

ACTH産生腺腫からの開口分泌の抑制機構

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1

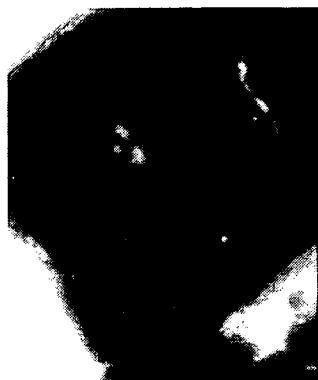


図 1 ヒトGH産生腺腫のTEP画像 ところどころに自発性の顆粒分泌像をみとめる

図 2 上) GH産生腺腫の自発分泌。数秒以内で終了するfull fusionを示した。

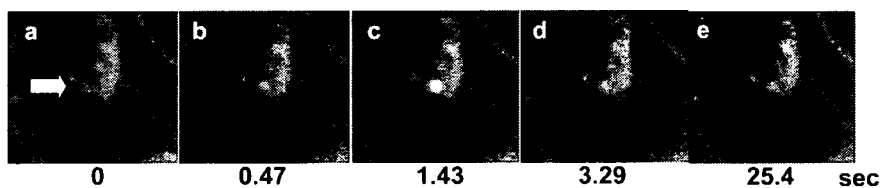
下) プロラクチン産生腺腫の自発分泌、顆粒分泌後に分泌顆粒は細胞膜近辺にとどまっている (kiss and stay)。

図 3 自発分泌を認めたGH産生腺腫で記録された自発性活動電位

図 4 ラット下垂体細胞塊で認められたGHRHによる顆粒分泌像。数秒以内のfull fusionの例を示した。

図 2

GH-secreting adenoma cell



Prolactin-secreting adenoma cell

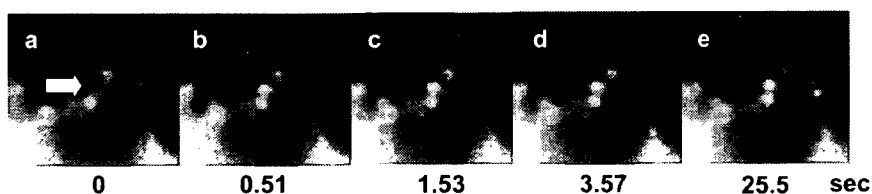


図 3

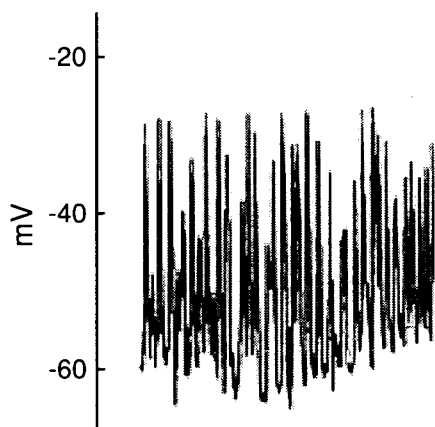
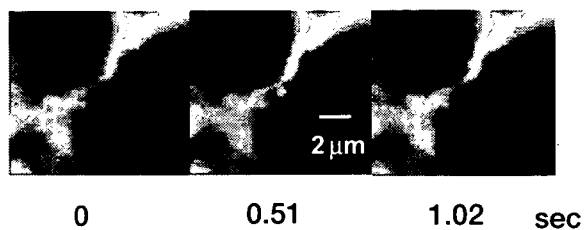


図 4



原発性、続発性副腎皮質機能不全症患者における 糖質コルチコイド補充療法の現状と問題点

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学
研究協力者 高 柳 涼 一 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

研究要旨：わが国の副腎皮質機能低下症患者に対する副腎ステロイド補充療法はヒドロコルチゾン15-20mgの補充量が多く、原発性(副腎性)よりも続発性(間脳-下垂体性)で少なめに補充されている現状である。血中コルチゾールのkineticsから検討された必要補充量はさらに低めに見積もられており、長期的な視点からは、患者個人の副腎予備能に応じた至適補充量の模索努力は重要と思われる。また自験例の検討範囲では選択的なコルチゾール分泌障害に伴うヒドロコルチゾンのみの補充療法による副作用発現頻度は、複合ホルモン欠損症の病態を呈する続発性副腎皮質機能不全症の場合に較べて明らかに少なく、続発性の場合には他のホルモン欠落 (GH や性ステロイド)に伴う副作用発現の可能性にも配慮することが重要である。唾液コルチゾールの日内リズムの測定がコートリル補充量の適量指標となり得るかを検討するため、一部の副腎不全症例で、10mgコートリル補充中の唾液中遊離コルチゾール値濃度の推移を検討したが、服用時の唾液コルチゾール値は、生理的レベルを越える変動を示し、その有用性に関しては、さらなる検討を要する。

