

常症における表現型は臨床的に多様であり、発症時期や重症度も含め、遺伝子変異型と表現型には相関がないとの報告があるが、より多くの例での検討により、明らかとなってゆくであろう。

NR0B1,1-RP INS, 568G はこれまでに報告の見当たらないDAX1 遺伝子変異であり、この遺伝子異常に関しては現在まで報告がなく、表現型も副腎低形成および低ゴナドトロピン性性腺機能低下を呈しており、過去の報告と一致しており、新規の遺伝子変異の可能性がある。今後機能解析等も考慮している。DAX1 遺伝子は間脳にも発現を認め、本兄弟例はステロイド補充療法にも関わらず、高ACTH血症を認めているが、DEX 負荷試験で抑制があり、ACTH の日内変動も認めることより、間脳下垂体におけるフィードバックシステムは一応は保たれていると考えられた。DAX1 遺伝子変異の患者においての高ACTH血症はステロイド不足の時間帯があることを示しており、本症に見合ったステロイドの選択や投与量の設定を行い長期予後の確認することが必要と考えられた。

症例1において成長ホルモン分泌不全の治療歴があることは興味深い。ゴナドトロピン分泌不全に伴う性腺機能低下症が成長ホルモン分泌に影響を与えた可能性は考えられるが、今回の再検では明確な成長ホルモン分泌不全は確認されなかった。昨年の本研究班で報告したごとく、成長ホルモン分泌不全は肝における11 $\beta$ 水酸化ステロイド脱水素酵素(HSD)1型の発現抑制が不十分となり、少なくとも局所では活性型糖質コルチコイドが過剰に産生される可能性を有している。これはメタボリックシンドロームや動脈硬化の促進要因であり、リスクの高い群であることも考えられ、副腎不全の適切な治療とともに注目

すべき変化といえる。

糖質コルチコイドは投与不足であれば副腎不全の所見を示し、QOLの低下のみならず生命予後にも影響を与える可能性が考えられる。生活様式やストレスによっても投与量の調節が必要となり、副腎不全を出来るだけ少なくするためには過量投与の危険が存在する。糖質コルチコイドの過剰はいわゆるクッシング症候群であり、肥満や糖脂質代謝異常、血圧上昇を示し、メタボリックシンドロームと類似した徴候を認めることから、長期的にはより慎重な対応が必要となる。特に間脳下垂体疾患に対する治療法の進歩とともに、長期間の生存を視野に入れた対応が求められ、特に若年期発症例においてはより重要である。

DAX1 においては遺伝子変異と臨床像が相関するとの報告は十分ではない。しかしながら症例によって臨床所見が必ずしも一致しないことは、遺伝子を含めた素因の関与も否定はできない。また代表的な遺伝性副腎機能障害である先天性副腎過形成症の治療とも同一に論じられないと考えられる。すなわちDAX1 としての治療法の確立と、各症例の病状に応じた調節が必要となろう。これにより副腎皮質機能不全の治療はいうまでもないが、生活習慣病の進行も適切にコントロールできると考えられる。これらの検討は間脳下垂体障害のより良好な治療法の確立とともに、生活習慣病、動脈硬化などの現代における主要な死亡原因となる病態における内分泌要因の関与を明らかにするためのエビデンスが集積されてゆくことが期待される。

## E. 結論

1. 副腎低形成の兄弟例につき新規のDAX1 遺伝子変異である可能性のあるNR0B1,1-

RP INS, 568G を解析した。

2. 本症例は高ACTH血症を認めているが、DEX 負荷試験で抑制があり、ACTH の日内変動も認めた。
3. DAX1 遺伝子変異の患者においては、それぞれに見合ったステロイドの選択と投与量の設定を行い、生活習慣病を含めた長期予後を確認することが必要と考えられた。

## F. 研究発表

学会発表

- 1) Mathushita R, Nakagawa Y, Nakanishi T, Nakano T, Yanase T, Ohzeki T et al.

Circadian rhythm of ACTH in X-linked adrenal hypoplasia congenital (AHC) 14th International Congress of Endocrinology. March 29, 2010 in Kyoto, Japan. (発表予定)

## G. 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

### 3. その他

なし

図 1

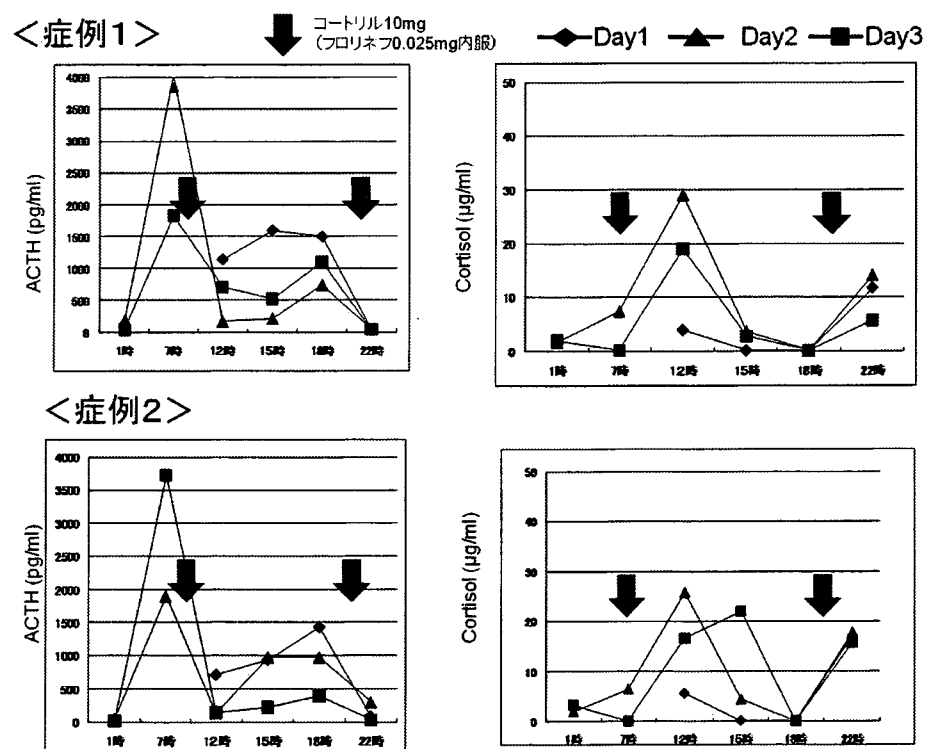
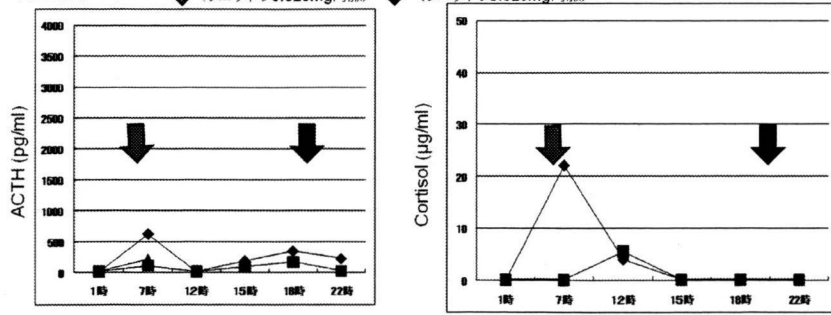
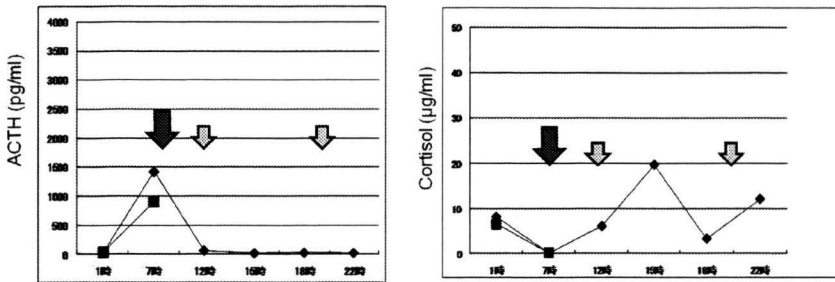


