

200400022A

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 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 千原和夫

平成 17 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 | |
| 非器質的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と 成長ホルモン補償療法の効果 | 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 |
| 成人成長ホルモン欠損症に合併する代謝異常症 ー補充ホルモンの影響ー | 22 |
| 兵庫県立大学生体機能学 | 加治秀介 |
| 健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における血漿グレリン値と GH 分泌予備能の関連 | 33 |
| 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 | 87 |

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、本研究では、これまで、A) 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、B) GH 分泌が低下した健常高齢者に特有な臨床的特徴、C) 成人 GH 分泌不全者における動脈硬化の実態を明らかにしてきた。さらに、本年度は 1) 器質的疾患によらない成人 GH 分泌不全者に対する GH の補充療法の効果、2) 成人成長ホルモン欠損症に合併する代謝異常症の発症要因に関する研究、3) 高齢者における GH 分泌能と末梢血中グレリンの関連に関する研究を行なった。この結果、非器質的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と成長ホルモン補償療法の効果が明らかとなった。また、成人 GH 欠損症で指摘されていた代謝異常症発症と GH 以外の補充ホルモンの関連性、血中グレリンは加齢に伴う GH 分泌予備能の低下には関与しない可能性が示唆された。

分担研究者氏名

加治秀介 兵庫県立大学教授
荻田典生 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 神戸大学医学部
附属病院講師
飯田啓二 神戸大学大学院
医学系研究科助手
高橋健太郎 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。これらの点を明確にすることを目的に、本研究では、これまで、A) 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、B) GH分泌が低下した健常高齢者に特有な臨床的特徴、C) 成人GH分泌不全者における動脈硬化の実態、D) GHの血管平滑筋に対する作用に関する研究を行ってきた。これらをもとに、本年度は、1) 器質的疾患によらない成人GH分泌不全者に対するGHの補充療法の効果、2) 成人成長ホルモン欠損症に合併する代謝異常症の発症要因に関する研究、3) 高齢者におけるGH分泌能と末梢血中グレリンの関連に関する研究を行なった。

B 研究方法

非器質的障害による成人GH分泌不全者の臨床的特徴と成長ホルモン補償療法の効果

アルギニン試験、L-ドーパ試験の両者で、GH頂値が3 ng/ml以下であり、GH分泌不全が確認された健常、軽症疾患罹患高齢者4名（男性1名、女性3名）に対して、GH補償療法をおこなった。胸部単純X線写真、頭部MRI、心電図、心エコー、骨密度、血液学、生化学検査をおこない、重篤な疾患のないことを確認した。軽

度高血圧をもつ被験者が1名あったが、除外規定に該当しなかったため、他の被験者と同様に GH 補償療法を開始した。投与開始後4週間は、3 μ g/kg のヒトリコンビナント GH を1日1回、皮下投与した。何ら副作用がないことを確認した後、6 μ g/kg に増量し、さらに12週間連日投与した。この間、4週ごとに、体重、血圧、脈拍数、ウエスト/ヒップ比の測定、血液学、生化学検査を行なった。その後、GH 投与を中止し、中止後4週にも体重、血圧、脈拍数、ウエスト/ヒップ比測定、血液学、生化学検査を行なった。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。

成人成長ホルモン欠損症 (AGHD) に合併する代謝異常症

一 補充ホルモンの影響一

GH 分泌刺激試験(インスリン低血糖試験、L-ドーパ試験、アルギニン試験、GHRH 試験)のいずれかでピーク血中 GH 値が 3ng/ml 未満の 185 例(男性 81 例、女性 104 例)を AGHD とし、性、年齢をマッチさせた非 GHD 成人下垂体機能低下症例 74 例(男性 44 例、女性 30 例)を対照として、6 種類の代謝異常症(耐糖能異常/糖尿病、高コレステロール血症、高トリグリ

