

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 331 号	学位申請者	有村 洋
審査委員	主査	乾 明夫	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	大石 充	副査 中川 昌之
	副査	橋口 照人	副査 時村 洋

主査および副査の5名は、平成28年6月28日、学位申請者有村 洋君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 今回の疾患群18名において低ナトリウム血症の傾向を呈する患者はいたか。

(回答) 高齢者において電解質異常を伴う傾向があった。

質問2) 副腎皮質機能低下症の低ナトリウム血症は、どのような症状で診断されるか。

(回答) 高齢者などでは低ナトリウム血症による意識障害で気づかれる場合もあるが、若年者においては検診等で無自覚の低ナトリウム血症として気づかれる傾向にあった。

質問3) コルチゾール値が低下した場合に growth hormone secretagogue (GHS) はどのようになるのか。

(回答) 内因性のGHSであるグレリンの中枢性副腎皮質機能低下症における動態を評価した報告はない。ただ低血糖刺激ではカウンターホルモンとして上昇することは知られており副腎不全による低血糖においても、グレリンが上昇している可能性が考えられる。

質問4) IgG4 関連下垂体炎ではどのような症状で気づかれるのか。

(回答) IgG4 関連下垂体炎も他の下垂体炎と同様にホルモン機能不全の症状で気づかれることが多く、ホルモン障害の頻度の順としては ACTH>甲状腺刺激ホルモン (TSH) >性腺刺激ホルモン (GnRH) >成長ホルモン (GH) >バソプレッシン (AVP) >乳汁分泌ホルモン (PRL) であり最初に副腎皮質機能低下症を呈する事が多い。我々の症例においては、汎下垂体機能低下症で多尿を主訴に来院された。

質問5) 加齢の影響を受ける内分泌システムは何か。

(回答) GH や GnRH などは加齢の影響を受ける。

質問6) 対照群、視床下部障害群、下垂体障害群で患者背景に特徴があるのか。

(回答) 疾患群間の違いはないが、疾患群は対照群と比較し高齢でありかつ痩せている傾向があった。

質問7) インスリン低血糖負荷試験 (ITT) ではどのようにしてインスリン投与量を決めたか。

(回答) 視床下部下垂体障害が強く疑われる症例に対してはレギュラーインスリンを0.05単位/kgで、それ以外の症例に対してはレギュラーインスリンを0.1単位/kgで投与した。ただ、肥満症例などのインスリン抵抗性が疑われる症例に関してはレギュラーインスリンを0.2単位/kgまで増量した。

質問8) ITTでの血糖の下がり具合でACTH、コルチゾールの反応性に変化が出るのか。

(回答) ITTでのACTH、コルチゾールの反応性に関しては、低血糖持続時間でなく、血糖底値がコルチゾールの分泌に影響すると報告されている。

質問9) ステロイド補充中であれば、ACTH、コルチゾールの反応性に影響を及ぼすと考えられるが、どのようにして影響を及ぼさないようにしたのか。

(回答) ステロイド補充中の症例は、すべて生理量のヒドロコルチゾンで補充していたので薬理的な影響は少ないと考えられた。また、この薬剤の生物学的半減期は8~12時間であり、前日の夜から休薬することで翌日の負荷試験には影響が少ないと考えられた。

質問 1 0) 対照群に副腎不全症状はあったのか。

(回答) 対照群は、他のホルモン疾患や術後の視床下部下垂体機能評価目的の症例、ホルモン基礎値低値による機能評価目的の症例であったため、副腎皮質機能低下症の症状はみられていなかった。

質問 1 1) 単独で CRH 分泌を直接刺激する薬剤はあるか。

(回答) 現時点では存在しない。

質問 1 2) GHRP-2 負荷試験での中枢性副腎皮質機能低下症の診断のためには、本試験が最終診断であることを考慮すると特異度を 100%にしたほうが良いと思われる。その場合にはコルチゾールのカットオフ値はいくらになるか。

(回答) コルチゾール値 13.3  $\mu\text{g}/\text{dL}$  で感度 86.2%、特異度 100%である。

質問 1 3) CRH 負荷試験と GHRP-2 負荷試験とで反応が解離した症例があるが、臨床的な違いはあるか。

(回答) 症例数が少なく、臨床的な特徴は明確でない。今後の検討課題である。

質問 1 4) 中枢性副腎皮質機能低下症の定義はなにか。またどのような症例を疑うか。

(回答) 副腎皮質機能低下症のうち、副腎皮質からのコルチゾール分泌能に問題がない場合を中枢性副腎皮質機能低下症と定義する。副腎不全症状があり、血中のコルチゾールが低値で、ACTH が正常から低値の場合に疑う。

質問 1 5) 47 名のうち中枢性副腎皮質機能低下症の症例はどの症例か。

(回答) 18 名を中枢性副腎皮質機能低下症と診断し、そのうち 12 名が視床下部障害群、6 名が下垂体障害群であった。

質問 1 6) ステロイド内服をしている症例と、していない症例の違いはなにか。

(回答) 中枢性副腎皮質機能低下症のステロイド補充のない症例は、初回診断の症例である。補充中の症例で負荷試験をしている理由は、ステロイド補充中止の可否の評価や他のホルモン検査が必要な場合である。

質問 1 7) 「GHRP-2 負荷試験は、安価である」について具体的数値はどうか。

(回答) ヒト CRH 静注用 100  $\mu\text{g}$ 「タナベ」は薬価が 19,631 円/瓶、注射用 GHRP-2 科研 100 は薬価が 8,392 円/瓶である。採血に関しては、回数と項目は変わらないので 2 つの試験間には差はない。以上より試薬代として 11,239 円の違いがある。

質問 1 8) GHRP-2 負荷試験は臨床的に今後どのように使用していくのか。

(回答) 中枢性副腎皮質機能低下症の診断で確立された検査方法は ITT である。しかし、ITT の副作用である血栓症、塞栓症を生じる危険性の高い症例では中枢性副腎皮質機能低下症の診断のために ITT が行えないので GHRP-2 負荷試験を使用していく。

質問 1 9) GHRP-2 負荷試験で 100 $\mu\text{g}$  を用いた理由は何か。

(回答) GHRP-2 負荷試験は、成人成長ホルモン分泌不全症 (GHD) の診断に用いることが可能であり、中枢性副腎皮質機能低下症の診断と同時に GHD の評価を行うために GHD 診断時の使用量と同量にした。

質問 2 0) GHRP-2 が視床下部を刺激することはないのか。

(回答) 視床下部を刺激して GH 分泌を生じることが報告されている。

質問 2 1) GHS が自律神経を介して視床下部下垂体副腎皮質系を刺激する経路はあるのか。

(回答) 現在のところ GHS の自律神経、迷走神経を介した視床下部刺激は報告されておらず不明である。

質問 2 2) 高齢者などで視床下部性副腎皮質機能低下症の診断のため、低血糖刺激を軽くすることや他の検査で代用して評価していくことは可能か。

(回答) ITT 以外の視床下部刺激を行うための検査方法は確立されていない。低血糖刺激による十分なストレス負荷を加えることはより正確な診断に結びつく。そのため血糖底値を上げることは、診断が不正確になる可能性がある。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。