

下垂体周囲組織の障害により、視力視野障害、下垂体前葉機能低下、尿崩症のほか、脳硬膜髄膜炎、海綿静脈洞炎、副鼻腔炎が引き起こされる。下垂体周囲組織を巻き込んだ慢性炎症として肥厚性硬膜炎や海綿静脈洞炎症候群を伴った傍トルコ鞍部非特異的炎症の病態が知られている。我々も下垂体腫大、尿崩症、トローサ・ハント症候群を呈した傍鞍部慢性炎症性疾患を報告したが、血清IgG4濃度の測定は残念ながら実施されなかった。今回まとめたIgG4関連漏斗下垂体病変では、トルコ鞍近傍の硬膜炎や副鼻腔病変、眼窩病変を伴う症例が8例にみられ、これらは傍鞍部非特異的炎症と同様、局所病変に伴う二次性下垂体炎とも考えられる。

MFSに伴う下垂体病変としてこれまでに報告された例は、今回のIgG4関連下垂体病変とほぼ同様に下垂体前葉機能低下または尿崩症+下垂体前葉機能低下の症状で発見され、ステロイド治療により比較的早期に下垂体腫瘍、下垂体茎腫大の縮小と下垂体機能の一部回復がみられるという特徴を有している。これらは全身性IgG4関連疾患に伴う二次性下垂体炎と位置づけられよう。

尿崩症を初発とする症例や下垂体機能低下症単独の症例が一部にみられた。経過中にIgG4関連疾患が発見されるまでは原発性下垂体病変として捉えざるを得ない。しかしIgG4関連疾患における自己免疫機序もまだ明らかでないことから、自己免疫性視床下部下垂体炎の一亜型とするには時期尚早と考えられる。今後、中枢性尿崩症や下垂体障害が疑われる症例において積極的に血中IgG4濃度(ステロイド補充前)を測定し、IgG4関連漏斗下垂体病変の疾患概念を明確にする必要がある。

E. 結語

下垂体病変を見た場合、二次性下垂体炎の可能性を含め全身検索を行い、臨床経過を注意深く観察していく必要がある。下垂体生検の機会は少なく、下垂体炎の病理学的確定診断は困難であり、多くは疑い例にとどまるため、下垂体炎に関連する診断特異性の高いバイオマーカーの開発が望まれる。

IgG4関連硬化性疾患に伴う漏斗下垂体病変について今までの報告例をまとめた。下垂体生検でIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う炎症性偽腫瘍が証明された症例はわずか8例に過ぎず、疾患の位置づけ、自己免疫性視床下部下垂体炎との関連についてまだ議論の余地があり、下垂体障害が疑われる例に対し積極的に血清IgG4濃度の測定を行い同様の症例を集積する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, Sano T: Pituitary and stalk lesions (infundibulohypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J*, 56(9): 1033-1041, 2009.12.22, (E-pub: Nov. 19, 2009)
- 2) 島津 章, 島津智子, 藤澤一郎, 佐野壽昭: IgG4関連漏斗下垂体病変: 自己免疫性視床下部下垂体炎との関連について. (投稿中) 2010

2. 学会発表

- 1) 島津智子, 難波多拳, 田上哲也, 野村英生, 上田依利子, 玉那覇民子, 白井 健, 成瀬光栄, 島津 章: 最近2年間に当科で経験した下垂体炎が疑われる5例について. 第36回日本神経内分泌学会学術集会, 北九

州市, 2009年9月4日

- 3) 難波多挙, 白井 健, 上田依利子, 島津智子, 野村英生, 玉那覇民子, 田上哲也, 成瀬光栄, 島津 章: 少量のDDAVPで尿崩症がコントロールできたリンパ球性漏斗下垂体後葉炎が疑われた1例. 第189回日本内科学会近畿地方会, 大阪, 2009年9月26日
- 4) 島津智子, 田上哲也, 上田依利子, 難波多挙, 野村英生, 玉那覇民子, 白井 健, 成瀬光栄, 島津 章: 脳梗塞を契機に発見されたリンパ球性下垂体炎によると思われる下垂体機能低下症の一症例. 第77回京都市内分泌同好会, 京都, 2009年9月26日
- 5) 島津 章, 他: IgG4 関連漏斗下垂体病変の概念: 報告例のまとめ, シンポジウム1「リンパ球性下垂体炎とIgG4 関連下垂体

炎をめぐって」, 第20回日本間脳下垂体腫瘍学会, 西宮, 2010年2月19日(S-001)

- 6) Shimatsu A, Fujisawa I, Sano T, Shimazu S, Namba K, Nomura H, Tamanaha T, Tagami T, Usui T, Naruse M. Infundibulohypophysitis associated with IgG4-related systemic disease: is it primary or secondary? The 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto, March, 27, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

図1

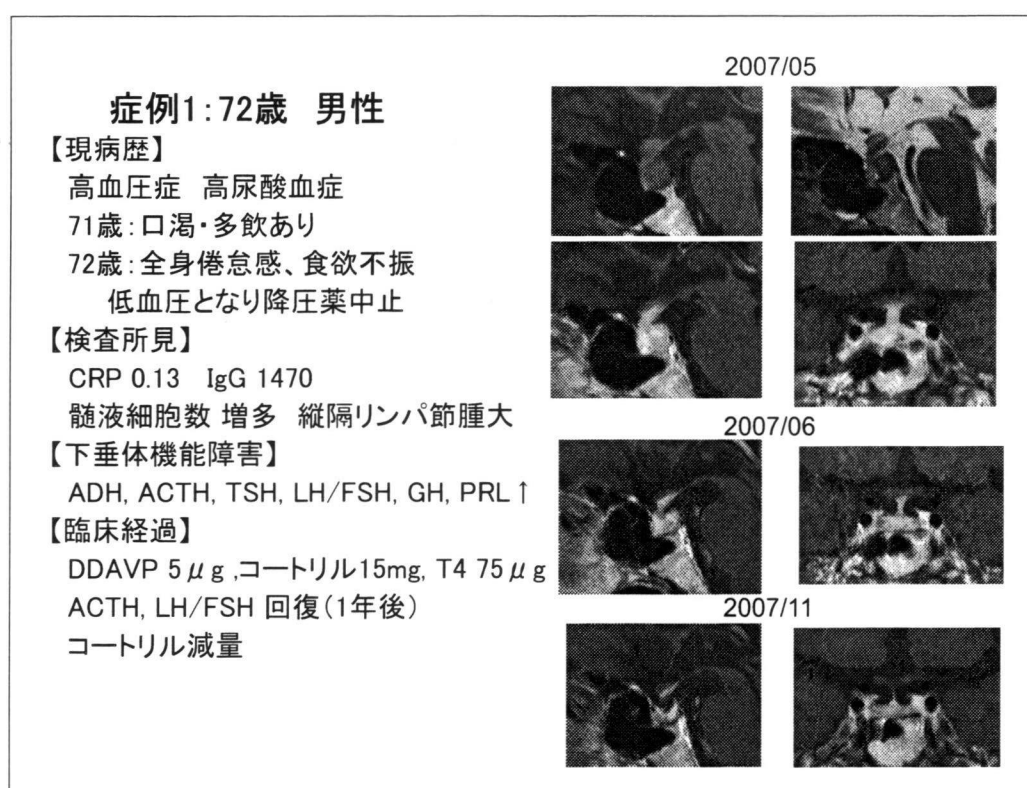


図2

症例2:63歳 男性

【現病歴】
高血圧症
55歳:無痛性甲状腺炎 副腎皮質機能低下
その後原発性甲状腺機能低下
58歳:うつ病 男性更年期障害
60歳:頭痛 眼痛 62歳:糖尿病

【検査所見】
CRP 0.11

【下垂体機能障害】
ACTH, TSH ↑, LH/FSH

【臨床経過】
コートリル20mg T4 75 μg
テストステロン徐放補充
LH/FSH回復(1年後) テストステロン補充中止

2007/02

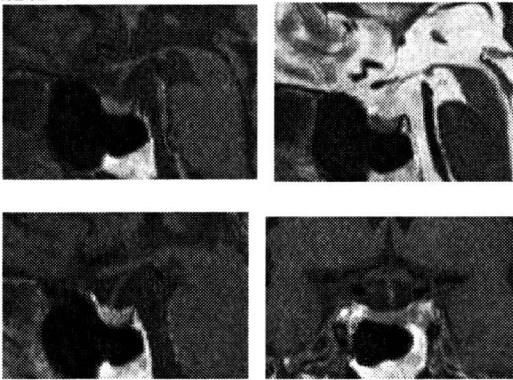


図3

症例3:51歳 男性

【現病歴】
46歳:大脳脚脳幹部出血
50歳:ED ぶどう膜炎 耳下腺腫張

【検査所見】
CRP 0.08 ANF × 320(Ho)
IgG 2260 IgG4 92.6mg/dl

【下垂体機能障害】
TSH ↑, LH/FSH, PRL ↑

【臨床経過】
T4 50 μg HCG治療
耳下腺腫張:短期間PSL10mg投与
両側肺門リンパ節腫大 大腿部皮下結節生検から サルコイドーシスと診断

2007/05

2007/09

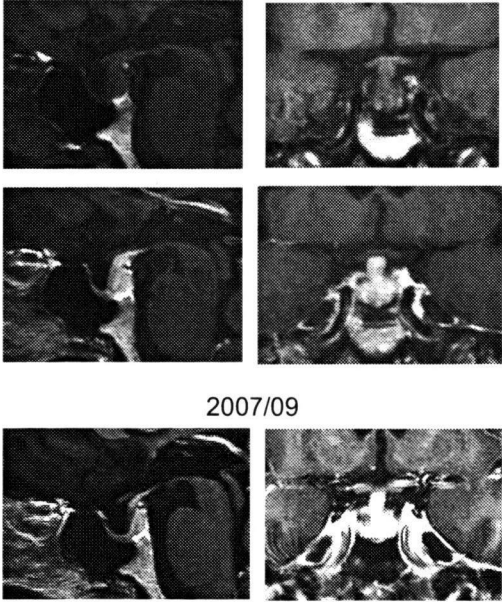


図4

症例4:60歳 男性

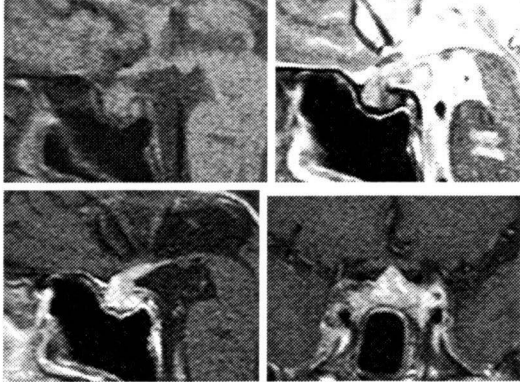
【現病歴】
高血圧症 糖尿病
60歳:降圧剤 血糖降下剤が不要となる
全身倦怠感、食欲低下、体重減少
1週間後 皮質下脳梗塞発症

【検査所見】
CRP 0.11 IgG 1065

【下垂体機能障害】
ADH (mild), ACTH, LH/FSH, TSH, GH, PRL ↑

【臨床経過】
コートリル15mg→PSL7.5mg
T4 75 μg GH 0.4mg

2009/01



2009/08



図5

症例5:70歳 男性

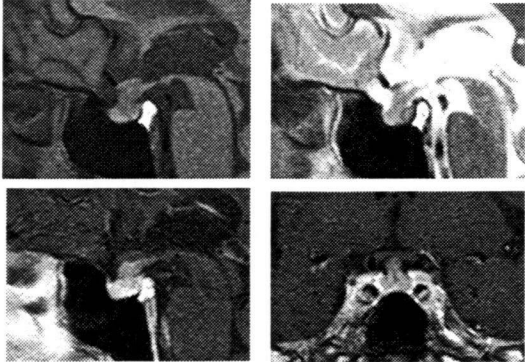
【現病歴】
20歳:肺結核
50歳代:ED
60歳より口渇・多飲・多尿

【検査所見】
CRP 0.11 ANF ×80(Ho)
IgG 1736 IgG4 132mg/dl
クオンティフェロン陽性 橋本病

【下垂体機能障害】
ADH, ACTH (mild), TSH ↑, LH/FSH, GH

【臨床経過】
DDAVP 2.5 μg コートリル10mg
T4 75 μg補充

2009/04



2009/11

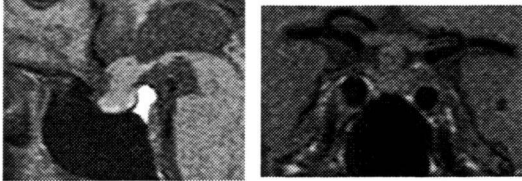


表1

表1. IgG4関連硬化性疾患に併発した
漏斗下垂体病変の報告(2000年以降):29例

- 男性23例 女性5例 不明1例
 - 40歳代 2例
 - 50歳代 6例
 - 60歳代 7例
 - 70歳代 10例
 - 中央値 65歳
- 下垂体画像(MRI像)
 - 下垂体茎腫大 25例
 - 下垂体腫瘍 16例
- 下垂体機能
 - 前葉機能低下症 26例
 - 中枢性尿崩症 16例
 - 視床下部障害 1例
- 血液検査
 - IgG高値 8/10例
 - IgG4高値 14/16例
- IgG4関連全身疾患(重複あり)
 - 肺病変 12例
 - Mikulicz病・唾液腺 10例
 - 後腹膜繊維症 9例
 - 脾病変 7例
 - リンパ節腫脹 6例
 - 肥厚性硬膜炎 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
 - 下垂体単独 2例

小児頭蓋内器質性疾患による間脳下垂体晩期障害に関する研究 小児頭蓋内器質性疾患における間脳下垂体晩期障害の実態調査

研究分担者 横谷 進 国立成育医療センター第一専門診療部
研究協力者 堀川 玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科

