

ロモーター活性を増加させることを見出した(1)。糖質コルチコイド薬投与ないし糖質コルチコイド濃度の上昇が、11HSD1の発現を増加させることにより、局所における活性型ホルモンの濃度を高める作用がある。したがってある程度の糖質コルチコイド濃度の上昇が11HSD1を介し、組織内濃度についてポジティブフィードバックともいえる系が作動していると考えられる。これは11HSD1の存在する肝のほか、脂肪組織においても進行する可能性がある。

成長ホルモンはこのなかでも強力な代謝作用を有するホルモンであり、これが糖質コルチコイドとどのような関係にあるかは臨床的にも注目される。成長ホルモンは障害を通じて分泌されるが、小児期には身長増加期でもあり特に思春期において分泌量は著しく高まる。動脈硬化の自然史を検討すると、小児期でも血管病変はわずかではあるが進行していることが病理学的にも以前から確認されている。しかしながら動脈硬化が著しく進行するのは成長ホルモン分泌が小児期に比して低下している成人期以後である。このことは直接的なエビデンスではないものの、時期的な成長ホルモンの変動と糖質コルチコイド代謝、そして血管病変の進行について、その関連を検討することが重要な意義のある可能性もあり、我々の研究もそのような仮説を念頭において進められたといえる。今後は小児期から成人期を分断することなく一個体の成長発達と加齢の視点から包括して検討すべきである。小児のメタボリックシンドロームの研究においても小児期においてすでに血管病変が腹囲の増加や肥満で進行し、長期的な血管病変の発症のリスクが高まることを示す報告が、最近の数年で増加してきている。本研究事業は小児や成人に限らず下垂体機能障害の

もたらす健康への影響を明らかにすることが重要な任務の一つであると考えられ、我々の研究もこの目的に寄与するものといえる。

E. 結論

成長ホルモンは肝においてIGF-Iを増加させるとともに、11 β HSD1プロモータの発現を低下させる。

成長ホルモンは11 β HSD1の反応に必要なNADPH生成に関与するH6PDHmRNAの発現に抑制的である。

成長ホルモン欠乏は11 β HSD1を介する活性型の糖質コルチコイドの低下が生じないことにより、メタボリックシンドロームなどを生じやすいことが示唆される。

成長ホルモンは肝および脂肪組織などにおける糖質コルチコイド代謝を調節することにより抗動脈硬化作用を発現している可能性がある。

文 献

- 1) Sai S, Esteves CL, Kelly V, Michailidou Z, Anderson K, Coll AP, Nakagawa Y, Ohzeki T, Seckl JR, Chapman KE.: Glucocorticoid regulation of the promoter of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is indirect and requires CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Mol Endocrinol.* 22: 2049-60. 2008.
- 2) Li RS, Nakagawa Y, Liu YJ, Fujisawa Y, Sai S, Nakanishi T, Chapman KE, Seckl JR, Ohzeki T.: Growth hormone inhibits the 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene promoter activity via insulin-like growth factor I in HepG2 cells. *Horm Metab Res.* 40: 286-8, 2008.
- 3) Fujisawa Y, Nakagawa Y, Li RS, Liu YJ,

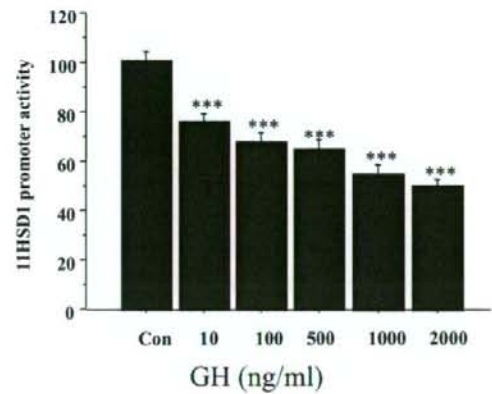
Ohzeki T. Diabetic pregnancy in rats leads to impaired glucose metabolism in offspring involving tissue-specific dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression. *Life Sci.* 2007 Aug 9;81 (9) :724-31.

- 4) Fujisawa Y, Nakagawa Y, Ren-Shan L, Ohzeki T.: Streptozotocin-induced diabetes in the pregnant rat reduces 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in placenta and fetal kidney. *Life Sci.* 2004 Oct 22;75 (23) :2797-805.
- 5) Li RS, Nakagawa Y, Nakanishi T, Fujisawa Y, Ohzeki T.: Different responsiveness in body weight and hepatic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11beta-HSD) type 1 mRNA to 11beta-HSD inhibition by glycyrrhetic acid treatment in obese and lean Zucker rats. *Metabolism.* 2004 May;53 (5) :600-6.
- 6) Liu Y, Nakagawa Y, Wang Y, Li R, Li X, Ohzeki T, Friedman TC.: Leptin activation of corticosterone production in hepatocytes may contribute to the reversal of obesity and hyperglycemia in leptin-deficient ob/ob mice. *Diabetes.* 2003 Jun;52 (6) :1409-16.
- 7) Liu YJ, Nakagawa Y, Toya K, Wang Y, Saegusa H, Nakanishi T, Ohzeki T.: Effects of spironolactone on systolic blood pressure in experimental diabetic rats. *Kidney Int.* 2000 May;57 (5) :2064-71.
- 8) Saegusa H, Nakagawa Y, Liu YJ, Ohzeki T.: Influence of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11beta-HSD) inhibition on glucose metabolism and 11beta-HSD regulation in adult offspring of rats. *Metabolism.* 1999 Dec;48 (12) :1584-8.
- 9) Liu YJ, Nakagawa Y, Toya K, Saegusa

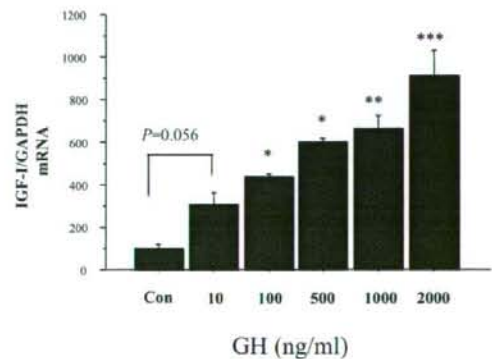
H, Nasuda K, Endoh A, Ohzeki T. : Effects of thyroid hormone (thyroxine) and testosterone on hepatic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase mRNA and activity in pubertal hypothyroid male rats. *Metabolism.* 1998 Apr;47 (4) :474-7.

- 10) Liu YJ, Nakagawa Y, Ohzeki T.: Gene expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 in the kidneys of insulin-dependent diabetic rats. *Hypertension.* 1998 Mar;31 (3) :885-9.

