

先端巨大症7例におけるサンドスタチンLARの使用経験

分担研究者	柳瀬敏彦	九州大学大学院医学研究院病態制御内科
共同研究者:	渡辺哲博	同上
	権藤重喜	同上
	大江賢治	同上
	野村政壽	同上
	岡部泰二郎	同上
	小河淳	国立病院機構九州医療センター

研究要旨：今回、当科並びに関連施設における7例の先端巨大症患者のサンドスタチンLAR(LAR)の使用経験について報告する。対象は、当科において先端巨大症と診断した男性2例、女性5例、計7例で、使用内訳は術後コントロール不良例5例、術前腫瘍縮小目的例1例、手術拒否例1例であった。LAR導入前のGH基礎値、IGF-1は、それぞれ0.4～15.4（7例平均7.0）ng/ml、190.8～1100（6例平均619.5）ng/mlであった。導入6ヶ月後のGH基礎値、IGF-1は、それぞれ0.2～6.4（平均3.1）ng/ml、190～320（平均266.7）ng/mlであり、5/7例でGH基礎値の低下を、6/6例でIGF-1の低下を認めた。LAR導入前は、正常耐糖能例が2例、耐糖能障害が3例、糖尿病2例であった。LAR導入前のHbA1cは、5.2～10.6（6例平均6.73）%であった。導入初期には耐糖能の改善が認められた症例もあったが、6ヶ月後のHbA1cは、6.1～11.3（平均7.6）%と増悪していた。LAR導入前に画像上腫瘍が認められる2例について腫瘍サイズ変化を検討したところ、1例では変化なく、1例では腫瘍の著明縮小を認めた。投与中止にいたるような副作用の出現は認められず、コンプライアンスは良好であった。LARのGH、IGF-1の抑制効果については、その持続性や安定性の点からも極めてすぐれた治療法と考えられたが、糖代謝に及ぼす影響については今後さらに検討が必要である。

A. 研究目的

先端巨大症における薬剤による内科的治療は、利便性や効果の点から不十分といわざるをえなかったが、2004年からのオクトレオチドの徐放性製剤、サンドスタチンLARの登場以来、GH、IGF-1の改善や腫瘍縮小効果についてより長期的で安定した治療効果が期待されている。今回、当科並びに関連施設における7例の先端巨大症患者のサンドスタチンLARの使用例において、GH分泌抑制効果、腫瘍縮小効果、糖代謝に与える影響に関して検討した。

B. 対象、研究方法

対象は、当科において先端巨大症と診断した男性2例、女性5例、計7例を対象とした。年齢は、38歳から72歳で平均年齢は56.3歳であった。投与理由は、術後コントロール不良5例、術前腫瘍縮小目的1例、手術拒否1例であった。投与量は6例が半年間、20 mg/日で一定であったが、一例のみ4か月間の200 μ g/日、投与の後、30mg/日に増量した。またLAR投与前の治療歴では、手術が2例、サンドスタチンが2例、

手術後パーロデル加療例が3例であった。サンドスタチンLARの糖代謝に与える影響についても検討したが、サンドスタチンLAR導入前の評価では、正常耐糖能例が1例、耐糖能障害が3例、糖尿病2例であった。

(倫理面への配慮)

保険診療の範囲の臨床研究であり、倫理的問題はない。

C. 結果

(1) サンドスタチンLAR導入前のGH基礎値、IGF-1は、それぞれ0.4~15.4 (7例平均7.0) ng/ml、190.8~1100 (6例平均619.5) ng/mlであった。導入6ヶ月後のGH基礎値、IGF-1は、それぞれ0.2~6.4 (平均3.1) ng/ml、190~320 (平均266.7) ng/mlであり、5/7例でGH基礎値の低下を、6/6例でIGF-1の低下を認めた。GHとIGF-1サンドスタチンLAR導入前後で平均GH基礎値は、7.0から3.1ng/mlに抑制され、5/7例でGH基礎値の低下を認めた。IGF-1に関しては、前例で低下を認め、平均値で619.5から266.7ng/mlに低下した($P<0.05$)。

(2) サンドスタチンLAR導入前に画像上腫瘍が認められる2例について腫瘍サイズ変化を検討したところ、1例では変化なく、1例では腫瘍の著明縮小を認めた。腫瘍縮小例ではスライスオウマティックというソフトを用いて腫瘍体積を測定した結果、サンドスタチンLAR投与前を100%として、6か月後には86%、1年後には75%に縮小した。

(3) サンドスタチンLAR導入前と投与開始6か月後では平均空腹時血糖値は87から121へ増加を認めた。HbA1cは全例で上昇しており、平均HbA1cは6.7%から7.6%と増悪した($P<0.05$)。

