

## 日本人のインスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度の基準範囲 — 新生児期から老齢期まで —

研究分担者	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
研究協力者	磯島 豪	東京大学大学院医学系研究科小児医学講座
	横谷 進	国立成育医療研究センター生体防御系内科部
	千原 和夫	兵庫県立加古川医療センター
	田中 敏章	田中成長クリニック
	肥塚 直美	東京女子医科大学医学部第二内科
	寺本 明	独立行政法人労働者健康福祉機構東京労災病院
	巽 圭太	宝塚大学看護部
	立花 克彦	日本ケミカルリサーチ株式会社開発本部 先端医療開発部
	勝又 規行	国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部
	堀川 玲子	国立成育医療研究センター生体防御系内科部 内分泌・代謝科

**研究要旨：**我々は1996年に小児および成人のIGF-I基準値を、2007年に別コホートを  
用いた成人領域のIGF-I基準値を報告した。今回、基準値作成に用いた小児及び成人の  
データをLMS法により再解析し、全年齢をカバーする平滑化曲線を作成した。対象は、  
新生児から18歳の健常小児586例(男293例、女293例)と18歳以上の健常成人1,118  
例(男555例、女563例)の中から、極端な外れ値( $\pm 2.81$ SDSを凌駕)を示した19例を  
除外し、最終的に1,685例(男845例、女840例)を解析対象とした。LMS法を用いて  
各年齢においてBox-Cox変換により歪度を調整して正規分布化を行い、3次スプライン  
関数により平滑化を実施した。新しいIGF-I曲線は、全年齢のデータを同時解析し  
平滑化することでトランジション時期でも使用可能な基準値が設定された。小児期発  
症の重症成人GHD患者(男性34例、女性33例)では治療前IGF-I濃度SDスコアは、男  
 $-3.3 \pm 1.3$  (SD)、女 $-6.6 \pm 2.4$ と著しい低値を示し、新しいIGF-I基準値によるSDスコ  
アが有用であった。

### A. 研究目的

インスリン様成長因子-I (IGF-I) は成長ホル  
モン(GH)依存性の成長因子であり、その  
血中濃度の測定はGH分泌異常症の診療のみ  
ならず、栄養状態の評価にも有用である。さ  
らに、疫学研究からは、IGF-I値は心血管疾  
患や悪性腫瘍、骨粗鬆症、認知症などの疾病  
予後にも関連することが報告されている。一  
方、IGF-I値は、年齢、性、思春期段階、生

理的状态や民族などによっても大きく影響を  
受ける。

我々は、1996年に小児および成人の年齢  
別性別基準値を設定した<sup>1,2)</sup>。その後、2007  
年に別コホートの健常成人を対象にLMS法  
で解析し平滑化したIGF-I基準値を設定した  
<sup>3)</sup>。しかし、小児と成人の基準値が別々に設  
定されているため、移行期(トランジション)  
を必ずしも適切に反映していないこと、小児

期において平滑化が行われていなおらず、年齢をカテゴリーで区分した基準値ではカテゴリー変化によりSDスコア値が大きく変わってしまうことなどの問題点があった。そこで、1996年の小児期データと2007年の成人データとを併せて再解析し、全年齢における年齢別性別基準範囲を設定することとした<sup>4)</sup>。

## B. 研究方法

### 1. 血中IGF-I濃度の測定

IGF-I(ソマトメジンC)IRMA「第一」(株式会社テイエフビー)を用いた。IGF結合蛋白(IGFBP)との再結合を阻止する試薬を含む希釈液で処理後、無抽出によるIRMAに基づいたビーズ固相法<sup>5)</sup>である。総IGF-I濃度を測定するが、測定の変動係数は約5~8%であった。

### 2. 研究対象

対象は、藤枝ら<sup>1)</sup>が小児基準作成に用いた新生児から18歳の健常小児586例(男293例、女293例)と島津ら<sup>3)</sup>が成人基準作成に用いた18歳以上の健常成人1,118例(男555例、女563例)の中から、極端な外れ値(±2.81SDSを超える例)を示した19例(小児男2例、小児女9人、成人男1例、成人女7例)を除外し、最終的に1,685例(男845例(小児291例、成人554例)、女840例(小児284例、成人556例))を解析対象とした。

トランジション年齢におけるIGF-I平滑化曲線の妥当性を検討するため、成長ホルモンメーカー4社(日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、日本ケミカルリサーチ株式会社)から、成人GH分泌不全症(GHD)に対するGH補充療法の安全性と有効性に関する臨床試験に参加した小児期発症の重症成人

GHD患者(男性34例、女性33例)の治療前IGF-I濃度について、匿名化した情報として提供を受けた<sup>4)</sup>。

## 3. 統計処理の方法

ColeのLMS法<sup>6)</sup>を用いて、各年齢をBox-Cox変換により歪度を調整して正規分布化を行い、3次スプライン関数により平滑化を行った。これらの処理はImsChart Maker Pro ver.2.3(Medical Research Council, London, UK)を用いた。

## C. 研究結果

新しく完成したIGF-I平滑化曲線と現在の成人IGF-I平滑化曲線の比較では、トランジションの年齢18-25歳において、新しく作成した平滑化曲線の方が広く上方に分布しているが、25歳以降では2つの曲線はほぼ一致した。成人の平滑化曲線では、トランジションの年齢層で分布を現実より小さく想定されている可能性があり、全ての年齢を入れて平滑化した曲線の方がより現実に近い。そこで、全年齢における曲線の新生児から25歳までの部分と以降の年齢で既に普及している成人のIGF-I曲線を結合して得られたものを、今回の新しいIGF-I平滑化曲線(図1aおよび1b)とした。

小児期発症の重症成人GHD患者の治療前IGF-I濃度のSDスコアの平均値は、 $-4.9 \pm 2.5$ (SD)であった。男性は $-3.3 \pm 1.3$ であり、女性では $-6.6 \pm 2.4$ と著しく低値を示した。 $-2SD$ 以下を示した症例は、男性で88.2%、女性では100%であった。

## D. 考察

今回、小児と成人のIGF-I基準値を全年齢のデータを同時に解析し平滑化することによ

り、トランジションの年齢でも使用できるIGF-Iの基準値を設定した。1996年の小児期データを基準値設定に再利用できるかが問題となるが、国民調査によれば1996年と現在で大きな成長の変化がみられないことから、データの利用は妥当であると考えられた。また、移行期である16,17歳の対象例数は極端に少ないが、新たな対象のレクルートは困難であった。そこで、LMS法と平滑化の手法において前後の年齢で十分な対象者数があれば、その間の例数が少ないことに起因する誤差を低減できることを利用した。

IGF-1の基準値設定には、LMS法の他、多項方程式モデル、分位点回帰モデルなどが使われているが、LMS法を採用した。その理由は、IGF-1が正規分布せず、歪度も年齢により大きく変動していることである。多項方程式モデルでは年齢による分布の変化を想定していない。LMS法では、年齢毎のL,M,Sの値から対象者のSDスコアが容易に計算出来る。分位点回帰モデルではSDスコアの直接計算は困難である。上記に述べた対象者が少ない年齢層を前後の年齢層のデータでカバーすることもLMS法の利点である。

