

症例の実態調査を実施し、AGHD の特徴について報告してきた。特に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り、AGHD を含めた下垂体機能低下症の死因に影響する可能性も示唆されている⁴⁷⁾。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。そこで今回は 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焦点を当てて検討した。

B 研究方法

AGHD の代謝異常症合併の相対リスク

既報のように全国の内分泌代謝疾患専門施設へのアンケート調査の回答があった 422 例のうち GH 分泌刺激試験(インスリン低血糖試験、1-DOPA 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。なお既報³⁾において肥満は合併症として記載のあった例を合併数としたが、今回は身長、体重の情報から計算した BMI で 25 以上の例を肥満とした。

AGHD の代謝異常症合併への GH 以外の下垂体欠損ホルモンに対するホルモン補充の影響

前項の症例を含む 193 例の AGHD 症例(男性 89 例、女性 104 例)において以下の項目について検討した。

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)が各代謝異常症(耐糖能異常/糖尿病、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、肥満、脂肪肝、高血圧)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。
2. ハイドロコチゾン補充量の各代謝異常症(耐糖能異常/糖尿病、高コレステロール血症、高 TG 血症、肥満、脂肪肝、高血圧)の合併およびこれらの代謝異常症の重複合併への影響。なおこの検討ではハイドロコチゾン以外の副腎皮質ステロイドホルモン投与例を除いた 149 例(男性 73 例、女性 76 例)を対象とした。

3. 補充ホルモンの総数が各代謝異常症（耐糖能異常/糖尿病、高コレステロール血症、高TG血症、肥満、脂肪肝、高血圧）の合併およびこれらの代謝異常症の重複合併に及ぼす影響。

統計学的解析

性、年齢および補充ホルモンに関する各種の要因を独立変数、個々の代謝異常症合併の有無や代謝異常症の重複合併数毎の例数をそれぞれ従属変数としてロジスティック回帰による多変量解析を行い、独立した寄与因子があるかどうかを検討した。有意水準は $P<0.05$ とした。

C 研究結果

AGHD の代謝異常症合併の相対リスク

Table 1 に示すように、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。

AGHD の代謝異常症合併に及ぼす他の下垂体欠損ホルモンに対する補充療法の影響

Table 2 では補充ホルモン別に上段は各代謝異常症合併の例数、下段には代謝異常症の合併総数毎の例数を示した。各代謝異常症合併の有無を

従属変数、各補充ホルモンの種類、性、年齢を独立変数として多変量解析した結果、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。一方合併する代謝異常症の各総数を従属変数とし、補充ホルモンの種類、性、年齢を独立変数とする多変量解析において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。

Table 3 は補充ハイドロコチゾンの用量別に上段は各代謝異常症合併の例数、下段には代謝異常症の合併総数毎の例数を示した。各代謝異常症合併の有無を従属変数、補充ハイドロコチゾンの用量、性、年齢を独立変数として多変量解析した結果、ハイドロコチゾンの用量は脂肪肝の合併増加に、高血圧の合併低下に寄与していた。一方合併する代謝異常症の各総数別の合併例数を従属変数とし、補充ハイドロコチゾンの用量、性、年齢を独立変数とする多変量解析において代謝異常症が合併する総数はハイドロコチゾン補充用量に依存しなかった。

Table 4 は補充ホルモンの総数別に上段は各代謝異常症合併の例数、下段には代謝異常症の合併総数毎の例数を示した。各代謝異常症合併の有無を従属変数、補充ホルモンの総数、

性、年齢を独立変数として多変量解析した結果、補充ホルモンの総数は高 TG 血症と脂肪肝の合併増加に寄与していた。また代謝異常症の合併が重複する総数を従属変数とし、補充ホルモンの総数、性、年齢を独立変数とする多変量解析において、補充ホルモンの総数は3種類の代謝異常症の重複合併増加に寄与していた。