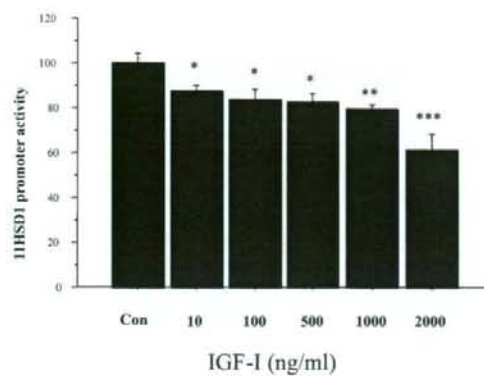
結果：GH濃度と11β HSD1の関連



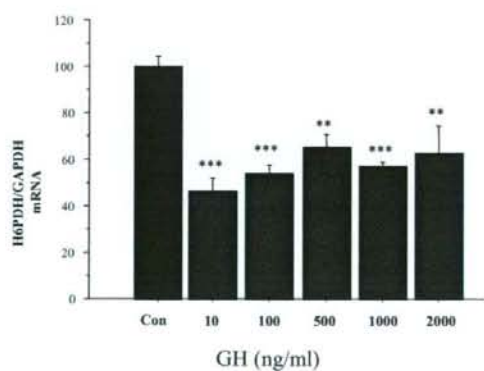
GHとIGF-Iの相関



IGF-Iと11 β HSD1の相関



GHとH6PDHの関連



GH測定の標準化が先端巨大症の治癒基準に及ぼす影響 —41例における検討—

| | | |
|-------|-------|--------------|
| 分担研究者 | 肥塚 直美 | 東京女子医科大学第二内科 |
| 研究協力者 | 福田いずみ | 東京女子医科大学第二内科 |
| | 栗本真紀子 | 東京女子医科大学第二内科 |
| | 盛田 順子 | 東京女子医科大学第二内科 |
| | 田中 聡 | 東京女子医科大学第二内科 |
| | 山門 佑有 | 東京女子医科大学第二内科 |
| | 安本久美子 | 東京女子医科大学第二内科 |
| | 高野加寿恵 | 東京女子医科大学第二内科 |

研究要旨：先端巨大症の治療効果判定におけるOGTTでのGH底値のcut off値は治癒、Control不十分において1、2.5ng/mlであり、GH測定の標準化後も60%の値に変更されていない。この妥当性について検討した。先端巨大症41例を術後OGTTのGH底値により、標準化を考慮した<0.6ng/ml(治癒(C)群)、 $0.6 \leq \text{GH} < 1.5$ (不十分(I)群)、 $1.5 \text{ng/ml} \leq$ (不良(P)群)に分類した。IGF-Iの正常化率、糖代謝異常の改善率を算出し、現行の据え置き基準(C', I', P'群)での判定結果と比較検討した。C、I、P群のIGF-Iの正常化率は86、75、0%、糖代謝異常の改善率は55、86、40%であった。C'、I'、P'群のIGF-Iの正常化率は88、40、0%、糖代謝異常の改善率は58、75、50%であり、両者に差を認めなかった。現行の治療効果判定基準はGH測定の標準化後も充分有用であると考えられたが、今後、多数例での検討が必要である。

A. 研究目的

我が国では2005年4月以降、GH測定キットの標準品がリコンビナント(r)GHに統一されGH測定の標準化が実現した。これに伴ってGHの測定値は従来値の60%となったが、先端巨大症の治療効果判定における75g OGTTでのGH底値のcut off値は、治癒およびコントロール不十分において各々以前の値の1ng/ml、2.5ng/mlのまま据え置かれ、60%の値に相当する0.6ng/ml、1.5ng/mlに変更されていない。今回、この妥当性について検討した。

B. 研究方法

2005年4月以降にGH分泌動態を評価した

先端巨大症41例(男/女16/25, 21~72歳)を術後75g OGTTでのGH底値によりGHの標準化を考慮した<0.6ng/ml(治癒:complete:C群)、 $0.6 \leq \text{GH} < 1.5$ (不十分:incomplete:I群)、 $1.5 \text{ng/ml} \leq$ (不良:poor:P群)の3群に分類した。IGF-I値の正常化率、糖代謝異常の改善率について検討し、据え置き基準(C', I', P'群:各々GH底値<1.0ng/ml, $1.0 \leq \text{GH} < 2.5 \text{ng/ml}$, $2.5 \text{ng/ml} \leq$)での判定結果と比較検討した。

C. 研究結果

GH標準化を考慮した基準でC群、I群、P群と分類されたものは各々26例、8例、7例

であり、現行の据え置き基準でのC'群、I'群、P'群は各々31例、5例、5例であった。

C群、I群、P群のIGF-Iの正常化率は86、75、0%であり、据え置き基準のC'群、I'群、P'群の正常化率は88、40、0%であり、両基準間でIGF-Iの正常化率は差を認めなかった。現行基準では治癒(C')群であるがcut off値を60%に引き下げた基準では不十分(I)群に属する症例(GH底値： $0.6 \leq GH < 1.0$)を5例認めたが、内4例(80%)でIGF-Iは正常化した。また、コントロール不良群については両基準を用いてもIGF-Iが正常化した症例は認められなかった。

耐糖能の術後の変化について図1に示すが、GH標準化を考慮しcut off値を60%に引き下げた基準での判定(図1左)と現行据え置き基準の判定(図1右)の結果を比較した。横軸が術前の耐糖能、縦軸が術後の耐糖能を示す。白色で示す領域および星印のついた症例が術後耐糖能の改善を認めた症例である。C、C'群のみでなく、I、I'群、P、P'群の症例においても術後耐糖能が改善する症例が認められた。術前に耐糖能障害を認めた32例において耐糖能の改善率を検討したところ、C群、I群、P群の耐糖能の正常化率は各々55% (11/20例)、86% (6/7例)、40% (2/5例)であった。一方、現行の据え置き基準のC'群、I'群、P'群の耐糖能の改善率は58% (14/24例)、75% (3/4例)、50% (2/4例)であり、両基準間の判定結果によっても差を認めなかった。

D. 結論

先端巨大症の術後、GH標準化を考慮した基準でも現行基準でもコントロール不良と判定される群ではIGF-Iが正常化した症例は認められなかった。一方、糖代謝異常はコントロール不良群においても改善する症例が認め

られた。GHの標準化に伴ってGHの測定値は従来値の60%となったため、理論的には現在据え置かれているcut off値の1ng/mlは0.6に引き下げられるべきである。今回治療効果判定基準に関して検討を行ったが、cut off値を1ng/mlとしても0.6ng/mlとしてもIGF-Iの正常化率や糖代謝の改善率に明らかな差は認められなかった。現行の治療効果判定基準はGH測定の標準化後も充分有用であると考えられたが、今後、さらに多数例での長期予後の検討が必要と考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K: The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at single institute. *Endocr J* 55: 67-71, 2008.
- 2) Tanimoto K, Hizuka N, Fukuda I, Takano K, Hanafusa T: The influence of age on the GH-IGF1 axis in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 159:375-379, 2008.