A. 研究目的

糖質コルチコイド補充量の妥当ラインを検証する目的で糖質コルチコイドの補充を受けている当科外来フォロー中の原発性、あるいは続発性副腎皮質不全症患者81例において高血圧、耐糖能異常、高脂血症等の副作用発現の頻度を検討した。唾液コルチゾールの日内リズムの測定がコートリル補充量の適量指標となり得るかを検討するため、一部の症例で、コートリル補充中の唾液中遊離コルチゾール値濃度の推移を検討した。

B. 研究方法

当科外来においてヒドロコルチゾン補充を受けている続発性(間脳-下垂体性)、原発性副腎皮質機能不全症患者81例の糖代謝異常(HbA1C5.8%以上)、高コレステロール血症

(220mg/dl以上)、高中性脂肪血症(150mg/dl以上)の側面から見た異常頻度を検討した。原発性の内訳は両側副腎摘出後7例、アジソン病16例であり、続発性の内訳はシーハン症候群5例を除いては間脳-下垂体腫瘍の治療(手術、放射線)後症例である。ACTH単独欠損症14例のうち、4例はクッシング病術後の医原性症例を含む。生活習慣病薬の内訳は高脂血症、糖尿病、高血圧、高尿酸血症に対する薬剤である。抗骨粗鬆薬に関しては、骨密度等の骨粗鬆症評価の有無にかかわらず、ビスフォスフォネート製剤やビタミンD製剤の予防的投与がなされている症例が多いことから、評価から外した。

唾液コルチゾールの日内リズムの測定がコートリル補充量の適量指標となり得るかを検討するため、2例の副腎不全症例(先天性副腎

低形成の34歳女性並びに頭蓋咽頭腫術後汎下垂体機能不全症の44歳男性)で、コートリル補充中の濃度の推移を検討した。唾液中遊離コルチゾールは帝國臓器メデイカルの本間誠次郎氏のご協力により、唾液サンプルを酢酸エチル抽出後、液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析 (LC-MS/MS) 法にて測定した。

(倫理的配慮) 当科における外来診療実態調査に基づく研究であり、倫理的問題はない。また、唾液コルチゾール測定のための唾液の採取は患者同意の上であり、自発的採取で侵襲性はまったくない。

C. 研究結果

当科外来においてヒドロコルチゾン補充を受けている続発性(間脳-下垂体性)、原発性副腎皮質機能不全症患者81例の糖代謝異常、高コレステロール血症、高中性脂肪血症の側面から見た異常頻度を表1にまとめた。原発性副腎不全のアジソン病では多くの場合、コートリル20mgの補充がなされているが、続発性の場合、15mg 補充が最多であった。原発性では続発性に比べて代謝異常、高コレステロール血症、高中性脂肪血症の頻度、また生活習慣病薬の服用頻度は、極めて少なかった。続発性のうちACTH 単独欠損症では、特にこれらの合併症の頻度が少なかった。結論としてACTH-コルチゾール系の選択的な障害のためヒドロコルチゾンのみが補充されている場合の脂質、糖代謝異常の発現頻度はそれほど高くないが、間脳-下垂体系の障害によりACTHコルチゾール系に加えて成長ホルモン(GH)分泌不全や性腺機能低下症が併存し、後2者に対する適切な補充が行なわれていない場合には(二次性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン補充は例外なく行なわれている)、

これらの発現頻度や生活習慣病薬の服用頻度も明らかに高かった。

唾液コルチゾールの日内リズムの測定がコートリル補充量の適量指標となり得るかを検討するため、原発性あるいは続発性副腎皮質機能低下症患者におけるコートリル補充中の濃度の推移を検討したが、コートリル10mg服用後は健常ボランティアによる生理的日内変動(帝國臓器メデイカル設定)の範囲をはるかに超える高濃度推移を示した(図1)。

