

- 3) Imanaka M, Iida K, Murawaki A, Nishizawa H, Fukuoka H, Takeno R, Takahashi Y, Okimura Y, Kaji H, Chihara K. Growth hormone stimulates mechano growth factor expression and activates myoblast transformation in C2C12 cells. *Kobe J Med Sci.* 54 (1):E46-54, 2008.
- 4) Iida K, Nozu K, Takahashi Y, Okimura Y, Kaji H, Matsuo M, Chihara K. Characterization of a splicing abnormality in Gitelman syndrome. *Am J Kidney Dis.* 51 (6):1077-8, 2008.
- 5) Takahashi Y, Iida K, Takeno R, Kitazawa R, Kitazawa S, Kitamura H, Fujioka Y, Yamada H, Kanda F, Ohta S, Nishimaki K, Fujimoto M, Kondo T, Iguchi G, Takahashi K, Kaji H, Okimura Y, Chihara K. Hepatic failure and enhanced oxidative stress in mitochondrial diabetes. *Endocr J.* 55 (3):509-14, 2008.
- 6) Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R, Iida K, Okimura Y, Kaji H, Kitazawa S, Kasuga M, Chihara K. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 582 (5):573-8, 2008.
- 7) Yamamoto D, Ikeshita N, Matsubara T, Tasaki H, Herningtyas EH, Toda K, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y. GHRP-2, a GHS-R agonist, directly acts on myocytes to attenuate the dexamethasone-induced expressions of muscle-specific ubiquitin ligases, Atrogin-1 and MuRF1. *Life Sci.* 82 (9-10):460-6, 2008.
- 8) Fukuoka H, Takahashi Y, Iida K, Kudo T, Nishizawa H, Imanaka M, Takeno R, Iguchi G, Takahashi K, Okimura Y, Kaji H,

Chihara K. Low serum IGF-I/GH ratio is associated with abnormal glucose tolerance in acromegaly. *Horm Res.* 69(3):165-71, 2008

- 9) Toda K, Yamamoto D, Fumoto M, Ikeshita N, Herningtyas EH, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y. Involvement of mPOU (Brn-5), a class VI POU protein, in the gene expression of Pit-1 as well as PRL. *Mol Cell Endocrinol* 280 (1-2):20-29, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

図1. 下垂体機能低下症患者のJAHQスコア

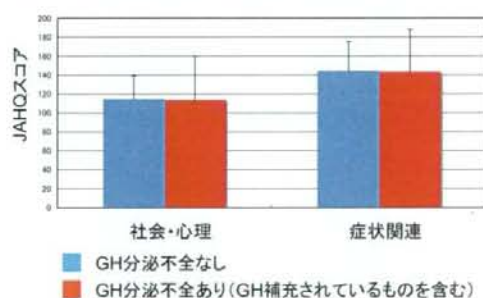


図2. AGDHにおけるGH補充療法のJAHQスコアへの影響

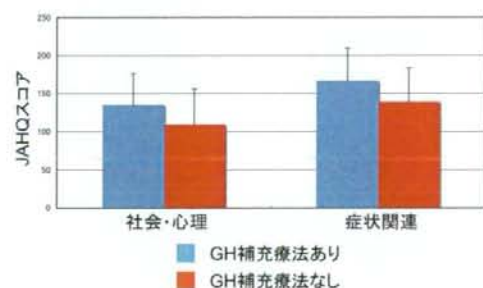


図3. AGDHにおけるGH補充療法のJAHQスコアへの影響

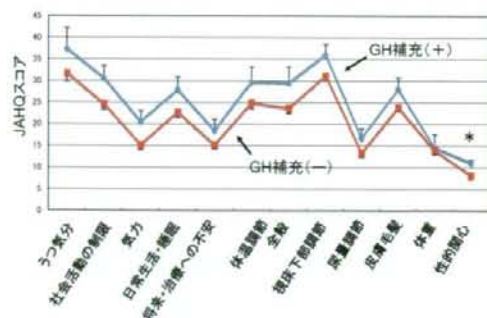


図4. 非GH補充AGHD群と(GH補充AGHD+非AGHD)群のJAHQスコア

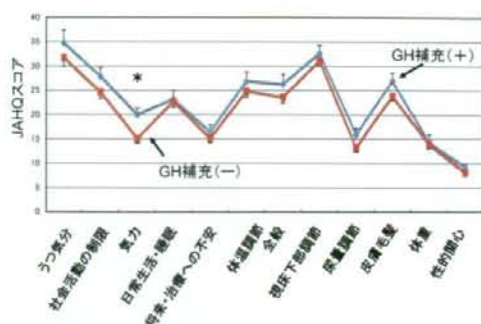
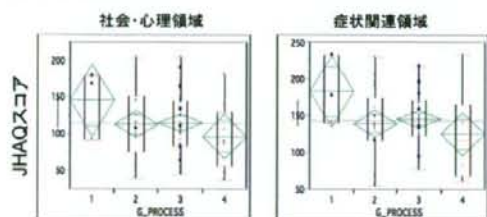


図5. 医師の主観的評価とJAHQスコアの間連

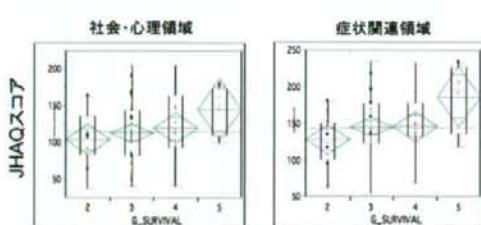
1. 治療経過



1, たいへん良い, 2, やや良い, 3, 普通, 4, やや悪い, 5, 悪い.

図6. 医師の主観的評価とJAHQスコアの間連

2. 患者の症状残存度



1, たいへん多い, 2, やや多い, 3, 普通, 4, やや少ない, 5, 少ない.

国内外での高プロラクチン血症を来す薬剤の比較検討

分担研究者 異 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。昨年度の研究で、日本の添付文書情報の副作用欄に「高プロラクチン血症」の記載がある医薬品はこれまでの本班の「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よりかなり少なく、諸外国の添付文書の副作用欄でのこれらの記載状況を確認する為に、英国の医療用医薬品の添付文書情報の「副作用」の項目内に「プロラクチン」を含む医薬品を主にリストアップして、日米と比較調査した。日本の添付文書の「副作用」「薬理作用」欄は、米英に比べ記載項目、内容が少ない傾向であることが明らかとなり、「禁忌」欄と併せて記載内容を再検討すればより臨床により有用な添付文書となると考えられた。

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、性機能低下などがある。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。

昨年度の研究で、日本の添付文書情報の副作用欄に「高プロラクチン血症」の記載がある医薬品はこれまでの本班の「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よりかなり少なく、記載しない正

当な理由があるのか、単なる記載漏れか、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、本年度は国内外の医薬品情報での「プロラクチン」の記載状況を比較検討した。

