

ない。また各患者のデータは個人情報保護の観点から、情報の流出がないよう留意した。さらに、得られたデータは連結不可能匿名化し、解析を行った。

【方法】

先端巨大症に対して手術療法が施行され、Cortina consensus criteriaを満たした症例のうち、術後インスリンによるGH分泌刺激試験 (ITT) が施行され、血糖の最低値が 50 mg/dl 以下となった 72 例を対象とした。使用したインスリンは 0.1~0.15U/kg であり、低血糖負荷試験中の GH 頂値が 3.0 ng/ml 以下の場合を GHD、特に 1.8ng/ml 以下の場合を severe GHD (sGHD) と定義した。術後、新たにホルモン補充を必要とした症例はなく、下垂体前葉機能障害の有無は負荷試験の結果で判定した。コルチゾールは ITT での頂値が 15 μ g/dl 以上、TSH は TRH 負荷試験での頂値が 6 μ IU/ml 以上、プロラクチンは TRH 負荷試験での頂値が 20ng/ml 以上、ゴナドトロピンは LH-RH 負荷試験での LH の頂値が 20mIU/ml 以上、もしくは基礎値の 3 倍以上となった場合を正常反応と定義した。対象患者には SF-36、JAHQ による QOL 調査を行った。いずれも自己記入式とし、SF-36 では得られた素点を国民標準値が 50 点、標準偏差が 10 点となるようプログラミングシステムで換算した。一部の症例には、インピーダンス法で体組成検査も施行した。

C. 研究結果

対象とした 72 例の内訳は男性 25 名、女性 47 名である。年齢は 18~71 歳 (平均 \pm SD, 以下同: 50.8 \pm 12.3 歳)、腫瘍サイズは 5~41mm (16.3 \pm 7.6mm)、術前 GH 値は 1.55~238.6ng/ml (21.12 \pm 32.7ng/ml)、術

前 IGF-1 値 は 170.3~1947.6ng/ml (812.0 \pm 375.0ng/ml) であった。手術から ITT までの期間は 66~1360 日 (189.8 \pm 188.1 日) であり、ITT の結果、GHD と判定された症例は 9 例 (12.5%)、sGHD は 5 例 (6.9%) であった。GH-sufficient (GHS) 群と GHD 群の術前後の各種データを表 1 に示す。GHS 群と GHD 群との間には、術前の腫瘍サイズ以外に有意差を認めなかった。下垂体前葉機能障害を 1 系統でも認める症例の割合は、GHS 群、GHD 群ともに差はなかったが、個々のホルモン系で評価すると、術前のゴナドトロピン分泌能は、GHS 群のほうが有意に保たれていた (図 1)。

先端巨大症治療後の GH 分泌動態を表す指標として、ITT における GH の頂値、IGF-1SD 値、75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTt) における GH 底値の相関関係を比較検討したがそれぞれの間には有意な相関は認めなかった (図 2)。この 3 つの項目を基軸として、JAHQ、SF36 から得られた QOL 尺度を評価すると、SF-36 における physical component summary (PCS) と ITT での GH 頂値、mental component summary (MCS) と OGTt における GH 底値の間に相関関係が示された (図 3, 4, 5, 6)。体組成変化は 12 例で評価した。術前後での体脂肪増加率と各パラメータの間には有意な相関関係を認めなかった (図 7)。

D. 考察

先端巨大症治療後の GH 分泌不全症はこれまで比較的高い頻度で発生することが報告されてきた^{4,5)}。一方、本邦から出された報告では、手術単独による術後 sGHD の発生頻度は 1 割弱であった²⁾。我々の結果でも同様に GHD の発生頻度は 1 割程度であり、海外からの報告とは大きく異なるものであった。そ

の理由の一つはGHDの判定方法の違いにあると考えられる。本邦ではGHの分泌刺激試験として、ITT、GHRP-2負荷試験が汎用されているが、海外ではGHRH+アルギニン負荷試験で評価を行った報告が多く、今後、判定基準の一般化が求められる。また、他の下垂体機能は高い確率で温存されており、被膜外摘出を基本とした丁寧な手術手技もこの低いGHDの発生頻度に反映されているものと思われる。

現在、GHDの判定はGH分泌刺激試験により評価されているが、分泌予備能が術後のGH分泌動態を最も適切に反映し得るのかは定かでない。今回、ITTにおけるGH頂値とIGF-1 SD値、OGTtにおけるGH底値との相関を検討したが、この3群間に有意な相関関係は認められなかった。特にITTにおけるGH頂値とOGTtでのGH底値は隔たりが大きく、QOLや体組成変化との関連において、相反する結果も得られている。

GHDは、易疲労感、気力低下、集中力低下といった精神症状も引き起こし、患者のQOLを大きく損なう一因となり得る^{1,2)}。今回、我々はJAHQとSF-36を使用してQOL調査を行った。JAHQは下垂体機能低下症に特化した質問票であるが、健常者との比較が難しい。一方SF-36は、下垂体疾患患者をターゲットとした質問票ではないが、スコアリングにより国民標準値との比較が容易にできる利点がある。今回の調査では、SF-36でのPCSがGH頂値と、MCSがGH底値との間に相関関係を認めた。ただし、このQOL調査は個人差が大きく、さらに症例を集めて検討する必要がある。

先端巨大症の治療目標は、手術療法や薬物療法、放射線療法によりGHの正常化を図ることであり、その治癒基準は年々厳格化して

いる。GHが十分に低下すると、耐糖能、脂質代謝、睡眠時無呼吸症候群などの改善を認め、生命予後も延長するが、過度なGH低下はGHDを引き起こし、先端巨大症患者の長期予後に影響を与える可能性も否定できない。海外ではすでに先端巨大症治療後のGHD症例にGH補充療法が開始され、通常のGHD患者と同様に、体組成の改善、QOLの改善が報告されている³⁾。今後、明らかな症状を呈する先端巨大症寛解後のGHD患者に対するGH補充療法は検討すべき課題であるが、先端巨大症患者へのGH補充は、心血管障害を引き起こすリスクが報告されており⁶⁾、その適応は慎重に判断する必要がある。

E. 結論

自験の、寛解に至った先端巨大症患者におけるGHDの発生頻度は過去の報告に比較すると低く1割程度であった。術後のGH分泌動態を反映すると思われるITTにおけるGH頂値、IGF-1 SD値、OGTtにおけるGH底値との間に相関関係は認めず、QOLや体組成変化との関連においても、この3つのパラメータ間に乖離が生じている。先端巨大症患者の身体と精神にとって最も適切な術後GH分泌環境の解明には、さらなる検討が必要である。

F. 参考文献

- 1) Wexler T, Gunnell L, Omer Z, Kuhlthau K, Beauregard C, Graham G, Utz AL, Biller B, Nachtigall L, Loeffler J, Swearingen B, Klibanski A, Miller KK: Growth hormone deficiency is associated with decreased quality of life in patients with prior acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2471-7, 2009

- 2) Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Takeshita A, Suzuki H, Miyakawa M, Takeuchi Y: GH deficiency in patients after cure of acromegaly by surgery alone. *Eur J Endocrinol* 165: 873-9, 2011
- 3) Miller KK, Wexler T, Fazeli P, Gunnell L, Graham GJ, Beauregard C, Hemphill L, Nachtigall L, Loeffler J, Swearingen B, Biller BM, Klibanski A: Growth hormone deficiency after treatment of acromegaly: a randomized, placebo-controlled study of growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 567-77, 2010
- 4) Ronchi CL, Giavoli C, Ferrante E, Verrua E, Bergamaschi S, Ferrari DI, Corbetta S, Montefusco L, Arosio M, Ambrosi B, Spada A, Beck-Peccoz P: Prevalence of GH deficiency in cured acromegalic patients: impact of different previous treatments. *Eur J Endocrinol* 161: 37-42, 2009
- 5) Conceição FL, Fisker S, Andersen M, Kaal A, Jørgensen JO, Vaisman M, Christiansen JS: Evaluation of growth hormone stimulation tests in cured acromegalic patients. *Growth Horm IGF Res* 13: 347-352, 2003
- 6) Norrman LL, Johannsson G, Sunnerhagen KS, Svensson J: Baseline characteristics and the effects of two years of growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency previously treated for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2531-2538, 2008
- G. 健康危険情報**
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
該当なし

