Osaka University Knowledge Archive

Title	Reduced epinephrine reserve in response to insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary adenoma
Author(s)	森田, 真也
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49898
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【48】

氏　　　　　名	森　田　真　也（もり　た　しん　や）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学 位 記 番 号	第　２２７５７　号
学位授与年月日	平成21年３月24日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Reduced epinephrine reserve in response to insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary adenoma （下垂体腺腫症例におけるインスリン低血糖に対するエピネフリン反応性の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　下村伊一郎 （副査） 教　授　大薗　恵一　　教　授　楽木　宏実

論文内容の要旨

〔　目　　的　〕

健常人では低血糖状態において、カテコラミン・グルカゴン・コルチゾール・成長ホルモン（以下 GH ）などの拮抗ホルモンの分泌が刺激される。しかしインスリノーマや糖尿病患者の一部では低血糖時の交感神経刺激症状の欠落を認めることがあり、カテコラミン分泌低下に基づく異常であると考えられている。動物実験においては、満腹中枢としても知られている視床下部腹内側核が低血糖を感知し、拮抗ホルモン分泌を調節していることが明らかにされている。カテコラミン分泌に関しては、これまで視床下部サルコイドーシスや頭蓋咽頭腫の症例においてインスリン低血糖に対する反応の低下が報告されているが、下垂体腺腫症例でのインスリン低血糖に対するカテコラミンの反応性は不明である。本研究では下垂体腺腫症例の、インスリン低血糖に対するカテコラミン反応性について検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

対象は2003年12月から2007年1月の間に大阪大学 内分泌・代謝内科に入院した下垂体腺腫９０症例のうち、血糖値に影響を与えるACTH産生下垂体腺腫（ Cushing病 ）症例、GH産生下垂体腺腫（先端巨大症）症例を除外し、下垂体機能評価 及びインスリン低血糖試験時にカテコラミン血中濃度を測定しえた全23症例（男性7例 女性16例 平均年齢 55 ± 16歳 （ 20 - 76 ） 、非機能性腺腫18例 ・ プロラクチン産生腺腫5例 ）とした。

早朝空腹時 15分以上の安静臥床の後、インスリン低血糖試験としてレギュラーインスリン（ヒューマリンＲ）0.1Ｕ/体重（ｋｇ）の静脈内投与を行った。なお、インスリン負荷前・15分後・30分後・60分後・90分後・120分後に採血を施行し、血糖値・カテコラミン（エピネフリン・ノルエピネフリン）・ GH ・コルチゾールを測定した。さらに下垂体ホルモン（黄体形成ホルモン（ LH ）・ 卵胞刺激ホルモン（ FSH ）・ 甲状腺刺激ホルモン（ TSH ）の基礎値ならびに関連ホルモン値 （ エストラジオール・テストステロン・fＴ４ ）、一日尿中コルチゾール分泌量を測定し、続発性副腎皮質機能低下症・甲状腺機能低下症・成長ホルモン分泌不全症・性腺機能低下症の有無について判定を行った。また2.5-3L以上/24hの低浸透圧尿を認めるものを尿崩症と判定した。

インスリン低血糖試験において、エピネフリン反応は全症例で健常者に比し低下を認めたが、ノルエピネフリン反応の異常は明確ではなった。次に、インスリン低血糖時のエピネフリン頂値が400pg/ml以下の症例を重度分泌低下と定義し、各下垂体機能障害及び尿崩症の有無との関係を検討した。この結果、続発性副腎皮質機能低下症を有する症例では、有さない症例と比べエピネフリンの重度分泌低下を示す割合が有意に多かった。（χ^2検定 p= 0.036 ）。その他の続発性甲状腺機能低下症・成長ホルモン分泌不全症・性腺機能低下症・尿崩症の有無と、エピネフリン重度分泌低下を示す症例の割合には統計学的有意差を認めなかった。さらに、全症例の解析において、インスリン低血糖試験時のエピネフリン頂値とコルチゾール頂値の間には有意な相関関係が認められた（ R = 0.506　P = 0.014 ）。

〔　総　　括　〕

下垂体腺腫症例では、インスリン低血糖試験におけるエピネフリン分泌反応の低下が認められた。さらに続発性副腎皮質機能低下症を合併する症例においては、エピネフリン分泌反応の低下はより重度であることが判明した。このことは副腎髄質においてノルエピネフリンがエピネフリンへ転換されるために、副腎皮質より流入する高濃度のコルチゾールが必要とされることが影響している可能性が想定される。しかし、今回検討した全下垂体腺腫症例においてエピネフリン分泌反応の低下を認めていることから、下垂体腺腫症例においても視床下部腹内側核の低血糖に対する反応障害が存在する可能性が示唆された。

　本研究は、下垂体腺腫症例のインスリン低血糖時におけるカテコラミン反応について検討したものである。

　下垂体腺腫症例で、とりわけ続発性副腎皮質機能不全のある症例では、身体ストレス時にショックをきたすことが報告されているがその理由は十分には明らかではない。

　今回、下垂体腺腫症例においてインスリン低血糖時のエピネフリン分泌反応障害が存在することが明らかにされた。さらに続発性副腎皮質機能不全を伴う症例において、エピネフリン分泌反応障害がより重症であった。エピネフリンやコルチゾールは、健常人ではストレスに対応するためのホルモンでもあり、その低下はストレスに対する適応反応の低下状態であると考えられる。

　すなわち下垂体腺腫症例、また続発性副腎皮質機能不全を伴う症例では、ストレスに対する適応反応が低下している状態であることが明確にされ、今後の同様の症例に対する対応や、ストレス時のショックの予知に有用であることから学位に値するものと認める。