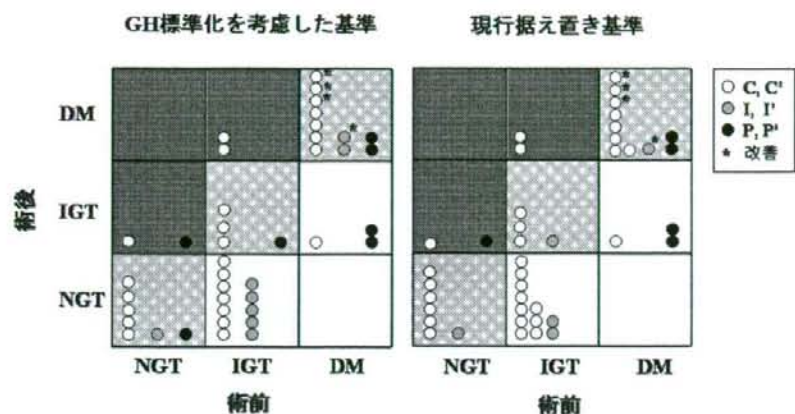
2. 学会発表

- 1) Fukuda I, Hizuka N, Kurimoto M, Morita J, Tanaka S, Yamakado Y, Takano K: The influences of the standardization of GH assay on the remission criteria for acromegaly. 90th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Francisco, June, 2008.
- 2) 肥塚直美, 福田いずみ, 栗本真紀子, 田中 聡, 高野加寿恵: 先端巨大症の治療戦略 先端巨大症の薬物療法2008, 第81回日本内分泌学会総会 青森, 2008.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. GH標準化を考慮してcut off値を60%にした基準(左)と現行据え置き基準(右)で判定した場合の耐糖能の変化



当科における先端巨大症に対するオクトレオチドLARの 治療成績

分担研究者 清水 力 北海道大学病院検査・輸血部講師
研究協力者 吉田 昌弘 北海道大学病院第二内科

研究要旨：先端巨大症治療薬オクトレオチド(OCT)LARが国内承認され4年が経過したが、本邦におけるOCT LARを用いた先端巨大症治療についての多数例での臨床的検討の報告は少ないため、我々が経験した32例のOCT LAR治療先端巨大症例について有効性および有害事象を解析したので報告する。OCT LARの投与量は10~40 mgで、2年間の観察期間でOGTTにおけるGH底値およびIGF-1の正常化率はおおの53.6%、58.6%であった。有意な血圧の低下およびHDL-Cの上昇を認めたが、OCT LARのもつインスリン分泌低下作用によると考えられるHbA1cの上昇が認められ、耐糖能の変化には注意を要すると考えられた。自覚症状(頭痛、発汗過多、感覚異常、易疲労感、関節痛)は多くの症例で早期に改善を認めたが、あらたに自覚症状の発現を認める様になった症例も存在した。また、症例によっては投与間隔を延長することが可能と考えられた。総じてOCT-LARは先端巨大症治療に有用な薬剤であるが、高薬価ゆえ、さらなる先端巨大症患者への適用を考えた際には、薬価の低減ないしは公的医療補助の整備の必要性があると考えられた。

A. 研究目的

先端巨大症治療の第一選択は手術療法であることは本研究班の治療の手引きにも示されているが、手術が奏功しない場合には次の治療として薬物療法が選択される。薬物療法には、経口投与によるドパミンアゴニスト、注射製剤であるソマトスタチンアナログ製剤および成長ホルモン受容体拮抗薬が使用可能である。ソマトスタチンアナログ製剤であるオクトレオチド(OCT)LARは従来より使用されてきた連日自己注射が必要なOCTの剤形を変えることにより月1回の筋肉内投与により使用されるものであり、当該患者の頻回自己注射から開放した。OCT LARの有効性についてはすでに欧米諸国から多数報告されているが、わが国では2004年ようやく使用認可されたため、多数例を用いた長期間にお

よぶ有効性についての報告は少ない。現在、北海道大学病院第二内科では、先端巨大症33例にOCT LARをもちいて治療している。本研究の目的は、これまでOCT LARを用いて治療した先端巨大症例について、その有効性および有害事象等について解析し、治療の一助にすることである。

B. 研究方法

【対象】北海道大学病院第二内科通院中の先端巨大症患者で、OCT LARにて治療した33例のうち導入後1ヶ月の1例を除く、男性14例、女性18例の計32例である。【方法】1)OCT LARは20mgから導入し、少なくとも4回同量注射の後、IGF-1値をもとに用量調節を行った。なお、初めてOCT製剤を使用する症例に対しては、皮下注射剤100μg

を20日間投与し、副作用の有無を確認の後、OCT LARを導入した。2)原則として、1ヶ月ごとに来院、自覚症状の有無、肝機能、脂質、HbA1c、GH、IGF-1を評価した。3)1年ごとに腹部超音波検査あるいはCTを施行した。4)導入前、導入後4ヶ月、1年、2年に75gOGTTを施行し、耐糖能の変化について検討した。5)導入後2年を経過した一部の症例に対して、OCT LAR投与間隔を延長し、投与間隔延長の可能性を検討した。6)統計処理はSPSSを用いた。7)本研究は、北海道大学病院自主臨床試験委員会承認(自007-0018、自008-0005)を受け実施した。

C. 研究結果

【患者背景】対象の平均年齢は 54.7 ± 14.4 歳、平均罹病期間は 20.0 ± 2.4 年で、過去の治療歴は、無治療1例、経蝶形骨洞的下垂体腺腫摘出術施行例26例、OCT皮下注製剤16例、ドパミン作動薬27例、放射線治療6例である。合併症については、耐糖能異常を21例、高血圧症を14例、脂質異常症を12例が合併していた。平均OCT LAR投与期間は 44.8 ± 13.1 月で最終投与量は10mg 2例、20mg 11例、30mg 8例、40mg 11例であった(表1)。

【GHおよびIGF-1】OCT LAR導入前のランダムGHおよびOGTTにおけるGH底値はおのおの 6.65 ± 1.03 ng/mL、 4.68 ± 0.98 ng/mLであったが、4ヵ月後には 4.25 ± 0.64 ng/mL ($p < 0.01$ vs 導入前)、 2.69 ± 0.53 ng/mL (n.s. vs 導入前)と低下し、12ヵ月後には 2.08 ± 0.30 ng/mL ($p < 0.001$ vs 4ヵ月後)、 1.41 ± 0.27 ng/mL ($p < 0.001$ vs 4ヵ月後)とさらに低下したが、24ヵ月後は不変であった(1.86 ± 0.27 ng/mL、 1.20 ± 0.17 ng/mL)。一方IGF-1 SDスコアは4ヶ月目に有意な低下(4.94 ± 0.36 vs 2.83 ± 0.37 , $p < 0.001$ 導入前 vs 4ヵ月

後)を示し、その後も徐々に低下した(12ヵ月後 2.65 ± 0.33 、24ヵ月後 2.44 ± 0.26)(図1)。その結果、24ヵ月後の評価では、厚労省治療基準で導入前に「コントロール不良」であった16例中(3例は24ヵ月未満の投与期間のため除外)13例が「コントロール良好」群(4例)および「コントロール不十分」群(9例)に移行した。また、「コントロール良好群」が最終的には15例(52%)となった(図2)。ついで24ヵ月後のIGF-1 SDスコアを従属変数とした場合の単回帰分析を行い、オクトレオチド単回負荷試験におけるGHの減少率(図3)およびオクトレオチドLAR導入直前のIGF-1 SDスコア(図4)との間に負および正の有意な相関が認められた。

【血圧および脂質の変化】導入前と導入後24ヵ月の血圧は収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意な低下を示した(収縮期; 128.3 ± 3.1 vs 119.5 ± 2.7 mmHg $p < 0.005$ 、拡張期; 76.5 ± 2.1 vs 70.6 ± 2.1 mmHg $p < 0.05$ 、ともに導入前 vs 導入後24ヵ月)。脂質では、総コレステロール(183.5 ± 6.5 vs 192.9 ± 5.8 mg/dL、導入前 vs 導入後24ヵ月)、LDLコレステロール(106.3 ± 6.1 vs 110.7 ± 5.2 mg/dL、導入前 vs 導入後24ヵ月)および中性脂肪(134.4 ± 18.0 vs 117.3 ± 12.8 mg/dL、導入前 vs 導入後24ヵ月)には変化を認めなかったが、HDLコレステロールは有意な上昇を示した(61.8 ± 2.7 vs 70.6 ± 4.5 mg/dL $p < 0.005$ 、導入前 vs 導入後24ヵ月)。