表1. GHS群とGHD群における術前後の詳細

	GH-sufficient group	GH-deficient group	P value
Number of cases	63	9	
Preoperative characteristics			
Ages(yr)	50.3±12.3	54.8±9.3	0.3801 NS
Sex(males/females)	24/39	1/8	0.1488 NS
GH levels (ng/mL)	17.2±18.2	48.6±77.2	0.5900 NS
IGF-1 levels (ng/ml)	809.9±380.5	826.9±354.8	0.7789 NS
IGF-1 levels (SDS)	7.44±2.74	7.76±2.4	0.6215 NS
Tumor sizes (mm)	15.46±7.1	21.89±9.03	0.01664
Pituitary deficiency(yes/no)	26/37	4/5	1.000 NS
Follows-up results			
Times since surgery(days)	174.1±130.2	295.9±404.6	0.2689 NS
Nadir GH levels on 75g OGTT (ng/ml)	0.27±0.22	0.32±0.26	0.6328 NS
IGF-1 levels (ng/ml)	218.9±87.4	160.9±47.0	0.0554 NS
IGF-1 levels (SDS)	0.70±0.81	0.38±0.95	0.3713 NS
Pituitary deficiency(yes/no)	33/30	6/3	0.4938 NS

図1. 各ホルモン系正常分泌の割合 (CORT:cortisol、Gonado:gonadotropin)

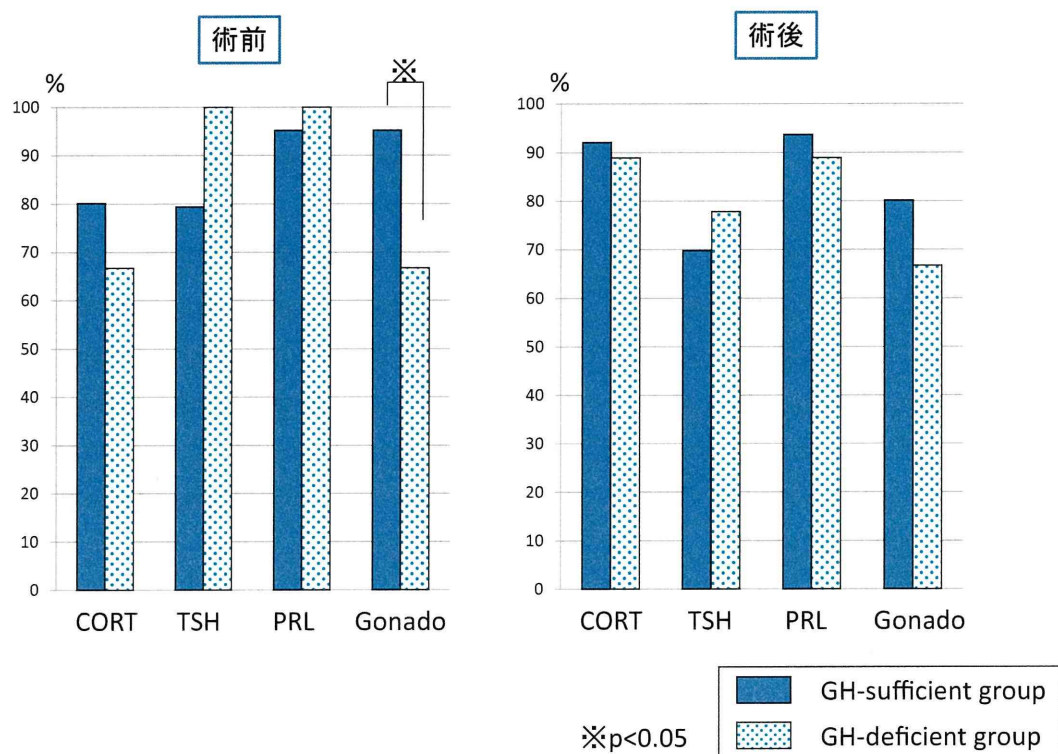


図2. ITTにおけるGH頂値と、IGF-1 SD値、OGTtにおけるGH底値との相関関係

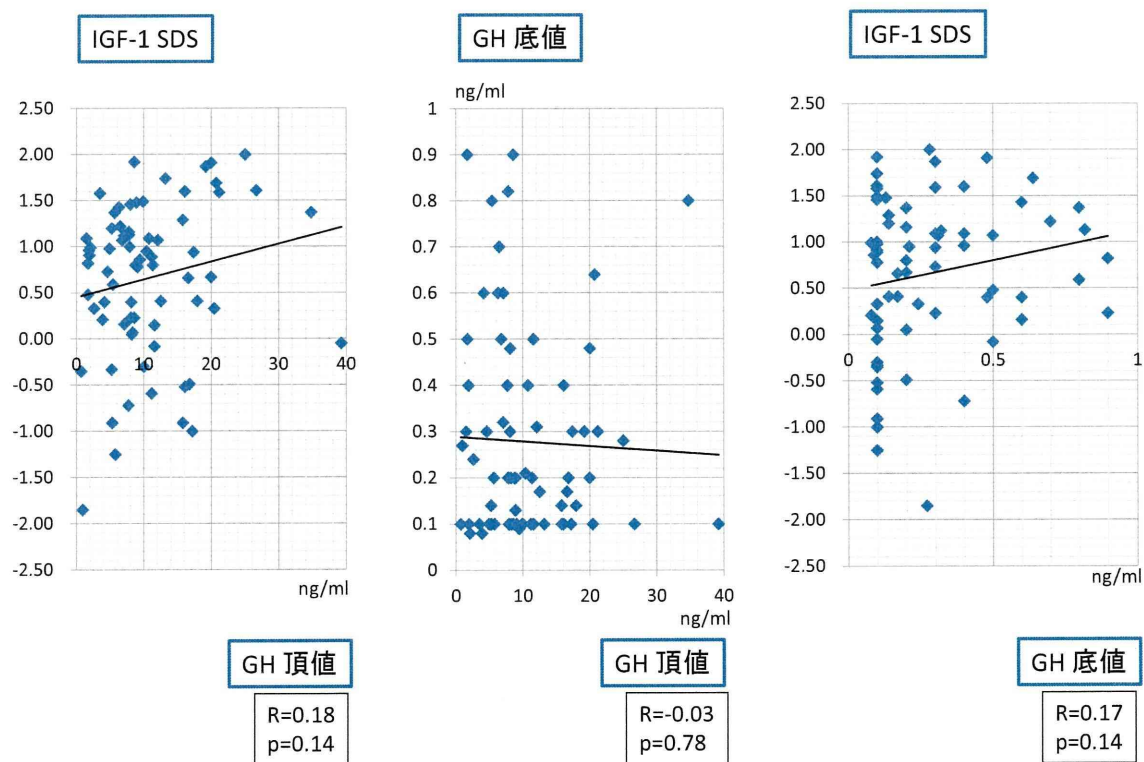


図3. JAHQ (症状関係) scoreと、GH頂値、IGF-1 SD値、GH底値との相関関係 (n=51)

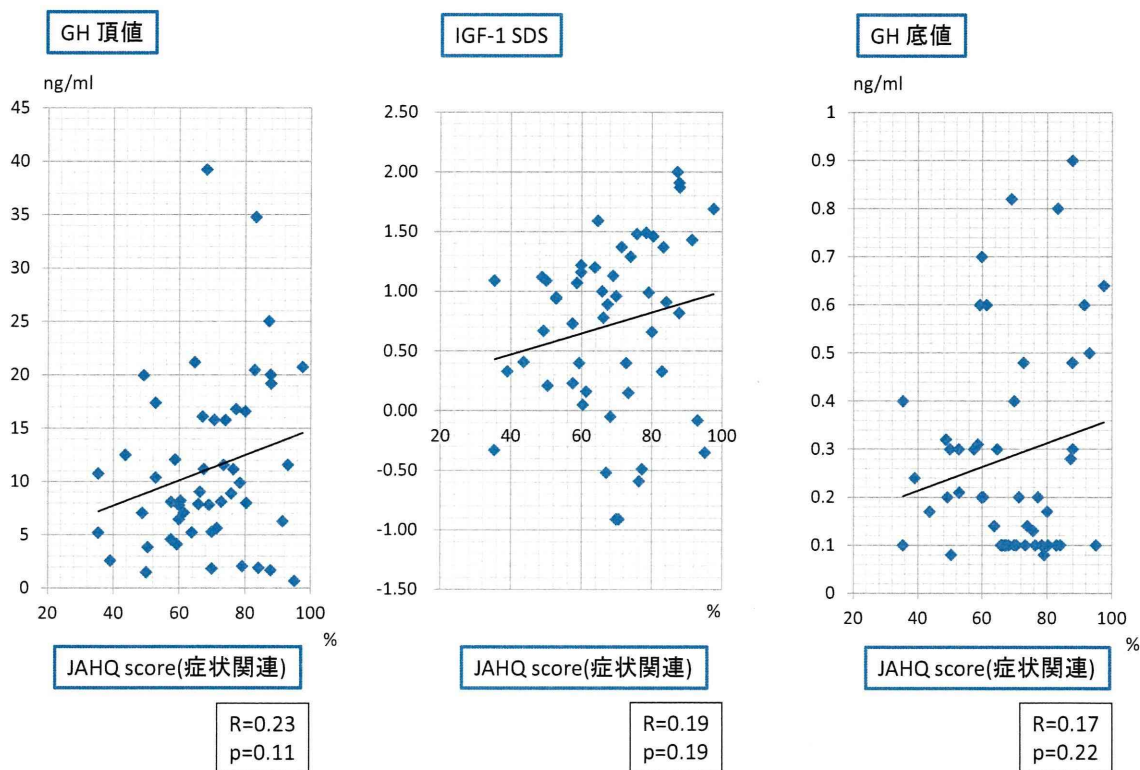


図4. JAHQ (社会・心理関係) scoreと、GH頂値、IGF-1 SD値、GH底値との相関関係 (n=51)