B. 研究方法

英国の医療用医薬品で副作用による高プロラクチン血症を来す薬剤について調査する為、英国の医療用医薬品の製品概要(electronic Medicines Compendium (eMC)) ホームページから副作用欄などに“prolactin”の記載のある医薬品を prolactin* か hyperprolactin* を前方一致検索で検索し、また、禁忌欄に“prolactinoma”記載のある医薬品を抽出して、結果を以下の日米の添付文書情報と比較検討した。

使用データベース：

- ・英国の医療用医薬品の製品概要
electronic Medicines Compendium (eMC)
(<http://emc.medicines.org.uk/>)
- ・日本の医療用医薬品の添付文書情報
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)
- ・米国の医療用医薬品の添付文書情報
FDA Professional Drug Information
(<http://www.drugs.com/pro/>)

C. 研究結果

英国eMCの副作用 (Undesirable effects) 欄に、前方一致で prolactin* か hyperprolactin* の記載のある医薬品の数を表1に示した。このうち、禁忌に prolactinoma を含むものは3種類であった。

次に、これらのうち、日本でも現在、医薬品として認可されている18種類について表2に示した。この内、日本で「高プロラクチン」の副作用が記載されているのは、10種類のみで、7種類は「乳汁漏出/分泌」の副作用のみが記載され、残る1種類(アルプラゾラム)はどちらの副作用も記載されていなかった。

英国でプロラクチノーマが禁忌の医薬品3種類の内、日本で発売されているのはドンペリドンとスルピリドであった。両者とも、日本でもプロラクチノーマが禁忌と記載されていたが、「副作用」欄の高プロラクチン血症についてはドンペリドンで記載されて、スルピリドでは記載されておらず、「重要な基本的注意」欄に記載されているのみであった。

この他、英国 e M C の薬理作用 (Pharmacodynamic properties) 欄のみに prolactin* か hyperprolactin* が記載され、副作用欄に記載のない医薬品としては、cyproterone (antiandrogen)、morphine (Natural opium alkaloids)、oxycodone (Natural opium

alkaloids)、promazine (dopamine inhibitor)、protirelin (TRH)、quetiapine (クエチアピン)があった。これらの内、日本の添付文書の副作用欄にプロラクチン上昇に関して記載があったのは抗精神病薬のクエチアピンのみであった。

D. 考察

昨年度の研究で、日本の添付文書情報の副作用欄に「高プロラクチン血症」の記載がある医薬品はこれまでの本班の「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よりかなり少なかった。「乳汁漏出・乳汁分泌」の一方の記載がある医薬品では、H2受容体拮抗剤では薬理作用欄に「血中プロラクチン、性腺刺激ホルモン、性ホルモン値に影響を及ぼさない」と特記されているが、これ以外の薬剤では、集団では薬剤性的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、本年度の調査研究に着手した。

そこで、英国eMCで「高プロラクチン」の副作用が記載されている医薬品について調査したところ、18種類の医薬品の内、8種類で日本の添付文書情報に「高プロラクチン」の副作用が記載されていなかった。この内、7種類は日本の添付文書情報に「乳汁漏出/分泌」の副作用のみが記載され、記載漏れではないかと推定された。また、アルプラゾラムは、日本で「高プロラクチン」と「乳汁漏出/分泌」

の何れの副作用も記載されていないが、米国FDAでは市販後調査で高プロラクチン血症が追加されていた。日本で記載されなかった原因の一つとして、販売開始が1984年で、プロラクチンが広く測定できるようになったのが1980年代なので、認可時にプロラクチンが広く測定できなかったことが考えられた。そこで残る7薬剤の販売開始年を調べたところ、スルピリド[クロロプロマジン[フルフェナジン[プロクロルペラジン[トリフロペラジンの6種類は1979以前であり、認可時にプロラクチンが広く測定できなかった年代であることが確認された。フルボキサミン(選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI))は、1999年販売開始であったので別の要因である。米国FDAの記載を確認すると、市販前に乳汁瘻出が、市販後調査で無月経が記載されている。また、セロトニンによるプロラクチンの分泌は、オキシトシンやVIPの増加、ドパミンの減少により起こるとされ、フランスでの薬剤副作用の研究からはフルボキサミンを含む多くのSSRIで高プロラクチン血症を認めている。以上のことから、日本の添付文書情報の副作用の記載は英米に比べ、市販後調査の記載が不十分であると考えられた。

次に、プロラクチノーマが禁忌の医薬品は、英国で3種類で、日本で発売されているドンペリドンとスルピリドの両者に記載されていた。この内、スルピリドでは高プロラクチン血症が「副作用」欄には記載されておらず、「重要な基本的注意」欄に記載されているのみであった。高プロラクチン血症の副作用を発症した患者がいるので「副作用」欄への記載漏れと考えられた。

逆に、日本でプロラクチノーマが禁忌と記載されている医薬品は、ドンペリドンとスルピリドの他、スルトプリドとチアプリドが

ある。これらのどちらにも副作用として乳汁漏出は記載があるが、プロラクチン高値に関しては添付文書に記載が全くない。これらは英米で未認可薬品なので、添付文書の国際比較はかなわなかったが、製薬会社が副作用としてプロラクチン高値を認めていない段階で「抗ドパミン作用によりプロラクチン分泌が促進し、病態を悪化させるおそれがある。」を根拠としてプロラクチノーマを「禁忌」欄に記載しているが、副作用欄に記載のないでは「重要な基本的注意」欄に記載するのが妥当と考えられた。

この他、英国 e M C の薬理作用(Pharmacodynamic properties)欄のみに“prolactin”が記載され、副作用欄に記載のない医薬品としては、cyproterone (antiandrogen)、morphine (Natural opium alkaloids)、oxycodone (Natural opium alkaloids)、promazine (dopamine inhibitor)、protirelin (TRH)、quetiapine (クエチアピン)があった。これらの内、日本の添付文書の副作用欄にプロラクチン上昇に関して記載があったのは抗精神病薬のクエチアピンで、英国 e M C では「薬理作用」の記載が日本に比べ多めであった。クエチアピンは、日本では副作用欄に「プロラクチン上昇(6.3%)、統合失調症患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、プロラクチン濃度には、プラセボ投与群との間に有意な差を認めなかった。」の注釈があり、英国 e M C の薬理作用の‘does not produce sustained elevations in prolactin’に対応していた。

また、Prolactin-sparing antipsychoticsとしてクエチアピンの他にオランザピンがあるのでこちらの記載も検討した。オランザピンは、日本では副作用欄に「プロラクチン上昇(14.5%)、プロラクチン低下」と、要領を得

ない記載であったのに対し、英国 eMC では副作用欄に“elevated prolactin (Very common (≥ 10%)). Associated clinical manifestations (e.g., gynaecomastia, galactorrhoea, and breast enlargement) were rare. In most patients, levels returned to normal ranges without cessation of treatment.”と、プロラクチン上昇が多いものの、臨床症状を来しにくく、継続投与すると基準範囲内に戻ることで記載され、臨床により有用な情報であった。

E. 結論

今回は、国内外での薬剤性の高プロラクチン血症の状況を確認する為に、英国の医療用医薬品の添付文書情報の「副作用」の項目内に「プロラクチン」を含む医薬品を主にリス

トアップして、日米と比較調査した。

日本の添付文書の「副作用」「薬理作用」欄は、米英に比べ記載項目、内容が少ない傾向であることが明らかとなり、「禁忌」欄と併せて記載内容を再検討すればより臨床により有用な添付文書となると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hidaka, Y, Tatsumi, K: Spontaneous transient Graves' thyrotoxicosis. *Thyroid*, 18, 10, 1133-1134, 2008
- 2) 異 圭太: 遺伝子検査 - 下垂体疾患をモデルにして. *臨床検査*, 52, 11, 1144-1150, 2008.

