

岡山県医師会学術奨励賞 (平成18年) を受賞して

大塚 文男

(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学)



受賞テーマについて

この度、副腎外より発生した褐色細胞腫による、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の過剰分泌「異所性 ACTH 分泌」を来した稀な症例を経験し、著しい高血圧・糖尿病を来した病態について臨床内分泌学的・分子生物学的な検討を行い論文発表いたしました (Am. J. Hypertens. 18: 1364-1368, 2005)。この報告が臨床医学における研究業績として岡山県医師会学術奨励賞の受賞となりました。

このケースは10年来の高血圧歴をもつ55歳の日本人女性で、急速な経過で全身倦怠感・口渇・頭痛・発汗などの自覚症状の増悪と、満月様顔貌・筋肉の萎縮を呈し、高血圧・頰脈および高血糖 (>500mg/dl) と著明な低カリウム血症 (<2 mEq/l)

を認めました。内分泌検査ではカテコラミンの過剰分泌、下垂体 ACTH と副腎皮質ステロイド分泌の著明な増加を検出しました。とくに ACTH・コルチゾール分泌には正常な日内リズムを欠いており、デキサメサゾン抑制反応の消失、メチラポン・CRH テストでの ACTH 反応の欠如などから、臨床的に褐色細胞腫でありながらクッシング症候群を合併した特異的な病態であると考えられました。血漿中の ACTH 分子をゲル濾過法によって分子量別に分離し、2種の抗体を用いたラジオイムノメトリックアッセイ (IRMA) 法による解析を行ったところ、正常よりも大分子量の ACTH 分子の存在が証明され、蛋白プロセッシングの不良な ACTH 分子の存在が認められました。腹部 CT では左腎の下極に約 5 cm 大の腫瘍を認め、同部位には褐色細胞腫に特異的な MRI の T2 高信号と MIBG シンチの限局した高集積を認めました。両側副腎はびまん性の腫大を呈するも脳下垂体には異常所見を認めず、下垂体病変によるクッシング病の存在は否定されました。インスリンの大量投与に加えて副腎皮質酵素阻害薬 metyrapone と α 遮薬 doxazosin の併用により、高コルチゾール血症と高血圧を是正したのち腎下部の腫瘍の摘出を行いました。摘出腫瘍組織には、クロモグラニン・シナプトフィジン蛋白に加えて ACTH が強く

発現しており、ACTH 産生性傍神経節腫 paraganglioma の診断に至りました。さらに腫瘍組織の摘出後に腫瘍細胞を分離・初代培養して内分泌活性を経時的に測定したところ、腫瘍細胞からの ACTH とカテコラミン両者の過剰産生能が証明されました。術後は速やかに血中 ACTH・コルチゾールレベルが正常化し、全身状態も改善いたしました。このような異所性 ACTH 症候群の約 3% は褐色細胞腫に関連することは知られておりますが、今回のケースのような副腎外の褐色細胞腫による異所性 ACTH 症候群は世界的に例を見ず、この内分泌腫瘍について臨床的・基礎的側面の両方から病態を掌握できたことは貴重であると考え報告いたしました。

個人プロフィールなど

私は学生時代より内分泌代謝学に興味をもち、平成4年に岡山大学医学部を卒業後、旧第三内科へ入局し医学研究科へと進みました。カリフォルニア大学サンディエゴ校への留学後は、とくに細胞増殖因子である骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein: BMP) の内分泌作用に着目して基礎研究を進めております。BMP は TGF- β superfamily に属する細胞増殖因子の一群で、元来は異所性に骨化を生ずる物質として発見されました。これまでの基礎研究により、BMP システムは卵巣一下垂

体でのオートクライン・パラクライン機序を介して、生殖内分泌制御に重要な役割を果たすことが解ってきました。この BMP 分子が卵巣ステロイドの産生・分泌を調節しているという発見に端を発し、他の内分泌臓器、副腎・下垂体・甲状腺などでも同様の機能性 BMP システムが存在しており、ホルモン分泌調節に深く関わっていることが少しずつ明らかになってきました。私は内分泌学における臨床と研究に従事しておりますが、この領域は研究と臨床とが密に関連しているという実感があり

ます。実際の症例に学ぶ内分泌疾患の臨床から得た知識・アイデアをもとに、いかにしてその疑問点に迫れるか、実験結果をどのように臨床にフィードバックできるかという点を考えながら研究を進めております。内分泌で取り扱ういわゆるホルモンは、小さい分子量でありながら強い生理活性をもつ分子ですが、内分泌因子が古典的ホルモンから様々な組織・細胞で分泌される成長因子・サイトカインにおよぶオートクライン・パラクライン分子として認識されるようになった昨今、BMP もひ

とつの内分泌因子として重要な生命現象に関与していると考えられ、その基礎研究に邁進しております。

今回の学術奨励賞論文は、内分泌内科のみならず、内分泌外科・病理部との共同作業による研究成果であり、共著の皆様、この場をお借りして謝辞を申し上げます。

平成19年4月受理
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話：086-235-7235 FAX：086-222-5214
E-mail：fumiotsu@md.okayama-u.ac.jp