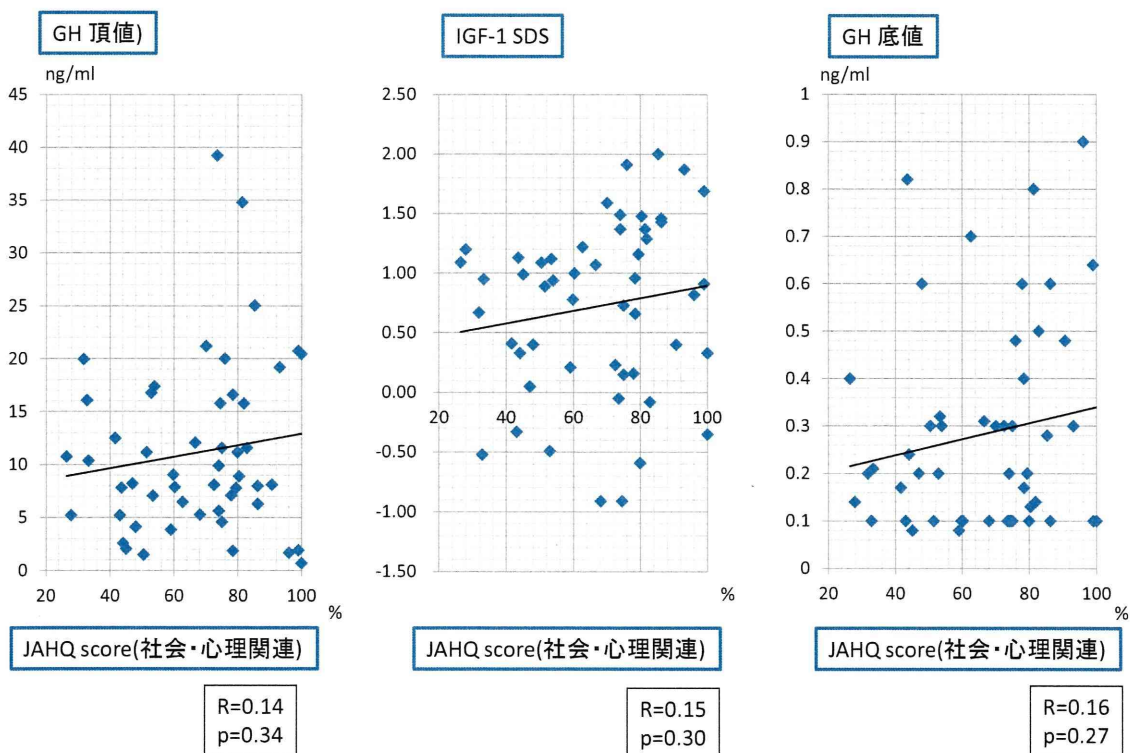


図5. SF36 (PCS) scoreと、GH頂値、IGF-1 SD値、GH底値との相関関係 (n=61)

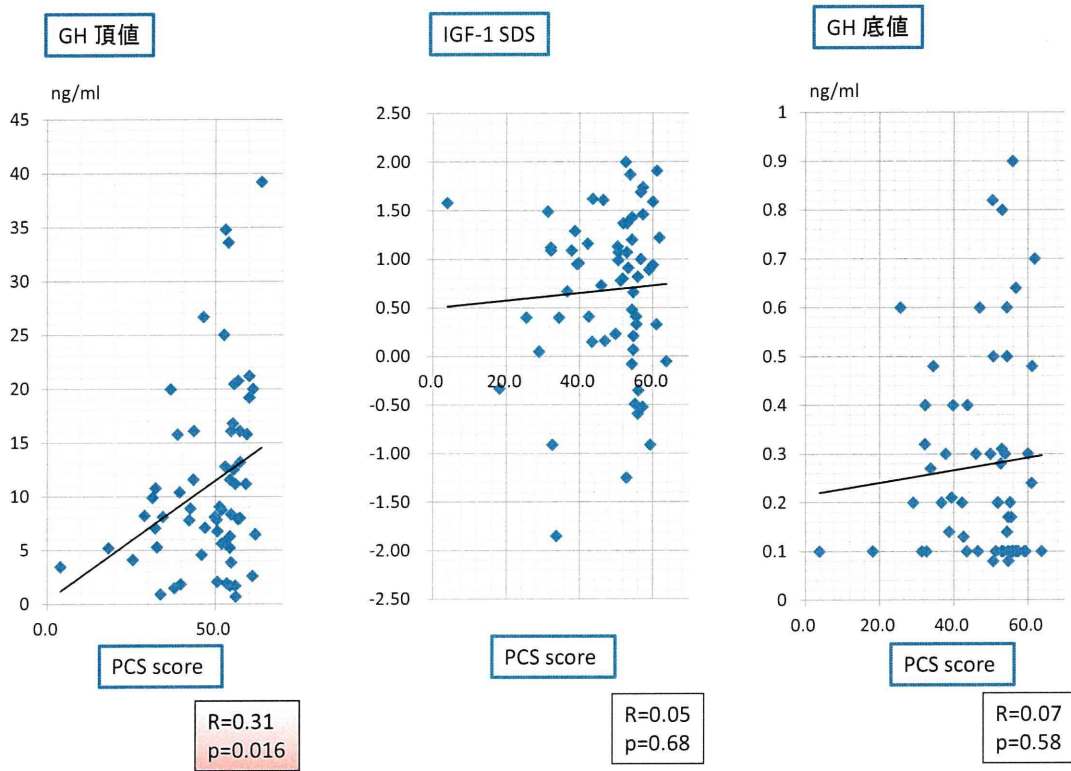


図6. SF36 (MCS) scoreと、GH頂値、IGF-1 SD値、GH底値との相関関係 (n=61)