図2

<症例1> ↓ コードリル10mg (フロリネフ0.025mg内服) ↓ DEX0.5mg (フロリネフ0.025mg内服) ◆ Day1 ■ Day2 ▲ Day3



<症例2> ↓ コードリル10mg (フロリネフ0.025mg内服) ↓ コードリル5mg



## 下垂体腺腫における被膜外摘出の臨床病理学的検討

研究分担者 寺本 明 日本医科大学脳神経外科

**研究要旨:**以前よりコラーゲン線維を主体とした下垂体腺腫固有の仮性被膜があることが示されていたが、近年これが再度注目され、手術時にも被膜外摘出が治療成績の向上に有用であると言われている。今回、下垂体腺腫において被膜外摘出を行った症例において、仮性被膜の特徴および内分泌学的所見を検討した。対象は当施設で内視鏡単独経鼻的手術を行った下垂体腺腫64例である。内訳は男性29, 女性35名、年齢は16~81歳(平均50.9歳)で機能別分類はGHoma, PRLoma, ACTHoma, および臨床的非機能性腺腫(CNFA)がそれぞれ9,7,1,47例であった。各症例で病理学的検索を行い、被膜が厚く存在する群をA、腺腫から薄い被膜を経て正常下垂体前葉に移行する群をB、被膜をほとんど認めない群をCとした。また、CNFAについては、同一時期に同一術者が手術を行った被膜内摘出群を対象とし、内分泌機能(GH分泌能)の変化についても比較検討した。病理学的にA, B, C群はそれぞれ50, 41, 9%であった。機能別にはA群がCNFAで53%と最も多いのに対し、GH, PRLomaではB群がそれぞれ56, 58%と多かった。またGHomaにC群は見られなかった。また、CNFAについて被膜内摘出群と外摘出群のGH分泌能の変化を検討したところ、両群間に差は認められなかった(Mann-Whitney検定( $p=0.059$ ))。下垂体腺腫の仮性被膜にはさまざまなパターンがあり、9%の症例で明確な被膜が認められなかった。また、被膜外摘出による内分泌機能の悪化も見られなかった。今後、実際の再発率について長期観察が重要になるとと思われる。

### A. 研究目的

下垂体腺腫は、臨床の場において時に遭遇する腫瘍であり、頭蓋内腫瘍の約18%を占める。そのほとんどは良性腫瘍であるが、腫瘍の発生部位が脳深部の主要血管、神経に近いことから、その進展様式によっては視神経障害による失明、視力視野障害、外眼筋麻痺による複視、内頸動脈の狭窄、閉塞による脳梗塞などの重度の障害を来す恐れがあり、早期の診断、病態把握、適切な治療が必要不可欠である。治療に関しては、当然のことながら手術が第一選択となる場合が多く、この場合、なるべく再発・再増大を来さない治療が望まれている。

下垂体腺腫に見られる仮性被膜は Bergland

らが1975年に初めて報告した。これによると、仮性被膜は基底膜、コラーゲン線維、線維芽細胞、および圧迫血管の集簇したものと記載されている。また、Farnoudらは仮性被膜は腺腫と周囲の正常組織の移行帯であり、腺腫と正常細胞が混在していると報告している。また、著者らも1979年に仮性被膜について言及している。近年、下垂体腺腫における仮性被膜に注目が集まり、被膜外摘出が治療成績を向上させるとの報告が散見される。今回、下垂体腺腫において被膜外摘出を行った症例において、仮性被膜の特徴を検討し、下垂体腺腫の再発、再増大の機序について考察するとともに、下垂体腺腫の被膜外摘出が、下垂体機能低下を惹起しないかについても検

討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

対象症例は2007年7月から2009年9月まで当施設で内視鏡単独経鼻的下垂体腫瘍摘出術(eTSS)を施行した64症例である。内訳は男性29、女性35例で、年齢は16~81歳(平均50.9歳)であった。機能別分類では臨床的非機能性腺腫(CNFA)が47例、GHomaが9例、PRLomaが7例、ACTHomaが1例であった。手術の手順は、まず腫瘍の内減圧を行った後、正常下垂体の残存するサイドから腫瘍被膜をとらえ、これを剥離していった。これらの組織は、ただちに20%のホルマリン固定とした。図1は代表症例で68歳男性でGH産生腺腫の患者である。腺腫を内減圧の後、正常下垂体前葉の残存する右縁より仮性被膜をとらえ、これを全摘出し、内分泌学的治癒が得られた。

### 2. 分類

手術によって得られた下垂体腺腫組織はヘマトキシリン-エオジン染色、および鍍銀染色による形態学的な検索を行うとともに、各種下垂体前葉ホルモンに対する免疫組織学的検討を行った。これらの結果をもとに、腫瘍被膜を次の3群に分類した(表1)。すなわち厚い被膜を有するものをA群(図2)、腺腫から薄い被膜を経て正常下垂体前葉に移行するものをB群(図3)、被膜をほとんど認めないものをC群(図4)とした。

### 3. 被膜外摘出と内分泌機能

被膜内、外摘出が内分泌機能にどのような影響を及ぼすかについて検討した。

被膜外摘出を行ったCNFAの中で、術前後の内分泌機能が評価されている症例は47例

中、37例であった。それと同時期に同一術者が被膜内摘出を行ったCNFA症例は36例であった。これらについて、GHRP-2負荷試験でのGH分泌能の変化を検討した。

## C. 研究結果

### 1. 仮性被膜の性状と頻度

対象症例中、厚い被膜を有する症例(A群)が50%、薄い被膜を有する症例(B群)が40.6%、そして被膜を認めない症例(C群)は9.4%であった。また機能別に検討すると、CNFAがA群に53.2%と最も多いのに対し、GHoma、PRLomaにはB群が最も多かった。また、被膜内に腺腫細胞の混在が疑われる症例が20例(34.5%)に認められた(表2)。

### 2. 被膜内、外摘出と内分泌機能の変化

被膜内摘出をした群と外摘出をした群の、年齢分布、腫瘍最大径、Knosp分類から見た浸潤度、および再手術の頻度に差は認められなかった(表3)。図5は術前後のGHRP-2負荷試験でのGH頂値を見たものである。この際GH頂値が9ng/ml未満の症例をsevere、15ng/ml以上の症例をnormal、それ以外の症例をmoderateと分類した。すると表4で示すように、被膜内摘出群でnormalからmoderateと悪化した症例が2.7%、またmoderateからsevereに移行した症例が5.4%に見られた。一方、被膜外摘出群では、それぞれ2.8%、2.8%であり、むしろ術後GH分泌能が改善した症例も認められた。以上GHRP-2負荷試験から見たGH分泌能の変化をまとめると、被膜内摘出群で悪化した症例は3例(8.1%)であり、被膜外摘出群のそれは2例(5.6%)であった。一方、被膜外摘出群でGH分泌能の改善が見られたケースが5例(13.9%)存在した。両群を比較すると統

計学的有意差は認められなかったが(Mann-Whitney検定( $p=0.059$ ))、少なくとも、被膜外摘出が内分泌機能(GH分泌能)を悪化させる要因ではないことが明らかとなった(表5)。