D. 考察

わが国の現状把握のために参考までに日本ステロイドホルモン学会(理事長: 碓井 亞教授)が2006年にステロイド補充療法の実態把握のために会員に行ったアンケート調査の結果の要約を表2に示す。成人原発性副腎皮質機能不全症ではヒドロコルチゾン20mg(朝15, 夕5)と15mg(朝10, 夕5)の使用例が多く(前者: 後者=3.5:1)で、比較的軽症のボーダーライン症例では10-15mgの使用量との回答であった。一方、続発性副腎皮質機能不全症では、原発性同様、20mg(朝15, 夕5)の使用するとの回答と若干、量を減らした15mg(朝10, 夕5)を使用するとの回答がほぼ1:1の割合であった。ストレス時やシックデイにおける患者へのコートリルの指示使用量は通常量の2-3倍との回答が多かった。以上の回答結果は、少数回答とは言え、この分野の専門家によるわが国の副腎ステロイド補充療法の実情をある程度、反映していると考えられる。

補充療法といえども、過剰投与による副作用や、過小投与による副腎クリーゼを防ぐためには、振幅の少ないより生理的なヒドロコルチゾンの日内変動を再現できることが望ましい。Mahらはヒドロコルチゾンの投与による血中コルチゾールのkinetics を検討しており、

体格を考慮せず、一律に10mgのヒドロコルチゾンを投与した場合には、血中コルチゾールレベルの推移は個人差が大きく、個人によっては生理的レベルを大きく逸脱して上昇することを報告している¹⁾。興味深いことに食前に比べて、食後投与の方が、血中コルチゾール濃度の振幅はより小さく、安定した血中濃度が得られやすい¹⁾。一方、kgあたりの体重換算で投与した場合の個人変動は小さく、概ね生理的レベルで推移することを報告している¹⁾。このkineticsを基に彼等は生理的血中コルチゾールの変動推移を実現するために、体重あたりの投与量設定（一つの例として0.12mg/kg）や3回投与法が推奨されている¹⁾。具体的には日本人の通常体格である55-75kgであれば、ヒドロコルチゾン15mg（朝7.5, 昼5.0, 夕2.5）が推奨されている。日本人の通常体格からすると、現在、標準的に行われている20mg/日のヒドロコルチゾン投与量は幾分、過剰投与気味と思われるが、10mgの剤型しかないわが国では、上記例のような2.5mg投与を含めたきめの細かな補充療法を行なうのは、困難な状況である。補充療法は一生の治療であり、将来的には、患者の長期的予後の視点にたったわが国独自の臨床エビデンスの蓄積と剤型の見直しが望まれる。

一方、副作用の観点から当科外来フォロー中の原発性、あるいは続発性副腎皮質不全症患者の高血圧、耐糖能異常、高脂血症等の副作用発現の頻度を検討した。当科外来においても15-20mg/日の補充量が多く、続発性ではより少なめの補充量である点は、先のアンケート結果と同様である。糖質コルチコイドのみを服用しているアジソン病、ACTH単独欠損症では、いずれの項目の頻度も17%以下と比較的、低頻度であり、生活習慣病薬の服用頻度もほとんど認めなかった。一方、ACTHを

含む下垂体複合ホルモン欠損症の患者群では、20-43%と高率であり、また何らかの生活習慣病薬を服用している患者の割合も57%以上と高率であった。昨年度、当科における原発性、続発性副腎皮質機能不全症患者におけるメタボリック症候群(MS)様頻度は、続発性副腎皮質機能不全の方が、高いことを報告したが、その観察と同様であった。続発性副腎皮質機能不全症では複合ホルモン欠損症としてのGHや性ステロイドの低下の影響の大きさを改めてうかがわせた。

上記のようにACTH-cortisol系の機能低下に特化した病態では現状のコートリル15-20mgの補充の範囲での副作用発現率はそれ程高くないが、より生理的補充を再現するために唾液コルチゾール測定が有用か否かの検討を次に行なった。唾液コルチゾールは検体の採取が容易であり、採血では通常、困難な外来レベルでのコルチゾールの日内リズムの検討も容易である。2例の副腎皮質機能不全症患者のhydrocortisone10mg服用後の唾液中コルチゾールの濃度は何れも健常群のコルチゾール日内リズムの範囲を生理的変動範囲を大きく逸脱する濃度上昇を示した。その推移は報告されている血中濃度の推移より明らかに高く、真に不適切な補充量を反映する結果なのか、唾液コルチゾール測定上、特有の問題点なのか、今後、さらに検討を有する。コートリル服用による急激に血中濃度上昇によりCBGを飽和し、結合しきれずに増加した遊離コルチゾールが唾液中に大量に移行するため、唾液中濃度が相対的に高い可能性が考えられる。