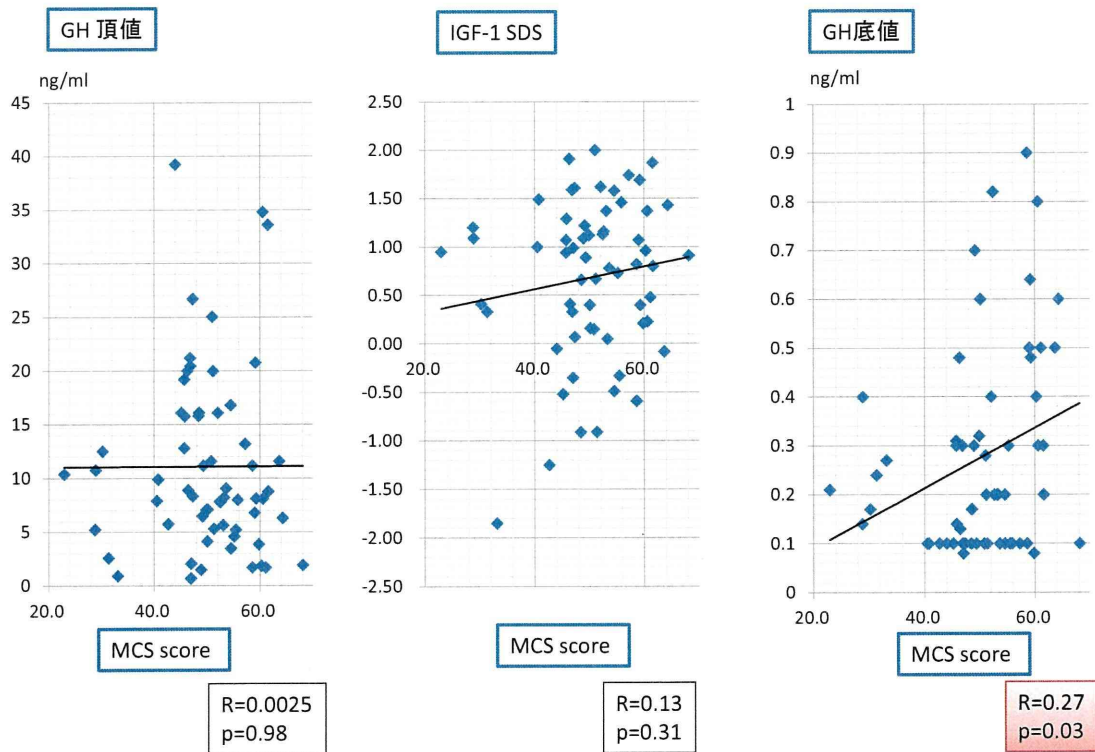
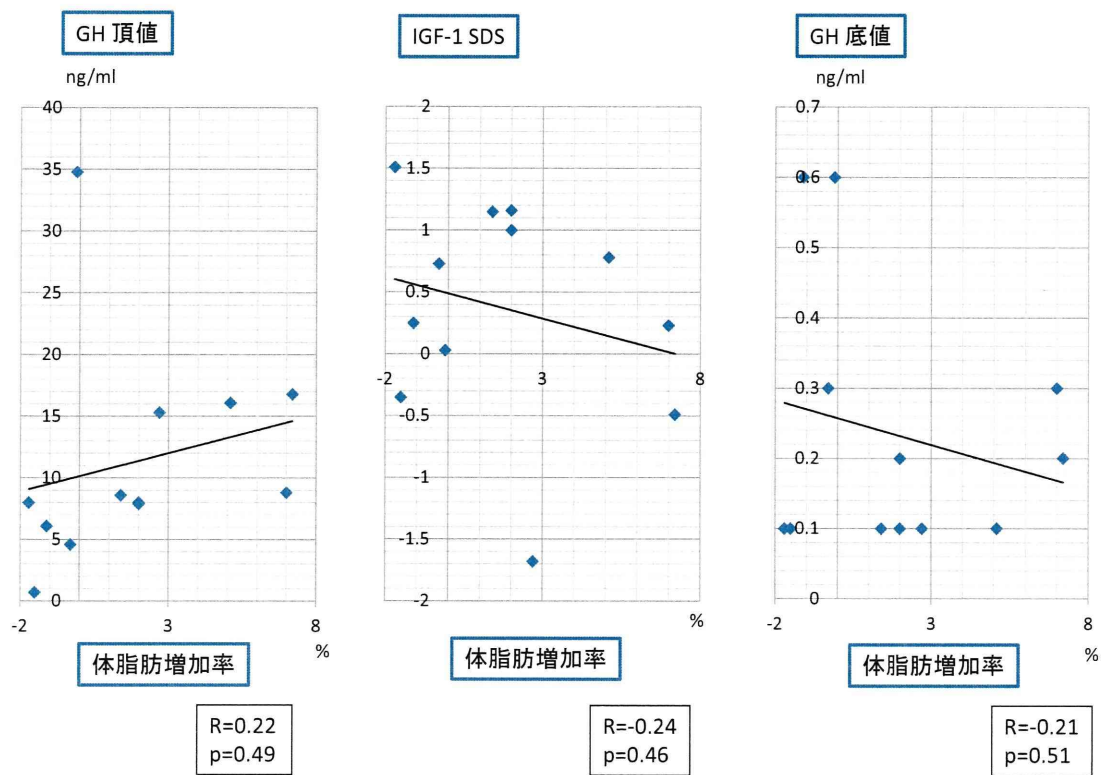


図7. 体脂肪増加率（術後3ヶ月目の体脂肪率—術前の体脂肪率）とGH頂値、IGF-1 SD値、GH底値との相関関係（n=12）



思春期における成長ホルモン分泌不全(GHD)の 診断に関する研究

研究分担者 横谷 進 国立成育医療研究センター生体防御系内科部
研究協力者 堀川 玲子 国立成育医療研究センター内分泌代謝科

研究要旨：内因性GH分泌は、乳児期に高値で小児期に一定したのち思春期に再上昇、成人期には徐々に低下する。GH分泌の指標でもあるIGF-Iは、思春期に最も高値となる。重症GHDと診断された小児においても、思春期に刺激試験に対する反応が改善することが報告されており、一過性のGHD以外にGH分泌不全の永続的に改善が見込まれない症例が、非GHDと判断されてしまう可能性が指摘されている。本研究では、思春期年齢のGHD診断の適正化を目的として、小児期にGHDと診断され思春期・成人期に達し成長に対するGH治療を終了した症例において、思春期以降のGH分泌能をGHRP2負荷試験を用い検索、血中IGF-I値を再検討し、小児期診断時の重症度と思春期・成人期におけるGH反応性の関連を検討した。対象はGHDと診断された22名。年齢は10～19歳が13名、21～42歳が7名、GH単独欠損症は11名、複合型下垂体機能低下症11名であった。

小児期にGHDと診断された者でも、思春期年齢以降にはGHRP2負荷試験に対するGH反応性とIGF-I値上昇を認めた。これらの対象が、思春期以降にもGHDと診断される確率は、小児GHDの基準では75%であるが、成人GHDの診断基準では45%となり、IGF-I値も思春期GHDの診断における200ng/mlの基準値は高値であることが示された。今後症例数を増やし、思春期年齢のGHD診断基準の設定を目指していく予定である。

A. 研究目的

内因性GH分泌は、乳児期に高値で小児期に一定したのち思春期に再上昇、成人期には徐々に低下する。GH分泌の指標でもあるIGF-Iは、思春期に最も高値となる。思春期年齢におけるGH分泌刺激試験の標準値は、内因性GHの上昇を考慮すると、小児期より上昇する可能性が考えられる。重症GHDと診断された小児においても、思春期に刺激試験に対する反応が改善することが報告されており、一過性のGHD以外にGH分泌不全の永続的に改善が見込まれない症例が、非GHDと判断されてしまう可能性が指摘されている。そこで本研究では、思春期年齢のGHD診断の適正化

を目的として、小児期にGHDと診断され思春期・成人期に達した症例において、思春期以降のGH分泌能と血中IGF-I値を再検討し、小児期診断時の重症度と思春期・成人期におけるGH反応性の関連を明らかにした。

B. 研究方法

【対象】

GHDと診断された22名。年齢は10～19歳が13名、21～42歳が7名、GH単独欠損症は11名、複合型下垂体機能低下症11名であった。いずれも二次性徴発来は臨床的および生化学的に確認されており、甲状腺ホルモン・性ホルモンの分泌不全を伴っている症例

に補充療法を行った。発病時と現時点の間隔は3～38年であった。いずれの症例も、成長に対するGH治療は終了していた。

小児期のGHDの診断は間脳下垂体障害研究班の診断の手引きに従って行った。平成10年以前に診断された症例のうち2例が現在の診断基準には当てはまらなかった。現在のGHDはGHRP2負荷試験を含む分泌刺激試験にて行った。GHDの重症度は、上述の診断の手引きに従い、すべての負荷試験の頂値が3ng/ml未満の場合「重症」、すべての負荷試験の頂値が6ng/ml未満で重症以外のものを「中等症」、2つ以上の負荷試験の頂値が6ng/ml未満の場合を「軽症」とした。GHRP2については、18歳以上の症例では6ng/ml、18歳未満では11ng/mlを基準値とした。

C. 研究結果

1) 診断時と現在のGHD診断の変化

発病時(診断時)と現在におけるGHD診断を表にまとめた。診断時、重症と分類された者は9名(45%)、中等症以下の者は14名(70%)、軽症及び正常例は6名(30%)であった。思春期以降の現時点でのグループでは、診断時のグループと同一の者は14名(70%)、30%は重症度が改善した。成人GHDの治療適応基準はグループ1のみであり、これに該当する者は全体の45%のみであった(下表網掛け部が成人GHD診断基準に合致しない例)。

年齢別にグループの変化を検討した結果、成人になった重症GHD例は全例、現在の診断でも重症GHDと診断された。しかし、20歳以下では発病(初診)時の診断と思春期以降の診断は一致しない例が多く、重症度は低下していた。