今回、設定したIGF-Iの基準値では、移行期において重症GHDの診断感度は94%であり、そのスクリーニングに有用であると考えられた。また、日本小児内分泌学会による移行期GH治療のガイドラインで設定されているトランジション期に重症GHDを疑う基準のIGF-I値200 ng/mlは、男性で-1SD程度、女性で-2SD程度であり、妥当であると考えられた。今後、日本人の標準値として広く臨床の現場で使用していただけることを期待したい。

## E. 結論

以前にIGF-I基準値作成に用いた小児及び成人のデータをLMS法により再解析し、1,685例(男845例、女840例)を最終解析対象として、新しいIGF-I平滑化曲線を作成した。全年齢のデータを同時解析し平滑化することでトランジション時期でも使用可能な1歳刻みの基準値が設定された。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 勝又規行, 島津 章, 立花克彦, 肥塚直美, 横谷 進, 巽 圭太, 堀川玲子, 田中敏章, 磯島 豪, 千原和夫, 寺本 明. 成長ホルモン(GH)及び関連因子の測定に関する研究, 公益財団法人成長科学協会 平成23年度 研究年報 35: 45-47, 2012年
- 2) 島津 章, 磯島 豪, 横谷 進, 田中敏章. LMS法を用いた日本人における性・年齢別のインスリン様成長因子(IGF)-I血中濃度の基準範囲の作成. 公益財団法人成長科学協会 平成23年度研究年報 35: 5-10, 2012年
- 3) Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi K, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa R. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. *Endocr J.* 59(9): 771-780, 2012

### 2. 学会発表

- 1) 島津 章, 磯島 豪, 横谷 進, 田中敏章. 日本人のインスリン様成長因子-I

(IGF-I)濃度の基準範囲—新生児期から老齢期まで—。第45回発育異常研究会，大阪市，平成24年6月9日

- 2) Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi K, Tachibana K, Katsumata N, Fujieda K. Establishment of the standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in Japanese population using LMS method. The 51st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), September 20-23, 2012, Leipzig, Germany
- 3) 磯島 豪，島津 章，横谷 進，田中敏章，立花克彦，勝又規行，堀川玲子. 小児期から成人期を通して使用可能なInsulin-like growth factor-I (IGF-I)の基準値の設定. 日本小児内分泌学会学術総会，大阪市，2012年9月27-29日
- 4) 島津 章，磯島 豪，横谷 進，千原和夫，田中敏章，肥塚直美，寺本 明，巽圭太，立花克彦，勝又規行，堀川玲子. 全

年齢における血中インスリン様成長因子-I (IGF-1)濃度の基準範囲. 第59回日本臨床検査医学会学術集会，京都市，2012年11月29-12月2日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

#### 参考文献

- 1) 藤枝憲二，他. ホルモンと臨床. 1996; 44: 1229-1139
- 2) 島津 章，他. ホルモンと臨床. 1996; 44: 1129-1138
- 3) 島津 章，他. ホルモンと臨床. 2007; 55: 393-399
- 4) Isojima T, et al. Endocr J. 2012; 59: 771-780
- 5) 高須重人，他. ホルモンと臨床. 1996, 44: 383-91
- 6) Cole TJ, et al. Stat Med. 1992; 11: 1305-1319

図1a. 男性における全年齢のIGF-I平滑化曲線

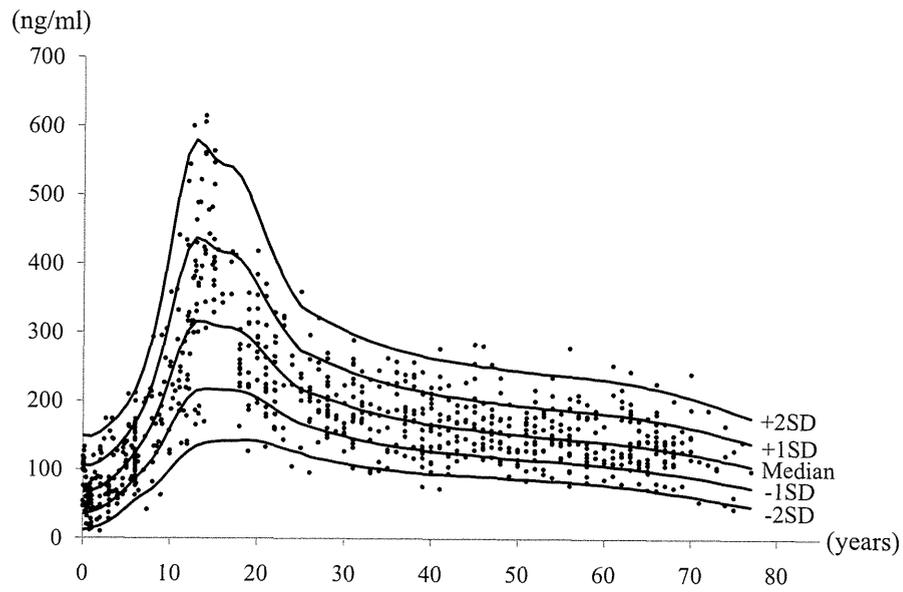
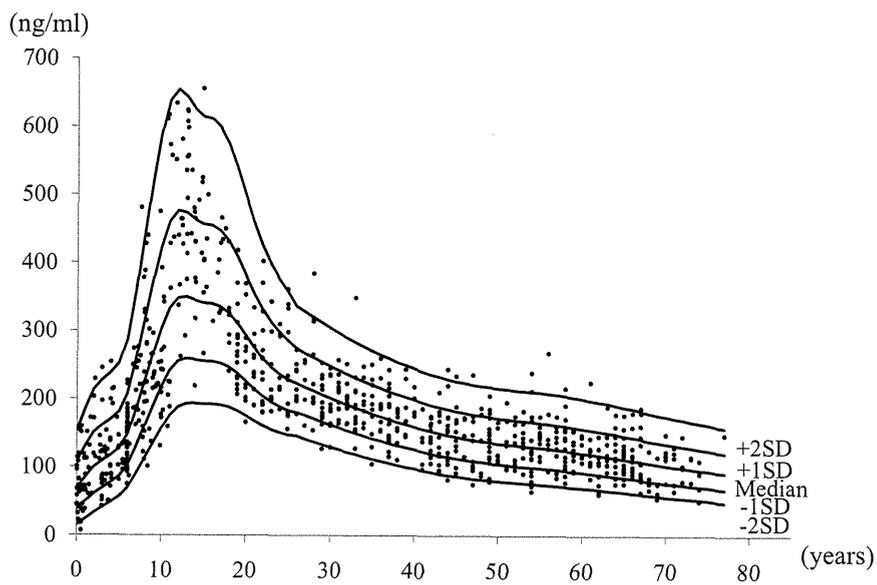