D 考察

AGHD では 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た。AGHD に合併する代謝異常症として内臓脂肪の増加については従来から報告されているが、肥満や高脂血症については必ずしも見解が一致していない⁸⁻¹⁰⁾。わが国の AGHD は成人期では GHD があっても臨床試験などの例外を除くと GH が補充されていない点で均一ではあるが、成因をはじめ、GH 以外の下垂体ホルモン欠損の種類、補充については多様である。副腎系、甲状腺系、ADH は欠損があれば概ね補充され、性腺系は必要に応じて補充されているが、GH 以外の下垂体軸が必ずしも生理的な環境にあるとはいえない。

そこで AGHD 症例におけるホルモン補充療法の代謝異常症合併への影

響を検討した結果、ADH 補充は脂肪肝の合併増加に寄与していた。ADH 補充で脂肪肝の合併が高くなる理由として、視床下部障害を伴う頻度が高いために視床下部性肥満の合併が高頻度になるための二次的な結果と推測される。しかし ADH 補充は肥満そのものの合併リスクを上昇させる要因には必ずしもならなかった。

グルココルチコイド補充が高血圧合併の増加に寄与している結果から、全体として必要な補充量を超えたグルココルチコイドが補充されている可能性も推測される。一方グルココルチコイド補充は代謝異常症の4種類の重複合併については抑制的に寄与していたが、4種類の重複合併例は少ないのでさらに多数例での検討が必要である。グルココルチコイドの影響をさらに明確にする目的で、主に補充されているヒドロコチゾンについて補充量と代謝異常症合併について検討したところ、補充量は脂肪肝合併の増加に寄与していた。この結果は補充量が多いほど必要量より過剰になっている可能性を示唆するものであった。一方補充量は高血圧合併の低下に寄与していた。この結果はグルココルチコイド補充が高血圧合併の増加要因である結果とは矛盾しているが、補充量まで検討すると用量が多い例ほど副腎不全が

強くむしろ補充前の低血圧が影響している可能性もある。

補充ホルモン総数と代謝異常症合併リスクの関係においては補充ホルモン総数は高 TG 血症、脂肪肝の合併増加、3種類の代謝異常重複合併の増加に寄与していた。その理由として補充ホルモン総数が多いほど食欲をコントロールする視床下部障害を合併しやすくなる可能性、ホルモン補充量の生理的必要性からのずれが重複されて代謝異常が助長される可能性などが考えられる。

以上の結果より、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ことが示された。さらに正確な解析には今後縦断的な前向き調査も必要である。

E 結論

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。

参考文献

- 1) Kaji H, Abe H, Fukase M, Chihara K Normal bone mineral density in patients with adult onset GH deficiency. *Endocrinol Metab* 4, 163-166, 1997
- 2) Murata M, Kaji H, Mizuno I, Sakurai T, Iida K, Okimura Y, Chihara K A study of carotid intima-media thickness in GH-deficient Japanese adults during onset among adults and children. *Eur J Endocrinol* 148:333-338, 2003
- 3) Kaji H, Sakurai T, Iguchi G, Murata , Kishimoto M, Yoshioka S, Iida K, Okimura Y, Chihara K Adult growth hormone deficiency in Japan : results of investigation by questionnaire. *Endocrine J* 49: 597-604, 2002
- 4) Rosen T, Bengtsson AB Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 336, 285-288, 1990
- 5) Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, & Clayton RN. The effects of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 81 1169-1172, 1996
- 6) Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 357, 425-431, 2001.
- 7) Kaji H, Chihara K Direct causes of death in Japanese patients with hypopituitarism as analyzed from

- a nation-wide autopsy database.
Eur J Endocrinol 150:1-5, 2004
- 8) Isley WL Growth hormone therapy for adults: not ready for prime time?
Ann Intern Med. 137(3):190-6, 2002
- 9) Cook DM Shouldn't adults with growth hormone deficiency be offered growth hormone replacement therapy? Ann Intern Med 137(3):197-201, 2002
- 10) Murakami Y, Kato Y Hypercholesterolemia and obesity in adult patients with hypopituitarism: a report of a nation-wide survey in Japan. Endocrine J 50: 759-765, 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