セリド (TG) 血症、肥満、脂肪肝、高血圧)の発症頻度の相対危険度を比較した。

上記症例を含む 193 例の AGHD 症例(男性 89 例、女性 104 例)において、1) 補充ホルモンの種類(甲状腺ホルモン、グルココルチコイド、ゴナドトロピン系、ADH)、2) ハイドロコチゾン補充量、および 3) 補充ホルモンの総数が、各代謝異常症の合併およびこれらの代謝異常症の重複合併へ及ぼす影響について調べた。

健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における血漿グレリン値と GH 分泌予備能の関連

62 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、GH 分泌刺激試験を行なった。アルギニン試験(アルギニンを 30 g、30 分かけて静脈内投与)、および L-ドーパ試験(L-ドーパ 0.5 mg を経口投与)を行ない、薬剤の投与開始前、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、

および 30 分にグレリン採血用に血液を採取した。すなわち、EDTA・アプロチニン採血を行い、血漿分離後、血漿の 1/10 容の 1 規定塩酸を加え、測定まで -70°C で保存した。その後、一括して desacyl-ghrelin ELISA kit (三菱化学ヤトロン) でトータルグレリン値を測定した。アルギニン試験、および L-ドーパ試験前後の血漿グレリン値の変動は、paired T 検定により検定し、 $P < 0.05$ のとき有意とした。

C 研究結果

非器質的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と成長ホルモン補償療法の効果

4 名の被験者に対して行なった頸動脈エコー検査では、内中膜複合体 (IMC) は $0.68 \pm 0.06 \text{ mm}$ であり明確な肥厚はみられなかったが、3 名で intermediate plaque を認めた。心エコー検査では、軽度の大動脈弁閉鎖不全が 2 名、軽度の僧帽弁閉鎖不全が 1 名に認められたが、特に症状、有意な身体所見の認められた方はなかった。心電図では異常所見を認めなかった。腰椎骨密度は、Z スコアで評価すると低下は認められず、むしろ増加していた (コントロール比 $126 \pm 25\%$)。

3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の GH 投与により、4 名の

うち 3 名において、投与 4 週間後に血漿 IGF-I、IGFBP3 値が増加した。一方、残りの 1 名では、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の GH 投与では血漿 IGF-I、IGFBP3 の増加は明確ではなく、6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の GH 投与によって、GH 投与開始 8 週後に IGF-I、IGFBP3 が増加することが確認された。

血中 LDL-コレステロール値は、GH 投与開始 4、8、あるいは 12 週間には低下した。中性脂肪には、一定の傾向がみられなかった。血中 PICP、BAP 値、尿中 NTx 排泄も 4、8 週には上昇した。逆に血中 i-PTH は減少した。脂肪細胞に由来するホルモンである、レプチン、アディポネクチンは低下傾向にあった。PAI-I、高感度 CRP をも測定したが、変動が大きく明確な動きは観察し得なかった。ほかの生化学検査、血液学検査では、大きな変動は観察されなかったが、1 名の男性において、血糖値、HbA1c の上昇がみられた。

体重、血圧、脈拍数、ウエスト/ヒップ比など身体所見では、大きな変化はみられなかった。

成人成長ホルモン欠損症 (AGHD) に合併する代謝異常症

一補充ホルモンの影響一

AGHD では、男女に共通して耐糖能異常/糖尿病、高 TG 血症、脂肪肝の

相対リスクが高い傾向がみられた。また男性では高コレステロール血症、肥満の、女性では高血圧の相対リスクも高い傾向がみられた。ADH 補充、グルココルチコイド補充は各々脂肪肝および高血圧の合併増加に寄与していた。一方、グルココルチコイド補充は代謝異常症が4種類重複合併するリスクの低下に寄与していた。補充ホルモンの総数は高TG血症と脂肪肝の合併増加、3種類の代謝異常症の重複合併増加に寄与していた。

健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における血漿グレリン値とGH分泌予備能の関連

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。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。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。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 (GH 分泌不良群) は 9 名 (16%) であった。