(4) 投与中止にいたるような副作用の出現は認められず、治療を中断した例はなく、コンプ

ライアンスは良好であった。

D. 考察

従来の報告のように¹⁾サンドスタチンLARによるGHおよびIGF-1の抑制効果は、十分かつ安定と考えられた。Fredaらによれば、10%以上の腫瘍サイズの縮小を認める症例は、従来のサンドスタチンによる治療では、40.8%であるのに対してサンドスタチンLARによる治療では、88.5%であったとの報告があり²⁾、LARによる腫瘍縮小効果は、従来以上に期待できるのと考えられる。

先端肥大症においてGH過剰は、(1)骨格筋におけるGlut-1の発現低下を介したインスリン作用傷害(糖取り込みの低下)(2) glucagon分泌亢進を介した肝からの糖放出促進(3)脂肪分解促進作用を介した血中遊離脂肪酸濃度の上昇等を介して耐糖能の増悪やインスリン抵抗性を招く。実際、グルコースクランプ法を用いたインスリン感受性評価では、我々の検討でも先端肥大症患者のインスリン抵抗性はコルチゾール過剰に伴うクッシング症候群患者に匹敵する程の、強い³⁾。自験例の中には、60単位ものインスリン投与を必要とした先端肥大症例が、サンドスタチンの200-300 μ g/日の投薬により、インスリン必要量が24単位まで減少した症例を経験しており、サンドスタチン投与初期にはインスリン抵抗性改善効果を介した耐糖能の改善が期待される。しかしながら、少なくとも半年以上の長期使用においてはHbA1Cの軽度悪化を認め、インスリン抵抗性の改善にもかかわらず、耐糖能を悪化させる可能性が示唆された。Baldelliら⁴⁾は、LARが、GH、インスリン感受性の改善にもかかわらず、糖負荷試験におけるインスリン分泌能の低下(Area under the curveの低下)を認めることを報告し、LARが膵 β 細胞のインスリン分泌能に影響

響を与える可能性を示唆した。耐糖能に与える影響に関しては、今後、年単位に及ぶより長期的な影響や至適投与量についてのさらなる検討が必要と考えられる。

また、先端肥大症における糖尿病発症機構の観点からも興味深い点として、先端肥大症で増加し、加療により減少するIGF-1は、インスリン感受性の観点のみから言及すれば、GHの作用とは異なり、インスリン感受性増強作用があることが知られている。LAR治療によるIGF-1の改善はインスリン感受性の観点からは不利に作用すると考えられるが、相対的にはGHの改善そのものによるインスリン抵抗性改善作用が凌駕する。これらの事実から先端肥大症の耐糖能に及ぼす総合的な意味でのインパクトの大きさはインスリン分泌能、GH、IGF-1の順と言えるかもしれない。

E. 結論

- (1) 先端巨大症の治療法として、サンドスタチンLARのGH、IGF-1の抑制効果については、その持続性や安定性の点からもすぐれた治療法と考えられた。
- (2) サンドスタチンLARは、投与初期には、GH低下に伴うインスリン抵抗性改善を介して糖代謝を改善させるが、長期投与に及ぶとインスリン分泌抑制を介して糖代謝を悪化させる可能性がある。糖尿病治療薬の選択も含めて今後さらに検討が必要である。
- (3) サンドスタチンLARは、従来の薬物治療よりも腫瘍縮小効果が高いという報告があり、症例によっては、先端巨大症の手術前処置としての有効性も期待できる。

F. 関連論文

- (1) Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarski SS, Kelch RP, Beitins IZ. ; Preopera-

tive treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995: shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. *J Clin Endocrinol Metab.* 67:1040-8.1988

- (2) Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D.: Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:4465-732, 005

- (3) 柳瀬 敏彦：二次性糖尿病 内分泌・糖尿病疾患による糖尿病 糖尿病学の進歩38：14-21, 2004

- (4) Baldelli R, Battista C, Leonetti F, Ghiggi MR, Ribaud MC, Paoloni A, D'Amico E, Ferretti E, Baratta R, Liuzzi A, Trischitta V, Tamburrano G.: Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:492-9, 2003

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Wu Y, Ghosh S, Nishi Y, Yanase T, Nawata H, Hu Y: The orphan nuclear receptor NURR1 and NGFI-B modulate aromatase gene expression in ovarian granulosa cells: A possible mechanism for repression of aromatase expression upon luteinizing hormone surge

Endocrinology 146(1): 237-46, 2005

- (2) Nishi Y, Hosoda H, Mori K, Kaiya H, Sato T, Fukue Y, Fukushima N, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M:

Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology* 146(5): 2255-64, 2005

- (3) Fan W, Yanase T, Wei L, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N, Nawata H: Activation of peroxi-

some proliferator activated receptor γ and retinoid X receptor inhibits CYP19 transcription through NF- κ B in ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 146(1): 85-92, 2005

(4) Fan W, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Sato T, Kawano H, Kato S, Nawata H: Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity due to decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion.