#### D. 考察

前述のように、下垂体腺腫に見られる仮性被膜はBerglandらによって1975年に初めて報告されたが、これを意識した手術はあまり行われていなかった。しかしながら2005年以降、仮性被膜を意識した下垂体腺腫の摘出(extracapsular removal)の報告が散見されるようになってきた。この中でLeeらは、意図的に被膜外摘出を行い、仮性被膜を認めた下垂体腺腫343例のうち、しっかりとした被膜を認めた症例が180例(52.5%)に認められ、また不完全な発達をした被膜は163例(47.5%)だったとしている。我々の検討でも、A群が50%、B群が40.6%であり、ほぼ同等の結果と言える。また、機能別に見た仮性被膜を有する頻度ではPRLomaが70.9%と最も多く、GHoma、CNFA、ACTHomaがそれぞれ55%、50.7%、40%であった。我々の検討では、特に機能性腺腫の頻度が少なく、詳細は不明であるが、今後症例を積み重ねていく必要があると思われる。また仮性被膜内の腺腫細胞の浸潤についても、いくつかの報告がある。Leeらは、同じ論文で仮性被膜への腫瘍浸潤が43.6%に認められ、これは腫瘍が大型なほど頻度が多かったとしている。またPRLomaに最も腫瘍浸潤が見られたと示している。我々の検討でも、34.5%に浸潤が疑われたが、現時点で腺腫細胞と正常下垂体細胞を比較する明確な方法がないため、今後、形態学的だけでなく、明確な両者の鑑別方法が望まれるところである。

以上、病理学的に、被膜内への腺腫細胞の浸潤が証明されたことから、被膜外摘出が、治療成績を向上させることが示唆される。Kawamataらは、海綿静脈洞浸潤のないGHomaに対し、被膜外摘出を行った群がしない群よりも治癒率が高い(90.0% v.s. 61.1%)とし、またLeeらも被膜外摘出をしたGHomaの治癒率は88.0%と高かったと報告している。今回、我々の検討で、機能性腺腫の頻度が少なく、詳細は不明であるが、CNFAについて、長期追跡を行い、腫瘍再発率の相違を検討する予定である。

また、被膜外摘出が内分泌機能に及ぼす影響であるが、Kawamata、Leeらは、先の論文で、術後下垂体機能悪化に違いは認められなかったとしている。我々も、最も障害されやすいGH分泌能について検討したが、統計学的有意差は認められなかったものの、被膜外摘出群のほうが、GH分泌能悪化の頻度は少なく、逆に改善する症例も見られた。少なくとも、被膜外摘出が、下垂体機能(GH分泌能)を悪化させるものではないことが証明された。

#### E. 結論

下垂体腺腫の仮性被膜には様々なパターンが存在し、9.4%の症例では明確な被膜が認められなかった。一方、被膜内に腺腫細胞の混在が疑われる症例が34.5%あり、被膜内摘出での再発のリスクが疑われた。また、非機能性下垂体腺腫症例においては、被膜内、外摘出にかかわらず、内分泌機能の変化に差はなく、熟練した下垂体外科医が被膜外摘出を行うことが、下垂体機能の悪化なく、術後の再発率を抑える可能性があると思われた。しかしながら、今後患者の長期追跡を行い、腺腫の再発率を検討していく必要があると思われる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hara Y, Teshima T, Taoda T, Ishino H, Nezu Y, Harada Y, Yogo T, Masuda H, Teramoto A, Tagawa M. Efficacy of Transsphenoidal Surgery on Endocrinological Status and Serum Chemistry Parameters in Dogs with Cushing's Disease. *J Vet Med Sci*. 2009 Dec 9. [Epub ahead of print]
- 2) Ishino H, Hara Y, Teshima T, Tanaka S, Takekoshi S, Nezu Y, Harada Y, Yogo T, Sako T, Koyama H, Teramoto A, Osamura RY, Tagawa M. Hypophysectomy for a Dog with Coexisting Cushing's Disease and Diabetes Mellitus. *J Vet Med Sci*. 2009 Dec 1. [Epub ahead of print]
- 3) Kajiya H, Takekoshi S, Takei M, Egashira N, Miyakoshi T, Serizawa A, Teramoto A, Osamura RY. Selection of buffer pH by the isoelectric point of the antigen for the efficient heat-induced epitope retrieval: re-appraisal for nuclear protein pathobiology. *Histochem Cell Biol*. 2009 Dec;132(6):659-67. Epub 2009 Sep 19.
- 4) Osamura RY, Egashira N, Kajiya H, Takei M, Tobita M, Miyakoshi T, Inomoto C, Takekoshi S, Teramoto A. Pathology, pathogenesis and therapy of growth hormone (GH)-producing pituitary adenomas: technical advances in histochemistry and their contribution. *Acta Histochem Cytochem*. 2009 Aug 29;42(4):95-104. Epub 2009 Aug 11.
- 5) Yoshida D, Nomura R, Teramoto A.

Signaling Pathway Mediated by CXCR7, an Alternative Chemokine Receptor for Stromal-Cell Derived Factor-1alpha, in AtT20 mouse ACTH-secreting pituitary adenoma cells. *J Neuroendocrinol*. 2009 Mar 3. [Epub ahead of print]

- 6) Nomura R, Yoshida D, Teramoto A. Stromal cell-derived factor-1 expression in pituitary adenoma tissues and upregulation in hypoxia. *J Neurooncol*. 2009 Sep;94(2):173-81. Epub 2009 Mar 12.
- 7) Teshima T, Hara Y, Shigihara K, Takekoshi S, Nezu Y, Harada Y, Yogo T, Teramoto A, Osamura RY, Tagawa M. Coexistence of corticotroph adenoma and thyrotroph hyperplasia in a dog. *J Vet Med Sci*. 2009 Jan;71(1):93-8.
- 8) Takano K, Yasufuku-Takano J, Morita K, Mori S, Takei M, Osamura RY, Teramoto A, Fujita T. Evidence that PKA activity is constitutively activated in human GH-secreting adenoma cells in a patient with Carney complex harbouring a PRKAR1A mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 May;70(5):769-75. Epub 2008 Oct 21.

### 2. 学会発表

- 1) Teramoto A. Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery. WFNS Educational Lecture, 2009.9.1 (Boston)
- 2) 寺本 明:下垂体外科の動向と展望. 第56回鹿児島脳神経外科学会, 2009.8.1(鹿児島)
- 3) 寺本 明:下垂体手術の動向. 第12回日本病院脳神経外科学会, 2009.7.18(大阪)
- 4) 寺本 明:成人GHDをきたす脳外科疾患. 第20回広島小児内分泌研究会, 2009.6.26(広島)

- 5) 寺本 明:下垂体外科の動向. 奈良間脳下垂体疾患講演会, 2009.6.27 (大阪)
- 6) 寺本 明:下垂体手術の動向と展望. 信州脳神経外科セミナー, 2009/5/23 (松本)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表1. 仮性被膜の分類

A群	厚い被膜を有するもの
B群	腺腫から薄い被膜を経て正常下垂体に移行する
C群	被膜をほとんど認めないもの

表2. 機能別にみた仮性被膜の性状

	A群 (厚い被膜)	B群 (薄い被膜)	C群 (被膜なし)	
NFA	25 (53.2%)	17 (36.2%)	5 (10.6%)	47
GHoma	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0 (0%)	9
PRLoma	2 (28.6%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)	7
ACTHoma	1	—	—	1
Total	32 (50.0%)	26 (40.6%)	6 (9.4%)	64

被膜内に腫瘍細胞の混在が疑われる；20/58 (34.5%)

表3. 被膜内、外摘出を行った症例

	年齢 (y/o) (Ave.)	性別 (M/F)	腫瘍最大径(mm) (Ave.)	Knosp分類 G0,1,2/G3,4	再手術
被膜内摘出群 (n=37)	29-81 (57.0)	19/18	15-40 (26.7)	27/10	8
被膜外摘出群 (n=36)	21-77 (54.0)	17/19	12-52 (25.7)	27/9	6