図1b. 女性における全年齢のIGF-I平滑化曲線



# 先端巨大症に対する内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術 (eTSS)の治療成績と長期経過 — 本邦と欧米における新たな治癒基準との比較 —

研究分担者 田原 重志 日本医科大学大学院医学研究科神経病態解析学分野

**研究要旨:** 先端巨大症の治癒基準は変遷しており、2010年に新たな治癒基準が示された。今回、先端巨大症に対する内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術(eTSS)の治療成績を、本邦と欧米の新たな基準で比較検討した。eTSSを施行した先端巨大症は167症例であり、その中でリコンビナントGHを標準品として測定された連続132例につき検討した。内訳は男性66, 女性66例、年齢は22-75歳(平均49.9歳)で、腫瘍最大径は4-58mm(平均18.3mm)、Knosp分類はgrade 0,1,2,3,4がそれぞれ17,41,42,16,16例であった。これらの症例につき、本邦の治癒基準(①)と欧米で示された新たな治癒基準(②: 随時GH<1.0ng/mlまたはOGTTでのnadir GH<0.4ng/ml、かつIGF-Iが基準範囲内)に分け比較検討した。治癒判定については術後6ヶ月以内の値を用いた。①,②でそれぞれ71.2, 65.2%の症例で治癒が得られ、Knosp grade0,1,2に限ると治癒率はそれぞれ86, 80%であった。種々の因子について治癒群と未治癒群とで比較検討したところ①,②ともに再手術の有無、術前GH値、腫瘍最大径に統計学的有意差を認めた。一方、術前IGF-I値については①の基準のみ有意差が見られた。また①,②の基準に乖離があった8症例は、現時点で再発を認めなかった。一方①,②をとともに満たした1症例で腺腫の再発を認めた。新たな治癒基準は従来のものより6%程度治癒率が劣った。両者の乖離症例で再発例はないが、一方厳格な治癒基準を満たした症例においても再発例があり、長期間の経過観察が必要と思われた。

## A. 研究目的

先端巨大症はGHの過剰分泌により顔貌の変化や、四肢末端の腫大を引き起こす疾患であるが、GHの不適切な過剰分泌状態が長期間持続すると糖尿病、高脂血症、心血管系合併症などにより、死亡率が健常人の2-3倍に達し、寿命も約10年短くなることが知られている。一方、適切に治療されれば、本症の死亡率は健常者とほぼ同じレベルまで低下する。現在、先端巨大症の治療の第一選択は経鼻的(経蝶形骨)手術を中心とする外科治療であるが、この術式は歴史的に手術機器として顕微鏡が使用されてきた。しかし近年の内

視鏡手術の進歩、手術機器の発達に伴い、この方法に内視鏡が広く使われるようになってきた。内視鏡下経蝶形骨手術(endoscopic transsphenoidal surgery; eTSS)は視野が広く、従来死角となる部分も観察できるのが特徴であり、腫瘍の摘出率向上に寄与している

一方、先端巨大症治療後の寛解基準は時代とともに大きく変遷してきたが、2000年に発表されたコルチナコンセンサスが寛解基準として広く浸透し、本邦でも、コントロール良好群として、ブドウ糖経口負荷(OGTT)後の抑制されたGH底値が1ng/ml未満、かつIGF-I値が年齢・性別基準値内が採用されて

いる。しかし近年欧米で、この基準では不十分ということで2010年により厳格な治療基準(OGTTでのGH底値が0.4ng/ml未満)が発表された。本邦では、この新たな基準での治療成績についての報告は少なく、今回先端巨大症に対するeTSSでの治療成績につき、本邦での基準と欧米における新基準とで比較検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

eTSSを施行した下垂体腺腫は900例であり、そのうちGH産生腺腫(GHoma)は167例(18.6%)であった。その中でリコンビナントGHを標準品とするGH測定法にて評価を行い、同一施設で手術を施行した連続132症例を対象とした。

症例の内訳は、男性66例、女性66例で、年齢は22～75歳(平均49.9歳)であった。腫瘍最大径は4～58mm(平均18.3mm)であり、海綿静脈洞浸潤度を示すKnosp分類でgrade0, 1, 2, 3, 4がそれぞれ17, 41, 42, 16, 16例であった。また再手術例は10例(7.6%)であり、先端巨大症でTSH不適切症候群を合併していた症例が2例(1.5%)含まれていた。

### 2. 方法

使用した測定キットはGH(東ソーimmunoassay (IEMA)キット)、IGF-I(ソマトメジンC IRMA「第一」)を使用した。IGF-Iの基準値に関しては、本邦における新たな1歳刻みの基準値(Isojima, T. et al.: Endocr J 2012)を用い、SDスコアにて評価した。

### 3. 治療成績の検討

これらをもとに、本邦の治療基準(①:

OGTT後の抑制されたGH底値が1ng/ml未満かつIGF-I値が年齢・性別基準値内)、および欧米の新基準(②: OGTT後の抑制されたGH底値が0.4ng/ml未満または随時GHが1ng/ml未満、かつIGF-I値が年齢・性別基準値内)での治療成績につき比較検討した。判定時期は術後6ヶ月以内とした。

## 4. 治療予測因子

①、②のそれぞれの基準につき、手術治療群と未治療群とに分類し、年齢・性別・術前GH, IGF-I値・腫瘍最大径・再手術の有無の項目につき、両群に差があるかどうかを比較検討した。

## 5. 両基準の乖離症例の検討

①で治療基準を満たすが②で満たさない症例、すなわち①と②の基準の乖離症例につき、長期経過での再発の有無を検討した。

## 6. 長期経過観察例の実例

治療基準を満たした症例、あるいは満たさなかった症例で特異な長期経過を呈した症例につき検討した。

## C. 研究結果

### 1. 治療成績

①の治療基準を満たした症例は94例(71.2%)であった。一方②のそれは86症例(65.2%)であり、①と比較し6%劣る結果であった。一方Knosp分類別の治療率で見ると、腫瘍が内頸動脈外側縁を超えない症例(Knosp分類 grade 0, 1, 2)で①は86%、②は80%であった。一方、腫瘍が外側縁を超える症例、あるいは内頸動脈を取り囲む症例(Knosp分類 grade 3, 4)で①は25%、②は18.8%であった(表1)。

## 2. 治癒予測因子

前述のように、①の基準での治癒症例と未治癒症例はそれぞれ94、38例であった。両群の術前GH値はそれぞれ $18.76 \pm 22.28$ 、 $75.74 \pm 189.32$ ng/ml (mean $\pm$ SD)であり未治癒群が有意に高値であった( $p=0.005$ )。さらに両群の術前IGF-I値もそれぞれ $670.5 \pm 247.1$ 、 $780.7 \pm 290.1$ ng/mlであり未治癒群が有意に高値であった( $p=0.029$ )。一方、腫瘍最大径で比較すると両群はそれぞれ $15.5 \pm 6.1$ 、 $25.6 \pm 12.5$ mmであり、未治癒群が有意に大きかった( $p<0.001$ )。また10例の再手術症例で治癒群が30%、未治癒群が70%であり、両群間に有意差を認めた( $p=0.003$ )。一方、年齢・性別に関しては両群に有意差を認めなかった(表2)。

さらに②についても同様の検討を行った。これによると①と同様に術前GH値( $p=0.009$ )、腫瘍最大径( $p<0.001$ )、再手術例( $p=0.016$ )で両群間に有意差を認めた。一方、①と異なり年齢・性別・術前IGF-I値に関して両群に有意差を認めなかった(表3)。

## 3. 両基準の乖離症例の検討

両基準の乖離症例は8例であった。年齢は38～75歳、男性3名、女性5名であり、Knosp分類でgrade 1, 2, 3がそれぞれ2, 4, 2例であった。術後の観察期間は6～47ヶ月であるが、いずれの症例もIGF-Iは正常範囲内を保っていた。また症例1のように、術後14か月後に随時GH値が $0.27$ ng/mlと十分に低下した症例も見られた(表4)。

