

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 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 千原和夫

平成 16 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. 分担研究報告書	
健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における GH 分泌反応	13
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	千原和夫
GH 分泌不全の動脈硬化におよぼす影響	
—成人および小児期発症成人 GH 分泌不全症患者における 頸動脈内膜・中膜複合厚の比較—	34
兵庫県立看護大学	加治秀介
血管平滑筋細胞における成長ホルモン投与による遺伝子発現の変化	
- differential display 法を用いた検討	40
神戸大学医学部保健学科	置村康彦
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	101

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・血液腫瘍内科学教室教授

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。これらの点を明らかにするため、1) 視床下部下垂体に何ら器質的疾患のない健常高齢者における GH 分泌予備能、2) GH 分泌が低下した健常高齢者に特有な臨床的特徴、3) 成人 GH 分泌不全症者に対する GH 補充療法の意義、4) 成人 GH 分泌不全者における動脈硬化の実態、5) GH の血管平滑筋に対する作用に関する研究を行なった。この結果、一般高齢者のなかに、器質的疾患による GH 分泌不全症患者に匹敵する GH 分泌不全者が存在すること、成人 GH 分泌不全症（特に小児期発症の GH 分泌不全症）では、動脈硬化が対照群に比べ進んでいることが明らかとなった。さらに、GH の標的であり、動脈硬化の進展において重要な役割を果たす血管平滑筋において、GH で発現が調節される遺伝子を differential display 法で検索した結果、ゲノム遺伝子にコードされた転写因子である mitochondrial transcription factor 1 (mtTF1) の発現を GH は増加させることが明らかとなった。mtTF1 はミトコンドリア遺伝子発現や複製を制御しており、GH→ゲノム DNA→ミトコンドリア DNA という新しい情報の流れが想定された。

分担研究者氏名

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
苅田 典生	神戸大学大学院 医学系研究科助教授
置村 康彦	神戸大学医学部 助教授
高橋 裕	神戸大学大学院 医学研究科助手
井口 元三	神戸大学医学部 附属病院助手

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。これらの点を明らかにするため、1) 視床下部下垂体に何ら器質的疾患のない健常高齢者におけるGH分泌予備能、2) GH分泌が低下した健常高齢者に特有な臨床的特徴、3) 成人GH分泌不全症者に対するGH補充療法の意義、4) 成人GH分泌不全者における動脈硬化の実態、5) GHの血管平滑筋に対する作用に関する研究を行なった。

B 研究方法

健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者におけるGH分泌反応

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り作成された成人GH分泌不全症の診断の手引きに基づき、健常高齢者、および軽症疾患罹患高齢者のGH分泌不全発症頻度について検討した。60歳以上の健常高齢者、および軽症高血圧、糖尿病、高脂血症等で治療をうけているが他に大きな異常所見のない患者（軽症疾患罹患高齢者）に対し、GH分泌刺激試験（アルギニン試験、L-ドーパ試験）を行ない、経時的に採血、GH分泌反応を調べた。また、自

覚症状を調べる目的で、アンケート調査を行なった。

非器質的障害による成人 GH 分泌不全者に対する成長ホルモン補充療法の効果

上記の検査で抽出された GH 分泌不全者に対して、GH (0.006 mg/kg/day、皮下投与) を 16 週にわたって補充し、GH 分泌不全者が有する症状、所見に改善がみられるか検討するプロジェクトに立案、開始した。現在、まだ進行中であるが、GH が有効か否かの評価は、次の項目で行なう計画である。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、血中 IGF-I、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、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 の経時的測定。腹部臍レベルの CT 画像による内臓脂肪量の計測。DXA による全身の骨塩量、脂肪量、筋肉量の測定。握力測定。頸動脈エコーによる内膜中膜コンプレックスの計測。心電図、心エコー検査。なお、本研究は、神戸大学医学部附属病院医薬品及び医療用具の臨床研究審査委員会に申請し、平成 15 年 9 月に許可を得ている。

GH 分泌不全の動脈硬化におよぼす影響

—成人および小児期発症成人 GH 分泌不全症患者における頸動脈内膜・中膜複合厚の比較—

日本人における GH 分泌不全の動脈硬化におよぼす影響を明確にする目的で、GH 分泌不全症患者において、頸動脈エコー検査をおこなった。とくに、成人発症の GH 分泌不全症と小児発症の成人 GH 分泌不全症の症状、検査所見に相違があるか明らかにする目的で、動脈硬化の進行度に注目し、両者で比較検討した。すなわち、34 例の成人成長ホルモン分泌不全症患者 (AGHD) 34 例 (小児発症 (CO) (15 歳未満の発症) 17 例、成人発症 (AO) 17 例)、および年齢、性別を合致させた対照者 34 名の内頸動脈内膜・中膜複合厚 (IMT) を高分解度エコーカラー Doppler システム (LOGIQ700MR, GE Yokogawa Medical system) で計測し、比較検討した。

血管平滑筋細胞における成長ホルモン投与による遺伝子発現の変化-differential display 法を用いた検討

GH 不足時だけでなく、過剰時にも種々の不利益が生じることは、先端巨大症患者をみるとよく理解される。そこで、GH 不足および、過剰状態で発現が変動する遺伝子を、デイファ

レンシャルディスプレイや DNA マイクロアレイで同定するプロジェクトを行なっている。今回は、GH の直接の標的である血管平滑筋細胞において、GH で発現が調節される遺伝子を differential display 法で検索した成績について報告する。ラット血管平滑筋細胞培養液に GH を加え、それにより平滑筋細胞で変化する遺伝子群を differential display 法を用いて同定した。さらに、それらの GH による発現変動を定量 PCR で評価した。また、IGF-I の効果、各種ブロッカーを使用した実験と併せ、その作用機構を検討した。

C 研究結果

健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における GH 分泌反応

アルギニン試験、L-ドーパ試験において、GH 反応の頂値が 3ng/ml 以下の低反応者は各々 21 % (13 / 61)、38 % (21 / 55) であった。両試験ともに低反応であった者は 16 % (9 / 55) であった。GH のカットオフ値を、アルギニン試験では 1.4 ng/ml、L-ドーパ試験では 0.64 ng/ml とすると、それぞれ 3名 (4.9%)、5名 (9.0%) が該当し、共に該当するものは 2名 (3.6%) であった。GH 頂値が 3ng/ml 以下であった被験者はいずれも GH 分泌不全による可能性のある何らかの

自覚症状を訴えていた。なかでも、集中力の低下、筋力の低下を訴える者は、GH 頂値が 3ng/ml 以上の者と比べ有意に多かった。この検査で抽出された GH 分泌不全者に対し GH を補充した際の、症状、検査所見の変動に関する成績が期待される。

GH 分泌不全の動脈硬化におよぼす影響

—成人および小児期発症成人 GH 分泌不全症患者における頸動脈内膜・中膜複合厚の比較—

成人発症 GH 分泌不全症患者 (C0) と小児発症 GH 分泌不全患者 (A0) を比較すると、年齢は C0 が有意に低年齢であった (C0; 29 ± 7 vs A0; 48 ± 12 , $P < 0.01$)。また罹病期間は C0 が有意に長かった (C0; 21 ± 9 vs 14 ± 9 yr, $P < 0.01$)。内頸動脈内膜・中膜複合厚 (IMT) は、C0, A0 両者ともに対照群に比べ肥厚していた。両群間で比較した時、実測値では C0 は 0.82 ± 0.08 , A0 は 0.79 ± 0.03 mm と差を認めなかったが、同じ方法で計測された日本人の年齢別基準値から年齢を補正した Z-score を算出すると、C0 は 2.07 ± 0.68 , A0 は 0.35 ± 0.48 であり、C0 でより肥厚がみられた ($P < 0.05$)。血圧、血中 IGF-I や脂質レベルは両群間に有意差を認めなかった。IMT は BMI, 血圧、血中 IGF-I, 総コレステ

ロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪とはCO, AO、AGHD 全例のいずれにおいても、有意の相関を認めなかった。