表4. 手術前後でのGH分泌能の変化(1)

被膜内摘出(I)群(n=37)

Pre \ Post	被膜内摘出(I)群(n=37)		
	Normal	Moderate	Severe
Normal	13 (35.1%)	1 (2.7%)	0
Moderate	0	4 (10.8%)	2 (5.4%)
Severe	0	0	17 (45.9%)

被膜外摘出(E)群(n=36)

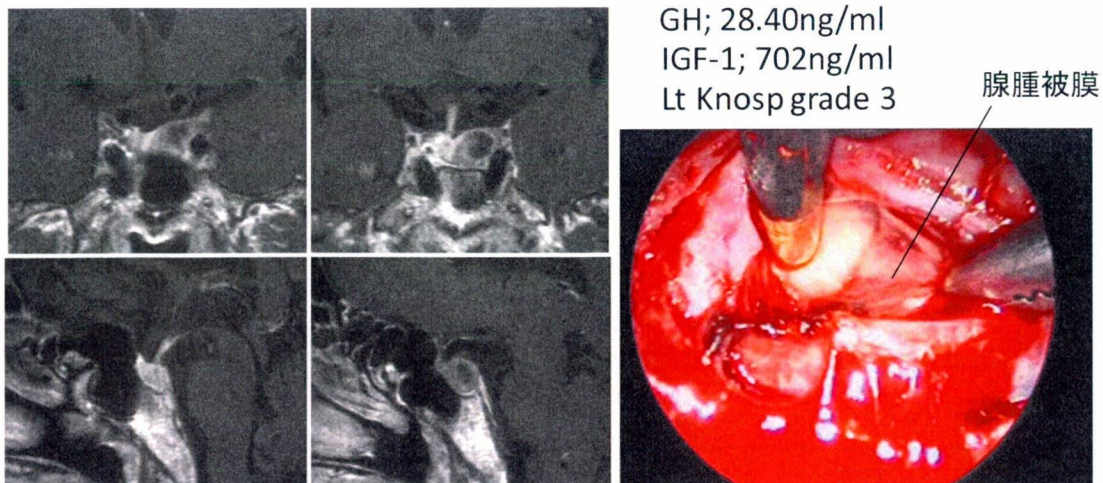
Pre \ Post	被膜外摘出(E)群(n=36)		
	Normal	Moderate	Severe
Normal	12 (33.3%)	1 (2.8%)	0
Moderate	4 (11.1%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)
Severe	0	1 (2.8%)	15 (41.7%)

表5. 手術前後でのGH分泌能の変化(2)

	改善	不変	悪化
被膜内摘出群 (n=37)	0 (0%)	34 (91.9%)	3 (8.1%)
被膜外摘出群 (n=36)	32 (88.9%)	29 (80.5%)	2 (5.6%)

Mann-Whitney 検定 (p=0.059)

図1. 68歳男性 GHoma



Post ope. OGTT nadir GH; 0.97ng/ml, IGF-1; 210ng/ml

図2. 厚い被膜を有する症例 (A群)

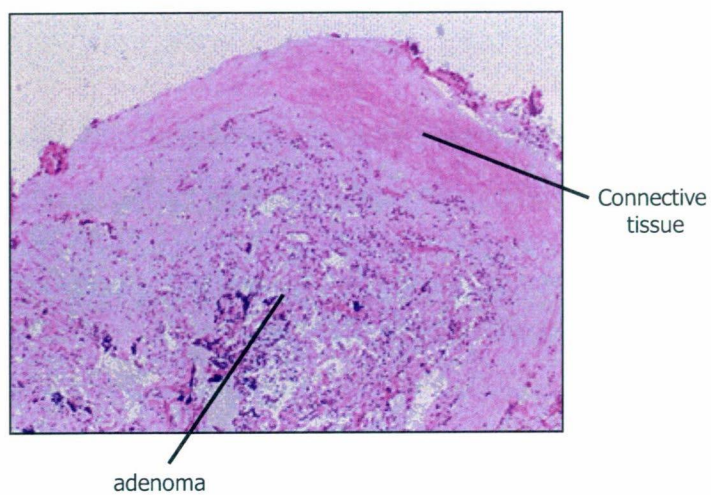


図3. 腺腫から薄い被膜を経て正常下垂体に移行 (B群)

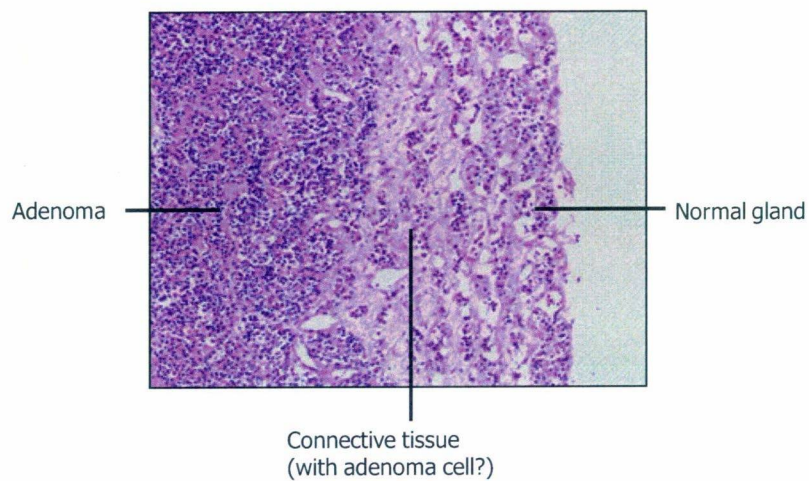


図4. 被膜を認めない症例 (C群)

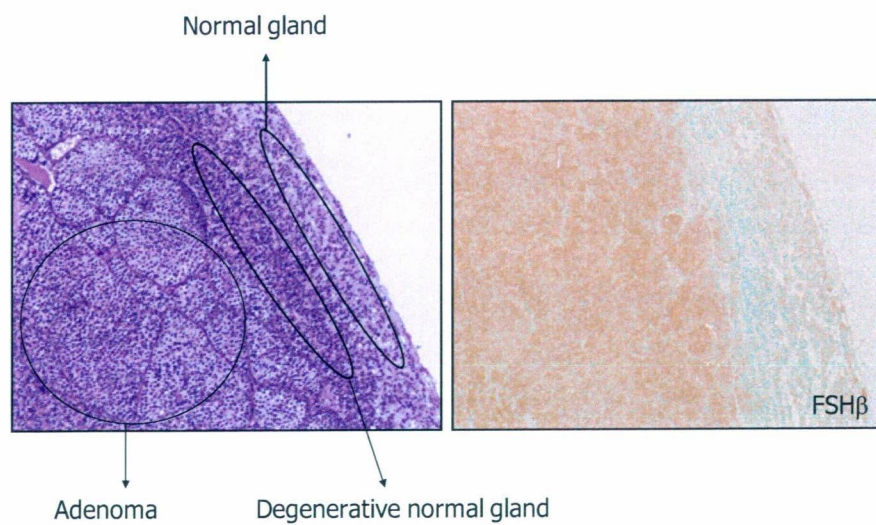
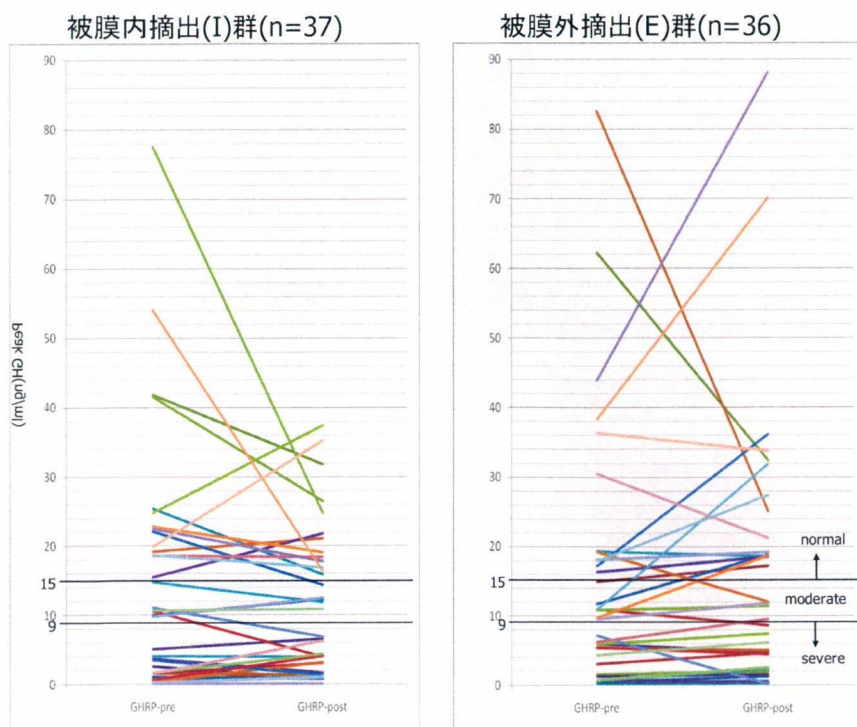


図5. 術前後のGHRP-2負荷試験におけるPeak GHの推移



## 下垂体腫瘍の新たな分子標的 MLL-p27<sup>Kip1</sup> 経路からの治療戦略

研究分担者 森 昌朋 群馬大学大学院病態制御内科  
研究協力者 山田 正信 群馬大学大学院病態制御内科  
堀口 和彦 群馬大学大学院病態制御内科

**研究要旨:** 多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 1 型の原因遺伝子 Men1 の遺伝子産物 menin は、白血病発症に関与する MLL と複合体を形成し、p27<sup>Kip1</sup> や p18<sup>Ink4C</sup> 遺伝子の発現を制御している。MEN1 型では menin の変異によりこれらの発現が低下し腫瘍発生に関与することが報告されている。私達はこれまで GH 産生腫瘍において MLL-p27<sup>Kip1</sup> 経路の発現が低下し、オクトレオチド (Oct) 治療によりこれらが回復することを報告した。そこで今回、私達はこの Oct の MLL-p27<sup>Kip1</sup> 経路の制御機構を検討した。GH<sub>4</sub>C<sub>1</sub> 細胞で MLL の siRNA やシグナル伝達経路の阻害剤を用いて MLL、p27<sup>Kip1</sup>、Men1 の相互作用と Oct の影響を、さらに p27<sup>Kip1</sup>・MLL 遺伝子プロモーターを用い Oct の作用機構について検討した。その結果、Oct により MLL・p27 mRNA 量は増加し、この効果は MLL 発現を siRNA により低下させると消失した。Oct により MLL 並びに p27 遺伝子プロモーター活性が増強し、この Oct による MLL の転写活性化は PI3K あるいは MAPK を阻害すると消失した。以上より、Oct は PI3K と MAPK 経路を介して MLL の転写活性を刺激し、p27 発現量を増加させることが明らかとなった。

### A. 研究目的

細胞周期関連蛋白質のサイクリン依存性キナーゼ阻害因子である p27<sup>Kip1</sup> は、種々の腫瘍で低下しており細胞周期が活性化することにより腫瘍発生に関与していると考えられている。実際、p27<sup>Kip1</sup> のノックアウトマウスでは、下垂体腫瘍や全身臓器の過形成が発生する。そして、これまで p27<sup>Kip1</sup> は主に蛋白質レベルでの制御機構が主であると報告されてきた。しかし、最近になり p27<sup>Kip1</sup> 遺伝子発現を、多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) の原因遺伝子 Men1 の遺伝子産物である menin と白血病の発症に関与する MLL (mixed lineage leukemia) とがヒストンのメチルトランスフェラーゼ活性を持つ核内蛋白質複合体を形成し p27<sup>Kip1</sup> を転写レベルで制御していることが明らかとなっ

た。そして MEN1 では menin の変異により p27<sup>Kip1</sup> 発現が低下し腫瘍が発生する可能性があることが報告されている。

多くの内分泌腫瘍の治療に用いられているソマトスタチンアナログ製剤には、ホルモン分泌抑制作用と抗腫瘍作用がある。前者は、その機構として G 蛋白を介する PKA 経路の抑制あるいは Ca イオン流入の抑制などが明らかだが、後者の機構の詳細は不明な点が多い。私達は下垂体手術検体を用いた検討から散発性 GH 産生腫瘍において MLL-p27<sup>Kip1</sup> 経路の発現が低下しており、さらにソマトスタチンアナログ製剤であるオクトレオチド治療によりこの経路の異常が回復することを報告した。今回、私達はこのオクトレオチドの MLL-p27<sup>Kip1</sup> 経路制御の分子機構について検討した。

## B. 研究方法

- 1) ラット下垂体腫瘍細胞株であるGH<sub>4</sub>C<sub>1</sub>細胞にオクトレオチドを添加し、MLL、p27<sup>Kip1</sup> mRNA 発現量、蛋白質発現量をリアルタイムPCR法並びにWestern Blot法を用いて検討した。
- 2) p27<sup>Kip1</sup> 遺伝子の転写開始点から3415 bp上流までのプロモーター領域を含んだルシフェラーゼ発現ベクターをGH<sub>4</sub>C<sub>1</sub>細胞に導入し、オクトレオチドによる転写活性の影響を検討した。
- 3) 5'RACE法により下垂体におけるMLL遺伝子の転写開始点を決定し、さらにMLL遺伝子のプロモーター領域をBACライブラリーよりクローニングした。
- 4) クローニングしたMLL遺伝子プロモーターを含んだルシフェラーゼ発現ベクターをGH<sub>4</sub>C<sub>1</sub>細胞に導入し、オクトレオチドによる転写活性への影響を検討した。
- 5) siRNAによりMLL蛋白質の発現を抑制し、オクトレチドによるp27<sup>Kip1</sup>増加作用への影響を検討した。
- 6) 各種シグナル伝達経路阻害剤(MEK阻害剤、Ca channel阻害剤、PI3K阻害剤)を用いてオクトレチドによるMLL増加作用への影響を検討した。

## C. 研究結果

- 1) GH<sub>4</sub>C<sub>1</sub>細胞では、オクトレオチドの添加によりMLLならびにp27<sup>Kip1</sup> mRNA量は濃度依存性に増加し、蛋白レベルでも同様の増加を認めた。
- 2) オクトレオチドはp27<sup>Kip1</sup> 遺伝子プロモーター活性を4時間で約2.6倍に増加させた。
- 3) 正常下垂体組織のmRNAを用いMLL遺伝子のexon3にprimerを設計し5'RACE法を行い、約500bpの単一バンドの増幅が確認

でき下垂体におけるMLLの転写開始点は翻訳開始点の22bp上流にあることが判明した。

- 4) このMLL遺伝子の転写開始点をもとにBACライブラリーからプロモーター領域のクローニングを行い、転写開始点から1048bp上流までのプロモーター領域を含んだルシフェラーゼ発現ベクターを作成した。このベクターをGH<sub>4</sub>C<sub>1</sub>細胞に導入し、オクトレオチドを作用させるとオクトレオチド投与後4時間で約2倍にプロモーター活性が増加した。
- 5) オクトレオチドによるp27<sup>Kip1</sup> mRNA発現量の増加とp27<sup>Kip1</sup> 遺伝子プロモーター活性の増加はMLL発現をsiRNAにより低下させることにより消失した。
- 6) MEK阻害剤であるPD098059とCaチャンネル阻害剤であるnimodipine、PI3K阻害剤であるWortmanninを用いて、オクトレオチドのMLL mRNA発現量への影響をNorthern blot解析で検討したところ、オクトレオチドによるMLL mRNA増加は、Caチャンネル阻害剤を加えても変化がなかったが、MEKとPI3K阻害剤により消失した。
- 7) 6)と同様の阻害剤を用いて、MLL遺伝子プロモーター活性について検討すると、オクトレオチドによるMLL遺伝子プロモーター活性の増加はCaチャンネル阻害剤では変化せず、MEK阻害剤とPI3K阻害剤により消失した。

## D. 考察

これまで私達は散発性PRL産生腫瘍とGH産生腫瘍においてMLL-p27<sup>Kip1</sup>経路の低下があることを報告してきた。これらの発現が下垂体腫瘍で低下していることは、p27<sup>Kip1</sup>ノック

クアウトマウスでは下垂体腫瘍が形成されることなどから、下垂体腫瘍発症の原因の1つであると考えられた。さらに、GH産生腫瘍において、このMLL-p27<sup>Kip1</sup>経路がソマトスタチンアナログ製剤であるオクトレオチドによる術前治療により回復することを明らかにしてきた。

オクトレオチドによる下垂体腫瘍に対する抗腫瘍効果はホルモン分泌阻害と腫瘍縮小効果に分けられる。ホルモン分泌阻害は、主にオクトレオチドによるcAMPの減少とCa<sup>2+</sup>の細胞内流入を阻害することによるが、腫瘍を縮小させる機構については不明な点が多い。これまでの報告では、ソマトスタチンアナログがMAPKを介してp27<sup>Kip1</sup>発現を増加させることや、p53やbcl-2 associated proteinを増加させること、TNF- $\alpha$ 、DR4などを増加させ、アポトーシス誘導することなどが報告されている。さらに、ラットのインスリノーマ細胞では、オクトレオチドはPI3K/Akt経路を介して、mTOR、p70S6Kのリン酸化を減少させ細胞周期を制御すること、下垂体腫瘍細胞ではPI3K/Akt経路を介してZac1を増加させ細胞周期を制御することなどが報告されている。

本研究では、オクトレオチドがMLLとp27<sup>Kip1</sup>発現量を増加させ、さらにp27<sup>Kip1</sup>発現量の増加はMLLを介することが明らかとなった。さらに、この経路はPI3KとMAPK経路を介していることが判明し、これまでの報告よりこの経路はオクトレオチドの腫瘍縮小効果に関与するものと考えられた。

また、種々の腫瘍でp27<sup>Kip1</sup>の発現が予後と相関することが報告されていることから、オクトレオチドによるPI3KとMAPK経路を介するMLL-p27<sup>Kip1</sup>経路の刺激効果は、下垂体腫瘍ばかりでなく多くの腫瘍の治療の新たな

分子標的となることが期待される。

## E. 結論

ソマトスタチンアナログ製剤であるオクトレオチドは、PI3KとMAPK経路を介しMLL遺伝子の転写を促進し下流にあるp27<sup>Kip1</sup>の発現を増加させている。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Horiguchi K, Yamada M, Satoh T, Hashimoto K, Hirato J, Tosaka M, Yamada S, Mori M. Transcriptional activation of the mixed lineage leukemia-p27Kip1 pathway by a somatostatin analogue. *Clin Cancer Res.* 15 (8) :2620-9. 2009
- 2) 山田正信, 堀口和彦, 山田正三, 森 昌朋, TSH産生腫瘍の病態と治療 ソマトスタチン受容体サブタイプの発現と治療効果. 日本内分泌学会雑誌85巻Suppl. 76-77, 2009

### 2. 学会発表

- 1) 堀口和彦, 山田正信, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 森昌朋, gsp変異とオクトレオチドのMLL/p27<sup>Kip1</sup>経路刺激作用, 第36回日本神経内分泌学会学術集会, 北九州, 2009
- 2) 田口 亮, 山田正信, 梅澤良平, 堀口和彦, 橋田 哲, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森 昌朋, DP1ノックアウトマウスの作製と解析, 第36回日本神経内分泌学会学術集会, 北九州, 2009
- 3) 堀口和彦, 山田正信, 田口 亮, 小澤厚志, 渋沢信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森 昌朋,

- チアマゾール服用中の母体より生まれた先天性頭皮欠損症を認めた兄弟例, 第52回日本甲状腺学会, 名古屋, 2009
- 4) 田口亮, 土屋天文, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 山田正信, 森 昌朋, 甲状腺ホルモン補充により多発性巨大卵巣嚢腫の消失を認めた原発性甲状腺機能低下症の一症例, 第52回日本甲状腺学会, 名古屋, 2009
  - 5) 片野明子, 佐藤哲郎, 清水弘行, 土屋天文, 石塚高広, 橋本貢士, 山田正信, 森 昌朋, 高度の貧血にて気づかれたプロピルチオウラシル誘発性ANCA関連血管炎症候群の1例, 第52回日本甲状腺学会, 名古屋, 2009
  - 6) 橋本貢士, 松本俊一, 石田恵美, 堀口和彦, 吉野 聡, 小澤厚志, 渋沢信行, 門 傳剛, 佐藤哲郎, 山田正信, 森 昌朋, 甲状腺ホルモン不応症(RTH)における耐糖能と糖代謝関連遺伝子発現の解析, 第52回日本甲状腺学会, 名古屋, 2009
  - 7) 橋本貢士, 土屋天文, 佐藤哲郎, 上原 豊, 岡田秀一, 山田正信, 清水弘行, 森 昌朋, 甲状腺ホルモン不応症(RTH)における糖代謝異常の解析, 第52回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪, 2009
  - 8) 小澤厚志, 山田正信, 森 昌朋, MEN1遺伝子ヘテロ欠損マウスにおける膵内分泌腺腫瘍の定量的解析, 第82回日本内分泌学会学術集会, 前橋, 2009
  - 9) 橋田 哲, 山田正信, 渋沢信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森 昌朋, 再発を繰り返したSDHB遺伝子変異による家族性paragangliomaの1例, 第82回日本内分泌学会学術集会, 前橋, 2009
  - 10) 松本俊一, 橋本貢士, 石田恵美, 堀口和彦, 吉野 聡, 梅澤良平, 中島康代, 橋田 哲, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信, 森 昌朋, 下垂体前葉においてProopiomelanocortin (POMC) 遺伝子はLiver X receptor (LXR)  $\alpha$  により制御される, 第82回日本内分泌学会学術集会, 前橋, 2009
  - 11) 佐藤哲郎, 吉野 聡, 登丸琢也, 石塚高広, 中島康代, 橋田 哲, 渋沢信行, 橋本貢士, 山田正信, 森 昌朋, マウスレプチン受容体遺伝子プロモーター領域の解析, 第82回日本内分泌学会学術集会, 前橋, 2009
  - 12) 橋本貢士, 石田恵美, 松本俊一, 田口 亮, 片野明子, 堀口和彦, 吉野聡, 梅澤良平, 中島康代, 橋田哲, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信, 門 傳剛, 森昌 朋, バルプロ酸ナトリウムは甲状腺ホルモン不応症の遺伝子発現異常を改善する, 第82回日本内分泌学会学術集会, 前橋, 2009
  - 13) 吉野 聡, 佐藤哲郎, 登丸琢也, 清水弘行, 有山泰代, 石塚高広, 橋本貢士, 山田正信, 森 昌朋, PPAR  $\gamma$  の転写活性型共役因子PDIP1ノックアウトマウスにおける低TG血症および肥満抵抗性の分子病態解析, 第82回日本内分泌学会学術集会, 前橋, 2009
  - 14) 石田恵美, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 岡田秀一, 山田正信, 清水弘行, 森 昌朋, 摂食抑制蛋白nesfatin-1の細胞内シグナル伝達とMelanocortin Receptorの関与, 第82回日本内分泌学会学術集会, 前橋, 2009
  - 15) 堀口和彦, 山田正信, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森 昌朋, オクトレオチドによるMLL転写制御機構, 第82回日本内分泌学会学術集会, 前橋, 2009
  - 16) 中島康代, 山田正信, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森 昌朋, 視床下部TRHの新たなTSH発現制御機構の発見, 第82回日本内分泌学会学術集会, 前橋, 2009

