15日までに回収した調査票(161例)を対象に、JAHQの信頼性および妥当性について、計量心理学的な検討を行った。調査は自己記入式で行われ、全国7施設(神戸大学、天理よろづ相談所病院、京都医療センター、羽二生クリニック、東京女子医科大学、国立成育医療センター、浜松医科大学)で実施した。現時点で利用できる154例の調査票を用いた検討の結果、再現性、同時的妥当性、弁別的妥当性について、それらの特性を有することが確認された。今後は目標回収数を約200例として解析対象数を増やし、領域構造(各領域の領域構造の確定、性別の質問Q79-81を加えた領域構造の検討)などについてさらに検討する。また、治療前後の調査票を回収し、反応性(感度)についても検討する。以上の検討の結果、成人下垂体機能低下症QOL尺度(

JAHQ) version 1.0が完成した。

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 (案)

成人GHDに対するGH治療は有効であることが国際的にもコンセンサスになっている。小児期GH分泌不全性低身長症患者のすべてが成人期にもGH治療を必要とするわけではなく、対象となる患者を適切に選択し、成人GHDの治療に円滑に移行するために、海外で提案されている移行ガイドラインを参考とし、本邦の現状に合うよう移行ガイドライン (案) を策定した。小児発症GH分泌不全性低身長症をあらかじめ2群に分別した。すなわち、成人GHDに該当する可能性がきわめて高いグループ (高リスク群) と、その可能性がそれほど高くないグループ (低リスク群) である。高リスク群においては、IGF-I値が100ng/ml以下であれば成人GHDと診断し、低リスク群においては2種の成長ホルモン分泌刺激試験を行って診断することとした。IGF-Iの重み付け、具体的な開始方法などの検討が必要である。

間脳下垂体腫瘍における成長ホルモン分泌能

成人成長ホルモン欠損症(GHD)の約半数は間脳下垂体腫瘍が原因であるとされる。しかし、間脳下垂体腫瘍症例におけるGHDの頻度、治療によって成長ホルモン分泌能がどのように変化するのは明らかではない。間脳下垂体腫瘍によるGHDの発生率と治療による変化を求め、その発生数を類推した。

対象は過去10年間に広島大学脳神経外科にて初期治療を行い、成長ホルモン負荷試験が施行された間脳下垂体腫瘍症例のうち成長ホルモン産生腺腫をのぞいたもの。内訳は下垂体腺腫190例、ラトケ嚢胞21例、頭蓋咽頭腫17例、鞍上部胚芽腫8例。負荷試験中のGH頂値(補正後)が3ng/ml未満をGHDと判定した。下垂体腺腫

では術前GHDは38%で術後GHDは39%であった。ラトケ嚢胞21例では術前術後ともにGHDは29%であった。頭蓋咽頭腫21例では術前GHDは52%、術後GHDは62%であった。胚芽腫8例では術前GHDは25%、治療後GHDは50%であった。下垂体腺腫とラトケ嚢胞で手術によるGHDの増加は認められなかった。頭蓋咽頭腫と胚芽腫では手術・治療後にGHDが増加した。術後GHDの頻度と各腫瘍の年間推計発生数から、本邦における間脳下垂体腫瘍によるGHDの発生数を1200人以上/年前後と推定した。

成人成長ホルモン分泌不全と各種代謝マーカーとの関連性について

下垂体機能低下症患者25例を対象に、メタボリックシンドローム (MS) の構成因子とインスリン低血糖刺激試験 (ITT) の有効刺激群・非有効刺激群に及ぼす影響およびGH分泌との関連性について検討した。ITTは、速効型インスリン0.1U/kg (副腎機能低下が疑われる場合は0.05U/kg) を静脈内投与し、血糖値が前値の50%以下あるいは50mg/dl以下になった場合を有効刺激とした。有効刺激群及び非有効刺激群との比較では、体格指数 (BMI)、ウエスト径、収縮期血圧、拡張期血圧で有意に後者が前者に比し高値を示し、有効刺激の有無に関する識別能の検討では、MS構成因子単独に比べMSの診断を基準にするほうが、感度・特異度とも優れていた。GH分泌不全患者は非分泌不全患者に比し、より多くの下垂体ホルモンが障害されており、BMI、ウエスト径、TGは有意に高値、HDLコレステロールは有意に低値を示した。ITTにおけるGH頂値とウエスト径では有意な負の ($r=-0.52$, $p<0.05$)、HDLコレステロールとは有意な正の相関 ($r=0.76$, $p<0.001$) を示した。今回の検討により、ITTにおいて有効刺激を得るためにはMSを合併しているかの検討が有用であり、GH分泌不全患者