Diabetes 54(4): 1000-1008, 2005

(5) Ashida K, Goto K, Zhao Y, Okabe T, Yanase T, Takayanagi R, Nomura M, Nawata H: Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel PTPN7 locus-derived transcript. *Biochim Biophys Acta (Gene Structure Exper)* 1728(1-2): 84-94, 2005

(6) Taniyama M, Tanabe M, Saito H, Ban Y, Nawata H, Yanase T:

Subtle 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency with homozygous Y201N mutation in an infertile women. *J Clin Endocrinol Metab* 90(5): 2508-2511, 2005

(7) Nagasawa E, Abe Y, Nishimura J, Yanase T, Nawata H, Muta K:

Pivotal role of proxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR gamma) in regulation of erythroid progenitor cell proliferation and differentiation. *Experimental Hematology* 33: 857-64, 2005

(8) Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Tao RH, Nakamura K, Okabe T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R.: Impaired nuclear translocation, nuclear matrix targeting, and intranuclear mobility of mutant androgen receptors carrying amino Acid substitutions in the deoxyribonucleic Acid-binding

domain derived from androgen insensitivity syndrome patients.

J Clin Endocrinol Metab. 90:6162-9. 2005

(9) Chen G, Nomura M, Morinaga H, Matsubara E, Okabe T, Goto K, Yanase T, Zheng H, Lu J, Nawata H.: Modulation of androgen receptor transactivation by FoxH1. A newly identified androgen receptor corepressor. *J Biol Chem.* 280(43):36355-63. 2005

(10) Harris SE, Chand AL, Winship IM, Gersak K, Nishi Y, Yanase T, Nawata H, Shelling A; INHA promoter polymorphisms are associated with premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 2006 in press

(11) Fan S, Goto K, Chen G, Morinaga H, Nomura M, Okabe T, Nawata H, Yanase T: Identification of the functional domains of ANT-1, a novel coactivator of the androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 9;341:192-201

2. 学会発表

(1) 柳瀬敏彦、権藤重喜、岡部泰二郎、名和田新: シンポジウム9「内分泌領域における再生医療学」骨髄間葉系細胞からのステロイド産生細胞の再生 第78回日本内分泌学会(東京) 2005年7月1日-3日

(2) 岡部泰二郎、水木一仁、権藤重喜、野村政壽、後藤公宣、柳瀬敏彦、名和田新: 下垂体出血による続発性副腎不全および低ナトリウム血症補正後の橋外髄鞘崩壊症を併発したGH・PRL複合欠損症と考えられる一例 第78回日本内分泌学会(東京) 2005年7月1日-3日

(3) 柳瀬敏彦: ドーパミントランスポート異常 KIGS Japan National Conference 2005. 9.10

H. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

なし

間脳下垂体疾患データベースの構築

分担研究者	置村康彦	神戸大学医学部保健学科
	横山徹爾	国立保健医療科学院技術評価部
	島津章	国立病院機構京都医療センター臨床研究センター
	寺本明	日本医科大学脳神経外科学教室
	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

研究要旨：間脳下垂体機能障害患者の現状を把握し、そこから抽出した課題の解決を図り、間脳下垂体機能障害患者の生命予後、長期予後をさらに改善する目的で、間脳下垂体疾患データベースを構築することを計画した。本年度は、これまでの予備調査、間脳下垂体機能障害調査研究班での論議をもとに、調査項目の確定、データベースシステムの構築整備を行ない、次年度からの本調査に備えた。

A. 研究目的

間脳下垂体機能障害は、種々の機能的・器質的疾患によって生じた視床下部ホルモン・下垂体ホルモン分泌異常症であり、正確な診断及び適切な治療が施されなければ、健康寿命はもちろん生命予後も著しくそこなわれる病態である。間脳下垂体機能障害患者の現状を把握し、そこから新たな課題を抽出、その問題解決を図ることは重要である。この現状把握⇒課題抽出⇒問題解決をシステム化し、間脳下垂体機能障害患者の生命予後、長期予後をさらに改善する目的で、間脳下垂体疾患データベースを構築することを計画した。今年度は、これまでの予備調査、間脳下垂体機能障害調査研究班での論議をもとに、調査項目の原案作成、データベースシステムの構築を行ない、次年度からの本調査に備えた。

B. 調査、登録方法

間脳下垂体機能障害調査研究班でのこれまでの論議に基づき、参加医療機関は主任および分担研究者の所属する医療機関及び、関連

医療機関とすることとした。対象疾患は、先端巨大症、プロラクチノーマ、クッシング病、下垂体機能低下症、中枢性尿崩症の5疾患とした。2006年を起点とし、過去5年間に受診したこの5疾患患者、および今後受診する新規患者を調査対象とすることを予定した。少なくとも2011年までは、これらの登録患者の追跡を継続し、最新情報を年に一度登録することとした。