## 4. 長期経過観察例の実例

今回の検討で②の厳格な治癒基準を術後早期に満たしたにも関わらず、腫瘍の再増大を認めた症例を提示する。症例は33歳女性で

月経異常を主訴に発見された先端巨大症患者である。術前GH  $3.14$ ng/ml, IGF-I  $670$ ng/ml (+6.7SD)と高値であり、OGTT後のGH底値は $2.70$ ng/mlと抑制不十分であった。術前の下垂体MRIではトルコ鞍から鞍上部後方に突出する腺腫を認め、eTSSを施行した。術後のMRIで明確な残存腫瘍は指摘できず、OGTT後のGH底値は $0.20$ ng/ml、IGF-I  $280$ ng/ml (+1.9SD)と新基準を満たしていた。術後47か月後のフォローで随時GH  $0.39$ ng/ml、IGF-I  $154$ ng/ml (-0.4SD)とコントロール良好であったが、MRIにて鞍上部後方に腫瘍陰影を認めたため、同部位にサイバーナイフを施行した(図1)。図2はこの症例の随時GHおよびIGF-I値の推移であるが、放射線治療前の測定ポイントで随時GHは $1$ ng/ml以下となっていた。一方、IGF-I値は術後13ヶ月目より基準値以上となることがあり、むしろ腫瘍再増大時期にはIGF-I値は正常範囲となっていた。

一方、図3は術後6ヶ月以内に両基準を満たさなかったが、長期経過で治癒基準を満たした症例である。患者は51歳女性の再手術例である。腺腫はトルコ鞍右側に残存しており、術前GH  $4.84$ ng/ml, IGF-I  $340$ ng/ml (+4.2SD)と高値を示していた。術後のMRIで明確な残存腫瘍は認めず、IGF-I  $121$ ng/ml (-0.4SD)と正常化した。OGTT後のGH底値が $1.21$ ng/ml、随時GHが $2.44$ ng/mlと治癒基準を満たさなかった。臨床的活動性を示す症候がなかったため経過を見ていたところ、術後36か月後の随時GH  $0.37$ ng/ml、IGF-I  $101$ ng/ml (-0.9SD)と低下していた。

## D. 考察

先端巨大症の治療目的は、腫瘍による周辺の正常組織(視神経など)の圧迫による障害

を取り除くこと、またGH分泌過剰に伴う合併症を軽減させることにより、死亡率を健常人のレベルまで引き下げることである。治療の第一選択は経蝶形骨手術(TSS)を中心とした外科的治療であるが、1992年に内視鏡単独でのTSSが初めて報告された。この術式は広い視野が確保できることから、近年本邦でも広く普及しつつある。

一方、大規模疫学調査などにより、生命予後に関係するGH、IGF-I値が明らかとなったことから、先端巨大症の内分泌学的治癒基準は変遷してきている。1980年代はGH基礎値に重点が置かれ、5ng/ml未満がコントロール基準であった。その後、IGF-I値の正常化が重視されるようになり、1998年の基準ではOGTT後のGH底値が2ng/ml未満かつIGF-I値が年齢・性別基準値内となった。さらに、2000年に発表されたコルチナコンセンサスではOGTT後のGH底値が1ng/ml未満と改正され、本邦でもこれと同様の基準が採用されている。しかし、2010年に再度欧米でコントロール基準が変更された。すなわち、随時GHが1ng/ml未満またはOGTT後のGH底値が0.4ng/ml未満、かつIGF-Iの正常化というものである。今回の我々の検討では、本邦での基準で71.2%、新基準で65.2%の治癒率であった。表5は先端巨大症に対する顕微鏡、内視鏡手術の内分泌学的治癒率の比較である。本邦の基準を元にしたそれぞれの治癒率は顕微鏡のシリーズは34～74%、内視鏡では58～85%であった。一方、新基準でのそれは内視鏡のシリーズで38～70%であり、今回の我々の成績は遜色のないものであった。

また今回、両基準を比較したが、8例(6%)の症例で乖離が認められた。しかしながらこれらの症例の長期経過では現時点で再発症

例はなかった。この理由として、本邦でのIGF-Iの基準値が欧米よりも厳格である可能性がある。少なくとも1歳刻みでのIGF-Iの正常値が規定されており、詳細な検討が可能である。一方、GHの測定値に関しては、国際的な標準化がなされておらず、特に低濃度のGH測定の信頼性を考えると、難しい面もあると思われる。特に本邦での健常人でのOGTT後のGH底値の基準値が不明であり、現時点で欧米の基準に合わせることは難しいかもしれない。

今回の検討では治癒判定時期を6ヶ月以内とした。これはIGF-Iの低下がGHに比べ緩やかであり、定常状態になるのに1ヶ月以上を要し、また術後早期でのOGTTではGHが十分に抑制されないことがあるためである。しかし、今回の検討で、それ以降に正常域に達する症例もあることが示された。このことから、術後早期に内分泌学的治癒が得られなかった症例に対する、薬物導入のタイミングには注意を払う必要があると思われる。逆に、新基準で治癒が得られたとしても、再発症例は存在することから、長期フォローは必須である。特に、腫瘍の大きさに比べ術前GH値が低い症例は注意を要すると思われる。

## E. 結論

先端巨大症に対するeTSSの手術成績は、本邦での治癒基準で71.2%、新基準で65.2%であり、両者に6%の乖離が見られたが、これらの症例に再発例はなかった。両基準の治癒予測因子として術前GH値、腫瘍最大径、および再手術の有無が挙げられた。一方、本邦での治癒基準に照らした場合のみ、術前IGF-I値にも有意差を認めた。治癒判定時期を6ヶ月以内とした場合、両治癒基準を満た

していない症例においても、長期観察後にGH, IGF-I値が著明に低下する症例が見られた。一方、厳格な治癒基準を満たした症例においても再発例はあり、画像検査を含めた長期間の経過観察が必要である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究成果発表

### 1. 論文発表

- 1) Oyama N, Tahara S, Oyama K, Ishii Y, Teramoto A. Assessment of pre- and postoperative endocrine function in 94 patients with Rathke's cleft cyst. *Endocr J.* 2012 Nov 22. [Epub ahead of print]
- 2) Hirohata T, Asano K, Takano S, Arita K, Tahara S, Takano K, et al. DNA mismatch repair protein MSH6 correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: The national cooperative study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary Tumors. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* in press, 2013
- 3) 石坂栄太郎, 田原重志, 石井雄道, 戸田茂樹, 喜多村孝幸, 寺本 明. 内視鏡下経蝶形骨アプローチによる開放術を施行した錐体骨先端部コレステリン肉芽腫の1例. *脳神経外科ジャーナル* 21(11), 890-4, 2012.

### 2. 学会発表

- 1) Tahara s. Endoscopic transsphenoidal surgery for GH secreting pituitary

adenomas. The 5th Harbin International Neurosurgical Conference and WFNS Neuro-endocrine training course. 2012. 07 (Harbin, China).