表 1. 英国 eMC の副作用欄に“prolactin”が記載された医薬品

	販売名結果数	販売名	一般名
“prolactin”を含む薬剤	77 件	44 種類	30 種類
うち、現在日本で認可されているもの			18 種類

表 2. 英国 eMC の副作用欄に“prolactin”が記載された医薬品の日本の添付文書での記載内容

	「高プロラクチン」のみ	「高プロラクチン」と「乳汁漏出/分泌」	「乳汁漏出/分泌」のみ
消化管運動改善剤		ドンベリドン*	メクロプラミド
H ₂ 受容体拮抗剤			
胃潰瘍治療剤			スルピリド*
血圧降下剤	ベラパミル	メチルドパ	
抗けいれん薬		カルバマゼピン	
精神安定剤			
SSRI		パロキセチン、セルトラリン	フルボキサミン
抗うつ剤			スルピリド*
抗精神病薬		オランザピン、ピモジド、リスベリドン、ハロペリドール	クロルプロマジン、フルフェナジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、
TRH (類似)			
その他			
性ホルモン剤			

*: プロラクチノーマが禁忌の医薬品
スルピリドは2種の効能で重複して記載。

プロラクチン産生下垂体腺腫からのホルモン過剰分泌の可視化

分担研究者 高野 幸路 東京大学特任講師

研究要旨：GH産生下垂体腺腫においては腫瘍発生の原因とそれによるGH過剰分泌の機構が一部秋かかになっている。三量体Gタンパク質のGs α サブユニットの活性化変異やPKRIARIAの変異がこれまで報告されているが、プロラクチン産生腺腫からのプロラクチン過剰分泌の機構については未だにほとんど明らかになっていない。二光子励起法を用いて下垂体プロラクチン細胞からの顆粒分泌を可視化し解析した。ラット正常プロラクチン細胞からの自発性分泌を明らかにし、TRH刺激下の分泌を比較した。またヒトプロラクチン産生細胞からの自発分泌も明らかにし、これが正常細胞で刺激下の顆粒分泌の動態に一致することを明らかにした。ヒトプロラクチン産生細胞からのホルモンの過剰分泌の原因とその動態を明らかにできた。

A. 研究目的

GH産生下垂体腺腫においては腫瘍発生の原因とそれによるGH過剰分泌の機構が一部秋かかになっている。三量体Gタンパク質のGs α サブユニットの活性化変異やPKRIARIAの変異がこれまで報告されているが、プロラクチン産生腺腫からのプロラクチン過剰分泌の機構については未だにほとんど明らかになっていない。プロラクチン分泌は視床下部からのドーパミンにより抑制的な制御を受けており、視床下部の制御をはずれるとプロラクチン分泌はこうしんする。D2受容体ノックアウトマウスがプロラクチン産生腺腫を発生したことから、プロラクチン産生腺腫の発生原因としてD2受容体もしくはその下流の刺激伝達経路の機能消失変異が腫瘍発生原因となっている可能性が考えられている。一方、GH産生腺腫の場合のように何らかの刺激伝達経路の活性化変異の可能性も想定されている。本研究では、プロラクチン産生腺腫からの過剰分泌の分泌動態を2光子励起法を用いて解析することで、1、プロラクチン産生腺腫からのホルモン過剰分泌の病

態を明らかにすることと、2、これによりプロラクチン産生腺腫の発生原因に対する示唆を得ることにある。

B. 研究方法

培養

手術で得られたヒトプロラクチン産生腺腫と正常プロラクチン細胞としてラット下垂体前葉のクラスターを作成して用いた。プロラクチン産生腺腫の使用に当たっては、施設の倫理委員会の許可を得、書面でインフォームドコンセントを得た。ヒトプロラクチン産生腺腫はピペッチングで細胞クラスターを作成し、手術後6時間以内に実験に用いた、ラット前葉細胞クラスターについては、8週令のウィスターオスラットの下垂体をコラゲナーゼを用いて細胞集塊を作成し、2日間10% FCS含有DMEMで培養後に用いた。

2光子励起法を用いた開口分泌の可視化

オリンパスの2光子励起装置を用い、細胞外液内の、親水性蛍光試薬のsulforhodamin B (SRB, 50microg/L)が開口分泌によって分

泌顆粒内に入り、顆粒状の蛍光を形成することで開口分泌を観察した。

免疫染色

分泌顆粒がプロラクチン顆粒であることを確認するため、固定可能な細胞外蛍光試薬のLucifer Yellowで開口分泌した顆粒を同定し、そこにプロラクチン免疫染色が一致するかを検討した。

C. 研究結果

ヒトプロラクチン産生腺腫からの顆粒分泌の動態

2光子励起法を用いてプロラクチン産生腺腫からの分泌を解析した。SRB含有細胞外液の中で、プロラクチン産生腺腫集塊は本来の細胞構築を保持しており、100-200nmの細胞間隙と、微少血管系を確認できた(図1)。無刺激下、25度Cにおいて、腺腫細胞の周縁に分泌顆粒に相当する蛍光スポットが自発的に出現し、その場に留まった。この現象はkiss-and-stay exocytosisに相当する開口分泌現象と想定された。SRBの代わりに固定可能なLucifer Yellowを用いて開口分泌を同定し、ラットプロラクチンとのco-localizationを確認したところ、co-localizationが確認でき、プロラクチンの顆粒分泌であることが確認できた。このことから、プロラクチン産生腺腫は刺激なしに自発開口分泌を盛んに行っており、これがプロラクチン産生腺腫からのプロラクチン過剰分泌の本体であると考えられた。kiss-and-stay exocytosisは観察時間の間(10-30分)形質膜近傍に留まって、細かい振動を示した。細胞外のSRBを洗い流しても顆粒内の蛍光は消失せず、開口分泌顆粒が、endocytosisを起こしていることが確認できた。

high Kによる刺激を行ったところ、kiss-and-stay exocytosisの頻度が著しく増加した。D2 agonistのbromocriptine (1 microM/L)の投与によって自発分泌の抑制が認められたが、1nM/L以下の低濃度では抑制は観察されなかった。分泌は、細胞膜のどの部分に対しても生じており、微少血管に接する細胞膜と接しない細胞膜の間で開口分泌の頻度に差はなかった。蛍光スポットの径は電子顕微鏡で観察したプロラクチン産生腺腫の分泌顆粒の径と同等であった。

