

図2. レクチンによる下垂体前葉細胞集塊の蛍光染色像
矢印が、レクチンで細胞表面が染まるACTH細胞である。

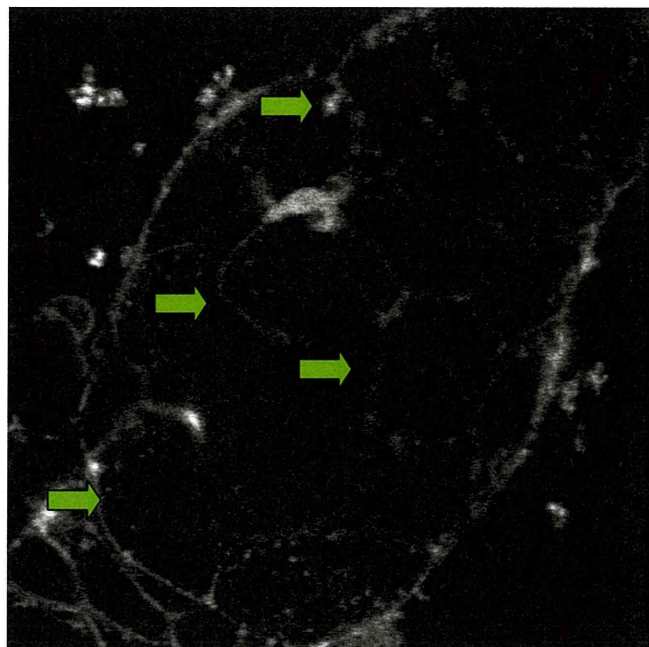


図3. 2光子励起法のTEP法を用いた下垂体前葉細胞集塊の構造
上の蛍光像のスライスで細胞外にSRBを流すと、直ちに細胞間隙に蛍光物質が分布する。

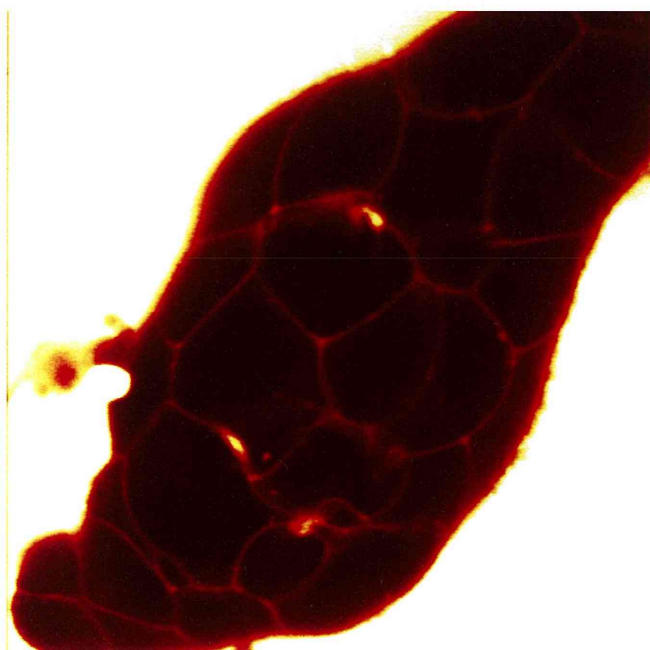


図4. CRH 刺激によるACTH分泌の可視化像

- A. CRH 刺激前のTEP像
- B. CRH 刺激後の顆粒分泌像、矢印が分泌顆粒の開口で生じた蛍光物質流入の輝点
- C. 輝点の消失後

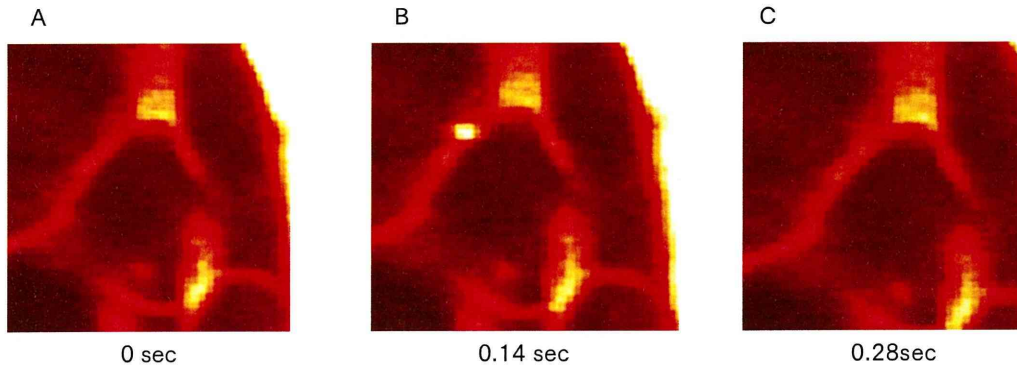
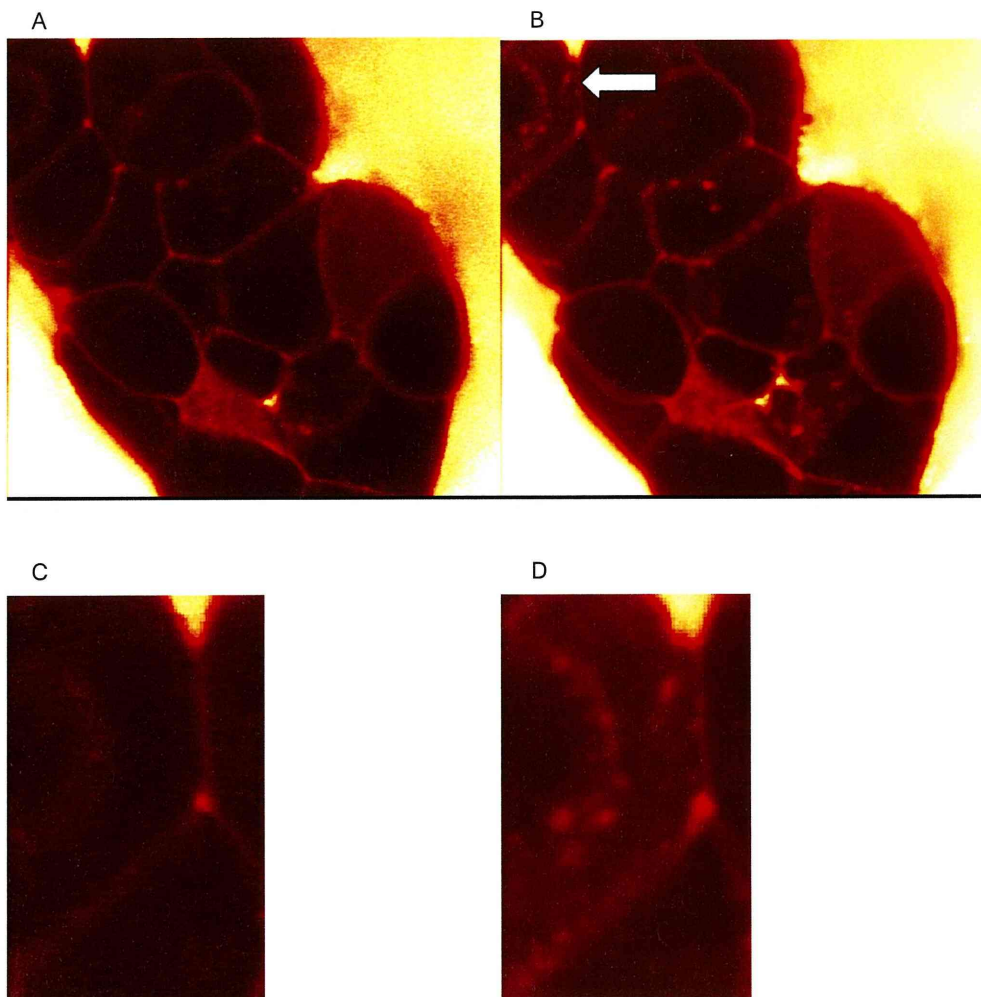


図5. AVP 刺激によるACTH分泌の可視化像

- A. 刺激前のTEP像。B. AVP 刺激後に左上の細胞(矢印)でburst状の分泌が見られた。この画像は、burst状に生じた分泌を10秒間ぶんをすべてタイルして示したもの。分泌をしめた細胞を拡大してC, Dに示した。



クッシング病の病態解明 (AgRP の役割) と 新規薬物療法の開発

研究分担者	岩崎 泰正	高知大学保健管理センター
研究協力者	西山 充	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科
	田口 崇文	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科
	次田 誠	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科
	中山 修一	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科
	高尾 俊弘	高知大学医学部地域看護学