2) 診断時重症度別GHRP2負荷試験GH頂値及び血清IGF-I値

診断時のGHD重症度を診断基準に基づいて重症(severe)、中等症(moderate)、軽症(mild)に分類した。重症度別に思春期年齢におけるGHRP2負荷試験におけるGH頂値と血清IGF-I値を見た。中等症、軽症GHDと診断された者は全例、思春期年齢でのGHRP2試験GH頂値が6ng/mlをこえ、成人GHDの診断には当てはまらなかった。

IGF-I値についても診断時のGHD重症度別に分布を検討した。中等症・軽症例では全例が200ng/ml以上に分布した。

3) 年齢とGHRP2負荷試験頂値とIGF-I値の相関

対象症例におけるGHRP2負荷試験のGH頂値と血清IGF-I値と年齢との相関を検討した。両者とも10～20歳の思春期年齢で高値を示す症例を認めた。全体としてはGHRP2負荷試験GH頂値と年齢との間に有意な相関は認めなかったが、負の相関傾向を認め、IGF-Iと年齢とは有意な負の相関を認めた($R^2=0.5219$, $P=0.0005$)。

思春期年齢におけるGHRP2負荷試験のGH頂値と血清IGF-Iは、 $R^2=0.48$, $P=0.0029$ の有意な正の相関を認めた。血清IGF-I値が現行のGHD基準である200ng/mlをこえていたものは、GHRP2のGH頂値が比較的low値の例でも認められた。

D. 考察

近年まで、GH治療は小児を対象に成長促進の目的で行われてきた。しかし、成人となったGHD患者においても、生理的なGH補充療法が正常な脂質・たんぱく質代謝等を維持するために必要であることが明らかとなり、最近では成人GH治療が行われている。

現在本邦の小児GH治療は、小児慢性特定疾患補助事業による医療費の助成、または自治体のこども医療手当の補助を得てなされている。通常の保険診療では、GH治療は非常に高額となるため、支払い能力のある家庭は少ないのが現状である。医療費の助成を受ける場合、小児慢性特定疾患の助成では18歳標準身長 $-2.5SD$ 、すなわち男子156.4cm、女子145.4cmが上限となり、翌年の継続申請ができなくなる。こども医療費助成の終了年齢は自治体により異なり、4歳から15歳と幅広い。従って、通常は男女ともに12~18歳程度でGH治療が終了する症例が多くなる。一方で、成人GHD治療は、目安としてではあるが18歳以上の骨端線が完全に閉鎖した以降が適応とされている。小児慢性特定疾患に規定されている男女 $-2.5SD$ の身長に達した時点では、骨端線が完全に閉鎖していないことが多く、この場合は小児期のGH治療を終了した後、成人GHDの治療に移行するまでに無治療の期間が数年間できることになる。

成人GHDでは脂質代謝異常として高脂血症、脂肪肝や非アルコール性脂肪性肝炎の進行、蛋白同化作用低下による筋肉量の減少、骨塩量減少が認められる。思春期年齢においては通常、性ホルモンの分泌増加、内因性GH分泌量が増加し、筋肉量の増加、最大骨塩量獲得が達成される。このためにはGHが必要不可欠であるが、診療のガイドラインおよび医療経済の問題から、本邦においては診療継続が困難な例が少なくない。すでに、GHDにおいては小児から成人への橋渡しの時期、すなわち思春期における“seamless transition”（切れ目のない引き継ぎ）が好ましいことが報告され（Claytonら）、確立されつつあり、特に重症GHDにおける将来の代謝

不全予防のために、診療継続が可能な体制を構築していくことは急務と考える。また、身長についても、遺伝学的可能性や社会心理学的側面も併せて考える必要があり、特に思春期年齢の成長スパートの時期に成長ホルモン治療を中断しなくてはならない状況については再考する必要がある。

本研究において、小児期にGHDと診断された症例の思春期以降のGH分泌能及びIGF-I値を検査し、初期診断時のGHD重症度、年齢の要素との関連について検討した結果、思春期以降の重症度が診断時の重症度と同一の者は14名（70%）、30%は重症度が改善していた。成人GHDの治療適応基準に該当する者は、初期診断時重症型と診断された9例中8例のみであり、中等度以上のGHDでは該当者はいなかった。全体として、成人GHD治療該当者は45%のみであった。IGF-I値も同様であり、200ng/mlの基準値が高値である可能性が示唆された。GHRP2負荷試験に対するGH反応頂値もIGF-I値も、基準より高値例はいずれも思春期年齢であり、20歳以降の成人では低値を示していた。

このように基準より高値を示す理由としては以下の二点が考えられる。一点目は、GHD診断のための基準値が高すぎる、ということである。思春期年齢におけるGH治療の重要性について前に述べたが、適応を考える上では、この時期におけるGHD診断基準の問題を考えなければならない。生理的に思春期年齢では、GH負荷試験に対するGH頂値は上昇することが知られており、GHDにおいても多少の増加が認められる。また、IGF-I値もGHDにおいても性ホルモンの作用等により増加する。この増加は、成人GHDの診断基準を上回っているものが報告されている（Maghnieら）。従っ

て、GHRP2負荷試験の基準値(カットオフ値)を、小児期のものからすぐに成人期の診断基準に移行させるのではなく、思春期年齢では少なくとも小児期の基準値のまま判断する必要が考えられる。本来はそれよりも高い値が必要かもしれないが、今回は症例数の限界があり、思春期固有の基準値設定はできなかった。

第二点としては、小児期に診断されたGHDが一過性であり、思春期以降GH分泌能が改善している可能性が考えられる。特に、器質性疾患や分娩時の問題、遺伝学的背景が内特発性低身長症で、中等度または軽症GHDと診断された者は、GH分泌刺激試験が偽陰性だった可能性、実際に思春期年齢に性ホルモンの作用によりGH分泌が改善した可能性が考えられる。これまでの報告でも、中等症のGHDでは、GH分泌が改善する可能性が示されている。ただし、GH分泌改善が思春期の時期に一過性である可能性もあり、注意深い経過観察が必要である。

E. 結論

小児期にGHDと診断された者でも、思春期年齢以降にはGHRP2負荷試験に対するGH反応性とIGF-I値上昇を認めた。これらの対象が、思春期以降にもGHDと診断される確率は、小児GHDの基準では75%であるが、成人GHDの診断基準では45%となり、IGF-I値も思春期GHDの診断における200ng/mlの基準値は高値であることが示された。

今後症例数を増やし、思春期年齢のGHD診断基準の設定を目指していく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究成果発表

- 1) Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Togari H, Mishina J, Kappelgaard AM, Fujieda K. Long-term efficacy and safety of two doses of growth hormone in short Japanese children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:411-8.
- 2) Fukami M, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T. Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 96:E1035-43. Epub 2011 Apr 6.
- 3) Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome Consortium. Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 74:223-33, 2011.
- 4) Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome Consortium. Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:373-8. 2011.

表. 診断時と現在の GHD 重症度

Group at onset	Group at present			
	1	2	3	4
1	8	0	1	0
2	0	2	2	1
3	0	0	2	2
4	0	0	0	2

