

く分布しており、限定された世代の調査ではないことも特徴と言える。

2013年にデスマプレシンの口腔内崩壊錠の使用が国内において承認され、今後は同製剤が中枢性尿崩症の治療の第一選択になることが予想される。一方で、本研究は口腔内崩壊錠が導入される以前の2013年3月に行われた。その結果、デスマプレシンのスプレー製剤を使用している患者が大半を占めていた。これはスプレーの方が点鼻液よりも投与方法が簡便であることに起因していると考えられる。

デスマプレシンの副作用としては低ナトリウム血症がもっとも懸念される。今回の調査においてデスマプレシンの投与回数、投与量は画一的ではなく、患者の病態に応じて主治医が投与回数、投与量を調整していることが窺える結果であった。しかしながら、follow-up期間に半数の中枢性尿崩症患者が135 mEq/l未満の低ナトリウム血症を経験し、臨床的により問題となりうる130 mEq/l未満の低ナトリウム血症を経験している患者も30%以上いることが明らかとなった。これはデスマプレシンの製剤(スプレーおよび点鼻液)による治療の限界を示している。デスマプレシンの口腔内崩壊錠はスプレーや点鼻液よりもその抗利尿効果が安定している可能性があり、今後は口腔内崩壊錠の使用により少しでも中枢性尿崩症の水バランスが改善されることを期待したい。

生体における水バランスはバゾプレシンの抗利尿作用と飲水という二つの機序により保たれる。バゾプレシンの抗利尿作用が障害される中枢性尿崩症では渴感が保たれていれば口渇が生じて多飲となる。しかしながら腫瘍などにより広範囲の視床下部が障害された場合には渴感も障害されるため、口渇に基づく

飲水行動が惹起されずに著明な脱水になる危険性がある。本調査においても渴感障害を伴う患者では4回に1回は血清ナトリウム濃度が150 mEq/l以上であり、しばしば脱水状態に置かれていることが明らかとなった。また、渴感障害を伴う患者では感染症による入院歴を有する患者の割合が渴感正常群よりも有意に高く、重症感染症に罹患しやすことも示された。さらに渴感障害群では渴感正常群よりも生命予後が悪いことも本研究で明らかになり、渴感障害を伴った中枢性尿崩症患者の水管理、特にシックデイにおける水管理の重要性が示された。

なお、中枢性尿崩症にACTH分泌不全を合併すると、シックデイにおける全身管理はさらに困難になる。ACTH分泌不全症患者の生命予後が不良であることはすでに報告されているが、今回の調査ではACTH分泌不全の合併は中枢性尿崩症の生命予後に統計上は有意な影響を与えなかった。これは調査対象の患者数が少なかったためと考えられるが、渴感障害が生命予後に有意な影響を与えたことを合わせ考えると、渴感障害の合併が中枢性尿崩症における予後を規定する因子として極めて重要であることを裏付ける結果となった。

E. 結論

中枢性尿崩症患者における水バランスの管理は現行のデスマプレシンの治療では十分とは言いがたく、低ナトリウム血症が高頻度で生じている現状が明らかとなった。また、渴感が障害されている患者ではしばしば高ナトリウム血症を呈し、重症感染症に罹患しやすく、さらには生命予後が不良であることが示された。渴感障害を伴った中枢性尿崩症患者では特にシックデイにおける水管理が重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arima H, Oiso Y, Juul KV, Nørgaard JP. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multicenter open-label dose-titration study. *Endocr J* 60 (9): 1085-1094, 2013.
- 2) Arima H, Wakabayashi T, Nagatani T, Fujii M, Hirakawa A, Murase T, Yambe Y, Yamada T, Yamakawa F, Yamamori I, Yamauchi M, and Oiso Y. Adipsia increases risk of death in patients with central diabetes insipidus. *Endocr J* in press
- 3) Arima H, Morishita Y, Hagiwara D, Hayashi M, Oiso Y. Endoplasmic reticulum stress in vasopressin neurons of familial diabetes insipidus model mice: aggregate formation and mRNA poly (A) tail shortening. *Experimental Physiol* 99 (1): 66-71, 2014.
- 4) 有馬 寛, 大磯ユタカ. 中枢神経ホルモン 下垂体後葉ホルモン, 抗利尿ホルモン(バソプレシン). *内分泌・糖尿病・代謝内科(科学評論社)* 36 [Suppl.4]: 163-168, 2013
- 5) 有馬 寛. 中枢性尿崩症 - バソプレシン分泌障害のメカニズム -. *Fluid Management Renaissance* 247 (6): 62-66, 2013
- 6) 有馬 寛. バソプレシンと疾患, デスモプレシン口腔内崩壊錠. *医学のあゆみ(医歯薬出版株式会社)* 247: 549-552, 2013

2. 学会発表

- 1) Arima H. Aggregate formation in

endoplasmic reticulum of vasopressin neurons in familial diabetes insipidus model mice. 10th World Congress on Neurohypophysial Hormones (Bristol, UK) 2013, June 15-19.

- 2) 萩原大輔, 有馬 寛, 盧文君, 東 慶成, 森下啓明, 大磯ユタカ. ER-associated complexの形成はオートファジー細胞死からバソプレシンニューロンを保護する. 第86回日本内分泌学会学術総会(2013年4月25-27日 仙台)
- 3) 高木博史, 梶村益久, 鈴木陽之, 泉田久和, 藤沢治樹, 竹内誠治, 落合啓史, 清田篤志, 須賀英隆, 土井由紀子, 川ノ口潤, 竹内英之, 水野哲也, 有馬 寛, 錫村明生, 大磯ユタカ. 慢性低Na環境のミクログリアは過剰に活性化され浸透圧性脱髄症候群の病態に関与する. 第86回日本内分泌学会学術総会(2013年4月25-27日 仙台)
- 4) 清田篤志, 梶村益久, 竹内誠治, 泉田久和, 落合啓史, 藤沢治樹, 高木博史, 福岡一貴, 須賀英隆, 渡辺 崇, 長崎 弘, 有馬 寛, 大磯ユタカ. ES細胞由来AVP細胞培養系におけるRab関連タンパク質のAVP分泌への関与. 第86回日本内分泌学会学術総会(2013年4月25-27日 仙台)
- 5) 清田篤志, 梶村益久, 竹内誠治, 中島孝太郎, 小川弘一郎, 泉田久和, 落合啓史, 藤沢治樹, 高木博史, 須賀英隆, 渡辺 崇, 長崎 弘, 有馬 寛, 大磯ユタカ. ES細胞由来AVP細胞培養系におけるRab3a, Rabphilin3a, SNAP25のAVP分泌への関与. 第40回日本神経内分泌学会学術集会(2013年10月25・26日 宮崎)
- 6) 藤沢治樹, 梶村益久, 溝口博之, 高木博史, 泉田久和, 中島孝太郎, 小川弘一郎, 竹内誠治, 落合啓史, 清田篤志, 須賀英

隆, 竹内英之, 有馬 寛, 村田善晴, 大磯ユタカ. 慢性低ナトリウム血症はラットにおいて歩行障害を惹起する. 第40回日本神経内分泌学会学術集会(2013年10月25・26日 宮崎)

7) 高木博史, 梶村益久, 泉田久和, 藤沢治樹, 中島孝太郎, 小川弘一郎, 竹内誠治, 落合啓史, 清田篤志, 須賀英隆, 竹内英之, 有馬 寛, 村田善晴, 大磯ユタカ. 高用量のバゾプレシン受容体拮抗薬による血清Naの急激な上昇は浸透圧性脱髄症候群や頭蓋内出血を惹起する危険性がある. 第40回日本神経内分泌学会学術集会(2013年10月25・26日 宮崎)

8) 東 慶成, 有馬 寛, 盧文君, 萩原大輔,

大磯ユタカ. AVPニューロンにおいてATF6 α は脱水下のAVP分泌に関与する. 第40回日本神経内分泌学会学術集会(2013年10月25・26日 宮崎)

9) 高木博史, 梶村益久, 鈴木陽之, 泉田久和, 藤沢治樹, 小川晃一郎, 中島孝太郎, 落合啓史, 竹内誠治, 岩間信太郎, 須賀英隆, 有馬 寛, 錫村明生, 大磯ユタカ. 水利尿を介した血清ナトリウム濃度上昇に伴う浸透圧性脱髄症候群の病態解析. 第24回バゾプレシン研究会(2014年1月16日 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1. 中枢性尿崩症患者の年齢