- 2) 田原重志: 内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍的手術の周術期内分泌管理の実際. 第22回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2012.02.
- 3) 田原重志: 下垂体腺腫を合併したIgG4関連下垂体炎の検討. 第22回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2012.02.
- 4) 田原重志: 内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術(eTSS)の鞍底形成における吸収性体内固定用メッシュの使用経験. 第21回脳神経外科手術と機器学会(CNTT), 2012.03.
- 5) 田原重志: 下垂体腫瘍に対する内視鏡単独経鼻的手術. 第7回釜座神経外科懇話会, 2012.04.
- 6) 田原重志: 頭部外傷後の重症型成人成長ホルモン分泌不全症に対し成長ホルモンを導入した一例. 第85回日本内分泌学会学術総会, 2012.04.
- 7) 田原重志: 巨大下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的手術の手術成績. 第71回日本脳神経外科学会学術総会, 2012.10.
- 8) 田原重志: 下垂体腫瘍に対する内視鏡下経蝶形骨手術の現状と展望. 第19回日本神経内視鏡学会, 2012.11.
- 9) 田原重志: 内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術の実際. 第10回多摩視床下部下垂体勉強会, 2012.11.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1. 両基準でのKnosp分類別の治癒率の比較

Knosp	0	1	2	3	4	Total	K0,1,2
n	17	41	42	16	16	132	100
①	17 (100%)	37 (90.2%)	32 (76.2%)	8 (50%)	0 (0%)	94 (71.2%)	86 (86%)
②	17 (100%)	35 (85.4%)	28 (66.7%)	6 (37.5%)	0 (0%)	86 (65.2%)	80 (80%)

①: 本邦の基準、②: 新基準

表2. 本邦の治癒基準での治癒予測因子

	remission	No remission	P value
n	94(71.2%)	38(28.8%)	
Age	51.3±14.0	46.8±12.9	0.080
Sex (Male)	47(71.2%)	19(28.8%)	1.000
Pre-ope GH (ng/mL)	18.76±22.28	75.74±189.32	0.005
Pre-ope IGF-I (ng/mL)	670.5±247.1	780.7±290.1	0.029
Tumor size (mm)	15.5±6.1	25.6±12.5	<0.001
Prior surgery	3(30%)	7(70%)	0.003

表3. 新基準での治癒予測因子

	remission	No remission	P value
n	86(65.2%)	46(34.8%)	
Age	50.8±14.1	48.5±13.3	0.320
Sex (Male)	44(66.7%)	22(33.3%)	0.716
Pre-ope GH (ng/mL)	17.7±20.4	67.8±173.2	0.009
Pre-ope IGF-I (ng/mL)	677.8±254.2	747.9±278.2	0.147
Tumor size (mm)	15.5±6.4	23.9±11.9	<0.001
Prior surgery	3(30%)	7(70%)	0.016

表4. 両基準の乖離症例の検討

Age	Sex	Tumor size(mm)	Knosp	Pre GH (ng/mL)	Pre IGF-I (ng/mL) (SDS)	Final GH (ng/mL)	Final IGF-I (ng/mL)(SDS)	Follow-up(Month)
44	M	15	1	16.55	746 (+8.1)	0.27	221 (+1.4)	14
59	F	17	1	16.3	517 (+6.2)	1.25	128 (-0.2)	47
63	F	16	2	16.87	713 (+7.9)	2.39	127 (+0.3)	23
38	F	17	2	28.92	580 (+6.6)	1.29	213 (+1.4)	44
58	M	14	2	6.39	631 (+7.0)	2.65	227 (+1.9)	14
75	F	13	2	5.44	335 (+5.0)	2.00	151 (+1.8)	8
68	M	15	3	28.4	702 (+9.0)	3.11	210 (+2.0)	9
46	F	21	3	119.97	508 (+6.3)	1.18	221 (+1.9)	6

表5. GHomaの顕微鏡・内視鏡手術の内分泌学的治癒率の比較(赤字：新基準)

著者 (発表年)	症例数	大きさ Micro/Macro	治癒率(%)		
			全体	Micro	Macro
<b>顕微鏡手術</b>					
Simon(2001)	88	44/44	74	84	64
Kreutzer(2001)	57	19/38	70		
Kaltsas(2001)	67	17/42	34	59	26
Beauregard(2003)	103	22/81	52	82	47
De(2003)	90	29/61	63	79	56
Esposito(2004)	67	13/54	57	77	52
Nomikos(2005)	506	142/364	57	75	50
Trepp(2005)	69	5/64	42	80	39
Ludecke(2006)	147	21/126	72	95	68
Kim(2009)	42	12/30	64	67	60
<b>内視鏡手術</b>					
Cappabianca(2002)	36	6/30	64	83	60
Rudnik(2005)	12	4/8	83		
Kabil(2005)	48	13/35	85	100	80
Frank(2006)	83	24/59	70	83	65
Dehdashti(2008)	34	8/26	71	83	65
Yano(2009)	31		71		
Tabaee(2009)	6		83		
Campbell(2010)	26	4/22	58	75	55
Gondim(2010)	67	14/53	75	86	72
Our series	132		71		
Our series	132		65		
Hofstetter(2010)	24	4/20	38		
John(2011)	60	14/46	70	100	61

