

〔総説〕

スポーツ頭部外傷に伴う下垂体機能低下症

Hypopituitarism associated with sports related head trauma

岩間 信太郎*

Shintaro IWAMA*

Traumatic brain injury (TBI) is known to be a big public health problem and a leading cause of secondary hypopituitarism. Although endocrinological dysfunction due to TBI was reported a century ago, a few reports were published until recently. Over the past decade, several reports showed that sports related mild head trauma, concussion, also caused hypopituitarism, especially in boxers, kickboxers, or football players. Several mechanisms of hypopituitarism after TBI have been proposed, such as direct mechanical injury, hemorrhage, hypoxia, or autoimmunity against pituitary gland. This paper reviews the previous reports showing hypopituitarism associated with sport related head trauma, discusses the proposed mechanisms including autoimmunity, and provides a utility to measure anti-pituitary antibodies to find the pituitary autoimmunity in patients who had a history of sport related concussion.

Key Words: hypopituitarism, sports related head trauma, anti-pituitary antibody, traumatic brain injury、外傷性脳損傷、下垂体機能低下症、抗下垂体抗体

はじめに

スポーツに伴う種々の外傷の中でも頭部外傷は最も危険性の高いものと考えられる。特に、ラグビー、アメリカンフットボール、ボクシング、キックボクシング、アイスホッケー、武道などは接触・衝突を伴うため、その危険性が非常に高い。外傷による脳損傷(traumatic brain injury, TBI)や頭蓋内出血を伴う重篤なものは意識障害を呈し、急性期から対応が必要である。一方、スポーツ頭部外傷の多くは、中等症から軽症のものであり、脳震とうがよく知られている。脳震とうは頭部外傷後の急性一過性の神経学的異常を呈し、急性期に回復が認められるため、従来あまり問題とされていなかった。しかしながら、軽度の頭部外傷にもかかわらず、慢性期に頭痛、不安、倦怠感、認知機能障害、心理社会的問題を呈する症例が多いことが明らかとなってきている。さらに、これらの不定愁訴の原因となり得る下垂体機能低下症が頭部外傷後の患者で多く認められることが報告されており¹、その関連が注目されている。

頭部外傷と下垂体機能低下症との関連は1918年に初めて報告²されたが、外傷後のホルモン分泌異常は近年

まで大きな問題として認識されていなかった。また、スポーツ頭部外傷と下垂体機能低下症との関連は十分に研究がなされていない。そのため、本稿ではこれまでの報告をレビューし、その種類、頻度、想定される機序について検討を行い、さらに近年我々が開発した下垂体に対する血中自己抗体の新しい測定法^{3,4}の診断的有用性について考察する。

スポーツにおける頭部外傷と脳震とう

スポーツに伴う頭部外傷には、意識障害を認め直ちに対応が必要となる重症のものから、急性期には一過性の症状のみを認める軽症のものまで幅広く存在する。脳震とうは外傷後の急性一過性の神経学的異常を呈する状態で、意識レベルの低下、視覚・平衡覚の異常などを呈する。脳震とうはスポーツで生じる頭部外傷でもっとも発症頻度が高く、ラグビー、アメリカンフットボール、ボクシング、キックボクシング、アイスホッケー、武道などの接触を伴うスポーツで好発することは容易に想像できるが、その危険性に関する研究は1980年代から報告されるようになった^{5,6}。

* 名古屋大学総合保健体育科学センター

* Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University

スポーツと下垂体機能低下症

下垂体は図1の通り脳の直下に位置し、表1にある種々のホルモンを分泌して全身の内分泌ホルモンを制御している。そのため、下垂体機能は身体の恒常性維持に必須の役割をしており、その機能障害は成長・発達、代謝調節、生殖機能などの様々な問題を生じる。

TBIは疫学的に下垂体機能低下症の発症と関連することが報告されているが、TBIの一つであるスポーツに伴う脳震とうとの関連を詳細に検討した研究は少なく、検索し得た4報の研究⁷⁻¹⁰と2報の症例報告^{11,12}について以下に解説する。

2004年にKelestimur⁷は、11人のアマチュアボクサーの下垂体機能として成長ホルモンについて解析を行い、45%で成長ホルモン分泌不全症が認められたと報告している。成長ホルモン分泌の指標となる血中IGF-I値が対照群(367±18.2ng/ml)と比較してボクサー(237±23.3ng/ml)で有意に低値であった。興味深いことに、3例において成長ホルモン値、ボクシングをしていた期間、試合の数の間に有意な負の相関が認められた。