ラット下垂体前葉クラスターからの自発顆粒分泌

培養2日目のラット前葉細胞集塊を観察すると、これも元の細胞構築を保持しており、細胞間隙は100nm未満でプロラクチン産生腺腫より狭かった。微少血管構築も確認できた。この状態では、視床下部からのドーパミンによる抑制がないのでプロラクチン分泌は増加しているが、これが調節性開口分泌の促進によっているか否かは明らかになっていない。このことをまず検討した。25度C、非刺激下で分泌現象を観察したところ、極めて早いfull fusionの分泌現象が観察できた(図2)。伝胃依存性カルシウムチャネル阻害薬はこの自発分泌を消失させた。これらのことから、視床下部の抑制から解放されたプロラクチン産生細胞は、調節性の開口分泌現象が自発性に生じることによって起こることが明らかになった。D2受容体拮抗薬のbromocriptineによって分泌が抑制された、抑制は10 nMの濃度でも認められた。このことから、自発分泌はプロラクチン分泌と考えられた。

TRH刺激によって開口分泌を刺激すると、細胞塊で生じる開口分泌現象は著しく増加したが、それとともに開口分泌のmodeも変化

した。自発分泌の場合の full fusion と異なり分泌顆粒を示す蛍光スポットは形質膜の近傍に留まり蛍光強度は極めてゆっくりと減少していった(図3)。この kiss-and-stay exocytosis は、プロラクチン産生腺腫からの自発分泌の際に観察される kiss-and-stay exocytosis と同等であった。D2 agonist の bromocriptine により前処理したクラスターでは、TRH 刺激による分泌促進現象は認められたがその mode は比較的ゆっくり生じる full fusion であった。TRH 刺激のみの場合の kiss-and-stay exocytosis と異なり、自発分泌の際の full fusion に近づいた。

D. 考察

これまでプロラクチンの自発分泌の可視化を試みた報告は2つある。ひとつは膜感受性蛍光試薬をプロラクチン細胞をエンリッチした培養に用いたもので、自発性開口分泌は認められなかった。もう一つでは、エンリッチしたプロラクチン細胞に蛍光蛋白を付加した ANP を発現させて解析したもので、自発性開口分泌を確認したものの数分にわたるゆっくりした開口分泌現象であり、本研究で示されたような速い分泌ではなかった。エンリッチの過程や、細胞に融合蛋白を発現させる際に本来の現象が消失してしまう可能性が考えられた。融合蛋白を発現させる実験では、発現させる蛋白質の設計によって、観察される開口分泌現象が明らかに異なることが知られており、この方法に限界があることがわかる。本研究で用いた手法では、このような人為的操作が不要であり、正常細胞や腺腫細胞の解析が可能である。ヒトプロラクチン産生腺腫における開口分泌を解析した報告はこれまでになく、プロラクチンの過剰分泌が自発性の開口分泌現象によるものであることを明

らかにした。プロラクチン産生腺腫のプロラクチン過剰分泌の機構が D2 受容体の機能消失によるものであればその分泌様式は正常細胞で視床下部の抑制をはずれた状態の分泌様式 (full fusion) になると考えられるが、実際は正常細胞に分泌刺激を与えた場合の分泌様式をとった。このことは、プロラクチン産生腺腫のからの過剰分泌のメカニズムに何らかの刺激伝達経路の活性化が関与していることを強く示唆するものである。この刺激伝達経路の一つとして、cAMP-PKA pathway の関与が考えられることがわかった。ほかに重いかけなく明らかになったことだが、プロラクチン産生腺腫に特徴的な misplaced exocytosis という現象が、プロラクチン産生腺腫の自発分泌の特性として kiss-and-stay exocytosis であり、分泌後に細胞膜近辺に長時間残ることと、分泌現象が血管に面した形質膜に限らずどの形質膜にも起こることから、固定した標本で細胞膜に分泌顆粒のオメガ構造が認められやすいのであると判明した。これまで長らくなぞであった misplaced exocytosis の本態が明らかになった。

E. 結論

二光子励起法を用いて下垂体プロラクチン細胞からの顆粒分泌を可視化し解析した。ラット正常プロラクチン細胞からの自発性分泌を明らかにし、TRH 刺激下の分泌を比較した。またヒトプロラクチン産生細胞からの自発分泌も明らかにし、これが正常細胞で刺激下の顆粒分泌の動態に一致することを明らかにした。ヒトプロラクチン産生細胞からのホルモンの過剰分泌の原因とその動態を明らかにできた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究成果発表

1. 論文発表

1) Morita K, Takano K, Yasufuku-Takano J, Yamada S, Teramoto A, Takei M, Osamura RY, Sano T, Fujita T. Expression of pituitary tumour-derived, N-terminally truncated isoform of fibroblast growth factor receptor 4 (ptd-FGFR4) correlates with tumour invasiveness but not with G-protein alpha subunit (gsp) mutation in human GH-secreting pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf) .;68 (3) :435-41, 2008

2) Koji Takano, Junko Yasufuku-Takano, Koji Morita, Shigetoshi Mori, Mao Takei, Robert Yoshiyuki Osamura, Akira Teramoto and Toshiro Fujita. Evidence that PKA activity is constitutively activated in human GH-secreting adenoma cells in a patient with Carney complex harboring PRKARIA mutation. Clin Endocrinol (Oxf) .; in press.

3) 高野幸路：顆粒分泌の可視化による先端巨大症治療薬の作用機構の解析，ホルモンと臨床，56巻冬季増刊号p20-(? p28 ??)，2008年

4) 高野順子，高野幸路，佐野壽昭，高橋倫子，河西春郎，山田正三，寺本 明，藤田敏郎：GH産生腺腫の自発開口分泌の病態生理と病理，ホルモンと臨床，刊行中

2. 学会発表

1) 2008年9月26日，第12回日本内分泌病理学会，高野順子他「2光子励起法によるヒトプロラクチン産生下垂体腺腫の分泌特性の解析」

2) 2008年8月28日，第35回日本神経内分泌学会・第23回日本下垂体研究会合同学術集会，高野順子他「2光子励起蛍光顕微鏡による下垂体プロラクチン産生細胞の開口分泌の可視化と解析」