図1. 術後早期は新基準を満たしていたが再増大を来たした症例

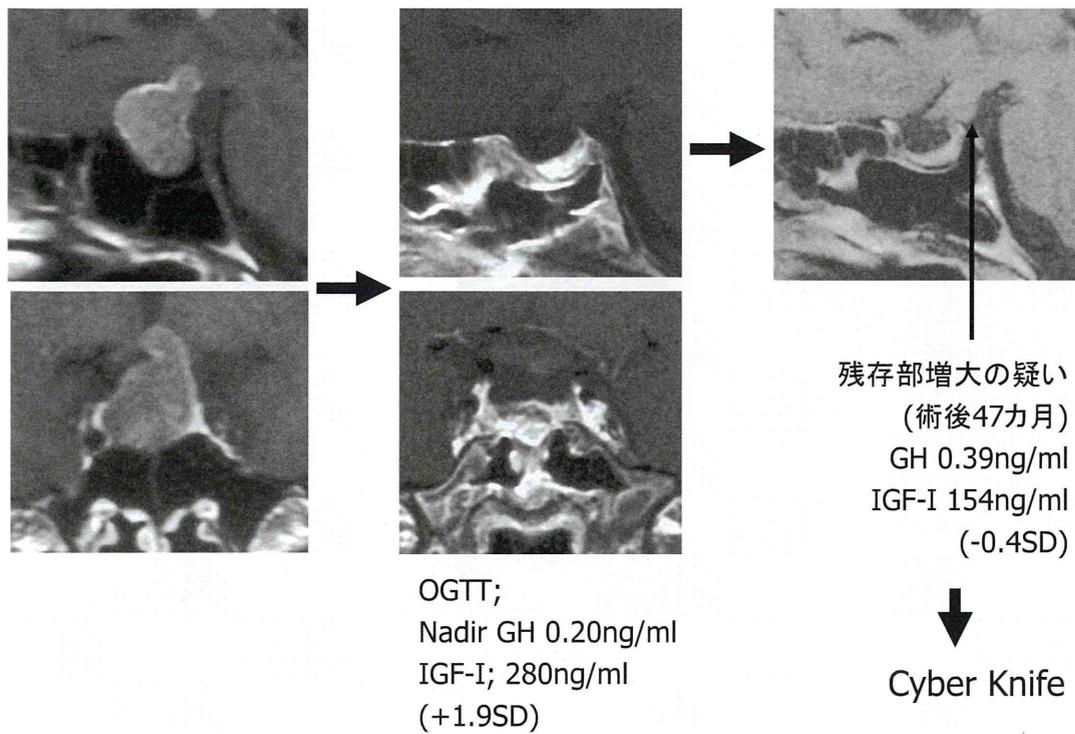


図2. 図1のRandom GH, IGF-Iの推移

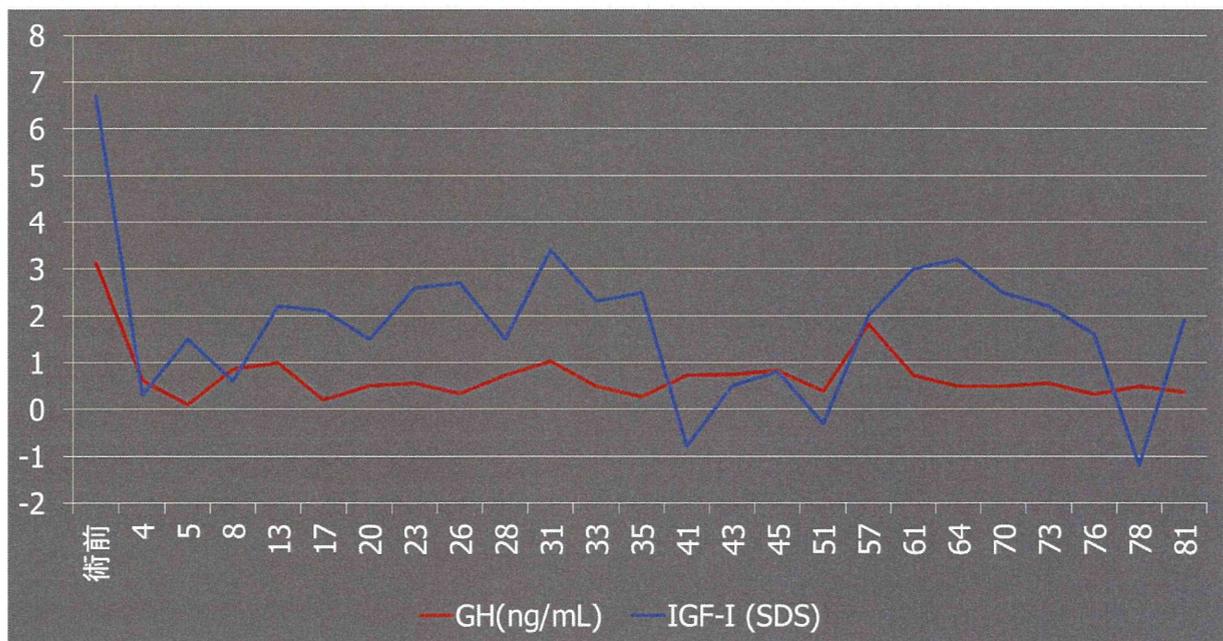
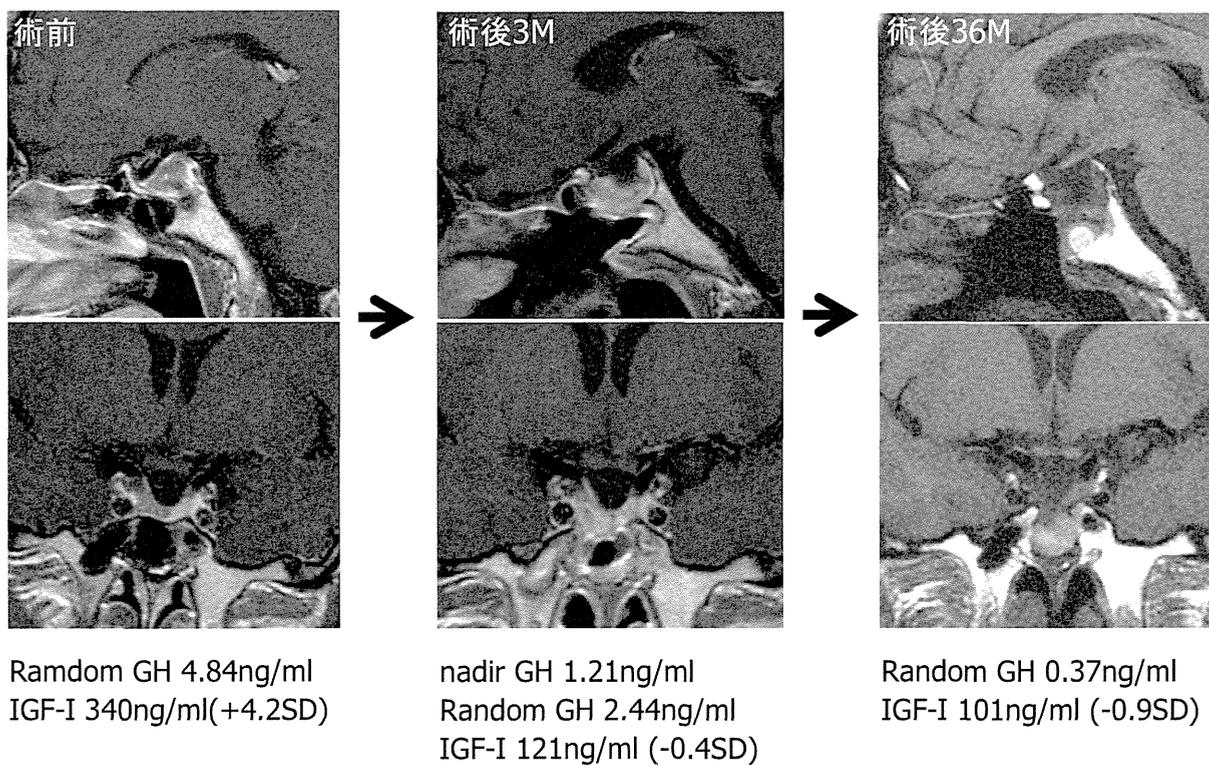


図3. 術後早期に基準を満たさなかった症例



## 宮崎県における先端巨大症の疫学調査

研究分担者 中里 雅光 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野  
研究協力者 山口 秀樹 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野  
米川 忠人 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

**研究要旨：**MRI画像検査普及にともない先端巨大症患者の診断数も増加すると考えられる。宮崎県においては、30年間に当科で診療した102症例、男性42例(47.9±13.6歳:mean±SD)、女性60例(50.7±13.3歳)であり、継続的に患者数は増加傾向であるが、その男女比をみると男性の先端巨大症患者数は1992年から増加していない。特に2003年から2007年までの5年間の患者数は男性8例に対して女性19例であり、著しい性差を生じている。また、宮崎県の先端巨大症の診断時年齢は従来報告より5歳以上高いのが判明した。先端巨大症の診断契機としては、糖尿病、高血圧、甲状腺腫大経過中の顔貌変化38%、頭痛やめまいなどの症状による画像検査からの診断が35%をしめ大部分であった。今後、当院で加療された先端巨大症患者のQOL調査をアンケート形式で実施し、宮崎県における先端巨大症患者の疫学、治療後のQOLを調査検討していく。

### A. 研究目的

先端巨大症を診断されずに放置されると同年齢に比べて、死亡率は心血管イベントを中心として約2倍に上昇する(Holdaway IM: Eur J Endocrinol, 2008)ことから、先端巨大症は早期診断により治療すれば充分予後の改善が望まれる。しかしながら、先端巨大症患者の臨床診断においては、顔貌の変化、手足の肥大など臨床経験に基づく診断が必要なことから、一般内科医を含めて、先端巨大症患者が見逃されている可能性は高い。しかも、現在の専門分化が進行している医療事情においては、先端巨大症患者の診断率が上昇に向かう可能性は低い。ドイツにおける網羅的探索では、臨床徴候の明らかな先端巨大症は3000から4000人に1人の頻度であり、臨床徴候の明らかな症例を含めると1000人に1人も存在し、潜在的な患者を含め、かなりの数の先端巨大症患者が存在す