調査対象者数を把握するために、過去1年間に受診した上記5疾患の患者数について、各研究者にアンケート調査を行った。5疾患の登録事項原案を作成した後、これを各研究者に送付し修正を求め、登録事項改訂版の作成をおこなった。データベース構築、維持管理については、イーピーエス社に依頼し、データベース構築、維持管理法原案を作成した。データベースの維持管理の点から、Web登録とした。

C. 結果

主任及び分担研究者の所属する医療機関、

及び関連医療機関を2004年に受診した先端巨大症、プロラクチノーマ、クッシング病、下垂体機能低下症、中枢性尿崩症患者数は、それぞれ、262、187、81、441、167名であった。

調査内容原案を作成し、さらに加筆修正を加えた。本調査は、患者基本情報、症候、ホルモン値、画像情報、治療情報、生活状況からなる。先端巨大症の例を示す(表1)。他の4疾患に関しても、基本的には同様の登録内容となっている。この内容に対し、さらに改訂が加えられ、先端巨大症に関してはWeb登録画面(原案)が作成された。

D. まとめ

平成14年度に、間脳下垂体機能障害調査研究班で間脳下垂体データベース作成が提唱された。同年度に、横山によって「間脳下垂体機能障害の予後調査に関する検討」が報告された¹⁾。今回のデータベース構築は、この検討、およびその後の研究班での討論に基づくものであり、既存資料の活用でなく、間脳下垂体機能障害調査研究班がデータベースを作成、患者登録管理を行ない、調査計画に基づいて定期的に追跡調査を行なうシステムの確立をめざした。

調査は、「疫学研究に関する倫理指針」に沿っておこない、参加医療機関で、登録患者に識別番号を付与し、匿名化した情報をデータベース化することとした。通常の医療により得られる検査成績等を利用するため、登録患者からのインフォームドコンセントを必要としないとも解されるが、生活状況等も一部登録するため、登録患者からインフォームドコンセントを得ることとした。

登録事項、追跡データは、多項目からの選択式とし、自由記載をできるだけ少なくし、

後日の集計が容易となるようにした。追跡事項はほぼ決定し、現在、先端巨大症以外の4疾患に関しても、順次Web登録画面を作成している。

E. 結論

間脳下垂体疾患データベースが構築されることとなった。2006年度からの稼働をめざしており、今後の活用が期待される。

参考文献

1) 横山徹爾 間脳下垂体機能障害の予後調査に関する検討 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成14年度総括・分担研究報告書 pp91-95、2003

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshioka S, Takahashi Y, Okimura Y, Takahashi K, Iguchi G, Iida K, Kaji H, Chihara K.: Gene expression profile in the heart of spontaneous dwarf rat: In vivo effects of growth hormone. *Biochem Biophys Res Commun.* 341:88-93, 2006

2. 学会発表

吉岡嗣朗ほか、cDNAマイクロアレイを用いた成長ホルモン欠損モデルラットの肝臓における遺伝子発現の解析、第78回日本内分泌学会学術総会(東京)、2005年

福岡秀規ほか、先端巨大症における耐糖能異常の発症を規定する要素の解析、第78回日本内分泌学会学術総会(東京)、2005年

竹野亮子ほか、オクトレオチド徐放性注射剤

による先端巨大症の治療について、第78回

日本内分泌学会学術総会（東京）、2005年

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

先端巨大症

識別番号 _____

年齢 _____ 歳

性別 男性 女性

住所 _____ 都・道・府・県 _____ 市・町・村

発症推定年月（西暦） _____ 年 _____ 月 _____ 日 診断年月 _____ 年 _____ 月 _____ 日

症候

手足の容積の増大 、先端巨大症様顔貌 、巨大舌 、高身長 、発汗過多 、頭痛 、糖尿病/耐糖能低下 、高血圧 、睡眠時無呼吸症候群 、心疾患 、高脂血症 、変形性関節症 、皮膚線維腫 、甲状腺腫 、悪性腫瘍 （部位 _____）
視力・視野障害 、月経異常 、性欲低下・陰萎 、乳汁漏出 、咬合不全 、
手根管症候群 、肝障害 、腎障害 、脳血管障害

