

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老年病に対する成長ホルモン補充療法の

有効性に関する研究

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 千原和夫

平成15年3月

目 次

I. 総括研究報告書	5
神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座 内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科 主任研究者	千原和夫
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	49

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

老年病に対する成長ホルモン補充療法の有効性に関する研究

主任研究者 千原和夫 神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座
内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科学教授

研究要旨

成長ホルモン（GH）は下垂体から分泌され、成長や代謝調節だけでなく、老化の進展に深く関与するホルモンである。その分泌量は思春期から若青年期に最大となり、以後年齢が進むにつれ減少する。一方、脳腫瘍等の器質的疾患によって早期に GH 分泌能が低下した患者では、筋力低下、骨粗鬆症に加えて高脂血症、動脈硬化の早期発症、その進展に伴う血管合併症の増加など、生理的な加齢に伴って出現する変化に酷似した諸症状や所見が年齢不相応に早期に出現すること（成人 GH 欠損症）、さらに、これらは補充量の GH の投与によって改善することが最近明らかとなってきた。

これらの成績は、老年病の成因に GH 分泌不全が関与する可能性、および老年病に対する GH 治療の可能性を示唆するものであるが、器質的疾患によって GH 分泌が早期に低下した患者以外に、GH 分泌の減少が認められる高齢者に対しても GH を投与することによって老化を防止しうるのか否かは明確ではない。そこで、骨粗しょう症、高脂血症、動脈硬化症など老年病を有するが、下垂体を障害する器質的疾患を伴わない GH 分泌不全患者に対し GH を投与し、その症状、検査所見が改善するか検証することが本研究の目的である。本年度は、GH 投与の前段階として、新診断基準（厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班、平成13年度）による、成人 GH 分泌不全患者数の概数把握、治療対象者の選択を開始するとともに、これまでも検討を重ねてきた骨粗鬆症を有する高齢女性の骨代謝に及ぼす GH の効果をさらに詳細に調べた。

下垂体を障害する器質的疾患を伴わない患者、および健常高齢者に、アルギニン静脈内持続投与（30g、30分）、あるいは L-ドーパ（500mg）経口投与をおこない、その前、および投与開始後、15、30、45、60、90、120分の時点で採血、GH を ELISA で測定した。成人 GH 分泌不全症の診断基

準に合致する GH 分泌頂値が 5ng/ml 以下であるものが、一部の慢性閉塞性動脈硬化症の患者に認められた。

骨粗鬆症を有する高齢女性に毎日 1 回、午後 8 時に少量の GH (0.006 mg/kg/day) を皮下に 4 8 週にわたって投与し、各種骨代謝パラメーターを測定した。骨形成マーカーである osteocalcin, bone-type ALP は上昇したが、骨吸収マーカーであるデオキシピリジノリン濃度は初期に上昇し、その後元の値に復した。撓骨骨塩量は GH 投与を中止した 4 8 週以後に明確に上昇した。腰椎骨塩量も上昇傾向にあった。以上のことから、GH は骨粗鬆症を有する高齢女性において、骨形成を促進する方向に作用することが明らかとなった。

分担研究者

加治秀介 兵庫県立看護大学教授
杉本利嗣 神戸大学大学院医学系
研究科助教授
莉田典生 神戸大学医学部附属病院
講師
置村康彦 神戸大学医学部助教授
飯田啓二 神戸大学大学院医学系
研究科助手

加齢に伴って出現する変化に酷似した諸症状や所見が年齢不相応に早期に出現すること (成人 GH 欠損症)、さらに、これらは補充量の GH の投与によって改善することが最近明らかとなってきた。

これらの成績は、老年病の成因に GH 分泌不全が関与する可能性、および老年病に対する GH 治療の可能性を示唆するものであるが、器質的疾患によって GH 分泌が早期に低下した患者以外に、GH 分泌の減少が認められる高齢者に対しても GH を投与することによって老化を防止しうるのか否かは明確ではない。骨粗しょう症、高脂血症、動脈硬化症など老年病を有するが、下垂体を障害する器質的疾患を伴わない GH 分泌不全患者に対し GH を投与し、その症状、検査所見が改善するか検証することが本研究の目的である。

