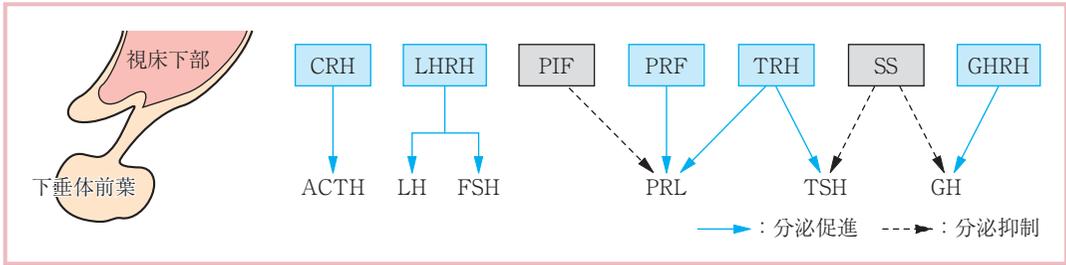


図7 視床下部ホルモンと下垂体前葉ホルモンの対応関係



D 下垂体性巨人症, 先端巨大症

pituitary gigantism, acromegaly

成長ホルモン (GH) の過剰に起因するもので、骨端線閉鎖以前に発症すると下垂体性巨人症、閉鎖後に発症すると先端巨大症になります。本症のほとんどは**成長ホルモン産生下垂体腺腫** (良性腫瘍) ですが、下垂体腺腫は成人に多いため、下垂体性巨人症の頻度は先端巨大症の1/20程度にとどまります。したがって、特に断りのない限り以下では**先端巨大症**という疾患名で代表させます。

● 病態

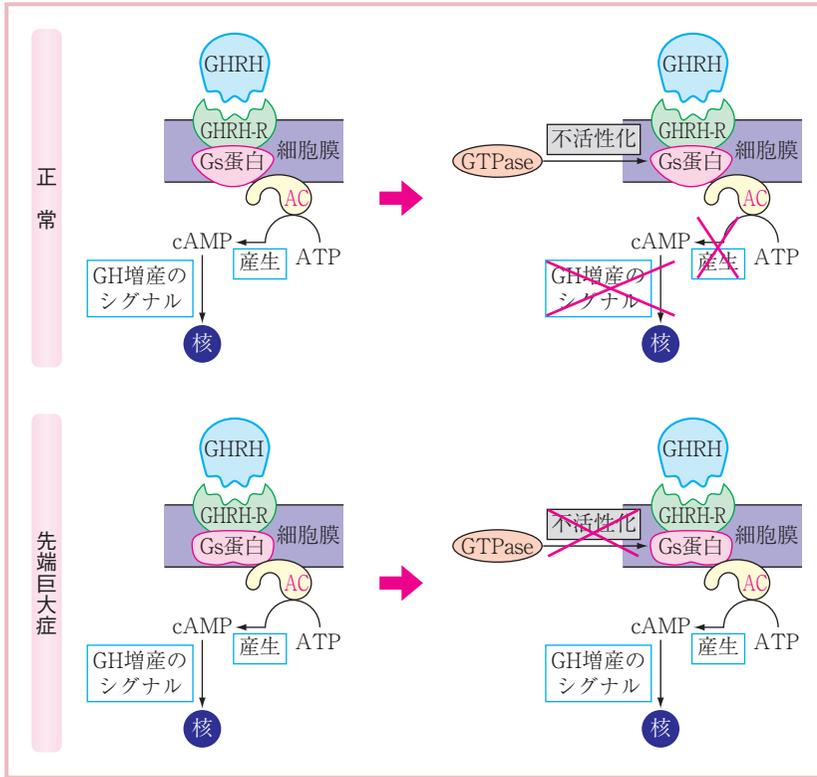
本症の腫瘍細胞の約30%で、**Gs α 遺伝子の変異**が発見されています。視床下部から分泌された成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) は、下垂体前葉にあるGH産生細胞のGHRH受容体に結合し、その影響で直下にあるGs蛋白*の構造が変化します。そして、 α サブユニットが解離し、アデニル酸シクラーゼ adenylylase (AC) の活性化とcAMPの産生を介して、GH増産のシグナルが核に送り込まれます。一方、役目を終えたGs蛋白はGTPaseによって不活性化され、まるで電源を切ったようにcAMPの産生は停止します。ところが、本症ではGs蛋白をコードする遺伝子の突然変異があり、**不活性化されないGs蛋白**が作られます。すると、いつまでも電源が入ったままの状態、結果的に成長ホルモン (GH) が産生され続けることになります (p.17図8)。