【耐糖能】HbA1cは導入4ヵ月後には有意な上昇を認め(5.66 ± 0.15 vs 5.90 ± 0.13 % $p < 0.001$ 、導入前 vs 4ヵ月後)、その上昇は導入後12ヵ月まで持続したが(6.07 ± 0.16 % $p < 0.05$ 、vs 導入4ヵ月後)、その後は上昇を認めなかった(24ヵ月; 6.06 ± 0.17 %) (図5)。導入前、および導入後4、12、24ヵ月後

各時期に施行したOGTT時におけるHOMA-RならびにHOMA-βを比較すると導入後4ヶ月後には両者とも低下し(HOMA-R; 1.45 ± 0.20 vs 1.17 ± 0.16 n.s., HOMA-β; 59.3 ± 7.2 vs 37.7 ± 4.9 p < 0.001、ともに導入前 vs 導入後4ヶ月)、その後上昇傾向を示したが(HOMA-R; 1.33 ± 0.23, 1.57 ± 0.26、HOMA-β; 35.5 ± 4.63, 44.2 ± 6.3、おのおの12ヶ月、24ヶ月)、特に後者において導入後4ヶ月後の低下が著しかった(図6)。なお、観察期間中有意味な体重の変化は認めていない。

【臨床症状】頭痛、発汗過多、感覚異常、易疲労感、関節痛に関してOCT LAR導入前にはそれぞれ10例、8例、2例、11例、8例が症状を有していたが、導入後、5例(50%)、6例(75%)、2例(100%)、8例(73%)、5例(63%)で症状の消失をみた。しかしながらあらたに頭痛、感覚異常、易疲労感がおのおの1例、2例、2例で出現、関節痛の増悪を2例で認めた。

【有害事象】注射部位の疼痛、硬結をおのおの12例、15例で認めた。また、下痢8例、腹痛8例、腹満を14例で認め、1例は前述の消化器症状のためOCT LAR中止にいたった。2年間の観察期間中にHbA1cが1%以上の悪化を認めたものは6例、あらたな胆石症の発症は認めなかった。なお、経過中、急性胆管胆のう炎による緊急手術例に1例遭遇した。

【投与間隔延長について】昨年度本会議において発表した内容についてのその後の経過であるが、17例の患者が投与間隔延長試験に参加し、現在6週間隔投与が4例(うち2例が8週間隔からの投与間隔短縮例)、8週間隔が6例(うち4例は10週間隔からの短縮例)、10週間隔投与が6例、12週間隔投与が1例であった。

D. 考察

北海道大学病院第二内科通院中の先端巨大症患者のうちOCT LARにて治療している32例について、治療効果および有害事象、さらに現在検討を行っている投与間隔延長の可能性について報告した。GHおよびIGF-1の改善については、症例によりOCT LARの投与量は異なるものの、2年間の観察期間で、OGTTにおけるGH底値が1ng/mL未満になった症例が28例中15例(53.6%)、IGF-1が正常化した症例は29例中17例(58.6%)と既報(Freda PU et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 90:4465-73)とほぼ同等の効果であった。単回帰分析の結果、OCT LAR導入後のIGF-1 SDスコアはOCT単回負荷試験におけるGHの減少率が大きいほど、また、導入前のIGF-1 SDスコアが低いほど、低値であることが明らかとなった。また、厚労省治療基準に照らし合わせてみると、導入前にコントロール不良例が19例、不十分例が13例であったが、最終的にコントロール不良2例、不十分例が11例、良好例が15例に移行した。

GH、IGF-1の改善に伴い、有意な血圧の低下およびHDL-Cの上昇を認めたが、HbA1cの有意な上昇を認めた。このHbA1cの上昇は、OGTTおよびHOMA指数の解析より、インスリン抵抗性の改善効果を上回るインスリン分泌能の低下により惹起されたものと考えられた。自覚症状として頭痛、発汗過多、感覚異常、易疲労感、関節痛に関して聞き取りを行い、多くの症例で改善を認めたが、少数例でこれまで認めなかった症状が出現したことは注意を要する。さらに、有害事象として、1例で腹痛・腹満によりOCT LARの継続が不可能であったこと、従来より保持していた胆管結石による急性胆管胆のう炎のため1例において緊急手術を要した点

が注目される。

患者負担および医療費削減を念頭に置き、OCT LARの投与間隔延長の可能性について現在も継続検討中であるが、12週ごとの投与でも4週ごと投与と治療効果に差を認めない症例が存在することが示唆された。

E. 結論

OCT LARは、先端巨大症治療において有用な薬剤であるが、高薬価のため経済的に使用不可能な患者も存在する。薬価の低減あるいは公的医療補助の整備が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamoto T, Atsumi T, Shimizu C, Yoshioka N, Koike T. The potential role of

macrophage migration inhibitory factor on the migration of vascular smooth muscle cells. J Atheroscler Thromb. 2008 15:13-19,

2. 学会発表

- 1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者における各種代謝指標について、清水 力, 澤田 享, 松野一彦. 第17回日本臨床化学学会北海道支部総会, 札幌, 平成20年3月1日
- 2) 先端巨大症治療におけるオクトレオチドLAR投与間隔延長の試み、清水 力, 梅津正明, 飛騨陽子, 竹内 淳, 吉田昌弘, 澤田 享, 吉岡成人, 小池隆夫. 第81回日本内分泌学会学術総会, 青森, 平成20年5月16日~18日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. GH、IGF-1の変化

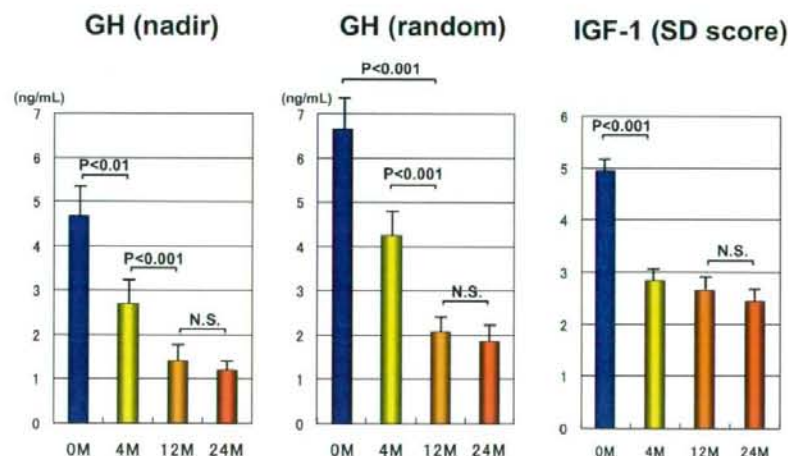


表1. 患者背景

| | |
|------------|---------------------|
| 年齢(導入時) | 54.7 ± 14.4 (22-75) |
| 性別 (M/F) | 14/18 |
| 罹病期間(年) | 20.0 ± 2.4 (2-51) |
| 治療歴 | |
| なし | 1 |
| TSS | 26 |
| OCT | 16 |
| DA agonist | 27 |
| RTx | 6 |
| 合併症 | |
| 耐糖能異常 | 21 |
| 高血圧 | 14 |
| 脂質異常症 | 12 |
| 大腸ポリープ | 14 |
| 悪性腫瘍 | 4 |
| LAR投与期間(月) | 44.8 ± 13.1 (2-52) |
| 最終投与量 | |
| 10mg | 2 |
| 20mg | 11 |
| 30mg | 8 |
| 40mg | 11 |