3) 2008年5月17日，第81回日本内分泌学会総会 シンポジウム(分泌現象と生体膜、そしてその可視化)，高野幸路「下垂体前葉細胞からの顆粒分泌の可視化」

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1

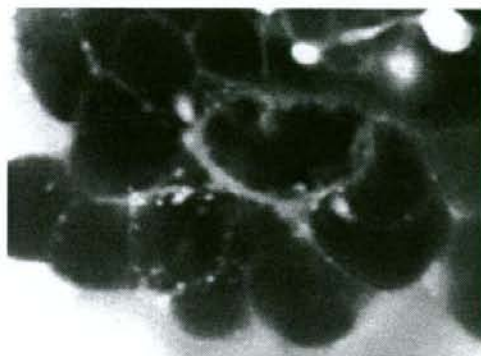


図2

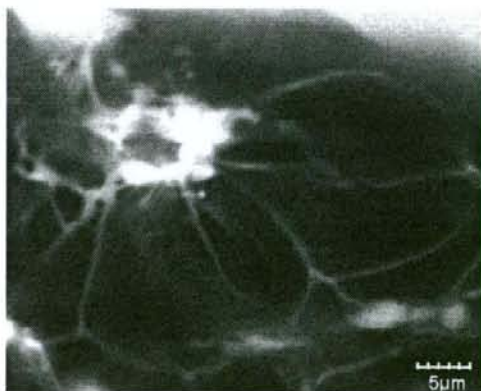
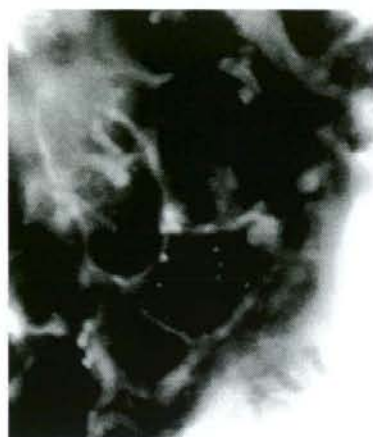


图 3



多嚢胞性卵巣症候群の診断における血中LHと LH/FSH比の基準値の検討

分担研究者	苛原 稔	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 産科婦人科学分野
研究協力者	松崎 利也	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 産科婦人科学分野講師
	岩佐 武	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 産科婦人科学分野医員
	木内 理世	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 産科婦人科学分野医員

研究要旨: ゴナドトロピン分泌異常を来す、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断に重要である高LH判定の基準は、スパック-Sで $LH \geq 7mIU/ml$ かつ LH/FSH 比 ≥ 1 と規定されているが、他の測定系を用いた場合の判定基準は明確でない。今回我々は現在国内で汎用されている測定系のひとつであるエクルーシス試薬を用いた場合の基準値を検討した。正常月経周期女性72例、PCOS症例128例、相関検討用172検体の計372検体のLH、FSHをエクルーシスとスパックSで測定し、正常月経周期女性のLH、LH/FSH比の平均値+1SDを基準値候補とした。次に2測定系間の相関式を求め、スパック-Sでの基準値に相当するエクルーシスのLH値、LH/FSH比を算出し、基準値候補と比較して基準値を設定した。またこの基準を用いてPCOS症例における高LH率を検討した。その結果、正常女性の測定値から $LH 8.548mIU/ml$ 、 LH/FSH 比1.253を基準値候補とした。相関式から、スパック-Sの $LH=7$ 、 LH/FSH 比=1に相当するデータを $LH=8.94$ 、 LH/FSH 比=1.40と算出した。基準値候補は相関式算出データともほぼ一致し、 LH 値 $\geq 8.55mIU/mL$ かつ LH/FSH 比 ≥ 1.25 を基準値とした。この基準でのPCOS患者の高LH陽性率は一般的なLH高値再現率と一致していた。以上より、エクルーシス試薬を用いた場合のPCOS診断のLH高値基準値は、 LH 値 $\geq 8.55mIU/mL$ かつ LH/FSH 比 ≥ 1.25 が妥当である。

A. 研究目的

間脳下垂体機能異常による女性性腺機能低下症の診断には、血中LH、FSHなどのホルモンの測定が不可欠である。近年、LH、FSHの測定系がRIA法からnon-RIA法へと変遷し、多数のnon-RIA測定系が存在している。しかしながら、測定値は測定系により異なるため、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)などの診

断精度が低下している。したがって、現在国内で用いられている主要な測定系におけるホルモン測定値を検討し、個々の測定系における診断のための基準値の設定が診断精度の向上に必要である。

2007年に日本産科婦人科学会が定めた多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断基準では、内分泌検査所見で血中LH値の基礎値高値が

重視されている¹⁾。また、この診断基準の付則に、LH高値の判定は、放射性同位元素を用いた測定系であるスパック-Sによる測定の場合は $LH \geq 7\text{mIU/ml}$ かつ LH/FSH 比 ≥ 1 と具体的に示されている。一方、他の測定系を用いた測定値の場合はスパックSとの相関を考慮して判定することと指示されているものの、具体的な値は明確でなく、また、LH/FSH比については相関の検討の報告がないのが実情である。

以上のように、PCOSの診断基準ではLH基礎値の高値が重要だが、現在国内で汎用されているnon-RI法による測定系での判定基準は明確ではない。そこで、PCOSの診断精度の向上のため、現在国内で汎用されている測定系の1つであるエクルーシス試薬LH、FSH II(ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社、東京)を用いた場合の高LHの基準値を検討した。

B. 研究方法

正常月経周期女性の卵胞期72例、2007年に日本産科婦人科学会生殖内分泌班が設定した診断基準にて診断したPCOS症例128例(非治療期)、その他相関の検討用172検体の合計372血液検体を書面による同意のもとに収集し、LH、FSH濃度をエクルーシスとスパック-S(株式会社テイエフビー、東京)で測定した。そして、正常月経周期女性のLHまたはLH/FSH比の測定値の対数正規分布を確認の上、平均値+1標準偏差の値を基準値候補とした。次に、LHおよびLH/FSH比について2測定系間の相関式を求め、スパック-Sの $LH=7$ 、 LH/FSH 比=1に相当するエクルーシスのLH値、LH/FSH比をそれぞれ算出し、基準値候補と比較して基準値を設定した。さらに、この基準を用いた場合のPCOS症例に

おける高LH症例の割合を検討した。

C. 研究結果

エクルーシスで測定した正常女性(卵胞期)のLH測定値の分布は、対数変換で正規分布をとり(図1)、平均値は6.39、標準偏差は2.16であった。PCOSのLH基礎値高値の判定に用いる平均値+1SDの値は8.548mIU/mlとなり、8.55mIU/mlをLHの基準値候補とした。

また、エクルーシスとスパック-Sとの測定値の相関は良好で(図2)、全体での相関係数 $r=0.9921$ 、回帰式 $y=0.9434x+1.4431$ であった。また、POOSの診断に必要な範囲の検体(スパックSの測定値が10mIU/ml以下)のみに限定すると、相関係数 $r=0.9690$ 、 $y=1.074x+0.4591$ であった。後者の回帰式を用い、スパックSで $LH=7\text{mIU/ml}$ に相当するエクルーシスの値を算出すると、 $LH=7.98\text{mIU/ml}$ となった。正常女性のLHの平均値+1SDから設定した基準値候補の8.55mIU/mlは、回帰式より求めた値の7.98mIU/mlと近く、LHの基準値として8.55を設定した。