少子高齢化を迎えたわが国の状況

A 研究目的

成長ホルモン (GH) は下垂体から分泌され、成長や代謝調節だけでなく、老化の進展に深く関与するホルモンである。その分泌量は思春期から若青年期に最大となり、以後年齢が進むにつれ減少する。一方、脳腫瘍等の器質的疾患によって早期に GH 分泌能が低下した患者では、筋力低下、骨粗鬆症に加えて高脂血症、動脈硬化の早期発症、その進展に伴う血管合併症の増加など、生理的な

を振り返ったとき、平均寿命の延びに比べて、自立して豊かな生活を送れる生活寿命あるいは健康寿命の長さは十分には延びておらず、介護の必要な高齢者の割合が増えている事実気づく。健康寿命をいかに延ばすかは単に個々人の QOL の改善にとどまらず、医療経済的にも多大な経費削減につながる重大課題である。健康寿命に大きく影響しているのが筋肉量及び筋力の低下と骨量減少、それに起因する骨折、および血管障害であるので、本研究の意義は大きいものと思われる。一方、わが国でも、自由診療として、抗老化を目的として安易に GH 補充療法が行なわれつつあるが、その妥当性については未だ明確なエビデンスはない。慢性的 GH 過剰病態である先端巨大症患者では発癌率の高さや耐糖能低下、心血管系の異常などをきたし生命予後や QOL は決して良くないことを考えるとき、安易に GH を投与すべきではなく、GH 補充療法の有用性と限界を検討し、治療した場合効果が期待できる疾患群を明確化することが必要である。

本年度は、GH 投与の前段階として、新診断基準（厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班、平成 13 年度）による、成人 GH 分泌不全患者数の概数把握、適切な対象患者の選択を開

始した。

また、骨粗鬆症を有する高齢女性の骨代謝に関して、これまでも検討を重ねており、今回は、骨粗鬆症を有する高齢女性の骨代謝に及ぼす少量 GH 皮下投与の効果を検討した。併せて、ここに報告する。

B 研究方法

1. 老年病に対する成長ホルモン補充療法の有効性に関する研究

年次計画

本研究は平成 14 年に開始し、3 年にわたって実施するよう計画をたてた。すなわち、平成 14 年度には、成人 GH 分泌不全患者がどのような疾患にどの程度存在するか明らかにするため、また、厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班（平成 13 年度）の診断の手引きに合致する患者を選択するため、同意の得られた患者および健常高齢者に対し GH 分泌刺激試験を開始した。15 年度には、GH 分泌刺激試験で GH 分泌不全が確認された患者に対し GH 投与を行い、それによる症状・検査所見の変化等のデータを集積し、16 年度には、すべてのデータ整理を完了し、結果報告を行なうことを予定している。

成人 GH 分泌不全の診断

平成 14 年度は、同意の得られた 60 歳以上の患者および健常者に対

し GH 分泌刺激試験を行なった。まず、「高齢者における成長ホルモン分泌予備能に関する臨床研究計画書」を作成、神戸大学医学部附属病院臨床研究審査委員会に申請し許可を得た（平成14年11月）。これに基づき、平成14年末から高齢者における GH 分泌刺激試験を開始した。被験者には事前に研究内容に関する十分な説明を文書により行ない、理解と同意を得た。

成人 GH 分泌不全の診断は、平成13年度に厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班によって作成された成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引きによった。すなわち、GH 分泌不全の症状、身体所見が存在し、2種類以上の GH 分泌刺激試験に対して血漿 GH 頂値が 5ng/ml 以下であるものである。インスリン低血糖刺激が最も感度よく GH 分泌不全を検出できるが、高齢者において、低血糖刺激は虚血性心疾患を誘発する可能性があるため、今回は主にアルギニン静脈内持続投与（30g、30分）、L-ドーパ（500mg）経口投与により GH 分泌を刺激した。各薬物の投与前、および投与開始後、15、30、45、60、90、120分の時点で採血、GH を ELISA で測定した。インスリン低血糖刺激を行なうときは、血糖値も測定し、十分に被験者の症

