

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 462 号	学位申請者	米永 理法
審査委員	主査	西尾 善彦	学位
	副査	乾 明夫	副査
	副査	大石 充	副査
			博士 (医学)
			橋口 照人
			中条 哲浩

主査および副査の5名は、平成30年2月14日、学位申請者・米永理法君に面接し、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) 治癒・寛解症例を対象としているが、手術中の腫瘍が全摘出できたことの判断はどのようにしているのか。

(回答) 治癒・寛解するためには腫瘍を全摘出することが必要である。手術中に正常下垂体と腫瘍の境界を確認し、下垂体機能を温存しながら腫瘍被膜ごと腫瘍を全て摘出するようにしている。

質問2) 術後3ヶ月よりも前に、ホルモン値の検査(負荷試験など)はしているか。

(回答) 術後1週間の入院中に、初回の負荷試験をしている。次の負荷試験を術後3ヶ月目に行っている。

質問3) ホルモン負荷試験について、術後1週間目の値と3ヶ月目の値はリンクしているか。

(回答) 術後1週間目よりも3ヶ月目のほうがGH底値は低下する傾向にある。そのため術後1週間目にGHが十分に下がっていても、直ちに追加治療を行うことは控えている。

質問4) OGTTのnadir GH値は術後どのような経過をたどるか。

(回答) 術直後より低下し、その後時間をかけてさらにゆっくりと低下していく。1年程度の経過で下がっていく症例もあるが、数年かけて低下する症例もあり、寛解の判断をいつ行うべきかは今後の検討課題である。

質問5) 治癒基準に臨床症状の改善とあるが、心疾患がある症例は心機能が改善するのか。

(回答) 合併症のひとつに心疾患はあるが、治癒したかどうかを判断する項目ではない。心疾患に関しては弁膜症や心不全、不整脈があるが、生化学的に寛解した後も、心機能は改善しない例が多く、心疾患を合併した場合、早期の治療介入が望ましいというのが現在のコンセンサスである。

質問6) OGTTは糖尿病薬 on/offのどちらの条件でしているか。また薬物の影響は受けるのか。

(回答) OGTTを施行するうえで、糖尿病薬の影響は考慮していない。今後の検討課題とする。

質問7) group A, group Bの比較で病理組織像に違いはないのか。

(回答) GH産生下垂体腺腫は病理学的にdensely granulated somatotroph adenomaとsparsely granulated somatotroph adenomaに分けられる。両組織は薬物療法への反応性が異なるなどの報告はあるが、今回の検討項目に関してはgroup間での違いは認められなかった。

質問8) 皮下脂肪の量に関して差はなかったか。

(回答) BMIは評価したが、体組成は全例では測定してはいないため、検討していない。術前と術後の体組成の変化を調べていくことなど、今後の課題である。

質問9) どうして基準が年々厳しくなってきたのか。

(回答) GHの標準品にrecombinantを用いたキットの普及により、より信頼性の高いGH測定が可能となった。その中で健常人では、GH底値が0.3 ng/ml未満に抑制されることが分かってきた。そのため、2010年から新基準が用いられることになった。

質問10) 血圧の評価に関して、内服の有無は考慮したか。

(回答) 術前後に内服を変更している症例などもあり、今回は内服の有無、種類については考慮しなかった。しかし過去の報告からも先端巨大症で術後に治癒基準を満たすことで血圧が低下するという事は既知の事実であり、予想していた結果である。

質問11) 糖尿病の合併症はどれくらいか。

(回答) 報告により様々であるが、約30%である。私々の検討も14/48(29.2%)とこれまでの報告と同様の頻度であった。

質問12) 先端巨大症の耐糖能異常について、その作用機序は何か。

(回答) 慢性的な GH 過剰により肝臓において、糖利用の低下、糖新生の亢進と、骨格筋において糖の取り込み阻害が起こる。また GH 自体にもインスリン抵抗性を誘導する作用があり、結果的に耐糖能異常を引き起こす。

質問 1 3) 文献 33 の結論は何か。先端巨大症で Flow-mediated dilatation (FMD) や peripheral artery tonometry (PAT) を用いた血管内皮機能の評価を行っているか。