血漿グレリン基礎値は、GH 分泌不良群と不良群に該当しない 46 名からなる GH 分泌良好群において、それぞれ 61.5 ± 49.0 、 75.4 ± 59.5 fmol/ml であり、両群間に有意差はなかった。その他の生化学検査においても差はなかった。また、血漿グレリン基礎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。興味深いことに、血漿グレリン値は、アルギニン、および L-ドーパ投与開始 30 分後に、いずれにおいても有意に低下した。この血漿グレリンの低下反応は GH 分泌不良群、良好群のいずれにおいても観察された。

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1つは、非器質的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と成長ホルモン補償療法の効果である。今回検索した4名では GH 分泌不全による可能性がある障害は観察されなかった。しかし、GH 投与により、身体所見において明確な変化はなかったが、生化学検査では、コレステロールの低下、骨形成マーカー(骨型 ALP、PIPC)、骨吸収マーカー (Ntx) の上昇がみられた。また、血漿レプチン、アディポネクチ

ン値は低下傾向を示し、GH 投与中止後 4 週には前値に復した。これは、脂肪量の減少を示す成績かもしれない。被験者数が少ないため、成績を解釈する上で問題があるが、今回の成績は、小児発症、および器質的疾患による成人 GH 分泌不全患者に GH を投与したときに観察された成績と概ね同一であり、明確な症状を欠く GH 分泌不全者においても、GH 補償は有用である可能性がある。

第 2 に、AGHD で指摘されている代謝異常症の発症要因として、GH 以外の下垂体ホルモン欠損に対する補充ホルモンの重要性が指摘されたことである。AGHD では、従来から GHD を伴わない成人下垂体機能低下症に比べ耐糖能異常/糖尿病、高 TG 血症、脂肪肝などの合併頻度は高い傾向が認められていた。しかし、肥満や高脂血症の発症については必ずしも見解が一致していなかった。今回、これらの AGHD で指摘されていた代謝異常症合併の要因として GH 以外の下垂体ホルモン欠損に対する補充ホルモンの影響が否定できないことが示され、下垂体機能低下症に対する総合的治療の重要性が再認識された。

第 3 に、GH 分泌予備能と血中グレリン値には明確な相関はなく、血中グレリンは加齢に伴う GH 分泌予備能の低下には関与しない可能性が示唆

されたことである。これまで、加齢に伴う GH 分泌予備能の低下は、視床下部を含む中枢性の原因によることが推測されていたが、その説のほうの方が妥当であるのかもしれない。しかし、この成績は、高齢者における GH 分泌刺激薬としてのグレリンの有用性を否定するものではない。

E 結論

非器質的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と成長ホルモン補償療法の効果が明らかとなった。また、AGHD で指摘されていた代謝異常症発症と GH 以外の補充ホルモンの関連性、および、血中グレリンは加齢に伴う GH 分泌予備能の低下には関与しない可能性が示唆された。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。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

論文発表

英文原著 18 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

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

非器質的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と 成長ホルモン補償療法の効果

| | |
|-------|--|
| 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 |
| 工藤 工 | 同上 |
| 竹野亮子 | 同上 |
| 福岡秀規 | 同上 |
| 高橋健太郎 | 同上 |
| 飯田啓二 | 同上 |
| 井口元三 | 同上 |
| 高橋 裕 | 同上 |
| 加治秀介 | 兵庫県立大学 |
| 置村康彦 | 神戸大学医学部保健学科 |