図 1

Age-dependent changes of GH deficient status according to stimulation test

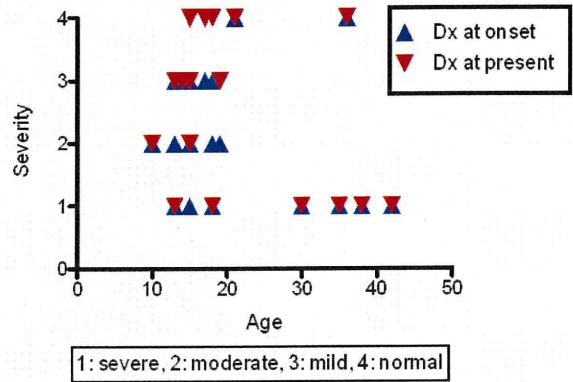


図 2

Peak GH after GHRP2 loading test

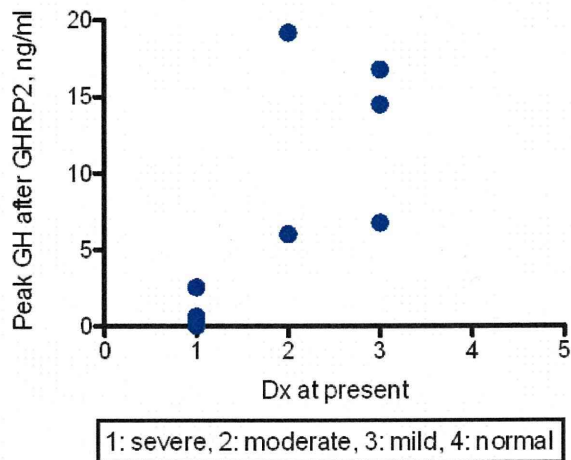


図 3

Serum IGF-I levels

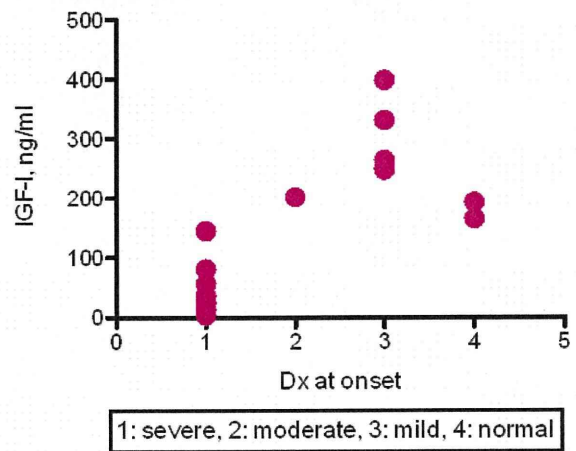


図 4

Age-dependent changes in serum IGF-I levels

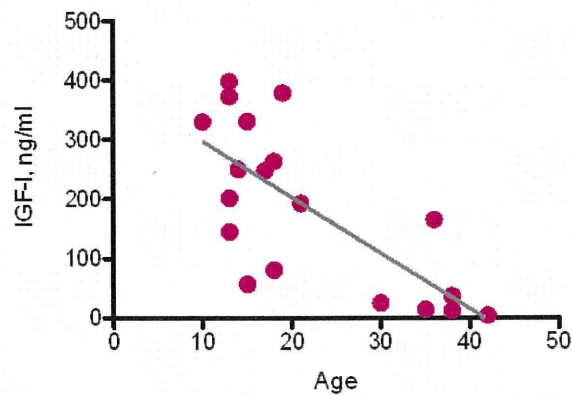
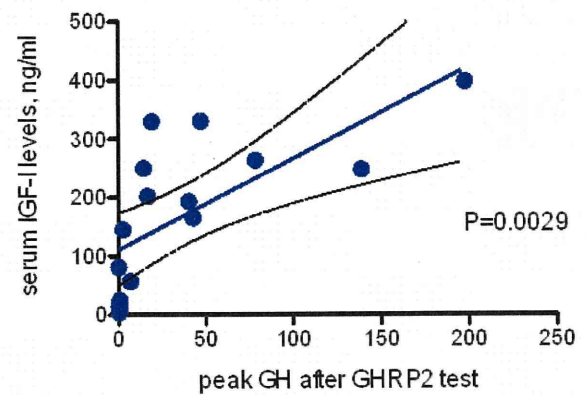


図 5

Correlation of peak GH to GHRP2 and IGF-I levels



下垂体腫瘍患者における潜在性ホルモン産生と代謝異常との関連性の検討

研究分担者 清水 力 北海道大学病院検査・輸血部
研究協力者 永井 聡 北海道大学病院第二内科

研究要旨：下垂体腫瘍患者の潜在性ホルモン産生と糖代謝・血圧・脂質代謝関連性および成人成長ホルモン分泌不全症患者に対する成長ホルモン投与前後での糖代謝・血圧・脂質代謝の変化について検討した。対象は病理所見で免疫染色所見が確認できた下垂体腫瘍術後患者49名および6ヶ月以上治療経過を追うことができた成長ホルモン投与患者48名であり、それぞれの対象において、糖代謝・血圧・脂質代謝の各パラメータを比較し検討した。その結果、多変量解析にてACTH染色の有無は耐糖能障害と高血圧の、GH染色は高血圧の有意な説明変数であり、潜在性ホルモン産生と代謝異常についての関連性が示唆された。また、一方、成長ホルモン投与前後で脂質代謝の改善を認めた。代謝異常と潜在性ホルモン産生の関連性の解明にはさらなる症例蓄積が必要である。

A. 研究目的

クッシング病や先端巨大症などの顕性ホルモン産生下垂体腫瘍では糖尿病や高血圧、脂質異常症などの代謝異常を高率に発することが知られており、これらが患者の生命予後やQOLへ影響することが指摘されている。その一方で、潜在性ホルモン産生下垂体腫瘍が代謝異常とどのように関連性を持つのかについての検討は十分になされていない。今回我々は、1)下垂体腫瘍患者における潜在性ホルモン産生能が糖代謝・血圧・脂質代謝に与える影響を検討することである。また、2)成長ホルモン投与が糖代謝・血圧・脂質代謝の変化に与える影響についても検討した。

B. 研究方法

1)【対象】北海道大学病院第二内科に2005年から2011年に入院し、手術検体で下垂体ホルモンの免疫組織染色を実施しその結果が確認できた患者のうち、クッシング

病、先端巨大症、プロラクチン産生腫瘍、TSH産生下垂体腫瘍といった基準値以上のホルモン分泌と臨床症状を有する顕性機能下垂体腫瘍を除外した49名である。【方法】免疫組織染色別の耐糖能異常・高血圧・脂質異常の有無の検討をおこなった。耐糖能異常は、75g経口ブドウ糖負荷試験にて境界型糖尿病および糖尿病と診断した場合または糖尿病として治療中とした。高血圧症は、診察室血圧 $\geq 140/90$ または薬物治療中とした。脂質異常症は、LDL(間接法) $\geq 140\text{mg/dL}$ 、HDL $<40\text{mg/dL}$ 、TG $\geq 150\text{mg/dL}$ のいずれかを満たす場合または薬物治療中とした。さらに、ロジスティック回帰分析を用いて、これらの代謝疾患と潜在性ホルモン産生との関連性について検討した。

2)【対象】北海道大学病院第二内科で2006年から2011年に成長ホルモン補充療法を開始した成人成長ホルモン分泌不全症患者

で、6ヶ月以上経過を追うことのできた48名である。【方法】成長ホルモン製剤投与開始前と3・6ヶ月の時点での糖代謝・血圧・脂質代謝の変化、ならびに肝機能(AST、ALT)の経過について検討した。

C. 研究成果

1) 対象49名のうち、男性は24名、女性25名であり、平均年齢は58歳、平均BMIは24.8 kg/m²であった(表1)。このうち、耐糖能異常は14名(28.5%)、高血圧症は27名(55.1%)、脂質異常症は25名(51.0%)に認めた。手術検体における下垂体ホルモン免疫組織染色では、陽性例は多い順にGH、FSH(44.9%)、TSH(38.8%)、ACTH(28.6%)、LH(22.4%)、PRL(14.2%)であった。

各免疫染色陽性・陰性例における耐糖能異常の頻度、高血圧症の頻度はそれぞれLH陽性例(p=0.02)、GH陽性例(p=0.004)で有意に低く(図1、2)、脂質異常症では有意なもの認めなかった。性別、年齢、BMI、各下垂体ホルモンの染色性有無を説明変数、耐糖能異常の有無および高血圧症の有無を目的変数とする多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、耐糖能障害ではBMI(オッズ比1.76)、ACTH染色(33.1)、高血圧症ではGH染色(0.11)とACTH染色(10.0)が有意な説明変数であった(表2)。

2) 対象48名のうち、男性、女性それぞれ24名であり平均年齢は44歳、平均BMIは25.6 kg/m²であった(表3)。原因疾患は下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫の順に多く(表4)、経過中IGF-1(SDスコア)、LDL-C(間接法)は有意に改善したが、血圧、糖代謝には変化を認めなかった(表

3)。HDL-CはHDL-C<50mg/dLの群で有意に上昇した(図3)。また、肝機能は投与前にAST、ALTがいずれか基準値異常であった肝障害あり群で有意な改善を認めた(図4)。