A variety of phenotype with R161Q germline mutation of the von Hippel-

Lindau tumor suppressor gene in Japanese kindred

Iida K, Y Okimura, K Takahashi, S Inomata, G Iguchi, H Kaji, K Chihara
International Journal of Molecular Medicine 13:401-404,2004

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

A novel splice site mutation of the thiazide-sensitive NaCl cotransporter gene in a Japanese patients with Gitelman syndrome

Iida K, M Hanafusa, I Maekawa, T Kudo, K Takahashi, S Yoshioka, M Kishimoto, G Iguchi, T Tsukamoto, Y Okimura, H Kaji and K Chihara
Clinical Nephrology 62:180-184, 2004

Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects

Takeno R, Y Okimura, G Iguchi, M 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

H 知的財産権の出願・登録状況
なし

Table 1 Relative risk of metabolic disorders in GH deficient adults compared with adult hypopituitary patients without GH deficiency

Metabolic disorders	Relative risk (95 % Confidence interval) *	
	male (n=81)	female (n=104)
IGT/Diabetes	1.81 (0.47-6.96)	2.31 (0.28-19.2)
Hypercholesterolemia	1.94 (0.761-4.94)	1.04 (0.44-2.45)
Hypertriglyceridemia	1.63 (0.55-4.83)	2.31 (0.64-8.28)
Obesity (BMI \geq 25)	1.57 (0.66-3.74)	1.01 (0.37-2.78)
Fatty liver	7.06 (0.89-55.9)	1.44 (0.30-6.97)
Hypertenstion	0.58 (0.19-1.73)	2.02 (0.24-17.1)

IGT; impaired glucose tolerance

* control ; adult hypopituitary males (n=44) and females (n=30) without GH deficiency

Table 2 Effect of replaced hormones on prevalence of metabolic disorders in GH deficient adults (n=193)

Metabolic disorders	Replaced hormones				
	none (n=10)	T4 (n=165)	GC (n=153)	Gn (n=84)	ADH (n=35)
IGT/Diabetes	0	9	15	4	3
Hypercholesterolemia	0	58	53	25	9
Hypertriglyceridemia	0	39	35	20	7
Obesity	3	42	17	17	11
Fatty liver	0	23	20	14	8*
Hypertension	0	13	13*	2	0
Overlapping numbers of metabolic disorders					
1	3	39	32	18	6
2	0	38	39	13	3
3	0	13	12	9	4
4	0	5	1*	2	1
5	0	2	4	3	2

GC ; glucocorticoid

Gn ; gonadal axis

IGT; impaired glucose tolerance

* P<0.05

Table 3 Effect of replacement doses with hydrocortisone on prevalence of metabolic disorders in GH deficient adults (n=149)

Metabolic disorders	Replaced doses of hydrocortisone (mg/day)							P value
	0 (n=40)	5 (n=3)	10 (n=29)	15 (n=30)	20 (n=41)	25 (n=2)	30 (n=4)	
IGT/Diabetes	4	0	4	5	6	0	0	0.6491
Hypercholesterolemia	9	2	5	12	17	1	0	0.5015
Hypertriglyceridemia	5	0	3	11	13	0	0	0.2341
Obesity	14	0	3	9	15	0	1	0.9285
Fatty liver	3	0	2	4	10	0	1	0.0408 *
Hypertension	4	0	2	2	2	0	0	0.0412 *
Overlapping numbers of metabolic disorders								
1	11	2	7	6	7	1	0	0.1651
2	3	0	4	11	9	0	1	0.1965
3	1	1	1	3	6	0	0	0.1908
4	2	0	0	0	1	0	0	0.207
5	2	0	0	1	2	0	0	0.916

IGT; impaired glucose tolerance

* ; P<0.05

Table 4 Effect of replaced hormone numbers on prevalence of metabolic disorders in GH deficient adults (n=193)