なお、腫瘍細胞はGHだけでなく、しばしば**プロラクチン (PRL)** も産生します。

* Gs蛋白 Gs protein

細胞内の情報の伝達・増幅因子として機能するG蛋白 (細胞膜のホルモン受容体内にある蛋白) には、三量体G蛋白と低分子量G蛋白があります。この三量体G蛋白は、 α サブユニット (作用を発揮させるための構成成分) の機能および遺伝子の相違から分類されますが、そのうちの1つがGs蛋白です。

図8 先端巨大症の病態



D

下垂体性巨人症、先端巨大症

● 症状

STEP 先端巨大症の特徴的な症状は、下顎突出などの顔貌変化、四肢先端の肥大、手根管症候群、両耳側半盲、睡眠時無呼吸症候群、発汗過多

● 腫瘍による圧迫症状

下垂体腺腫は脳腫瘍であり、鞍隔膜を伸展させ、早朝に著明な頭痛を来します。また、鞍隔膜を押し上げ、視交叉を下方から圧迫するので、交叉している視神経の内側の線維を障害します。その結果、特異的な**両耳側半盲***を来します。

● 成長ホルモン（GH）産生過剰に伴う症状

- 高身長および身体先端肥大

骨端線閉鎖前であれば、特に後述する圧迫症状でゴナドトロピンの分泌が低下すると、骨端線を閉鎖する性ホルモンの分泌も低下するので、思春期を過ぎても身長は伸び続け、**著明な高身長**となります。一方、骨端線閉鎖以降であれば、縦軸方向への伸びが制限されるため、身体先端

* 両耳側半盲 bitemporal hemianopsia

両眼の視野の耳側半分が障害されるもので、視交叉部が内側から障害される下垂体腺腫や頭蓋咽頭腫などによって生じます。

部分が肥大します。ただし、骨端線閉鎖以前でも縦軸方向への伸びには限界があるので、ほとんどの下垂性巨人症の患者はある程度の先端肥大を合併しています。

先端肥大は、顔面では**下顎と眉弓部が突出**して彫りが深くなります。さらに、骨組織だけでなく軟骨や軟部組織も肥大するので、**鼻、口唇、舌、耳介**なども**大きくなり**、先端巨大症顔貌と呼ばれる特徴的な所見を呈します（図9上）。体幹では脊椎が肥大し、脊柱彎曲を来して腰痛を呈することもあります。そして、**手足も大きくなり**（図9下）、「指輪がはめられなくなった」、「靴が履けなくなった」などと訴えることもあります。また、手関節部の軟部組織の肥大は、その部分を通して正中神経を圧迫し、**手根管症候群***を来すこともあります。

図9 先端巨大症の顔貌および同症患者の手足の写真



顔貌では、下顎の発達と眉弓の突出が認められます。また、手指は太く、足底部が厚く幅広となっているのが明瞭です。



手足はいずれも右が正常者

● 内臓などの肥大

内臓も GH の作用を受けるので、心肥大による**心血管障害**、甲状腺の増大による**甲状腺腫**、気道粘膜の腫大による**睡眠時無呼吸症候群**、声帯の伸長による**音声の低下**、粘膜の増大による**大腸ポリープ**などがみられます。また、皮膚およびその付属器も GH の作用を受けるので、皮膚が肥厚して**皺が多くなったり**（老けて見える）、**発汗過多**を来したりします。

● 代謝異常

前述したように、GH には脂質分解作用、抗インスリン作用、水・電解質貯留作用があります。したがって、GH 過剰症である本症では、脂質分解作用による**高脂血症**、抗インスリン作用による**耐糖能異常**（糖尿病）、水と Na の蓄積による**高血圧**を来します。

* 手根管症候群 carpal tunnel syndrome

手根管内における正中神経の障害で、正中神経領域のしびれ（**手指のしびれ**や**母指の運動障害**）を訴えます。また、夜間に増大する疼痛があり、これは運動によって増悪します。

● その他のホルモン異常

正常の下垂体前葉では、成長ホルモン（GH）産生細胞は約50%の体積を占めています。これが無秩序に増殖すれば、残りの約50%にしわ寄せが来ます。なかでも、黄体形成ホルモン（LH）および卵胞刺激ホルモン（FSH）産生細胞が障害されやすく、**無月経**や性欲低下などがみられます。また、腫瘍細胞が同時にプロラクチン（PRL）を産生する場合、または腫瘍自体がPRLを産生しなくても腫瘍が視床下部との連絡を遮断してドパミン dopamine が下垂体に届かなくなる場合には、高プロラクチン血症を来します。