エクルーシスで測定した正常女性(卵胞期)のLH/FSH比は対数変換により正規分布をとった(図3)。その平均値は0.91、標準偏差は0.35であり、PCOSの診断を用いる平均値+1SDの値は1.253となった。したがって1.25をエクルーシスを用いた場合のLH/FSH比の基準値候補とした。

また、エクルーシスとスパック-Sとの測定値の相関は良好で(図4)、全体での相関係数 $r=0.9728$ 、回帰式 $y=1.0311x+0.179$ であった。また、POOSの診断に必要な範囲の検体(スパックSの測定値が10mIU/ml以下)のみに限定すると、相関係数 $r=0.9544$ 、 $y=1.0293x+0.1706$ であった。後者の回帰式を

用い、スパックSでLH/FSH=1に相当するエクルーシスの値を算出すると、1.20となった。

上記で設定したエクルーシスでの基準値を用いてPCOS患者のLH高値率を検討したところ、LHでは128例中89例、69.5%、LH/FSH比も69.5%であった。

D. 考察

PCOSの診断には血中LH基礎値およびLH/FSH比の高値が重要である。国内におけるLH、FSH測定系は、1990年代にはRIA(IRMA)のスパック-Sが主流であり、LH=7、LH/FSH比 ≥ 1 がPCOSの診断に用いられていた。しかし、現在はゴナドトロピンの測定系が多数存在し、富士経済のイムノアッセイ市場の統計資料²⁾によると、FSH測定系の国内販売総額は、RIA測定系であるスパックSは2004年から2007年で毎年減少し、メーカーシェアは2007年では全体のわずか2%となり、non RIA測定系が主流となっている(表1)。Non RI測定系の内訳をみると、アーキテクトが21%、ケンタウルスが19%、AIAが13%、Accessが13%と、これらの測定系が汎用されている。大手検査メーカーでは、SRL、BML、三菱化学の3社がアーキテクト、ファルコが今回検討したエクルーシスを採用している(表2)。平成20年12月の時点で、大学病院20施設において、LH、FSHの測定にRIAを用いているのは徳島大学病院のみで、主に、エクルーシス、AIA、アーキテクトが用いられていた(表3)。我々は以前、アーキテクトとケンタウルスについてスパック-Sと比較した。その結果、回帰式からスパック-SのLH=1に相当する値はそれぞれ7mIU/mlと8.0mIU/ml、またLH/FSH比=1に相当する値はそれぞれ1と1.4であった^{3,4)}。

今回は、これまで未検討であったエクルー

シスの値をLH ≥ 8.55 、LH/FSH比 ≥ 1.25 と設定した。ホルモンの測定では測定間誤差施設間誤差があるため、検討の度に少しずつ回帰式が異なる。つまり、使用する回帰式によって、換算した値は異なる値となる。参考に今回の検討に加え他の報告の回帰式を用いてスパック-SのLH=7に該当する値を算出した。(表1)それらの値は7.98から8.94で、今回の検討で正常女性(卵胞期)の値を対数変換して、平均+1SDで設定した値、8.55の上下に分布していた。したがって、8.55は妥当な基準と思われる。LH/FSH比に関しては、測定系間の相関、回帰式の検討の報告は少ないが、同様に今回設定した1.25付近に回帰式から算出したデータが分布しており、1.25は妥当な基準であると思われる。

PCOS患者の血中LHは、測定時期により変動することが知られ⁵⁾、女性ホルモンによる消退出血から10日目以内と11日目以降では11日目以降が高値をとり、高LHも検出に適している。日数を特定せずに検討を行った2007年の日本産科婦人科学会生殖内分泌班委員会報告書では、全国のアンケート調査でPCOSにおける異常率は、LH基礎値で68.2%、LH/FSH比で74.6%であった¹⁾。一方、今回設定した値を用いた場合のLH高値率はLH基礎値で69.5%、LH/FSH比で69.5%と全国集計の値と同等であることより、妥当な割合であり、このことから設定した値は妥当であると思われる。

E. 結論

エクルーシスを用いた測定値では、PCOSの診断におけるLH高値の基準値は、LH基礎値 ≥ 8.55 mIU/mL、かつLH/FSH比 ≥ 1.25 が妥当である。

参考文献

1) 水沼英樹, 苛原 稔, 久具宏司, 高橋健太郎, 堂地 強, 藤井俊策, 松崎利也: 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(平成17年度~平成18年度)検討報告. 日本産科婦人科学会雑誌 59:868-888, 2007.

2) 富士経済イムノアッセイ市場, 2008

3) Iwasa T, Matsuzaki T, Tanaka N, Minakuchi M, Shimizu F, Ogata R, Kiyokawa M, Maegawa M, Yasui T, Kuwahara A, Irahara M Comparison and Problems of Measured Values of LH, FSH, and PRL among

Measurement Systems. Endocrine Journal 2006;53:101-109

4) 苛原 稔: 全自動化学発光免疫測定法を原理としたARCHITECT®アナライザーi2000®による下垂体・性腺ホルモン6項目測定法の臨床検討. 産婦人科治療 2008;96:106-114

5) Iwasa T, Matsuzaki T, Tanaka N, Murakami M, Shimizu F, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M Reproducibility of luteinizing hormone hypersecretion in different phases of the menstrual cycle in polycystic ovary syndrome. JOGR in press

図1. エクルーシスによる正常女性(卵胞期)のLH測定値の分布

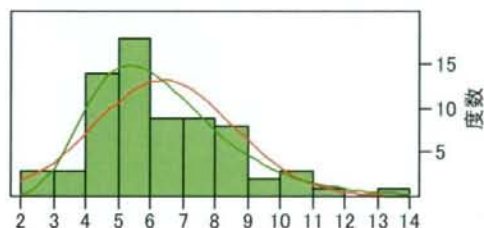


図3. エクルーシスによる正常女性(卵胞期)のLH/FSH比の分布

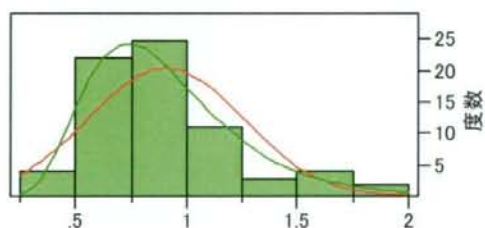
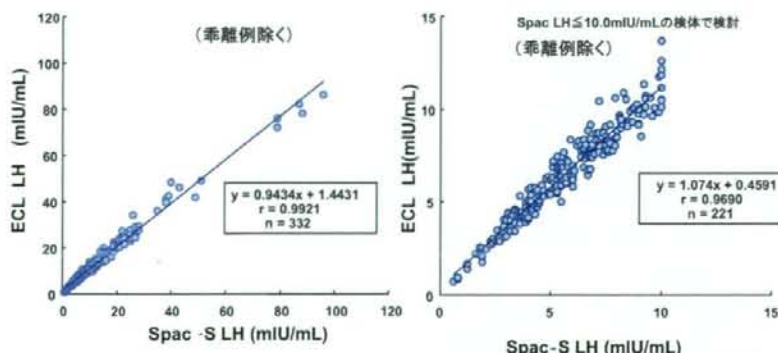