検査

IGF-I値 _____ ng/ml、GH基礎値 _____ ng/ml、OGTTにおけるGH抑制：

血清GH底値1 ng/ml未満 、1～2.5 ng/ml未満 、2.5 ng/ml以上

他のホルモン欠乏：ACTH 、TSH 、LH/FSH 、PRL 、ADH

cortisol 、FT4 、testosterone 、E2

画像所見（診断時）

下垂体腫瘍あり （鞍内、鞍上進展 、海綿静脈洞浸潤 ）、異常なし、不明

治療

外科療法：経蝶骨洞手術（時期 _____ 年 _____ 月）、
開頭術 （時期 _____ 年 _____ 月）、

薬物療法：

オクトレオチド（期間 _____ 年 _____ 月 ～ _____ 年 _____ 月）投与量 _____

オクトレオチドLAR （期間 _____ 年 _____ 月 ～ _____ 年 _____ 月）投与量 _____

プロモクリプチン （期間 _____ 年 _____ 月 ～ _____ 年 _____ 月）投与量 _____

その他のGH作用抑制薬物（ _____ ）（期間 _____ 年 _____ 月 ～ _____ 年 _____ 月）投与量 _____

放射線療法：

従来のX線照射 （時期 _____ 年 _____ 月）、

定位的放射線照射（ γ ナイフ、Xナイフ、サイバーナイフ、施行したものに○をつけてください、時期 _____ 年 _____ 月）

症候・合併症の対症療法あり ：薬物の種類 _____（時期 _____ 年 _____ 月）

薬物の種類 _____（時期 _____ 年 _____ 月）

薬物の種類 _____（時期 _____ 年 _____ 月）

対症療法なし

生活状況

就労可能 、不可能 （就労可能であるが、就労していない方の場合「可能」にチェックしてください）

既婚 、未婚

入院回数 _____ 回（記入時点まで）

（追跡時のみ）

1. 最近6ヶ月以内に生存を確認

最終確認年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

2. 死亡

死亡日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 原因 _____

3. 最近6ヶ月以上受診せず生死不明

最終確認年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

主治医氏名 _____、所属機関 _____

記載年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

V. 間脳下垂体機能異常症の
診断と治療の手引き
(2005)

間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き（平成17年度）

間脳下垂体機能障害は、視床下部または下垂体あるいはその両方にまたがる病変によって生じ、臨床的には下垂体ホルモン分泌過剰症または分泌低下症として発症する。疾病全てに言えることではあるが、間脳下垂体機能障害においても疾病の早期発見が治癒率の向上や合併症の未然予防に重要であることから、スクリーニング法や診断基準あるいは治療基準は、最新の客観的事実に基づき常に見直す必要がある。また、近年、間脳下垂体機能異常症を対象とする保険医療のなかで使用が可能となった医薬品や、現在臨床治験が進行している開発中の医薬品が幾つか有り、治療の手引きの改訂も必要に迫られている。

本年度は下記に示す8つの疾病について診断と治療のガイドラインを記載する。このガイドラインは、間脳下垂体疾患の病態の解明、新しい診断や治療の確立を目的とした厚生労働省特定疾患対策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班の研究者が共同で作成した。

- 1 先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き（平成17年度改訂）
- 2 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き（平成17年度改訂）
- 3 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き（平成17年度改訂）
- 4 クッシング病の診断と治療の手引き（平成17年度改訂）
- 5 Pre(Sub)-clinical Cushing病の診断と治療の手引き（平成17年度新規）
- 6 ACTH分泌低下症の診断と治療の手引き（平成17年度改訂）
- 7 プロラクチン分泌過剰症の治療の手引き（平成17年度改訂）
- 8 中枢性思春期早発症の診断の手引き（平成15年度版、別表1の追加）

なお、上記のガイドラインを作成するにあたって、既に通常の保険医療に使用されているもののみでなく、臨床治験段階にある医薬品、また国際的に見て近く医療の現場に採用される可能性の高い医薬品も参考として含めていることを了承頂きたい。

先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き (平成17年度改訂)

先端巨大症の診断の手引き

I 主症候 (注1)

- 1) 手足の容積の増大
- 2) 先端巨大症様顔貌 (眉弓部の膨隆, 鼻・口唇の肥大, 下顎の突出など)
- 3) 巨大舌

II 検査所見

1 成長ホルモン (GH) 分泌の過剰

- 1) 血中GH値がブドウ糖75g経口投与で正常域まで抑制されない (注2)
- 2) 尿中GHの高値 (但し腎障害のない場合)
- 2 血中IGF-1 (ソマトメジンC)の高値 (注3)
- 3 CTまたはMRIで下垂体腺腫の所見を認める (注4)
- 4 頭蓋骨および手足の単純X線の異常 (注5)

III 副症候

- 1) 発汗
- 2) 頭痛
- 3) 視野障害
- 4) 女性における月経異常
- 5) 睡眠時無呼吸症候群
- 6) 耐糖能異常
- 7) 高血圧
- 8) 咬合不全

(注1) 発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

(注2) 正常域とは、血中GH底値 $1 \mu\text{g/L}$ (リコンビナントGHを標準品とするGH測定法) 未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、青年では偽陰性を示すことがある。また、本症では血中GH値がTRHやLH-RH刺激で増加(奇異性上昇)することや、プロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中GH値が増加しないことがある。