Metabolic disorders	Overlapping numbers of replaced hormones					P value
	0 (n=8)	1 (n=24)	2 (n=86)	3 (n=56)	4 (n=19)	
IGT/Diabetes	0	3	10	5	1	0.590
Hypercholesterolemia	0	6	32	19	5	0.157
Hypertriglyceridemia	0	2	20	11	6	0.0134 *
Obesity	3	7	17	14	7	0.547
Fatty liver	0	1	5	7	7	0.0019 *
Hypertension	0	5	8	0	0	0.088
Overlapping numbers of metabolic disorders						
1	3	7	19	16	1	0.4401
2	0	4	25	10	2	0.6099
3	0	0	6	3	4	0.0383 *
4	0	1	1	0	1	0.8102
5	0	0	2	2	1	0.1414

IGT; impaired glucose tolerance

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

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

分担研究者	置村康彦	神戸大学医学部保健学科
	工藤 工	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
	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	兵庫県立大学
	佐藤倫明	聖隷淡路病院
	喜多哲也	千船病院
	寒川賢治	国立循環器病センター研究所生化学部
	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

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やその機序は不明である。今回、62 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、血中グレリン値を測定し、GH 分泌反応と比較し、末梢血中グレリンの GH 分泌反応における意義について検討した。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 3 ng/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。この 9 名の GH 分泌不良群、それ以外の GH 分泌良好群を比較すると、血漿グレリン基礎値に有意差はなく、グレリン基礎値と GH 分泌反応にも有意な相関は認められなかった。高齢者における GH 分泌予備能の低下に、血漿グレリン値は関与しない可能性が示唆された。

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。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。今回、GH 分泌作用を有するペプチドホルモンであるグレリンを GH 分泌刺激試験前後で測定し、血漿グレリン値と GH 分泌予備能との関連について検討した。

B 研究方法

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 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。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。

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。

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。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。GH 頂値が 1.5 ng/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。

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 (表 1)。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(図1)。また、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

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GH分泌不全症の診断の手引きによれば、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、L-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5ng/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3ng/ml以下である時、重症のGH分泌不全としている。

今回、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L-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%、GH分泌不良者群)で、予想以上に多いものであった。GH分泌刺激試験におけるゴールドスタンダードはインスリン低血糖刺激試験であるが⁽¹⁾、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、L-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、L-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(5.5%)、L-ドーパ試験で5名(9.0%)、両者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頂値には、有意な正の相関がみられ、GH分泌予備能を評価できていると考えられた。

血漿グレリン基礎値を全被験者において、アルギニン試験、L-ドーパ試験前に測定したところ、グレリン基礎値は全体として大きな分散を示すものの、個々の被験者内では、極めて再現性よく測定できた。しかし、このグレリン基礎値とGH分泌予備反

応には、いずれの刺激においても有意な相関は認められなかった。また、GH 分泌不良者と、GH 分泌良好者において血漿グレリン基礎値に有意差はなかった。これらの成績は、血漿グレリン値は GH 分泌反応に大きく影響しない可能性を示唆する。すでに、私どもは、ラットにおける脈動的 GH 分泌に血漿グレリンは影響しないことを報告しているが⁽³⁾、今回の成績も同様に、末梢血中グレリンは GH 分泌反応に関与しないことを示しているものと考えられる。

一方、興味深いことに、GH 刺激試験開始後 30 分のグレリン値は基礎値に比べ有意に減少していた。この現象は、GH 分泌不良群でも、良好群でも観察し得たことより、末梢 GH 増加によるものとは考えられないが、この現象の機序は不明である。

E 結論

61 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 (5.5%)、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。グレリン基礎値と GH 分泌反応には有意な相関は認められなかった。また、GH 低反応者と、GH 分泌良好者において血漿グレリン基礎値に有意差はなく、血漿グレリン値は GH 分泌反応に大きく影響しない可能性が示唆された。

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, Mark L. Hartman. J Clin Endocrinol Metab 2002 87: 2067-2079

(3) 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

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects

Takeo R, Y Okimura, G Iguchi, M 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

A novel splice site mutation of the thiazide-sensitive NaCl cotransporter gene in a Japanese patients with Gitelman syndrome
Iida K, M Hanafusa, I Maekawa, T Kudo,

K Takahashi, S Yoshioka, M Kishimoto, G Iguchi, T Tsukamoto, Y Okimura, H Kaji and K Chihara
Clinical Nephrology 62:180-184, 2004

Up-regulation of mitochondrial transcription factor 1 mRNA levels by GH in VSMC.