状を把握しながら、GH 分泌刺激試験を実施した。

成長ホルモン補充療法

15年度は、GH 分泌不全と診断された者に対して、GH の補充療法を行なうことを計画している。その詳細は次のとおりである。

対象

骨粗しょう症、高脂血症、動脈硬化症など老年病患者で、本研究への参加に対しインフォームドコンセントが得られ、かつ上記の GH 分泌不全の診断基準に合致するが、下記の除外規定には合致しないもの。

除外規定

悪性腫瘍を有するもの（GH は細胞増殖活性を有するため）。重篤な心疾患（GH は水分貯留作用をもつため）、重篤な肝疾患（GH の効果の一部は IGF-I を介して発揮されるため、IGF-I 産生の低下している肝疾患を除いた）、重篤な腎疾患（糸球体濾過率の低下とともに、尿中 GH 排泄量は減少し投与された GH の血中移行が判断しにくい）。栄養障害を有するもの。

GH 投与量・投与方法

エントリーされた患者をランダムに2群に分け、1群には GH（0.006 mg/kg/day）皮下投与、もう1群は対照群とし、生理的食塩水を投与する。

16週間後に、両群において投与薬

を入れ替え、クロスオーバー調査とする。用いる GH 量は、小児の GH 分泌低下症患者に対して使用される量の 1/4 量であり、この量を皮下注射することによっては、血中 IGF-I を通常年齢相応のレベルまで増加させ得ることは、これまで成人 GH 分泌不全症患者への投与で確認済みである。

評価

1) GH が血中に有効に移行し、生物活性を発揮しているかは、尿中 GH 排泄量、血中 IGF-I 値を測定することによって確認する。

2) これまでの検討から、GH 投与によって、a) 血清脂質の低下、b) 内臓脂肪量の減少、c) 骨塩量および筋肉量の増加、d) 動脈硬化病変の改善、進展抑制、e) 運動耐容能の増加、日常活動性の活発化、f) 精神的充実感の回復が期待されるので、次の項目を経時的に調べる。

- a) 血中総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL コレステロールなど血中脂質測定。
- b) 腹部臍レベルの CT 画像による内臓脂肪量の計測。
- c) DXA による全身の骨塩量、脂肪量、筋肉量の測定。骨代謝マーカーの測定（骨形成マーカーとして骨型アルカリフォスファターゼ、PICP、骨吸収マーカーと

して尿中 NTx) を行なう。握力測定。

- d) 頸動脈エコーによる内膜中膜コンプレックスの計測。
- e) 心電図、心エコー検査、および心不全の重症度評価に用いられる Specific Activity Scale (SAS) により評価。
- f) SF-36 調査票による評価。

3) 1)、2) 以外に GH 投与による有害事象把握のため、バイタルサイン、一般血液学検査、生化学検査、甲状腺機能検査、OGTT、HbA1c を検査する。有害事象が生じた際には、GH 投与は中止する。

2. 高齢骨粗鬆症患者における成長ホルモン投与の骨代謝に及ぼす効果

骨粗鬆症を有する高齢女性の骨代謝に関して、これまでも検討を重ねており、今回は、GH 分泌不全の有無にかかわらず、骨粗鬆症を有する高齢女性の骨代謝に及ぼす GH の効果に関する臨床研究を行なった。この研究は、老年病に対する成長ホルモン補充療法の有効性に関する研究を計画した一因となった研究であるので、ここに報告する。

対象

8 例の骨粗鬆症患者（女性、72—74 歳）。

GH 投与量・投与方法

毎日一回、午後 8 時に GH (0.006 mg/kg/day) の皮下投与を 48 週にわたって行なった。4 週ごとに診察し、副作用のないことを確認しつつ投与を行なった。

評価

GH 投与前、投与開始後 2、4、8、12、24、36、48 週に採血し、血清 Ca、P、CPK、ALP、IGF-I、IGFBP-2、IGFBP-3、IGFBP-4、IGFBP-5、intact PTH、1,25(OH)₂D₃、osteocalcin、bone-type ALP を測定した。尿中総ピリジノリン、デオキシピリジノリン濃度も測定した。また、橈骨、腰椎骨塩量 (bone mineral density, BMD) および、握力については、GH 投与中、および投与終了後 48 週にわたって測定し、骨および筋に対する GH 作用を評価した。