は心血管疾患発症のリスクが高いことが推測された。

小児成長ホルモン分泌不全症の新規診断法に関する研究 小児におけるGHRP-2負荷試験の有用性

低身長小児においてGHRP-2負荷試験を行い、他のGH分泌刺激試験と比較し、カットオフ値を求めた。対象は低身長を主訴とする小児74名。年齢は1歳から14歳。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31名。GHDのうち、GH頂値がすべて3ng/ml以下の重症GHDは15名。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. 60分に採血を行い血中GHを測定した。同じ症例にアルギニン、グルカゴン、クロニジン負荷試験を2つ以上の組み合わせで、また全例にGHRH負荷試験を行い、GHの反応頂値(pGH)を比較した。GHRP-2負荷におけるpGHは、クロニジン負荷 ($r=0.58$, $P<0.01$) とアルギニン負荷 ($r=0.36$, $P<0.01$) のpGHと有意な正の相関を認めたが、その他の負荷試験とは相関しなかった。GHD診断のための感度、特異度を検討し、ROC曲線からカットオフ値を求めたところ15 ng/mlで、この値での感度・特異度は0.72であった。GHRP-2負荷試験は有意な副反応もなく短時間で済むこと、GHD診断の感度・特異度からも小児における他のGH分泌刺激試験と差はないと考えられることから、小児におけるGHD診断法として有用と考える。

成人成長ホルモン分泌不全症(GHD)における非アルコール性脂肪肝障害(NAFLD)に関する検討

成人GH分泌不全症(GHD)はメタボリック症候群(MS)様症状を呈することが知られている。一方、非アルコール性脂肪肝障害(NAFLD)、とりわけ非アルコール性脂肪肝炎(NASH)でもしばしばMSを合併することが知

られている。そこで成人GHDにおける肝機能について検討し、MSとの関係について検討した。成人GHD76例(男/女:42/34)を対象とし、肝障害とBMI、耐糖能異常、脂質代謝異常との関係について検討した。耐糖能異常、高コレステロール血症、高中性脂肪(TG)血症を夫々20%、55%、66%に、肝酵素異常を40%に認めた。肝機能障害(肝酵素異常)例では肝機能正常(肝酵素正常)例に比べ血中TG値は高く、男性ではBMIおよび血糖値は高値であった。肝機能正常15例、異常24例に腹部エコーを施行し、各々6例、18例に脂肪肝を認めた。肝機能異常例の5例に肝生検を行ったところ全例がNASHであった。成人GHDでは耐糖能異常、脂質代謝異常とともに肝障害を高頻度に合併し、この原因はNAFLDと考えられた。生検をし得た症例では全例が予後不良のNASHであり、成人GHDでのNAFLD発症リスクが高いことが示唆され、本症の生命予後に影響を及ぼす病態として注意が必要である。

北海道における過去10年間の間脳下垂体疾患の臨床的解析 一下垂体ホルモン分泌低下症を中心に

最近の間脳下垂体疾患の動向および臨床像を明らかにすることを目的に、北海道庁健康推進課特定疾患グループの協力を得て、特定疾患治療研究事業のうち北海道独自に施行されている下垂体機能障害に関する調査票(平成8年から同17年10年分)を入手し、下垂体ホルモン分泌低下症を中心に記載項目について解析した。平成13年度本研究班による全国疫学調査と比較して、性別比、発症年齢分布、原因疾患に違いが認められたことに加え、北海道では性腺系ホルモンの補充頻度が全国に比べ低頻度であることが明らかとなった。本制度は経年的疫学調査を行ううえで貴重な情報を供給すると同時に、予後調査の資料となり

える可能性があると考えられた。

下垂体疾患におけるメタボリックシンドロームの頻度

下垂体機能異常症の中には内臓脂肪型肥満を基盤とするメタボリックシンドローム(MS)類似の病態を呈するものが少なくないことが知られている。九州大学病院第三内科受診中の内分泌疾患患者を対象とし、MSの診断基準に照らして、その疾患別、病態別頻度を端野壮警町研究を対照として比較検討した。クッシング病のコントロール不良群及び先端巨大症コントロール不良群ではMSの診断率が高かった。先端巨大症コントロール不良群では、インスリン抵抗性に伴う糖、脂質代謝異常がGHによる脂肪分解作用を凌駕し、MSを引き起こすと考えられる。また、同じ慢性副腎皮質機能不全症でも原発性に比べ、下垂体機能不全症に伴う慢性副腎皮質機能不全症の方がステロイド補充量は少ないにもかかわらず、MS診断率が高く、この要因に二次性性腺機能低下症並びにGH分泌不全症の関与が示唆された。GH分泌異常症ではMS類似病態の発症頻度が高く、動脈硬化発症要因の一因となっていると考えられる。

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—

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。

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分泌刺激試験とはほぼ同等の値であった。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。

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