(回答) 文献 33 では血管内皮機能の評価として PAT は FMD の代用にはなりえないと結論している。今回の検討では先端巨大症の血管内皮機能の評価として FMD や PAT を用いた評価は行っていない。先端巨大症を治療することで脂質異常が改善した後の血管内皮機能などの変化については今後の検討課題である。

質問 1 4) 高齢者と若年者で分けた場合に差はあるのか。

(回答) 高齢者と若年者で特に差は認めなかった。対象患者の年齢は幅広いため、今後年齢を区切って評価することは、必要かもしれない。

質問 1 5) 高齢者では寛解基準を少し緩めたりすることはあるか。

(回答) 現時点で年齢によって治癒基準を変更することはない。しかし高齢者では、術後経過中に徐々に GH、IGF-1 が上昇し治癒基準を超えても、臨床症状がなければ、治療薬の増量、変更、追加などせずに経過観察としている。

質問 1 6) 骨格筋の萎縮、骨格筋量についての検討はしたか。

(回答) 今回の検討では BMI のみ評価であり、体組成については検討していない。最近では術前・術後に体組成の測定を行っているので症例が蓄積した後に検討したい。

質問 1 7) 治癒、寛解することで GH が低下し、低血糖を起こしたりすることはあるか。

(回答) GH が正常化することで糖尿病は改善する。そのため、漫然と術前と同様の薬物療法を行っている術後、低血糖となることがある。

質問 1 8) OGTT > 1 ng/ml の症例の追加治療としては何があるか。

(回答) 第一は薬物治療であり、最近では単剤ではなく、コントロールの困難な患者においては、作用機序の違う薬剤を複数併用している。薬物療法を行っても、どうしてもコントロールが困難な症例は放射線治療や再手術を行うが、放射線治療は効果発現 (GH、IGF-1 低下) まで数年かかり、また下垂体機能低下症や、頭蓋内主幹動脈狭窄などの合併症もある。再手術は正常下垂体と腫瘍の境界が分からないことが多く見られ、術後の下垂体機能低下症を高頻度で認める。そのため放射線治療、再手術の判断はより慎重にならなければならない。

質問 1 9) 薬物治療をせずとも、GH、IGF-1 が低下していく症例はあるか。

(回答) 薬物治療をせずとも、術後自然経過で低下していく症例がある。そのため、術後寛解の評価は術後 3 ヶ月では早いかもしれない。どのタイミングで行うかについては今後の検討課題である。

質問 2 0) 当院では OGTT における GH 底値が 0.4 ng/ml から 1.0 ng/ml の間の症例はどうしているか。

(回答) 臨床症状を見ながら、慎重に経過観察を行っている。

質問 2 1) そのような症例に関して、今後上昇するか低下するか予測する手段はあるか。

(回答) 現時点では予測する方法はない。旧基準のみを満たす症例が追加治療せずに経過観察した場合にどのような経過をたどるか (再発率、合併症、予後など) は今後の検討課題である。

質問 2 2) ホルモンの値は基本的に不安定で信頼性に乏しいことが多いが GH の数値は世界的に標準化されているか?

(回答) GH の標準品に recombinant を用いた試薬での測定に統一されてからは世界的に標準化され、測定値は安定している。

質問 2 3) 術後のフォローは IGF-1 をモニターしているが、GH を測定する意義はどこにあるのか。

(回答) GH は日内変動もあり不安定なため、治療後の経過をみるためには IGF-1 で評価するのが一般的である。しかし IGF-1 は、病状と関係なく一過性に上昇したり、GH と IGF-1 の値が乖離する症例も約 20% で認められる。また健康人でも数% で IGF-1 が上昇することもある。スクリーニングでは OGTT での GH 上昇が最も感度が良い。そのため基本的に術後は IGF-1 でフォローしながらも、再発が疑われたときは OGTT を施行する方針である。

質問 2 4) 本研究において GH の抑制は OGTT で評価し、糖代謝は HOMA-IR で評価している。HOMA-IR 以外で糖代謝の評価を行ったか。

(回答) 糖代謝の指標について insulinogenic index において、2 群間とも術後変化で有意差は見られなかった。

以上の質疑の結果から、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。