(注3) 健常者の年齢・性別基準値を参照する。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると偽陰性の場合がある。

(注4) 明らかな下垂体腺腫所見を認めない時や、ごく稀にGHRH産生腫瘍の場合がある。

(注5) 頭蓋骨単純X線でトルコ鞍の拡大および破壊、副鼻腔の拡大と突出、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手X線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足X線で

足底部軟部組織厚heel padの増大=22mm以上（但しこれは欧米人で得られた基準値である）を認める。

[診断の基準]

確実例：Ⅰのいずれか、およびⅡをみたすもの

疑い例：Ⅰのいずれかをみたし、かつⅢのうち2項目以上をみたすもの

下垂体性巨人症の診断の手引き

Ⅰ 主症候

1) 著明な身長増加

発育期にあつては身長増加が著明で、最終身長は男子185cm以上、女子175cm以上であるか、そうなると予測されるもの（注6）

2) 先端肥大

発育期には必ずしも顕著ではない。

Ⅱ 検査所見 先端巨大症に同じ

Ⅲ 副症候 先端巨大症に同じ

Ⅳ 除外規定

脳性巨人症ほか他の原因による高身長例を除く。

（注6）2年以上にわたって年間成長速度が標準値の2.0SD以上。なお両親の身長、時代による平均値も参考とする。

[診断の基準]

確実例：ⅠおよびⅡをみたすもの

疑い例：Ⅰをみたし、かつⅢのうち2項目以上をみたすもの

但し、いずれの場合もⅣ（除外規定）をみたす必要がある

先端巨大症および下垂体性巨人症の治療の手引き

I 治療の目的

原因が下垂体腫瘍による場合には、まず腫瘍自身の除去(或いは退縮)および腫瘍による周辺正常組織への圧迫を取り除くことによって、GH分泌過剰に起因する症候の是正と合併症の罹病率減少を図り死亡率を一般人口の平均まで引き下げるとともに腫瘍周辺正常組織の障害を軽減する。また、分泌障害に陥った下垂体ホルモンに対してホルモン補充療法を行う。

II 治療の種類

1 GH分泌過剰の改善：手術療法，薬物療法，放射線療法がある。

1) 手術療法

治療の第一選択は、経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術(TSS)である。合併症などで手術の危険性が高い場合は、薬物療法、放射線療法を行う。術前のオクトレオチド投与により腫瘍縮小が期待されることがある。

2) 薬物療法

手術後コントロール不良または手術により十分な腫瘍摘出が出来ない場合に行う。

a ドパミン作動薬 経口投与

メシル酸プロモクリプチンを1日当たり2.5-15mg、2-3回に分けて食直後に経口投与する。高プロラクチン血症を伴う場合、カベルゴリンも有効である(高プロラクチン血症の治療では1回1mgを上限とし週に1回就寝前に経口投与するが、先端巨大症においては週に2回以上でさらに多い投与量が必要なことが多い)。

b ソマトスタチン誘導體 注射

酢酸オクトレオチド注射薬を、1日当たり150-300 μ g、2-3回に分けて皮下投与する。注入ポンプを用いた連続皮下投与も有効である。

酢酸オクトレオチド皮下注製剤を2週間投与して効果および安全性をチェックした後、酢酸オクトレオチド徐放性製剤(4週間に1回、10-40mgを臀部筋肉内注射)に切り替えることが出来る。

c GH受容体拮抗剤 注射

わが国で現在治験中である(1日1回就寝前に皮下注射する)。

3) 放射線療法

手術が出来ない場合や手術後コントロール不良で薬物療法により効果がない場合、再発の場合に行う。従来少量分割照射法はあまり使われず、定位的放射線治療(ラジオサージェリー：ガンマナイフなど)が用いられる。

2 補充療法

尿崩症や下垂体前葉機能低下症を伴う場合には、それぞれに応じた薬剤による補充を行う(尿崩症および下垂体機能低下症の項：参照)。

3 合併症に対する治療

以下のような合併症を伴うことが多いので対症的に治療する。

糖尿病、高血圧症、高脂血症、心疾患、変形性関節症、睡眠時無呼吸症候群、悪性腫瘍（特に大腸癌）

4 治療効果の判定（治癒基準）

1. コントロール良好（治癒または寛解）

ブドウ糖75g経口投与後の血中GH底値が $1\mu\text{g/L}$ 未満(注1)、かつIGF-1値が年齢・性別基準範囲内である。臨床的活動性を示す症候（注2）が全くない。

2. コントロール不十分

1 および3のいずれにも該当しないもの

3. コントロール不良

ブドウ糖75g経口投与後の血中GH底値が $2.5\mu\text{g/L}$ 以上(注1)、かつIGF-1値が年齢・性別基準範囲を超える（注3）。臨床的活動性を示す症候がある。