研究要旨：クッシング病ではグルココルチコイド (GC) 過剰により過食・肥満を呈する。我々は昨年度の本研究におけるクッシング病モデル動物の解析から、視床下部弓状核の Agouti-related protein (AgRP) 発現が GC 過剰で亢進することを見出した。そこでヒト AgRP 遺伝子転写に対する GC の効果を *in vitro* で検証した結果、GC は AgRP 遺伝子発現を著明に増加させ、この GC の効果は AgRP 遺伝子転写調節領域における直接作用と考えられた。AgRP はクッシング病における過食・肥満予防に向けた分子標的になりうると思われる。また本疾患の GC 過剰産生の原因である ACTH 産生腺腫に対する直接的な治療法を開発する目的で、各種細胞内シグナル伝達阻害剤の効果を検討した。その結果、NF- κ B 阻害作用を有する curcumin および E3330 がマウス ACTH 産生細胞株 AtT20 における ACTH 遺伝子 (POMC) の転写活性を強力に抑制し、腫瘍に対する直接的な治療薬としての可能性が示唆された。

A. 研究目的

クッシング病およびクッシング症候群におけるグルココルチコイド過剰状態では過食や中心性肥満を呈することから、我々は本研究班の研究課題の1つとして、その発症機序に関する検討を行ってきた。その結果、昨年度の研究成果において、クッシング病モデルマウスである CRH トランスジェニックマウス (CRH-Tg) では過食・内臓脂肪増加とともに弓状核 Agouti-related protein (AgRP) の発現が特異的に増加していることを見出した。そこで今年度は、AgRP が GC の直接の標的であるか否かを明らかにする目的で、ヒト AgRP 遺伝子の転写に対する GC の作用を、神経細胞株を用いた *in vitro* の系で検討した。

また我々は本研究班における従来の検討結果において、マウス ACTH 産生腺腫細胞 AtT20 では転写因子 NF- κ B の活性が著明に亢進していることを報告した。この成績に基づき今回は、クッシング病に対する内科的治療法の確立を目標として、NF- κ B 阻害作用を有する2種類の薬剤 (E3330, curcumin) が ACTH をコードする遺伝子 (proopiomelanocortin; POMC) の転写に及ぼす影響を、上記と同様にマウス AtT20 細胞株を用いて検討した。

B. 研究方法

1) AgRP 遺伝子を対象とした検討：ヒト AgRP 遺伝子 5'-側転写調節領域約 1.8kb を

クローニングし、luciferase レポーター遺伝子を含むベクターに組み込んだ plasmid construct を作成した。この construct を、グルココルチコイド受容体 (GR) を内因性に発現しないヒト神経由来細胞株 BE (2) C に一過性に遺伝子導入し、GR 発現量を GR 発現ベクター共発現量の調節により変化させた条件下で、合成グルココルチコイド [dexamethasone (dex); 100 nM] の AgRP 遺伝子転写活性に対する効果を検討した。

2) POMC 遺伝子を対象とした検討：ラット POMC 遺伝子 5'-側転写調節領域約 1 kb と luciferase レポーター遺伝子を含む plasmid を AtT20 細胞に安定性に組み込んだ細胞株 (AtT20PL) を用いた。本細胞を NF- κ B 阻害作用を有する 2 種類の薬物 (curcumin, E3330 各 50 μ M) の存在下で 24 時間培養し、POMC 遺伝子の基礎転写活性に及ぼす効果を検討した。いずれの検討とも、遺伝子の転写活性は luciferase 活性を luminometer で測定することにより評価した。

C. 研究結果

1) AgRP 遺伝子転写に対するグルココルチコイドの効果

Dex は GR を共発現しない条件下では AgRP 遺伝子の転写に全く影響を及ぼさなかった。しかし GR の存在下では、その発現量依存性に AgRP の転写活性を強力に誘導し、検討した条件の範囲では 24 時間で最大 35 倍以上の増加を呈した (図 1 左)。ヒト AgRP 遺伝子の転写調節領域には少なくとも 2 か所の GR 結合配列 (GRE) を認め (図 1 右)、両者を消去した変異プロモーターでは dex の効果は完全に消失したことから (結果省略)、

上記の効果は GR の AgRP プロモーターに対する直接作用と考えられた。

2) POMC 遺伝子転写に対する NF- κ B 阻害剤の効果

E3330 (50 μ M, 24 h) は AtT20PL 細胞において POMC 遺伝子の基礎転写活性を約 50% 低下させた (図 2 左)。一方 curcumin (50 μ M, 24 h) は同様の条件下でさらに強力な効果を示し、基礎転写活性は約 90% 抑制された (図 2 右)。

D. 考察

今回の我々の検討により、グルココルチコイドの摂食促進作用の少なくとも一部は AgRP 遺伝子の誘導を介して生じている可能性が示唆された。AgRP は床下部弓状核において摂食促進作用を有する neuropeptide Y (NPY) と共発現し、分泌された AgRP は摂食抑制ペプチド (α MSH) の作用を MC4 受容体のレベルで競合的に阻害することにより摂食促進作用を発揮する。弓状核には摂食促進因子として NPY, AgRP, ghrelin が、抑制因子として POMC (α MSH) および CART が発現しているが、我々の予備的な検討では、グルココルチコイドは同じ条件下で NPY, ghrelin, POMC 遺伝子の転写活性に AgRP ほどの顕著な作用を示さなかった (未発表データ)。我々の従来の *in vivo* における検討結果と併せ、グルココルチコイドによる摂食促進作用には、AgRP 発現の増加が最も強く関与しているものと推察される。

一方、下垂体 ACTH 産生細胞を対象とした検討では、NF- κ B 阻害作用を有する 2 種類の薬剤 (E3330, curcumin) は POMC 遺伝子の転写を強力に抑制した。我々は過去の本研究班における検討で、少なくとも AtT20 細胞において NF- κ B が内因性に強く活性化され、

抗アポトーシス効果を発揮していることを明らかにしている。またNF- κ BがPOMC遺伝子の転写に直接関与している可能性も指摘されている。今回の我々の結果は、NF- κ Bを阻害することによりPOMC遺伝子の転写抑制を介してACTH分泌を低下させうる可能性を示唆している。また長期的なNF- κ B阻害が細胞のアポトーシスを誘導し、結果的に抗腫瘍効果を発揮することも考えられる。機能性下垂体腺腫のなかでクッシング病のACTH産生腺腫は唯一、有効な薬物療法が開発されていない。従来からレチノイン酸関連薬、チアゾリジン誘導体、チロシンキナーゼ阻害薬など種々の薬物の効果が検討されているが、NF- κ B阻害剤も候補薬剤の選択肢の1つとなることが期待される。

E. 結論

今回の我々の検討により、クッシング病の過食・肥満に対してはAgRPが、また腺腫に対する薬物療法としてはNF- κ Bが、治療法開発における分子標的となりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岩崎泰正：ビタミン過剰症・欠乏症. 森昌朋編, 内分泌・糖尿病内科学. シュプリンガー・ジャパン(東京). p268-275, 2011年.
- 2) 岩崎泰正：下垂体機能低下症. 山口徹／北原光夫／福井次矢編, 今日の治療指針. 医学書院(東京). p676-678, 2011年.
- 3) 岩崎泰正：先端巨大症患者治療後の治癒

判定と長期予後. 特集：先端巨大症診療のUp-to-date. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 33:235-239; 2011.

- 4) 岩崎泰正：非機能性下垂体腺腫. 内分泌腫瘍－基礎・臨床研究のアップデート－日本臨牀 69(Suppl 2):281-285, 2011.
- 5) 岩崎泰正：尿崩症. 特集「バソプレシンと受容体拮抗薬の臨床応用」. Fluid Management Lunaisance 1:22-25, 2011.
- 6) 岩崎泰正：中枢性尿崩症の治療. 特集：下垂体疾患の診断と治療－現状と課題－. ホルモンと臨床 58:789-794, 2011.
- 7) 岩崎泰正：サブクリニカルクッシング症候群の病態と診断. 最新医学 66:1211-1216, 2011.
- 8) Tsukamoto N, Otsuka F, Miyoshi T, Inagaki K, Nakamura E, Suzuki J, Ogura T, Iwasaki Y, Makino H. Activities of bone morphogenetic proteins in prolactin regulation by somatostatin analogs in rat pituitary GH3 cells. Mol Cell Endocrinol 2011; 332:163-169.
- 9) Nakayama S, Nishiyama M, Iwasaki Y, Shinahara M, Okada Y, Tsuda M, Okazaki M, Tsugita M, Taguchi T, Makino S, Stenzel-Poore MP, Hashimoto K, Terada Y. Corticotropin-releasing hormone (CRH) transgenic mice display hyperphagia with increased Agouti-related protein mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus. Endocr J 2011;58:279-286.
- 10) Tsukamoto N, Otsuka F, Miyoshi T, Inagaki K, Nakamura E, Terasaka T, Takeda M, Ogura T, Iwasaki Y, et al. Functional interaction of bone morphogenetic protein and growth hormone releasing peptide in adrenocorticotropin regulation by

corticotrope cells. Mol Cell Endocrinol 2011;344:41-50.

11) Otsuka F, Tsukamoto N, Miyoshi T, Iwasaki Y, Makino H. BMP action in the pituitary: Its possible role in modulating somatostatin sensitivity in pituitary tumor cells. Mol Cell Endocrinol 2011, ePub.

12) Li P, Zhao Y, Wu X, Xia M, Fang M, Iwasaki Y, Sha J, Chen Q, Xu Y, Shen A.

Interferon gamma (IFN- γ) disrupts energy expenditure and metabolic homeostasis by suppressing SIRT1 transcription. Nucleic Acids Res 2011, ePub.

2. 学会発表
準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1. BE(2)C神経細胞において、デキサメサゾン (dex) がヒトAgRP遺伝子転写活性に及ぼす時間依存効果

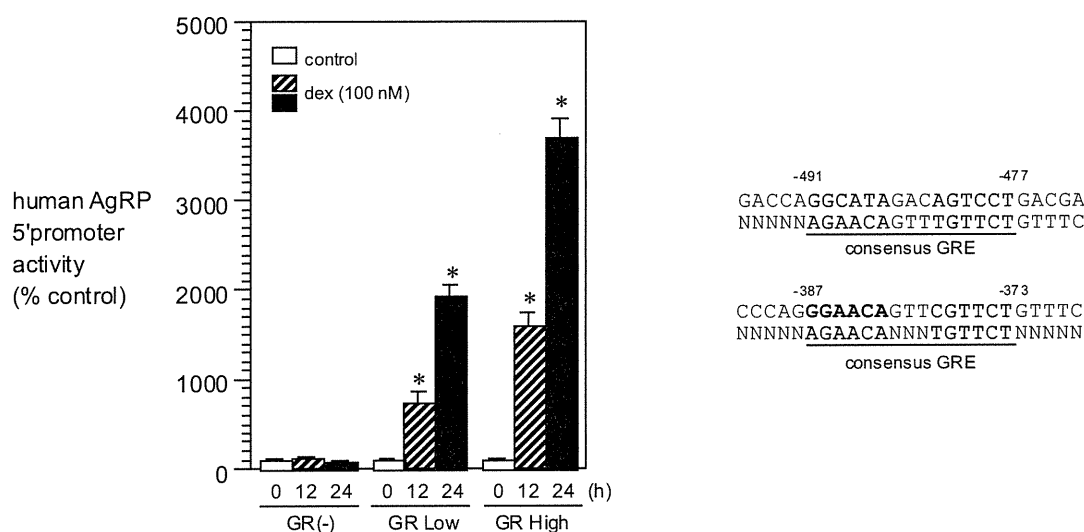
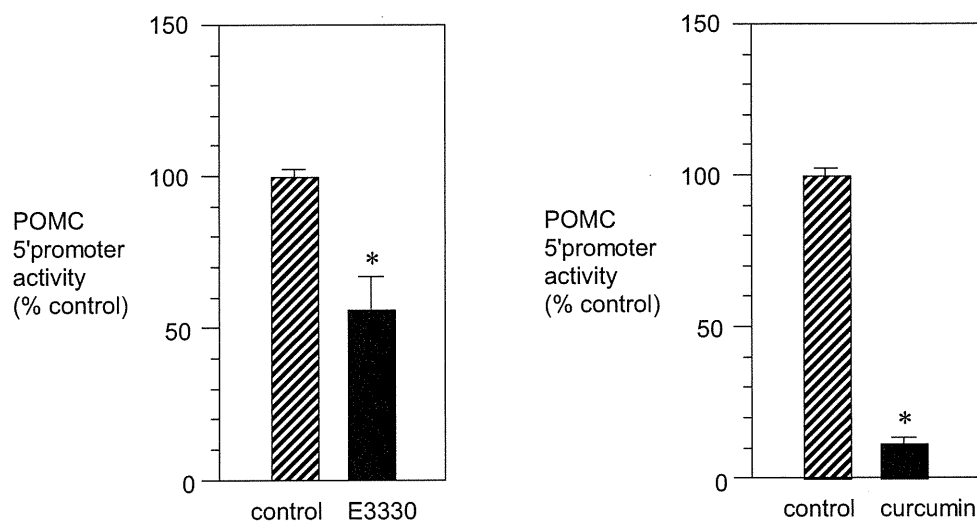


図2. AtT20下垂体ACTH産生神経細胞において、NF- κ B阻害剤 (E3330, curcumin) がラット POMC遺伝子転写活性に及ぼす効果



Cushing病における下垂体腺腫増大予測因子について

研究分担者 沖 隆 浜松医科大学第二内科

研究協力者 飯野 和美 浜松医科大学第二内科

研究要旨：Cushing病患者の摘出下垂体腺腫を用い、主に免疫染色によってEGF受容体、AktおよびErk経路の活性化、プロセッシング酵素の1つであるPC2の発現、血中ACTH/コルチゾール比、血中 α MSHについて検討した。下垂体マクロアデノーマにおいてAkt活性化を認め、PC2の高発現を認めた。また、PC2発現例において血中ACTH/コルチゾール比および血中 α MSHの上昇を認めた。以上から、血中 α MSHおよびACTH/コルチゾール比は、Cushing病患者における下垂体腺腫増大の予測因子となりうると考えられた。

A. 研究目的

Cushing病の治療は、手術療法(経蝶形骨洞的下垂体腺腫摘出術)が第一選択である。治療成績向上のために、薬物治療の開発や確立とともに、手術治療のサポートも重要と考えられる。Cushing病においてマクロアデノーマは手術成績を低下させる要因であり、早期に下垂体腫瘍の増殖性を予測可能であれば、有用であると考えられる。今回、手術下垂体腺腫組織を用い、細胞増殖系としてErbBとシグナル伝達系としてAktおよびErkについて検討した。また、POMCのプロセッシングとの関連性に着目し、PC2およびPC2によって産生されるPOMC関連ペプチドである α MSHについて検討した。

B. 研究方法

Cushing病患者19例の摘出下垂体腺腫組織を用い、ErbB1、ErbB2、リン酸化Akt、リン酸化Erk、PC2の免疫染色を行った。

患者および30名の健常者において、早朝空腹時30分安静後にEDTA-2Na採血を行い、その血漿をSep-Pak C18で抽出後に α MSHをRIAで測定した。最少検出感度は1.25 pg/

mLであった。

C. 研究結果

1) EGF受容体

免疫染色の結果、ErbB1(EGFR)、ErbB2(HER2)いずれもすべてのACTH産生腺腫に認められた。リン酸化Erkは2例に認められたのみであるが、リン酸化Aktは11例で陽性となった。また、腫瘍径10 mm以上のマクロアデノーマ7例中6例でリン酸化Aktが陽性であった。

2) PC2とリン酸化Akt

PC2陽性9例中8例でリン酸化Aktが陽性であった。

3) PC2と血中ACTH/コルチゾール比

各患者のACTH/コルチゾール比を検討してみると、PC2陽性者で明らかにACTH/コルチゾール比が上昇していた。(図1)

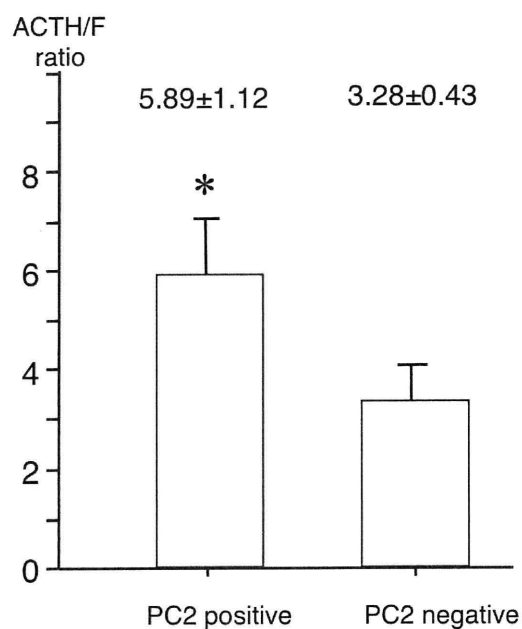
4) 血中 α MSH

30名の健常者において、血中 α MSHは測定感度以下であった。一方、Cushing病患者5例で α MSHは測定可能であり、内4名は組織中PC2が陽性であった。(図2)

D. 考察

組織の免疫染色の結果から、EGF受容体以降Akt経路の活性化がCushing病患者の下垂体腺腫増大に関与すると考えられた。一方、Akt活性化とPC2の発現に関連性を認めた。すなわち、Aktの活性化によって腫瘍増殖となり、PC2の発現を促し、血中 α MSHの上昇と関連する可能性が考えられた。また、PC2の発現によって低生物活性ACTHの産生を促し、血中ACTH/コルチゾール比は上昇する元考えられた。以上から、Cushing病患者において血中ACTH/コルチゾール比の上昇や血中 α MSHの上昇は、下垂体腺腫内PC2発現とAktの活性化を反映し、下垂体腺腫増殖の予測因子となる可能性が示唆された。

図1. PC2とACTH/コルチゾール比



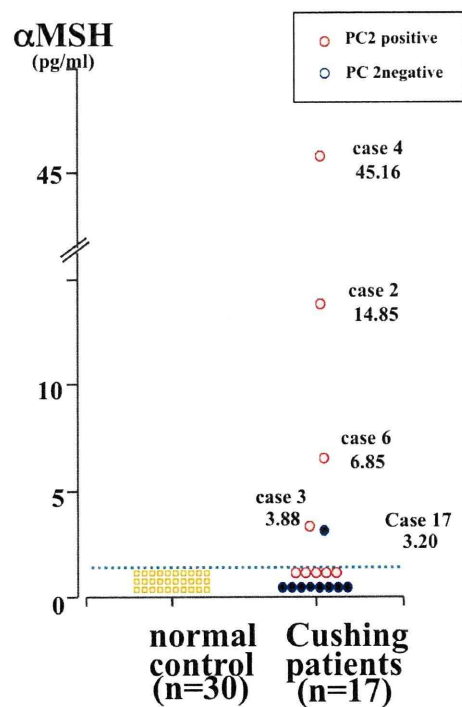
E. 結論

血中 α MSHや血中ACTH/コルチゾール比の上昇は、Cushing病患者における下垂体増殖能のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

F. 文献

- 1) Iino K, Oki Y, Yamashita M, Matsushita F, Hayashi C, Yogo K, Nishizawa S, Yamada S, Maekawa M, Sasano H, Nakamura H: Possible relevance between prohormone convertase 2 expression and tumor growth in human adrenocorticotropin-producing pituitary adenoma. J Clin Endocrinol Metab 95:4003-4011, 2010

図2. PC2と血中 α MSH



分娩後、視床下部性副腎皮質機能低下症を発症し、 自然寛解した一例

研究分担者	柳瀬 敏彦	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学
研究協力者	明比 祐子	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学
	橋本 陽子	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学
	目連 順子	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学

研究要旨: 頭部外傷や大量出血による虚血により、下垂体だけではなく視床下部の障害も起こることが報告されている。神経内分泌細胞への障害により抗原性が増大、免疫系の賦活化が惹起され、抗下垂体抗体や抗視床下部抗体(AHA)が産生される機序が考えられており、近年、ACTH単独欠損症で認められるAHAはCRH細胞に対する抗体であることが報告されている。

本症例は37歳の女性で、分娩時に大量出血を来したのち、全身倦怠感、腋毛恥毛の脱落を認め、視床下部性副腎機能低下症と診断した。画像上、下垂体に器質的異常はなく、ハイドロコルチゾン(HC)の補充を開始、また同時にバセドウ病の併発もありMMIを投与した。その後経時的に負荷試験を施行した結果、副腎不全は徐々に軽快し、2年後にはHCの補充を中止した。以上の所見から本症例は自己免疫機序による視床下部性副腎皮質機能不全症が強く疑われた。本例のように経時的に自然寛解の経過を観察し得た症例報告はなく、貴重な一例と考えられた。

A. 研究目的

今回、分娩後に視床下部性副腎機能低下症を発症し、自然に軽快した症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

B. 症例呈示

症例は37才女性。2008年8月、第3子を分娩した際、約1500 mlの大量出血あり。産後、全身倦怠感、色素沈着、腋毛恥毛の脱落、さらに顔面、頸部、膝などの皮膚が黒ずんでいるのに気づいたが、医療機関を受診されず。2009年6月、上記症状が改善せず、下腿浮腫も出現したため、近医を受診。血中Cortisol 5.7 μ g/dLより副腎不全を疑われ、デキサメタゾン 0.5 mg/日の投与を開始された。頭部および胸腹部MRIを施行されたが、異常は

認めなかった。また同時にTSH感度以下、FT4 2.91ng/dl、TRAb陽性よりバセドウ病と診断され、メルカゾール15mg/日も開始され、精査目的で当科紹介入院となった。入院時現症は、身長154cm、体重49.1 kg、BMI20.7 kg/m²。脈拍58/分、血圧94/58 mmHg。皮膚に色素沈着はなく、腋毛、陰毛の脱落あり。浮腫はなし。

入院時検査成績では、一般検尿、血算および生化学検査上、異常所見を認めなかった(表1)。甲状腺関連検査では、メルカゾール15 mg/日を約2週間服用後でTSH感度以下、FT3、FT4は正常範囲、免疫学的にはTsAb 319%、TRAb 28.7%と高値であった。副腎系ではACTH 5.2 pg/ml、コルチゾール1.9 μ g/dlと続発性の副腎皮質機能低下が疑われ

た。レニン・アルドステロン系には異常は認めなかった。

またTSH、ACTH以外の他の下垂体前葉ホルモンの基礎値はすべて正常、4者負荷試験の結果においても、GH、PRL、LH、FSHのそれぞれの反応は良好、TSHはバセドウ病のため抑制されTRHに対して無反応であった。CRHに対して、ACTHの反応は良好であったが、コルチゾールは低反応であり(図1)、引き続き迅速ACTH負荷を施行したが、やはりコルチゾールは低反応を示した(図2)。そこでさらに連続ACTH負荷を施行した結果、尿中コルチゾールは著明な増加反応を認めたため(表2)、原発性は否定し、視床下部性副腎皮質機能低下症を疑い、インスリン低血糖試験(ITT)を施行した。インスリン0.04 U/kg(2単位)静注15分後、血糖40 mg/dlまで低下し十分な刺激下で、GHは正常な増加反応(GH頂値7.8 ng/ml)を示したが、ACTH、コルチゾールはともに低反応を呈し(図3)、最終的に視床下部性副腎皮質機能低下症と診断した。

尚、免疫学的検査では抗副腎皮質抗体、抗下垂体抗体(ラットの下垂体の前葉、中葉を抗原とした)ともに陰性であった。画像検査としては、2009年7月と2010年1月に頭部MRIを施行したが、下垂体に萎縮等の器質的な異常は認めなかった。

C. 経過

視床下部性副腎皮質機能低下症とバセドウ病の診断のもと、ハイドロコルチゾン(HC)20 mg/日とメチマゾール(MMI)5 mg/日を投与し当科を退院した。その後、半年毎に負荷試験を実施し、HPA axisの機能を評価し、HCの補充量の調整を行った。まずCRH負荷では初回入院時よりACTHの反応は良好

であったが、コルチゾールは低反応から6ヶ月、1年後と経過とともに改善を認めた(図4)。ITTに対するACTH、コルチゾールの反応は1年後に著明に改善した(図5)。GHRP-2負荷は初回入院時は施行しなかったが、6ヶ月後、1年後、1年9ヶ月後に施行した結果、ACTHは1回目の施行時より反応良好で経過中変動はなく、コルチゾールは3回目の施行時も十分な増加反応であったが、徐々に基礎値の底上げがみられた(図6)。

ACTHとコルチゾール値の推移と治療経過を図7にまとめた。ACTH、コルチゾールともに、外来受診の際、HC服用せずに10時~11時の間に測定した値である。2009年7月以降、2年の経過で徐々に改善を認め、HC補充量は漸減し、2011年7月には補充を中止した。

D. 考察

本例は分娩後にバセドウ病を発症し、かつ視床下部性副腎機能低下症も併発したが2年で自然寛解した経過より、病因として自己免疫の関与が強く疑われた。頭部外傷や大量出血により、下垂体だけではなく視床下部の細胞も障害されることが過去に報告されている。細胞が虚血や壊死を来すことで抗原性を有し、免疫系が賦活化され、サイトカイン(特にIL-6)やフリーラジカル、NOなどが産生され、それらによりさらに神経内分泌系細胞に遅発性の障害が起こると推測される。頭部外傷の既往のあるボクサー61名において、抗視床下部抗体(AHA)陽性は13名で、そのうち46.2%に下垂体機能低下を認め¹⁾、また、Sheehan症候群20名においては、8名(40%)にAHA、7名に抗下垂体抗体(APA)を認めたと報告されている²⁾。さらに、2011年、De Bellisらによると特発性単独下垂体機能低下症66名(内訳; ACTH単独 27名、GH

単独20名、LHとFSHの欠損（19名）において、APA陽性は13名（19.6%）、AHA陽性は7名（10%）であり、AHA陽性7名中5名はACTH単独欠損で、AHAはCRH産生細胞に対する抗体であることが免疫染色で証明された。また同研究ではAPAまたはAHA陽性例では高頻度に自己免疫性甲状腺疾患の合併を認めたと報告している³⁾。

E. 結論

本例では、第3子分娩時に大量出血の既往があり、その後に視床下部性副腎機能低下症を来した。画像上、下垂体に器質的異常は認めなかったが、一時的な虚血により抗原性が増した可能性があり、今後、抗視床下部抗体を測定予定である。尚、本例のバセドウ病の合併は自己免疫機序による障害をより示唆する所見であり、経時的な負荷試験の実施により自然寛解の経過を観察し得た大変貴重な症例であると考えられた。

F. 参考文献

- 1) Tanriverdi F, De Bellis A, Battaglia M, Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol.* 162: 861-867, 2010.
- 2) De Bellis A, Kelestimur F, Sinisi AA, et al. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 158:147-152, 2008.
- 3) De Bellis A, Pane E, Bellastella G, et al. Detection of antipituitary and

antihypothalamus antibodies to investigate the role of pituitary or hypothalamic autoimmunity in patients with selective idiopathic hypopituitarism. *Clin Endocrinol.* 75:361-366, 2011.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Gao R, Zhao L, Liu X, Rowan B, Wabitsch M, Edwards DP, Nishi Y, Yanase T, Yu Q, Dong Y. Methylseleninic Acid is a Novel Suppressor of Aromatase Expression. *J Endocrinol* in press
- 2) Nomiyama T, Akehi Y, Takenoshita H, Nagaishi R, Terawaki Y, Nagasako H, Kudo T, Kodera T, Kobayashi K, Urata H, Yanase T; members of CHAT. Contributing factors related to efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 in press
- 3) Yoh J, Nishi Y, Hosoda H, Tajiri Y, Yamada K, Yanase T, Doi R, Yonemot K, Kangawa K, Kojima M, Tanaka E, Kusukawa J Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. *Regul Pept* 167:140-8, 2011
- 4) Bao B, Jiang J, Yanase T, Nishi Y, Morgan JR: Connexon-mediated cell adhesion drives microtissue self-assembly. *FASEB J.* 25: 255-64, 2011
- 5) 工藤忠睦, 明比祐子, 蘆田健二, 竹之下

- 博正, 永石綾子, 目連順子, 橋本陽子, 永迫久裕, 寺脇裕一, 柳瀬敏彦: *Yersinia pseudotuberculosis* による肝膿瘍が発症した2型糖尿病の1例
- 6) 明比祐子, 柳瀬敏彦. 特集: 安心・安全なステロイド療法 副腎不全における副腎ホルモン補充療法 臨床と研究88: 43-49, 2011
- 7) 柳瀬敏彦. 負荷試験 成人GHDにおける Pitfall Vol 1, 2011
- 8) 柳瀬敏彦 成人GHDを疑う病態 成人GHDにおける Pitfall vol 2, 1-2. 2011

2. 学会発表

- 1) 柳瀬敏彦. 教育講演17「グルココルチコイドの作用と副作用: ステロイド性糖尿病を中心に」. 第84回日本内分泌学会学術総会(神戸) 2011. 4. 21-23
- 2) 柳瀬敏彦. 教育講演7「糖尿病診療のピットフォール: 内分泌性糖尿病の病態」. 第

54回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌) 2011.5. 19-21

- 3) 野見山崇, 柳瀬敏彦. シンポジウム2「核内受容体と内分泌・代謝疾患アップデート」動脈硬化病変を制御する核内オーファン受容体NR4A3/NOR1. 第84回日本内分泌学会学術総会(神戸) 2011. 4. 21-23
- 4) 柳瀬敏彦, 明比祐子. クリニカルアワー2「副腎不全の治療」QOL, ホルモン動態から見たステロイド補充療法のEBM. 第84回日本内分泌学会学術総会(神戸) 2011. 4. 21-23
- 5) 明比祐子, 高柳涼一, 柳瀬敏彦. クリニカルアワー「サブクリニカルクッシング症候群の診断基準と予後」副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断基準再評価の試み. 第84回日本内分泌学会学術総会(神戸) 2011. 4. 21-23

表1. 入院時検査成績

【検尿】 比重:1.030	Na	137	mEq/l
蛋白(-)、糖(-)、潜血(-)	K	3.9	mEq/l
【血算】	Cl	102	mEq/l
WBC 8000 / μ l	Ca	9.5	mg/dl
Neutro 62.8%, Eo 3.0%	T-Bil	0.5	mg/dl
RBC 390x10 ⁴ /ml	AST	19	IU/l
Hb 12.2 g/dl	ALT	39	IU/l
Ht 37.5 %	γ -GTP	52	IU/l
Plt 20.8x10 ⁴ /ml	LDH	128	IU/l
【血液生化学】	ALP	479	IU/l
TP 7.2 g/dl	Amy	61	IU/l
Alb 3.9 g/dl	CK	23	IU/l
BUN 13 mg/dl	T.Chol	209	mg/dl
Cr 0.5 mg/dl	LDL-C	130	mg/dl
UA 4.5 mg/dl	HDL-C	58	mg/dl
	TG	102	mg/dl
	Glu	72	mg/dl

表2. 連続 ACTH 負荷試験(コトロシンZ 3日間筋注)

	負荷前	後1日	2日	3日	4日
血中 Cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	1.6			18.9	31.1
尿中 Cortisol ($\mu\text{g}/\text{日}$)	18	346	288	370	

図1. 4者負荷試験(2009年7月施行)

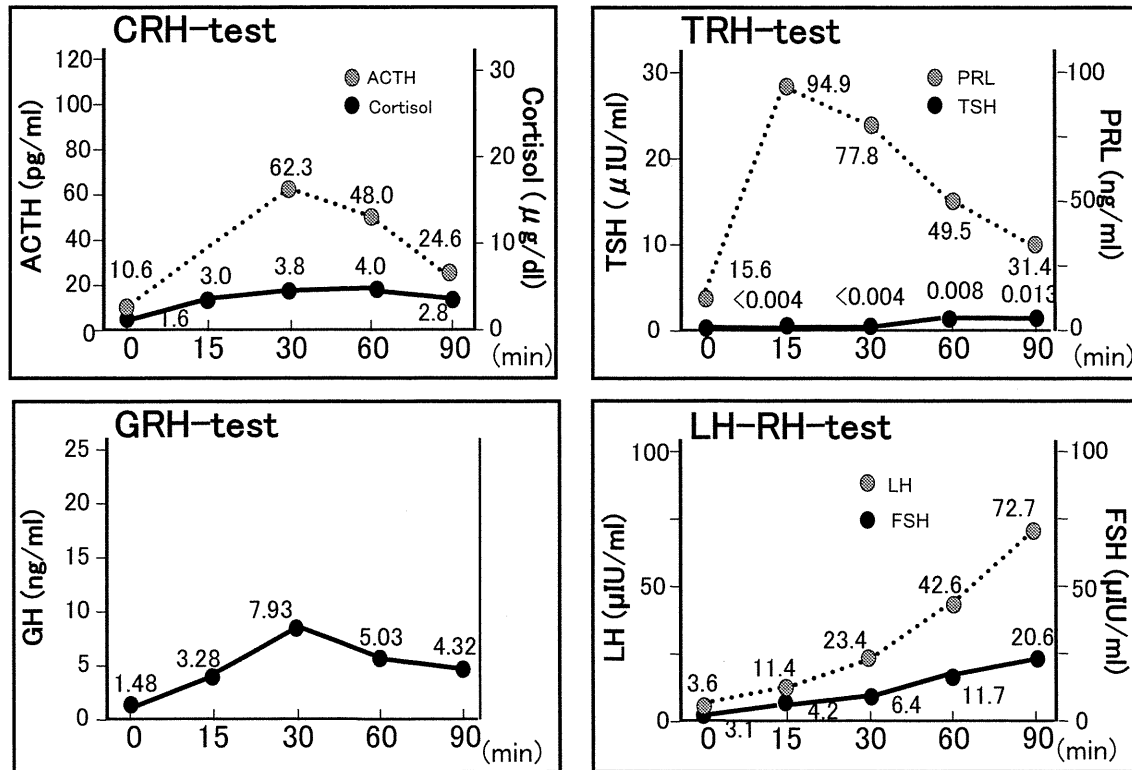


図2. Rapid ACTH 負荷試験 (250 μg)

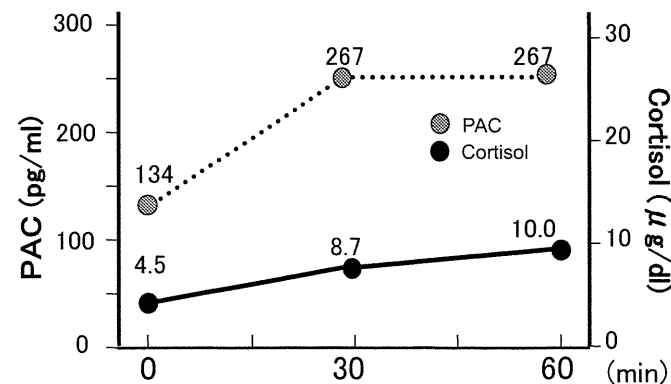


図3. インスリン低血糖試験 (HR 0.04 U/kg = 2U iv)

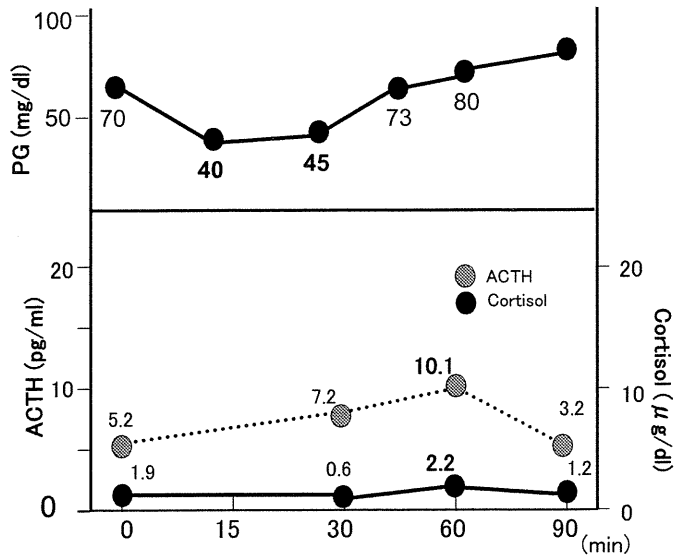


図4. CRH-testの経時的推移

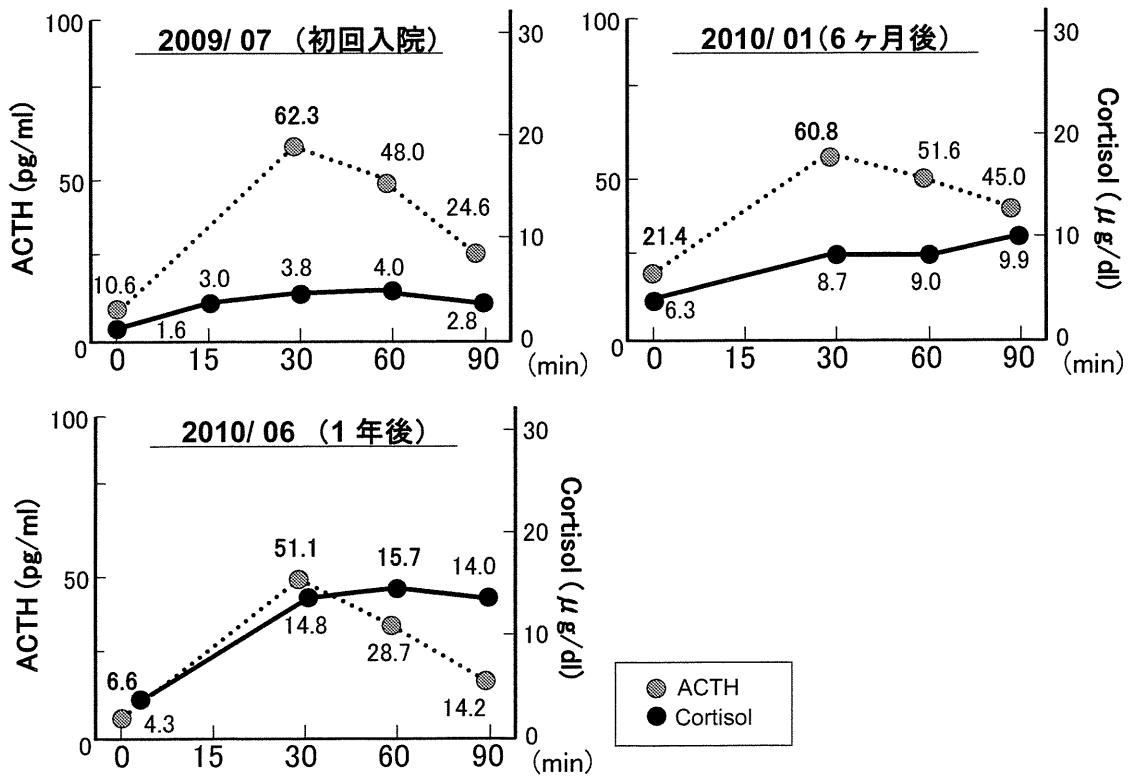


図5. インスリン低血糖試験の経時的推移

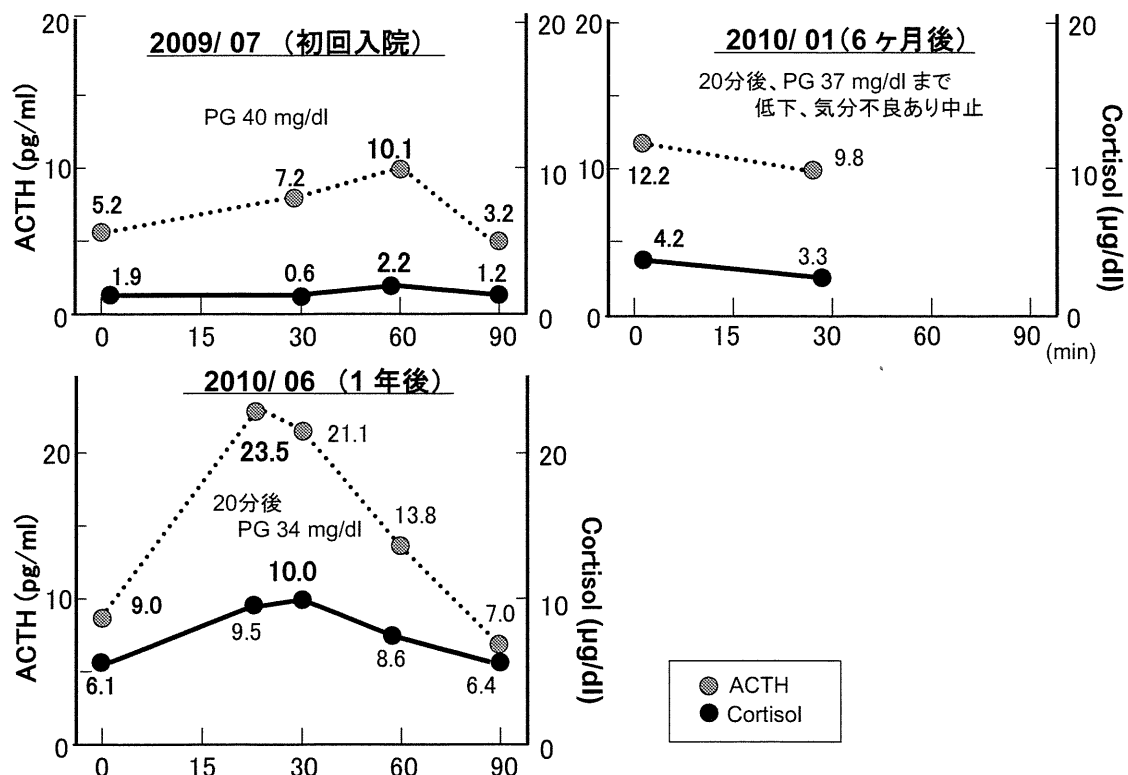


図6. GHRP-2 負荷試験の経時的推移

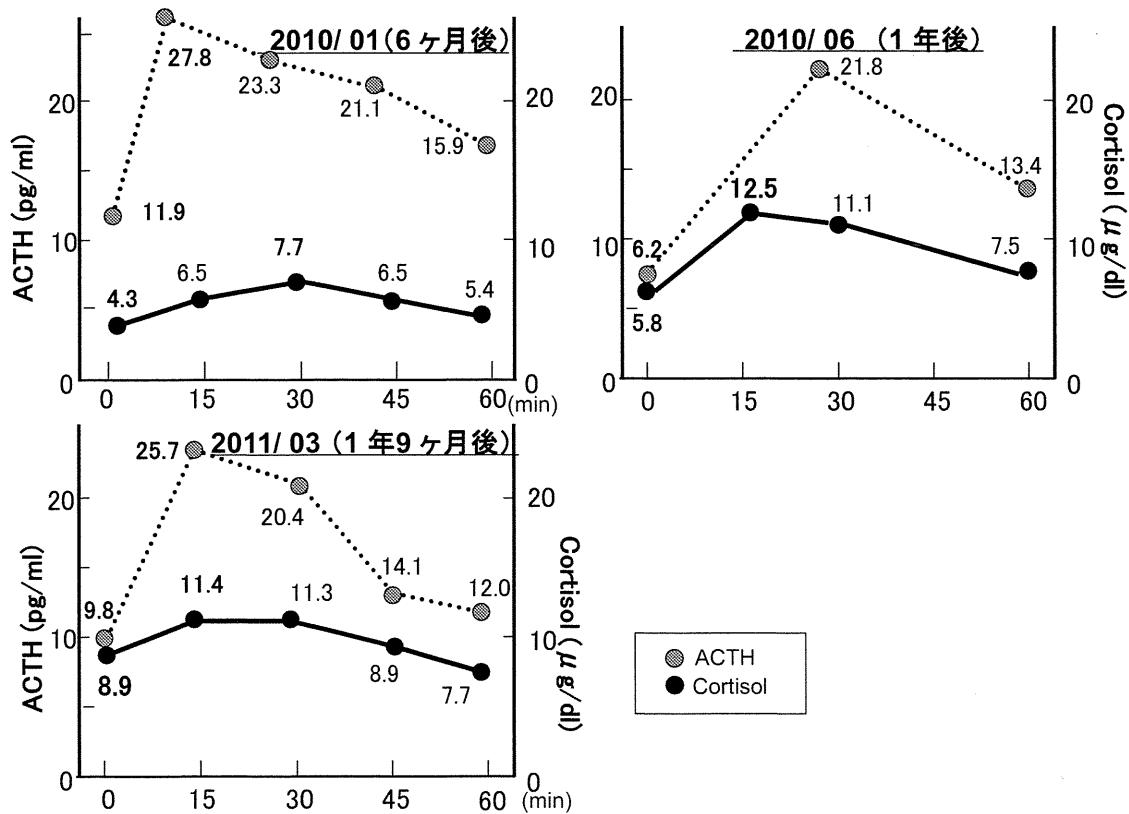
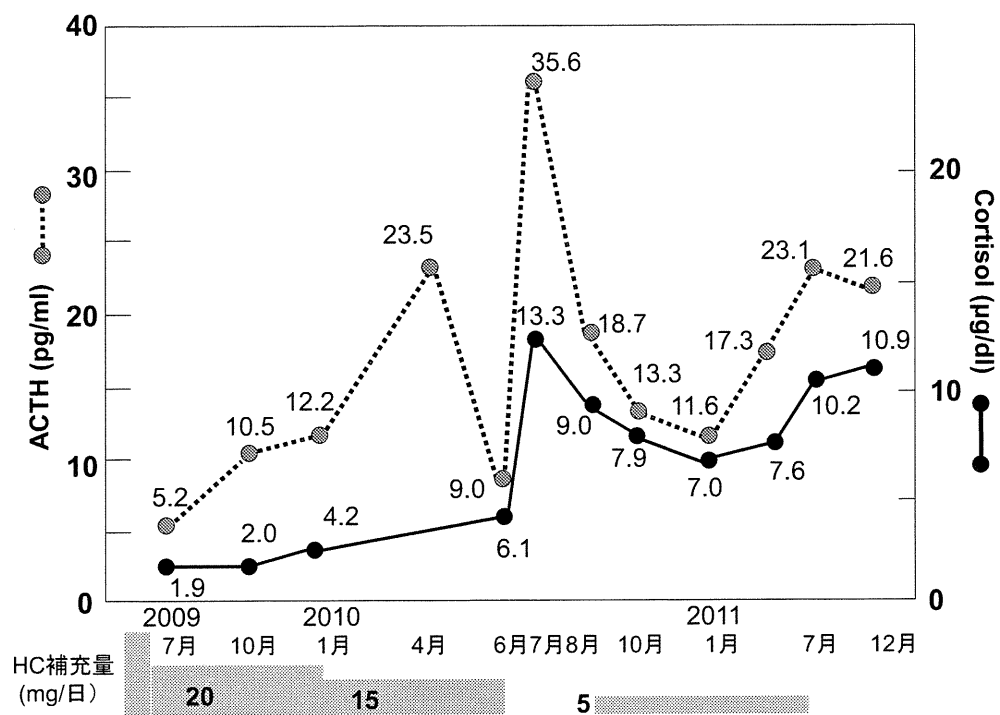


図7. 血中ACTHとコルチゾール値の推移と治療経過



先端巨大症術後に75gOGTTで血中GH底値が1 μ g/L未満の症例におけるIGF-I値の推移についての検討

研究分担者	肥塚 直美	東京女子医科大学医学部第二内科
研究協力者	栗本真紀子	東京女子医科大学医学部第二内科
	福田いずみ	東京女子医科大学医学部第二内科
	山門 佑有	東京女子医科大学医学部第二内科
	村岡 東子	東京女子医科大学医学部第二内科
	市原 淳弘	東京女子医科大学医学部第二内科
	天野 耕作	東京女子医科大学医学部脳神経外科
	岡田 芳和	東京女子医科大学医学部脳神経外科

研究要旨：先端巨大症術後の寛解基準は75gOGTT後の血中GHの底値が1 μ g/L未満、かつIGF-I値が年齢・性別基準範囲内と定められている。しかし、その判断時期については明確な基準がない。血中IGF-Iの基準値も2007年に改訂されたが、この新基準値を用いて先端巨大症術後にOGTTで血中GH底値が1 μ g/L未満の症例について、術後IGF-I値の推移を検討した。術後のOGTTの底値が1 μ g/L未満であった33例(男/女；16/17、21～71歳)を対象とし、術前、術直後、1、3、6ヵ月、1年後のIGF-I値を検討した。術直後IGF-I値が+2SD以上であった症例は18/33例(54%)で、術後1、3、6ヵ月では各々31、8、4%であった。1年後には全例+2SD未満であった。先端巨大症の術後にOGTTで血中GH底値が1 μ g/L未満に抑制されても血中IGF-I値が遅れて正常化するるので、術後のIGF-I値の寛解の判定には1年後まで経時的に評価して判定することが必要である。

A. 研究目的

わが国の先端巨大症術後の寛解基準は75gOGTT後の血中GHの底値が1 μ g/L未満、かつIGF-I値が年齢・性別基準範囲内と定められている。しかし、その判断時期については明確な基準がない。IGF-Iの正常化はOGTTの寛解基準を満足するよりも遅れることをしばしば経験する。

血中IGF-Iの基準値も2007年に改訂されたが、この新基準値を用いて先端巨大症術後にOGTTで血中GH底値が1 μ g/L未満の症例について、術後IGF-I値の推移を検討した。

B. 研究方法

2008～2010年に当科を初診した未治療先端巨大症のうち手術9～22日後に施行した75gOGTTのGH底値が1 μ g/L未満であった33例(男/女；16/17、21～71歳)を対象とし、術前(pre-ope)、術直後(post-ope)、1、3、6ヵ月、1年後の血中IGF-I値の推移を検討した。また、術直後(post-ope)にIGF-Iが正常化した症例をRapid(R)群、術後1ヵ月以降にIGF-Iが正常化した症例をSlow(S)群とし、二群間の臨床的特徴を検討した。