Tanriverdi⁸は、22名のアマチュアキックボクサーの成長ホルモン分泌に関する研究を2007年に報告している。前述の研究と同様にキックボクサーでは血中IGF-I値(276.5±25.9 ng/ml)が対照群(346.9±20.9ng/ml)と比較して有意に低値であった。22人中5人(23%)において成長ホルモン分泌不全症、2人(9%)において副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌不全症がそれぞれ認められた。

Ives¹¹は、16歳のサッカーを行う男児についての症例報告をしている。本男児はハイレベルのサッカー選手で4か月間に4回の頭部外傷を受傷しており、初めの3回は軽症で4回目の外傷は医学的に脳震とうと診断された。1年後に全身倦怠感、身体的成長遅延、身体能力の低下を自覚したため内分泌学的検索が施行され、成長ホルモン、ACTH、甲状腺刺激ホルモン分泌不全症と診断

された。

Tanriverdi⁸は、2008年に61人のボクサー(現役および引退選手)の下垂体機能を解析し、15%で成長ホルモン分泌不全症、8%でACTH分泌不全症が認められたと報告している。本研究で興味深いことは、下垂体機能低下症が現役ボクサーの18%に対し、引退ボクサーにおいて47%と高頻度に認められたことであり、頭部外傷後の慢性期に下垂体機能低下症が発症する危険性を示唆している。

Foley¹²は、中枢性尿崩症を呈した24歳女性のハイレベルな水泳選手の症例を報告している。本症例は、4年前に背泳ぎ中にプールサイドで頭部を打撲した既往があり、その後徐々に多飲多尿が増悪して病院を受診した。内分泌学的検査から下垂体後葉ホルモンであるバソプレシン分泌不全による中枢性尿崩症と診断された。前述の報告は主に下垂体前葉機能低下症について解析されたものであるが、本報告は頭部外傷後の下垂体後葉機能低下症にも留意する必要があることを示している。

最近では、プロアメリカンフットボールのNFL(National Football League)でプレー後に引退した選手の下垂体機能に関する解析についてKelly¹⁰が報告している。この報告では、68人について解析した結果、16人(23.5%)で下垂体機能低下症が認められ、有意にQOLスコアが低値であったことが示された。下垂体機能低下症の内容は、16人中10人(14.7%)が成長ホルモン単独分泌不全症、3人(4.4%)が性腺刺激ホルモン単独分泌不全症、3人(4.4%)がそれらの混合型であった。下垂体機能低下症の詳細な原因は不明であるが、本結果は脳震とうのリスクが高いアメリカンフットボール選手において下垂体機能低下症の頻度が高いことを示している。

これらの疫学的研究によりスポーツ頭部外傷と下垂体機能低下症との関連が明らかとなり、下垂体機能低下症の有病率はスポーツを引退したものにおいても高いことが示された。頭部外傷で障害される下垂体ホルモンで最も高頻度なものは成長ホルモンであり、次いでACTH、性腺刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモンの順と報告されている¹。

スポーツ頭部外傷に伴う下垂体機能低下症の病態

頭部外傷後に下垂体機能低下症を発症する詳細な機序はいまだ不明であるが、想定されている機序として、1)外傷による直接的な傷害、2)出血による圧迫、3)浮腫による圧迫、4)外傷後の低酸素、5)亢進した頭蓋内圧による圧迫、6)血管障害による血流不全、7)

表1 主な下垂体ホルモンとその作用

部位	分泌されるホルモン	主な役割
前葉	成長ホルモン(GH)	成長促進、代謝調節
	甲状腺刺激ホルモン(TSH)	甲状腺ホルモン分泌促進
	副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)	副腎皮質ホルモン分泌促進
	性腺刺激ホルモン(LH, FSH)	性ホルモン分泌調節
	プロラクチン(PRL)	乳腺の発達、乳汁合成、乳汁分泌
後葉	バソプレシン(AVP)	腎臓における水の再吸収促進(抗利尿作用)
	オキシトシン(OT)	子宮収縮、乳汁分泌