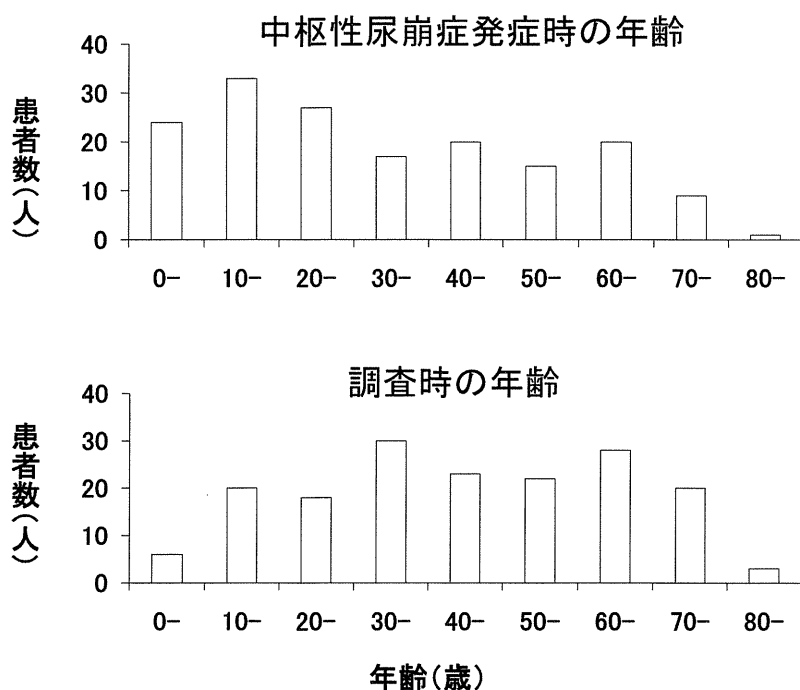


図2. 中枢性尿崩症の病因

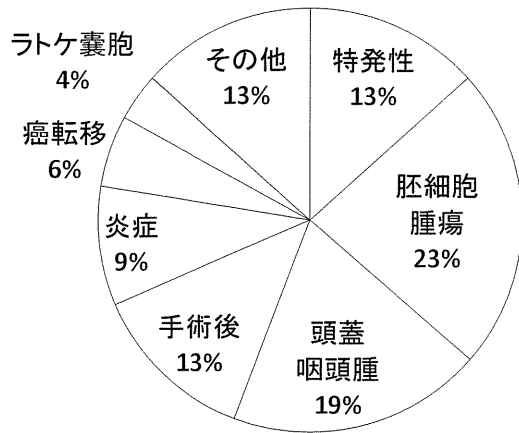


図3. デスモプレシンの投与回数・投与量

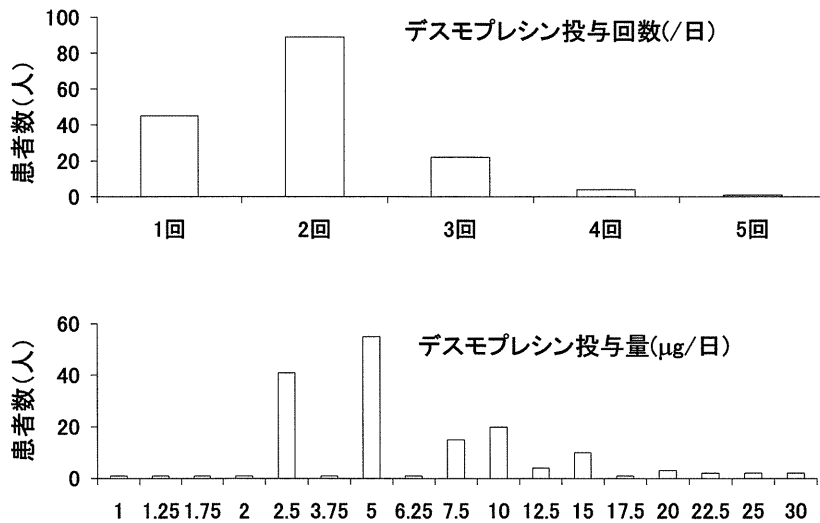


図4. 低ナトリウム血症を呈した中枢性尿崩症患者

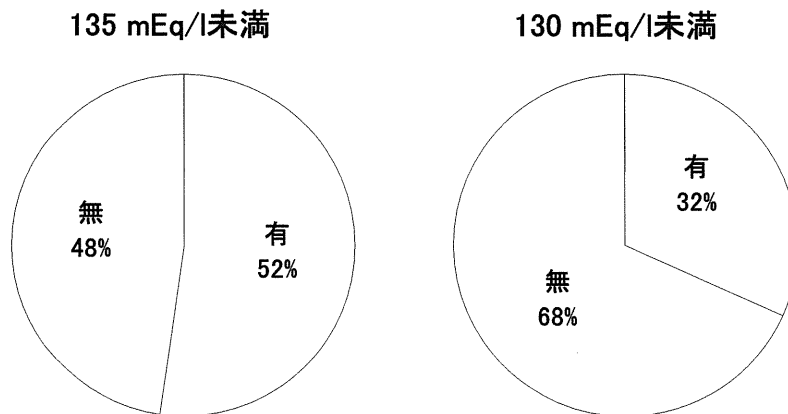


図5. 高ナトリウム血症を呈した中枢性尿崩症患者

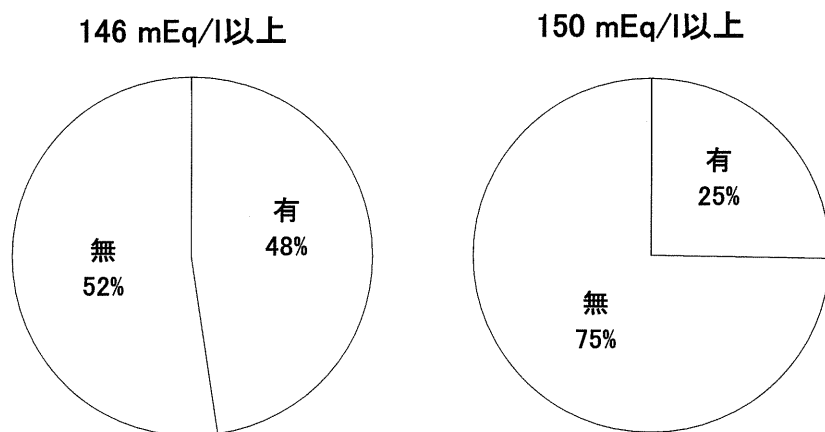


図6. 渴感正常群と渴感障害群の患者背景

		渴感正常群	渴感障害群
患者数		126名	23名
尿崩症発症年齢	65歳未満	89%	91%
	65歳以上	11%	9%
性別	男	56%	52%
	女	44%	48%
前葉機能低下	無	37%	13%
	有	63%	87%