E. 結論

わが国では原発性副腎皮質機能不全症では、コートリル20mgの補充、続発性副腎皮質機能不全症では、15-20mgの補充量が多く、副腎クリー

ゼ予防の観点に比重が置かれた補充療法の現状と認識できる。一方、補充療法の副作用としての高脂血症、耐糖能異常、MSの合併の観点からは、ACTH-コルチゾール系の選択的障害によるACTH単独欠損症やアジソン病患者におけるコートリル補充の副作用発現頻度はGHや性腺ステロイドの分泌障害を伴う続発性副腎皮質機能不全症に較べて明らかに低頻度であり、その解釈にあたっては、複合ホルモン分泌不全や性腺機能低下症の影響を考慮し、他の障害ホルモンの補充療法も積極的に考慮することも重要である。

[文献]

1. Mah PM et al. : Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. Clin Endocrinol 61; 367-375, 2004

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) Saito Y, Yamada N, Shirai K, Sasaki J, Ebihara Y, Yanase T, Fox JC.: Effect of rosuvastatin 5-20mg on triglycerides and other lipid parameters in Japanese patients with hypertriglyceridemia. Atherosclerosis. 194:505-11, 2007

(2) Yamada Y, Sekihara H, Omura M, Yanase T, Takayanagi R, Mune T, Yasuda K, Ishizuka T, Ueshiba H, Miyachi Y, Iwasaki T, Nakajima A, Nawata H.; Changes in serum sex hormone profiles after short-term low-dose administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) to young and elderly persons. Endocr J. 54:153-62, 2007

(3) Tanaka T, Gondo S, Okabe T, Ohe K, Shirohzu

H, Morinaga H, Nomura M, Tani K, Takayanagi R, Nawata H, Yanase T.; Steroidogenic factor 1/adrenal 4 binding protein transforms human bone marrow mesenchymal cells into steroidogenic cells. J Mol Endocrinol. 39:343-50, 2007

(4) Matoba T, Inoguchi T, Nasu S, Suzuki S, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R: Optimal cut-points of waist circumference for the clinical diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. Diabetes Care 2008 in press

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

表1. ヒドロコルチゾン補充下の自験副腎皮質機能低下症(81例)における代謝異常の発現頻度

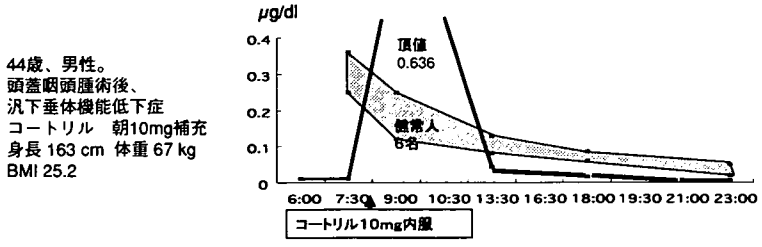
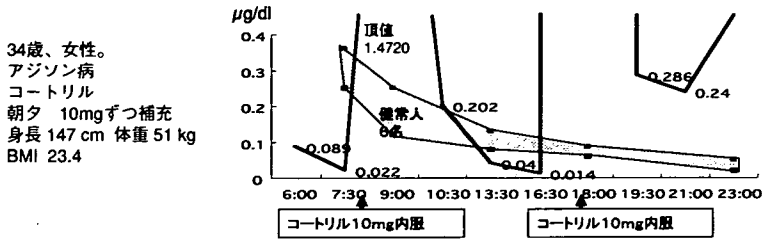
	高コレステロール血症	高中性脂肪血症	耐糖能異常 (HbA1C 5.8%以上)	生活習慣病薬使用
原発性 (副腎性)	23 (13%)	4 (17%)	1 (4%)	4 (17%)
続発性 (間脳-下垂体性)				
ACTH単独欠損	1 (7%)	2 (14%)	2 (14%)	0 (0%)
汎下垂体機能低下症	19 (43%)	17 (39%)	9 (20%)	25 (57%)
総数	23 (28.3%)	23 (28.3%)	12 (15%)	29 (36%)

原発性の内訳：両側副腎摘出後7例、アジソン病16例
 続発性の内訳：シーハン症候群5例を除いては間脳-下垂体腫瘍の治療（手術、放射線）後症例
 ACTH単独欠損症14例のうち、4例はクッシング病術後の医原性症例
 生活習慣病薬の内訳：高脂血症、糖尿病、高血圧、高尿酸血症に対する薬剤。抗骨粗鬆薬は除外。