研究要旨：小児頭蓋内器質性疾患では、間脳下垂体障害が比較的高率に合併する。障害は脳内占拠性病変や浸潤性病変による直接的なものと、化学療法・放射線療法等による間接的障害がある。後者は比較的晩期に発症することもあり、長期的なフォローが必要である。本研究では当センターで1990年以降に経験した脳腫瘍患者および対照群として血液・固形腫瘍患者を対象に、内分泌晩期障害のハイリスク群を特定する目的で、視床下部下垂体障害の発病実態を把握し、治療方法との関連を明らかにした。脳腫瘍患者では60%に間脳下垂体障害を認め、26.3%は汎下垂体機能低下症であった。発病時期は治療終了前から数年を経て発病するものもあり、長期フォロー体制の確立が必須であることが明らかとなった。頭部放射線治療群は特にハイリスク群であり、化学療法も相加的なリスク増加につながることを示唆された。

A. 研究目的

小児頭蓋内器質性疾患では、間脳下垂体障害が比較的高率に合併する。障害は脳内占拠性病変や浸潤性病変による直接的なものと、化学療法・放射線療法等による間接的障害がある。後者は比較的晩期に発症することもあり、長期的なフォローが必要である。これらの障害の種類と時期について、障害部位と治療方法からハイリスク群を特定することは、障害の早期発見・早期治療が可能になる共に、効率的なフォローアップにも資するものと考えられる。

本年度の研究では、ハイリスク群を特定するために、小児頭蓋内器質性疾患のうち、腫瘍性疾患における視床下部下垂体障害の発病実態を把握し、治療方法との関連を明らかにした。

B. 研究方法

【対象と方法】

1990年から2006年の間に当センター(前

身の国立小児病院を含む)にて脳腫瘍の診断および治療を受けた46名(男27名、女19名)を対象とした。脳内以外原発の腫瘍性疾患(固形腫瘍、血液腫瘍)患者141名を解析の対照群とした。

表1に対象者の背景を示す。脳腫瘍患者は全例が開頭による手術療法を受けており、単独または化学療法・放射線療法を併用していた。

これらの患者の内分泌障害の有無、障害の種類、障害発症までの期間、治療方法と各障害との相関を後方視的に検討した。

統計学的検討は χ^2 二乗検定を用いて行った。患者データを使用するにあたっては、患者(患者家族)より口頭同意を得、当センターカルテ二次利用委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 内分泌晩期障害発現頻度比較

内分泌障害の種類別発現頻度を検討した。

対照として血液腫瘍、固形腫瘍における出現頻度を調査し比較した(表2)。脳腫瘍患者の26.3%に汎下垂体機能低下症を認め、成長ホルモン分泌不全症は43.5%に、中枢性性腺機能低下症は4.3%に認めた。また、中枢性思春期早発症は15.2%に認めた。中枢性甲状腺機能低下症も37.0%と約1/3の症例で合併が見られた。一方、血液腫瘍や固形腫瘍の治療後では汎下垂体機能低下症に至った例はなかった。固形腫瘍では成長ホルモン分泌不全症を20.4%に認めたほか、原発性性腺機能低下症(間脳下垂体機能は正常)が血液腫瘍で13.8%、固形腫瘍では16.7%と比較的高率に認めた。原発性性腺機能低下症は脳腫瘍では4.3%に認めたに過ぎなかった。

2) 放射線照射、外科的治療と間脳下垂体機能障害の関連

全脳照射はすべての間脳下垂体障害と有意に関連した。前葉機能障害だけでなく、中枢性尿崩症とも有意な相関を示した(表3)。外科的治療は中枢性思春期早発症の発症には有意な関与は認めなかったが、それ以外の間脳視床下部障害と有意な関連を認めた(表4)。

3) 化学療法と間脳下垂体機能障害との関連

化学療法剤について、各薬剤の間脳下垂体障害との関連を χ^2 乗検定にて行った。脳腫瘍においては術後の後療法として化学療法が行われ、血液/固形腫瘍では化学療法のみが行われる例、骨髄移植や造血肝細胞移植のために全身放射線照射が加えられる例があった。これらをまとめて解析した結果を表5に示す。多くの化学療法剤が間脳下垂体機能障害と有意な関連を示した。中でもTHP-ADRとVincristine、Cytarabineは汎下垂体機能低下症、中枢性性腺機能低下症と有意に関連した。

D. 考察

一般に小児がん経験者全体における内分泌晩期障害は約40%の頻度で発生すると考えられる。これらの内分泌障害で頻度が高いのは間脳下垂体障害であり、性腺機能不全、甲状腺障害がこれに続く。頭蓋内器質性疾患(炎症を含める)においては、間脳下垂体障害はより高率に発症し、特に放射線照射による障害の頻度は高い。

本研究では、ハイリスク群を特定するために、小児頭蓋内器質性疾患のうち、腫瘍性疾患における視床下部下垂体障害の発病実態を把握し、治療方法との関連を明らかにした。

脳腫瘍において、内分泌障害は患者の約6割と高率に認められ、これらは間脳下垂体とその周辺に病変のあるものだけではなく、治療、特に放射線照射は間脳下垂体障害の最も重要なリスクファクターであった。頭蓋内に器質性疾患を有さない血液/固形腫瘍においても、頭部を含む放射線照射は有意に間脳下垂体障害のリスクを増大させた。

化学療法は、多剤併用であること、脳腫瘍に対する化学療法はほとんどが放射線療法と併用であることから単独でのリスクを論じることは困難である。これまでの報告では、化学療法単独の内分泌障害は、性腺組織に対する直接作用以外は明らかではなく、化学療法は放射線療法による障害に相加的に作用するものと考えられている。今回の検討でも化学療法単独、また個々の薬剤単剤の作用は明らかではなかったが、アドリアマイシン(THP-ADR)、ビンクリスチン、シトララビンが様々な下垂体機能障害のリスク因子としてあがった。シトララビンは成長ホルモン分泌不全症の他、中枢性性腺機能低下症のリスク因子であった。いずれも固形腫瘍や血液腫瘍(シトララビンはAMLやnon-Hodgkin

lymphoma) に一般的に用いられる薬剤であり、脳腫瘍でなくてもこれらの薬剤が使用された際には注意深い経過観察が必要と考えられた。

治療終了後内分泌障害発症までの期間は様々であり、2年以上経過してから明らかとなるものも少なくなかった。内分泌障害を念頭に置いた早期からの検索と長期にわたる体系的なフォローの必要性が示唆された。

E. 結論

小児における脳内器質性疾患のうち、脳腫瘍による間脳下垂体霜害について検討した。間脳下垂体障害を約6割に認め、発現時期が様々であることから体系的な長期にわたるフォロー体制確立が必須と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究成果発表

1. 論文発表

- 1) 堀川玲子. 小児科臨床ピクシス10. 小児白血病診療 「低身長」「その他の内分泌障害」(五十嵐隆 総編集, 菊地 陽 専門編集) 中山書店 2009.
- 2) 堀川玲子. 病気と薬パーフェクトブック 2009 「低身長」(横田千津子, 池田宇一, 大越教夫 監修・編集) 南山堂 2009.
- 3) 堀川玲子. 小児内科 小児疾患診療のための病態生理 「思春期と内分泌」(「小児内科」「小児外科」編集委員会共編) 東京医学者社 2009.
- 4) 堀川玲子. 小児脳神経外科学 「脳神経外科医が知っておくべき各領域の疾患 内

分泌領域」(横田晃 監修, 山崎麻美, 坂本博昭 編集) 金芳堂 2009.

