

図2

報告のある下記5遺伝子のうちRASSF1A以外はCuong V. Duong, Richard N. Clayton William E. Farrellらの3例を用いた報告では見出されなかったが、研究班の24例を用いた報告では検出でき、GSP変異の有無でメチル化状態に差がないことも判明した。

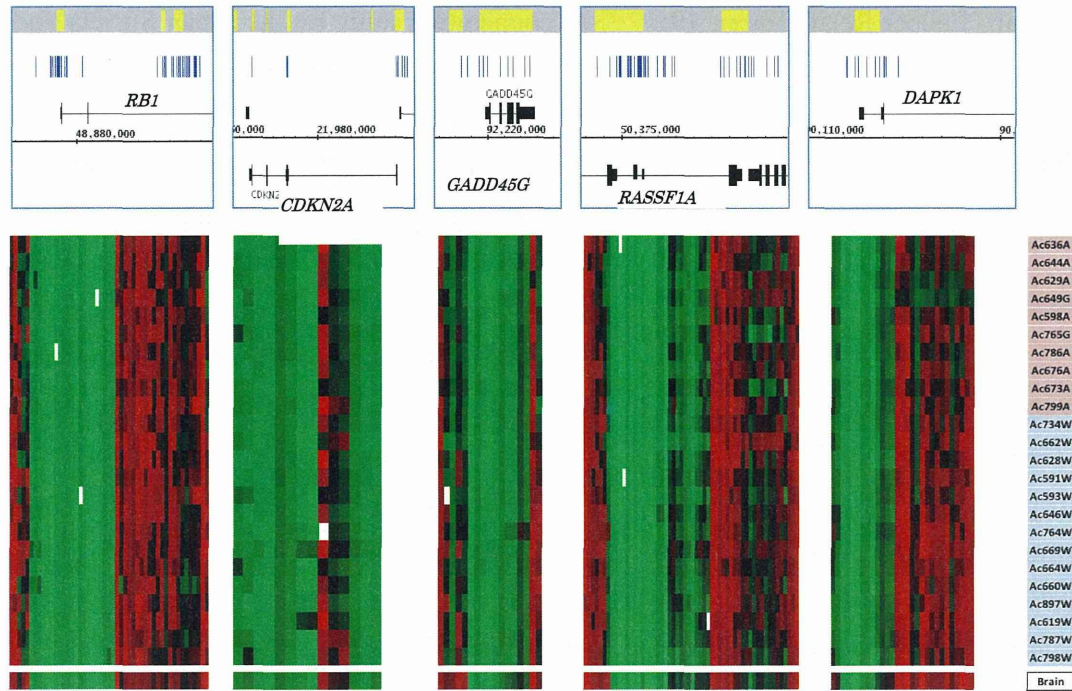
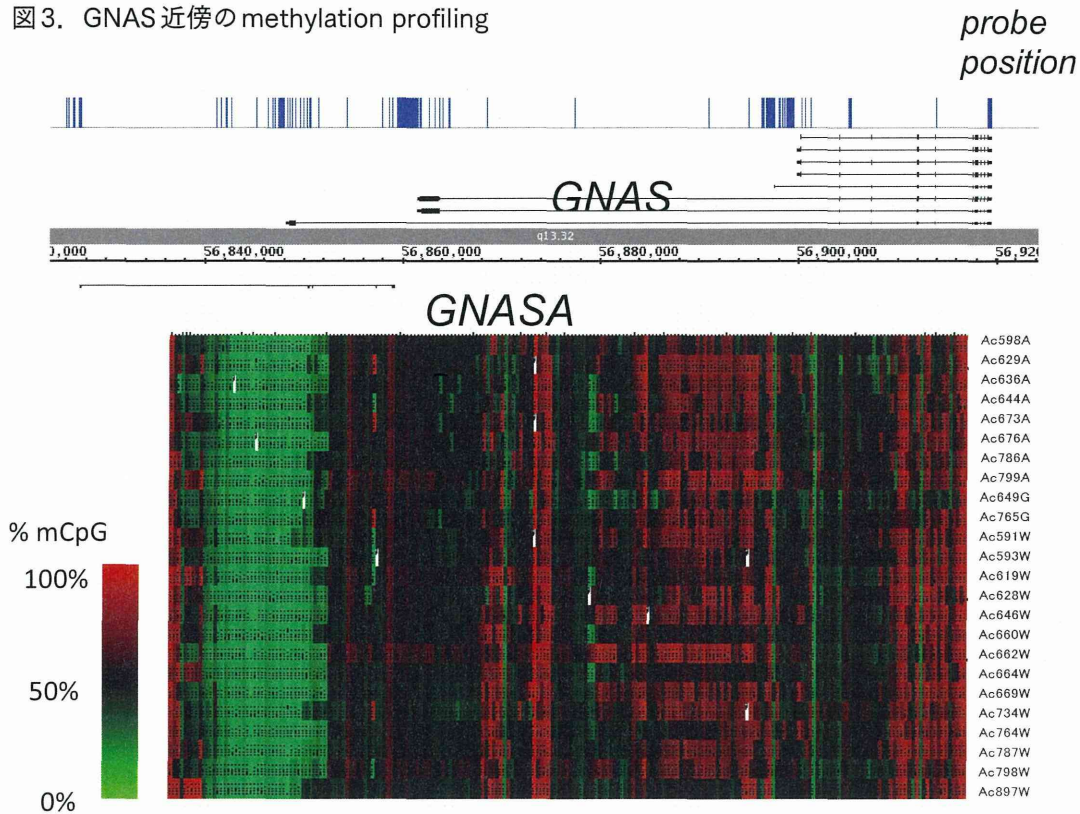