ることが明らかとなった(Shneider HJ: Clin Endocrinol, 2008)。宮崎県の人口は114万人であり、内分泌専門医、脳外科専門医の常勤する施設は限られており、地理的な要因から患者移動も少なく、宮崎県の先端巨大症患者の疫学検査は比較的容易と考えられ、当科ならびに宮崎県全体における先端巨大症の疫学調査を経年的に検討した。

### B. 研究方法

対象は①1978年から2007年までの30年間に当科で診療した102症例、内訳は男性42例(47.9±13.6歳:mean±SD)、女性60例(50.7±13.3歳)である。血中GH濃度29.2±3.3ng/ml(GH標準化後33.8±16.1ng/ml: mean±SE, n=13)。

②他施設よりアンケートにて集積した2003年1月から2007年12月までの先端巨大症に関する症例。男性11例(47.6±17.4

歳:mean ± SD)、女性26例(56.5 ± 13.8歳)。  
①と②に対して、当科における5年間隔の症  
例頻度と全症例の年齢分布。先端巨大症の診  
断に至った発見動機についての集計を行っ  
た。

### C. 研究成果

当科における過去30年間の先端巨大症の  
頻度を図1に示す。継続的に患者数は増加傾  
向であるが、その男女比をみると男性の先端  
巨大症患者数は1992年から増加していない。  
特に2003年から2007年までの5年間の患  
者数は男性8例に対して女性19例であり、  
著しい性差を生じている。図2aに当科にお  
ける年齢別分布を示すが、1993年の本研究  
会の先端巨大症の年齢分布(図2b)と比較し  
て、51歳から70歳の男性患者の分布が少な  
いことが判明した。

先端巨大症の診断契機としては、糖尿病、  
高血圧、甲状腺腫大経過中の顔貌変化38%、  
頭痛やめまいなどの症状による画像検査から  
の診断が35%をしめ大部分であった。

### D. 考察および結論

本研究班が1993年に5年間の先端巨大  
症の実数調査を施行し、815例(男/女 =  
392/432)の先端巨大症と29例(男/女 = 21/7)  
の下垂体性巨人症が報告された。日本にお  
ける年間発生率は100万人 当たり3-4例と推  
定されていたが、本県における1995年から  
2005年における調査では、先端巨大症の有  
病率は100万人あたり84.6例、年間発生率は  
100万人あたり5.4例と推定した。最近欧州  
で報告された有病率、発生率とよく一致して  
いるが、いずれも臨床的に明らかな先端巨大  
症を対象とした調査研究である。本邦におけ  
る先端巨大症(成長ホルモン産生下垂体腺腫)

の発生数は500人/年前後と推定されるが、  
ドイツにおける網羅的探索において、臨床  
徴候の明らかな先端巨大症は3000から4000  
人に1人の頻度であり、臨床徴候の明らかで  
ない症例を含めると1000人に1人も存在し、  
潜在的な患者を含め、かなりの数の先端巨大  
症患者が診断されずにいる可能性が高い。

当科の先端巨大症の診断時平均年齢は男性  
47.9歳、女性50.7歳であり、本県の最近5年  
間の先端巨大症の診断時平均年齢は男性47.6  
歳、女性56.5歳であり、女性の診断時年齢  
の高いことが特徴的である。従来、先端巨  
大症診断時年齢においては、40～50歳との  
報告が大部分で、平均は42.7歳であり、男  
女差はほぼないとされる(厚生省間脳下垂体  
機能障害研究班 1993)。宮崎県の先端巨大症  
の診断時平均年齢は他の報告より5歳以上高  
く、発症から診断に至るまでの期間は不明で  
あるが、本県においては、先端巨大症診断に  
長期間要している可能性が高い。先端巨大症  
にともなう関節症状は罹病期間により悪化す  
るので、関節症状の高度な先端巨大症患者が  
存在している可能性があり、当科では先端巨  
大症に関する関節症状の疫学調査ならびに先  
端巨大症術後に関する前向き研究をすすめて  
いる。

本研究では、最近の宮崎県の先端巨大症の  
男女比において、女性患者が多く、性差を生  
じていたが、既報によると先端巨大症の男女  
比は本邦、欧米を含め37%から62%と報告  
され、全体では男女比1:0.99と性差はないと  
考えられている(厚生省間脳下垂体機能障害  
研究班 1993)。本県での先端巨大症患者は女  
性が多く、最近5年間は2倍もの男女差が生  
じている。既述の女性患者の診断時年齢の高  
齢化をともなっているが、その原因は不明で  
ある。

先端巨大症の診断契機において、最近5年間の調査では顔貌変化などによる診断は40%弱であり、画像検査が普及される以前よりも減少している。先端巨大症は耐糖能異常、高血圧、脂質異常症を高率に合併するが、特に糖尿病を発症している患者はインスリン抵抗性の増大を生じるので、糖尿病専門に扱っている医師も注意が必要である。実際に長年診療していると顔貌の変化に気がつかず、主治医が交代した時に先端巨大症の診断が行われることも見受けられる。先端巨大症の診断契機として、数は少ないもののテレビ放映をみて自己診断した患者や家族から指摘を受けて受診した症例も存在することから先端巨大症の患者側の情報共有も必要である。最近のMRI画像検査の普及にともない下垂体偶発腫として、診断される症例も増えてきているが、先端巨大症の臨床兆候の乏しい状態での診断手段は検診以外にはない。既述の報告からすると毎年の成長ホルモン、IGF-1測定は費用対効果の面で問題あるが、先端巨

大症のような緩徐進行性の疾患であれば、5年に一度程度の測定で先端巨大症（非機能性を含めて）の早期発見の手段として成立するかも知れない。当院で診断・加療された先端巨大症患者に対して、治療後のQOL調査をアンケート形式で実施している。今後、宮崎県における先端巨大症患者の疫学、治療後のQOLを調査・検討していく。