図7. 血清ナトリウム値の分布

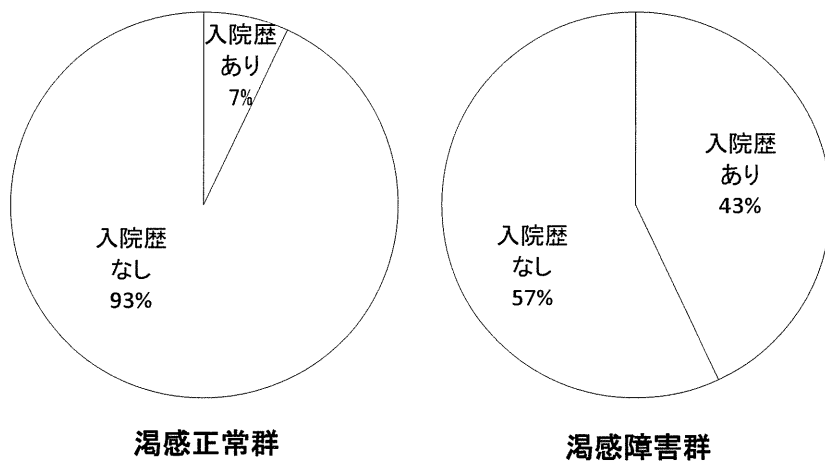


図8. 感染症による入院歴

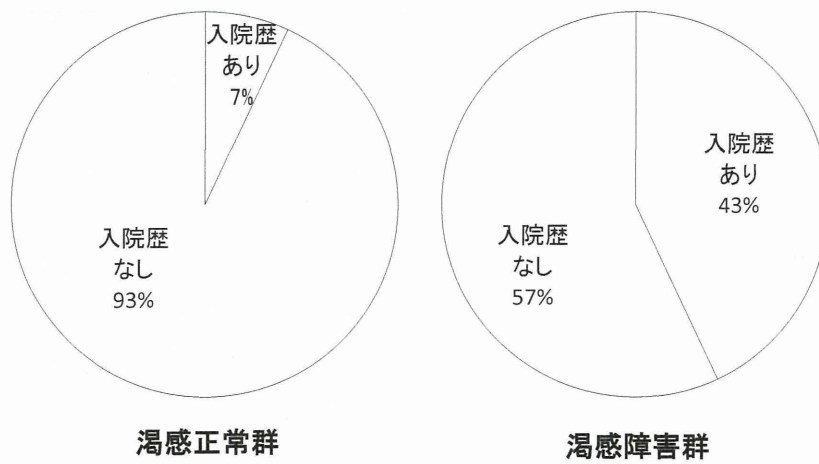
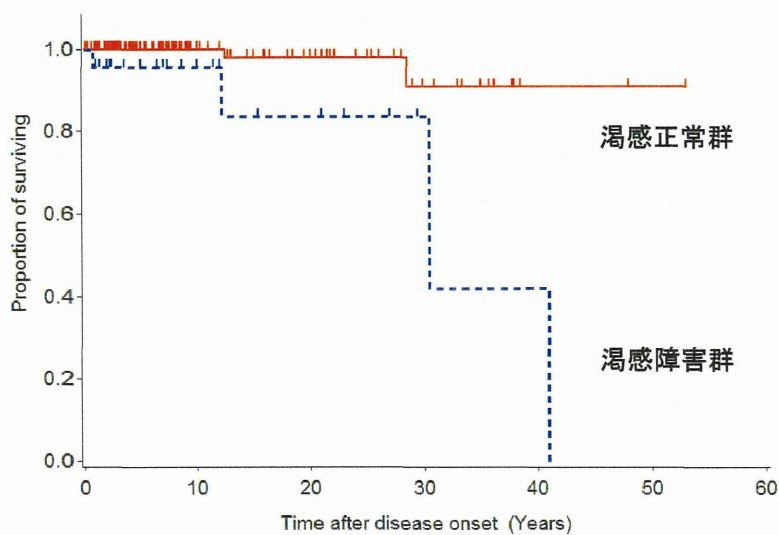


図9. 経過中死亡した6名の中枢性尿崩症患者

患者	渇感障害	尿崩症発症年齢	病因	死亡年齢	死因
1	有	25	炎症	37	突然死
2	有	12	奇形	42	肺炎
3	有	10	胚細胞腫瘍	51	胆嚢炎
4	有	77	炎症	78	敗血症
5	無	21	Empty sella	49	インフルエンザ
6	無	66	ラトケ嚢胞	78	腎不全

図10. 渇感障害を合併した中枢性尿崩症の生命予後



間脳下垂体疾患データベースによる長期予後調査

研究分担者 横山 徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研究部
研究協力者 置村 康彦 神戸女子大学家政学部
千原 和夫 兵庫県立加古川医療センター

研究要旨：間脳下垂体機能障害は、経過が長期に渡るものが多いため、経過を単に生命予後のみで把握するだけでなく、症候、合併症、日常生活状況、主観的健康観等を指標とした健康余命に関しても評価することが望まれる。その結果は臨床医療および公衆衛生行政にとって重要な基礎資料となる。2006年度より登録が開始された間脳下垂体疾患データベースには、2013年12月末までの約7年間で、先端巨大症113例、プロラクチノーマ97例、クッシング病22例、下垂体機能低下症174例、バソプレシン分泌低下症53例、計459例が登録され、診断時からの経過年数は 6.1 ± 3.2 年(平均 \pm SD)となった。登録時データの入力完了した症例についての基本集計と、一部の症例に対する短期的な縦断分析を行った。

A. 研究目的

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

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

化や生命予後に及ぼす治療等の要因の影響を明らかにした研究はない。前向きに追跡調査を行うことで、後ろ向き調査では得にくい病態等の経時的な変化を正確に把握することが可能になり、治療法や周囲の支援体制等に関する貴重な情報が得られることが期待される。

間脳下垂体機能障害研究班では、諸外国での追跡研究や過去にわが国で実施された難病に関する予後調査を参考にして、間脳下垂体機能障害の予後調査実施方法について検討を重ね^{2)~6)}、2006年度より間脳下垂体疾患データベースの登録を行ってきている。本年度は、2013年12月までの登録データについての基本集計と、一部の症例に対する短期的な縦断分析を行った。

B. 研究方法

(1) 患者の登録方法

本調査は多施設共同の予後調査である。これまでの参加施設は、間脳下垂体機能障害研究班の分担研究者・研究協力者の所属施設お

よび関連施設が中心となっている。対象疾患は、①先端巨大症、②プロラクチノーマ、③クッシング病、④下垂体前葉機能低下症、⑤バソプレシン分泌低下症の5疾患で、登録する症例は、診断基準に該当する登録期間中の新規診断例と、過去5年間の診断例の全てである。

(2) 診断時調査

診断時点における調査内容は、疾患によって少しずつ異なるが、おおよそ以下の通りである。①患者背景：識別番号、年齢、性別、住所(市区町村)、診断年月、発症推定年月、②症候(有無と程度)、合併症(有無と発症日)、③検査：内分泌検査、画像検査所見など、④治療：外科療法、薬物療法(薬剤名、期間、量)、その他、(6)生活状況(国民生活基礎調査から選んだ5項目)。患者からインフォームド・コンセントを受けた後、識別番号で連結可能匿名化を図り、担当医がオンライン(平成21年度まで)またはFAX(平成22年度以降)で調査票を事務局に送付し、データベースに登録する。連結のためのIDの対応表は各医療機関に置いて厳重に管理する。

(3) 追跡調査

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

(4) 解析計画

詳細は解析計画として整理した通りであり⁶⁾、以下の内容を予定している。①登録時の基本集計、②登録症例と一般集団との死亡率の比較、③登録症例と一般集団との生活状況の比較、④登録時の状態と予後との関連分析(生命予後、合併症、生活状況)、⑤治療法と症候等の変化との縦断解析。

追跡期間がまだ短いことと追跡データの登録が未完了な症例が多いため十分な縦断的な解析はできないが、追跡状況について確認するとともに、登録時データの入力完了した症例について①と③の解析を行い、また、短期的な縦断分析を試みた。

(5) 倫理面での配慮

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

C. 研究結果

(1) 登録症例数

2013年12月27日現在で、先端巨大症113例、プロラクチノーマ97例、クッシング病22例、下垂体機能低下症174例、バソプレシン分泌低下症53例、計459例が登録された(図1)。性年齢階級別人数は表1および図2の通りである。症例の診断年は2008年前後が多いが、推定発症年は明確には分からないものも多い(図3)。

(2) 追跡状況

診断時からの経過年数は 6.1 ± 3.2 年(平均 \pm SD)である。診断年別にみた最大追跡年数の分布は表2の通りであり、平均(\pm SD)で 1.5 ± 2.5 年であり、今後も定期的な確認が必要である。

(3) 診断時の生活状況

国民生活基礎調査と同等の質問を用いて調べた生活状況を、性・年齢・調査年調整を行ったうえで、一般集団(平成16年、19年、22年国民生活基礎調査)と比較した(図4)。「健康上の問題で日常生活に影響のある者の割合」は、「日常生活動作」、「外出」、「仕事・家事・学業」、「運動」のいずれも、一般集団よりも高い傾向があった。疾患別にみると、特にバゾプレシン分泌低下症で高い。

(4) 登録後4年間の変化

登録後1~4年目の追跡データが登録された一部の症例について、「主観的健康観」と「健康上の理由で日常生活に影響のある者の割合」の経年的変化を縦断的に分析した結果を図5~7に示す。多くの場合で、経時的に有意に改善していることが確認できる。

D. 考察

間脳下垂体疾患の予後を前向きに長期間追跡する研究は、わが国では初めてである。登録開始から7年間で459例が登録されたが、今後も疾患別の分析のための追加登録と、縦断的な追跡の継続が必要である。本研究では、患者の生活状況を一般集団と比較するために、厚生労働省の国民生活基礎調査と同等の5つの項目を調べている。これらを用いて、今後生命予後のみならず、健康余命やQOL等に関する評価が可能となることが期待され

る。登録後1~4年目の追跡データが登録された5疾患の一部の症例で縦断的な分析を試みたところ、「健康上の理由で日常生活に影響のある者の割合」(日常生活動作への影響、外出への影響、仕事・家事・学業への影響)と「主観的健康観」の改善傾向が確認された。疾患別でも、下垂体機能低下症、バゾプレシン分泌低下症で、日常生活への影響、主観的健康観ともに改善傾向があった。今後、このような分析を治療法別に行うことにより、治療法とADLや症候等の改善との関係が明らかになることが期待される。そのためには、登録時情報を漏れなく収集することと、毎年の追跡調査を確実に行うことが重要である。追跡率を高めるための担当医への定期的な依頼法について、症例ごとに具体的に未記入箇所を明示するなどの工夫を試みていく必要がある。

E. 結論

間脳下垂体疾患データベースへの症例登録と追跡を継続している。今後、追跡調査を確実にを行い、追跡データがある程度蓄積した段階で、逐次、縦断的・横断的集計結果を報告する予定である。長期間の追跡により、治療法や周囲の支援体制等に関する貴重な情報が得られることが期待される。

文 献

- 1) 間脳下垂体機能障害調査研究班. 間脳下垂体機能障害疫学調査報告. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成5年度総括研究事業報告書, 1994
- 2) 横山徹爾. 間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する検討. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成14年度総括・

分担研究報告書， pp.91-95.

- 3) 横山徹爾， 間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する検討， 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成16年度総括・分担研究報告書， pp.85-89.
- 4) 横山徹爾， 間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査法に関する研究， 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成17年度総括・分担研究報告書， pp.72-74.
- 5) 置村康彦、他， 間脳下垂体データベースの構築， 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成17年度総括・分担研究報告書， pp.107-109.
- 6) 横山徹爾、他， 間脳下垂体機能障害の長

期予後追跡調査の解析計画， 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成18年度総括・分担研究報告書， pp.80-83.

- 7) 文部科学省／厚生労働省， 疫学研究に関する倫理指針， 2002年6月17日(2004年12月28日全部改正).

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 間脳下垂体疾患データベース登録状況

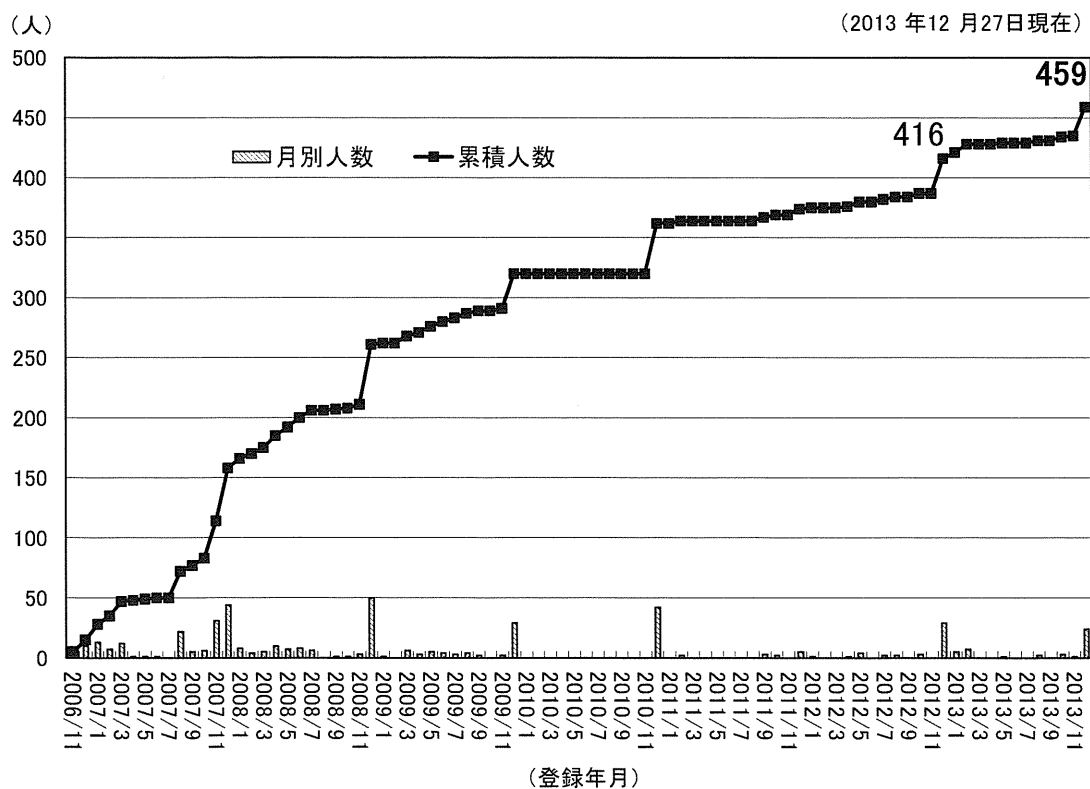


表1. 間脳下垂体疾患データベース疾患別登録数

2013年12月27日現在

		計	年齢階級									
			0-	10-	20-	30-	40-	50-	60-	70-	80+	
1.先端巨大症	男	36	0	5	3	4	7	7	8	2	0	
	女	77	0	1	0	7	17	29	15	8	0	
	計	113	0	6	3	11	24	36	23	10	0	
2.プロラクチノーマ	男	28	0	2	9	5	5	7	0	0	0	
	女	69	0	11	33	14	7	3	1	0	0	
	計	97	0	13	42	19	12	10	1	0	0	
3.クッシング病	男	3	0	0	1	0	2	0	0	0	0	
	女	19	0	1	3	5	4	2	3	1	0	
	計	22	0	1	4	5	6	2	3	1	0	
4.下垂体機能低下症	男	90	1	6	6	14	10	13	25	13	2	
	女	84	1	5	6	10	10	21	22	9	0	
	計	174	2	11	12	24	20	34	47	22	2	
5.バソプレシン分泌低下症	男	20	0	3	2	4	2	1	3	3	2	
	女	33	0	2	5	6	8	4	5	2	1	
	計	53	0	5	7	10	10	5	8	5	3	
1~5計	男	177	1	16	21	27	26	28	36	18	4	
	女	282	1	20	47	42	46	59	46	20	1	
	計	459	2	36	68	69	72	87	82	38	5	

表2. 間脳下垂体データベース追跡状況

診断年	人数	最長追跡年数												
		0年	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年	11年	12年
2001以前	41	41%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	7%	0%	0%	17%	0%	2%
2002	20	25%	0%	0%	0%	5%	0%	20%	0%	10%	5%	0%	5%	-
2003	16	25%	0%	0%	19%	0%	13%	6%	13%	0%	0%	6%	-	-
2004	28	21%	0%	14%	7%	7%	0%	14%	0%	4%	0%	-	-	-
2005	40	23%	13%	3%	20%	10%	5%	3%	0%	0%	-	-	-	-
2006	41	46%	7%	12%	7%	5%	2%	0%	2%	-	-	-	-	-
2007	57	67%	4%	11%	5%	0%	0%	0%	-	-	-	-	-	-
2008	95	66%	0%	5%	6%	8%	13%	-	-	-	-	-	-	-
2009	33	42%	6%	9%	0%	33%	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	25	100%	0%	0%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	18	100%	0%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	29	97%	3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2013	16	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
合計	459	57%	3%	5%	5%	6%	4%	2%	1%	1%	0%	2%	0%	0%

図2. 登録症例の性・年齢分布

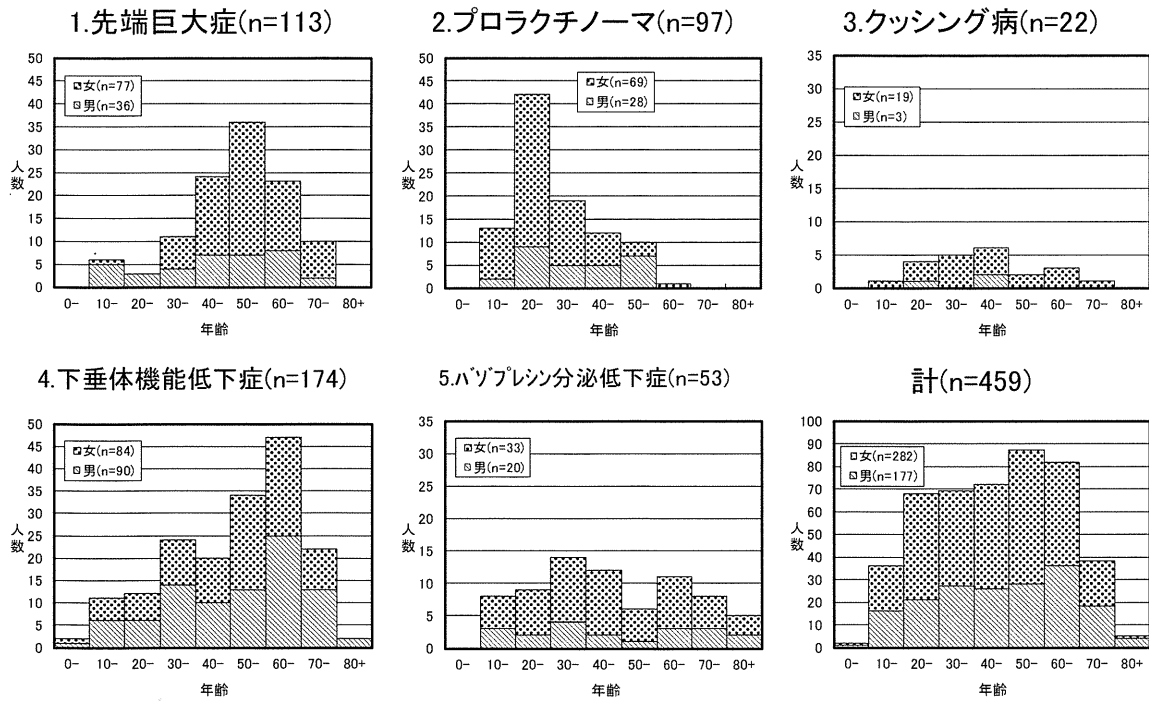


図3. 登録症例の診断年／推定発症年

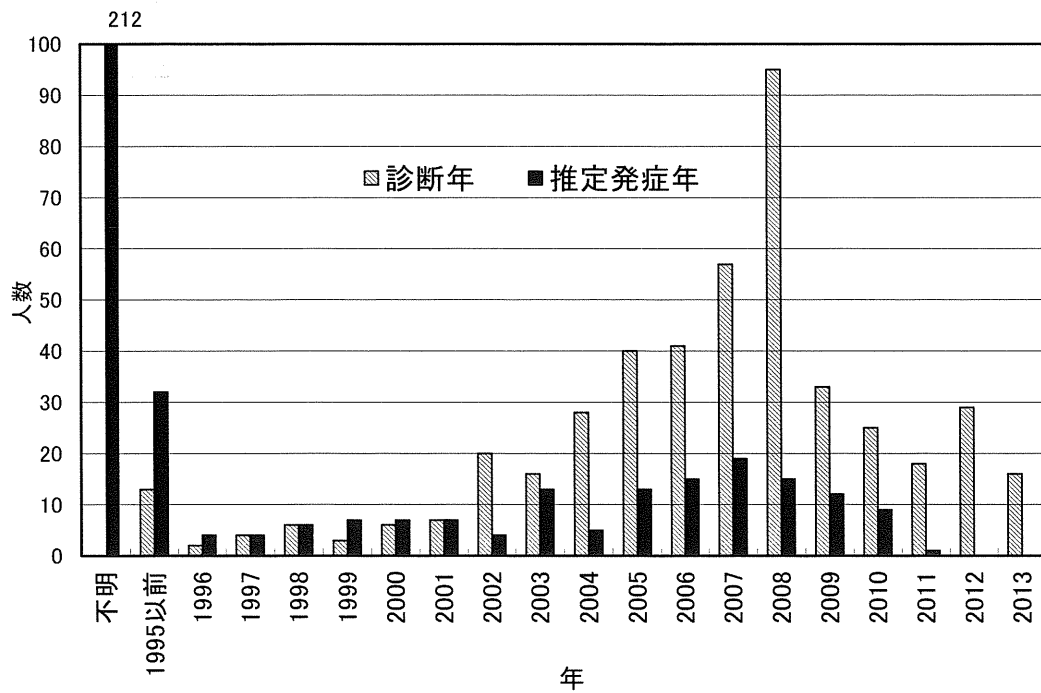


図4. 健康上の問題で日常生活に影響のある者の割合

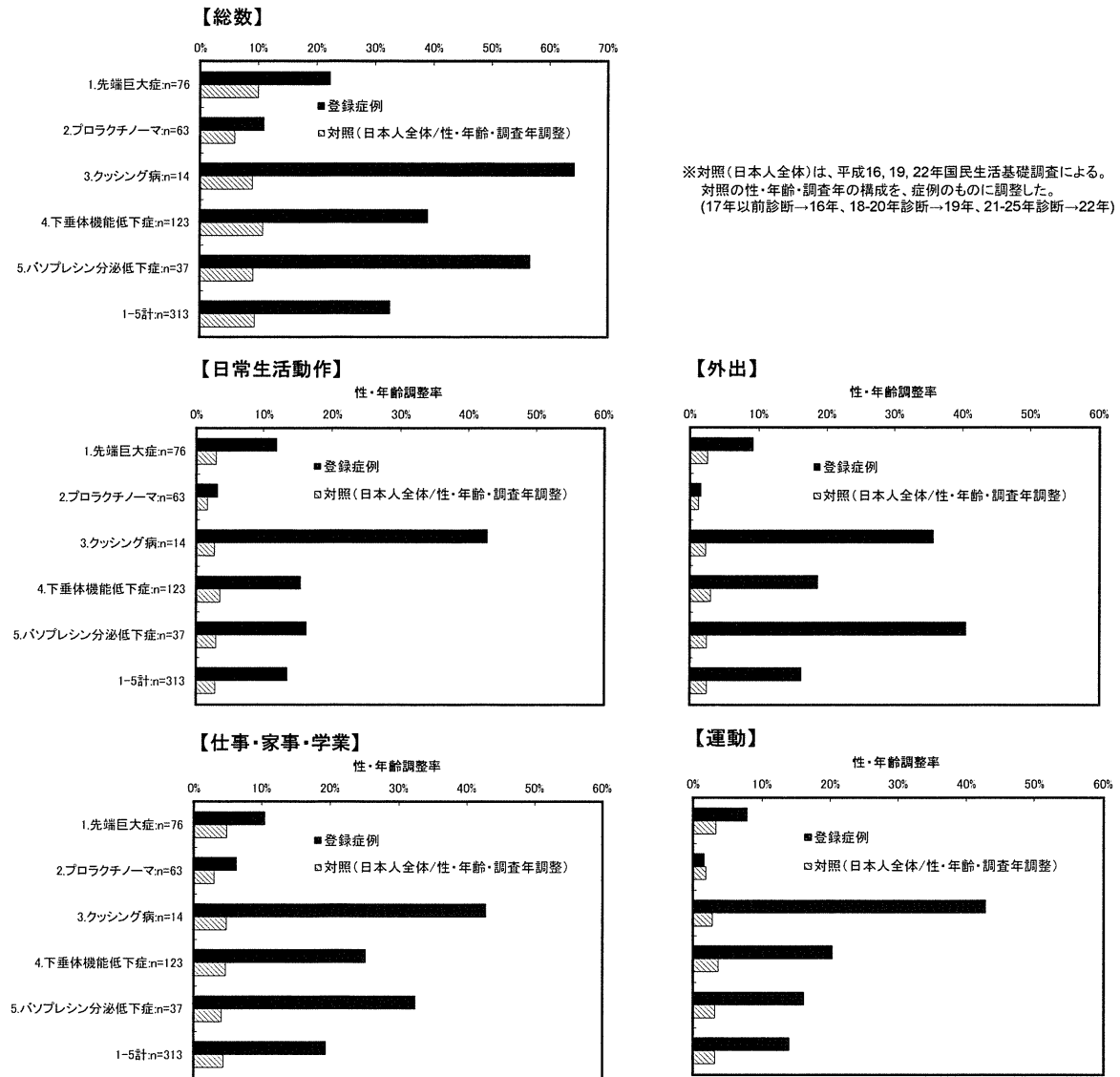


図5. 主観的健康観の経年的変化(5疾患計)

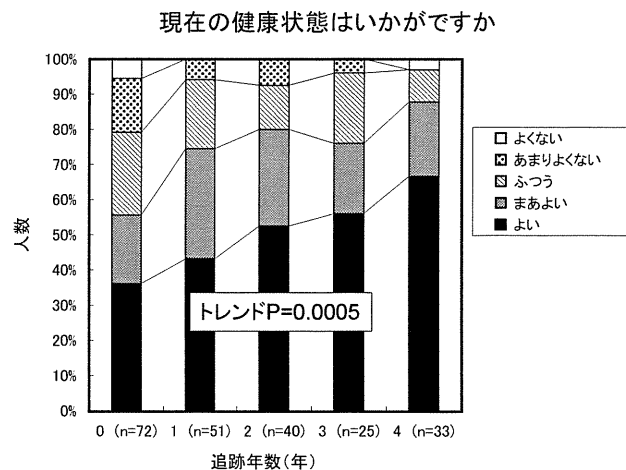


図6. 健康上の理由で日常生活に影響のある者の割合の経年的変化(5疾患計)

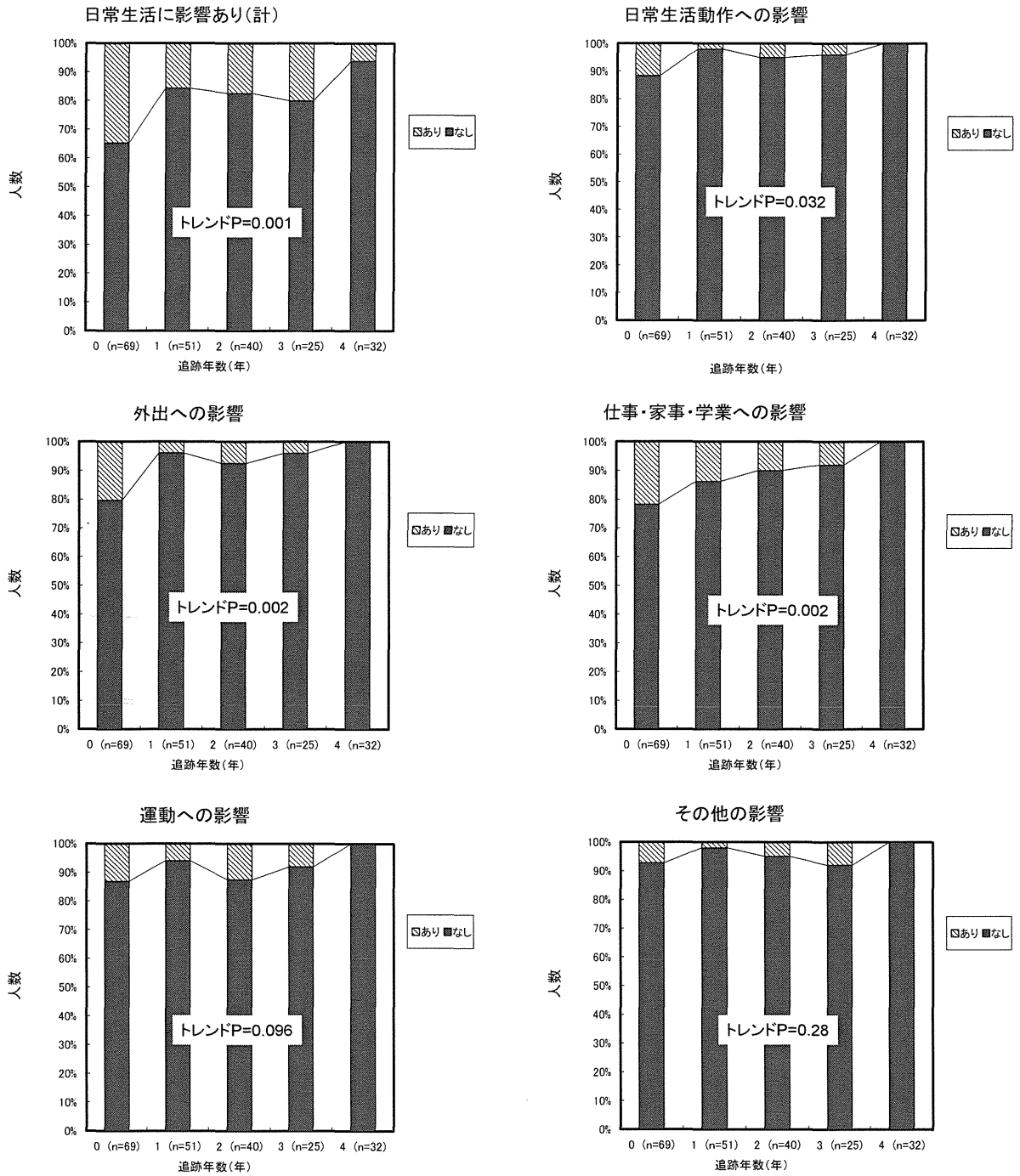
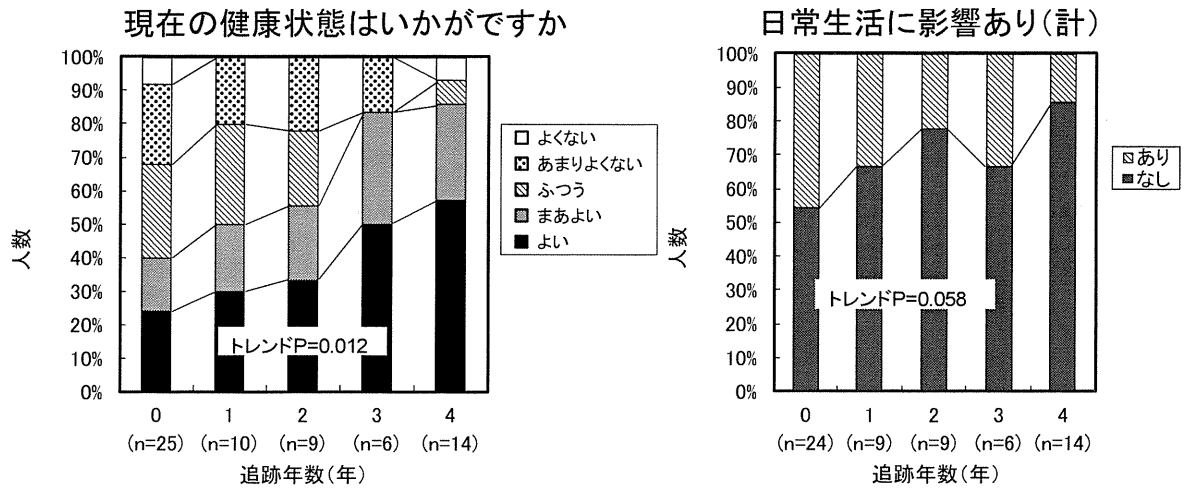
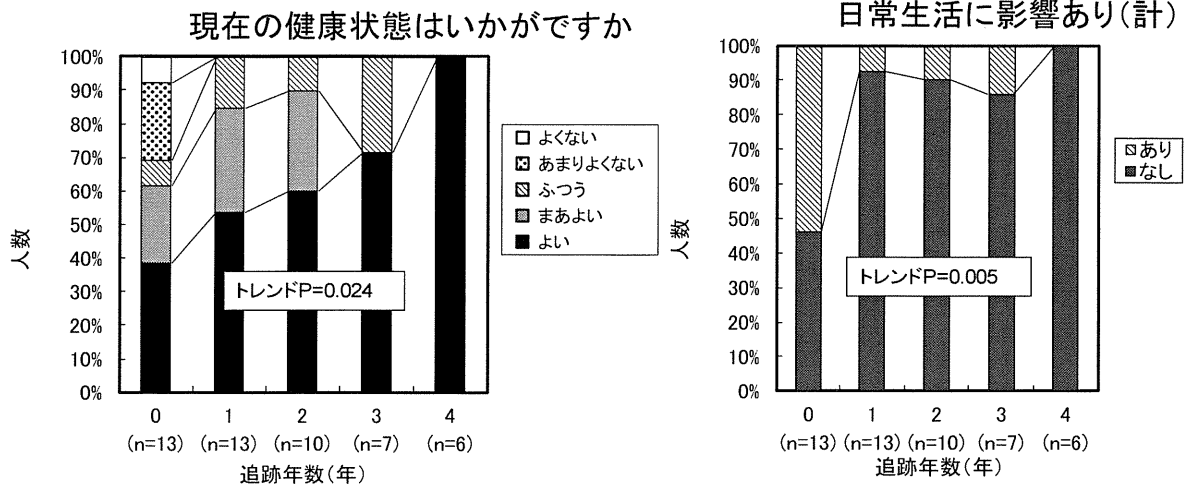


図7. 主観的健康観と日常生活への影響の経年変化

下垂体機能低下症



バソプレシン分泌低下症



先端巨大症患者の世代別特性に関する研究

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糖尿病・内分泌内科学
	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：先端巨大症の病態に影響を与える一つの因子である「年齢」に着目し、世代別の病態の特性について検討を行った。当院にて手術を行った初発の先端巨大症患者を対象とし、49歳までのY群と50歳以上のO群に分類し、腫瘍サイズ、Knosp grade、手術前後のGH、IGF-1値、IGF-1 SDスコア、そして、術後の寛解率、病理所見を比較、検討した。その結果、Y群は術前の腫瘍サイズが有意に大きく、術前のGH値やIGF-1値が高値であり、術後の寛解率が低値であった。このような世代別の特徴に影響する要因として、年齢に伴う生理的なGH底値の低下、サイトケラチン染色で分類される電顕的特徴の相違などが考えられる。その他にもAIP遺伝子変異など、分子病理学的な特性の関与も疑われる。これらの結果はGH産生腺腫の性質が世代によって異なる可能性を示しており、治療戦略を考えるうえで年齢は一つの重要な因子であると思われた。

A. 研究目的

近年、先端巨大症の寛解基準は厳格化し、75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)における成長ホルモン(GH)底値は0.4ng/ml未満とすることが一般的である¹⁾。しかし、GHやIGF-1は年齢、体格、栄養状態などに左右されることから、すべての患者に画一的な寛解基準を適応すべきかどうか未だ結論を得ない。実際、当施設における先端巨大症の寛解率を年代別に評価すると、図1、2に示すように若年者において寛解率の低さが顕著であった。今回、先端巨大症の病態に影響を与える一つの因子である「年齢」に着目し、世代別の病態の特性について検討を行った。

B. 研究方法

【対象】当施設にて手術を施行した初発の先端巨大症患者59例を対象とした。本研究は鹿児島大学医学部・歯学部附属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】59例を49歳までのY群24例(男性10例、女性14例)と、50歳以上のO群35例

(男性13例、女性22例)に分類し、腫瘍サイズ、Knosp grade、手術前後のGH、IGF-1値、IGF-1 SDスコア(IGF-1 SDS)、そして、術後の寛解率、病理所見を比較、検討した。Y群の年齢は18-49歳(平均±SD、以下同:33.0±8.08歳)、O群の年齢は50-75歳(60.46±7.43歳)であった。寛解基準はOGTTによるGH底値が1.0ng/ml未満かつIGF-1値が年齢・性別基準範囲内とした。

C. 研究結果

結果を表1に示す。Y群は術前の腫瘍サイズが有意に大きく(23.13±10.13 vs 15.77±6.04mm, p<0.01)、Knosp gradeはY群でgrade3、4の側方進展型の割合が高かった(Grade 0,1,2/3,4: 10/24 vs 4/35, p<0.01)。Y群は術前のGH値(33.53±39.67 vs 16.04±14.64 ng/ml, p=0.02) やIGF-1値(809.7±325.9 vs 541.5±164.4ng/ml, p<0.01)が高値であったがSDスコアに換算すると両群で差はなかった(7.79±3.32 vs 6.52±1.77, ns)。術後の寛解率はY群で54.2%(13/24)、O群は97.1%(34/35)であった。術後のIGF-1値はO群が有意に低く(279.1±111.0 vs 156.4±39.7 ng/ml, p<0.01)、IGF-1 SDSもO群が有意に低下していた(1.71±1.73 vs 0.77±1.03, p=0.01)。

57例において、得られた標本をサイトケラチン染色で、dot pattern (DP)/perinuclear pattern (PP)/mixed pattern (MP)に分類した。Y群(36.4%/45.5%/18.1%)、O群(20.6%/55.9%/23.5%)であり、Y群にdot patternが多かった。

次に、dot patternを示した15例(DP)と、それ以外の42例(non-DP)をそれぞれ年齢によってY群とO群に分類した。Non-DPを示した42例において、術前のGH値、IGF-1

値、IGF-1SDSはY群が高値であり、術前の腫瘍サイズもY群が有意に大きかった(表2)。DPの15例でも術前のGH値はY群が有意に高値であった(表3)。

D. 考察

GH、IGF-1は思春期に分泌のピークを迎え、その後加齢と共に低下することは既知の事実である。IGF-1はすでに年齢、性別基準値が設定され²⁾、検査値は標準偏差を用いて評価されることが一般的である。しかしながら、GHにおいてそのような基準値の設定は未だなされていない。Colaoらは231例の健常人に対してOGTTを施行し、GHの底値は女性が高く、年齢やBMI、腹囲に反比例したと報告している³⁾。しかし、寛解基準に用いられるGH底値はすべての患者に一元的に適用されるため、年齢に伴う生理的なGH底値の低下が高齢者の寛解率を引き上げている可能性がある。なお、BMIも寛解率に影響を与える因子であるが、今回、Y群とO群との間にBMIの差は認めなかった(24.8±4.4 vs 24.5±3.6, ns)。

Vierhapperらは健常者にOGTTを施行して得られた結果から、年齢とBMIにマッチした基準値を導き出し、寛解率を求める試みを報告している⁴⁾。本来、より正確に寛解、非寛解を判断するためには、OGTTによるGH底値にも、年齢、性別、BMIを考慮した基準値を導入すべきであるが、少なくとも本邦において有効なデータはない。治療効果判定の際には、若年者ではfalse negativeに、高齢者ではfalse-positiveに評価されている症例が含まれる可能性を考慮すべきである。

年齢、性による影響を排除したIGF-1 SDSも術後、高齢者のほうが低値であった。術前のIGF-1 SDSには有意差がないことを考える

と、術後のIGF-1 SDSは、手術による治療効果を反映していると考えられる。腫瘍サイズや側方進展度は手術成績を左右する要因であるが⁵⁾、これらはいずれも若年者の方が大きく、若年者に摘出困難な腫瘍が多いことが示唆される。

先端巨大症は電顕的に *sparsely granulated somatotroph adenoma (SpG)* と *densely granulated somatotroph adenoma (DG)* に分類され、SpGは *fibrous body* と呼ばれるサイトケラチンの球状凝集構造が観察されることを特徴とする。この電顕所見を反映して、サイトケラチン染色では、SpGはドット状、DGは核を取り囲む分布を示す。我々は、サイトケラチン染色でDPを示すものは、腫瘍サイズが大きく、オクトレオチドに対する反応が不良であるなどの特徴があることを報告した⁶⁾。また森らもDPは若年者に多く、腫瘍が浸潤性であったと報告している⁷⁾。今回の結果でも、若年者においてわずかにDPの頻度が高く、腺腫の電顕的特徴が臨床像に影響を及ぼしている可能性が示唆された。しかしながら、DP、non-DPそれぞれの群で年齢による分類を行うと、ここでも腫瘍サイズや術前のGH値の相違が明らかであった。また、腫瘍の増殖能を示すMib-1 indexはY群とO群の2群間において差がなかった。以上のことより、年齢による臨床像の相違には、組織学的な特徴以外の要素も影響を及ぼしている可能性があると考えられた。