C. 研究成果

術前のIGF-Iの中央値は582ng/ml(+6.9SD)であり、一例を除くすべての症例で術前IGF-I SDSは+2 SD以上であった。この一例はコントロール不良の糖尿病を合併しており術前のIGF-I値は-0.2 SDであった。男性のIGF-I SDSの中央値は+8.92 SDであり、女性の中央値+5.95 SDと比較し高値を示していた。術前IGF-Iが正常であった一例を除く全ての症例で術前と比較し、術後IGF-I値は低下した(図1)。

術後OGTTと同時に採取した検体でIGF-I値が+2 SD以上であった症例は18/33例(54%)であった。術後1、3、6ヵ月、1年では各々5/16例(31%)、2/25例(8%)、1/26例(4%)、0/19例(0%)であった。また、IGF-I値が-2 SD以下であった症例は術直後には0/33例(0%)であったが、術後1ヵ月で2例、3ヵ月には3例であったが、このうち一例は術直前に下垂体卒中を起こした症例であった。

術直後75gOGTTと同時に採取した検体でIGF-I値が+2 SD未満と正常化していた症例(R群)は18/33例(55%)であり、+2 SD以上であった症例(S群)は15/33例(45%)であった。R群とS群を比較したところ、年齢、性別、術前GH値、術前IGF-I値、術前BMI、合併症(高血圧、糖尿病、脂質異常症)、推定罹病期間、腫瘍サイズ、下垂体前葉機能、病理、先行薬物治療歴、いずれも差は認められなかった(表1)。

D. 結論

先端巨大症の術後にOGTTを行い、血中GH底値が1 μ g/L未満に抑制され、GHの基準では治癒したと考えられる症例において、術後のIGF-I値の推移を2007年に改訂された基準値を用いて検討した。術後に施行し

たOGTTの底値が1 μ g/L未満であっても、約50%の症例で手術より約1週間後のIGF-Iは+2 SD以上であり、血中IGF-Iの半減期から推測されるよりも遅れて正常化し、手術1年後には全例IGF-Iは+2SD未満であった。

先端巨大症の術後にOGTTで血中GH底値が1 μ g/L未満に抑制されても血中IGF-I値が遅れて正常化するので、術後のIGF-I値の寛解の判定には1年後まで経時的に評価して判定することが必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuda I, Kurimoto M, Tanaka S, Yamakado Y, Muraoka T, Takano K, Hizuka N: Effects of GH assay standardization on evaluation of treatment outcomes for acromegaly in Japan. *Endocr J*. 58:777-82, 2011.
- 2) 肥塚直美: GH産生腺腫(先端巨大症、下垂体性巨人症)の病態生理と臨床像 日本臨床.;69 Suppl 2:120-3, 2011.

2. 学会発表

- 1) 栗本真紀子, 福田いずみ, 田中聡, 山門佑有, 村岡東子, 高野加寿恵, 天野耕作, 川俣貴一, 岡田芳和, 肥塚直美: 先端巨大先端巨大症術後に75gOGTTで血中GH底値が1 μ g/L未満の症例におけるIGF-I値の推移についての検討 第21回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京, 3月, 2011.
- 2) 肥塚直美, 置村康彦, 島津章, 大磯ユタカ: 厚生労働省 間脳下垂体機能障害班報告 成人GH分泌不全症と先端巨大症 第84回日本内分泌学会学術総会, 神戸, 4月, 2011.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 先端巨大症術後の血中IGF-I(SDS)の推移

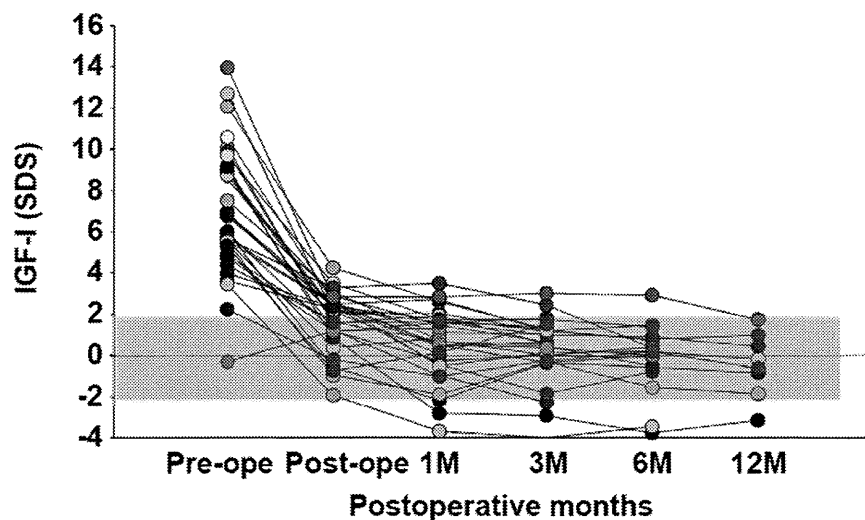


表1. 術直後にIGF-Iが正常化した症例(R群)と術後1ヵ月以降にIGF-Iが正常化した症例(S群)の臨床的特徴

	S 群	R 群
Age (years)	53 (23-66)	56 (21-71)
Male/Female (n)	10/8	6/9
Preoperative GH (ng/ml)	8.2 ± 4.0	9.9 ± 6.5
Preoperative IGF-I (µg/L)	782 ± 383	546 ± 287
Preoperative BMI (kg/m ²)	25.2	23.4
Postoperative BMI (kg/m ²)	24.2	22.4
Complication (n)		
Hypertension	7/18	4/15
Diabetes mellitus	10/18	8/15
Dyslipidemia	2/18	1/15
Duration of disease (years)	9	11
Tumor size (n)		
Macro/Micro	8/10	6/9
Pituitary hormone deficiency (n)		
Gn	7/18 (5/18)	6/15 (5/15)
TSH	2/18 (1/18)	3/15 (1/15)
ACTH	1/18 (0/18)	1/15 (2/15)
Pathology (n)		
GH/GH+PRL	15/3	13/2
Preemptive therapy (n)	Bromocriptine 1	Cabergoline 1

手術後治癒と判定された成長ホルモン産生腺腫患者における成長ホルモン分泌能と、精神・身体機能への影響についての検討

研究分担者	有田 和徳	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経外科学
研究協力者	藤尾 信吾	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経外科学
	平野 宏文	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経外科学
	羽生 未佳	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経外科学
	湯之上俊二	鹿児島大学大学院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
	富永 篤	広島大学大学院医歯薬総合研究科脳神経外科学
	木下 康之	広島大学大学院医歯薬総合研究科脳神経外科学

研究要旨:先端巨大症患者における最も相応しいGH分泌動態を解明するため、術後寛解に至った先端巨大症患者のGH分泌能をいくつかの指標から調査し、QOLや体組成変化との相関を検討した。対象は手術後治癒と判定された先端巨大症患者のうち、術後ITTが施行され、有効低血糖刺激が得られた72例。JAHQ、SF36を用いたQOL調査、インピーダンス法による体組成検査を施行し、GH分泌動態との相関を調査した。ITTの結果、GHDと判定された症例は9例(12.5%)、sGHDは5例(6.9%)であった。JAHQ、SF36から得られたQOL尺度を評価すると、SF-36におけるphysical component summaryとITTでのGH頂値、mental component summaryとOGTtにおけるGH底値の間に相関関係が示されたが、術前後での体脂肪増加率とGH分泌動態との関連は認められなかった。先端巨大症患者の身体と精神にとって最も適切な術後GH分泌環境の解明には、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

昨年度の本会議において、術後、寛解に至った先端巨大症患者の中に、成長ホルモン(GH)分泌不全症(GHD)を合併する患者が一部存在することを報告した。GHの働きは多様な臓器、代謝システムにわたり、先端巨大症治癒患者群においても、ある一定のGH分泌は必須であると考えられる。実際、先端巨大症術後のGHD患者においても、QOLの低下や、脂質代謝異常が報告されており^{1,2)}、すでにGHの補充療法が開始されている海外からは、一定の改善効果が示されている³⁾。

我々は先端巨大症患者における最も相応し

いGH分泌動態を解明するため、術後寛解に至った先端巨大症患者のGH分泌能をいくつかの指標から調査し、QOLや体組成変化との相関を検討した。

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