#### **E. 健康危険情報**

なし

#### **F. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

なし

##### **2. 学会発表**

なし

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

図1. 当科における先端巨大症患者数の男女別推移

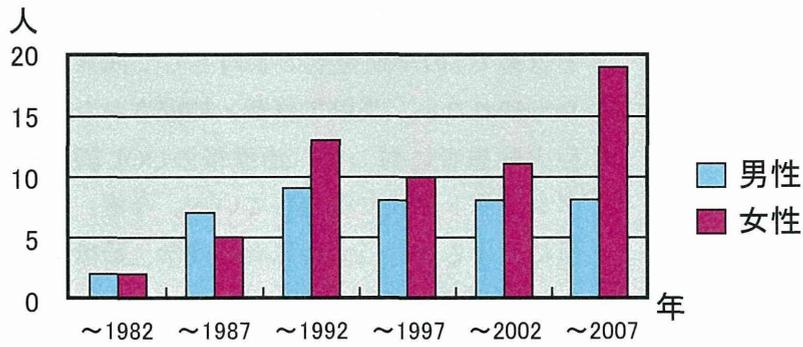


図2a. 当科における先端巨大症の年齢と男女別分布

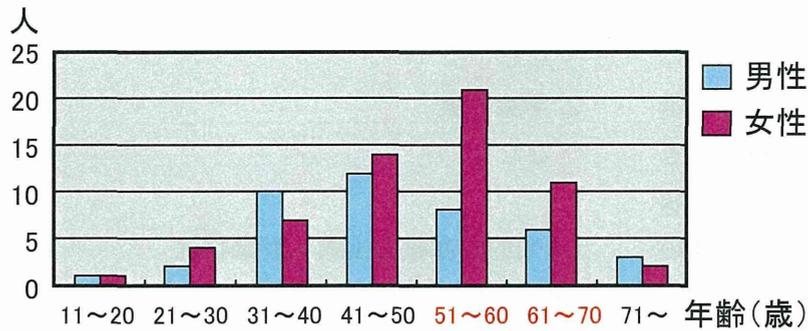
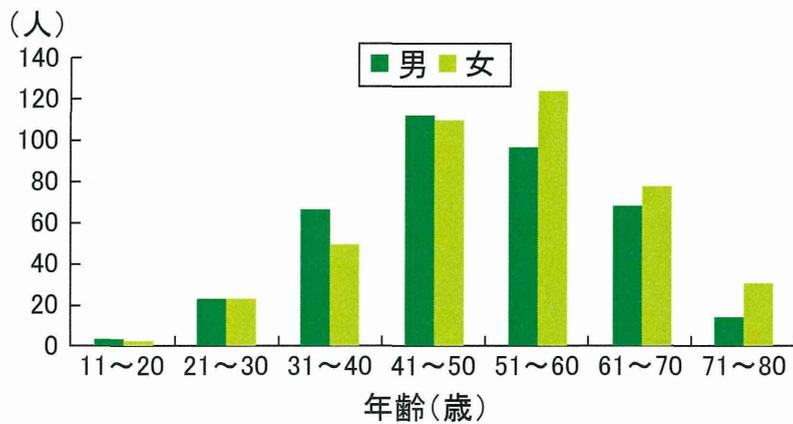


図2b. 本邦の先端巨大症の年齢分布(1993年、厚生労働省研究班)



## 先端巨大症の治療経過とその予後 — 2005年以降での成績 —

研究分担者	肥塚 直美	東京女子医科大学医学部第二内科
研究協力者	福田いずみ	東京女子医科大学医学部第二内科
	村岡 東子	東京女子医科大学医学部第二内科
	市原 淳弘	東京女子医科大学医学部第二内科
	天野 耕作	東京女子医科大学医学部脳神経外科
	岡田 芳和	東京女子医科大学医学部脳神経外科

**研究要旨：**先端巨大症では近年、新規薬物療法が臨床の場に導入され、治療の選択肢が広がってきた。今回、先端巨大症における近年の集学的治療の成績を明らかにするため2005年以降に当科を受診した未治療の先端巨大症について、選択された治療法とその後のホルモンのコントロール状況を検討した。先端巨大症77例(M/F 28/49, 21～86歳)を対象とし、病歴よりGH産生腺腫の浸潤度、選択された治療法とその予後を解析した。ミクロ腺腫は25例、マクロ腺腫は52例であった。ミクロ腺腫ではTSSを施行した24例中23例(96%)で寛解し、マクロ腺腫ではTSSを含む集学的治療により52例中44例(85%)で寛解した。側方進展がKnosp 0, I, IIでのTSSを含む集学的治療による寛解率は各々100%(19/19例)、91%(31/34例)、92%(12/13例)であったが、III以上の6例におけるIGF-Iの正常化率は4例(67%)であった。外科治療の進歩や新規薬物治療の導入により先端巨大症の治療成績は向上したが、海綿静脈洞浸潤が強い症例に対して更なる治療成績向上が望まれる。

### A. 研究目的

先端巨大症では近年、新規薬物療法が臨床の場に導入され、治療の選択肢が広がっている。今回、先端巨大症における近年の集学的治療の成績を明らかにするため、2005年以降に当科を受診した未治療の先端巨大症について、選択された治療法とその後のホルモンのコントロール状況を検討した。

### B. 研究方法

GH測定が標準化された2005年4月以降に先端巨大症と診断された77例(M/F 28/49, 21～86歳)を対象とした。病歴よりGH産生腺腫の浸潤度、選択された治療法とその予後を

解析した。

### C. 研究成果

ミクロ腺腫は25例、マクロ腺腫は52例であり、血中GH値は0.17～108.7 ng/mlに、血中IGF-I値は201～1370 ng/ml(1.92～13.63 SD)に分布した。

ミクロ腺腫25例に対して第一選択として行った治療はTSS(経蝶形骨洞下垂体腺腫切除術)20例、SMS(ソマトスタチンアナログ)2例、DA(ドパミン作動薬)3例であった(図1A)。TSSのみを施行した18例では術後全例寛解した。第一選択として薬物療法を行った5例中4例はその後TSSが施行され、TSSを

施行したミクロ腺腫全24例中23例(96%)で寛解し、SMSのみで治療した1例ではIGF-Iは基準値を上回っていた。

マクロ腺腫52例に対して第一選択として行った治療はTSS 42例、SMS 5例、DA 5例であった。TSSのみを施行した34例中30例で術後寛解した。薬物療法のみが行われたのはSMS単独が1例、DA単独が1例でありSMS単独の1例が寛解した。マクロ腺腫ではTSSを含む集学的治療により52例中44例(85%)が寛解した(図1B)。

腺腫の側方進展はKnosp分類、上方進展は4段階(0: トルコ鞍内にとどまる腫瘍、1: 鞍上槽へ進展する腫瘍、2: 視神経に到達する腫瘍、3: 視神経より上方に進展する腫瘍)で評価を行い、腫瘍の進展度の評価が可能で、かつTSSを含む集学的治療が施行された72例における寛解率を検討した(図2)。術後の75g OGTTでのGH底値が<1ng/mlである症例および術後の追加治療で血中IGF-I値が基準値内に至った症例を寛解として解析したところ側方進展がKnosp 0, I, IIの集学的治療によるIGF-I正常化率は各々100%(19/19例)、91%(31/34例)、92%(12/13例)であったがIII以上の6例におけるIGF-Iの正常化率は4例(67%)であった。

#### D. 考察および結論

外科治療の進歩や新規薬物治療の導入により先端巨大症の治療成績は向上した。しかし、腫瘍の側方進展III以上の海綿静脈洞浸潤の強い症例では集学的治療を行っても寛解

率は67%であり、今後は早期に発見してミクロ腺腫のうちに治療することが望まれるとともに、治療成績向上を目指した治療法の確立が望まれる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 肥塚直美：成長ホルモン分泌異常症 – 先端巨大症と成長ホルモン分泌不全症 – 最新医学 67: 1959-1965, 2012.
- 2) Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi K, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa R: Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. *Endocr J* 59:771-780, 2012.

##### 2. 学会発表

- 1) Fukuda I, Hizuka N, Kurimoto M, Yamakado Yu, Muraoka T, Amano K, Okada Y, Ichihara A: Does nationwide GH assay standardization affect post-surgical remission criteria for acromegaly in Japan? *Endocrine Society, Houston, USA, June 2012.*
- 2) 肥塚直美：先端巨大症の診断と治療 第85回日本内分泌学会学術総会, 名古屋, 4月 2012.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし