

## 小児がん経験者における subclinical hypothyroidism と TRH 負荷試験

研究分担者	大関 武彦	浜松医科大学小児科
研究協力者	佐野伸一郎	浜松医科大学小児科
	中川 祐一	浜松医科大学小児科
	松下 理恵	浜松医科大学小児科
	中西 俊樹	浜松医科大学小児科
	岡田 周一	浜松医科大学小児科

**研究要旨:**小児がん治療のため頭部に対し侵襲的治療後の下垂体機能低下症を呈し各種ホルモンの補充療法をうけている患者は多い。しかし甲状腺を含む領域に放射線照射を受けた患者の甲状腺機能は詳細に検討されることは少ない。今回我々は、甲状腺を含む領域に放射線治療を受けた小児がん経験者の甲状腺機能評価を行った。がん治療のため甲状腺領域を含む放射線照射を受けた群：放射線治療群と化学療法のみ群：化学療法群に分けて評価した。両群のFT3、FT4の基礎値に差がないものの、放射線治療群のTSH基礎値は有意に高値であった。このTSH高値の患者に対しTRH負荷試験を施行したところTSHの過剰遅延反応を認めた。甲状腺領域に放射線治療を受けた患児の30%にsubclinical hypothyroidism (TSH高値、FT3正常、FT4正常)を呈する患児が存在することが示された。

### A. 研究目的

小児がんは医療技術の進歩に伴い、年々救命される症例が増えている。そして救命率の向上と共に小児がん経験者の数は当然どんどん増加している。この小児がん経験者は治療後多くの晩期合併症を有し日常生活で様々な苦勞をしながら生活している。特に晩期合併症としての内分泌障害は多く、近年各施設で小児内分泌科医を中心にがん治療後のフォローアップ外来にてこれらの患者のケアに取り組んでいる。頭蓋内手術、頭部への放射線照射など下垂体機能に対しての侵襲的治療後に明らかな下垂体機能低下症(成長ホルモン分泌不全、中枢性腺機能低下症、中枢性甲状腺機能低下症、ACTH分泌不全、中枢性尿崩症等)を呈する患児にしては各種ホルモン

の補充療法が適切に行われるようになり晩期合併症の改善がみられる。しかし様々な臨床症状を呈し日常生活や学校での生活に困難や支障を生じているにも関わらず明らかな内分泌学的異常(分泌不全、分泌過剰等)を呈さない症例に対しては有効な治療手段が無いことが多く患児のQOLを十分に改善できていない。

晩期合併症には寒がり、便秘、皮膚乾燥、疲れやすさ、集中力のなさといった症状を訴える患児が多くこれらの症状は甲状腺機能低下症の臨床症状に合致する。一方甲状腺を含む領域に放射線照射を受けた患者の甲状腺機能は詳細に検討されることは少ない。また成人領域では高TSH、FT3正常、FT4正常を呈するSubclinical hypothyroidism (SH) が注目

されている疾患である。SHの患者は高脂血症や心血管障害を呈するリスク群であるとされ甲状腺ホルモン補充療法が行われている。しかし小児におけるSH、更には小児がん経験者におけるSHは、ほとんど報告されていない。今回我々は、小児がん治療のため放射線治療を受けた患者の甲状腺機能につきTRH負荷試験を含めた評価を行い、甲状腺を含む領域への放射線治療が及ぼす晚期甲状腺障害について明らかにすることを目的とした。また小児がん放射線治療とSHについても検討したので報告する。

## B. 研究方法

対象：小児がん経験者のためのフォローアップ外来通院中の患児。

対象者をがん治療のために甲状腺領域に放射線治療を受けた群：放射線治療群と化学療法のみ群：化学療法群の2群に分けた。甲状腺領域を含む放射線治療は全身照射、全脊髄照射、甲状腺への直接照射のいずれかを含むものとした。甲状腺機能の基礎値(TSH、FT3、FT4)と総コレステロール(T-Chol)を測定。更にTSH基礎値(>5  $\mu\text{IU/ml}$ )が高い患児に対しTRH負荷試験(TRH 10  $\mu\text{g/kg}$ 、最大500  $\mu\text{g}$ 、TRH負荷後0, 30, 60, 90, 120minでTSHを測定)を施行。コントロール群として低身長精査のためTRH負荷試験を施行した内分泌疾患のない患児データを用いた。当院の検査部データでTSH高値(>5  $\mu\text{IU/ml}$ )、FT3正常範囲(2.5-4.5  $\text{pg/ml}$ )、FT4正常範囲(0.75-1.75  $\text{ng/ml}$ )を呈する症例をSHと定義した。

患者群間のラボデータの統計学的解析にはMann-Whitneyの検討を用い、放射線治療時の年齢とTSH値、放射線治療時の年齢と治療後経年数の相関関係の解析には

Spearman's rank correlationの検定を行った。統計学的に $p < 0.05$ を有意な差とした。

(倫理面への配慮)

患児および親族に対し本研究について説明し同意の得られた患児のみ本研究に参加してもらった。

患者データは匿名化し個人情報の保護を確保した。

本研究は浜松医科大学倫理委員会にて承認されている。

## C. 研究結果

対象となった小児がん経験者は20人。がんの種類はMedulloblastoma 5人(発症年齢 $6.2 \pm 4.3$  yr、現在の年齢 $11.6 \pm 5.1$  yr、治療後経過年数 $81.2 \pm 19.9$  month)、Acute lymphoblastic leukemia (ALL) 13人(発症年齢 $4.7 \pm 2.8$  yr、現在の年齢 $11.1 \pm 3.2$  yr、治療後経過年数 $87.5 \pm 28.5$  month)、Acute myelocytic leukemia (AML) 1人(発症年齢4.6 yr、現在の年齢11.7 yr、治療後経過年数139 month)、Chronic myelocytic leukemia (CML) 1人(発症年齢6 yr、現在の年齢16 yr、治療後経過年数83 month)であった。研究開始時点で何らかのホルモン補充療法を受けている患児は1人であった(Medulloblastomaで放射線治療を受け成長ホルモン分泌不全性低身長のため成長ホルモン補充療法を受けていた)。

放射線治療群は12人、化学療法治療群は8人。コントロール群は12人( $9.8 \pm 0.5$  yr)であった。各疾患において行われた治療については図1に示す。

TSHの基礎値は、放射線治療群 $4.57 \pm 3.51$   $\mu\text{IU/ml}$ 、化学療法群 $1.83 \pm 0.82$   $\mu\text{IU/ml}$ 、コントロール群 $1.71 \pm 0.73$   $\mu\text{IU/ml}$ 。放射線治療群においてTSHは他の2群に比し有意に

高値であった。FT4の基礎値は、放射線治療群  $1.25 \pm 0.20$  ng/dl、化学療法群  $1.39 \pm 0.16$  ng/dl、コントロール群  $1.18 \pm 0.23$  ng/dlであった。FT3の基礎値は、放射線治療群  $3.86 \pm 0.53$  pg/ml、化学療法群  $3.87 \pm 0.42$  pg/ml、コントロール群  $3.82 \pm 0.43$  pg/ml。FT4、FT3とも放射線治療群、化学療法群、コントロール群の3群間で有意な差は認めなかった。放射線治療時の年齢と治療後現在のTSH値の間には有意な相関は認めなかった。また放射線治療後の経過年数と現在のTSH値にも有意な相関は認めなかった。

SHを呈した患児は4人おり、全員Medulloblastomaのために頭部照射(30-56Gy)と全脊髄照射(23-30Gy)治療を受けた放射線治療群であった。SHを呈した4人に対しTRH負荷試験を施行したところ頂値  $51.80 \pm 19.04$   $\mu$ IU/mlと過剰反応を示し且つ、負荷後120分まで高値遷延反応を認めた。コントロール群のTRH負荷試験によるTSH頂値は  $12.26 \pm 7.05$   $\mu$ IU/mlであり負荷後120分後には正常範囲に戻っていた。

放射線治療群のT-Cho ( $198.2 \pm 51.6$  mg/dl)はコントロール群 ( $1692.2 \pm 22.6$  mg/dl)、化学療法群 ( $169.4 \pm 17.4$  mg/dl)に比し高値であり特に、SH群 ( $230.5 \pm 24.1$  mg/dl)では化学療法群、コントロール群に比し有意に高値であった。

#### D. 考察

放射線治療群ではTSH基礎値が高値であり、放射線治療による甲状腺機能低下が存在することを示唆する。また放射線治療群ではTSH高値、FT3正常、FT4正常を示すSHの患者は30% (4/12人)に及び決して少なくなかった。このSHの患者に対して行ったTRH負荷試験は全員過剰遅延反応を示し

ていた。このことは甲状腺機能障害を裏付けるデータと考えられた。放射線治療群でSHを呈さない群のほとんどがALLの患児であり、彼らは骨髄移植等のために全身照射(10-16 Gy)を受けている患児であった。Medulloblastomaの治療のために受けた全脊髄照射(23-30 Gy)との線量を比べると照射量は比較的少ない。故にMedulloblastomaの放射線治療群では甲状腺を含む領域への照射量が多いことがSH発症の大きな理由のひとつといえる。更にこのSHを呈した患児は全員Medulloblastomaのために全脊髄照射に加えて頭部照射を受けており頭部への照射量は30-56 Gyと線量も高値であることから甲状腺領域への散乱線による甲状腺障害が起きていることも考えられる。少しでも甲状腺領域への被ばくを避けるためにも頭部照射の際には甲状腺領域への遮蔽を完全に行うことは重要であることが再認識しなければならない。以上より小児がん経験者で全脊髄照射に加えて頭部照射を受けた患児には高頻度でSHを呈する可能性があり、SHを含めた甲状腺機能評価を丁寧に行いフォローしていく必要があると思われる。今回の我々の研究では、放射線治療後いつごろよりTSH上昇が始まるのかという横断的検討は行えていないが今後症例数を蓄積し明らかにしていきたい。

更に今回の研究でSHを呈する患者はT-Choが高いことが判明し、将来の心血管リスクが高い事が予想された。成人領域におけるSH患者に対しては甲状腺ホルモン補充療法により脂質代謝を改善することが報告されている。また心血管障害リスク減少に寄与したとの報告もある。

小児がん経験者で且つSHを呈する患者のSHを呈する罹病期間は成人SH患者よりも

はるかに長期に渡ることを考えると、小児のSH患者に対して長期予後改善のために甲状腺ホルモン補充療法を行うかは今後検討していかねばならない。

本研究に参加した放射線治療群の患児の多くはSHを呈さない患児も含め、学校からの帰宅後疲れてすぐ寝てしまっていたり、宿題をする体力がなかったり、学校での授業に集中できない、他の健常児に比し著しい運動能力の低下などを訴えている。しかし現在のところこれらの日常生活および学校生活でのQOL改善を望める効果的治療はほとんどなく、これらの晩期合併症の治療は今後の課題といえる。

#### E. 結論

小児がん経験者において放射線治療群では化学療法群に比しTSH基礎値が有意に高

い傾向にあった。更にTSH高値、FT3正常、FT4正常を呈するSH症例も放射線治療群の約30%に存在し、がん治療のために頭部照射および全脊髄照射を受けている患児であった。これらの患児ではTRH負荷試験に対しTSHの過剰遷延反応を示しており放射線治療による甲状腺機能障害を有すると考えられる。また放射線治療群ではT-Cholが高値であり、中でもSHを呈する患児は化学療法群に比し有意に高値であり将来の心血管障害の高リスク群であることが考えられた。小児がん経験者で甲状腺を含む領域の放射線治療を受けた患児に対してはSHも念頭に甲状腺機能評価を行いフォローしていく必要があり、今後SHのような甲状腺機能障害を呈する症例に対し長期予後改善のための介入(甲状腺ホルモン補充)を検討していかなくてはならない。

図1

	治療内容	人数
Medulloblastoma	腫瘍摘出術+化学療法+頭蓋照射+全脊髄照射(18-23 Gy)	2
	化学療法+頭蓋照射+全脊髄照射(23-30 Gy)	3
ALL	化学療法	8
	化学療法+全身照射(10-16 Gy)	5
AML	化学療法+全身照射(12 Gy)	1
CML	化学療法+全身照射(12 Gy)	1

## ヒト下垂体ゴナドトロピン産生腺腫におけるホルモン産生の エピジェネティクス制御機構

研究分担者 竹腰 進 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学

**研究要旨:** ヒト正常下垂体ゴナドトロフ細胞では、FSHおよびLHの両ホルモンが産生・分泌されている。一方、ゴナドトロフ細胞は腫瘍化するとともにLHの産生が減少し、FSHの産生が優位となることが広く知られているが、その分子的機序は不明である。本研究では、ゴナドトロフ産生腺腫(28症例)におけるFSH、LH遺伝子のプロモーター領域のエピジェネティックな変化を想定し、バイサルファイトシーケンス法によるDNAメチル化解析を施行した。転写制御に最も重要なプロモーター領域(coding region)の500bp上流領域)に存在するCpG配列は、FSH遺伝子では1箇所、LH遺伝子では15箇所であり、LH遺伝子プロモーター領域がメチル化に対する感受性が高い配列を有していた。メチル化解析を行った結果、LH遺伝子プロモーター領域は高度にメチル化されていたが、FSHプロモーター領域のCpGのメチル化の頻度は、LHと比較すると軽度であった。LHβプロモーター領域の転写開始点近傍のCpG配列にメチル化が生じている場合にはLHβの遺伝子発現が顕著に低下しており、一方、同部位が非メチル化の場合にはLHβの遺伝子発現が正常と同程度であり、腫瘍化に伴うLHβ発現低下には転写開始部位近傍のメチル化の有無が重要な役割を果たしていることが推察された。主要な3種のDNAメチル基転移酵素(DNMT1、3a、3b)の発現解析を行ったところ、DNMT3aが正常下垂体に比較して著明に増加しており、本酵素がゴナドトロフ産生腺腫細胞におけるDNAメチル化に重要な役割を担っていることが示唆された。

### A. 研究目的

性腺刺激ホルモン産生細胞(ゴナドトロフ細胞)は、他のホルモン産生細胞が1種類のホルモンを産生するのに対し、卵胞刺激ホルモン(FSH)および黄体形成ホルモン(LH)の2種類のホルモンを性周期にあわせて分泌することが特徴である。性腺刺激ホルモンの産生・分泌は視床下部において産生された性腺刺激ホルモン放出ホルモン(Gonadotropin releasing hormone:GnRH)によって制御されている。GnRHにより刺激されたゴナドトロフ細胞では、GATA2, SF-1(NR5A1), Egr-1, Pitx1などの転写因子の作用によりFSH、LHの発現が誘導される。一方、ゴナドトロピン

産生腫瘍の殆どがFSHを産生しているのに対し、LHを産生するものは約10%と低頻度であり、特にLH単独産生の症例は極めて稀であることが報告されている。同一細胞において、ほぼ同様の転写因子の制御を受けると考えられるFSHおよびLHの発現が、腫瘍化によってこの正常ゴナドトロフ細胞における転写因子の制御を逸脱した発現パターン(FSH(+), LH(-))を見せる。本研究では、このゴナドトロフ産生腺腫におけるLHβおよびFSHβの特異な発現パターンには、エピジェネティックな制御が関わっていると想定し、バイサルファイトシーケンス法を用いてLHβ・FSHβ遺伝子上流500bp中に存在す

るDNAメチル化解析を試みた。また、LH、FSH、GATA2、SF-1、Egr-1、Pitx1およびメチル化に関連する3種のDNMTの発現解析を行い、腫瘍化したゴナドトロフ細胞におけるDNAメチル化に関わる分子の検討を行った。

## B. 研究方法

日本医科大学付属病院脳神経外科にて経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出手術によって摘出された下垂体腺腫組織から、AllPrep DNA/RNA Mini kit (QIAGEN社)を用いてDNAおよびRNAの精製を行った。

### (1) 遺伝子発現解析(リアルタイムPCR法)

精製したRNAを鋳型として、High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems社)を用いて逆転写反応を行いcDNAの作成を行った。正常ヒト下垂体RNAは、Total RNA - Human Adult Normal Tissue: Brain: Pituitary (BioChain社)を用いた。リアルタイムPCRは、TaqMan Gene Expression Assay kit (Applied Biosystems社)をプローブとして、DNA Engine Opticon 2 Real-Time Cycler (BIO-RAD社)を用いて行った。

### (2) DNAメチル化解析(パイサルファイトシーケンス法)

精製したDNAはHind III (Takara社)により制限酵素処理を37°C 10時間の制限酵素処理を行った。次にEZ DNA Methylation GOLD Kit (Zymo社)を用い、Master Cycler® ep (Eppendorf社)上でパイサルファイト処理(98°C 10min - 64°C 150min - 4°C 20h)を行った。LHβ遺伝子およびFSHβ遺伝子の各プロモーター領域500bp中に存在するCpG(転写開始部位に近いものからLH CpG1~15およびFSH CpG1)に対してプライマーの設計を行い、NestedPCR用プライマーとして、LHβ・FSHβに各1組ずつ1stプライマー(LH Nested、

FSH Nested)、LHβに対し3組の2ndプライマー(BSQ-LH1, BSQ-LH2, BSQ-LH3)、FSHβに対し1組(BSQ-FSH1)の2ndプライマーを設計した。またNestedPCRを行わないプライマーとして、LHβに対し1組のプライマー(LH4)を設計した。各プライマーの配列およびアニーリング温度、サイクル数は表1に示した通りである。PCR産物は電気泳動後、DNAバンドを含むアガロースゲルを切り取り、DNAを精製した後、3500xL ジェネティックアナライザ(Applied Biosystems社)および付属ソフトを用いてシーケンス解析を行った。

## C. 研究結果

### (1) 遺伝子発現解析

遺伝子発現解析は、正常下垂体サンプルでの発現量を1とした際の相対量として比較・検討を行った。正常下垂体に比較してゴナドトロフ産生腺腫では、全症例においてFSHβの発現は増加していたが、LHβの発現は大部分(25/28)の症例で低下していた(図2)。Egr-1の発現は低下(25/28)していたが、GATA-2(28/28)、SF-1(27/28)、PitX-1(24/28)は著明に発現が増加していた(図3)。DNMT群(DNMT1, DNMT3a, DNMT3b)の発現解析を行った結果、DNMT1は(14/28)、DNMT3bは(9/28)の症例において腺腫において発現が増加していた(図4)。DNMT3aが全例(28/28)において発現が亢進していることが判明した。

### (2) DNAメチル化解析結果

転写因子Egr-1の結合部位と重なるLH-CpG3,4のメチル化は、判別不能であった4例ないし3例を除くと、100%(11/11)、100%(12/12)であった(表2)。同様にEgr-1結合部位と重なっているLH-CpG5では75%(9/12)がメチル化として判別され、25%(3/12)では

メチル化・非メチル化が混在していたが、メチル化の頻度が高かった(表2)。転写開始領域に非常に近いLH-CpG1,2が非メチル化である場合、LHβの発現が高い傾向が見られた。今回解析を行ったFSHのプロモーター領域(coding regionの上流500bp)にはCpG配列が1つ存在していたが、メチル化の頻度はLHプロモーター領域に比較すると低かった。

#### D. 考察

ゴナドトロピン産生腫瘍ではEgr-1の発現は正常より低下傾向であった。一方、SF-1、Pitx1、GATA-2は正常ヒト下垂体よりも増加していた。図1に示すようにSF-1、Pitx1、Egr-1の結合部位は、LHβ遺伝子プロモーター領域に存在する。特に、SF-1とPitx1の2種類の転写因子が強い転写活性を有しており、Egr-1の発現が認められない場合でもLHβの発現を顕著に誘導することが報告されている。今回検討した症例では、SF-1、Pitx1、が高発現しており、転写因子の発現変化によるLHβ発現抑制の可能性は低いと考えられた。

今回検討を行ったFSHβおよびLHβの各プロモーター領域に存在するCpG配列は、FSHβでは1か所であるのに比べ、LHβでは15か所のCpG配列が存在していた(図1)。このことから、LHβ遺伝子プロモーター領域はFSHβプロモーターに比較するとDNAメチル化(エピジェネティック制御)に感受性が高い配列を有していることが判明した。さらに下垂体ホルモン遺伝子プロモーター領域1kbpについて、Mammalian Promoter / Enhancer Databaseより得た配列をもとにCpG配列の頻度を比較した結果、LHβプロモーター領域には49箇所、ACTHには37箇所、GHでは22箇所であり、TSH、PRL、FSHβプロモーター領域では2-4箇所と低かつ

た。このことから下垂体ホルモンの中でもLHβのプロモーター領域には特にCpG配列が密に存在していることが確認された。遺伝子発現抑制にはある程度密集してCpG配列が存在することが必要であると報告されており、ゴナドトロピン産生腫瘍ではこれらCpGの存在頻度に依存したメチル化によるLHβ発現抑制が考えられた。

LHβ遺伝子発現が顕著に低下している症例の多くでは、LHβ転写開始点近傍のLH-CpG1およびLH-CpG 2のメチル化が見られた。一方、LHβ遺伝子の発現が正常の50%以上である検体ではLH-CpG1およびLH-CpG 2のメチル化の頻度が低かった。このことから、LH-CpG1およびLH-CpG 2のDNAメチル化がLHβ遺伝子発現に重要な役割を果たしていることが強く示唆された。FSHβプロモーター領域に存在するFSH-CpG1ではLHβのプロモーター領域に比較して、メチル化の頻度が明らかに低かった。また、すべての症例においてFSHβが正常に比較して高い発現を示していたことから、FSHβのプロモーター領域のDNAメチル化が起こりにくく、メチル化による抑制の影響を受けにくいのではないかと考えられた。

DNMTの発現解析結果より、ゴナドトロピン産生腫瘍ではDNMT3aの発現が特に亢進していた。Xuegong (JCEM, 2008)らは、ヒト下垂体腫瘍全体では、DNMT3bの発現増大が見られることを報告しており、DNMT3aの増加は、LHβ産生制御をはじめとするゴナドトロフ産生腺腫下垂体腫瘍の性質を決定する因子の一つとして重要な役割を果たしていると考えられた。

#### E. 結論

LH遺伝子プロモーター領域がメチル化に

対する感受性が高い配列を有していた。LH遺伝子プロモーター領域は高度にメチル化されていたが、FSHプロモーター領域のCpGのメチル化の頻度は、LHと比較すると軽度であった。腫瘍化に伴うLHP発現低下には転写開始部位近傍のメチル化の有無が重要な役割を果たしていることが示唆された。ゴナドトロフ産生腺腫ではDNMT3aがDNAメチル化に重要な役割を担っていることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究成果発表