- 5) 横谷 進: 水・電解質代謝の生理学. 日本小児内分泌学会(編集), 小児内分泌学, 診断と治療社, 2009;237-242
- 6) 横谷 進: 小児がん経験者(CCS)における晩期内分泌合併症. 日本小児内分泌学会(編集), 小児内分泌学, 診断と治療社, 2009;549-553

2. 学会発表

- 1) ACTH分泌能評価に対するCRF負荷試験の小児における検討 吉井啓介, 阿部清美, 綾部匡之, 磯島豪, 内木康博, 堀川玲子 第82回日本内分泌学会学術総会(前橋, 2009年4月25日)
- 2) 思春期発来の評価にLHRH負荷試験は必要か? 綾部匡之, 吉井啓介, 阿部清美, 磯島豪, 内木康博, 堀川玲子 第82回日本内分泌学会学術総会(前橋, 2009年4月25日)
- 3) 体質性成長思春期遅延の男児における蛋白同化ホルモンの効果 野田雅裕, 吉井啓介, 阿部清美, 内木康博, 堀川玲子 第43回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009年10月2日)
- 4) 横谷 進. CCS(小児がん経験者)における内分泌合併症の生涯管理. 第82回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー「小児期発症内分泌疾患の生涯管理」(前橋, 2009年4月24)
- 5) 横谷 進. Late Endocrine Effects in Childhood Brain Tumors (脳腫瘍にみられる晩期内分泌合併症). 第3回国際脳腫瘍学会 公開講座 (併開催: 第6回アジア脳腫瘍学会) (横浜, 2009年5月12日)

表1. 対象症例背景

	患者数(男:女)	発病年齢(歳)	化学療法	全脳照射	性腺照射	骨髄移植
脳腫瘍	46 (27:19)	6.82 (0.00-14.42)	65.2%	52.2%	0%	17.4%
血液腫瘍	87 (51:36)	5.78 (0.08-15.25)	100%	21.8%	2.3%	26.4%
固形腫瘍	54 (28:26)	3.08 (0.00-14.17)	85.2%	3.7%	0%	29.6%

表2. 内分泌晩期障害の発現頻度比較

	汎下垂体機能低下症	GH分泌不全症	Gn分泌不全症	原発性性腺機能低下症	中枢性思春期早発症	TSH分泌不全症	原発性甲状腺機能低下症	中枢性尿崩症
脳腫瘍	26.1% (0.6yr)	43.5% (0.6yr)	30.4% (0.6yr)	4.3% (2.1yr)	15.2% (1.7yr)	37.0% (0.7yr)	0%	32.6% (0.6yr)
血液腫瘍	0%	8.0% (4.6yr)	0%	13.8% (4.5yr)	4.6% (7.3yr)	1.1% (5.1yr)	3.4% (6.5yr)	0%
固形腫瘍	0%	20.4% (3.0yr)	1.9% (9.4yr)	16.7% (6.3y)	3.7% (5.8y)	1.9% (2.7yr)	11.1% (4.1yr)	0%

表3. 脳腫瘍に対する外科治療と間脳下垂体機能招待の関連

	χ^2	P
汎下垂体機能低下症	14.11	0.00
成長ホルモン分泌不全症	6.7	0.01
中枢性性腺機能低下症	12.9	0.00
中枢性思春期早発症	1.29	0.26 (P>0.05)
中枢性甲状腺機能低下症	11.1	0.00
中枢性尿崩症	19.2	0.00

表4. 頭蓋照射と間脳下垂体機能障害との関連

	χ^2	P
汎下垂体機能低下症	4.4	0.04
成長ホルモン分泌不全症	3.9	0.049
中枢性性腺機能低下症	7.0	0.01
中枢性思春期早発症	7.1	0.01
中枢性甲状腺機能低下症	8.5	0.00
中枢性尿崩症	7.1	0.01

表5. 化学療法と間脳下垂体機能障害との関連

(1) 汎下垂体機能低下症

	x ²	P
THP-ADR	4.4	0.04
Vincristine	10.7	0.01

(3) 中枢性性腺機能低下症

	x ²	P
Cytarabine	5.41	0.02

(5) 中枢性甲状腺機能低下症

	x ²	P
Cytarabine	6.6	0.01
THP-ADR	8.4	0.01
Vincristine	10.4	0.02

(2) 成長ホルモン分泌不全症

	x ²	P
6-MP	6.5	0.01
Carboplatin	9.9	0.02
Cisplatin	5.2	0.02
Cytarabine	6.9	0.01
L-asparaginase	9.5	0.02
Methotrexate	8.3	0.01

(4) 原発性性腺機能低下症

	x ²	P
Busulphan	7.9	0.01
Etoposide	8.2	0.01
Melphalan	13.1	0.00
Mitoxantrone	8.8	0.01
THP-ADR	8.7	0.01

(6) 中枢性尿崩症

	x ²	P
Cytarabine	4.7	0.01
THP-ADR	6.0	0.02
Vincristine	14.5	0.00

自己免疫的機序による後天性間脳下垂体機能障害の病態の解明

研究分担者	置村 康彦	神戸大学大学院保健学研究科病態解析学
研究協力者	高橋 裕	神戸大学大学院医学研究科糖尿病代謝内分泌内科学
	井口 元三	神戸大学大学院医学研究科糖尿病代謝内分泌内科学
	竹野 亮子	神戸大学大学院医学研究科糖尿病代謝内分泌内科学
	山本 雅昭	神戸大学大学院医学研究科糖尿病代謝内分泌内科学
	千原 和夫	兵庫県立加古川医療センター

研究要旨：成人期に間脳下垂体機能障害をきたす疾患の原因のひとつに自己免疫的機序によるものがある。これまでACTH単独欠損症やリンパ球性下垂体炎などが代表的な疾患と考えられているが、その病態には不明な点が多い。本研究では自己抗体をスクリーニングすることによりその病態を明らかにすることを目的とした。今回、私どもは、マウス組織を用いたウエスタンブロッティングによる種々の臓器に対する自己抗体のスクリーニング法を樹立し、後天性に間脳下垂体機能障害をきたし、自己免疫的機序が疑われる症例を対象に解析を行った。検討した17例の中で、視床下部性下垂体機能低下症を伴ったempty sella症候群において患者血清特異的な自己抗体を認め、また、後天性にGH、PRL、TSH欠損症をきたした3例において転写因子PIT-1に対する自己抗体を認め、病因との関連が示唆された。本方法は、自己抗体のスクリーニングとして有効であると考えられた。

A. 研究目的

間脳下垂体機能障害は、腫瘍、炎症、肉芽腫、血流障害、放射線など様々な原因で引き起こされるが、後天性に間脳下垂体機能障害をきたす疾患の原因のひとつに自己免疫的機序によるものがある。これまでACTH単独欠損症やリンパ球性下垂体炎などが代表的な疾患と考えられているが、その病態には不明な点が多い。

自己免疫的機序によって複数の内分泌腺を含む臓器障害をきたす疾患は、自己免疫性内分泌腺症候群(Autoimmune polyglandular syndrome; APS)と呼ばれている¹⁾。APS-Iは、皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、アジソン病をきたし、AIRE遺伝子の異

常によって引き起こされる。APS-IIは1型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、アジソン病をはじめ自己免疫性下垂体炎や白斑、脱毛など様々な臓器障害を伴うヘテロな症候群であり、HLA遺伝子との関連が示唆されている。APSにおいては、1型糖尿病における抗GAD抗体、インスリンやIA-2抗体、アジソン病における抗21水酸化酵素抗体、副甲状腺機能低下症における抗Ca-sensing受容体抗体など種々の自己抗体が認められる。これらの自己抗体の多くは、マーカーと考えられているが、一部は原因となっている可能性が示唆されている。自己免疫性下垂体炎においても抗GH²⁾、 α エノラーゼ³⁾、セクレトグラニンII、TDRD-6⁴⁾抗体などが報告されてい

るが、多くは組織破壊の結果として産生されたマーカーであると考えられている。

最近、私どもは自己抗体のスクリーニング法としてマウス組織に対して患者血清を一次抗体としてウエスタンブロッティングをすることにより、様々な臓器に対する自己抗体を同定できる系を樹立した。本研究では後天性に発症した自己免疫機序が疑われる間脳下垂体機能障害症例の血清を用いて自己抗体をスクリーニングすることによりその病態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

《対象》

神戸大学医学部附属病院、共同研究関連病院において入院あるいは外来で診療した症例の中で、自己免疫機序が疑われた症例、間脳下垂体機能異常を呈しながら説明しうる器質的原因を同定できなかった症例17例を対象に解析を行った。本研究は神戸大学医学部倫理委員会において承認を受けて施行した。

《方法》

マウスあるいはラットの各臓器から蛋白を抽出し各20 μ gをSDS PAGEで展開、患者血清あるいはコントロールを一次抗体、HRP-conjugated ヤギ抗ヒトIgG+A+M(H+L)抗体を2次抗体としてimmunoblottingを行った。一次抗体としての血清は1:200, 1:500, 1:1000, 1:2000の各濃度で行い、コントロールと比較した。

C. 研究結果

《症例1》

71歳男性、体重減少、食思不振あり近医入院。低Na血症を認め、副腎不全が疑われて当院転院となる⁵⁾。入院後の生化学検査で

は129mmEq/lと低Na血症を認め、内分泌学的所見では、基礎値においてIGF-I40ng/mlと低値、TSH1.87m μ U/ml、遊離T4 0.71ng/mlと低値、ACTH 8.1pg/ml, cortisol 2.2 μ g/dl、尿中17OHCS 2.8mg/dl、17-KS 3.4mg/dlと低値を認め、汎下垂体機能低下症と診断された。下垂体MRI所見ではempty sella 症候群を認めた(図1)。

下垂体前葉機能試験では、GH, LH, FSH, TSH, PRLの分泌予備能の低下を認めたが(表1)、興味深いことに、インスリン低血糖に対してACTHはほとんど反応しなかったが、CRHに対して過剰反応を認めた。抗TPO、抗サイログロブリン抗体陽性だった。

《症例2》

44歳男性、顔面、手指の浮腫を主訴に来院。内分泌学的所見では、TSH, 遊離T4の低下、GH, PRLは感度以下であったがその他の下垂体ホルモンは正常だった。また下垂体前葉機能試験では、それぞれインスリン低血糖、TRHに対してGH, PRL, TSHは全く反応しなかった。その他、コルチゾールの反応がやや低下、ACTHが過剰反応をしたことから潜在的な副腎不全が疑われた。下垂体MRIではやや萎縮傾向を認めたものの、明らかな異常は認めなかった。

《症例3》

75歳男性、66歳より発症した糖尿病の精査加療を目的に来院。内分泌学的所見では、TSH, 遊離T4の低下、GH, PRLは感度以下であったがその他の下垂体ホルモンは正常だった。また下垂体前葉機能試験では、それぞれGHRH, TRHに対してGH, PRL, TSHは全く反応しなかった。その他、テストステロンの低下、FSHが過剰反応をしたことから原発

性腺機能低下症が疑われた。下垂体MRIでは明らかな異常は認めなかった。

本例では剖検所見が得られた。

《症例4》

78歳男性、眼瞼、下腿の浮腫を主訴に来院。内分泌学的所見では、TSH、遊離T4の低下、GH、PRLは感度以下であったがその他の下垂体ホルモンは正常だった。また下垂体前葉機能試験では、それぞれGRH+Arg、TRHに対してGH、PRL、TSHは全く反応しなかった。下垂体MRIではやや萎縮傾向を認めたものの、明らかな異常は認めなかった。

《結果》

症例1においては、コントロールと比較して下垂体と大脳の蛋白に対する自己抗体の存在を認めた(図2)。下垂体においては、約55kD、60kD、110kD、150kDの蛋白を、大脳においては、約55kD、70kDの蛋白を認識する抗体が存在していた。現在、これらの抗原の同定を行っている。

症例2、3、4においては、大変興味深いことにPIT-1に対する自己抗体を認めた。複数の症例で抗TPO、抗サイログロブリン、抗GAD、抗胃壁細胞抗体を認めた。また症例3においては、下垂体組織でPIT-1、GH、PRL、TSH陽性細胞が消失し、自己免疫性甲状腺炎、副腎炎、肝炎、1型糖尿病の合併を認めた。現在これらの症例における抗PIT-1抗体の意義についての解析を行っている。

D. 考察

症例1においては、内分泌学的に視床下部性副腎機能低下症、汎下垂体機能低下症を呈し、画像上はempty sellaを示していた。今回同定した下垂体および大脳組織に対する自

己抗体は抗甲状腺抗体の存在と合わせて、本症例の病態、病因に自己免疫学的機序の存在を示唆すると考えられた。

症例2、3、4で認めた抗PIT-1抗体は、転写因子PIT-1が下垂体においてGH、PRL、TSH産生細胞の分化、維持に必須であることを考え合わせると、病因として関わっている可能性があり非常に興味深いと考えられた。

これらの症例で認めた自己抗体の意義について、さらに種々の角度から検討を進めている。

E. 結論

自己免疫的機序による後天性間脳下垂体機能障害の病態の解明の目的において、本研究で用いた自己抗体の検出方法は有用であると考えられた。

F. 参考文献

- 1) Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *The New England journal of medicine* 2004;350(20):2068-79.
- 2) Takao T, Nanamiya W, Matsumoto R, Asaba K, Okabayashi T, Hashimoto K. Antipituitary antibodies in patients with lymphocytic hypophysitis. *Horm Res* 2001;55(6):288-92.
- 3) O'Dwyer DT, Smith AI, Matthew ML, et al. Identification of the 49-kDa autoantigen associated with lymphocytic hypophysitis as alpha-enolase. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):752-7.
- 4) Bensing S, Fetissov SO, Mulder J, et al. Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(3):949-54.
- 5) Komada H, Yamamoto M, Okubo S, et al.

A case of hypothalamic panhypopituitarism with empty sella syndrome: case report and review of literature. *Endocrine J* 2009;56 (4):585-589.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Nose O, Chihara K. Difference between Japanese and Caucasian populations in the allelic frequency of growth hormone receptor polymorphism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009 22: 41-6.
- 2) Yamamoto D, Maki T, Herningtyas EH, Ikeshita N, Shibahara H, Sugiyama Y,

Nakanishi S, Iida K, Iguchi G, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y. Branched-chain amino acid protects dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats. *Muscle Nerve* in press.

2. 学会発表

- 1) 井口元三, 高橋 裕, 竹野亮子, 置村康彦, 東條克能, 壺保敦子, 加治秀介, 千原和夫. Pit1に対する自己抗体と関連した後天性GH,PRL,TSH欠損症3例の検討. 第82回日本内分泌学会学術総会, 前橋, 2009年4月23~25日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1

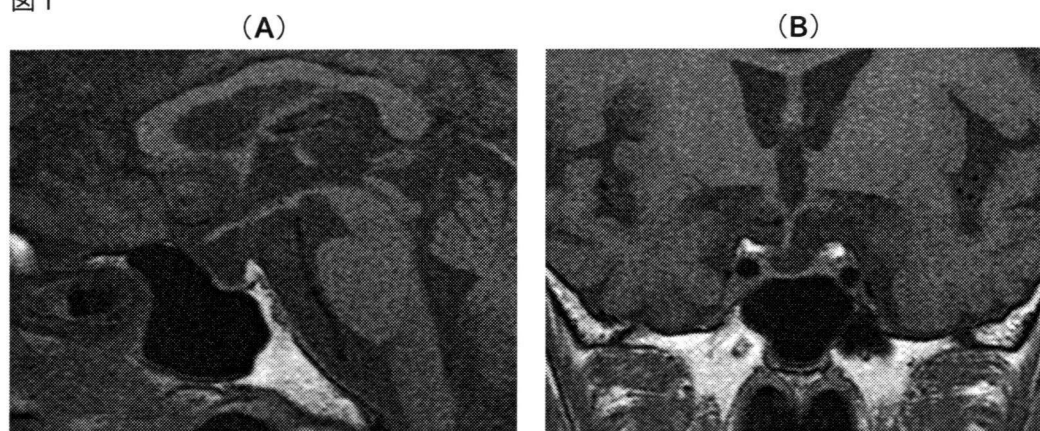


図2

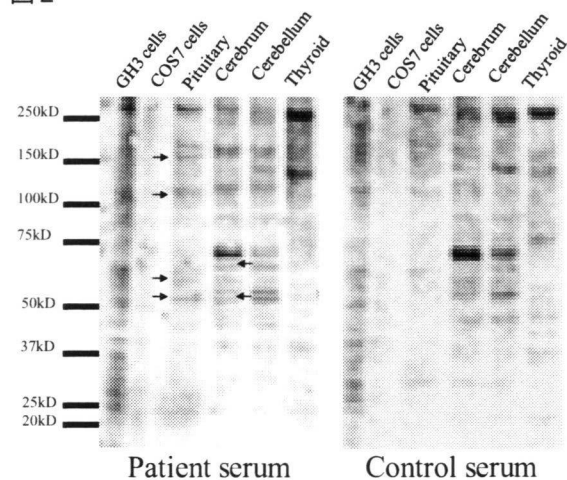


表 1

A) CRH/GHRH/TRH/LHRH test

Time (min)	0	30	60	90	120
ACTH (pg/ml)	8.4	96.8	97.7	72.4	90
Cortisol (μ g/dl)	1.2	2.3	3.2	3.3	3.2
TSH (μ IU/ml)	1.937	4.587	6.56	6.886	7.007
PRL (ng/ml)	8.3	12.5	12.1	11	10.6
GH (ng/ml)	<0.15	1.43	2.24	1.57	1.02
LH (mIU/ml)	0.2	0.9	1.2	1.3	1.3
FSH (mIU/ml)	3.1	3.7	4.1	4.2	4.4

CRH 100 μ g, GHRH 50 μ g, TRH 200 μ g, and LHRH 100 μ g iv.

B) Insulin tolerance test

Time (min)	0	30	60	90	120
Glucose (mg/dl)	83	33	54	68	77
GH (ng/ml)	<0.15	<0.15	0.15	<0.15	<0.15
ACTH (pg/ml)	0.5	0.4	0.9	0.9	0.9
Cortisol (μ g/dl)	9.6	9.7	13.4	10.7	10.3

insulin 0.05U/kg BW iv.

C) GHRP-2 test

Time (min)	0	15	30	45	60
GH (ng/ml)	<0.15	0.78	1.12	1.01	0.71

GHRP-2 100 μ g iv.

D) 5% hypertonic saline test

Time (min)	0	30	60	90	120
P-Osm (mOsm/kg)	266	269	272	275	277
U-Osm (nOsm/kg)	379	359	308	292	304
Na (mEq/l)	128	132	132	135	137
ADH (pg/ml)	0.5	0.65	0.6	0.88	0.87

先端巨大症の手術効果判定に及ぼす GH ならびに IGF-1 分泌動態の経時的変化に関する検討

研究分担者	有田 和徳	鹿児島大学医歯学総合研究科脳神経外科学
研究協力者	平野 宏文	鹿児島大学医歯学総合研究科脳神経外科学
	湯之上俊二	鹿児島大学医歯学総合研究科脳神経外科学
	藤尾 信吾	鹿児島大学医歯学総合研究科脳神経外科学
	有村 洋	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科循環器・呼吸器・代謝内科学
	森 秀樹	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科循環器・呼吸器・代謝内科学
	木村 崇	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科循環器・呼吸器・代謝内科学
	中崎 満浩	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科循環器・呼吸器・代謝内科学
	鄭 忠和	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科循環器・呼吸器・代謝内科学
	富永 篤	広島大学医歯薬学総合研究科脳神経外科学
	木下 康之	広島大学医歯薬学総合研究科脳神経外科学
	栗栖 薫	広島大学医歯薬学総合研究科脳神経外科学

研究要旨: IGF-1 値の経時的低下に関連する GH 分泌動態の術後変化、そして IGF-1 値が術後3ヵ月以上の経過でどのように変化するかについて検討した。経蝶形骨洞手術を受けた先端巨大症患者を対象とし、1) 手術後2週間前後と手術後3ヵ月以降の2度、75g 経口ブドウ糖負荷試験(以下 OGTt) が施行された35例について、GH 底値を比較した。2) 術後の OGTt で GH 底値が 1ng/ml 未満に抑制された患者の中で、手術後急性期から連続して2年以上 IGF-1 の測定が行われた33症例の IGF-1 値ならびにその Standard deviation (以下 SD) 値の推移を追跡した。OGTt による GH 底値は、術後早期に比較して術後3ヵ月目は僅かながら低下する傾向が認められた。また、術後3ヵ月以降、IGF-1 値は緩やかに低下し、これを性、年齢に基づいた SD 値に換算して評価した場合も、SD 値は経時的に低下した。先端巨大症の治癒基準である、IGF-1 正常化の範囲を +2SD 以下と設定すると、その正常化率は判定時期によって約2割変化した。術後早期の内分泌学的評価で治癒基準を満たさない症例の中にも、長期的な経過の中で寛解と判定される症例があり、adjuvant therapy の導入時期については臨床所見も観察しながら十分な検討が必要である。

A. 研究目的

既に我々は手術後の IGF-1 値の低下が緩徐であり、IGF-1 の評価は手術後1ヵ月以降、出来れば2ヵ月以降に行うべきであることを報告してきた1)。今回は、この IGF-1 値の経時的低下に関連する GH 分泌動態の術後変化について検討した。また、IGF-1 値が手術後

3ヵ月以上の経過でどのように変化するかについても検討した。

B. 研究方法

【対象】

本研究は鹿児島大学病院脳神経外科と広島大学病院脳神経外科にて経蝶形骨洞手術を受

けた先端巨大症患者に対する後方視的研究である。また、使用した評価項目、測定項目は通常の臨床で用いる必須項目であり、患者に不利益は生じないため、特に同意を必要としない。また各患者のデータは個人情報保護の観点から、情報の流出がないよう留意した。さらに、得られたデータは連結不可能匿名化し、解析を行った。

【方法】

- 1) 手術後2週間前後と手術後3カ月以降の2度、OGTtが施行された35例について、GH底値を比較した。またこれらの結果に影響を与える因子についても検討した。
- 2) 術後のOGTtでGH底値が1ng/ml未満に抑制された患者の中で、手術後急性期から連続して2年以上IGF-1の測定が行われた33症例のIGF-1値ならびにそのSD値の推移を追跡した。また、術後3カ月から12カ月、12か月から24カ月、24か月から36カ月と3つの時期を設定し、それぞれの時期のSD値の平均を代表値とし、いくつかの条件ごとにその推移を評価した。

C. 研究結果

- 1) 方法1)の対象となった患者は男性10例、女性25例。年齢は20~75歳(51±14歳:平均±SD、以下同じ)。術後2週間まで(A期)に行われたOGTtでのGH底値と術後3カ月以降(B期)の底値を図1に示す。A期の平均は0.83±0.73ng/ml、B期では0.68±0.87ng/mlとGH底値は穏やかに低下した。コルチナコンセンサスで治癒基準とされるGH底値1ng/mlを上下して変化した症例は7例存在した。そのうち、A期では治癒基準を満たしているものの、B期では治癒基準外となったもの(false normal)は

2例(5.7%)であり、A期では治癒基準外であったが、B期では治癒基準内となったfalse pathologicalは5例(14.3%)であった。False pathologicalを示した5例はA期において、先端巨大症診断と治療の手引きによるコントロール不十分群(GH底値が1-2.5ng/ml未満)と判定された症例であった。この5例のうち糖尿病を合併するものは3例であり、うち2例はインスリンを使用する重度の糖尿病であった。5例ともに肝機能障害、腎機能障害は認めていない。

- 2) 方法2)の対象となった患者は男性10例、女性23例。年齢は28-76歳(53.9±10.5歳)、術前のIGF-1値は368-1657.6ng/ml(922.5±359.7ng/ml)であった。術後3カ月以降、IGF-1値は緩やかに低下し(図2)、これを性、年齢に基づいたSD値に換算して評価した場合も、SD値は経時的に低下した(図3)。術後3カ月から12カ月(A)、12か月から24カ月(B)、24か月から36カ月(C)と3つの時期を設定し、それぞれの時期のSD値の平均を代表値としてその推移を評価すると、Aでの平均値は1.74±1.52、Bでは1.28±1.48、Cでは1.18±1.75とIGF-1 SD値は徐々に低下した(図4)。この変化を男女別に分けて検討すると、女性のほうがやや減少幅が大きかった(図5)。術後のOGTtによるGH底値での比較では、ほとんどの症例のGH底値が0.6ng/ml以下であったため両群の症例数に差があるが、比較的底値が高い群でも緩徐な低下を認めている(図6)。また、術後に施行されたTRH負荷試験での奇異反応の有無で比較してみたが、両群間に特異な違いは認められなかった(図7)。先端巨大症の治癒基準である、IGF-1正常化の範囲を+2SD以下と設定すると、Aではその正常化率は57.6%、Bでは72.7%、

Cでは78.8%と、先端巨大症の治癒率は判定時期によって約2割変化した。

D. 考察

先端巨大症の治癒基準は次第に厳格となり、現在では1999年のコルチナコンセンサス基準が一般化している³⁾。しかしながら、コルチナコンセンサス基準では、IGF-1の測定時期として術後6-12週を推奨しているものの、OGTtによるGH抑制試験の時期については明記されていない。術後早期にadjuvant therapyの必要性を判断することは、特に多くの合併症を有する症例には有意義なことであるが、拙速な判定で、侵襲的な治療を不必要に行うことは避けなければならない。また、逆に必要な追加治療の開始が遅れることも問題である。そのため、OGTtについても、適切な判定時期が提示されることが望まれる。今回、術後2週間前後と術後3カ月以降の2度のOGTtを比較したところ、GH底値は経時的に低下する傾向が認められた。Kristofらの報告によれば、長期的予後と比較した術後2週目でのOGTtによる治癒判定の適合率は83.6%であったが、術後3カ月目では98.5%と上昇しており、OGTtによる判定時期として術後3カ月頃を推奨している⁴⁾。不適合のほとんどが遅れて正常化したfalse pathologicalであり、その機序として、手術操作によりGH分泌細胞に一時的な機能異常が出現する説や、残存腫瘍への血流が徐々に低下することで、段階的にGH分泌が抑制される説などが推測されている。OGTtの結果に影響を与える因子としては、他にも耐糖能異常、肝障害、腎障害、拒食症などが指摘されている³⁾。今回、false pathologicalを示した5症例のうち、3例に耐糖能異常を認めていることは、先端巨大症術後に認めら

れるインスリン抵抗性の改善などとの関連が示唆されるが、詳細については今後更なる検討が必要である。また、有意差は得られなかったものの、false pathological群は術前のGH値が高い傾向であった。特に活動性の高い先端巨大症患者では、できるだけ十分な観察期間を設けた後に術後OGTtを施行すべきなのかも知れない。

OGTtにおけるGH底値1ng/ml未満を達成しながら、IGF-1が高値であり、非治癒例と判定される症例は多いが、ほとんどの患者は臨床症状が改善し、実際にadjuvant therapyを必要とする症例は少ない。検査の侵襲度と費用の面から、OGTtを頻回に繰り返すことは困難であるため、先端巨大症患者の長期的な内分泌学的評価はIGF-1値で行うことがほとんどである。我々がすでに報告したように、術後のIGF-1値の低下は緩徐であり、その安定には少なくとも1カ月を必要とする¹⁾。今回、GH底値1ng/ml未満が得られている患者について、術後3ヶ月以降、3年まで追跡した結果、多くの症例でIGF-1実測値はさらに長い時間をかけて、経時的に低下していた。IGF-1は思春期以降、男女とも加齢に伴い減少する。しかし、先端巨大症術後の患者において、性、年齢に基づいたSD値も減少傾向を示すことは、加齢による生理的な変化よりも、術後のIGF-1の低下幅が大きいことを意味している。先述したGH底値の変化と同様に、残存腫瘍組織の穏やかな縮小、消失がこのIGF-1の長期的な低下に関わっているのかも知れない。また、IGF-1の漸減が手術操作による続発性の下垂体機能障害によるものではないかという疑問にも解答が求められる。間脳下垂体腫瘍によって最も早期に分泌が妨げられるホルモンの一つがGHであることから、もともとGH分泌細胞は、他のホルモン

分泌細胞よりも侵襲に対する耐性が乏しいと考えられている。したがって手術後、他の下垂体前葉機能が保たれていたとしても、GH分泌細胞が障害されている可能性がある。この点を解明するためには、非機能性下垂体腺腫など、他の下垂体腫瘍術後の患者との比較が必要であるが、手術の適応となる腫瘍サイズや、腫瘍の性質が大きく異なるため、その検討は容易ではない。

高橋らは、術後2-4週目に行ったOGTtでGH底値が1ng/ml未満となった症例のうち、同時期に測定したIGF-1が正常化していなかったものが21%存在したが、その後IGF-1は低下し、最終的にはすべての患者が正常化したと報告している5)。Espinosaらも遅発性にIGF-1が正常化した症例の報告をしており、その原因として、インスリン抵抗性や脂質代謝の改善の影響を挙げている2)。今回、IGF-1正常化の範囲を+2SD以下と規定し、その治癒率を判定すると、術後1年目と3年目とでは治癒率に20%もの差が生じることになった。従来報告や本研究結果を踏まえると現在6-12週とされているIGF-1の正常化判定時期についても再度検討する必要があると思われる。

E. 結論

先端巨大症の治癒基準として広く浸透しているコルチナコンセンサス基準には、その判定時期に関する明確な記載はない。実際、OGTtによるGH底値、IGF-1値は経時的に変化しており、術後早期の内分泌学的評価では、患者の長期的な予後との相違が出現する可能性がある。特に先端巨大症患者における術後adjuvant therapyの導入に関しては、臨床的

活動性を評価しながら、慎重な判断が求められる。

F. 参考文献

- 1) Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K: Slow postoperative decline in blood concentration of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in acromegalic patients. *Endocr J* 52: 125-130, 2005
- 2) Espinosa-de-los-Monteros AL, Mercado M, Sosa E, Lizama O, Guinto G, Lopez-Felix B, Garcia O, Hernández I, Ovalle A, Mendoza V: Changing patterns of insulin-like growth factor-I and glucose-suppressed growth hormone levels after pituitary surgery in patients with acromegaly. *J Neurosurg* 97: 287-292, 2002
- 3) Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 526-529, 2000
- 4) Kristof RA, Neuloh G, Redel L, Klingmüller D, Schramm J: Reliability of the oral glucose tolerance test in the early postoperative assessment of acromegaly remission. *J Neurosurg* 97: 1282-1286, 2002
- 5) Takahashi JA, Shimatsu A, Nakao K, Hashimoto N: Early postoperative indicators of late outcome in acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 60: 366-374, 2004

G. 健康危険情報

なし

図1. OGTtにおけるGH底値の推移

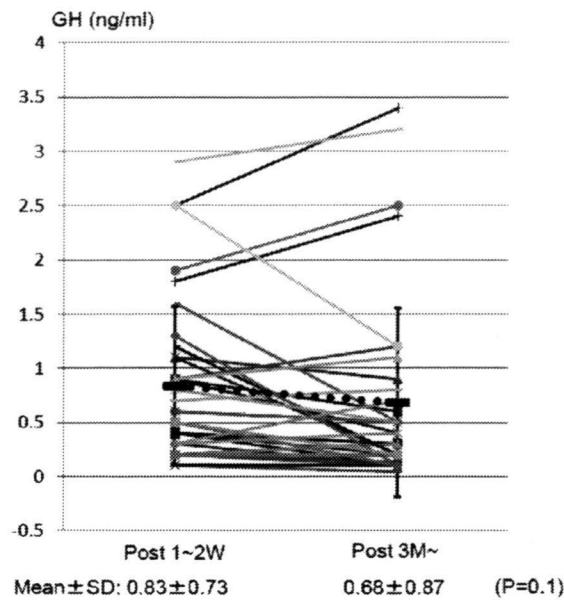


図2. IGF-1実測値の経時的変化

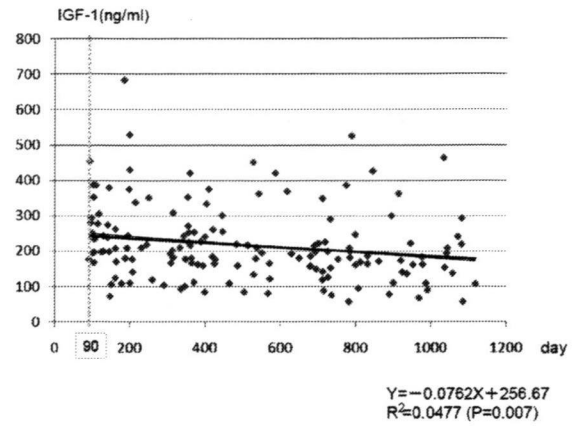


図3. IGF-1SD値の経時的変化

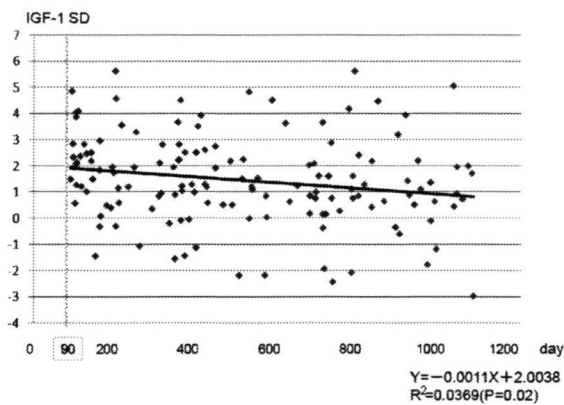


図4. IGF-1 SD値の経時的変化(代表値)

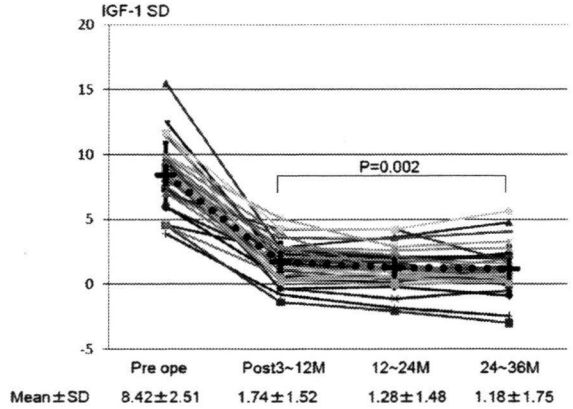


図5. IGF-1 SD値の男女別評価