Yoshioka S, Okimura Y, Takahashi Y, Iida K, Kaji H, Matsuo M, Chihara K.
Life Sci. 74:2097-109, 2004.

A variety of phenotype with R161Q germline mutation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in Japanese kindred.

Iida K, Okimura Y, Takahashi K, Inomata S, Iguchi G, Kaji H, Chihara K.
Int J Mol Med. 13:401-4, 2004

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

	GH > 3 ng/ml	GH < 3ng/ml
Total protein(g/dL)	6.6 +/- 0.8	6.9 +/- 0.4
Albumin(g/dL)	4.0 +/- 0.6	4.1 +/- 0.3
AST(IU/L)	18.5 +/- 7.7	19.9 +/- 3.8
ALT(IU/L)	8.1 +/- 5.3	8.7 +/- 3
Cr (mg/dL)	0.5 +/- 0.3	0.5 +/- 0.2
TG (mg/dL)	84.1 +/- 36.5	92.1 +/- 15.4
T-chol (mg/dL)	191.8 +/- 39.9	193 +/- 33.4
Adiponectin(ug/ml)	10.2 +/- 4.8	10.5 +/- 5.2
T-ghrelin(fmol/ml)	75.4 +/- 59.5	61.0 +/- 49.0

表1

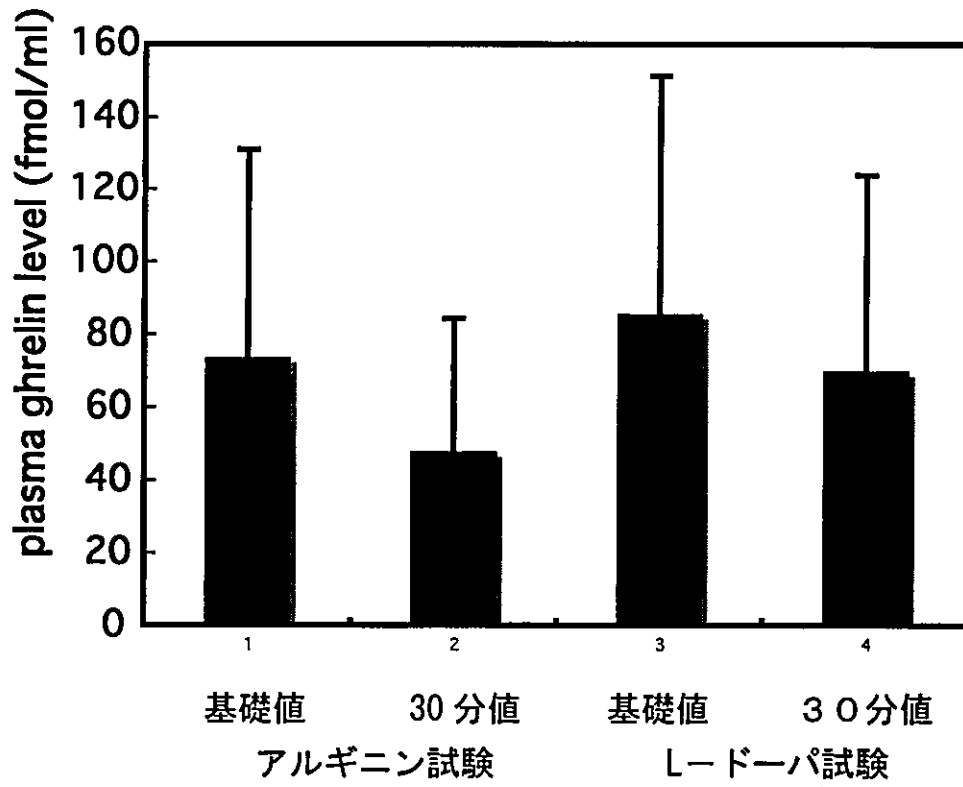


図 1

CLINICAL STUDY

Direct causes of death in Japanese patients with hypopituitarism as analyzed from a nation-wide autopsy database