図2. エクルーシスとSpac-Sの相関



RIA法 7mIU/mL ⇒ ECLIA法 8.05mIU/mL RIA法 7mIU/mL ⇒ ECLIA法 7.98mIU/mL

図4. エクルーシスとLH/FSH比の相関

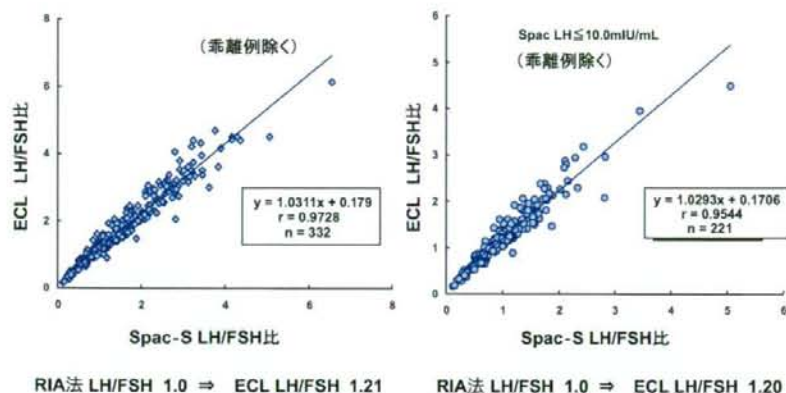


表1. エクルーシスでの基準値の検討のまとめ

エクルーシス LH値

	回帰式	LH値
正常女性 LH 平均+1SD	—	8.55
LH回帰式より算出(全濃度)	$y = 0.9434x + 1.4431$	8.05
LH回帰式より算出(LH ≤ 10mIU/mL)	$y = 1.074x + 0.4591$	7.98
参考 LH回帰式より算出(施設A)	$y = 1.15x + 0.89$	8.94
LH回帰式より算出(施設B)	$y = 1.08x + 1.25$	8.81
LH回帰式より算出(施設C)	$y = 1.211x + 0.213$	8.69

エクルーシス LH/FSH

	回帰式	LH/FSH比
正常女性 LH/FSH 平均+1SD	—	1.25
LH回帰式より算出(全濃度)	$y = 1.0311x + 0.179$	1.21
LH回帰式より算出(LH ≤ 10mIU/mL)	$y = 1.0293x + 0.1706$	1.20
参考 LH回帰式より算出(施設A)	$y = 1.30 + 0.10$	1.40

間脳下垂体疾患データベースの基本集計

分担研究者 横山 徹爾 国立保健医療科学院人材育成部
置村 康彦 神戸大学医学部保健学研究科病態解析領域/
医学研究科糖尿病・代謝・内分泌内科
千原 和夫 兵庫県立加古川病院

研究要旨: 間脳下垂体機能障害は、経過が長期に渡るものが多いため、経過を単に生命予後のみで把握するだけでなく、症候、合併症、日常生活状況等を指標とした健康余命に関しても評価することが望まれる。その結果は臨床医療および公衆衛生行政にとって重要な基礎資料となる。2006年度より登録が開始された間脳下垂体疾患データベースには、2008年12月末現在で、先端巨大症71例、プロラクチノーマ38例、クッシング病10例、下垂体機能低下症110例、バソプレシン分泌低下症32例、計261例が登録された。その一部について登録時データの基本集計を行った。

A. 研究目的

間脳下垂体機能障害は、適切な管理が行われれば経過が長期に渡るものが多く、患者の生命予後のみならず健康余命やQOL等に影響する治療法・生活習慣・周囲の支援体制等の要因を明らかにすることは、臨床医療および公衆衛生行政にとって重要な基礎資料となる。

予後調査は長期間の追跡と多大な労力が必要であり、間脳下垂体疾患の長期予後については国内、国外ともにまだデータが乏しい。わが国では、間脳下垂体機能障害研究班において、末端肥大症および下垂体性巨人症、クッシング病、下垂体前葉機能低下症および前葉ホルモン単独欠損症、甲状腺ホルモン刺激ホルモン分泌異常症、プロラクチン分泌異常症、クッシング症候群、中枢性尿崩症等について後ろ向きの実態調査を行い¹⁾、予後に関連する要因についての検討を行った。しかし、多数の登録症例を、長期間に渡って定期的・継続的に高い追跡率で調査し、病態の変化や生命予後に及ぼす治療等の要因の影響を明らかにした研究はない。前向きに追跡調査を行う

ことで、後ろ向き調査では得にくい病態等の経時的な変化を正確に把握することが可能になり、治療法や周囲の支援体制等に関する貴重な情報が得られることが期待される。

間脳下垂体機能障害研究班では、諸外国での追跡研究や過去にわが国で実施された難病に関する予後調査を参考にして、間脳下垂体機能障害の予後調査実施方法について検討を重ね^{2)~6)}、2006年度より間脳下垂体疾患データベースの登録を開始した。本年度は、2008年12月末までの登録データの一部について基本集計を行った。

B. 研究方法

(1) 患者の登録方法

本調査は多施設共同の予後調査である。これまでの参加施設は、間脳下垂体機能障害研究班の分担研究者・研究協力者の所属施設および関連施設が中心となっている。対象疾患は、①先端巨大症、②プロラクチノーマ、③クッシング病、④下垂体前葉機能低下症、⑤バソプレシン分泌低下症の5疾患で、登録する症

例は、診断基準に該当する登録期間中の新規診断例と、過去5年間の診断例の全てである。

(2) 診断時調査

診断時点における調査内容は、疾患によって少しずつ異なるが、おおよそ以下の通りである。①患者背景：識別番号、年齢、性別、住所(市区町村)、診断年月、発症推定年月、②症候(有無と程度)、合併症(有無と発症日)、③検査：内分泌検査、画像検査所見など、④治療：外科療法、薬物療法(薬剤名、期間、量)、その他、(6)生活状況(国民生活基礎調査から選んだ5項目)。患者からインフォームド・コンセントを受けた後、識別番号で連結可能匿名化を図り、担当医がオンラインでデータベースに登録する。連結のための対応表は各医療機関に置いて厳重に管理する。