- 17) 山田正信, 堀口和彦, 小澤厚志, 森 昌朋, 下垂体腺腫 最近の展開 下垂体腺腫薬物療法の分子メカニズムと腫瘍発生の接点, 第82回日本内分泌学会学術集会, 前橋, 2009
- 18) 堀口和彦, 山田正信, 細谷 剛, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 山田正三, 森 昌朋, 潜在性中枢性甲状腺機能低下症という新たな概念, 第106回日本内科学会総会・講演会, 東京, 2009
- 19) Satoh T, Ishizuka T, Yoshino S, Tomaru T, Katano A, Nakajima Y, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Yamada M, Mori M, Roles of 19S Regulatory Particles of 26S Proteasome in Ligandinduced Promoter Loading of Thyroid Hormone Receptor, 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress, Nagoya Japan, 2009
- 20) Shibusawa N, Garay Guerrero J, Horiguchi K, Nakajima Y, Hashimoto K, Sato T, Yamada M, Mori M, Effect of Thyrotropin-releasing hormone (TRH) on gene expression in the islet of Langerhans of the pancreas: microarray hybridization analysis of TRH-deficient mouse, 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress, Nagoya Japan, 2009
- 21) Ozawa A, Yamada M, Koibuchi Y, Horiguchi J, Horiguchi K, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Expression level of p18, but not p27, is reduced in thyroid tumors, 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress, Nagoya Japan, 2009

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## 視床下部・下垂体炎の再整理に関する研究： 最近2～3年間に経験した下垂体炎が疑われる5症例および IgG4関連漏斗下垂体病変の報告例のまとめ

研究分担者	島津 章	(独)国立病院機構京都医療センター臨床研究センター
研究協力者	島津 智子	(独)国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科
	白井 健	(独)国立病院機構京都医療センター臨床研究センター
	難波 多挙	(独)国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科
	田上 哲也	(独)国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科
	玉那覇民子	(独)国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科
	成瀬 光栄	(独)国立病院機構京都医療センター臨床研究センター
	沖 隆	浜松医科大学第二内科
	藤澤 一朗	市立岸和田市民病院放射線科
	佐野 壽昭	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学

**研究要旨:** 視床下部・下垂体の炎症性疾患はまれであるが、最近2~3年間で下垂体炎が疑われる5症例を経験した。いずれも中高年の男性で、種々の程度の前葉機能低下(n=5)と尿崩症(3)を呈した。画像では下垂体茎腫大(4)と下垂体腫瘍(4)を示し、補充量のステロイド(1例を除く)により下垂体腫大の軽減(3)と前葉機能の一部改善(2)がみられた。CRP 陰性、IgG・IgG4の著増はなく、1例で皮膚生検によりサルコイドーシスと診断された以外、全身検索で異常なし。これらの症例で下垂体腫瘍生検はなされず確定診断は困難である。腺下垂体炎や漏斗神経葉炎の典型例であっても、臨床経過を注意深く観察し全身検索をすすめ、二次性下垂体炎を引き起こす原因疾患を除外する必要がある。これに関連して、最近注目されている自己免疫性膵炎などのIgG4関連硬化性疾患に併発する漏斗下垂体病変に関して2000年以降の論文および学会発表の報告(29症例)からその臨床的特徴をまとめた。

### A. 研究目的

視床下部・下垂体の炎症性疾患はまれである。いわゆる“リンパ球性下垂体炎”は、病変部位から産褥期の女性に好発する下垂体前葉を病変の主座とする腺下垂体炎(adenohypophysitis)と、中枢性尿崩症を呈し下垂体茎から後葉を主座とする漏斗下垂体神経葉炎(infundibulo-neurohypophysitis)および両者に障害がみられる汎下垂体炎(panhypophysitis)に分けられ、病理学的には

リンパ球性、肉芽腫性、黄色腫性、黄色肉芽腫性などに分類されている。発症機構に自己免疫的機序が示唆されているが、トルコ鞍局所の病変や全身性疾患に伴う二次性下垂体炎を鑑別する必要がある。

最近では下垂体腫瘍生検に至らず経過観察されることが多いため、確定診断ができない下垂体炎疑いの症例が増えており、疾患概念に混乱がみられる。最近2~3年間で京都医療センターにて経験した下垂体炎疑いの5症例

を提示し、診断について問題点を探るとともに、最近注目されている自己免疫性膵炎などのIgG4関連硬化性疾患に併発する漏斗下垂体病変の報告をまとめ、その臨床的特徴を明らかにする。

## B. 研究方法

京都医療センターで最近経験した下垂体炎が疑われる症例について、その臨床経過、画像所見、下垂体機能検査成績をまとめた。

IgG4関連硬化性疾患に合併した漏斗下垂体病変について、2000年以降の論文発表および我が国の学会で発表された報告(抄録)に基づいて臨床的特徴をまとめた。症例の選択基準は、一つ以上のIgG4関連硬化性疾患または多巣性繊維硬化症(MFS)に漏斗下垂体病変が疑われた例および下垂体腫瘍生検により炎症性偽腫瘍の組織像と数多くのIgG4陽性形質細胞浸潤が認められた例を取り上げた。(倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)を遵守し京都医療センター倫理委員会より診療情報の二次利用に関する承認を得ている。

## C. 研究結果

### 【症例提示】

症例1:72歳男性。高血圧症と高尿酸血症がある。1年前より多尿があり、副腎不全を伴い、仮面尿崩症の時期があった。診断後、ハイドロコルチゾン補充開始とともに尿崩症が顕在化した。高PRL血症を伴う下垂体機能低下症を認めたが、副腎皮質機能とLH,FSH分泌は回復を認め、ハイドロコルチゾンを減量した。頭部MRIでは後葉および下垂体茎の腫大があり、経過中下垂体および下垂体茎の腫大は改善したが、後葉の高信号

は消失したままであった(図1)。

症例2:63歳男性。高血圧症がある。55歳時、無痛性甲状腺炎を契機に、甲状腺自己抗体陰性の原発性甲状腺機能低下症をきたした。副腎皮質機能低下に対しプレドニンが補充された。MRI画像で下垂体茎は軽度腫大を認め、後葉の高信号は消失していた。性腺機能低下症に対してテストステロンを補充し、1年後に性機能の回復を認め、補充を中止した(図2)。

症例3は51歳男性。46歳時に脳幹部出血、50歳時にぶどう膜炎と耳下腺腫脹があり、薬理量のプレドニゾロンを投与された。抗核抗体陽性、IgG高値であったが、IgG4は高くなく、肺門リンパ節腫大を伴い、経過中の皮膚生検からサルコイドーシスと診断された。甲状腺機能低下、性腺機能低下に対しホルモン補充を実施。頭部MRIでは下垂体前葉の萎縮・茎~後葉の腫大を認め(漏斗下垂体神経葉炎)、経過中下垂体茎および後葉腫瘍の腫大は軽減した(図3)。