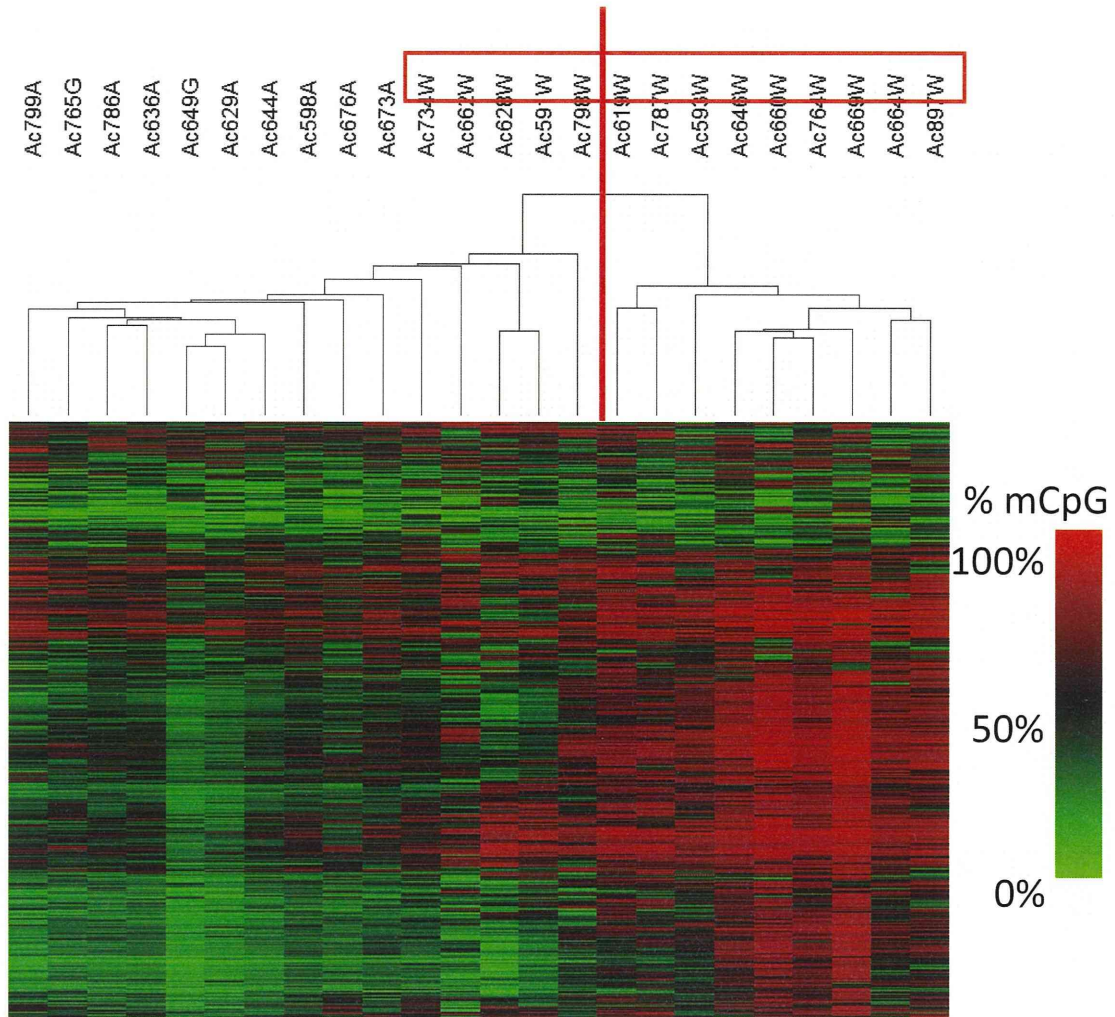
図3. GNAS近傍の methylation profiling



Takano K, Nagae G, Yasufuku-Takano J, Aburatani H, Teramoto A, Arita K,

図4. genome-wide 解析を行ったときの epigenomic profiles の hierarchical clustering 解析結果
腺腫番号の最後にWとついたものが wild type で、ついてないものは *gsp* 変異例。

Hierarchical clustering analysis



Takano K, Nagae G, Yasufuku-Takano J, Aburatani H, Teramoto A, Arita K,

