

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

(高見澤 哲也) 印

(学位論文のタイトル)

Central Hypothyroidism related to Pituitary Adenomas: Resistance to Central Hypothyroidism in patients with GH secreting pituitary adenoma.
(下垂体腺腫と中枢性甲状腺機能低下症：GH産生下垂体腺腫患者は中枢性甲状腺機能低下症に抵抗性を示す)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【背景】中枢性甲状腺機能低下症(CeH)は、視床下部下垂体の障害により甲状腺刺激ホルモン(TSH)の分泌及び生理活性が障害され、甲状腺ホルモン分泌が低下することにより発症する。CeHではTSH値が低下すると考えられているが、実際には低値から高値まで様々な状態を示すため、CeHの診断は時として困難である。CeHの約60%は下垂体腺腫により発症するが、CeHにおける詳細な甲状腺機能については少数例における検討が報告されているのみで、下垂体腺腫から分泌されるホルモンとの関係も含め不明な点が多い。また、GH産生下垂体腺腫(GHPA)患者は、健常人と比較して、甲状腺の大きさと甲状腺腫瘍が疾患活動性と罹病期間に関連することが報告されているが、産生されるGH/IGF-1の甲状腺機能への影響は不明である。そこで、本研究では非機能性下垂体腺腫(NFPA)患者における詳細な甲状腺状態を評価し、GHPAにおける血清GH/IGF-1レベルと甲状腺機能の関連について明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2007～2016年に群馬大学病院および虎ノ門病院を受診したNFPA139例とGHPA149例を対象に後ろ向き横断的観察研究を行なった。GHPAは、75gOGTT試験により、GH値が1 ng/mL未満に抑制されないことにより診断し、甲状腺ホルモン療法中、原発性甲状腺機能障害合併例は除外した。これらの症例における甲状腺ホルモン値、GH/IGF-1値、腫瘍径等の臨床データを比較した。

【結果】NFPA群では、139例中34例(24.5%)にCeHが合併していた。その中で、TSH値が低値を示したのは2例のみであり、1例は副腎皮質ホルモン補充療法中であり、1

例は腫瘍の免疫染色でGH、プロラクチン(PRL)、卵胞刺激ホルモン陽性であったため、NFPA群の全てのCeH患者においてTSH値は正常であった。一方、GHPA群ではCeHの割合が8.7%とNFPA群と比較して有意に低く、年齢、性別、腫瘍径で補正した多変量解析の結果、Odds比 0.29 (95%CI: 0.13 – 0.62, $p<0.01$)であり、GHPAはNFPAよりもCeHに抵抗性を示した。さらに、NFPA群と異なりGHPA群ではCeH合併例の46.2%にTSH値の低下がみられ、さらにCeHを合併しない症例においても、TSH低値が23.5%に認められた。実際、GHPA群ではNFPA群と比較してTSH値は有意に低下を示し、FT4値、FT3値は有意に高値を示した。この腫瘍間の差異を検討するため、GHPA群を腫瘍径10mm毎に層別化し、腫瘍径と甲状腺ホルモンを比較したところ、TSH及びFT4値は腫瘍径が1cm以上の腫瘍では低くなる傾向が認められたが、有意な差は認められなかった。両群において、TSH値はGH値及びIGF-1値と負の相関関係を認めた。FT4値はIGF-1値と弱い正の相関関係がみられたがGH値との有意な相関を認めず、一方、FT3値はGH値及びIGF-1値と正の相関関係を認めた。また、健常人におけるIGF-1値と年齢の負の相関関係は既知であるが、GHPAにおいてもこの相関関係が認められることが明らかとなった。

【考察】NFPA群では、CeHは24.5%の頻度で合併することが判明し、これは既報と矛盾せず、さらにCeH患者のTSH値は正常範囲に留まることが判明した。TRH欠損マウスにおいては、TRH不足状態がTSHの生理活性を低下させる可能性が示唆されており、下垂体腺腫による機械的圧迫は、トルコ鞍内圧上昇による門脈血流低下を惹起し、TRHの下垂体への輸送を阻害する可能性があり、この機序によりNFPA群におけるCeHではTSH値が正常範囲となる可能性が考えられた。一方、GHPA群におけるCeH合併率は約8%のみであった。下垂体腺腫にCeHが合併する頻度は、腫瘍径が大きくなるほど増加することが報告されているが、本研究では腫瘍サイズの増大に伴うTSH値、及び甲状腺ホルモン値の変化は弱く、本研究において、腫瘍径1cm以上の腫瘍のみを対象としても、GHPA群は、NFPA群と比較して有意にTSH値が低く、甲状腺ホルモン値が高かった。また、下垂体腺腫に伴うCeHは、ACTH産生、PRL産生下垂体腺腫の1cm未満の腫瘍でも合併することが報告されており、CeH合併率の違いは腫瘍径以外に産生されるホルモンの影響も考えられた。

また、NFPA、GHPA両群においてGH値、IGF-1値とTSH値は負の、甲状腺ホルモン値は正の相関関係を認め、特にIGF-1値とFT3値に強い相関関係がみられた。成長ホルモン分泌不全症では、GH補充療法を開始すると、短期間でreverse-T3(rT3)が低下しT3/T4比が上昇し、逆に、GHPAでは腺腫摘出術後にGH値が低下すると、TSH値が増加し、T3値及びT3/T4比が低下するという報告がされている。これらの結果から、GH

が短期的にT4からT3への転換を促進していることが示唆される。また、GHPAの25-70%に甲状腺腫大が合併し、IGF-1濃度と甲状腺サイズは正に相関していると報告されている。ラット甲状腺濾胞細胞由来のFRTL-5細胞においては、TSHとIGF-1が相乗的に細胞増殖を誘導し、またIGF-1はラット甲状腺上皮細胞由来のWRT細胞の増殖を誘導することが報告されていることから、GHPAでは長期的かつ過剰なGH、IGF-1により、甲状腺濾胞細胞の増殖が促進され、甲状腺ホルモン合成が増加している可能性が考えられた。

健常者において、年齢とIGF-1値の負の相関関係はよく知られているが、本検討ではGHPA群でも同様の相関関係が認められ、GHPAの病勢が高齢者において低下する可能性を示唆しているが、詳細なメカニズム解明にはさらなる検討が必要である。

【結論】NFPAにおけるCeHでは、TSH値は正常範囲を示す。GHPAにおいては、NFPAよりも甲状腺機能低下症の合併は少なく、GH/IGF-1による長期的な甲状腺刺激が原因である可能性が示唆された。さらに、健常人においてみられるIGF-1値と年齢の負の相関関係がGHPAにおいても認められることが明らかとなった。