C 研究結果

1. 老年病に対する成長ホルモン補充療法の有効性に関する研究

臨床研究審査委員会の許可がようやく 11 月に得られたこともあり、複数の GH 分泌刺激試験を行ない得た患者数が十分ではない。したがって、まだ予備的検討の域をでないが、成人 GH 分泌不全症の診断基準に合致する GH 分泌頂値が 5ng/ml 以下であるものが、一部の慢性閉塞性動脈硬化症の患者に認められた。

2. 高齢骨粗鬆症患者における成長ホルモン投与の骨代謝に及ぼす効果

血中 IGF-I は GH 投与後速やかに上昇し、GH の有効であることが確認された。また、血清 Ca、ALP も上昇したが、intact PTH も上昇傾向にあった。骨形成マーカーである osteocalcin、bone-type ALP は上昇したが、骨吸収マーカーであるデオキシピリジノリン濃度は初期に上昇し、その後元の値に復した。橈骨、骨塩量は GH 投与を中止した 48 週以後に明確に上昇した。腰椎骨塩量も上昇傾向にあった。握力は早期に増加し、GH 投与中、投与終了後も持続した。

D 考察

GH 分泌不全が一部の慢性閉塞性動脈硬化症の患者に認められたことは興味深い。GH 分泌不全が、この疾患の発症、進展に関与しているか興味もたれる。今後、症例数を増して検討していく予定である。実際に GH 分泌不全が慢性閉塞性動脈硬化症に集積していることが明らかになった場合、動脈硬化性疾患の発症機構の研究に新たな視点を提供するものとなり、動脈硬化性疾患発症、進展における GH の役割を明確にする必要が生じてくると考えられる。

しかし、GH 分泌は肥満者で抑制さ

れやすく、動脈硬化性疾患患者では肥満傾向がめだつので、GH 分泌不全が肥満の結果である可能性もある。さらに症例数を重ねて、BMI で層別化した群間で比較検討する必要があると考える。

骨粗鬆症を有する高齢女性において、GH 投与の初期には、骨吸収マーカーの上昇が認められたが、その後、骨形成マーカーが上昇、骨吸収マーカーは前値に復した。その結果、骨塩量測定からも明らかなように骨塩量の増加を引き起こしたと考えられる。また、握力をも増加させ、筋力増強にも有用であることが示された。

この検討で投与された GH 量は、低身長患児に対して使用される量の 1/4 であり、この量を使用する限り投与期間中なんら副作用は生じなかった。この検討をふまえて、骨粗鬆症を有する高齢女性における検討を拡張する形で、現在進行中の「老年病に対する成長ホルモン補充療法の有効性に関する研究」は計画されたものであり、「老年病に対する成長ホルモン補充療法の有効性に関する研究」においても GH は副作用を生じることなく投与できると考える。

E 結論

一部の慢性閉塞性動脈硬化症患者において、分泌刺激後の GH 頂値が

5ng/ml 以下であり、成人 GH 分泌不全症の診断基準に合致した。GH 分泌不全が、この疾患の発症、進展に関与しているか明らかにする必要がある。骨粗鬆症を有する高齢女性に少量の GH (0.006 mg/kg/day) を皮下に 48 週にわたって投与したところ、骨形成マーカーは上昇した。一方、骨吸収マーカーは初期に上昇したが、その後、元の値に復した。撓骨骨塩量は GH 投与を中止した 48 週以後に明確に上昇した。少量の GH 投与は、何ら副作用なく、高齢女性の骨粗鬆症に対する有効な治療法となることが期待される。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