(注1) コントロール良好（治癒）およびコントロール不十分、不良のカットオフ値は便宜的に $1\mu\text{g/L}$ および $2.5\mu\text{g/L}$ (リコンビナントGHを標準品とするGH測定法)に設定する。無作為に採血した血中GH基礎値が十分に低値の場合（ $1\mu\text{g/L}$ 未満）、ブドウ糖75g経口投与は必ずしも必要でなく、血中GH基礎値を投与後の血中GH底値と読み替えることが出来る。薬物治療中の場合もブドウ糖経口投与は必ずしも必要でない。GH受容体拮抗剤で治療中の場合、血中GH値による判定は出来ないため、IGF-1値と臨床的活動性から判定する。

(注2) 頭痛（本症に起因すると思われる頭痛（発症時期、頑固さ、酢酸オクトレオチド著効などから判断する）を指す。典型的な血管性頭痛(偏頭痛)や筋緊張性頭痛は除く）、発汗過多、感覚異常（手根管症候群を含む）、関節痛のうち2つ以上の臨床症状がみられる場合に臨床的活動性ありと判断する。

(注3) IGF-1値は、栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併している場合には低値を示すことがあるので、判定に注意を要する。

5 治療指針

1 コントロール良好の場合、現在の治療法を続行、または経過を観察する。

2 コントロール不十分の場合、患者の合併症などを評価して、治療法の変更または追加を考慮する。

3 コントロール不良の場合、治療法を変更または追加する。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き (平成17年度改訂)

I 主症候

1 成長障害があること

通常は、身体のみならず骨格もとれていて、身長は標準身長（注1）の $-2.0SD$ 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値（注2）の $-1.5 SD$ 以下であること

2 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合

3 頭蓋内器質性疾患（注3）や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき

II 検査所見

以下の分泌刺激試験（注4）で下記の値が認められること（注5）：

インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後120分間（グルカゴン負荷では180分間）にわたり、30分毎に測定した血清（漿）中成長ホルモン濃度の頂値が 6 ng/ml （リコンビナントGHを標準品とするGH測定法）以下であること

III 参考所見

1 あきらかな周産期障害がある。

2 24時間あるいは夜間入眠後3～4時間にわたって20分毎に測定した血清（血漿）成長ホルモン濃度の平均値が正常値に比べ低値である。または、腎機能が正常の場合で、2～3日間測定した24時間尿または夜間入眠から翌朝起床までの尿中成長ホルモン濃度が正常値に比べ低値である。

3 血清（漿）IGF-I値や血清IGFBP-3値が正常値に比べ低値である。

4 骨年齢（注8）が暦年齢の80%以下である。

[判定基準]

成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候がIの1を満たし、かつIIの2種類以上の分泌刺激試験において、検査所見を満たすもの。
2. 主症候がIの2あるいは、Iの1と3を満たし、IIの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たすもの。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の疑い

1. 主症候がIの1または2を満たし、かつIIIの参考所見の4項目のうち3項目以上を満たすもの。

2. 主症候がⅠの1を満たし、Ⅱの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、かつⅢの参考所見のうち2項目を満たすもの。
3. 主症候がⅠの1と3を満たし、かつⅢの参考所見のうち2項目以上を満たすもの。

[病型分類]

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

重症成長ホルモン分泌不全性低身長症

- 1 主症候がⅠの1を満たし、かつⅡの2種以上の分泌刺激試験における頂値がすべて3 ng/ml (リコンビナントGHを標準品とするGH測定法) 以下のもの。
- 2 主症候がⅠの2または、Ⅰの1と3を満たし、かつⅡの1種類の分泌刺激試験における頂値が3 ng/ml (リコンビナントGHを標準品とするGH測定法) 以下のもの。

中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

成長ホルモン分泌不全性低身長症の判定基準に適合するもので、うち「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」以外のもの。

注意事項

- (注1) 横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。
- (注2) 縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差値を用いること。
ただし、男児11歳以上、女児9歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。
- (注3) 頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見(下垂体低形成、細いか見えない下垂体柄、偽後葉)が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注4) 正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常2種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。
- (注5) 次のような状態においては、成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので、注意すること。
 - ☆ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
 - ☆ 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
 - ☆ 成長ホルモン分泌に影響を与える薬物(副腎皮質ホルモンなど)投与中：可能な限り投薬を中止して検査する。
 - ☆ 慢性的精神抑圧状態(愛情遮断症候群など)：精神環境改善などの原因除去後に検査する。
 - ☆ 肥満：体重コントロール後に検査する。
- (注6) Tanner-Whitehouse-2(TW2)に基づいた日本人標準骨年齢を用いることが望ましいが、Greulich & Pyle法、TW2原法またはCASMAS (Computer Aided Skeletal Maturity Assessment