● 検査

● 画像診断

STEP

下垂体腺腫の画像は

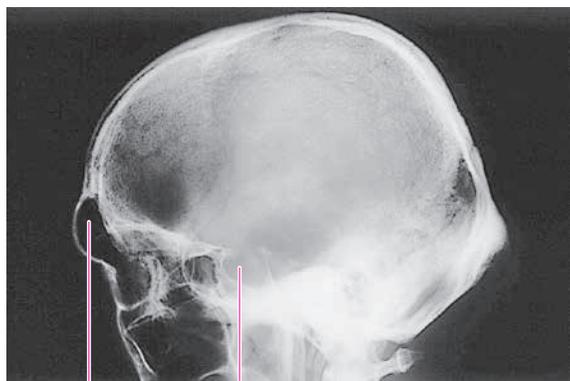
- 単純X線でトルコ鞍の風船様拡大と二重底
- Gd造影MRIでは明瞭なコントラスト

● 単純X線撮影

頭部単純X線写真で、トルコ鞍の風船様拡大 ballooning が見られます（図10）。腫瘍の伸展に左右差があると、トルコ鞍の底が二重に見えるようになり、**double floor** と呼ばれます。また、副鼻腔（特に前頭洞）も拡大します。

手足の単純X線写真（p.20図11）では、骨の先端肥大を反映して、指趾先端骨の花キャベツ様肥大や種子骨の肥大が見られます。また、軟部組織が肥厚し、踵部の厚さ heel pad が増大します。なお、heel pad のカットオフ値は22mmです（この値を超えると肥大を疑う）。いったん肥大した骨や内臓は縮みませんが、軟部組織は治療に反応して縮小するので、heel pad はその効果を評価するうえでも有用です。

図10 先端巨大症の頭部単純X線写真



前頭洞の拡大 トルコ鞍の拡大



下垂体腺腫のトルコ鞍は風船様！

A 脂質代謝概説

1 リポ蛋白 lipoprotein とは

リポ蛋白の種類

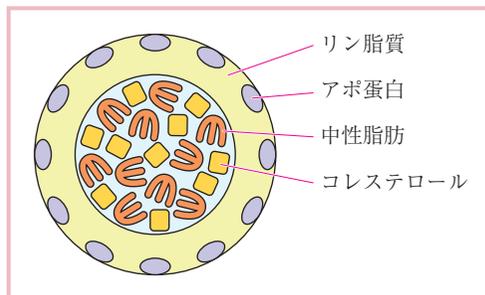
STEP

- 遊離脂肪酸はアルブミンと結合
- 中性脂肪, コレステロール, リン脂質はアポ蛋白と結合してリポ蛋白になる

血液中にはいくつかの脂質（血清脂質 serum lipid）が存在しますが、特に遊離脂肪酸 free fatty acid (FFA), 中性脂肪 triglyceride (TG), コレステロール cholesterol (Chol), リン脂質 phospholipid の4つが重要です。このうち遊離脂肪酸はアルブミン（※ p.51脚注）と結合しますが、残りの3つはアポ蛋白*と結合します。そして、このアポ蛋白と脂質が結合したものをリポ蛋白と呼びます。

遊離脂肪酸の結合相手はアルブミンだけなので、ここには1対1の関係が成り立ちます。これに対して、残りの3つの脂質では、ある程度の中性脂肪, ある程度のコレステロール, ある程度のリン脂質が混ざって脂質を構成し、これをアポ蛋白がまとめて包んでリポ蛋白を作ります（図1）。そして、その“ある程度”にはいくつかのバリエーションがあるので、リポ蛋白の分類は血清脂質の分類（中性脂肪, コレステロール, リン脂質）とは次元が異なります。例えば、“悪玉コレステロール”とか“善玉コレステロール”という表現がありますが、コレステロール自体に良い悪いという性質があるわけではありません。悪いアポ蛋白に包まれると“悪玉”, 良いアポ蛋白に包まれると“善玉”になるだけのことです。

図1 リポ蛋白の構造



リポ蛋白の分類

分類は超遠心法と電気泳動法によって行われます。

● 超遠心法

血清または血漿をブンブンと振り回す技術で（1分間に数万回の回転を数時間続けるので

* アポ蛋白 apoprotein

脂溶性の脂質を水溶性に変える作用のほか、リポ蛋白代謝に関する酵素の活性化, リポ蛋白受容体への認識などの重要な役割を担っています。アポA, アポB, アポC, アポEの4種類があり、一部はさらに細分化されます。