### 1. 論文発表

- 1) Ryuta Mizutani, Akihisa Takeuchi, Yoshiyuki Osamura, Susumu Takekoshi, Kentaro Uesugi, Yoshio Suzuki. Submicrometer tomographic resolution examined using a micro-fabricated test object. *Micron* 2010;41:90-95
- 2) Hirokazu Ishino, Yasushi Hara, Takahiro Teshima, Shigeki Tanaka, Susumu Takekoshi, Yoshinori Nezu, Yasuji Harada, Takuya Yogo, Toshinori Sako, Hidekazu Koyama, Akira Teramoto, Robert Y. Osamura and Masahiro Tagawa. Hypophysectomy for a Dog with Coexisting Cushing's Disease and Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Medical Science* 2010;3:343-348
- 3) Ryuta Mizutani, Akihisa Takeuchi, Kentaro Uesugi, Yoshiyuki Osamura, Susumu Takekoshi, Yoshio Suzuki. Microtomographic Analysis of Neuronal Circuits of Human Brain. *Cerebral Cortex* 2010;20:1739-1748
- 4) Katsuhiko Miyajima, Susumu Takekoshi, Johbu Itoh, Kochi Kakimoto, Takashi Miyakoshi and Robert Yoshiyuki Osamura. Inhibitory Effects of Anti-VEGF Antibody on the Growth and Angiogenesis of Estrogen-induced Pituitary Prolactinoma in Fischer 344 Rats: Animal Model of VEGF-targeted Therapy for Human Endocrine Tumors. *Acta Histochemica Cytochemica* 2010;43:33-440
- 5) Shinobu Umemura, Masatoshi Shirane, Susumu Takekoshi, Yutaka Tokuda, Kazushige Mori, Robert. Yoshiyuki Osamura, High expression of thymidine phosphorylase in basal-like breast cancers: Stromal expression in EGFR- and/or CK5/6-positive breast cancers. *Oncogene Letters* 2010;1:261-266
- 6) Xiaoyan Tang, Takekoshi S, Johbu Itoh, Shinobu Umemura, Sunao Shoji, and Robert Yoshiyuki Osamura. Somatostatin analogue inhibits the mobility of prostate carcinoma cells: a new therapeutic method for advanced prostate carcinoma. *Int J Oncol* 2010;37:1077-83
- 7) Chiyo Doi, Noboru Egashira, Atsushi Kawabata, Dharmendra Kumar Maurya, Naomi Ohta, Deepthi Uppalapati, Rie Ayuzawa, Lara Pickel, Yuka Isayama, Deryl Troyer, Susumu Takekoshi, and Masaaki Tamura. Angiotensin II type 2 receptor signaling significantly attenuates growth of murine pancreatic carcinoma grafts in syngeneic mice. *BMC Cancer* 2010 in press
- 8) Noboru Egashira, Susumu Takekoshi, Mao Takei, Akira Teramoto and Robert Yoshiyuki Osamura Expression of FOXL2 in Human Normal Pituitaries and Pituitary Adenomas. *Modern Pathology* in press
- 9) Emiko Akasaka, Susumu Takekoshi, Yosuke Horikoshi, Kentarou Toriumi, Muneo

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

図 1

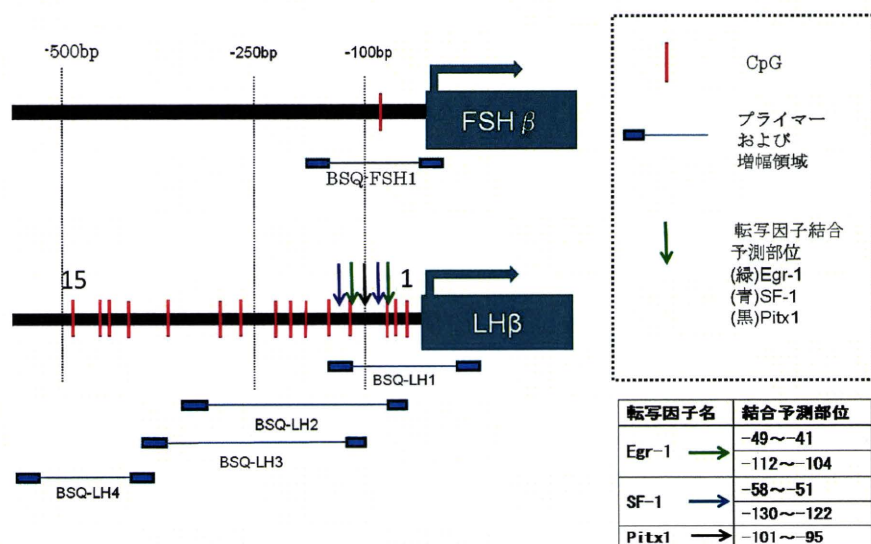


図 2. LHβ、FSHβ発現

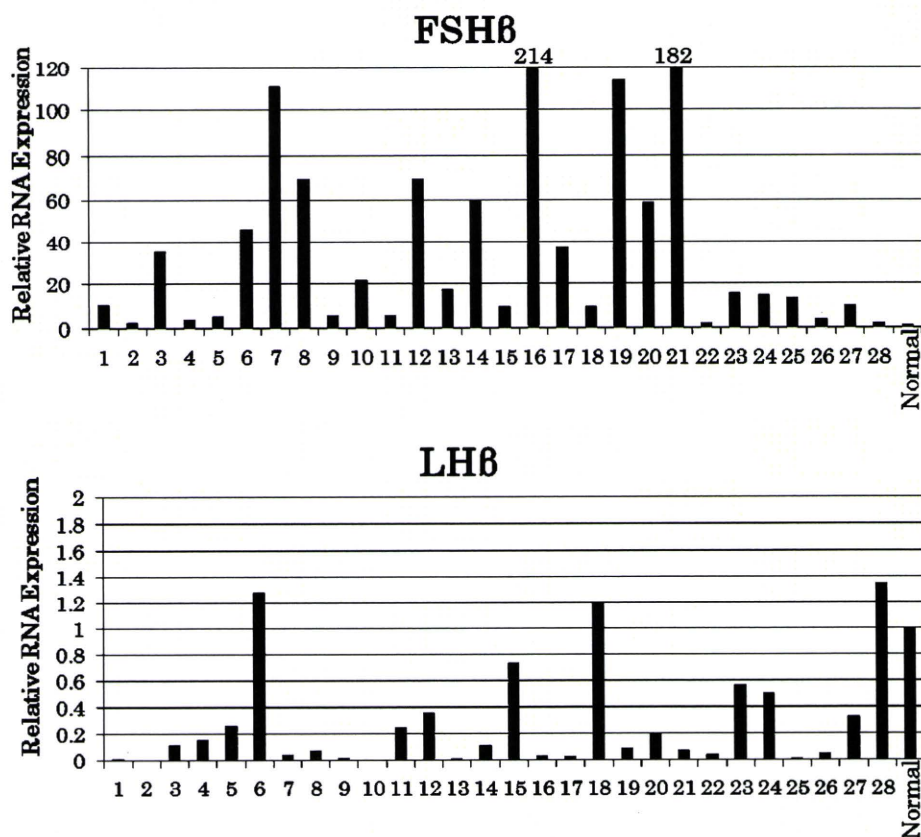


図3. 転写因子の発現

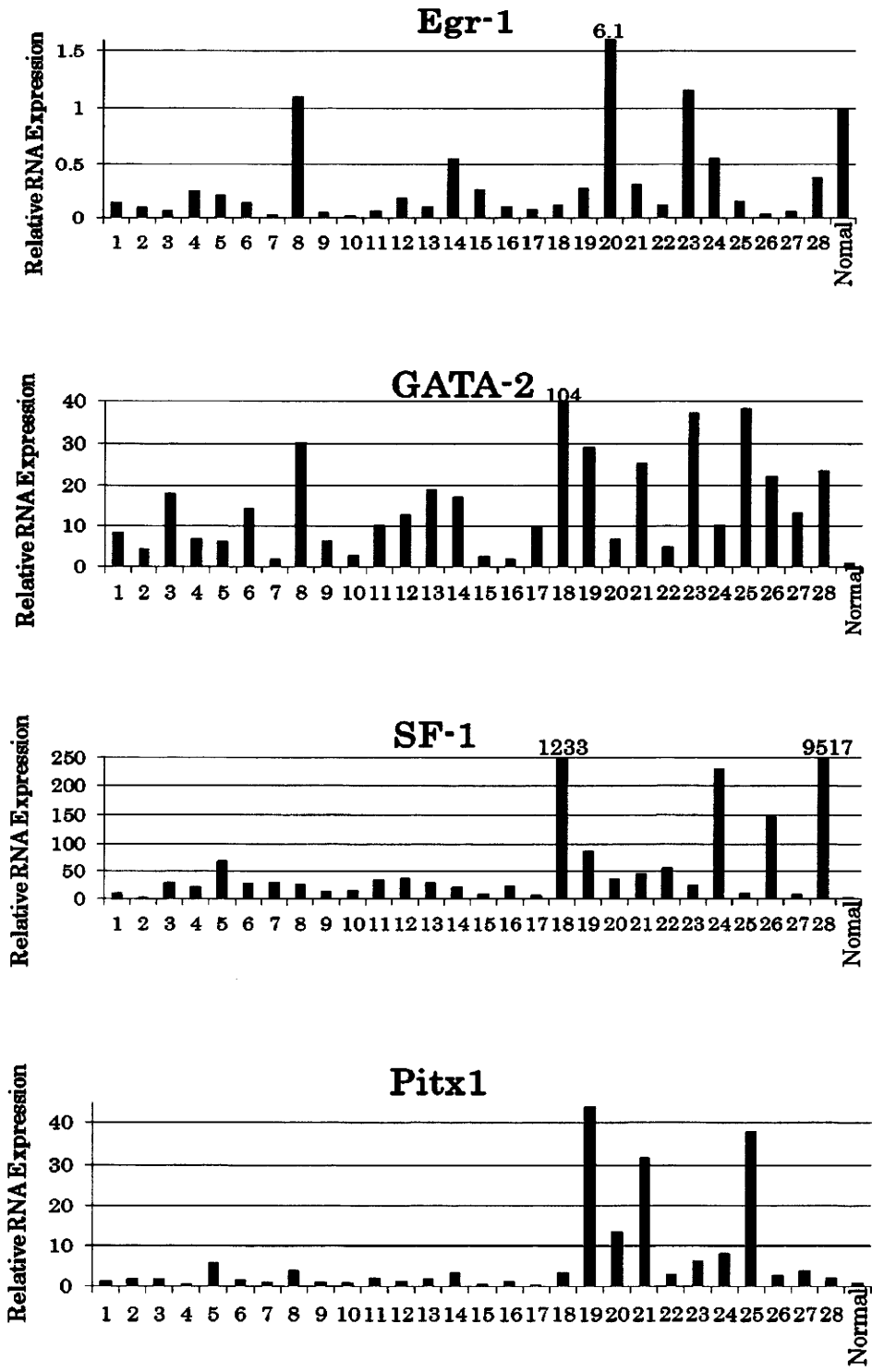


図4. DNMT1, DNMT 3a, DNMT 3bの遺伝子発現量

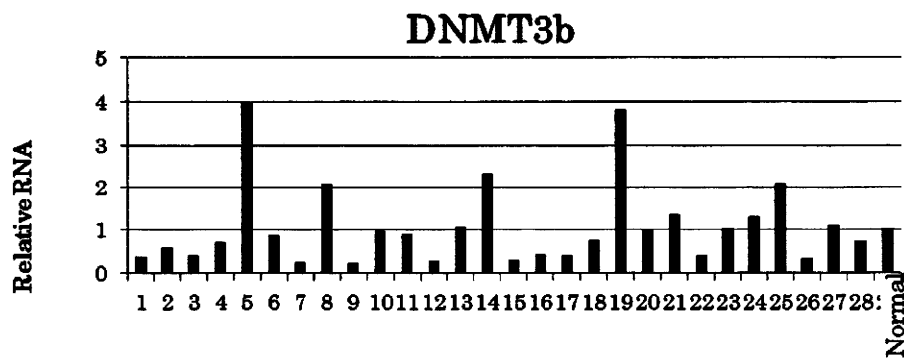
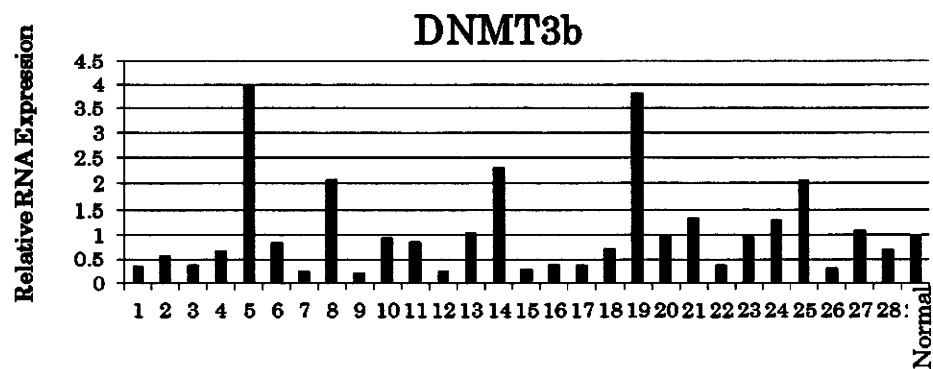
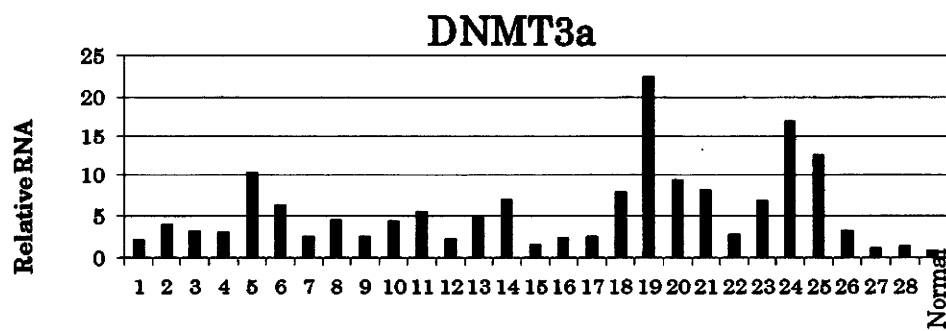


表1. バイサルファイトシーケンス法で用いたプライマー配列および条件

プライマー名	Forward Primer	Reverse Primer	アニーリング温度	増幅領域 (産物サイズ)	サイクル数
LH Nested	GTTGTYGAGYGGAGTTYGGGATTTT YGTITATTAG	CTCCACAACCTCACACRAATCTACCC CTTCTC	60°C	-408/+114 (522bp)	30cycle
FSH Nested	GTTAAGGTIAGAGGATTGTTTGAGT TTGGAAGGTTGAAGATG	CCRACCTAATACAAACCTTCAACACC CTTACTTCC	60°C	-512/+205 (724bp)	30cycle
BSQ-LH1	GTTAGATTATTGAGGGGAGAGGGT	TCTACCCCTTCTCATACCAATAATA	55°C	-183A94 (278bp)	30cycle
BSQ-LH2	TTGTGGTGTAGGAAAGTTTAAAGTG	CATCCTTAATACATCCCCTACCTC	55°C	-398A12 (411bp)	30cycle
BSQ-LH3	AAGATTTTATAATTGGTAGAGGTAGG	ATCTTACCTAAAACATCTCCATCCT	55°C	-315A32 (347bp)	30cycle
BSQ-LH4	GAGGTTTTTAAGGGAGAGGTGG	CACTTAAAACCTTTCCTACACCACAA	55°C	-547A372 (175bp)	38cycle
BSQ-FSHI	AAAATGTGATTGAGGAGGATGAG	CAACAAATTACTTTCCAACAACAA	55°C	-121/+53 (174bp)	30cycle

Y:C or T R:G or A

表2. バイサルファイトシーケンス法の判別結果

CpG 番号	LH CpG 1 (14)	LH CpG 2 (35)	LH CpG 3 (49)	LH CpG 4 (105)	LH CpG 5 (111)	LH CpG 6 (136)	LH CpG 7 (157)	LH CpG 8 (187)	LH CpG 9 (210)	LH CpG 10 (239)	LH CpG 11 (257)	LH CpG 12 (343)	LH CpG 13 (420)	LH CpG 14 (428)	LH CpG 15 (464)	FSH CpG 1 (58)
6	×	×	×	×	×	×	×	90	●	●	●	×	×	×	×	30
7	×	×	×	×	×	×	×	●	●	●	●	40	●	●	50	×
12	×	●	●	●	80	●	×	●	●	●	●	40	●	●	50	10
17	×	50	●	●	●	●	●	●	●	80	●	×	●	●	50	70
18	70	50	●	●	90	●	×	●	●	●	●	●	●	●	●	50
19	●	●	●	●	●	80	×	●	●	●	●	●	●	60	80	×
20	×	×	×	×	×	×	×	×	×	●	●	●	●	●	70	75
21	●	●	●	●	●	●	×	●	●	●	●	●	●	70	70	30
22	●	●	●	●	●	60	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
23	●	40	●	●	●	90	×	50	80	●	●	●	●	●	●	90
24	×	×	×	●	●	●	×	●	●	●	●	●	●	●	●	×
25	●	●	●	●	●	90	50	●	●	●	●	75	●	●	85	×
26	●	●	●	●	●	60	●	●	●	●	50	●	●	●	●	50
27	20	●	●	●	80	●	×	●	●	●	75	70	●	●	55	●
28	×	×	●	●	●	95	●	●	●	●	95	70	●	●	●	55

●:メチル化CpG ○:非メチル化 ×:判別不能 数値:メチル化の割合(メチル化・非メチル化混在時)  
CpG番号下の( )内数値は、転写開始点より何bp上流に存在するCpGであることを示している

## 中枢性第2度無月経患者に対して遺伝子組換え型ヒトFSH製剤による排卵誘発が奏効する条件の検討

研究分担者	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
	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
	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

**研究要旨：**近年、第1度無月経等の患者に遺伝子組換えヒトFSH製剤(rFSH)の自己注射が認可された。一方、中枢性第2度無月経の患者はhMG製剤連日の通院による注射で治療が行われている。中枢性第2度無月経患者にrFSHが奏効する条件を検討することを目的に、過去に試験途中で中止となったrFSHの国内臨床試験成績を、MSD株式会社の許可を得て再解析した。

過去に行われた2つの治験の再解析結果は、開始量100IU/日のrFSH治療では中枢性第2度無月経の全患者の48.9%(23/47)に、体重60kg未満の症例に限ると54.2%(19/35)に排卵が起きていた。他に、月経歴がある(続発無月経)、FSH値1mIU/ml以上の症例では排卵率が高かった。

頻回の通院が困難な中枢性第2度無月経患者の場合、月経歴、体重、血中FSH濃度等を考慮の上、rFSHの自己注射を検討すべきであると思われる。

### A. 研究目的

視床下部-下垂体性(中枢性)の排卵障害は比較的希な疾患であるが重症例が多く、内因性エストロゲン分泌の少ない重症の無月経である第2度無月経を呈する。WHOは中枢性の第2度無月経をGroup 1の卵巢機能異常に分類している。ストレス性、体重減少性など、誘因が明らかな患者には、それらの誘因を除去することが治療の基本であるが、誘因が明らかでない症例も多く、そのそれらの症例に不妊治療を行うには排卵誘発治療が必要となる。従来から、WHO Group 1の患者に対する排卵誘発にはゴナドトロピン療法が第

一選択であり、とりわけ、LHとFSHの活性を併せ持つhMG製剤を用いることが国内外で治療の常識とされてきた。一方、近年、排卵障害患者の不妊治療に遺伝子組換えヒトFSH製剤(rFSH)の自己注射が認可され、ペン型デバイスも国内に導入されている。しかしながらこのrFSH製剤は、WHO Group 1の患者は適応外とされている。

我々は、WHO Group 1(中枢性第2度無月経)の患者でrFSHにより排卵を誘発することができた症例を経験した。今回は、過去のrFSHの国内臨床試験成績を、MSD株式会社の許可を得て再解析し、WHOグループ1で

FSH製剤に奏効する症例の条件を検討した。

## B. 研究方法

1. rFSHが奏効した症例の呈示
2. 国内で行われた中枢性第2度無月経患者を含む対象にrFSHの臨床効果を検討した、第2相、第3相臨床試験の症例を合わせ、成績を試験実施主体のMSD株式会社の協力を得て、再解析した。

### 1) 再解析の対象とした臨床試験の概要

第2相臨床試験(日本オルガノン株式会社、大阪、現在はMSD株式会社、東京)は、対象を排卵障害患者とした排卵誘発の用量設定の目的で1993年11月から1994年5月に実施された。被験薬rFSH(ホリトロピンβ)を1日50単位、100単位または150単位を連日投与し、卵胞径が18mmに達したらhCG5000単位を投与するスケジュールで、排卵率等を評価項目として行われた。対象には、中枢性第2度無月経(WHO Group 1)と第1度無月経、希発月経、無排卵周期症など(WHO Group 2)が共に含まれ、別々に解析された。WHO Group 1に関しては37例が解析対象とされ、排卵率は50単位で○%( /8)、100単位が45.5%(5/11)、150単位が○%( / )であり、100単位が至適投与量と設定された。

WHO Group 1に対する第3相臨床試験(日本オルガノン株式会社、大阪、現在はMSD株式会社、東京)は、尿由来hMG製剤(ヒュメゴン、オルガノン株式会社(当時)、現在はMSD株式会社、日本)を対照薬とし、被験薬rFSH(ホリトロピンβ)の非劣性を確認するために計画され、1997年3月から1998年12月に実施された。本臨床試験の対象は、中枢性第2度無月経(WHO Group 1)のみで、hMGは75単位連日、rFSHは100単位連日で投与し、卵胞径が18mmに達した

らhCG5000単位を投与するスケジュールで、排卵率等の臨床成績を評価した。症例の集積が遅く、また中間検討で有効率が期待値を下回ったため76例が組み入れられた段階で臨床試験は中止となった。排卵率はhMG36.4% (12/33)、rFSH50%(18/36)であった。

### 2) 再解析の対照患者と検討項目

上記2試験に登録された患者のうち、中枢性第2度無月経で、rFSH(ホリトロピンβ)を100単位連日のスケジュールで投与を受けた第2相11例、第3相36例、合計47例を再解析の対象とした。2つの試験における中枢性第2度無月経の選択基準は同一で、rFSHの投与スケジュールも同一である。また、投与前、投与中に共通の血液ホルモン検査を受け、評価項目も同一である。排卵の有無は、径18mmの発育卵胞の存在確認後にhCGを投与し、基礎体温が0.3度以上上昇し、かつ黄体期中期プロゲステロン濃度が10 ng/ml以上をもって排卵有りと判定している。本研究では、これらの47例を対象として、まず、排卵のあった群23例と排卵のなかった群24例の背景因子を比較した。2群間で有意差が見られた因子に着目し、複数のカットオフ値を設定して、その上下で排卵率を比較した。また、各症例の血中FSH値とLH値の相関、血中FSH値と体重の相関を求め、排卵例の分布を検討した。

### 3) ホルモン測定

臨床試験で用いられたホルモンの測定は、LH、FSHはimmunoradiometric assay (IRMA)法(スパック-S LH、スパック-S FSH、日本テイエフビー、東京)を用いている。

### 4) 統計

2群間の平均値の差はマン・ホイットニーのU検定、2群間の排卵率の違いはカイ2乗

検定を用いて検討し、 $P < 0.05$ をもって有意とした。

## C. 研究結果

### 1. 症例

26歳、女性、挙児希望で来院。頭蓋咽頭腫の術後から第2度無月経となった。身長148cm、体重41.5kg。血中LH 1.6、FSH 6.2 mIU/ml。rFSH（フォリスチム）50IU/日の自己注射を試み、連続3周期に排卵が起きた。

### 2. 臨床試験の解析

過去の2つの治験結果を集計した結果、開始量100IU/日のrFSH治療では中枢性第2度無月経の全患者の48.9% (23/47) に排卵が起きていた。月経歴の無い症例（原発無月経）の5例では全例排卵は起きていなかった。排卵有無で患者背景を検討したところ、排卵ありの群は、排卵なしの群に比べ体重が有意に軽く、FSH値が有意に高かった（表1）。FSH値と体重には相関は見られなかった（ $r=0.1222$ 、 $p=0.413$ ）。なお、FSH値とLH値には有意な正の相関が見られた（ $r=0.55576$ 、 $p=0.00005$ ）。

体重と排卵率を検討すると、体重50kg未満の症例20例では70%と高率に排卵がおきており、50kg以上の33.3%よりも有意に高率であった（表2）。体重60kg未満の症例35例では54.3%が排卵、体重65kg未満の症例39例とすると53.8%が排卵した。

FSH値と排卵率を検討したところ、FSH濃度が1 IU/ml以上の32例では62.5%に排卵が起き、1 IU/ml未満の15例での排卵20%よりも有意に高率であった（表3）。

## D. 考察

排卵誘発に対するrFSH製剤の自己注射の導入により、不妊治療を受ける患者の治療の

社会的負担は軽減され、多くの患者がこの治療の恩恵を受けることができるようになった。しかしながら、FSH製剤の適応疾患は、第1度無月経、希発月経、無排卵周期症の患者のように内因性LHおよびエストロゲンの分泌がある程度保たれたWHO Group 2の患者に限られ、視床下部-下垂体機能障害に起因する低ゴナドトロピン性の中枢性第2度無月経（WHO Groupの患者は適応外である。そのため、WHO Group 1の患者には、hMG製剤で連日の通院を要する治療が行われており、患者にとって通院負担は大きいのが現状である。

中枢性第2度無月経、WHO Group 1を対象としたrFSHの治療に関する臨床試験は、過去に日本においてのみ行われた。まず、rFSHの排卵障害患者に対する第2相臨床試験は、WHO Group 1とWHO Group 2の両者を含んで行われ、臨床成績は別々に解析された。次に行われたWHO Group 1の第3相試験は途中で中止となり、WHO Group 1（中枢性第2度無月経）はrFSH製剤の適応疾患に含まれていない。WHO Group 1の第3相試験が中止となった理由は、中枢性第2度無月経が比較的希な疾患のため症例の集積が進まなかったこと、中間集計で排卵誘発率が低かったためである。しかしながら、WHO Group 1の排卵率は、第2相試験で設定した用量の群では約50%、中止となった第3相試験も50%を超えており、2つの臨床試験で再現性がある。50%の排卵率は治療薬として十分なものとは言えないが、奏効した患者が存在することも事実である。

今回我々は、WHO Group 1でrFSHが奏効する条件の検討を試みた。第2相で設定した75IU、第3相試験の薬剤投与スケジュールはほぼ同じであるため、これらの症例を合わせ

て解析した。排卵の有無に分けて検討したところ、まず、月経歴のない原発無月経の症例はrFSHでは全例で排卵が起きていなかった。それらの症例では、内因性のゴナドトロピン、ことにLHの分泌が極めて少ないことによると思われる。卵胞の発育にはLHとFSHが必要であるが、FSHの投与で卵胞が発育し、排卵が起きるには一定の内因性のLHの存在は必要である(LH研究グループの文献)。ヨーロッパで行われたWHO Group 2に対する遺伝子組換えLH(rLH)の用量設定試験では、rFSH150IU/日に加えてrLH 75IU/日の投与が卵胞の発育に必要であった<sup>1,2)</sup>。また、血中LH濃度が1.2未満の症例はFSH単独で卵胞の発育が起きなかったとの報告<sup>1)</sup>、1.2以下の症例は反応せず、1.6以上の症例は反応するとの報告も有る<sup>3)</sup>。内因性のLHが、FSHによる排卵誘発の正否に関わることを示している。今回の我々の解析では、LH濃度よりもFSH濃度(≥1)がよい指標となっていた。これは、FSHはLHと同時に分泌されること、LHよりも血中濃度が安定していることから、LHの分泌をより正確に反映するものと思われる。また、体重が重いほどFSHによる卵胞発育が起きにくく、50kg以上の排卵率は33.3%と低く、65kg以上では25%となる。

#### E. 結論

中枢性第2度無月経でも、rFSHで排卵が起きることを期待できる。その条件の一例として、体重60kg未満、月経歴がある(続発無月経)、FSH値1mIU/mlが挙げられる。頻回の通院が困難な症例には、体重等を考慮の上、rFSHの自己注射が選択肢になりうる。今後、中枢性第2度無月経にrFSHの適応を拡大することが望ましいと思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

- 1) Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Masahiro Murakami, Riyo Kinouchi, Ganbat Gereltsetseg, Shinobu Fujisawa, Akira Kuwahara, Toshiyuki Yasui and Minoru Irahara: Sensitivities of mRNA expression levels of Kiss1 and its receptor, Kiss1r, to nutritional status are changed during the developmental period in female rats. *Journal of Endocrinology* 207, 195–202, 2010
- 2) T. Iwasa, T. Matsuzaki, M. Murakami, S. Fujisawa, R. Kinouchi, G. Gereltsetseg, A. Kuwahara, T. Yasui and M. Irahara: Effects of intrauterine undernutrition on hypothalamic Kiss1 expression and the timing of puberty in female rats. *J Physiol* 588.5 pp 821-829, 2010

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 引用文献

- 1) The European Recombinant Human LH Study Group : Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. The European Recombinant Human LH Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1507-1514.
- 2) Burgués S; Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic Hypogonadism. : The effectiveness and safety of

recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. Hum Reprod. 2001;16(12):2525-2532.

3) O'Dea L, O'Brien F, Currie K, Hemsey G.: Follicular development induced by

recombinant luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in anovulatory women with LH and FSH deficiency: evidence of a threshold effect. Curr Med Res Opin. 2008;24(10):2785-2793.

表1. 第二度無月経にrFSHを用いた排卵誘発の成績と症例の背景

	排卵あり (n=23)		排卵なし (n=24)		P値*
	平均	SD	平均	SD	
月経歴	あり(23), なし(0)		あり(19), なし(5)		—
年齢	28.6	3.7	28.5	3.8	0.78
体重	49.8	9.7	55.2	10.5	0.038
プロラクチン	4.4 (n=22)	3.1	6.3	5.5	0.30
TSH	1.5 (n=22)	0.8	1.7	1.7	0.44
FSH	4.8	3.0	2.6	2.8	0.0093
LH	3.1	3.3	2.4	4.4	0.12
総テストステロン	23.8 (n=22)	20.8	18.7	15.1	0.40
E <sub>2</sub>	51.2 (n=22)	90.6	23.1	23.4	0.33
プロゲステロン	0.61 (n=21)	0.70	0.42	0.17	0.73