図4. OCT試験とOCT LARの効果

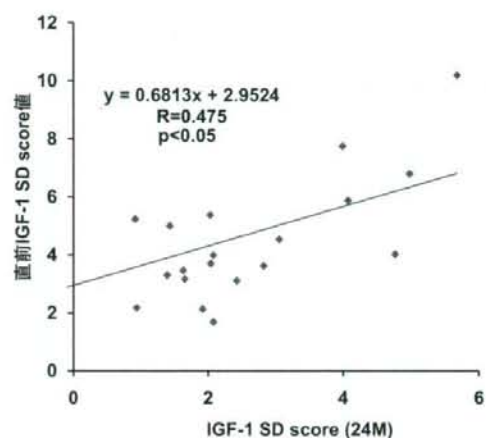


図2. 治療成績

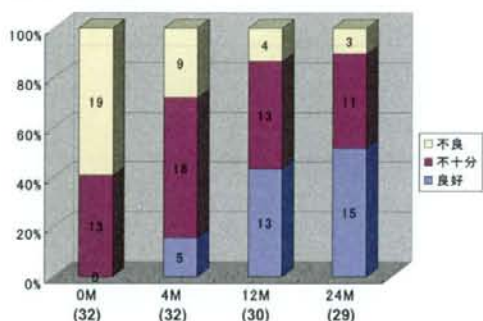


図3. OCT試験とOCT LARの効果

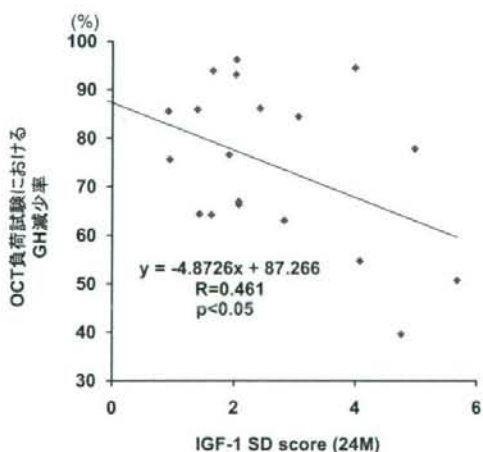


図5. HbA1c

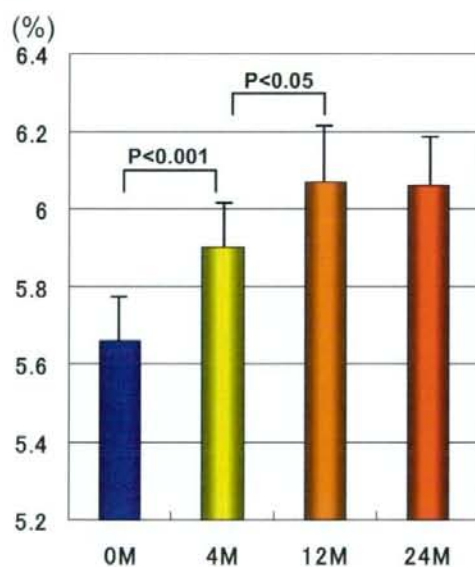
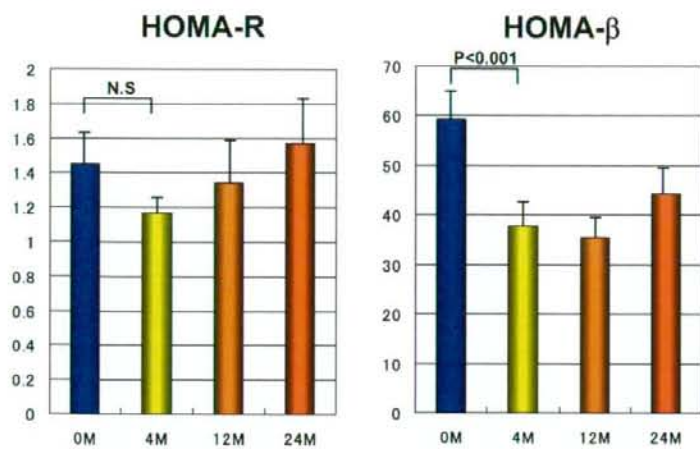


図6. HOMA 指数の変化



先端巨大症における内頸動脈IMTと脈波伝導速度PWVによる動脈硬化度評価

| | | |
|-------|-------|---------------------|
| 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 | 園田浩一朗 | 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 |
| | 渡邊 哲博 | 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 |
| | 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: 治療前もしくは治療後コントロール不良の先端巨大症(Acromegaly, Ac) 23例において、動脈硬化度を評価する目的で内頸動脈の内中膜複合体肥厚(IMT)と脈波伝導速度(PWV)を健常群(IMTは347名、PWVは492名)を比較対照として検討した。Ac患者群における平均IMT値及び平均PWV値は健常群に比較して有意に高値であり、Acが動脈硬化性疾患であることが確認された。Ac群において両値ともGH値やIGF-1値とは明瞭な相関性を認めなかった。一方、Ac群ではMS関連リスクの保有数の増加とともにIMT、PWV値の増加を認めたことから、その動脈硬化症の進展には、MS病態の関与と、多因子の複合的関与の重要性が示唆された。

A. 研究目的

先端巨大症(Acromegaly, Ac)患者では心血管イベントによる死亡率が高いことが知られているが、計測的動脈硬化度指標を用いた動脈硬化評価成績は極めて少ない。非侵襲的検査である内頸動脈の内中膜複合体肥厚(IMT)及び脈波伝導速度(PWV)の測定値を用いてAc患者群における動脈硬化度の評価を行なった。

B. 対象及び方法

治療前もしくは治療後コントロール不良のAc患者23例(男性7例、女性16例)を対象とし、コントロール群は健診ドック受診の健常人で生活習慣病既往のない群(IMTは347名、PWVは492名)を対象とした。IMT測定は自動解析ソフトIntimascopeを用いた既報¹⁾により、PWV測定はフォルム(テルモコーリン社)を用いた。

(倫理的配慮)

保険診療内診療であるが、本研究は九州大学医学部倫理委員会の承認下に行なった。

C. 結果

平均IMT値(mm)は健常群0.569に対しAc0.661であった(図1)。平均右PWV値(cm/sec)は健常群1364.7に対しAc1496.5であった(図2)。いずれにおいても健常群と比較してAc群で有意に高値であった。Ac患者群における年齢、性、BMI、血圧(収縮期、拡張期)、LDL-コレステロール、中性脂肪(TG)、HbA1C、尿酸、成長ホルモン(GH)、IGF-1値とIMT値、PWV値との単変量解析では、尿酸($r=0.64$)のみIMT値と有意相関を認め、収縮期血圧($r=0.70$)、拡張期血圧($r=0.62$)、年齢($r=0.54$)のみがPWVとの有意相関性を認めた。多変量解析(重回帰分析)では、IMT値に有意に影響を与える項目はなかったが、PWVにおいて、収縮期血圧、年

年齢が、正の係数関係で有意項目であった。一方、Ac症例群におけるMS関連リスク数(耐糖能異常、高血圧、高中性脂肪血症もしくは低HDL血症)とIMT値、PWV値の関係を検討したところ、関連リスク因子数の増加とともに、IMT、PWV値の増加を認めた(図3)。

D. 考察

近年、日常臨床における動脈硬化指標として頻用されつつあるIMT、PWV値の相関性は自験成績で $r=0.491$ 程度であり、評価している動脈硬化の質は必ずしも同一ではないが、それぞれ、冠動脈硬化症や脳血管病変の予知マーカーや薬剤効果指標としての優れた有用性が確立してきている。今回、23症例と少数例の検討成績ではあるが、Ac群におけるIMT、PWV評価の両検査値評価において、いずれの値も正常対照群よりも有意高値を認め、Acが動脈硬化性疾患であることが確認された。このことは、Ac患者の死亡率が、一般人口の約2-3倍で、その死因の30%以上を心臓血管疾患が占める²⁾ことを裏付ける結果と言える。

糖、脂質代謝の面からはGHは3つの側面から、糖尿病を惹起し、インスリン抵抗性を生じる。GHが骨格筋でのインスリン作用を阻害し、糖利用が低下すること、二つ目に脂肪分解促進作用により血中の遊離脂肪酸が上昇するため末梢での糖利用を低下すること、3つ目はGHのグルカゴン分泌促進作用により肝からの糖放出が促進されることである。これらの要因により耐糖能の悪化をきたす³⁾。我々自身、グルコースクランプ法を用いたインスリン感受性評価によりAc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ことを認めている³⁾。一方、インスリン抵抗性は

インスリン活性に依存するlipoprotein lipase活性の低下をきたし、VLDL-TGの増加を招く。また血中FFAの上昇は肝でのVLDL-TGの合成亢進につながる。事実、自験先端巨大症90例の耐糖能異常の頻度は糖尿病43.3%、IGT21.1%であった³⁾。また、自験先端巨大症75例において、Acroでは血中GHと血中TG値の間には正の相関を認め、Hardy手術により術前高値のTG値も術後、GHの低下とともに改善した³⁾。大変、興味深いことに自験Ac症例27例の解析では、男女共、コントロール不良症例群はコントロール良好症例群に較べ、腹囲周囲径の異常率やメタボリックシンドローム(MS)診断基準陽性率が明らかに高いことを認めている⁴⁾。Ac患者ではGH高値による脂肪分解作用よりも、インスリン抵抗性に由来する二次的な代謝異常の方が強く影響すると考えられる。これら、代謝面の影響に加えてAc患者では高血圧の合併も高率に認められ、様々な複合的要因によって動脈硬化症に至ると考えられる。

今回の成績では従来より指摘されている年齢や血圧の影響を除いて、Ac例におけるIMT、PWV値に単独で影響を与えるパラメーターは見出せなかった。GHやIGF-1値とも関連性を認めず、罹患歴との相関性が推定されたが、正確な罹患歴の推定が困難で、この点に関しては言及できなかった。しかしながら、MS関連リスクの保有数の増加とともにIMT、PWV値の増加を認めたことから、その動脈硬化症の進展には、MS病態の関与と、多因子の複合的関与の重要性が示唆された。

E. 結語

IMT、PWVとも健常群より有意に高値でありAcは動脈硬化性疾患であることが確認された。MS関連リスクの保有数の増加とともに

IMT, PWV値の増加を認めたことから、その動脈硬化症の進展には、MS病態の関与と、多因子の複合的関与の重要性が示唆された。

F. 参考文献

- 1) Yanase T, Nasu S, Mukuta Y, Shimizu Y, Nishihara T, Okabe T, Nomura M, Inoguchi T, Nawata H : Evaluation of a new carotid intimal plus medial thickness (IMT) measurement by β -mode ultrasonography using an innovative measurement software, intimascope. *Am. J. Hypertension* 19: 1206-1212, 2006
- 2) Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *United Kingdom Acromegaly Study Group. JCEM* 83:2730-4,1998
- 3) 柳瀬敏彦：内分泌・腺疾患による糖尿病 糖尿病学の進歩 2004(日本 糖尿病学会編)Pp14-21, 2004
- 4) 柳瀬敏彦, 渡辺哲博, 高柳涼一：下垂体疾患におけるメタボリックシンドロームの頻度 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成18年度総括, 分担研究報告書 Pp112- 116, 2007

G. 研究発表

- 1) Matoba Y, 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* 31: 590-592, 2008
- 2) Shirohzu H, Okabe T, Gondo S, Tanaka T, Ohe K, Morinaga H, Kawate H, Nomura

M, Takayanagi R, Nawata H, Yanase T : Methylation of a conserved intronic CpG island of mouse SF-1 is associated with cell-specific expression of SF-1 in a culture system but not with tissue-specific expression. *Biochem Biophys Res Commun* 369: 862-867, 2008

- 3) Namiki M, Akaza H, Shimazui T, Ito N, Iwamoto T, Baba K, Kumano H, Koh E, Tsujimura A, Matsumiya K, Horie S, Maruyama O, Marumo K, Yanase T, Kumamoto Y : Working committee on clinical practice guidelines for late-onset hypogonadism; Japanese Urological Association/Japanese Society for Study of Aging Male. *Clinical practice manual for late-onset hypogonadism syndrome. Int J Urol* 15: 377-388, 2008
- 4) Yanase T, Fan W, Kyoya K, Liu M, Takayanagi R, Kato S, Nawata H : Androgens and metabolic syndrome: lessons from androgen receptor knock out (ARKO) mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 109 (3-5):254-7, 2008
- 5) Gondo S, Okabe T, Tanaka T, Morinaga H, Nomura M, Takayanagi R, Nawata H, Yanase T: Adipose tissue-derived and bone marrow-derived mesenchymal cells develop into different lineage of steroidogenic cells by forced expression of steroidogenic factor 1. *Endocrinology* 149 (9) :4717-25. 2008
- 6) Fan W, Yanase T, Nishi Y, Chiba S, Okabe T, Nomura M, Yoshimatsu H, Kato S, Takayanagi R, Nawata H: Functional potentiation of leptin-STAT3 signaling by the androgen receptor. *Endocrinology* 149 (12) : 6028-6036, 2008

7) Maeda Y, Inoguchi T, Tsubouchi H, Sawada F, Sasaki S, Fujii M, Saito R, Yanase T, Shimabukuro M, Nawata H, Takayanagi R : High prevalence of peripheral arterial disease diagnosed by low ankle-brachial index in Japanese patients with diabetes: The Kyushu Prevention Study for Atherosclerosis. Diabetes Res Clin Pract. 82 (3) : 378-82, 2008

8) 柳瀬敏彦：特集：副腎不全：診断と治療の進歩 2. 副腎ホルモンの補充療法の現状と問題点 / 日本内科学会雑誌 97:772-776, 2008

9) 伊藤 裕, 柳瀬敏彦, 笠山宗正, 小島元子, 大関武彦：副腎不全に対する副腎ステロイドホルモン補充療法の現状と展望 / 日本内科学会雑誌 97: 777-796, 2008

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

図1. IMT (内中膜複合体肥厚)

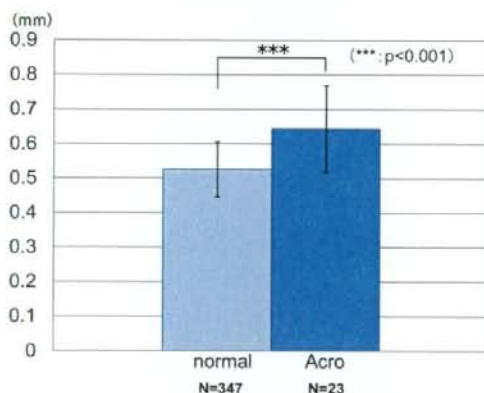


図2. PWV値 (脈波伝導速度)

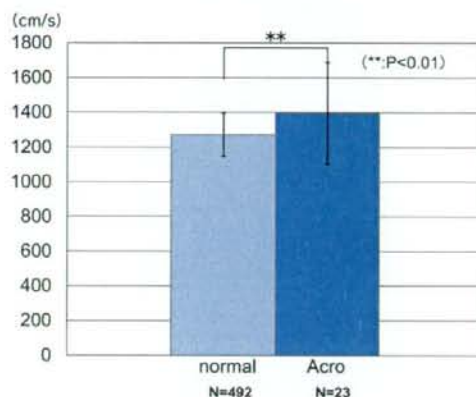
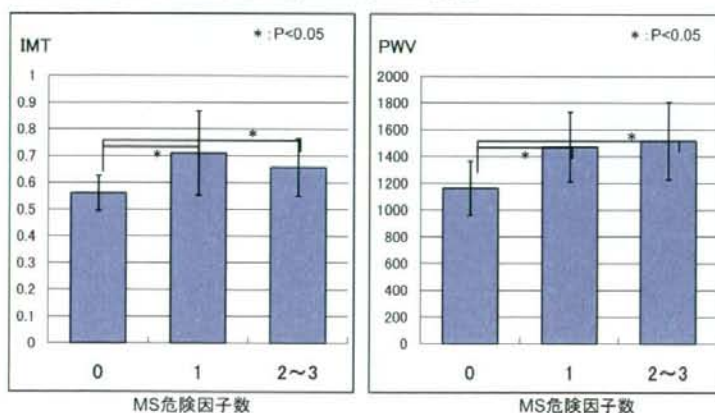


図3. MS構成因子合併数に伴うIMT, PWV変化



JHAQを使用した成人成長ホルモン分泌不全症QOL調査

| | | |
|-------|-------|--|
| 分担研究者 | 置村 康彦 | 神戸大学大学院保健学研究科病態解析領域 医学研究科糖尿病・代謝・内分泌内科 |
| | 肥塚 直美 | 東京女子医科大学第2内科 |
| | 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 |
| | 高野 幸路 | 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 |
| | 清水 力 | 北海道大学病院検査部 |

研究要旨：下垂体機能低下症患者において、成長ホルモン(GH)欠乏の有無、およびGH補充療法の有無によりQOLに違いがあるか明らかにするため、成人下垂体機能低下症QOL尺度(Japan Adult Hypopituitarism Questionnaire, JAHQ)を使用して、91名のAGHD患者のQOLを調査した。GH分泌不全者のうち、GH補充療法を受けている者のJAHQスコアは、GH補充療法を受けていないGH分泌不全患者に比べ全体的に高値(良好)である傾向を示し、性的関心に関わる領域では有意にJAHQスコアは高値であった。一方、全被験者を、GH分泌不全群と、非GH分泌不全群+GH分泌不全ではあるもののGH補充されている群(GH存在群)に分け検討したところ、気力に関連する領域において、GH存在群で有意にJAHQスコアが高値であった。GHの不足では特に、性的関心、気力に関する領域でQOL低下が出現する可能性が示唆された。

A. 研究目的

成人成長ホルモン分泌不全症(Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD)では、血中脂質の上昇以外に、体脂肪量の増加や、骨塩量・筋肉量の低下など体組成の変化が出現する¹⁾。AGHD患者では、GH分泌不全がない健常者に比べて、血管障害や死亡率の増加が報告されており²⁾、これらの所見、成績はGH投与によって改善する^{3,4)}。このように、GHは代謝調節ホルモンとしての作用をもち、成人でも重要な役割を發揮していると考えられている。

一方、GHD患者ではQOLの低下もみられ、QOL低下もGH補充療法により改善することが報告されている⁵⁾。この作用は他の薬剤では代替できないGH固有の効果であり、GH補充療法を特徴づけるものと考えられて

いる。今回、日本人の下垂体機能低下症患者のQOLを評価するために最近作成された成人下垂体機能低下症QOL尺度(Japan Adult Hypopituitarism Questionnaire, JAHQ)⁶⁾を用いて、1)GH分泌不全とJAHQスコアの関連性、2)AGHD患者のうち、GH補充群と非補充群のJAHQスコアにおける差、3)GH分泌不全群と、非GH分泌不全群+GH分泌不全ではあるもののGH補充されている群の2群間のJAHQスコアにおける差(すなわち、適切な量のGHが存在することとJAHQスコアの関連)について検討した。

B. 研究方法

対象：北海道大学、東京大学、東京女子医科大学、神戸大学附属病院を受診している下垂体機能低下症患者で、患者情報を回収でき、

JAHQに回答があった91名を対象とした。

JAHQ：患者にJAHQ質問紙を手渡し、自宅で回答後、質問紙は、データ管理解析を担当するClinical Study Support社(CSS)に直接送付するよう依頼した。年齢、性別、身長、体重、下垂体ホルモンの欠損状況等患者背景は、担当医が背景表に記載し、CSSに送付した。また、患者の治療経過、症状残存度についても、担当医が「たいへん良い」、「やや良い」、「普通」、「やや悪い」、「悪い」の5段階で評価し、それに関しても背景表に併せて記載した。

JAHQのスコア化：JAHQは、社会・心理関連(34項目)、症状関連(40項目)の2領域より構成されるため、領域別に解析を行った。その2領域はそれぞれさらに下位領域(社会・心理関連領域では次の5下位領域：うつ気分、社会活動の制限、気力・活力、日常生活・睡眠、症例・治療への不安、症状関連領域では次の7下位領域：体温調節、全般、視床下部障害、尿量調節、皮膚・毛髪、体重、性的関心)に分離し得ると想定されており、下位領域別にも解析を行った。今回の解析では、できるだけ多くの解析対象数を確保するため、症状関連の質問群から男女別の質問(男性用：Q75-76、女性用：Q77)を除いて検討した。質問紙では、患者にとって不都合な程度が高いほどポイント(X)も高くなるように設定されているが(0から6まで、7段階)、今回は、不都合な程度が高いほど得点(Y)が低くなるように変換し($Y=6-X$)、領域得点を単純和で算出した。

有意検定：領域および下位領域スコアの群間比較には、ウィルコクソンの順位和検定を用いた。検定は両側で行い、有意水準は5%とした。

C. 研究結果

被験者の年齢中央値41歳[範囲:18-82]、身長中央値160.0cm[範囲:132.0-179.4]、体重中央値62.8kg[範囲:38.0-116.0]、BMI中央値23.8kg/m²[範囲:16.4-44.8]であった。

今回対象とした91名のうち、GH分泌不全者は75名、非GH分泌不全者は16名であった。GH分泌不全者のうち、GH補充療法を受けている者は11名、受けていない者は64名であった。GH分泌不全者群と非GH分泌不全者群の間に、社会・心理関連、症状関連、どちらのJAHQスコアにも差は認めなかった(図1)。GH分泌不全者群には、GH補充療法をすでに受けているものが含まれている。そこで、GH分泌不全者群で、GH補充療法の有無によりJAHQスコアに差があるかどうか検討した。GH分泌不全群のうち、GH補充療法を受けている者のJAHQスコアは、GH補充療法を受けていないGH分泌不全患者に比べ、有意差は検出できないものの高値であった(図2)。社会・心理関連、症状関連の各領域は、それぞれ5つ、7つの下位領域から構成されると考えられている。下位領域別に比較すると、性的関心に関わる下位領域では、GH補充療法群と非補充療法群間で有意差が検出された(図3)。一方、全被験者を、GH分泌不全群と、非GH分泌不全群+GH分泌不全ではあるもののGH補充されている群に分け、生理量のGHが存在することと下位領域別JAHQスコアの関連性を検討したところ、気力に関連する下位領域において、GH存在群では有意にJAHQスコアが高値であった(図4)。また、治療経過、症状残存度に対する担当医の主観的評価が改善するにつれ、心理社会関連JAHQスコア、症状関連JAHQスコアのいずれにおいても高スコアとなっていた(図5,6)。

D. 考察

GH分泌不全群と非GH分泌不全群の間に、社会・心理関連、症状関連の2領域、どちらのJAHQスコアにも差は認めなかった。しかし、GH分泌不全群において、GH補充療法を受けている患者のJAHQスコアは、有意差は検出できないものの、GH補充療法を受けていない患者に比べ高値であったことから、GH補充療法を受けていないGH分泌不全患者のJAHQスコアは、非GH分泌不全患者に比べて低値である可能性が考えられた。そこで、適切な量のGHがあるかどうかで区分してみたところ、社会・心理関連、症状関連JAHQスコアに差を認めなかったが、下位領域別では、気力に関わる下位領域でGHあり群でJAHQスコアが高かった。個々の患者で、GH補充により気力の改善がみられる例を経験することがあるが、これに合致する成績かと考える。

GH分泌不全群において、GH補充療法群と非補充療法群の間で性的関心に関わる下位領域で有意差が検出されたが、適切な量のGHが存在するか否かで区分した比較では、性的関心に関わる領域で有意差は検出できなかった。この差異が生じた理由については不明である。

この適切な量のGHが存在するか否かで区分した比較では、気力関連の下位領域でのみ有意差が検出でき、他の項目では検出できなかったが、GHDに対する慣れ、GH補充に対する慣れが生じていたことによる可能性がある。今回の検討には含めていないが、GH補充療法の前後で、約6ヶ月においてJAHQスコアを比較し得た1症例がある。その例では、心理社会スコアは117から140に、症状関連スコアは97から141に上昇していた。一方GH補充療法後、経時的にJAHQスコアの変

化を追跡できたAGHD症例があるが、その症例ではGH補充に伴いJAHQスコアは改善するものの、GH補充継続に伴いJAHQスコアは次第に低下した。このように、比較的急激なGH変動に対しては症状等の変化を患者は認識しうるが、長期においては慣れが生じ、変化に対して認識し難くなっている可能性がある。

GH補充療法を行なうことによって、AGHD患者のQOLの改善がみられるということは海外ではすでに報告されているが⁵⁾、日本人のAGHD患者においてGH補充療法によりQOLの改善が確認できたという報告はない。確認できなかった理由の1つとして、QOL質問紙の内容が適切でなかった可能性がある。これまで、使用されていたQOL質問表は海外で作成されたものであり、文化的背景の異なる日本人に適したものであるとはいえない難かった。この点を改善するため、日本人の感覚に合致するJHAQが2007年に開発された⁶⁾。今後、AGHD患者に対するGH補充療法の前後でJAHQスコアを評価した症例を集積し、GH補充療法の有効性をさらに明確にする必要がある。

今回の検討では、担当医が評価したAGHD患者の治療有効性、症状残存度と、心理社会関連JAHQスコア、症状関連JAHQスコアは相関しており、JHAQによるQOL評価は妥当なものと考えられた。一方、患者自身のGH補充療法の有効性の認識とJAHQスコアの相関について今回は検討しておらず、今後これに関するJAHQの妥当性も評価する必要がある。

E. 結論

JAHQを使用して、AGHD患者のQOLを調べたところ、GH分泌不全群のうち、GH

補充療法を受けている患者のJAHQスコアは、GH補充療法を受けていない患者に比べ高い(良好)傾向を示した。また、下位領域では、性的関心に関わる領域でGH補充療法群と非補充療法群間で有意差が検出された。GH分泌不全群と、非GH分泌不全群+GH分泌不全ではあるもののGH補充されている群に分け、生理量のGHが存在することと下位領域別JAHQスコアの関連性を検討したところ、気力に関連する下位領域において、GH存在群では有意にJAHQスコアが高値(良好)であった。今後、GH補充療法の有効性を明確にするため、GH補充療法の前後でJAHQスコアを評価し、GH補充療法の有効性をさらに明確にする必要がある。

参考文献

- 1) Carroll PV, Christ ER, the members of Growth Hormone Research Society Scientific Committee:, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sönksen PH, Tanaka T, Thorner M. Growth Hormone Deficiency in Adulthood and the Effects of Growth Hormone Replacement: A Review. *J Clin Endocrinol Metab* 83:382-395, 1998
- 2) Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*. 336:285-288, 1990
- 3) Svensson J, Bengtsson BA, Rosén T, Odén A, Johannsson G. Malignant Disease and Cardiovascular Morbidity in Hypopituitary Adults with or without Growth Hormone Replacement Therapy *J Clin Endocrinol Metab* 89:3306-3312, 2004
- 4) Chihara K, Kato Y, Kohno H, Takano K,

Tanaka T, Teramoto A, Shimatsu A. Safety and efficacy of growth hormone (GH) during extended treatment of adult Japanese patients with GH deficiency (GHD). *Growth Horm IGF Res*. 18:307-317, 2008

- 5) Shalet SM. Growth Hormone (GH) Replacement Is Not Justified for All Adults with GH Deficiency *J Clin Endocrinol Metab* 85: 937-939, 2000
- 6) 石井 均, 島津 章, 千原和夫, 置村康彦, 田中敏章, 肥塚直美, 加治秀介, 羽二生邦彦, 沖 隆, 山城小百合 JAHQ(成人下垂体機能低下症QOL尺度)開発プロジェクト 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成18年度分担研究報告書・追補 1-12, 2007

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeshita N, Kawagishi M, Shibahara H, Toda K, Yamashita T, Yamamoto D, Sugiyama Y, Iguchi G, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y. Identification and analysis of Prop1-binding sites in human Pit-1 gene. *Endocrinology* 149 (11):5491-9, 2008.
- 2) Herningtyas EH, Okimura Y, Handayaningsih AE, Yamamoto D, Maki T, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K. Branched-chain amino acids and arginine suppress MaFbx/atrogen-1 mRNA expression via mTOR pathway in C2C12 cell line. *Biochim Biophys Acta*. 80 (10):1115-20, 2008.