研究要旨

成長ホルモン（GH）分泌刺激試験で GH 分泌が不良と判断された 4 名の高齢者に、ヒトリコンビナント GH を 1 日 1 回、16 週（投与開始直後の 4 週間は 3 μ g/kg、その後の 12 週は 6 μ g/kg）にわたって皮下投与した。身体所見では明確な変化は観察されなかったが、生化学検査で、総コレステロール、LDL-コレステロール値の低下が全例でみられた。また、血漿 PIPC、骨型 ALP、尿中 NTx 排泄が増加し、骨代謝回転の促進が示唆された。さらに、脂肪細胞由来のホルモンであるレプチン、アディポネクチンの低下が観察された。自覚症状では、1 名が GH 投与中の活動性の亢進、充実感の増大、1 名が中止後の倦怠感を訴えた。アディポネクチンの低下を除いて、これらの変動は骨粗鬆症、動脈硬化等の進展を抑制する方向に作用するものであり、明確な症状を欠く GH 分泌不全者においても、GH 値を増加させることは有用である可能性がある。これについて、今後、さらに多数例で確認する必要がある。

A 研究目的

私どもは、すでに、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、高齢者の一部には、器質的障害による GH 分泌不全に匹敵する GH 分泌予備能の低下が認められる者が存在することを見いだした。これらの GH 分泌不全者が、特有の症状、検査所見を呈するのか明らかにするため、心電図、心エコー検査、頸動脈エコー検査、頭部 MRI、血液化学検査を行なった。さらに、これらの健常者中に見いだされた GH 分泌不全者の身体所見、生化学検査成績が、GH 補償療法によって改善するのか検討することを目的に、少量のヒト GH を 16 週にわたって投与した。

B 研究方法

アルギニン試験、L-ドーパ試験の両方で、GH 頂値が 3 ng/ml 以下であり、GH 分泌不全のあった 4 名（男性 1 名、女性 3 名）に対して、GH 補償療法をおこなった。それに先立ち、GH 補償療法について、口頭、および書面で十分に説明し、同意を得た。胸部単純 X 線写真、頭部 MRI 検査を行ない、呼吸器、中枢神経系に器質的疾患のないことを確認した。さらに、

心電図、心エコー、骨密度、血液学、生化学検査をおこない、重篤な疾患のないことを確認した。軽度高血圧をもつ被験者が 1 名あったが、除外規定に該当しなかったため、他の被験者と同様に GH 補償療法を開始した。投与開始後 4 週間は、3 μ g/kg のヒトリコンビナント GH を 1 日 1 回、皮下投与した。何ら副作用がないことを確認した後、6 μ g/kg に増量し、さらに 12 週間連日投与した。この間、4 週ごとに受診していただき、体重、血圧、脈拍数、ウエスト/ヒップ比の測定、血液学、生化学検査を行なった。その後、GH 投与を中止し、中止後 4 週にも体重、血圧、脈拍数、ウエスト/ヒップ比測定、血液学、生化学検査を行なった。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

GH 投与前に、4 名の被験者に対して行なった頸動脈エコー検査では、内中膜複合体 (IMC) は 0.68 ± 0.06 mm であり明確な肥厚はみられなかったが、3 名で intermediate plaque を認めた。心エコー検査では、軽度の大動脈弁閉鎖不全が 2 名、軽度の僧帽弁閉鎖不全が 1 名に認められたが、特に症状、有意な身体所見の認めら

れた方はなかった。心電図では異常所見を認めなかった。腰椎骨密度は、Zスコアで評価すると低下は認められず、むしろ増加していた（コントロール比 $126 \pm 25\%$ ）。

3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の GH 投与により、4名のうち3名において、投与4週間後に血漿 IGF-I、IGFBP3 値が増加した。一方、残りの1名では、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の GH 投与では血漿 IGF-I、IGFBP3 の増加は明確ではなく、6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の GH 投与によって、GH 投与開始8週後に IGF-I、IGFBP3 が増加することが確認された。