図5. GH産生下垂体腺腫に引き起こされる電気生理現象

(上図) *gsp* 変異のない腺腫の腺腫細胞ではGHRHによって非選択性陽イオン電流が活性化し(A)、膜透過性cAMPアナログで同様の現象が起こる(B)が、*gsp* 変異のある腺腫の腺腫細胞では電流の活性化は起こらず(C)、cAMPでも起こせない。(下図) 一方、PKA阻害薬で処理すると、*gsp* 変異のない腺腫では基底状態の電流の変化はないが(A)、*gsp* 変異のある腺腫では基底状態の電流量が減少し、I-V関係から非選択性陽イオン電流が減少したことがわかる(B)。(文献6から引用)

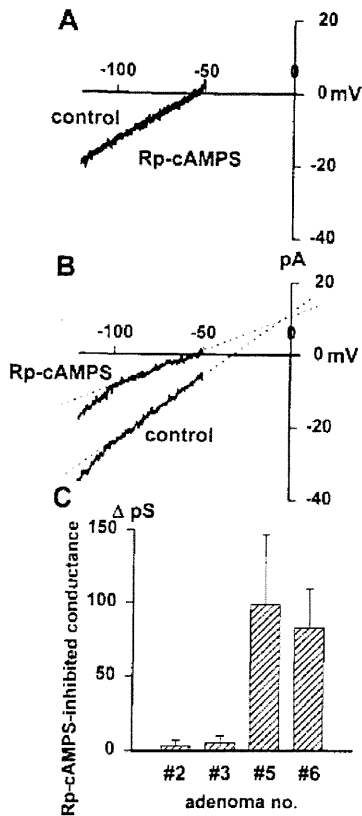
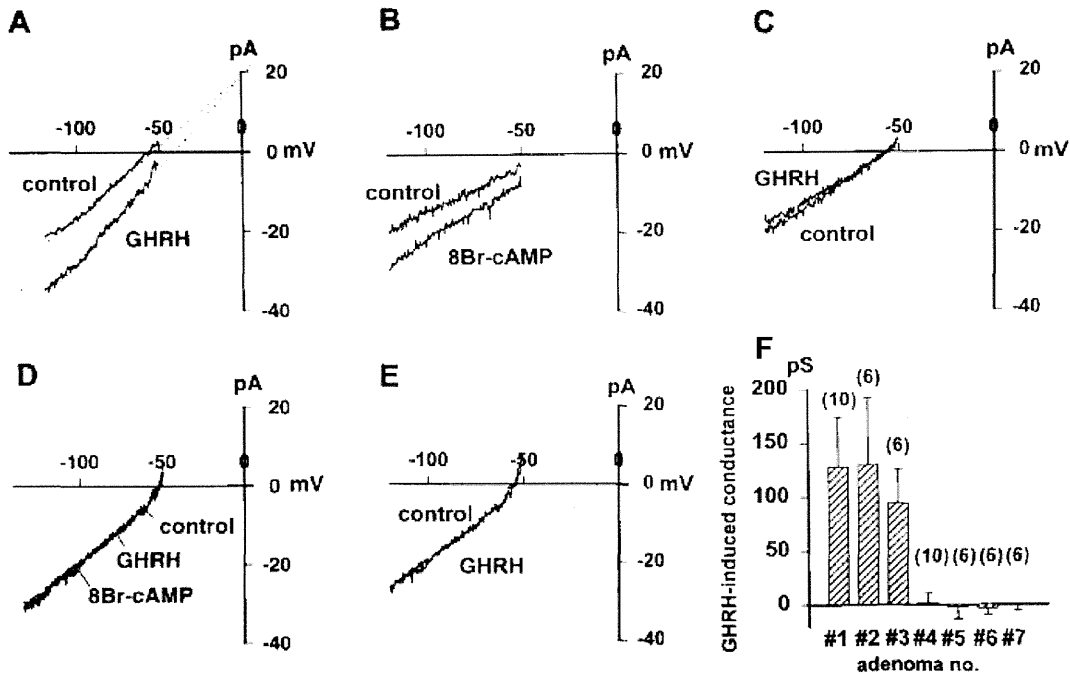