D. 考察

1) 今回我々は、手術検体で下垂体ホルモンの免疫組織染色の有無別の代謝異常について検討した。脂質異常症との関連性は認めなかったが、耐糖能異常の有無についてはLH陰性例で有意に少なく、その他の免疫染色ではACTH以外では陽性例で少ない傾向を認めた。多変量解析では、ACTH陽性が有意な説明変数となった。このことは身体所見を認めず明白な内分泌異常を認めない非機能性下垂体腫瘍と臨床診断される症例でも、積極的に耐糖能異常の有無を診断し、さらにサブクリニカルクッシング病を念頭にしたスクリーニング検査を行い、手術適応を検討する必要があることを表しているものと考えられる。また、高血圧症はGH陽性例で有意に少なく、その他の免疫染色でも耐糖能異常での検討と同様、ACTH以外では陽性例で少ない傾向であった。多変量解析ではGH陽性が負の説明変数であり、ACTHが正の説明変数であった。GH陽性例が多変量解析でも負の説明変数となったことはきわめて興味深い。Buurman Hらは、剖検例での下垂体腫瘍の有無とその免疫染色所見と糖尿病及び高血圧との関連性を検討している。それによると、高血圧との関連性はとくに認めなかったが、“その他の腺腫”(TSH産生腫瘍、GH陰性の多ホルモン産生腫瘍、分類不能腺腫)において有意に糖尿病が多かったと報

告している (Eur J Endocrinol 154:753-758, 2006)。顕性のGH産生下垂体腫瘍では高血圧および糖尿病が増加することとは対極となる結果であることから、GHの染色性と代謝異常に関しては診断の意義を含めさらなる検討が必要である。また、GH染色の有無と代謝異常とGH分泌不全症との関係や成長ホルモン補充療法前後での代謝変化などとの関連性も考慮しさらなる検討が必要と思われる。

- 2) 成長ホルモン補充療法を開始した患者における代謝異常の有無について検討した。血圧および糖代謝の有意な変化はなかったが、LDL-Cは有意に改善し、HDL-Cでは低値群で改善を認めた。さらに肝機能異常症例では、AST、ALTの有意な改善を認めた。血圧および糖代謝への影響がなく、脂質代謝への一定の効果を認めたことは、GH陽性例では高血圧が有意に多いことや耐糖能異常が多い傾向を認めた1)の検討とは対称的である。さらに1)と関連し、下垂体腫瘍の免疫染色別のGH補充療法の効果について検討を試みたが、症例数が少なく現時点では十分な解析を行えなかった。今後症例数を重ねて下垂体腫瘍の免疫染色と治療経過について検討していきたい。

E. 結論

潜在性ホルモン産生と代謝異常について、ACTH染色性と耐糖能異常・高血圧との関連性が示唆された。GH補充が及ぼす代謝変化における潜在性ホルモン産生の関連性についてはさらなる症例蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, Ikushima H, Otsuka N, Ishizu A, Shimizu C, Kanayama H, Nonomura K. Br J Cancer. 2011;104(2):241-7.
- 2) Stable isotope-dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for determination of thyroxine in saliva. Higashi T, Ichikawa T, Shimizu C, Nagai S, Inagaki S, Min JZ, Chiba H, Ikegawa S, Toyooka T. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011;879(13-14):1013-7
- 3) 亀田 啓, 永井 聡, 三好秀明, 近藤琢磨, 澤田 享, 中垣 彩, 来海公彦, 曹 圭龍, 平井愛見子, 田島一樹, 野本博司, 三次有奈, 清水 力, 吉岡成人, 小池隆夫: ペグビソマント投与前後の耐糖能の変化を経口ブドウ糖負荷試験にて検討した先端巨大症の3例, 糖尿病, 54(8):686-690 (2011)

2. 学会発表

- 1) 新規 Arginine Vasopressin-NeurophysinII 遺伝子変異を認めた家族性中枢性尿崩症の1家系 亀田 啓, 南條一洋, 野本博司, 平井愛見子, 来海公彦, 曹 圭龍, 中垣 彩, 澤田 享, 永井 聡, 近藤琢磨, 三好秀明, 清水 力, 小池隆夫 第84回日本内分泌学会学術総会, 2011年4月21日~23日, 神戸
- 2) 当院にて経験したTSH産生下垂体腫瘍7症例における検討 野本博司, 亀田 啓, 平井愛見子, 来海公彦, 曹 圭龍, 中垣

彩, 澤田 享, 永井 聡, 近藤琢磨, 三好 秀明, 清水 力, 小池隆夫 第84回日本内分泌学会学術総会, 2011年4月21日~23日, 神戸

3) クッシング症候群の診断における深夜唾液中コルチゾール値測定の有用性についての検討 平井愛見子, 永井 聡, 三次有奈, 野本博司, 亀田 啓, 来海公彦, 曹圭龍, 中垣 彩, 澤田 享, 近藤琢磨, 三好秀明, 清水 力, 小池隆夫 第84回日本内分泌学会学術総会, 2011年4月21日~

23日, 神戸

4) 先端巨大症と高Ca血症を合併した機能性甲状腺結節の一例 野本博司, 相川望美, 國崎 哲, 亀田 啓, 平井愛見子, 来海公彦, 曹圭龍, 永井 聡, 近藤琢磨, 清水力, 三好秀明 第29回北海道甲状腺談話会, 2011年7月23日, 札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 患者背景

対象患者	49(男性 24 女性 25)
年齢(歳)	58 ± 13
BMI (kg/m ²)	24.8 ± 5.1
収縮期血圧 (mmHg)	130 ± 20
拡張期血圧 (mmHg)	82 ± 12
AST U/L	27 ± 13
ALT U/L	32 ± 26
T-Chol (mg/dL)	208 ± 41
TG (mg/dL)	167 ± 116
HDL (mg/dL)	59 ± 20
FPG (mg/dL)	106 ± 34
HbA1c (JDS) (%)	5.6 ± 1.5