血中 LDL-コレステロール値は、GH 投与開始4、8、あるいは12週後には低下した（図1）。中性脂肪には、一定の傾向がみられなかった。血中 PICP、骨型 AP 値、尿中 NTx 排泄も4-16週には上昇した。逆に血中 i-PTH は減少した（図2）。脂肪細胞に由来するホルモンである、レプチン、アディポネクチンは低下傾向にあった（図3）。PAI-I、高感度 CRP をも測定したが、変動が大きく明確な動きは観察し得なかった。ほかの生化学検査、血液学検査では、大きな変動は観察されなかったが、1名の男性において、血糖値、HbA1c の上昇がみられた。

体重、血圧、脈拍数、ウェスト/ヒップ比など身体所見では、大きな変

化はみられなかった。

GH 投与前には、筋力低下などの GH 分泌不全による可能性が否定できない自覚症状を全員が有していた。一方、GH 投与中に1名が活動性の亢進、充実感の増大を、中止後に1名が倦怠感を訴えた。

D 考察

55名の健常高齢者、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、アルギニン試験および L-ドーパ試験を行なったところ、両試験とも GH 頂値が $3\text{ng}/\text{ml}$ 以下であったものは9名（16%、GH 分泌不良者群）であった。この9名のうち、GH 補償療法を承諾いただいた4名の方に、GH の皮下投与を16週にわたって行なった。

成人 GH 分泌不全症患者では、動脈硬化、心血管障害の増加が報告されている。私どもは、小児期発症、および成人になってからの器質的障害による GH 分泌不全症患者では、頸動脈の IMC は増加していることを報告しているが⁽¹⁾、この4名では明確な肥厚はみられなかった。基礎疾患として、4名のうち1名で高コレステロール血症、別の1名で高血圧があったが、糖尿病はなかった。骨塩量の低下もなく、この4名では GH 分泌

不全による可能性がある障害は観察されなかった。

GH 投与により、身体所見において明確な変化はなかったが、生化学検査では、コレステロールの低下、骨形成マーカー(骨型 ALP、PIPC)、骨吸収マーカー (Ntx) の上昇がみられた。これは、これまで高齢骨粗鬆症患者に GH を投与したとき観察された現象と一致していた⁽²⁾。このような骨代謝マーカーが上昇した後、かなり遅れて骨塩量の増加が観察されることをすでに報告しているが⁽²⁾、今回の被験者のように骨塩量の低下が認められない者においても、長期にわたり GH が投与されたなら同様の変化が生じる可能性があるかもしれない。

血漿レプチン、アディポネクチン値は低下傾向を示し、アディポネクチンは GH 投与中止後 4 週には前値に復した。成人 GH 分泌不全患者に GH を投与したとき、男女ともレプチンは低下し、女性ではアディポネクチンは増加することが報告されており⁽³⁾、今回の結果はレプチンに関しては一致していた。

自覚症状では、1 名が GH 投与中の活動性の亢進、充実感の増大、1 名が中止後の倦怠感を訴えた。GH 投与中の精神面の充実感は、すでに報告されているところである。

本研究は被験者数が少ないため、

対照群がない、統計検定が不可能など、成績を解釈する上で問題点があり、さらに多数例で検討するためのパイロットスタディと位置づけるべきである。しかし、その成績は、これまで成人 GH 分泌不全患者に GH を投与したときに観察された成績と概ね同一であり、明確な症状を欠く GH 分泌不全者においても、GH 補償は有用である可能性がある。

E 結論

明確な症状を欠く GH 分泌不全者においても、GH 値を増加させることは有用である可能性がある。これについて、今後、さらに多数例で確認する必要がある。

参考文献

(1) 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

(2) Effect of low-dose of recombinant human growth hormone on bone metabolism in elderly women with osteoporosis.

Sugimoto T, H Kaji, D Nakaoka, M Yamauchi, S Yano, T Sugishita, D J Baylink, S Mohan and K Chihara
Eur J Endocrinol 147:339-348, 2002
(3) Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients.
Eden Engstrom B, Burman P, Holdstock C, Karlsson FA.
J Clin Endocrinol Metab. 88:5193-198, 2003.

F 健康危険情報
なし

G 研究発表
論文発表

Up-regulation of mitochondrial transcription factor 1 mRNA levels by GH in VSMC
Yoshioka S, Y Okimura, Y Takahashi, K Iida, H Kaji, M Matsuo, K Chihara
Life Sciences 74:2097-2109, 2004

Direct causes of death in Japanese patients with hypopituitarism as analyzed from a nation-wide autopsy database
Kaji H and K Chihara
European Journal of Endocrinology 150:149-152, 2004

Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H)
Myriam R, W F. Blum, D J. Edwards, E P. Shavrikova, D valle, S W. J. Lamberts, E M Erfurth, S M. Webb, R J. Ross, K Chihara, G Henrich P Herschbach and A F. Attanasio
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89:1684-1693, 2004

Metabolic effects of 20-kilodalton human growth hormone (20K-hGH) for adult with growth hormone deficiency : results of an exploratory uncontrolled multicenter clinical trial of 20K-hGH
Hayakawa M, Y Shimazaki, T Tsushima, Y Kato, K Takano, K Chihara, A Shimatsu and M Irie
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89:1562-1571, 2004

Adult GH deficiency in Japanese patients: effects of GH treatment in a randomized, placebo-controlled

trial
Chihara K, E Koledova, A Shimatsu,
Y Kato, H Kohno, T Tanaka, A Teramoto,
P C Bates and A F Attanasio
Eur J Endocrinol 151:343-350, 2004

Kishimoto, T Kudo, K Takahashi, Y
Takahashi, H Kaji, M Ohno, H Ikuta,
Y Kuroda, T Obara, H Hosoda, K
Kangawa and K Chihara
Eur J Endocrinol 151:447-450, 2004

Intravenous administration of
ghrelin stimulates growth hormone
secretion in vagotomized patients
as well as normal subjects
Takeno R, Y Okimura, G Iguchi, M