表2. 日本ステロイド学会アンケート2006総括

原発性副腎皮質機能不全症	
コートリル 20mg (朝15, 夕5)	3.5
15mg (朝10, 夕5)	1
ボーターラインケース 10-15mg	
続発性副腎皮質機能不全症	
コートリル 20mg (朝15, 夕5)	1
15mg (朝10, 夕5)	1
アジソン病におけるデカドロンの使用、非使用	2 : 1
フロリネフの使用、非使用	1 : 2
ストレス時やシックデイ	通常の2倍の使用

図1. コートリル補充下での唾液コルチゾールの日内変動



グレリン受容体作動薬による成長ホルモン分泌不全症治療の可能性 — 高齢ラットを使用したGHRP-2作用に関する予備的検討 —

分担研究者	置村 康彦	神戸大学医学部保健学科
研究協力者	山本 大輔	神戸大学医学部保健学科
	池下 伸子	神戸大学医学部保健学科
	牧 大貴	神戸大学医学部保健学科
	Elizabeth Henny Herningtyas	神戸大学大学院医学系研究科 内科学講座
	千原 和夫	神戸大学大学院医学系研究科 内科学講座

研究要旨: 成人成長ホルモン分泌不全症(Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD)に対してGrowth Hormone-Releasing Peptide(GHRP)が有効であるか検討する目的で、若年ラットに比べ血中GH、IGF-I値が低下している高齢ラットをモデルとし、GHRP-2を長期投与し、その効果を検討した。GHRP-2の皮下投与(10 μ g/kg、2回/日、60日間)は、12ヶ月齢のSD系雄ラットにおいて、体重、血中GH値を増加させた。血糖、脂質には影響を及ぼさなかった。一方、100 μ g/kgのGHRP-2の投与効果は、明瞭なものではなく、脱感作が生じた可能性が否定できなかった。10 μ g/kgのGHRP-2投与はヒラメ筋筋線維断面積を増加させ、筋萎縮を抑制する可能性が示唆された。10 μ g/kgおよび100 μ g/kgのGHRP-2投与で、筋蛋白分解を促進するatrogin-1、MuRF1の発現は減少したが、ヒラメ筋筋線維断面積への効果は10 μ g/kgGHRP-2投与時のみ観察されたことから、この効果は単にatrogin-1、MuRF1の発現減少によるものではない可能性が考えられた。

A. 目的

我が国においても、2006年から成人成長ホルモン分泌不全症(Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD)に対するGH補充療法の保険適応が認可され、AGHDに対するGH補充療法が広がりつつある。日本におけるAGHDに対するGH補充療法の長期予後成績はまだないものの、海外では10年以上にわたってGH補充療法が行われており、その長期有用性が報告されている。しかし、この治療ではGHを毎日皮下注する必要がある、薬剤費が高く患者の経済的負担が大きいこととともに、長期に治療を継続する上でコンプライアンスの点で問題

がある。

一方、Bowersによって開発されたGrowth Hormone-Releasing Peptide(GHRP)は、その後さらに改善が進められ、ペプチド以外のものまで種々の薬物が合成されている。そのうちの1つであるGHRP-2は強力なGH分泌促進作用を有し、すでにGH分泌不全症の診断薬として使用されている。GHRP-2は6つのアミノ酸からなる小分子製剤であるので、経口投与でもGH分泌を促進する可能性があり、長期にわたる治療において、コンプライアンスの点からはGH皮下注射に勝る可能性がある。

今回、臨床応用する前のステップとして、

GH分泌が低下している高齢ラットに対して60日間GHRP-2を投与し、GH、IGF-Iをはじめ、血糖、インスリン、脂質を測定、GH投与と同様の効果が得られるのか検討した。また、GHRP-2はグレリン受容体に作用し、摂食量を増加させ、その結果、体重、体組成を変化させる可能性があるため、体重、筋に及ぼす効果も調べた。