英文原著 16編

H 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

20020196

P.13-P46は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.49-P52の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murata, M., Y. Okimura, K. Iida, M. Matsumoto, H. Sowa, H. Kaji, M. Kojima, K. Kangawa and <u>K. Chihara</u>	Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells	J Biol Chem	277	5667-5674	2002
Kanatani, M., T. Sugimoto, J. Kano and <u>K. Chihara</u>	IGF-1 mediates the stimulatory effect of high phosphate concentration on osteoblastic cell proliferation	Journal of Cellular Physiology	190	306-312	2002
Kitazawa, R., S. Kitazawa, K. Kajimoto, H. Sowa, T. Sugimoto, T. Matsui, <u>K. Chihara</u> and S. Maeda	Expression of parathyroid hormone- related protein (PTHrP) in multiple myeloma	Pathology Internationa l	52	63-68	2002
Yamaguchi, T., T. Sugimoto, S. Yano, M. Yamauchi, H. Sowa, Q. Chen and <u>K. Chihara</u>	Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women	Endocrine J	49	211-217	2002
Yamaguchi, T., T. Sugimoto, H. Yamada, M. Kanzawa, S. Yano, M. Yamauchi and <u>K. Chihara</u>	The presence and severity of vertebral fractures is associated with the presence of esophageal hiatal hernia in postmenopausal women	Osteoporos Int	13	331-336	2002
Ozuru, R., T. Sugimoto, T. Yamaguchi and <u>K. Chihara</u>	Time-dependent effects of vitamin k2 (menatetrenone) on bone metabolism in postmenopausal women	Endocrine J	49	363-370	2002
Sowa, H., H. Kaji, T. Yamaguchi, T. Sugimoto and <u>K. Chihara</u>	Smad3 promotes alkaline phosphatase activity and mineralization of osteoblastic MC3T3- E1 cells	J Bone Miner Res	17	1190-1199	2002

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaji, H., M. Suzuki, S. Yano, T. Sugimoto, <u>K. Chihara</u> , S. Hattori, K. Sekita	Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients	Am J Nephrol	22	325-331	2002
Yano, S., T. Tsukamoto, A. Kobayashi, M. Murata, S. Nakanishi, R. Nomura, H. Sowa, M. Fukagawa, T. Sugimoto, <u>K. Chihara</u>	Determination of parathyroid hormone levels in fine needle aspirates of ectopic parathyroid glands	Nephrol Dial Transplant	17	1707-1708	2002
Sowa, H., H. Kaji, T. Yamaguchi, T. Sugimoto and <u>K. Chihara</u>	Activations of ERK1/2 and JNK by transforming growth factor β negatively regulate α 3-induced alkaline phosphatase activity and mineralization in mouse osteoblastic cells	J Biol Chem	277	36024-36031	2002
Sugimoto, T., H. Kaji, D. Nakaoka, M. Yamauchi, S. Yano, T. Sugishita, D J Baylink, S. Mohan and <u>K. Chihara</u>	Effect of low-dose of recombinant human growth hormone on bone metabolism in elderly women with osteoporosis	Eur J Endocrinol	147	339-348	2002
<u>Chihara K</u>	Syndromes of Growth Hormone Bioinactivity	Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism	15	1437-1438	2002
Kishimoto M, Y Okimura, K Yagita, G Iguchi, M Fumoto, K Iida, H Kaji, H Okamura and <u>K Chihara</u>	Novel function of the transactivation domain of a pituitary-specific transcription factor, Pit-1	J Biol Chem	277	45141-45148	2002
Yamauchi M, T Sugimoto, T Yamaguchi, S Yano, J Wang, M Bai, E M Brown and <u>K Chihara</u>	Familial hypocalciuric hypercalcemia caused by an R648stop mutation in the calcium-sensing receptor gene	J Bone Miner Res	14	2174-2182	2002

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakurai T, K Iida, Y Takahashi, H Kaji, S Takakuwa, R Sumita, Y Okimura and <u>K Chihara</u>	A novel heterozygous T511 mutation of growth hormone receptor is not associated with short stature	Growth Hormone & IGF Research	12	411-417	2002
Yamaguchi T, M Yamauchi, T Sugimoto, D Chauhan, K C Anderson, E M Brown, <u>K Chihara</u>	The extracellular calcium (Ca ²⁺)-sensing receptor is expressed in myeloma cells and modulates cell proliferation	Biochem Biophys Res Commun	299	532-538	2002
<u>千原和夫</u>	Ⅲ. 主要疾患の歴史 2. 下垂体腫瘍および機能不全	日本内科学会雑誌 創立100周年記念号	91	106-111	2002

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
千原和夫	視床下部および 下垂体ホルモン	田中千賀子 加藤隆一	NEW薬理学	南江堂	東京	2002	496-502