外傷後慢性期の下垂体に対する自己免疫機序、などが挙げられる。上記1)–6)の機序は、下垂体が頭蓋底部のトルコ鞍と呼ばれる骨でできた狭い空間に存在すること、限られた血管に支配されていること、および視床下部漏斗部を介して脳の視床下部と連続していること(図1)により、外傷による傷害を受けやすいためと考えられる。

一方、7)の自己免疫機序では、下垂体が外傷によって傷害された後に下垂体に対する自己免疫反応が生じ、免疫学的機序による炎症で下垂体が傷害される。つまり、外傷で障害された下垂体組織が処理される過程で下垂体蛋白に反応する自己反応性リンパ球が存在する場合に自己免疫反応が惹起されると考えられる。自己の下垂体に対する自己免疫反応の有無の評価法として、下垂体に対する自己抗体(抗下垂体抗体)を測定する手法が用いられてきた。この指標を用い、頭部外傷3年後の29人について抗下垂体抗体を測定した結果、44.8%で抗下垂体抗体が陽性であり、コントロールでは全例陰性であったとの報告がある¹³。さらに、抗下垂体抗体陽性者の46.2%で下垂体機能低下症が認められ、抗下垂体抗体陰性者における12.5%に対して有意に高率であったことが示された。別の研究では、61人のアマチュアボクサーにおいて、下垂体および視床下部に対する血中の自己抗体が検討され、抗下垂体抗体および抗視床下部抗体がそれぞれ21.3、22.9%と高率に認められたと報告されている¹⁴。

さらに、上述の29人の頭部外傷受傷者についての研究に関連し、25人について5年間の追跡調査結果が近年報告された。その報告によると、抗下垂体抗体および抗視床下部抗体の陽性率は経過中に増加し、抗下垂体抗体陽性と新規下垂体機能低下症発症との間に相関が認められた(新規下垂体機能低下症発症のオッズ比:抗下垂体抗体陽性で8.5、抗視床下部抗体陽性で5.3)とされている。この結果は、外傷後に下垂体自己免疫反応が存在する場合は将来的に下垂体機能低下症を発症するリスクが高いことを示しており、その発症機序に自己免疫が関与している可能性および抗下垂体抗体がその予知マーカーとなり得る可能性があることを示唆している。

抗下垂体抗体の測定法

外傷後の下垂体機能低下症の発症機序の一つとして、下垂体に対する自己免疫機序を挙げて解説したが、その評価法である抗下垂体抗体の測定法について、近年我々は最適な方法を開発し^{3,4}、その手法を応用した下垂体自己免疫疾患の研究をこれまでに報告している^{15,16}。

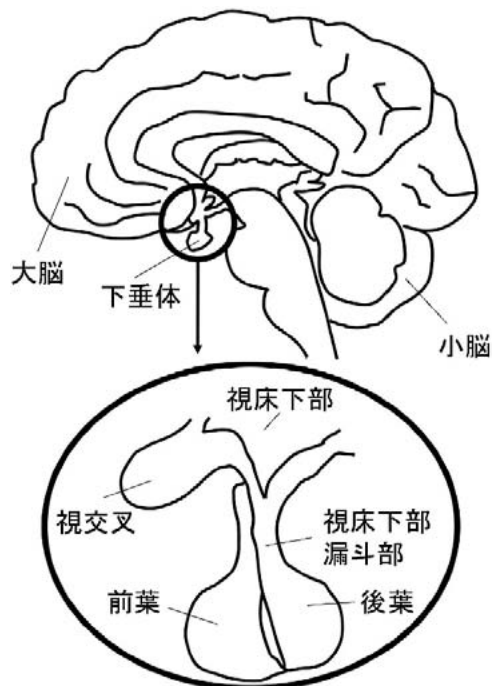


図1 解剖学的な下垂体の部位とその名称

1965年に抗下垂体抗体の存在が初めて報告された後¹⁷、1975年に Bottazzo らによって間接蛍光抗体法による抗下垂体抗体が報告された¹⁸。それ以降、1965年から2013年12月までの期間において抗下垂体抗体を検討した英文論文は、筆者らが全て検索した結果、コホート研究が43報、症例報告が79報あり、総計122論文が報告されてきた³。しかしながら、使用した下垂体の species や固定法が多様であり、統一した結果の解釈が困難であった。このような現状から、筆者らはジョーンズ・ホプキンス大学下垂体炎研究センターにおいて、抗下垂体抗体の最適な評価法を検討し、使用する下垂体組織の species が最も重要であること、human、cynomolgus monkey、dog、および mouse を用いた検討から、human 下垂体を用いる方法が最も感度特異度に優れることを示した^{3,4}。

これまで解説したスポーツに伴う頭部外傷と下垂体機能低下症との関連を示唆する報告では、主に human 以外の species の下垂体を用いられて抗下垂体抗体が評価されている。我々が開発したより高感度な測定法で評価することで、さらに詳細な相関が明らかにできる可能性が期待できる。

今後の課題

プロまたはハイレベルのスポーツ選手のみならずアマチュアスポーツ選手においても、スポーツ頭部外傷は

下垂体機能低下症のリスクファクターであるが、未だ広く知られている状況ではない。下垂体ホルモン分泌不全症は、症状が特異的ではなく倦怠感や精神的不調など非特異的なため診断が遅れることもあり、適切な診断に基づく治療を受けない場合は、QOLのみならず生命予後にも影響する。若年者においてもスポーツに伴う頭部外傷は好発するため、その影響は非常に大きいと考えられる。本稿で解説したように、スポーツ頭部外傷と下垂体機能低下症との関連について広く理解されること、また適切なスクリーニング法が確立されることが重要である。

下垂体に対する自己免疫反応の評価法として我々が開発した血中抗下垂体抗体の測定法は、スポーツ頭部外傷後の患者や接触を伴うスポーツの経験者、脳震とうの既往のあるアスリートにおいて、下垂体機能低下症の発見に有用である可能性があり、今後検討を進めていく必要がある。

References

1. Tanriverdi, F., *et al.* Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev* **36**, 305-342 (2015).
2. Cyran, E. Hypophysenschädigung durch schädelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr* **44**, 1261 (1918).
3. 岩間信太郎, 梶村益久, 押田芳治 & 大磯ユタカ. 抗下垂体抗体の評価法とその臨床的意義. *内分泌・糖尿病・代謝内科* **39**, 69-75 (2014).
4. Ricciuti, A., *et al.* Detection of pituitary antibodies by immunofluorescence: approach and results in patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* **99**, 1758-1766 (2014).
5. Rimel, R.W. DISABILITY CAUSED BY MINOR HEAD-INJURY. *Neurosurgery* **9**, 221-228 (1981).
6. Barth, J.T., *et al.* NEUROPSYCHOLOGICAL SEQUELAE OF MINOR HEAD-INJURY. *Neurosurgery* **13**, 529-533 (1983).
7. Kelestimur, F., *et al.* Boxing as a sport activity associated with isolated GH deficiency. *J Endocrinol Invest* **27**, Rc28-32 (2004).
8. Tanriverdi, F., *et al.* Brief communication: pituitary volume and function in competing and retired male boxers. *Ann Intern Med* **148**, 827-831 (2008).
9. Tanriverdi, F., *et al.* Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* **66**, 360-366 (2007).
10. Kelly, D.F., *et al.* Prevalence of pituitary hormone dysfunction, metabolic syndrome, and impaired quality of life in retired professional football players: a prospective study. *J Neurotrauma* **31**, 1161-1171 (2014).
11. Ives, J.C., Alderman, M. & Stred, S.E. Hypopituitarism after multiple concussions: a retrospective case study in an adolescent male. *Journal of athletic training* **42**, 431-439 (2007).
12. Foley, C.M. & Wang, D.H. Central diabetes insipidus following a sports-related concussion: a case report. *Sports Health* **4**, 139-141 (2012).
13. Tanriverdi, F., *et al.* Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol* **159**, 7-13 (2008).
14. Tanriverdi, F., *et al.* Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol* **162**, 861-867 (2010).
15. Iwama, S., Welt, C.K., Romero, C.J., Radovick, S. & Caturegli, P. Isolated prolactin deficiency associated with serum autoantibodies against prolactin-secreting cells. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, 3920-3925 (2013).
16. Iwama, S., *et al.* Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Science translational medicine* **6**, 230ra245 (2014).
17. Engelberth, O. & Jezkova, Z. AUTOANTIBODIES IN SHEEHAN'S SYNDROME. *Lancet* **1**, 1075 (1965).
18. Bottazzo, G.F., Pouplard, A., Florin-Christensen, A. & Doniach, D. Autoantibodies to prolactin-secreting cells of human pituitary. *Lancet* **2**, 97-101 (1975).