“超”という文字が冠されている), 軽いリポ蛋白は上に浮かび, 重いリポ蛋白は下の方に沈みます。これによってリポ蛋白は4種類に分かれますが, その命名は非常に単純で, 軽い方からカイロミクロン chylomicron (CM), 超低密度リポ蛋白 very low density lipoprotein (VLDL), 低密度リポ蛋白 low density lipoprotein (LDL), 高密度リポ蛋白 high density lipoprotein (HDL) となります (図2)。

● 電気泳動法

蛋白質は電圧をかけると移動する性質があり, この移動する距離の違いによって分離を試みるのが本法で, 超遠心法と同様に4種類に分類されます (図3)。アガロースゲル電気泳動法では, 負に帯電しているリポ蛋白ほど正の電極に引き付けられて, 遠くまで移動します。移動した場所を示すには番地が必要ですが, 原点に近い方から β , pre β , α と名付けます。すると, LDL は β 分画, VLDL は pre β 分画, HDL は α 分画に位置しますが, CM はほとんど移動しません (ほぼ原点のままです)。なお, 図3には登場しませんが, VLDL よりも重く, LDL よりも軽い中間密度リポ蛋白 intermediate density lipoprotein (IDL) が後に登場します。IDL は VLDL が異化される過程で生じ, 健常者でもある程度存在します。

図2 リポ蛋白の超遠心法による分類

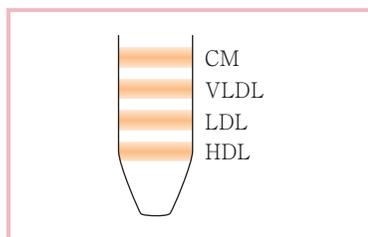
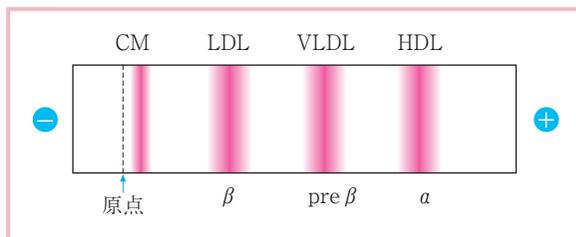


図3 リポ蛋白の電気泳動 (アガロース) による分類



■ リポ蛋白の組成

次に, 4種類あるリポ蛋白を構成する血清脂質に着目しましょう (表1)。まず, 蛋白質と脂質では前者の方が重いので, 蛋白質の含有率はカイロミクロンで低く, HDL では高いと推測できます。また, 脂質を詰め込んで包むには限度があるので, 軽いリポ蛋白ほど粒子が大きく, 重いリポ蛋白ほど粒子が小さくなります。



ここで覚えてほしいのは, CMは中性脂肪がほとんど, VLDLは中性脂肪が半分でコレステロールが少しだけ, LDLは中性脂肪は少しだけ, コレステロールは半分, ということです。

表1 リポ蛋白の血清脂質組成

	CM	VLDL	LDL	HDL
中性脂肪	85%	55%	10%	4%
コレステロール	7%	19%	45%	15%
リン脂質	6%	18%	22%	23%
蛋白質	2%	8%	23%	58%

② リポ蛋白の代謝

■ カイロミクロン chylomicron (CM) の代謝

STEP

- 食事由来の脂質は小腸粘膜でカイロミクロンに合成される
- カイロミクロンは毛細血管のLPLで分解され、中性脂肪を配った後、肝臓の受容体に吸い込まれる

● 外因性経路

カイロミクロンは小腸上皮細胞で合成される大きなリポ蛋白で、食事性の脂質の輸送を担当し、その代謝は外因性経路 (p.249図4) と呼ばれます。小腸にたどり着いた中性脂肪は、モノグリセリドと遊離脂肪酸に分解され、コレステロールは遊離型になっています。上皮細胞はこれらを吸収した後、細胞内で中性脂肪とエステル型コレステロールに再合成して血中に送り出します。しかし、前述のように、このままでは水溶性の血漿に溶け込めません。そこで、**中性脂肪を85%**、コレステロールを7%の比率で組み合わせ、これをアポ蛋白で包んでリポ蛋白 (カイロミクロン) を形成します。なお、この際に使用されるアポ蛋白は、B-48, CII, CIII, AI などです。したがって、脂っこい食事のすぐ後に採血すると、血漿中にはカイロミクロンが豊富に存在します。

● リポ蛋白リパーゼ lipoprotein lipase (LPL) とカイロミクロン・レムナント chylomicron remnant (CM remnant)