家族性下垂体腺腫の原因遺伝子として知られるAryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) 遺伝子はがん抑制因子として作用する。家族性GH産生腺腫患者の約半数の家系でAIP遺伝子の胚細胞変異が報告されているが、AIP遺伝子変異を持つ下垂体腺腫は、変異の無い腺腫とは違った臨床像を示すこと

が多い⁸⁾。AIP遺伝子変異陽性の先端巨大症患者はGH値が高く、浸潤性で腫瘍サイズが大きく、ソマトスタチンへの反応が不良である。また、AIP遺伝子変異のある下垂体腺腫は相対的に若年の男性に多く、臨床症状が青少年期に出現する頻度が高い。それほど高い頻度ではないが、孤発性下垂体腺腫でもAIP遺伝子変異が報告されており、とくに若年ほど変異陽性率が高いとされている⁹⁾。若年の先端巨大症患者において、腫瘍サイズが大きく、GHが高値であることの要因の一つに、このAIP遺伝子変異の関与も推測される。

また、先端巨大症の約半数に認めるGsp変異もホルモン分泌動態、臨床像に影響を与えることが明らかとなっており⁶⁾、今後、さらに分子病理学的な検討が必要と考えている。

E. 結論

若年者と高齢者との間には、術前の腫瘍サイズ、GH値、術後の寛解率などで大きな違いがある。GH産生腺腫の性質が世代によって異なる可能性を示しており、治療戦略を考えるうえで年齢は一つの重要な因子であると思われた。しかし、そのメカニズムは組織学的に解明できない点も多く、今後、さらに分子病理学的な検討も望まれる。

参考文献

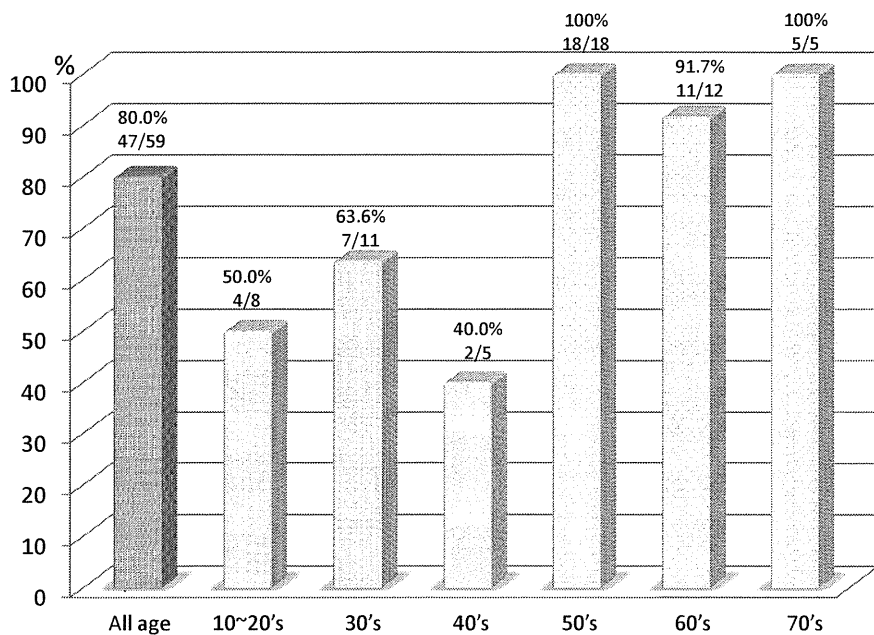
- 1) Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S: Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3141-8, 2010
- 2) Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi KI, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa

- R: Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. *Endocr J* 59: 771-80, 2012
- 3) Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Galdiero M, Pivonello C, Lombardi G, Savastano S: Growth hormone nadir during oral glucose load depends on waist circumference, gender and age: normative data in 231 healthy subjects. *Clin Endocrinol* 74: 234-40, 2011
- 4) Vierhapper H, Heinze G, Gessl A, Exner M, Bieglmayer C: Use of the oral glucose tolerance test to define remission in acromegaly. *Metabolism* 52: 181-5, 2003
- 5) Shin SS, Tormenti MJ, Paluzzi A, Rothfus WE, Chang YF, Zainah H, Fernandez-Miranda JC, Snyderman CH, Challinor SM, Gardner PA: Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission. *Pituitary* 16: 435-44, 2013
- 6) Bakhtiar Y, Hirano H, Arita K, Yunoue S, Fujio S, Tominaga A, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K, Yasufuku-Takano J, Takano K: Relationship between cytokeratin staining patterns and clinico-pathological features in somatotropinomas. *Eur J Endocrinol* 163: 531-9, 2010
- 7) Mori R, Inoshita N, Takahashi-Fujigasaki J, Joki T, Nishioka H, Abe T, Fujii T, Yamada S: Clinicopathological Features of Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas in 242 Acromegaly Patients: Classification according to Hormone Production and Cytokeratin Distribution. *ISRN Endocrinol*. doi: 10.1155/2013/723432, 2013
- 8) Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, Naves LA, Ebeling T, Karhu A, Raappana A, Cazabat L, De Menis E, Montañana CF, Raverot G, Weil RJ, Sane T, Maiter D, Neggers S, Yaneva M, Tabarin A, Verrua E, Eloranta E, Murat A, Vierimaa O, Salmela PI, Emy P, Toledo RA, Sabaté MI, Villa C, Popelier M, Salvatori R, Jennings J, Longás AF, Labarta Aizpún JI, Georgitsi M, Paschke R, Ronchi C, Valimaki M, Saloranta C, De Herder W, Cozzi R, Guitelman M, Magri F, Lagonigro MS, Halaby G, Corman V, Hagelstein MT, Vanbellinghen JF, Barra GB, Gimenez-Roqueplo AP, Cameron FJ, Borson-Chazot F, Holdaway I, Toledo SP, Stalla GK, Spada A, Zacharieva S, Bertherat J, Brue T, Bours V, Chanson P, Aaltonen LA, Beckers A: Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germline AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: E373-83, 2010
- 9) Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, Young J, Guiochon-Mantel A, Chanson P: Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E663-70, 2012

F. 健康危険情報

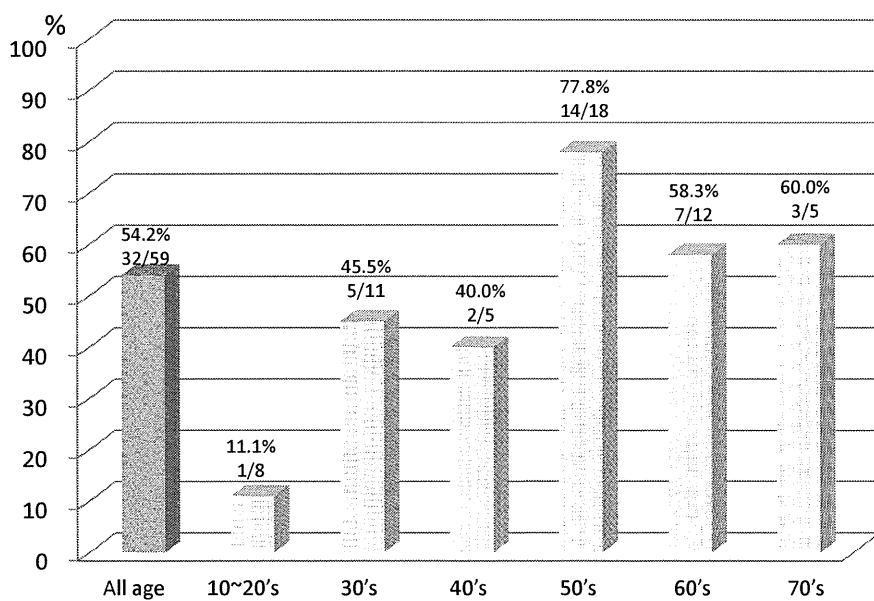
該当なし

図1. 各年代ごとの術後寛解率 (Cortina consensus criteria)



Criteria: nadir GH during OGTT <1.0ng/ml and a normal IGF-1 level

図2. 各年代ごとの術後寛解率 (Current criteria)



Criteria: nadir GH during OGTT <0.4ng/ml and a normal IGF-1 level