血管平滑筋細胞における成長ホルモン投与による遺伝子発現の変化-differential display 法を用いた検討

血管平滑筋において、rhGH によって増加した mRNA の塩基配列を決定したところ、増加した mRNA は mitochondrial cytochrome oxidase subunit II / III と pristanoyl-CoA oxidase であることが判明した。一方、rhGH によって発現が減少した mRNA の一つは、ADAMST-1 であることが判明した。他の増減した mRNA は、現在のところ DNA データベースに未登録である。cytochrome oxidase subunit II/III はミトコンドリア遺伝子にコードされており、その発現は、ゲノム遺伝子にコードされた転写因子である mitochondrial transcription factor 1 (mtTF1)によって制御されている。GH 添加により、cytochrome oxidase subunit II/III mRNA が増加したことから、GH が mtTF1 遺伝子の発現を制御しているのではないかと考え、定量 PCR を使いその発現量を測定した。予想どおり、GH 投与により mtTF1 mRNA 量は用量依存性に増加した。また、この GH の効果は、JAK2 阻害剤であ

る AG490 投与によりコントロールレベルまで抑制されることが明らかとなった。この成績より、血管平滑筋において、GH は JAK2 を介して mtTF1 量を変化させ、ミトコンドリア遺伝子の転写を制御している可能性が示された。

D 考察

本研究から、いくつかの興味ある成績が得られた。その一つは、成人 GH 分泌不全症の発症頻度である。今回検討した集団は、もちろん日本人高齢者集団を代表するものではないが、成人 GH 分泌不全症の発症頻度を推測する一つの資料となるであろう。今回得られた頻度は、予想外に高く間脳下垂体機能障害調査研究班による成人 GH 分泌不全症の診断の手引きに従えば、16%の被験者が GH 分泌不全と判断された。最近海外で発表された厳しい基準を用いても、3.6%が該当した。この成績から判断すると、一般高齢者のなかに、器質的疾患による GH 分泌不全症患者に匹敵する GH 分泌不全者が存在する可能性があり、このような GH 分泌不全者が特有の臨床像を示すのか、今後明らかにする必要があると考えられる。また、これらの GH 分泌不全者でみられる症状や検査所見が GH 補充によって改善するのか、明らかにすることは重要で

あり、現在その解析プロジェクトが進行中である。

第2に、成人 GH 分泌不全症では、動脈硬化が実際に対照群に比べ進んでいることが明らかとなった。特に C0 で Z-score が高く、年齢に比べ動脈硬化が進行していた。この理由については C0, A0 間に BMI, 血圧、血中 IGF-I, 脂質レベルなどに差がなく、糖尿病、心疾患の合併例も除外しているため、少なくともこれらの要因に拠るものではなく GHD の発症時期そのものが関与する可能性や、GHD の罹病期間を反映している可能性が考えられよう。いずれにせよ、日本人においても GHD そのものが IMT 肥厚に関わることを示唆する結果である。

GH 分泌不全による直接的な動脈肥厚機序の詳細は不明であるが、GH 分泌不全による血管内皮における NO 産生の低下や、動脈硬化を惹起する種々のサイトカインが増加による可能性が想定される。この分子機構を明確にするため、GH の標的であり、動脈硬化の進展において重要な役割を果たす血管平滑筋において、GH で発現が調節される遺伝子を differential display 法で検索した。この結果、ゲノム遺伝子にコードされた転写因子である mitochondrial transcription factor 1 (mtTF1) の発現を GH は増加させることが明らかとなった。mtTF1 はミ

トコンドリア遺伝子発現や複製を制御しており、GH→ゲノム DNA→ミトコンドリア DNA という新しい情報の流れが想定された。この機構は普遍的である可能性があり、今後の研究の展開が期待される。

E 結論

日本人における、成人 GH 分泌不全の頻度、動脈硬化に及ぼす影響が明らかとなった。また、血管平滑筋における GH の新規作用が明らかとなった。これらの成績は、成人 GH 分泌不全症の病態理解や診断、治療をする上で有用であると考えられる。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