Hidesuke Kaji and Kazuo Chihara¹*Division of Physiology/Metabolism, College of Nursing Art and Science, Hyogo, Akashi, Japan and ¹Division of Endocrinology/Metabolism, Neurology and Hematology/Oncology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan**(Correspondence should be addressed to H Kaji, Division of Physiology/Metabolism, College of Nursing Art and Science, Hyogo 13-71, Kitaohji-cho, Akashi 673-8588, Japan; Email: hidesuke_kaji@cuas-hyogo.ac.jp)*

Abstract

Objectives: The direct causes of death in Japanese patients with hypopituitarism remain unclear. In this study, the direct causes of death were investigated and compared between Japanese patients with hypopituitarism from a nation-wide autopsy database and an age- and gender-matched control population from national reports.

Subjects: Three hundred and ninety-one subjects with hypopituitarism who had died were selected from a nation-wide autopsy database (1984–1993). The ratios of each cause of death among the age- and gender-matched control population were derived from national reports.

Results: In subjects with hypopituitarism, an increased relative frequency of death from cerebrovascular diseases (male; 2.02 (95% confidence interval (CI) 1.45–2.82), female; 1.73 (95% CI 1.18–2.52)) was found. In particular, the relative frequency of death from cerebral hemorrhage was 4.60 (95% CI 2.95–7.17) in male and 4.80 (95% CI 2.90–7.94) in female subjects with hypopituitarism. Unexpectedly, a decreased relative frequency of death from all heart diseases (male; 0.439 (95% CI 0.277–0.696), female; 0.267 (95% CI 0.149–0.478)) was found in subjects with hypopituitarism, although there was no difference between subjects with hypopituitarism and controls in the frequency of death from ischemic heart disease.

Conclusions: These results provide useful information for the long-term care of Japanese patients with hypopituitarism.

European Journal of Endocrinology 150 149–152

Introduction

Four retrospective (1–4) and one prospective (5) epidemiological studies have examined mortality among patients with hypopituitarism and all have reported premature mortality mainly from cardiovascular or cerebrovascular disease. In particular, Tomlinson *et al.* (5) identified several factors (age at diagnosis, gender, a diagnosis of craniopharyngioma and untreated gonadotropin deficiency) affecting increased mortality.

On the other hand, adult growth hormone (GH) deficiency (AGHD) is a syndrome (6) characterized by increased visceral adipose tissue, decreased muscle mass as well as bone mineral density, hyperlipidemia and increased intima and media thickness of the carotid artery (7, 8). Many of these are risk factors for cardiovascular disease or stroke. Although the replacement with GH for AGHD is known to have

beneficial effects on atherosclerosis (6) or cardiac functions (9–12), there is no evidence supporting the effect of GH replacement on mortality. Therefore, the replacement of GH or not, for GH-deficient adults (13, 14), is still under discussion. The prognosis of AGHD still remains to be clarified in Japan, where the environmental and genetic background is somewhat different from Europe and America. Although we carried out a longitudinal follow-up or cross-sectional investigation by questionnaire among AGHD subjects in Japanese hospitals of endocrinology and metabolism, the number of deaths among patients with AGHD was insufficient to analyze statistically (15). In the present study, we examined the direct causes of death in patients with hypopituitarism from the autopsy database of the past decade in Japan and compared those results with age- and gender-matched controls from annual reports of the Health and Welfare Statistics Association (16, 17).

