

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第244号		学位申請者	藤尾 信吾
審査委員	主査	西尾 善彦	学位	博士 (医学)
	副査	乾 明夫	副査	堂地 勉
	副査	夏越 祥次	副査	橋口 照人
<p>主査および副査の5名は、平成25年3月27日、学位申請者 藤尾信吾君に面接し、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。</p> <p><b>質問1)</b> 成長ホルモン分泌不全症 (GHD)ではなぜ内臓脂肪のみが蓄積するのか。</p> <p>(回答) 11βHSDI の分布が多い内臓脂肪は、成長ホルモン (GH)が低下すると代謝が低下するため、GHD では皮下脂肪より内臓脂肪の方が蓄積しやすいと言われている。</p> <p><b>質問2)</b> 治療後の GH 値が低いほど生存率が高くなるというデータがあったが、GH が低ければ低いほど生存率は高くなるのか。</p> <p>(回答) 現在、先端巨大症の寛解基準をさらに厳格化する動きもあるが、GH が低いほど生存率が高くなるのか、まだデータはない。むしろ、GH を下げすぎると本研究の対象患者でも認められたように逆に GHD となることから、更なる検討が必要な課題である。</p> <p><b>質問3)</b> 先端巨大症治療後に重症型 GHD (sGHD)となった患者での月経の回復はどうか。</p> <p>(回答) 対象群の中で、症候性のホルモン分泌不全症の症例がなく詳細は不明であるが、もともとの月経状態が術後変化した症例は認めていない。</p> <p><b>質問4)</b> Body mass index (BMI)値と GH 頂値との相関はあるのか。</p> <p>(回答) BMI 値と GH 頂値との相関は解析していないが、sGHD 群、non-sGHD 群での比較では、BMI 値に差はなかった。</p> <p><b>質問5)</b> 先端巨大症術後に寛解に至った群と、寛解に至らなかった群の間で生命予後に差があるのか。</p> <p>(回答) 今回の対象以外の患者も含めて、生命予後を調査した経験があるが、術後寛解に至らなかった群のほうが生命予後が短いという結果が得られている。</p> <p><b>質問6)</b> 生命予後を考えると、術後寛解せず GH 高値が続くよりはむしろ GHD の方が良いという考えはどうか。</p> <p>(回答) 先端巨大症の治療後に、GHD に至った症例の生命予後は、まだ明らかとなっていないために不明である。</p> <p><b>質問7)</b> GHD であれば GH 補充療法ができるわけであるが、手術を行う際に、GHD を考慮した上で摘出を優先するという考えはあるのか。</p> <p>(回答) 下垂体への侵襲が強いと、GH だけでなく他の下垂体機能も障害される可能性が高く、患者の Quality of life (QOL)を大きく損なってしまうため、過度な摘出が望ましいとは考えていない。</p> <p><b>質問8)</b> 術前の画像から、術後の GH 分泌能の状態をある程度予想できるのか。</p> <p>(回答) 最近の 3TMRI などを用いると腫瘍の形態や下垂体の局在などが良く描出されるため、術後の下垂体機能をある程度予想することは可能だと思われる。</p> <p><b>質問9)</b> なぜコントロール群として非機能性下垂体腺腫を選んだのか。</p> <p>(回答) これまでの経験から、GHD の発生には術前の腫瘍サイズが影響を及ぼすという印象があり、比較的サイズ</p>				

が大きく、また症例も多い非機能性下垂体腺腫をコントロール群とした。

質問 1 0) IGF-binding protein の測定は行ったのか。

(回答) IGF-binding protein の測定は行っていない。

質問 1 1) GH の基礎値は複数回測定した平均値なのか。

(回答) 今回の基礎値は負荷試験を行った際の前値であるので、1 回の測定の結果である。

質問 1 2) GH の episodic な変化も測定しているのか。

(回答) 今回は episodic な変化は測定していない。

質問 1 3) 先端巨大症術後の GHD の予後はどうか。補充療法の有効性はどうか。

(回答) 他の間脳下垂体疾患が原因で引き起こされる GHD と違い、先端巨大症術後の GHD 患者はさほど臨床症状の出現がなく、まだ GH 補充は行っていない。今後症例を蓄積し、補充療法と予後との関連等も検討していく。

質問 1 4) sGHD 群と non-sGHD 群の比較で筋肉量に違いがあるのか。

(回答) 現在、インピーダンス法で体組成検査を行っている。データの解析を行い、今後検討していきたい。

質問 1 5) QOL と GH 以外のホルモン分泌能との関係はあるのか。

(回答) 対象群における他のホルモン分泌能は臨床的にはほぼ正常であり、QOL への影響はないと思われる。

質問 1 6) 先端巨大症患者には心血管障害が多いが、これは、GH が高い状態が放置されている時間が長いということであるのか。

(回答) 患者や同居している家族が顔貌の変化に気付くことは少ない。そのため糖尿病やその他の心血管イベントのリスク要因が進行してから発見されることが多いためと考えている。

質問 1 7) GHD により抑鬱状態となる機序は分かっているのか。

(回答) 様々な説が考えられているが、まだその機序は明らかではない。

質問 1 8) Insulin tolerance test (ITT) にて血糖が 50mg/dl 以下とならなかった症例を除外する理由はなにか。

(回答) ITT は低血糖の結果、視床下部より惹起されるホルモン分泌能を評価する試験である。そのため、血糖が 50mg/dl 以下でなければ、視床下部-下垂体系への十分な刺激とならず、有効な試験とならないためである。

質問 1 9) Table 1 で、sGHD 群と non-sGHD 群の比較で術後の IGF-1 値に有意差が出ていないのはなぜか。

(回答) 先端巨大症患者では ITT での GH 頂値と IGF-1 SD スコアに相関がないためであると思われる。

質問 2 0) 先端巨大症の術後は、ITT での GH 頂値と IGF-1 値の間に相違があるようだが、微量な腫瘍細胞が残存しているということが考えられるのか。

(回答) 腫瘍を被膜外に摘出した場合でも、病理では被膜外に腫瘍細胞を認めることもあり、微量の腫瘍細胞の残存はあると考えている。

質問 2 1) 非機能性下垂体腺腫患者において GHD の場合、GH 値はかなり低いのか。

回答) 非機能性下垂体腺腫において術後 GHD となった患者の GH 基礎値は低い。

質問 2 2) 腫瘍サイズが GHD の発生に影響しているということであるが、腫瘍サイズの大きい非機能性下垂体腺腫の場合には他の下垂体前葉ホルモンの分泌も障害されているのか。

(回答) 非機能性下垂体腺腫は GH だけでなく、その他の下垂体前葉ホルモンの障害率も高い。

質問 2 3) sGHD の定義を GH 頂値 1.8ng/ml 以下とする場合もあるが、GH 頂値が 1.8ng/ml 以下の症例は、GH 頂値 1.8-3.0ng/ml の症例と比較して、臨床的に何か差があるのか。

(回答) GH 頂値が 1.8ng/ml 以下の症例は 5 例あるが、GH 頂値 1.8-3.0ng/ml の症例と比較して臨床的に特に大きな差は得られていない。

質問 2 4) 放射線照射について言及しているが、今後の先端巨大症治療の方向性はどうか。

回答) 手術の後療法として定位放射線治療は普及しているが、照射後の下垂体機能障害や血管障害のリスクもある。そのため、薬物療法を second line とする治療法も重要であると考えている。

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、博士の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。