論文発表

英文原著 17編

H 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

Ⅱ. 分担研究報告書

健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における GH 分泌反応

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・腫瘍血液内科学教室
工藤工	同
竹野亮子	同
福岡秀規	同
高橋健太郎	同
吉岡嗣朗	同
高橋路子	同
麓万里子	同
井口元三	同
高橋裕	同
加治秀介	兵庫県立看護大学
佐藤倫明	聖隷淡路病院
喜多哲也	千船病院
置村康彦	神戸大学医学部保健学科

研究要旨

GH 分泌は加齢とともに低下するが、GH 欠乏状態に陥る高齢者の割合は不明である。そこで、今回、60歳以上の健常高齢者、および軽症高血圧、糖尿病等で治療を受けているが他に大きな異常所見のない患者（軽症疾患罹患高齢者）に対して GH 分泌刺激試験を行ない、GH 反応を検討した。また、血中 IGF-I 値を測定し、GH 分泌反応と比較した。61名（男性25名、女性36名）の被験者にアルギニンおよびL-ドーパを投与したところ、GH 反応の頂値が3ng/ml以下の低反応者は各々21%（13/61）、38%（21/55）であった。両試験ともに低反応であった者は16%（9/55）で、このうち2名の血中 IGF-I はともに77ng/mlと低値であった。GH 分泌反応、血中 IGF-I 値から判断すると、一般高齢者のなかに、器質的疾患による GH 分泌不全症患者に匹敵する GH 分泌

不全者も存在する可能性があり、このような GH 分泌不全者が特有の臨床像を示すのか、今後明らかにする必要がある。

A 研究目的

成人 GH 分泌不全症では、血中脂質・内臓脂肪の増加や、骨塩量・筋力の低下が出現すること、さらにこれらの所見は GH 投与によって改善することが明らかとなり、最近では、小児の GH 分泌不全症と同様に、成人の GH 分泌不全症も治療すべきであると考えられている。一方、GH 分泌は加齢とともに低下するので、明らかな視床下部下垂体の器質的疾患が無いにもかかわらず GH 分泌不全症に陥っている方々が高齢者の中に潜在する可能性も考えられる。そこで、今回、60歳以上の健常高齢者、および軽症高血圧、糖尿病等で治療を受けているが他に大きな異常所見のない患者（軽症疾患罹患高齢者）に対して GH 分泌刺激試験を行ない、GH 反応を検討した。また、血中 IGF-I 値を測定し、GH 分泌反応と比較した。また、この検査によって抽出された GH 分泌不全者が、特有の症状を持つのか検討する目的で、アンケート調査をおこなった。

B 研究方法

60歳以上の健常高齢者（34名、男性15名、女性19名）、および

軽症高血圧、糖尿病、高脂血症等で治療を受けているが他に大きな異常所見のない患者（軽症疾患罹患高齢者27名、男性10名、女性17名）に対し本研究の目的を十分に説明し同意を得たうえで、GH 分泌刺激試験を行なった。被験者は朝食をとらずに、異なった日の午前中に、アルギニン試験（アルギニンを30g、30分かけて静脈内投与）、およびロードーパ試験（ロードーパ0.5mgを経口投与）を受けた。薬剤の投与前、投与後15、30、45、60、90、120分の時点で採血、血漿を分離、凍結保存した。その後、血漿 GH 値を IEMA(トーソー)で測定し、各被験者の GH 分泌能を検討した。また、GH 分泌刺激前に採取した血漿を使用して、IGF-I、adiponectin、総タンパク、アルブミン、GOT、GPT、総コレステロール、中性脂肪、クレアチニン値を測定した。変数間の相関関係は Pearson の相関係数を算出、有意検定した。

自覚症状を調べる目的で、調査用紙を郵送、アンケート調査を行なった。質問は同世代の他の人に比べ、自分自身に次の症状がみられるかどうかを問うものであった。質問内容

は、同世代の他の人に比べ、(1) 疲れやすいか？(2) スタミナの低下を感じる？(3) 集中力の低下を感じるか？(4) 他の人に比べ、気力が落ちていると感じるか？(5) 自分自身が何ごとをするにもおっくうであると感じるか？(6) 皮膚が乾燥しているように感じるか？(7) 体毛が柔らかくなったと感じるか？(8) 体に脂肪がついてきたと感じるか？(9) 筋力が落ちてきたと感じるか？ という9項目であり、A. あてはまらない、B. あてはまる、C. 非常によくあてはまる、の3段階のいずれに該当するか返答を依頼した。GH 分泌不全群（アルギニン試験、およびL-ドーパ試験において、ともにGH頂値が3 ng/ml以下）とGH分泌が保たれている群（アルギニン試験、L-ドーパ試験の少なくとも1つにおいてGH頂値が3 ng/ml以上）で、症状の重症度を示す尺度であるA、B、Cの出現率に違いがあるか、マンホイットニーのU検定で比較した。

なお、本研究は神戸大学医学部附属病院医薬品及び医療用具の臨床研究審査委員会の許可を得て行なったものである。

C 研究結果

実際に本研究における被験者は62歳から91歳までの61名で、平

均年齢は71歳であった。年齢分布は、62～69歳：27名（男性11名、女性16名）、70～79歳：27名（男性13名、女性14名）、80～89歳：6名（男性1名、女性5名）、90歳代1名（女性）であった。BMIは平均 23.4 ± 3.4 であった。

軽症疾患罹患高齢者（27名）が治療（生活習慣の改善指導をも含む）を受けている疾患は、高血圧（17名）、高脂血症（8名）、糖尿病（5名）、内分泌疾患（4名、すべて橋本病）、肝疾患（3名）、心疾患（3名、狭心症2名、不整脈1名）、骨粗鬆症（2名）、消化器疾患（1名、胃潰瘍）、泌尿器系疾患（1名、前立腺肥大）、膠原病（1名、シェーグレン症候群）であった（Fig.1）。

アルギニン試験（被験者数61名）において、平均血漿GH頂値は 8.1 ± 7.1 (mean \pm SD) ng/mlであり、3 ng/ml以下であったものは13名（21%）であった（Fig.2）。L-ドーパ試験（被験者55名）において、平均血漿GH頂値は 5.9 ± 6.1 ng/mlであり、3 ng/ml以下であったものは21名（38%）であった（Fig.3）。両試験を受けた55名中、血漿GH頂値が3 ng/ml以下であったものは9名（16%）であった。GH頂値が1.5ng/ml以下をGH分泌不全とした場合には、アルギ

ニン試験では4名(6.6%)、L-ドーパ試験では12名(22%)がそれに該当した。Billerらが提唱するGH分泌不全の基準にしたがって、GH頂値のカットオフ値を、アルギニン試験では1.4 ng/ml、L-ドーパ試験では0.64 ng/ml とすると、それぞれ3名(4.9%)、5名(9.1%)が該当し、共に該当するものは2名(3.6%)であった。アルギニン試験におけるGH頂値と、L-ドーパ試験におけるGH頂値の間には、相関係数0.49(危険率 $p < 0.05$)の有意な相関がみられた(Fig. 4)。アルギニン試験、L-ドーパ試験において、GH頂値がともに3 ng/ml以下であったGH分泌不全群と、少なくとも1つが3 ng/ml以上であったGH分泌良好群の年齢、BMI、GH分泌刺激試験の平均GH頂値、血漿IGF-I値、adiponectin値を表1に示す。GH分泌不全群では、GH頂値が低い以外に、BMIが大である傾向にあったが、年齢、IGF-I値、adiponectin値には差がなかった。

IGF-I値は 120.9 ± 32.4 ng/mlで、BillerらによるGH分泌不全を示唆する1つの目安である77 ng/ml以下のものは7名であった。この7名のGH頂値の平均は、アルギニン試験で11.9 ng/ml、L-ドーパ試験で8.6 ng/mlであり、GH頂値は必ずしも低値ではなかった。アルギニン試験、およびL

ドーパ試験ともに3 ng/ml以下であったものは、7名のうち2名のみであった。IGF-I値とアルギニン試験のGH頂値、L-ドーパ試験におけるGH頂値の間には、それぞれ明確な相関はみられなかった(Fig. 5, 6)。なお、血漿IGF-I値は重篤な肝障害時に低下するが、血液性化学検査から、本研究の被験者のうちには重篤な肝障害に該当する者はいないと判断した。

BMIが25以上である肥満者は、被験者61名のうち、13名(21%)であった。肥満者ではGH分泌が抑制される傾向にあるが、BMIとアルギニン試験、およびL-ドーパ試験におけるGH頂値の間には相関関係は認められなかった(Fig. 7, 8)。BMIと血漿IGF-I値の間にも相関関係は認められなかった(Fig. 9)。

GH分泌不全者では、血漿adiponectinが低下しているという報告、およびGHの補償によって増加するという報告がある。Adiponectinは糖尿病、動脈硬化症の発症に関与する可能性が示されており、GH分泌不全における動脈硬化症の発症、進展にも関与する可能性があるため、adiponectinを測定したが、血漿adiponectin値とBMI、GH頂値、およびIGF-I値の間に有意な相関関係は認められなかった。

被験者のうち、総タンパク、アルブミン、GOT、GPT に明らかな異常を示す者はなかった。総コレステロールが 220mg/dl 以上であった者は 10 名で、中性脂肪が 150mg/dl 以上であった者は 3 名であった。クレアチニン値は、被験者のうち、最高齢の 91 歳の 1 名において軽度上昇していた。

アンケート調査(総回答数 48 (回収率 79%))では、アルギニン試験、ロードーパ試験両者において、GH 頂値が 3ng/ml 以下であった GH 分泌不全群(回答数 7 (回収率 78%))と、少なくとも 1 つが 3ng/ml 以上であった GH 分泌良好群(回答数 41 (回収率 79%))の間に、(3) 集中力の低下を感じるか?(9) 筋力が落ちてきたと感じるか?という質問に対する A, B, C の返答出現率に相違がみられ、いずれも GH 分泌不全群で、そのような自覚症状を感じる者が多かった (Fig. 10, 11)。

D 考察

最近、成人における GH 分泌不全は血中脂質・内臓脂肪の増加を引き起こし、動脈硬化を進展させ、心血管病変による死亡率を上昇させることが報告されている。また、成人 GH 分泌不全により骨塩量・筋力の低下が惹起されること、GH 投与により骨塩

量が明確に増加することが報告され、高齢者にみられる骨折や、それによる長期臥床状態の防止に有効である可能性が示唆されている。これまで、小児期から持続した例、器質的疾患に伴って出現した例における成人 GH 分泌不全について検討、考察されてきたが、加齢とともに GH 分泌が減少するならば、健常高齢者においても、同様の GH 分泌不全、それに伴う症状が出現する可能性がある。しかし、加齢とともに GH 分泌が減少することが知られているものの、その発症頻度やそれに起因する症状の有無などは明らかではない。

平成 13 年、間脳下垂体機能障害調査研究班により、成人 GH 分泌不全の診断の手引きが作成された。その手引きによれば、成人 GH 分泌不全症の診断は、GH 分泌不全によると考えられる症状、所見の存在と GH 分泌刺激試験における GH 頂値の低値の 2 点から診断することになっている。GH 分泌刺激試験として、インスリン低血糖刺激試験 (ITT)、アルギニン試験、ロードーパ試験、グルカゴン試験が用いられ、いずれか 2 つの GH 分泌刺激試験において、刺激前および刺激後 120 分にわたり、30 分ごとに測定した血清 GH の頂値が 5 ng/ml 以下であることを判定基準の 1 つとしている。さらに、GH 頂値が 3 ng/ml 以下

である時、重症の GH 分泌不全と判定するとしている。今回、この手引きをもとに、高齢者における GH 分泌不全の実態を明らかにする目的で、健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者に対して、GH 分泌刺激試験を行なった。本研究における被験者の中には、高血圧症や糖尿病で治療されている者も含まれているが、病歴、検査成績から判断すると軽症であり、質的には、健常者群と大きな差異はないと判断した。高齢になるにしたがって、このような生活習慣病の罹患頻度は上昇するため、今回の調査対象集団は、全体として“比較的元気な高齢者の方々”にとらえている。

今回、高齢者の GH 分泌を 61 名の健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者に対し、GH 分泌刺激試験をおこなったところ、アルギニン試験およびロードーパ試験に参加した 55 名のうち、両試験とも GH 頂値が 3ng/ml 以下であったものは 9 名 (16%) で、予想以上に多いものであった。この結果を解釈するさいに、いくつか注意すべき事項がある。第一に、いずれの GH 分泌刺激試験においても GH 頂値が 3ng/ml というカットオフ値が妥当なものであるかということである。これまで、海外では成人 GH 分泌不全のガイドラインが作成され、GH 分泌不全の診断には ITT が望ましく、ITT

における GH 頂値が 3-5ng/ml 以下が 1 つの基準とされている (1)。しかし、高齢者では、潜在性の虚血性心疾患を有する可能性があり、安易に ITT を使用することは危険である。このため、本研究ではアルギニン試験、ロードーパ試験を使用した。Biller らは、成人 GH 分泌不全症診断に関して、各種 GH 分泌刺激試験の感度と特異性を比較し、ITT における GH 頂値 5ng/ml に相当する区分点は、アルギニン試験で GH 頂値 1.4ng/ml、ロードーパ試験では 0.64ng/ml であると報告している (2)。この値に基づくと、該当者は少なくなり、アルギニン試験で 3 名 (4.9%)、ロードーパ試験で 5 名 (9.0%)、両者共に該当するのは 2 名 (3.6%) となる。もう 1 つ考慮すべき点は、GH 測定系である。ヒト GH の測定系として種々のキットが使用されており、その測定系間の差異はかなり大きい。本研究で使用した測定系は GH 値を低値に測定する傾向にあるものであり、それが本研究の結果に影響している可能性がある。

アルギニン試験における GH 頂値と、ロードーパ試験における GH 頂値には、有意な正の相関が認められたが、それぞれの GH 頂値と、IGF-I 値の間には相関は認められなかった。IGF-I 値は、GH 分泌不全の適切な指標にはな

りがたいことがすでに報告されているが(3)、本研究においてもそれと合致する成績であった。Billerらは、IGF-Iが77 ng/ml以下が成人GH分泌不全の1つの目安になると述べているが、本研究においてIGF-Iが77 ng/ml以下の群では、アルギニン試験、L-ドーパ試験いずれにおいても、GH頂値は低値ではなく、むしろ全体の平均値より若干高めであった。これは、IGF-I低値が原因で、GH分泌抑制が減弱している者が含まれていることを示唆する。実際に、IGF-Iが59 ng/mlで被験者中最低値をとった者は、アルギニン試験、L-ドーパ試験において、GH頂値はそれぞれ44.0、16.4 ng/mlと高値であった。一方、この7名のうち2名はアルギニン試験および、L-ドーパ試験のいずれにおいても、GH頂値が3ng/ml以下であり、この2名に関してはGH分泌不全が一義的なものである可能性が高い。

IGF-Iのほかに、GH分泌を抑制するものとして肥満がある。アルギニン試験、L-ドーパ試験とともにGH頂値が3 ng/ml以下であったGH分泌不全群では、BMIがGH分泌良好群と比較して高値であった。9名中3名でBMIが30を超えており、この結果としてGH分泌が抑制された可能性も除外できない。しかし、肥満者ではIGF-Iが上昇することが多いが、この3名

ではIGF-Iも低値であり、この被験者においてはGH分泌不全が原発した可能性が高い。また、6名においては、BMIが低く、肥満のためGH分泌が抑制されていたとは考えがたい。GHは体組成を変化させ、体脂肪量を減らすことはよく知られており、GH分泌不全群で観察された肥満は、GH分泌不全の結果である可能性が高い。

今回おこなったアンケート調査では、GH頂値が3ng/ml以下であった被験者はいずれもGH分泌不全による可能性のある何らかの自覚症状を訴えていた。なかでも、集中力の低下、筋力の低下を訴える者は、GH頂値が3ng/ml以上の者と比べ有意に多かった。これを裏付ける身体所見が存在するのか、および、それがGH分泌不全によると考えることが真に妥当であるのかという点は今後明らかにすべき重要な問題である。また、GH分泌刺激試験の判定基準を定める根拠を明確にするためにも、GH分泌不全によると想定される症状、身体所見の発現頻度と、GH分泌刺激試験におけるGH頂値の関連性をさらに検討する必要がある。

E 結論

61名(男性25名、女性36名)の健常高齢者、軽症疾患高齢者にアルギニンおよびL-ドーパを投与した

ところ、GH 反応の頂値が 3ng/ml 以下の低反応者は各々 21 % (13 / 61) 、 38 % (21 / 55) であった。両試験ともに低反応であった者は 16 % (9 / 55) であった。GH のカットオフ値を、アルギニン試験では 1,4 ng/ml、L-ドーパ試験では 0.64 ng/ml とすると、それぞれ 3 名 (4.9%)、5 名 (9.0%) が該当し、共に該当するものは 2 名 (3.6%) であった。GH 分泌反応から判断すると、一般高齢者のなかに、器質的疾患による GH 分泌不全症患者に匹敵する GH 分泌不全者が存在する可能性があり、このような GH 分泌不全者が特有の臨床像を示すのか、今後明らかにする必要がある。

参考文献

(1) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: Summary Statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency
J Clin Endocrinol Metab 1998 83: 379-381.

(2) Sensitivity and Specificity of Six Tests for the Diagnosis of Adult GH Deficiency
Beverly M. K. Biller, Mary H. Samuels, Anthony Zagar, David M. Cook, Baha M. Arafah, Vivien Bonert,

Stavros Stavrou, David L. Kleinberg, John J. Chipman, and Mark L. Hartman
J Clin Endocrinol Metab 2002 87: 2067-2079

(3) Diagnostic reliability of a single IGF-I measurement in 237 adults with total anterior hypopituitarism and severe GH deficiency.

Aimaretti G, Corneli G, Baldelli R, Di Somma C, Gasco V, Durante C, Ausiello L, Rovere S, Grottoli S, Tamburrano G, Ghigo E.
Clin Endocrinol (Oxf). 2003 59:56-61.

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

A study of carotid intima-media thickness in GH-deficient Japanese adults during onset among adults and children.

Murata M, Kaji H, Mizuno I, Sakurai T, Iida K, Okimura Y, Chihara K.

Euro J Endocrinol 148:333-338, 2003

Diverse regulation of full-length

- and truncated growth hormone receptor expression in 3T3-L1 adipocytes.
Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Yoshioka S, Murata M, Iguchi G, Okimura Y, Chihara K.
Mol Cell Endocrinol. 210:21-9, 2003
- Cloning of a protein binding to the most proximal Pit-1 binding element of prolactin gene from human pituitary cDNA library.
Fumoto M, Okimura Y, Sakagami Y, Iguchi G, Kishimoto M, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K.
Mol and cell Endocrinol 207:31-38, 2003
- Lactogenic hormone responsive element reporter gene activation assay for human growth hormone.
Sakatani T, Kaji H, Takahashi Y, Iida K, Okimura Y, Chihara K.
Growth Horm IGF Res 13:275-81, 2003.
- Cloning and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene.
Kishimoto M, Okimura Y, Iguchi G, kudo T, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K.
Biochemical and Biophysical Research Communications 305:186-92, 2003
- Mutant form of Pit-1 (R271W) does not act as a dominant inhibitor of Pit-1 action to activate the promoters of growth hormone and prolactin genes.
Kishimoto M, Okimura Y, Fumoto M, Iguchi G, Iida K, Kaji H, Chihara K.
Euro J Endocrinol 148:619-25, 2003
- The role of circulating ghrelin in growth hormone (GH) secretion in freely-moving rats.
Okimura Y, Ukai K, Hosoda H, Murata M, Iguchi G, Iida K, Kaji H, Kojima M, Kangawa K, Chihara K
Life Sci. 72:2517-24, 2003
- Up-regulation of mitochondrial transcription factor1 mRNA levels by GH in VSMC
Yoshioka s, Okimura Y, Takahashi Y, Iida K, Kaji H, Matsuo M, Chihara K.
Life Sci. in press
- H 知的財産権の出願・登録状況**

なし