カイロミクロンが毛細血管に入ると、血管内皮細胞表面に存在するリポ蛋白リパーゼによって中性脂肪が引き抜かれ (中性脂肪を求める組織に分配され)、コレステロールの比率が上昇して小型になります。これをカイロミクロン・レムナントと呼びます (remnant は英語で“遺残物”の意)。なお、LPLの作用時にはCIIが補酵素として機能します。そして、アポEが肝臓のカイロミクロン・レムナント受容体に結合して取り込まれ (アポEがリガンド*¹となり)、肝性リパーゼ*²によって破壊されます (p.249図4)。つまり、食事由来のコレステロールの多くはカイロミクロンによって肝臓に運ばれます。なお、カイロミクロンにはもともとアポEがなかったので、受容体に結合する前にHDLからもらっておく必要があります。

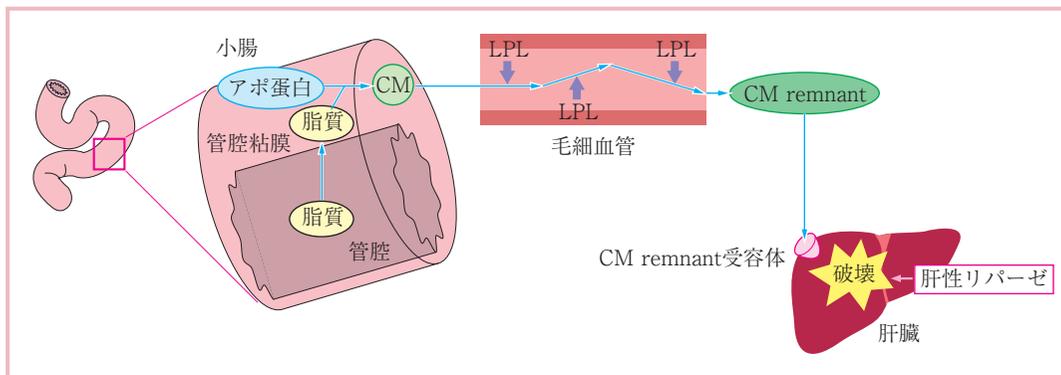
*1 リガンド ligand

特定の受容体 receptor の中にある、決まった部位に特異的に結合する物質のことです。

*2 肝性リパーゼ hepatic lipase

中性脂肪、カイロミクロン・レムナント、HDLなどのリン脂質を加水分解する脂質分解酵素で、リポ蛋白の代謝にも関与しています。肝性トリアシルグリセロールリパーゼ hepatic triacylglycerol lipase/hepatic triglyceride lipase (HTGL) とも呼ばれます。

図4 リポ蛋白代謝の外因性経路



■ **超低密度リポ蛋白** very low density lipoprotein (VLDL) と**低密度リポ蛋白** low density lipoprotein (LDL) の代謝

STEP VLDL は

- LPL で処理されて IDL, 肝性リパーゼで処理されて LDL となる
- 末梢や肝臓の LDL 受容体に吸い込まれ, 一部はスカベンジャー経路で異化される

● **内因性経路**

VLDL と LDL, そして後述する HDL (高密度リポ蛋白) は, いずれも体内で合成されるリポ蛋白で, これらの代謝は**内因性経路** (p.250 図5) と呼ばれます。

VLDL は肝臓で合成されるリポ蛋白で, その構成成分は半分以上が中性脂肪, 約20%がコレステロールです。アポ蛋白としては, B-100, C II, C III, E などをもっています。VLDL もカイロミクロンと同様に毛細血管に入り, C II のアシストのもとで LPL によって分解され, 中性脂肪が引き抜かれます (中性脂肪を必要とする組織に配る)。すると, レムナント remnant となって, さらにコレステロールの比率が上昇します (中性脂肪25%, コレステロール45%)。このレムナントが中間密度リポ蛋白 intermediate density lipoprotein (IDL) です (VLDL レムナントとも呼ばれる)。

そして, 一部は IDL 受容体 (VLDL レムナント受容体) と結合して肝臓に取り込まれますが, 大部分は肝性リパーゼの作用を受けて中性脂肪が引き抜かれ, LDL (中性脂肪10%, コレステロール45%) に生まれ変わります。その際に, アポ C とアポ E を失うので, LDL のアポ蛋白はアポ B-100 だけになっています。構成成分からお気づきのように, LDL の役割は**組織にコレステロールを配る**ことにあります。他方, コレステロールを必要とする組織には, アポ B-100 を認識する (アポ B-100 をリガンドとする) LDL 受容体が待ち構えています。すると, 血中を漂う LDL は LDL 受容体を見つけると, 速やかに細胞内に吸い込まれていきます。なお, 肝臓にも LDL 受容体があり, LDL がここに結合すると, コレステロールが豊富になった肝臓はその合成をストップするので, negative feedback をかけることができます。