System) 法でもよい。

- (附1) 診断名は、1993年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10では、下垂体性低身長または成長ホルモン欠損症となっている。
- (附2) 遺伝性成長ホルモン分泌不全症 (type IA, IB, type IIなど) は、家族歴有り、早期からの著明な低身長 (−3SD以下)、GHRH負荷試験を含むGH分泌刺激試験で、GH値の著明な低反応、血中IGF-I、IGFBP-3値の著明な低値などを示す。遺伝子診断により確定診断される。
- (附3) 新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が6 ng/ml (リコンビナントGHを標準品とするGH測定法) を越えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。
- (附4) 強力なGH分泌刺激剤としてGHRP-2の使用が承認された。成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断におけるGHRP-2負荷試験の血清 (血漿) GH基準値 (カットオフ値) はまだ確立していない。

成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き (平成17年度改訂)

成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き

I 主症候および既往歴

- 1 小児期発症では成長障害を伴う（注1）。
- 2 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状を伴うことがある。
- 3 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、体脂肪（内臓脂肪）の増加、ウェスト/ヒップ比の増加、除脂肪体重の低下、骨量の低下、筋力低下などがある。
- 4 頭蓋内器質性疾患（注2）の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

II 検査所見

- 1 成長ホルモン（GH）分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA負荷、グルカゴン負荷、またはGHRP-2負荷試験を行い（注3）、下記の値が得られること（注4）：
インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後120分間（グルカゴン負荷では180分間）にわたり、30分ごとに測定した血清（血漿）GHの頂値が3 ng/ml（リコンビナントGHを標準品とするGH測定法）以下である（注4、5）。GHRP-2負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清（血漿）GH頂値が9 ng/ml（リコンビナントGHを標準品とするGH測定法）以下であるとき、インスリン負荷におけるGH頂値1.8 ng/ml（リコンビナントGHを標準品とするGH測定法）以下に相当する低GH分泌反応であるとみなす（注6）。
- 2 GHを含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

III 参考所見

- 1 血清（漿）IGF-I値や血清IGFBP-3値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である（注7）。
- 2 腎機能が正常な場合で、2～3日間測定した24時間尿または夜間入眠から翌朝起床までの尿中GH排泄量が正常値に比べ低値である。

[判定基準]

成人成長ホルモン分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2と3を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
 2. Iの4とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
- GHRP-2負荷試験の成績は、重症型の成人GH分泌不全症の判定に用いられる（注8）。

成人成長ホルモン分泌不全症の疑い

1. Iの1項目以上を満たし、かつIIIの1項目以上を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2と3を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験における血清(血漿)GHの頂値がすべて1.8 ng/ml以下 (GHRP-2負荷試験では9 ng/ml以下)のもの。血清(血漿)GHの測定は、リコンビナントGHを標準品とするGH測定法による(注6)。
2. Iの4とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験における血清(血漿)GHの頂値が1.8 ng/ml以下 (GHRP-2負荷試験では9 ng/ml以下)のもの。血清(血漿)GHの測定は、リコンビナントGHを標準品とするGH測定法による(注6)。

中等度成人成長ホルモン分泌不全症

成人GH分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人GH分泌不全症以外のもの。

注意事項

- (注1) 性腺機能低下症を合併している時や適切なGH補充療法後では成長障害を認めないことがある。
- (注2) 頭蓋内の器質的障害、頭蓋部の外傷歴、手術および照射治療歴、あるいは画像検査において視床下部-下垂体の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注3) 重症成人GH分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験またはGHRP-2負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加の検査としてアルギニン負荷、L-DOPA負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷とGHRH負荷試験は偽性低反応を示すことがあるので使用しない。
- (注4) 次のような状態においては、GH分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。
- ☆ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
 - ☆ 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
 - ☆ 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。
 - ☆ 薬理量の糖質コルチコイド、 α -遮断薬、 β -刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬
 - ☆ 高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者
- (注5) 従来(平成16年度以前)のGH測定キットを用いた場合、キットによりGH値が異なるので、成長科学協会のキット毎の補正式で補正したGH値で判定していた。補正式で得られたGH値 5 ng/mlがリコンビナントGHを標準品とするGH測定法で得られるGH値 3 ng/mlに相当する。
- (注6) リコンビナントGHを標準品とするGH測定法で得られるGH値 9 ng/mlおよび1.8 ng/mlは、成長科学協会の補正式で得られるGH値 15 ng/mlおよび3 ng/mlにそれぞれ相当する。
- (注7) 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。

(注8) 重症型以外の成人GH分泌不全症を診断できるGHRP-2負荷試験の血清（血漿）GH基準値はまだ定まっていない。

(附1) 下垂体性小人症、下垂体性低身長症またはGH分泌不全性低身長症と診断されてGH投与による治療歴が有るものでも、成人においてGH分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。

(附2) 成人においてGH単独欠損症を診断する場合には、2種類以上のGH分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。