\*:マン・ホイットニーのU検定

表2. 体重と排卵

	排卵あり	(%)	排卵なし	(%)	合計	
体重 < 50kg	14	70	6	30	20	$\chi^2=2.76$ P=0.097
体重 ≥ 50kg	9	33.3	18	66.7	27	
合計	23	48.9	24	51.1	47	
	排卵あり	(%)	排卵なし	(%)	合計	
体重 < 60kg	19	54.3	16	45.7	35	$\chi^2=0.84$ P=0.36
体重 ≥ 60kg	4	33.3	8	66.7	12	
合計	23	48.9	24	51.1	47	
	排卵あり	(%)	排卵なし	(%)	合計	
体重 < 65kg	21	53.8	18	46.2	39	$\chi^2=1.21$ P=0.27
体重 ≥ 65kg	2	25	6	75	8	
合計	23	48.9	24	51.1	47	

表3. FSH値と排卵

	排卵あり	(%)	排卵なし	(%)	合計	
FSH < 1.0	3	20	12	80	15	$\chi^2=5.78$ P=0.016
FSH $\geq$ 1.0	20	62.5	12	37.5	32	
合計	23	48.9	24	51.1	47	
	排卵あり	(%)	排卵なし	(%)	合計	
FSH < 3.0	6	31.6	13	68.4	19	$\chi^2=2.77$ P=0.096
FSH $\geq$ 3.0	17	60.7	11	39.3	28	
合計	23	48.9	24	51.1	47	
	排卵あり	(%)	排卵なし	(%)	合計	
FSH < 5.0	12	38.7	19	61.3	31	$\chi^2=2.70$ P=0.10
FSH $\geq$ 5.0	11	68.8	5	31.2	16	
合計	23	48.9	24	51.1	47	

## 北海道における間脳下垂体特定疾患患者の臨床像について

研究分担者 清水 力 北海道大学病院検査・輸血部

**研究要旨：**平成21年に施行された国による下垂体ホルモン分泌異常症7病態の特定疾患治療研究事業対象化にともない、従来より北海道独自に施行されていた医療補助制度も国に移管されることとなった。すでに北海道で認定されていた当該疾患患者に関しては、再度あらたに作成された臨床調査個人票(更新用)がなされたため、改めて当該疾患患者の生活状況等が把握可能となった。本報告では、更新手続きをとった間脳下垂体疾患患者510名(下垂体機能低下症291名、尿崩症78名、先端巨大症111名、クッシング病30名)に対して臨床個人調査票をもとに臨床像を解析した。その結果、1)発症から数十年を経過している患者や80歳を超える高齢者患者が存在すること、2)生命維持に不可欠なACTHおよびTSH、そして生活の質(QOL)を著しく損なうADHの障害に対してはほとんどの症例で補充がなされていたことと年齢への考慮が必要であるが性腺ホルモン補充が50%以下にとどまっているのに対し、比較的新しい治療法である成人におけるGH補充療法が当該ホルモン障害患者の3割に達していたこと、3)先端巨大症に対する治療について18種と多様性を認めたこと、4)尿崩症を除く3疾患については、糖尿病を含む耐糖能異常、高血圧症、脂質異常症といったいわゆる生活習慣病の合併が多いことが再確認されたこと、5)一般人口との比較は必要であるが、今回対象とした4疾患では下垂体機能低下症とクッシング病でQOLがより障害されていたこと、が明らかとなった。

### A. 研究目的

間脳下垂体疾患患者において、ホルモン過剰症に対しては、多くの場合手術療法、放射線療法、薬物療法およびそれらの組み合わせが、ホルモン低下症に対してはホルモン補充療法が選択されるが、患者によっては生涯薬物治療の継続を必要とする場合も多い。治療を施行する際、病勢のコントロールは当然であるが、患者の生活状況や生活の質を把握することは、治療の妥当性や今後の治療方針決定に重要な意味を持つと考えられる。報告者が在住する北海道では昭和50年より間脳下垂体疾患(下垂体機能低下症、尿崩症、先端巨大症、クッシング病)患者に対する医療補助制度が施行されており、本疾患の診断・

治療に多大に寄与してきた。平成21年国による下垂体ホルモン分泌異常症7病態の特定疾患治療研究事業対象化にともない、これら疾患に対する医療補助制度も国に移管されることとなった。すでに北海道で認定されていた当該疾患患者に関しては、再度あらたに作成された臨床調査個人票(更新用)がなされたため、改めて当該疾患患者の生活状況等が把握可能となった。本報告では、更新手続きをとった間脳下垂体疾患患者に対して臨床個人調査票をもとに臨床像を解析したので報告する。

### B. 研究方法

対象は平成20年以前に北海道における間

脳下垂体疾患に関する医療補助制度の認定を受けている510名で、その内訳は下垂体機能低下症291名(男性148名、女性143名)、尿崩症78名(男性27名、女性51名)、先端巨大症111名(男性58名、女性63名)、クッシング病30名(男性6名、女性24名)である。解析は臨床個人調査票をもとに、年齢分布、発病からの年数、病因(下垂体機能低下症および尿崩症)、障害ホルモン(下垂体機能低下症)、治療(下垂体機能低下症および先端巨大症)、合併症(尿崩症を除く3疾患)、生活状況について行った。

### C. 研究成果

#### 1) 集計時年齢分布および発病からの年数

下垂体機能低下症：16歳から86歳まで分布し、平均年齢は54.8歳であった。発病からの年数は、最長48年で平均17.3年であった。尿崩症：22歳から80歳まで分布し、平均年齢は54.3歳であった。発病からの年数は、最長55年で平均16.0年であった。先端巨大症：27歳から83歳まで分布し、平均年齢は59.1歳であった。発病からの年数は、最長46年で平均12.5年であった。クッシング病：22歳から84歳まで分布し、平均年齢は56.4歳であった。発病からの年数は、最長46年で平均18年であった。

#### 2) 病因

下垂体機能低下症の原因として下垂体腺腫が最も多く、ついで特発性、頭蓋咽頭腫、鞍上部胚細胞性腫瘍、妊娠・分娩に続発、の順であった(図1)。尿崩症の病因としては特発性と続発性がほぼ同頻度であった。

#### 3) 障害ホルモン

下垂体機能低下症における障害ホルモンは、ACTH、TSH、LH/FSH、GH、ADH、PRLの順で頻度が高く、未記入の4人を除く

287人中、おのおの234人(81.5%)、218人(76.0%)、156人(54.3%)、131人(45.6%)、96人(33.4%)、57人(19.9%)であった。

#### 4) 治療

下垂体機能低下症において障害ホルモンに対する補充療法施行の割合はACTH 100%、TSH 99.5%、LH/FSH 44.2%、GH 31.3%、ADH 94.8%であった。先端巨大症の治療に関しては、計18種の治療パターンがあり、薬物療法のみを受けている症例は14例であった。併用薬としてはDAが38例、SSAが56例、GHRAが6例と薬物併用例では半数以上の症例でSSAが使用されていた。(図2)。

#### 5) 合併症

下垂体機能低下症では高脂血症の頻度が最も高く半数以上の症例で認められ、次いで高血圧、糖尿病の順であった(図3)。ただし、この疾患群では約50%の申請書でしか合併症記載がされておらず、結果の解釈には注意を要すると考えられた。図4は先端巨大症の合併症をまとめたものである。境界型を含めた耐糖能異常は59.1%で、高血圧、脂質異常症の順であった。悪性腫瘍は5例に認め、乳がん、胃がん、甲状腺がんが各1例、結腸癌を2例に認めた。クッシング病の合併症であるが、高血圧症の合併頻度が約80%と高く、ついで糖尿病、高脂血症であった(図5)。

#### 6) 生活状況

身障者手帳の保有の有無については、下垂体機能低下症では記載のあった223名中33名(14.8%)が保有しており、尿崩症、先端巨大症、クッシング病ではおのおの69人中5人(7.2%)、100人中7人(7%)、25人中4人(7%)であった。また、介護認定に関しては、下垂体機能低下症では記載のあった217人中要介護13人と要支援9人(併せて18.8%)、