Subjects and methods

The autopsy database of the past decade (1984–1993) contained 812 subjects in whom hypopituitarism was included as a pathological diagnosis. Cushing's disease, acromegaly or direct invasion of pituitary tumors were considered to be a direct cause of death in 421 of the 812 subjects. Three hundred and ninety-one subjects with hypopituitarism were therefore enrolled in the present study after subtraction of the other 421 subjects. The median age at death (range) was 61 (1–89) years in 221 males and 54 (1–89) years in 170 females. The distribution of various causes of death in age- and gender-matched control populations was derived from the national reports of the Health and Welfare Statistics Association in 1986 (16) and 1991 (17), where the number of deaths per 100 000 people from each cause was corrected according to the age and gender distribution of subjects with hypopituitarism.

The direct causes of death were compared between subjects with hypopituitarism and the age- and gender-matched controls by estimating an odds ratios with a 95% confidence interval (CI). Statistical analysis was performed using the SPSS for Windows software package (Nankodo, Tokyo).

Results

Table 1 shows the numbers of deaths from each cause of death in subjects with hypopituitarism and odds ratios with 95% CI, compared with those in the age- and gender-matched controls. Vascular disease is considered of potential importance as the cause of death in patients with hypopituitarism. The relative frequency of death from total circulatory disease in male subjects with hypopituitarism was not statistically different from that in controls (0.986 (95% CI 0.735–1.32)), but was rather lower in female subjects

Table 1 Direct causes of death from an autopsy database in subjects with hypopituitarism.

Causes of death	Male (n = 221)		Female (n = 170)	
	No. of deaths	Odds ratio (95% CI)	No. of deaths	Odds ratio (95% CI)
Circulatory	73	0.986 (0.735–1.32)	57	0.700 (0.149–0.985)*
Hypertension	0	—	0	—
Heart	21	0.439 (0.277–0.696)*	13	0.267 (0.149–0.478)*
Ischemic heart disease	8	0.533 (0.258–1.10)	6	0.502 (0.214–1.17)
Others	13	—	7	—
Cerebrovascular	52	2.02 (1.45–2.82)*	44	1.73 (1.18–2.52)*
Hemorrhage	31	4.60 (2.95–7.17)*	29	4.80 (2.90–7.94)*
infarct	21	1.45 (0.896–2.34)	15	0.907 (0.513–1.60)
Others	0	—	0	—
Neoplasm	63	0.901 (0.664–1.22)	42	0.874 (0.603–1.27)
Lung	18	1.19 (0.714–1.98)	4	0.752 (0.263–2.15)
Gastrointestinal	13	0.591 (0.332–1.05)	8	0.705 (0.332–1.49)
Liver and pancreas	3	0.232 (0.073–0.736)*	4	0.590 (0.208–1.67)
Breast	0	—	3	1.07 (0.312–3.71)
Uterus	—	—	2	0.900 (0.202–4.01)
Leukemia	4	3.42 (1.09–10.7)*	0	—
Others	25	—	21	—
Respiratory	38	1.48 (1.02–2.14)*	27	0.818 (0.527–1.27)
Pneumonia	31	1.45 (0.969–2.17)	21	0.673 (0.415–1.09)
Chronic obstructive pulmonary disease	1	0.176 (0.024–1.28)	0	—
Others	6	—	6	—
Digestive	8	1.14 (0.54–2.39)	12	2.47 (1.24–4.92)*
Peptic ulcer	4	4.07 (1.27–13.1)*	3	4.02 (0.930–17.4)
Liver	3	0.578 (0.179–1.87)	6	1.84 (0.727–4.64)
Others	1	—	3	—
Renal	2	0.440 (0.106–1.83)	3	0.725 (0.216–2.43)
Metabolic	8	3.33 (1.48–7.49)*	6	2.27 (0.88–5.87)
Diabetes mellitus	5	2.17 (0.818–5.76)	2	0.767 (0.175–3.37)
Others	3	—	4	—
External cause	3	0.266 (0.084–0.845)*	2	0.253 (0.061–1.05)
Accident	3	0.414 (0.129–1.33)	2	0.473 (0.111–2.01)
Suicide	0	—	0	—
Others	0	—	0	—
Other causes	26	—	21	—

* Relative frequency of death by each cause is significantly different from age- and gender-matched controls derived from national demographic reports.