H 知的財産権の出願・登録状況
なし

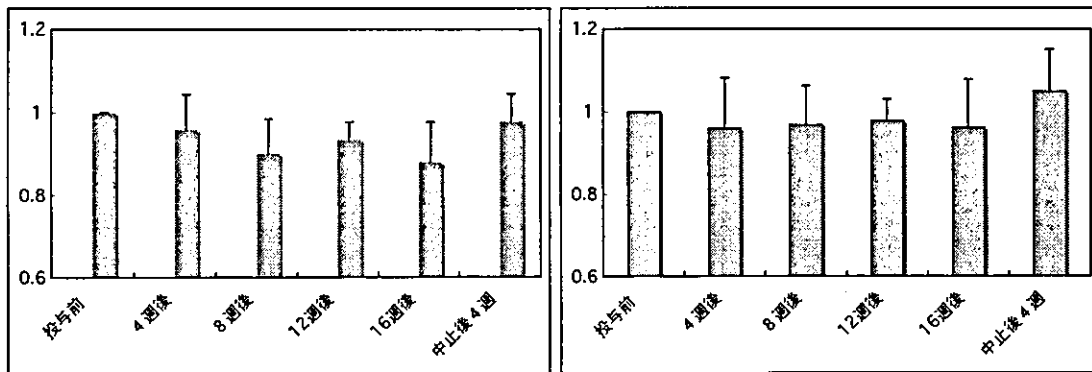


図1 GH投与による血中LDL-コレステロール（左）、HDL-コレステロール（右）の変動

各被験者のGH投与前値を1として、GH投与後の相対値を算出。全被験者の平均±SDを経時的に示す。

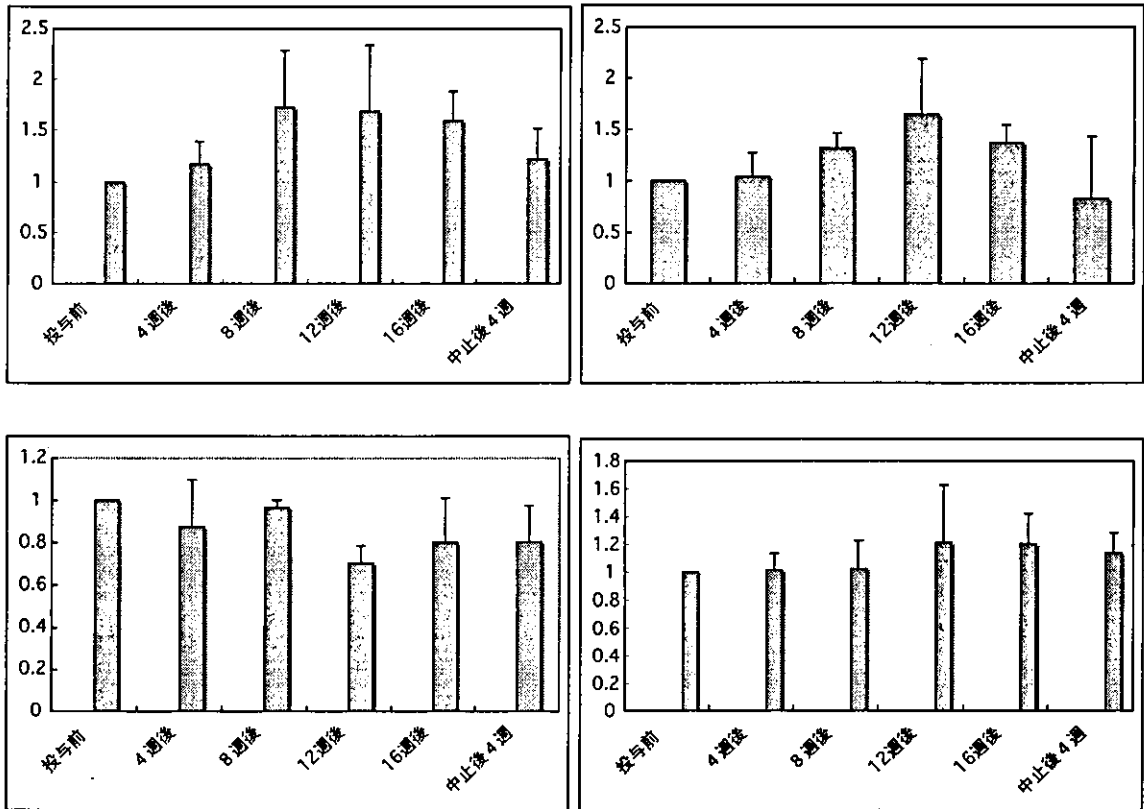


図2 GH 投与による、尿中 Ntx 排泄量 (左上)、血中 PIPC (右上)、i-PTH (左下)、骨型 ALP (右下) の変動

各被験者の GH 投与前値を1として、GH 投与後の相対値を算出。全被験者の平均±SD を経時的に示す。

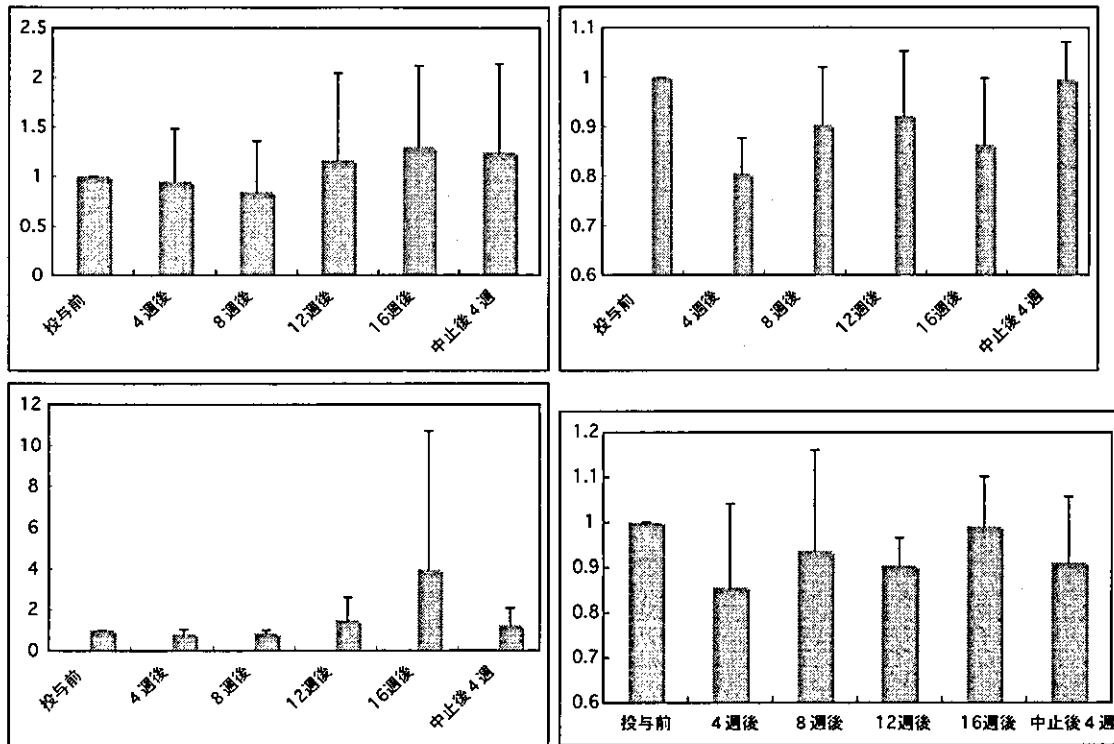


図 3 GH 投与による、血中 PAI-I (左上)、アディポネクチン (右上)、高感度 CRP (左下)、レプチン値 (右下) の変動
 各被験者の GH 投与前値を 1 として、GH 投与後の相対値を算出。全被験者の平均±SD を経時的に示す。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

成人成長ホルモン欠損症に合併する代謝異常症

－補充ホルモンの影響－

分担研究者 加治秀介 兵庫県立大学生体機能学
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

研究要旨

成人成長ホルモン（GH）欠損症（AGHD）の合併症として頻度の高い傾向を示す糖尿病、高脂血症、肥満などの代謝異常症やその重複である代謝症候群は大血管障害への進展要因である。AGHDはGH以外にも種々の下垂体ホルモン欠損がある場合があり、それに対してホルモン補充療法を行うことが多く、成因も含めて不均一な疾患であるため、今回はAGHDに合併する代謝異常症の頻度にGH以外の欠損下垂体ホルモンに対する補充療法が影響しているかどうかに関心を当てて検討した。AGHDでは、男女に共通して耐糖能異常/糖尿病、高TG血症、脂肪肝の相対リスクが高い傾向がみられた。また男性では高コレステロール血症、肥満の、女性では高血圧の相対リスクも高い傾向がみられた。ADH補充、グルココルチコイド補充は各々脂肪肝および高血圧の合併増加に寄与していた。一方、グルココルチコイド補充は代謝異常症が4種類重複合併するリスクの低下に寄与していた。補充ホルモンの総数は高TG血症と脂肪肝の合併増加、3種類の代謝異常症の重複合併増加に寄与していた。以上のように、AGHDで指摘されている代謝異常症合併の要因としてGH以外の下垂体ホルモン欠損に対する補充ホルモンの影響も否定できない。

A 研究目的

成人成長ホルモン（GH）欠損症（AGHD）は成人下垂体機能低下症の一つであるが、我が国では欠損ホルモンであるGHは現在までのところ補

充されず、他の下垂体ホルモン欠損症とは異なっている。そこでAGHDの特徴を明らかにする目的で自験例¹⁾や内分泌代謝疾患専門施設のご協力により²⁾、我が国の下垂体機能低下