図1. 耐糖能障害の頻度と免疫染色

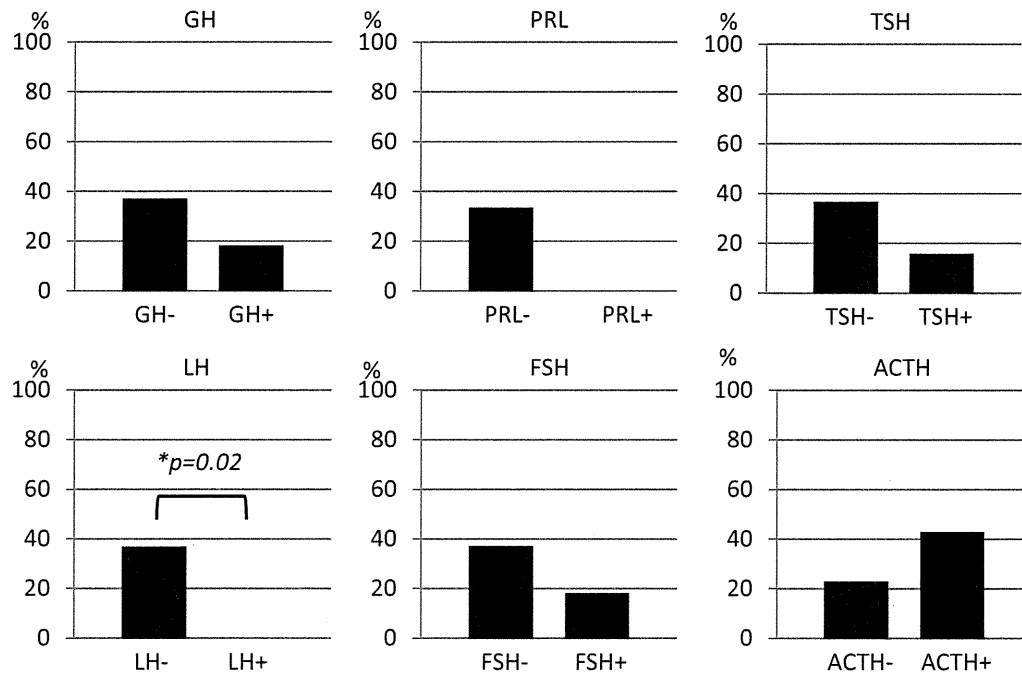


図2. 高血圧症の頻度と免疫染色

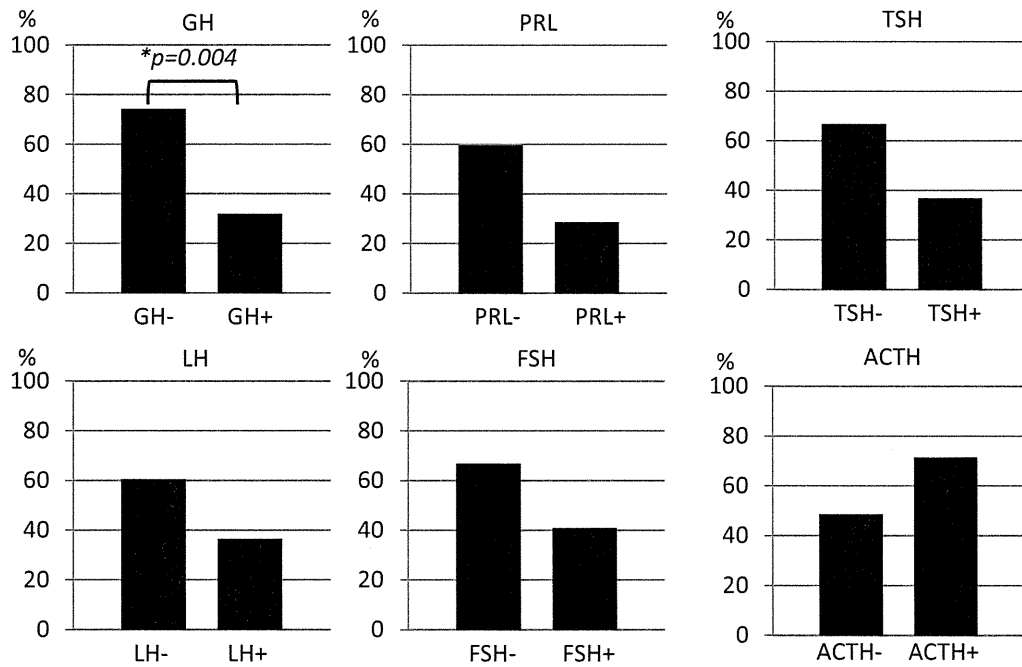


表2. Multiple logistic regression analysis

耐糖能障害

	p value	OR	95% CI
BMI	<i>p=0.013</i>	1.76	1.1253- 2.7495
ACTH staining	<i>p=0.046</i>	33.1	1.0634-

高血圧

	p value	OR	95% CI
GH staining	<i>p=0.023</i>	0.11	0.0173- 0.7364
ACTH staining	<i>p=0.037</i>	10.0	1.15- 86.5

* 性別, 年齢, BMI, GH/PRL/TSH/LH/FSH/ACTH染色を説明変数

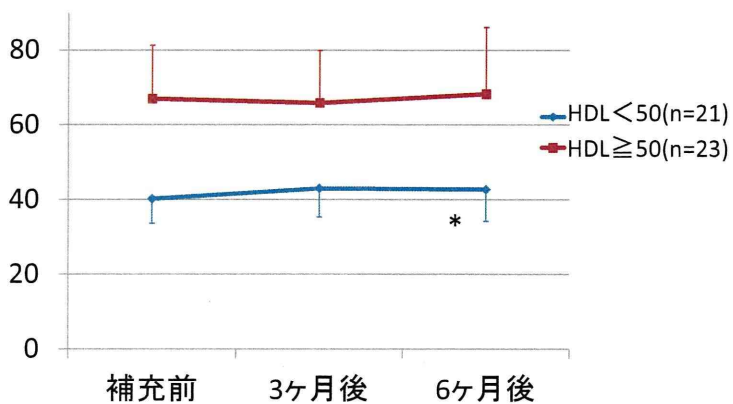
表3. 患者背景・GH補充後の変化

	補充前	3ヶ月後	6ヶ月後	p value
症例数・性別	48 (M24/F24)			
年齢(歳)	44.5±15.4			
BMI [kg/m ² (n=33)]	25.6±4.5	25.6±4.5	25.9±4.6	ns
IGF-1 [SD score(n=47)]	-3.53±2.35	-0.61±1.99	-0.33±1.69	<0.0001
収縮期血圧 [mmHg(n=31)]	113.0±14.3	112.2±13.8	114.0±16.1	ns
拡張期血圧 [mmHg(n=31)]	68.3±10.2	65.5±10.5	66.5±10.8	ns
HbA1c [JDS: %(n=34)]	5.40±0.55	5.43±0.64	5.45±0.57	ns
HDL [mg/dl(n=44)]	54.3±17.6	55.0±16.2	56.1±19.1	ns
LDL [間接法: mg/dl(n=23)]	126.6±23.3	111.4±34.9	109.2±27.3	<0.005
AST [U/l(n=46)]	31.7±18.7	29.8±22.5	26.0±11.4	0.09
ALT [U/l(n=46)]	31.3±19.0	27.4±17.4	25.6±15.1	0.05

One-way repeated measures ANOVA or Friedman test

図3. HDL-C別での検討

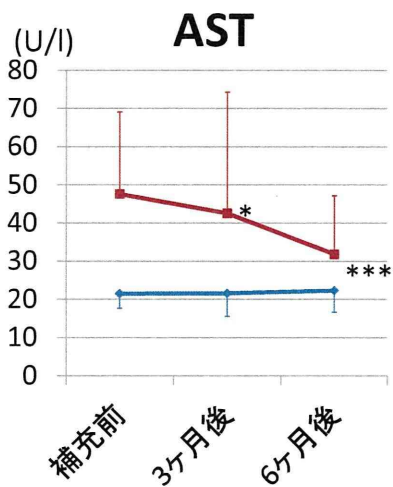
(mg/dl)



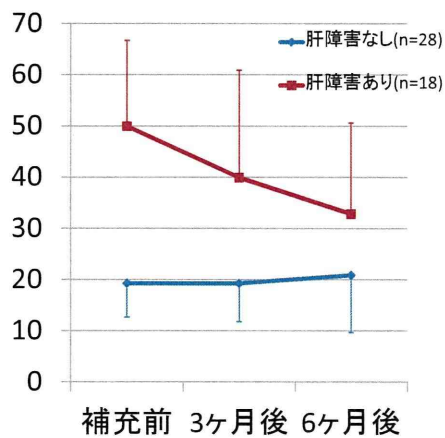
* $p < 0.05$ Friedman test

図4. HDL-C別での検討

(U/l)



ALT



* $p < 0.05$ *** $p < 0.001$ Friedman test

成人GH分泌不全症の合併症としてのNAFLD/NASHの病態と治療意義の解明

研究分担者 高橋 裕 神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学

研究要旨：最近私たちは、AGHDにおいて非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を合併しGH補充療法によってNASHが劇的に改善した症例を報告した(Gastroenterology 2007, 132, 938)。今回その病態を明らかにするために69例のAGHD患者を対象に、健常コントロール1994例から年齢、性別、BMIをマッチさせた83例と比較したところ、AGHD群ではNAFLD、NASHの合併頻度がそれぞれ77%(コントロールの6.4倍)、21%と著明に上昇しており、GH補充療法によって生化学、組織学的に改善した。この結果よりNAFLDが肥満と独立して合併していることが示唆された。その機序を明らかにするためにGH欠損ラットを用いて解析を行ったところNASHを認めるとともに酸化ストレス上昇、ミトコンドリア形態異常を伴っておりGH/IGF-I投与によって改善した。これらの結果は、GH/IGF-I系の肝臓における本質的な役割とNAFLD/NASHがAGHDに伴う代謝異常の重要な表現型のひとつであることを示している。

A. 研究目的

近年、特定疾患に指定されている下垂体機能低下症に高頻度に認められる成人GH分泌不全症(AGHD)において、非アルコール性脂肪肝(NAFLD)／非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が高頻度に合併する可能性が示唆されているが、その実態については不明である。本研究においては、臨床研究、基礎研究を通じてその病態を明らかにし、AGHDにおけるGH補充療法の新たな意義の解明と予後の改善を目指す。分担研究者らは以前よりAGHDにおける肝障害に注目しAGHDにおけるNASHがGH補充療法によって著明に改善した症例を報告しており(Takahashi et al. Gastroenterology 2007)、本研究では疫学的な臨床研究と動物実験による機序の解明と臨床応用をめざす。

B. 研究方法

神戸大学医学部附属病院通院中の成人GH

分泌不全を合併した汎下垂体機能低下症例(AGHD)を対象に腹部エコーによるNAFLDの有無、年齢、性別、原因疾患、罹患歴、体重、BMI、内臓脂肪、糖脂質代謝、肝機能、炎症、線維化マーカーなどNAFLD発症に関連した因子について解析した。さらにGH補充群においてはNAFLD関連因子に対する治療効果についても解析を行った。基礎研究として、GH欠損ラット(Spontaneous dwarf rat)、一般のNASHモデルマウス(コリン、メチオニン欠乏食負荷db/dbマウス)に対するGHあるいはIGF-I投与を行い、肝臓における作用およびその機序を解析するとともに、臨床応用の基盤についてのデータ収集を行った。

(倫理面での配慮)

本研究計画の実施に際して臨床検体を使用する場合には、患者からインフォームドコンセントを得た上で神戸大学医学部倫理委員会の規約に基づいて研究を実施した。患者の個