症例4は60歳男性。高血圧症、糖尿病にて加療中、突然内服が不要となり、副腎不全症状をきたし、一週間後に脳梗塞を発症した。下垂体機能低下症を認め、ホルモン補充を開始した。頭部MRIでは下垂体は全体に腫大し、鞍隔膜・硬膜が比較的強く造影され、海綿静脈洞炎も疑われた。経過中画像の大きな変化はみられなかった(図4)。

症例5は70歳男性。肺結核の既往があり、クオンティフェロン陽性。20年前より性腺機能低下、10年前より多飲・多尿を認めた。下垂体機能低下症と原発性甲状腺機能低下症を認め、補充を開始した。IgG4は132mg/dlと軽度高値。MRIで後葉の高信号は消失し下垂体茎の著明な腫大を認め、6か月後の画像でも著変なかった(図5)。

## 【IgG4関連漏斗下垂体病変の臨床的特徴(表1)】

2000年以降の報告は合計29例あり、その内訳は男性23例、女性5例、不明1例、年齢別では40歳代：3例、50歳代：6例、60歳代：8例、70歳代：11例であり、年齢中央値は65歳であった。

### 1) 臨床症状

視床下部下垂体の関連症状として、全身倦怠感が13例、多尿9例、頭痛8例、視力・視野障害や眼球運動障害が7例、発熱6例、性機能低下5例、食欲低下4例、体重減少4例などであった。全身倦怠感や食欲不振、体重減少などはACTH分泌低下と関連する可能性がある。

### 2) 下垂体機能

何らかの前葉機能低下症を26例に、中枢性尿崩症を16例に認めた。両者の合併例は15例であった。このうちステロイド補充後に多尿・口渇・多飲の症状が顕性化する仮面尿崩症は4例であった。また、尿崩症を初発として、その後に前葉機能低下が進行したと考えられる症例が5例でみられた。

前葉機能低下は、性腺機能低下のみが2例、中枢性甲状腺機能低下のみ1例、ACTH単独欠損が1例といった部分的なものから汎下垂体機能低下にいたるものまで多様である。負荷試験により分泌予備能まで精査されている症例は少ないため、特徴的な障害パターンがあるかは不明である。ホルモン別では、LH・FSH障害19例、ACTH障害17例、TSH障害15例、GH障害13例であった。PRLが測定されている例は非常に少なく、下垂体茎障害による高PRL血症が5例、下垂体障害によるPRL分泌低下が2例であった。視床下部による下垂体ホルモン分泌調節の障害が疑われる例もあった。

### 3) 下垂体画像所見

下垂体茎の腫大および腫瘍は25例にみられ、漏斗部の近位部のみ肥厚している例があった。一方、下垂体腫瘍(肥大)像は16例にみられた。このうち、下垂体肥大のみは3例であり、下垂体茎腫大と下垂体腫瘍が合併した例は8例であった。下垂体茎と下垂体が連続して一体化した腫瘍像が5例にみられ、うち1例では下垂体前葉は萎縮し下垂体後葉～下垂体茎の腫大であった。

尿崩症の症例でT1強調画像による下垂体後半部の高信号は消失していたが、臨床的に尿崩症が明らかでない例でも一部にT1高信号の消失を伴っていた。

下垂体近傍の肥厚性硬膜炎が6例に認められた。4例に副鼻腔病変、2例に眼窩の病変がみられた。

### 4) 主要検査所見

全身性の炎症所見(CRP)は報告された11例中8例に陽性であった。血中免疫グロブリンIgGは11例中9例で増加し、IgG4の増加は16例中14例で認められた。IgG4が正常であった2例はステロイド治療中であった。

FDG-PETが施行された2例では、他の病変部位とともに下垂体部位にも明らかな取り込みが認められた。Gaシンチは下垂体部で陰性であった。

### 5) 下垂体病理組織像

経蝶形骨洞の手術および開頭術による下垂体生検が8例で施行されている。病理組織像は炎症性偽腫瘍の形態をとり、炎症性繊維性変化が主体で、リンパ球や形質細胞の炎症性細胞浸潤が強く認められた。これらの細胞はIgG4免疫染色で陽性に染まった。1例は肉芽腫性下垂体炎であった。

### 6) 併発IgG4関連硬化性疾患

IgG4関連疾患として、肺病変12例、Mikulicz

病・涙腺・唾液腺病変10例、後腹膜繊維症9例、脾病変7例、リンパ節腫大6例、硬膜病変5例、肝・胆嚢病変3例、副鼻腔病変3例、腎病変3例、眼窩病変2例などであった。下垂体病変に先行する場合は13例、ほぼ同時期が11例、下垂体病変が先行する場合は3例であった。現在、併発する関連疾患を認めない下垂体病変単独が2例報告されている。

#### 7) ステロイド治療に対する効果

ACTH分泌低下に対する補充量から併発する後腹膜繊維症や肥厚性硬膜炎、自己免疫性膵炎などに対する薬理量まで、種々の用量のステロイドが用いられている。下垂体前葉機能障害は6例で不変、9例で一部のホルモン分泌回復がみられた。特に補充量でも効果があった報告は注目される。尿崩症はほとんどの例で不変であるが、2例で経過中寛解し、1例でステロイド減量により再燃している。

下垂体腫瘍や下垂体茎腫大は経過観察できた症例でほぼ全例に改善がみられ、再燃は4例で報告されている。

#### 8) 臨床的特徴のまとめ

IgG4関連下垂体病変は中高年の男性に多く、下垂体前葉機能低下と尿崩症がともにある。下垂体茎腫大を伴う例が多く、ステロイドによく反応する。肥厚性硬膜炎像を伴う例があることから下垂体周辺組織を巻き込む病態が想定される。診断には、併発するIgG4関連疾患の存在および血清IgG4濃度測定(ステロイド補充前)が重要である。

#### D. 考察

今回経験した5症例をまとめると、全例中高年男性であり、妊娠、産褥期に多いとされる下垂体前葉炎とは明らかに異なる。機能的には種々の程度の下垂体前葉機能低下(5

例)と中枢性尿崩症(3例)を呈し、MRI画像検査で下垂体茎の腫大(5例)と下垂体腫瘍像(4例)を示した。興味深いことに全例で下垂体後葉のT1強調画像の高信号消失を認めた。薬理量の1例を除き補充量のグルココルチコイドにて下垂体腫大の軽減(3例)と前葉機能の一部改善(2例)を認めた。しかし、炎症所見の上昇はなく、IgG4の著明な上昇も認めなかった。1例は生検にてサルコイドーシスと診断したが、その他の例では全身検索で特に異常を認めなかった。最近、自己免疫性膵炎などのIgG4関連疾患が注目されており、それに伴う漏斗下垂体病変が相次いで報告されており、その臨床的特徴も併せてまとめた。今回検索した5症例はIgG4関連漏斗下垂体炎に該当しなかったが、今後も引き続き検討が必要である。

下垂体の炎症性疾患のなかでいわゆる下垂体炎は、その成因に自己免疫学的機序が想定されており、漏斗部にも炎症がみられ、自己免疫性視床下部下垂体炎と捉えられている。病理学的には、リンパ球性、肉芽腫性、黄色腫性、黄色肉芽腫性下垂体炎などに分類されるが、共通の基盤に由来するかどうかはまだ十分明らかでない。典型的な前葉炎は妊娠後期~産褥期の女性に起き、下垂体腫瘍および下垂体機能低下の形をとるが、漏斗下垂体後葉炎は中枢性尿崩症の形をとる。一方、発生的に異なる前葉と後葉を侵す前葉と後葉を同時に侵す汎下垂体炎の成因はまだ明らかでない。前葉もしくは後葉の炎症が下垂体全体に波及した可能性が指摘されている。また、脳神経症状や硬膜浸潤、視床下部への浸潤を示すアグレッシブな汎下垂体炎の症例も報告されており、典型的な視床下部下垂体炎と同じ疾患スペクトラムに属するかどうか不明である。