B. 方法

12ヶ月齢のSD系雄ラットを2週間環境に馴化させたのち、3群に分け、それぞれ1) GHRP-2 10 μ g/kg体重、2回/日 (Low GHRP-2群)、2) GHRP-2 100 μ g/kg体重、2回/日 (High GHRP-2群)、3) 同容量の生理的食塩水、2回/日(対照群)を毎日皮下投与した。体重も毎日測定した。GHRP-2投与開始前、および15、30、45日後に、尾静脈より採血、血中GH、IGF-1、ブドウ糖、インスリン、中性脂肪、コレステロールを測定した。60日にはペントバルビタール麻酔下に頸静脈より採血、同項目を測定した。同様に、麻酔下でヒラメ筋を摘出、atrogin-1mRNA、MuRF mRNA量をreal time quantitative PCR (RT-QPCR)で測定した。また、ヒラメ筋を急速凍結し凍結切片を作製、ATPase染色 (pH 10.3)を行ない、Type I、TypeII線維を分染し、筋線維断面積をNIH imageで測定した。また、肝IGF-I mRNA発現もRT-QPCRで評価した。

C. 研究結果

GHRP-2の体重に及ぼす効果

対照の生食投与群では、開始後10日から体重増加は明確ではなくなり、体重はしだいに減少した。High GHRP-2群でも同様であったが、Low GHRP-2群では、体重減少がみられなかった。

GHRP-2のGH・IGF-I系に及ぼす効果

High GHRP-2群では、対照群に比べて、血中GH値は増加しなかったが、Low GHRP-2群では、いずれの採血時点でもGHの上昇がみられた。しかし、いずれの時点でも、血中IGF-I値には3群間で差がなかった。GHRP-2投与開始後60日における肝のIGF-I mRNA量にも3群間で差を認めなかった。

GHRP-2の血糖、血中脂質に及ぼす効果

High GHRP-2群、Low GHRP-2群、対照群間で、血糖、コレステロール値に違いはなかった。中性脂肪に関しては、15、30日の時点でいずれの群でも増加する傾向を示したが、3群間で差はみられなかった。

GHRP-2のヒラメ筋筋線維断面積に及ぼす効果

High GHRP-2群では、対照群に比べて、ヒラメ筋筋線維断面積は増加しなかったが、Low GHRP-2群ではヒラメ筋筋線維断面積の増加が認められた。

GHRP-2のヒラメ筋atrogin-1mRNA、MuRF mRNA発現に及ぼす効果

High GHRP-2群、Low GHRP-2群では、対照群に比べ、ヒラメ筋におけるatrogin-1mRNA、MuRF mRNA量が減少していた。

D. 考察

今回の予備的検討において、Low GHRP-2群では血中GHが増加傾向にあった。対照群でみられた体重の減少も抑制された。一方、High GHRP-2群では、血中GH、体重への作用は明確ではなく、対照群と差がみられなかった。Low GHRP-2群のほうが明確な作用が観察された理由は不明であるが、高用量のGHRP-2が脱感作を起こした可能性も考えられる。

Low GHRP-2群では体重減少抑制が観察されたが、血糖、血中脂質には3群間で違いが認められなかった。しかし、Low GHRP-2群では対照群に比べて、血中GH値が投与実験中いず

れの測定点でも高く、GHRP-2 10 μ g/kgの投与によりGH上昇を起こしたと考えられた。このGH分泌亢進は血中IGF-I上昇につながらず、対照群のそれと差はみられなかった。血中IGF-Iの70-80%は肝に由来するが、肝のIGF-I mRNA量にも差は認められなかった。また、私どもは、6週齢のラットを使用した同様の実験でも、GHRP-2連続投与はIGF-Iの増加を引き起こさないという成績を得ている。一方、ヒトに対して、別のGHRPであるGHRP-6を経鼻投与した際、血中GH、IGF-Iは増加することを観察している¹⁾。このIGF-I反応性の違いは、種差によるものなのか、GHRPの種類による違いのものなのか不明である。これまで、他のグループからもGHRP-2投与がIGF-I上昇に結びついていないという報告もあり^{2,3)}、GHRP-2がIGF-Iの産生、分泌にGH以外の経路を介して影響を及ぼす可能性も否定できない。

GHRP-2はGH分泌促進作用を有するだけでなく、摂食亢進作用、体重増加作用といった作用を持っているので、GHRP-2の臨床応用を考慮する上で、GHRP-2長期投与によるこれらGH分泌以外への影響を評価することは重要である。今回の成績では、Low GHRP-2群ではGH分泌促進作用を示すとともに、体重増加作用をも示した。これまで、グレリン、GHRP投与では体脂肪量をも増加させるという報告があり^{2,4)}、GHの体脂肪減少作用を打ち消している可能性が推測されている。GHD患者では、体脂肪量の増加が存在するので、GHの代わりにGHRP-2を使用するときには注意が必要となろう。今回は体組成について評価できていないが、今後検討する必要がある。

体組成に影響を与えるもう1つの因子は、筋肉量である。今回、ヒラメ筋においてGHRP-2は筋線維断面積を増加させることが明らかとなった。最近、筋細胞内でのatrogin-1、

MuRF1の発現亢進が筋萎縮を引き起こすこと、それらの発現抑制が筋萎縮抑制をもたらすことが報告されている。すでに、私どもは、グレリン受容体作動薬GHRP-2は筋に直接作用して、atrogin-1、MuRF1発現を低下させることを見出している⁵⁾。今回、atrogin-1、MuRF1 mRNA量を測定したところ、Low GHRP-2群、High GHRP-2群いずれでも、対照群に比べ低下していた。しかし、筋線維断面積の増加はLow GHRP-2群でのみ観察されたので、単にatrogin-1、MuRF1発現抑制により生じたわけではなく、GH分泌増加等他の因子が影響を与えた可能性がある。GHと比べ、GHRP-2に特異的な作用は何か明瞭にすることが、GHRP-2の将来的な応用を考慮する上で重要である。

E. 結論

グレリン受容体作動薬GHRP-2の投与 (10 μ g/kg、2回/日、60日間) は、12ヶ月齢のSD系雄ラットにおいて、体重、血中GHを増加させた。100 μ g/kgのGHRP-2の投与のそれらに対する効果は、明瞭なものではなかった。10 μ g/kgのGHRP-2の投与は、ヒラメ筋筋線維断面積を増加させ、筋萎縮を抑制する可能性が考えられた。10 μ g/kgおよび100 μ g/kgのGHRP-2投与で、ヒラメ筋atrogin-1、MuRF1 mRNA量は減少したが、ヒラメ筋筋線維断面積への効果は10 μ g/kg GHRP-2投与時のみ観察された。このことから、筋線維断面積への効果は単にatrogin-1、MuRF1の発現減少によるものではない可能性が考えられた。GHRP-2はGH分泌促進以外の作用も有しているため、どの作用がGHを介さない作用か明確にし、GHの直接作用と比較検討することが将来的にGHRP-2の臨床応用を考慮する上で重要であろう。

参考文献

- 1) Hayashi S, Okimura Y, Yagi H, Uchiyama T, Takeshima Y, Shakutsui S, Oohashi S, Bowers CY, Chihara K. 1991. Intranasal administration of His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe -LysNH₂ (growth hormone releasing peptide) increased plasma growth hormone and insulin-like growth factor-I levels in normal men. *Endocrinol Jpn.* 38:15-21.
- 2) Tschöp M, Statnick MA, Suter TM, Heiman ML. 2002. GH-releasing peptide-2 increases fat mass in mice lacking NPY: indication for a crucial mediating role of hypothalamic agouti-related protein. *Endocrinology* 143, 558-568.
- 3) Nijland EA, Strasburger CJ, Popp-Snijders C, van der Wal PS, van der Veen EA, 1998. A five day treatment with daily subcutaneous injections of growth hormone-releasing peptide-2 causes response attenuation and does not stimulate insulin-like growth factor-I secretion in healthy young men. *Eur J Endocrinol* 139, 395-401.
- 4) Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. 2000. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 407:908-13.
- 5) Yamamoto D, Ikeshita N, Matsubara T, Tasaki H, Herningtyas EH, Toda K, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y. GHRP-2, a GHS-R agonist, directly acts on myocytes to attenuate the dexamethasone-induced expressions of muscle-specific ubiquitin ligases, Atrogin-1 and MuRF1. 2008. *Life Sci.* in press.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1]GHRP-2, a GHS-R agonist, directly acts on

myocytes to attenuate the dexamethasone-induced expressions of muscle-specific ubiquitin ligases, Atrogin-1 and MuRF1. Yamamoto D, Ikeshita N, Matsubara T, Tasaki H, Herningtyas EH, Toda K, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y. *Life Sci.* 2008 in press.

[2]Low serum IGF-I/GH ratio is associated with abnormal glucose tolerance in acromegaly. Fukuoka H, Takahashi Y, Iida K, Kudo T, Nishizawa H, Imanaka M, Takeno R, Iguchi G, Takahashi K, Okimura Y, Kaji H, Chihara K. *Horm Res.* 69(3):165-71, 2008

[3]Involvement of mPOU (Brn-5), a class VI POU protein, in the gene expression of Pit-1 as well as PRL. Toda K, Yamamoto D, Fumoto M, Ikeshita N, Herningtyas EH, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y. *Mol Cell Endocrinol* 280(1-2):20-29, 2008

[4]CXCL14 enhances insulin-dependent glucose uptake in adipocytes and is related to high-fat diet-induced obesity. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Iida K, Okimura Y, Kaji H, Chihara K. *Biochem Biophys Res Commun.* 364(4):1037-42, 2007

[5]Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y. *Regul Pept* 138(2-3):141-4, 2007

[6]McCune-Albright syndrome with acromegaly and fibrous dysplasia associated with the GNAS

gene mutation identified by sensitive PNA-clamping method. Imanaka M, Iida K, Nishizawa H, Fukuoka H, Takeno R, Takahashi K, Kaji H, Takahashi Y, Okimura Y, Kaji H, Imanishi Y, Chihara K. Intern Med. 46(18):1577-83, 2007

[7]Hormone Replacement Therapy and Vascular Risk Disorders in Adult Hypopituitarism. Kaji H, Iida K, Takahashi Y, Okimura Y, Chihara K. Endocr J. 54(2):239-45, 2007

[8]Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. Takahashi Y, Iida K, Takahashi K, Yoshioka S, Fukuoka H, Takeno R, Imanaka M, Nishizawa H, Takahashi M, Seo Y, Hayashi Y, Kondo T, Okimura Y, Kaji H, Kitazawa R, Kitazawa S, Chihara K. Gastroenterology. 132(3):938-43, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

V. 間脳下垂体機能異常症の 診断と治療の手引き (平成19年度改訂)

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
2. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き

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19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
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 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。さらに、腎機能が正常の場合に採取した尿中GH濃度が正常値に比べ高値である。

(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

発育期にあっ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）

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）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 ソマトスタチン誘導体 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、10-30mgを臀部筋肉内注射に切り替えることが出来る。

b GH受容体拮抗剤 注射

1日1回ベグピソマント 10-30mgを皮下注射する。

c 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(但し、適応は高プロラクチン血症下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)である。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場合がある)。

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。従来の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経口投与後抑制された血中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-I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。

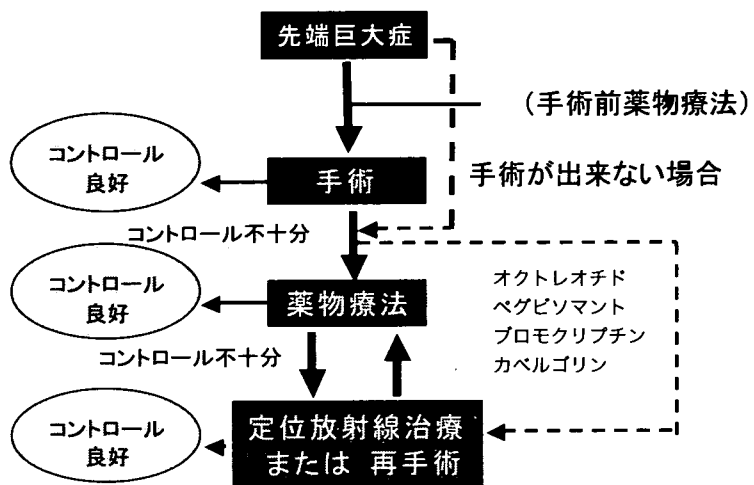
5 治療指針

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。

(附) 治療の流れ図



年齢、活動性、合併症の程度、腫瘍の大きさと位置、治療の持続性、費用対効果、副作用などを十分に考慮した上で、個々の症例に応じた治療を選択する。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き (平成19年度改訂)

I 主症候

1 成長障害があること

通常は、身体のみはとれていて、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 $-1.5SD$ 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

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験(注4)として、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、グルカゴン負荷、またはGHRP-2負荷試験を行い、下記の値が得られること(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。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 16 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6)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リコンビナントGHを標準品とするGH測定法GH頂値がすべて3ng/ml以下（GHRP-2負荷試験では10ng/ml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リコンビナントGHを標準品とするGH測定法によるGH頂値が3ng/ml以下（GHRP-2負荷試験では10ng/ml以下）のもの。

中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全てのリコンビナントGHを標準品とするGH測定法によるGH頂値が6 ng/ml以下（GHRP-2負荷試験では16 ng/ml以下）のもの。

軽症成長ホルモン分泌不全性低身長症（注7）

成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除いたもの。

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。

(注7) 諸外国では、非GH分泌不全性低身長症として扱う場合もある。

- (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 (GHRP-2負荷試験では 16 ng/ml) を越えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。