(3) 追跡調査

毎年の追跡調査の項目は、生存状況以外は診断時調査とほぼ同じで、①症候(有無と程度)、合併症(有無と発症日)、②検査：内分泌検査、画像検査所見など、③治療：外科療法、薬物療法(薬剤名、期間、量)、その他、④生活状況(厚生労働省の国民生活基礎調査から選んだ5項目)、⑤生存状況(最終生存確認日または死亡日と死因)である。登録後は、担当医に対して定期的に追跡調査の依頼を行う。

(4) 解析計画

詳細は解析計画として整理した通りであり⁶⁾、以下の内容を予定している。①登録時の基本集計、②登録症例と一般集団との死亡率の比較、③登録症例と一般集団との生活状況の比較、④登録時の状態と予後との関連分析(生命予後、合併症、生活状況)、⑤治療法と症候等の変化との縦断解析。本年度は、追跡期間がまだ短く縦断的な解析ができないため、①と③についてのみ一部の解析を行った。

(5) 倫理面での配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)」⁷⁾に従って研究計画をたて、研究責任者の所属する機関での倫理審査委員会の承認をうけた。その後、各協力医療機関における倫理審査を経てデータベースへの登録が開始されている。研究結果に関しては統計解析の結果のみを示し、個々の研究対象者を特定できる情報が公表されることはない。

C. 研究結果

(1) 登録症例数

2008年12月末現在で、先端巨大症71例、プロラクチノーマ38例、クッシング病10例、下垂体機能低下症110例、バソプレシン分泌低下症32例、計261例が登録された(図1)。性年齢階級別人数は表1の通りである。症例の診断年は2002年以降が多いが、推定発症年は明確には分からないものも多い(図2)。

(2) 診断時症候

診断時調査項目等がまだ未入力のあるため十分な集計はできないが、それぞれの疾患の診断時症候を集計した結果を表2に示す。

(3) 診断時の生活状況

国民生活基礎調査と同等の質問を用いて調べた生活状況を、性年齢調整を行ったうえで、一般集団(平成16年国民生活基礎調査)と比較した(図3)。「健康上の問題で日常生活に影響のある者の割合」は、「日常生活動作」、「外出」、「仕事・家事・学業」、「運動」のいずれも、一般集団よりも高い傾向があった。疾患別にみると、特にバソプレシン分泌低下症で高い。同様に主観的健康観(「現在の健康状態はいかがですか」という問いに対して「よい」～「よくない」の5段階評価)に対する回答を図4に示す。

D. 考察

間脳下垂体疾患の予後を前向きに長期間追跡する研究は、わが国では初めてである。この1年間で103例が新たに登録され261例となったが、疾患別の分析のためにはさらなる追加登録が必要である。追跡研究では、登録時情報を漏れなく収集することと、毎年の追跡調査を確実にすることが重要であり、研究の成否にかかってくる。現在までのところ、登録後間もない症例の症候・治療・検査所見の未入力がかかり残っており、今後、未入力を確認してリマインドのための連絡を徹底する必要があると思われる。

本研究では、患者の生活状況を一般集団と比較するために、厚生労働省の国民生活基礎調査と同等の5つの項目を調べている。これらを用いて、今後生命予後のみならず、健康余命やQOL等に関する評価が可能となることが期待される。「健康上の問題で日常生活に影響のある者の割合」が一般国民と比べてかなり多く、その傾向は疾患によってやや異なることが明らかになった。一方で、主観的健康観は比較的良好な回答が多かった。これは、もともと間脳下垂体疾患があるため、そのコントロール状態を指している可能性があり一般集団との単純な比較は困難であるが、主観的健康状態は重要なアウトカムであるから、慎重な解釈と分析が必要と思われる。

E. 結論

間脳下垂体疾患データベースへの症例登録が進められている。今後、毎年の追跡調査を確実にやり、逐次、集計結果を報告する予定である。長期間の追跡により、治療法や周囲の支援体制等に関する貴重な情報が得られることが期待される。

文献

- 1) 間脳下垂体機能障害調査研究班. 間脳下垂体機能障害疫学調査報告. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成5年度総括研究事業報告書, 1994
- 2) 横山徹爾. 間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する検討. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成14年度総括・分担研究報告書, pp.91-95.
- 3) 横山徹爾. 間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する検討. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成16年度総括・分担研究報告書, pp.85-89.
- 4) 横山徹爾. 間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査法に関する研究. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成17年度総括・分担研究報告書, pp.72-74.
- 5) 置村康彦, 他. 間脳下垂体データベースの構築. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成17年度総括・分担研究報告書, pp.107-109.
- 6) 横山徹爾, 他. 間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査の解析計画. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成18年度総括・分担研究報告書, pp.80-83.
- 7) 文部科学省/厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針, 2002年6月17日(2004年12月28日全部改正).

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 間脳下垂体疾患データベース登録状況

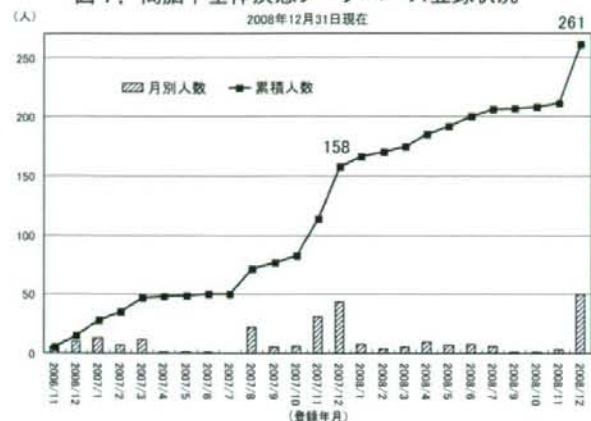


表1. 間脳下垂体疾患データベース疾患別登録数

2008年12月24日現在

		年齢階級									
		計	0-	10-	20-	30-	40-	50-	60-	70-	80+
1.先端巨大症	男	20	0	2	3	2	4	4	5	0	0
	女	47	0	1	0	5	10	13	13	5	0
	計	67	0	3	3	7	14	17	18	5	0
2.プロラクチノーマ	男	9	0	1	3	2	0	3	0	0	0
	女	27	0	1	15	7	2	1	1	0	0
	計	36	0	2	18	9	2	4	1	0	0
3.クッシング病	男	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	女	8	0	0	2	2	1	1	2	0	0
	計	10	0	0	3	2	2	1	2	0	0
4.下垂体機能低下症	男	51	1	3	4	7	5	7	14	8	2
	女	49	1	5	5	7	5	10	10	6	0
	計	100	2	8	9	14	10	17	24	14	2
5.パロプロレリン分泌低下症	男	14	0	2	2	4	1	1	1	2	1
	女	18	0	0	4	5	3	0	3	2	1
	計	32	0	2	6	9	4	1	4	4	2
1~5計	男	96	1	8	13	15	11	15	20	10	3
	女	149	1	7	26	26	21	25	29	13	1
	計	245	2	15	39	41	32	40	49	23	4

12月24日現在の集計のため、図1とは総数が異なる。

図2. 登録症例の診断年/推定発症年