図6. *gsp* 変異の有無とGHRHで起こる電気現象の有無の相関

gsp 変異のないGH産生腺腫の中にGHRHで非選択性陽イオン電流の活性化がみられない(NSCC(-)と表現)例が8例認められた。これらは、非選択性陽イオン電流が基礎状態ですでに活性化していることが示唆され、*gsp* 変異以外の原因でPKAが活性化状態にあることを示唆している。(文献6から引用)

	NSCC(+)	NSCC(-)	未検	合計
<i>gsp</i> (+)	1	16	3	20
<i>gsp</i> (-)	4	8	0	12
合計	5	24		32

Cushing病に対する新規薬物療法の開発

研究分担者	菅原 明	東北大学大学院医学系研究科分子内分泌学分野
	沖 隆	浜松医科大学第二内科
	片上 秀喜	帝京大学ちば総合医療センター内科・臨床研究部
	岩崎 泰正	高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門

研究要旨：我々のグループでは、相互に連携を取りながら、Cushing病に対する新規薬物療法の開発を目指した研究を進めている。本年度の成果を以下に示す。

- 1) レチノイドX受容体(RXR)アゴニストであるHX630が、下垂体ACTH産生AtT-20細胞におけるPOMC遺伝子転写抑制を転写因子Nur77ならびにNurr1の発現抑制を介して招来する事が明らかとなり、HX630が新規Cushing病治療薬たり得る可能性が強く示唆された。
- 2) 転写因子Hif1およびNFATが腫瘍化で果たす役割をAtT-20細胞にて検討したところ、虚血ないし自律興奮に伴いこれら転写因子の活性化・POMC遺伝子発現が誘導される事が明らかとなり、Cushing病に対するHif1阻害剤やNFAT阻害剤(カルシニューリン阻害剤)の有効性が示唆された。
- 3) Cushing病下垂体腺腫におけるD2受容体(D2DR)およびプロホルモン変換酵素2(PC2)発現を免疫染色で検討したところ、Bromocriptine(BC)単回試験におけるACTHの低下率とD2DR発現には明らかな関連性を認めなかった一方で、PC2発現陰性例においてBCの効果を認める傾向が示された。
- 4) 血中大分子ACTH(bACTH)ならびにpro γ 3-MSH(pMSH)に対する特異的な高感度測定法を開発し、Cushing病患者・異所性ACTH産生症候群(EAS)患者の検体を用いた検討を行ったところ、bACTH・pMSHの超高感度測定法がEASの診断に有用であることが明らかとなった。

来年度は、これらの研究成果を基に、Cushing病に対する新規薬物療法の開発を更に進めて行く。

A. はじめに

下垂体ACTH産生腺腫によるCushing病は、未だに診断・治療が困難な例が少なくない。我々のグループでは、相互に連携を取りながら、Cushing病に対する新規診断法・新規薬物療法の開発を目指した研究を進めている。

B. 本年度の成果

I) 新規診断法開発

- 1) Cushing病と異所性ACTH産生症候群を、ACTH EIA-II(big ACTH測定系)ならびに γ 1-MSH RIAまたは γ 3-MSH RIAを用いる事により、簡易に診断出来る方法を確認した(片上)。
- 2) Cushing病ACTH産生下垂体腺腫の53%でD2受容体が発現しており、その発現と

Bromocriptine 投与時の有効性との間に
連性が認められた(沖)。

II) 新規薬物療法開発

- 1) Cushing病にRXRアゴニストHX630が
有効である可能性が、AtT-20細胞のin
vitro・in vivo実験から示唆された(菅原)。
- 2) Cushing病にHif1阻害剤(acrifavine)お
よびNFAT/calcineurin阻害剤(CyA、
FK506)が有効である可能性が、AtT-20細
胞のin vitro実験から示唆された(岩崎)。
- 3) Cushing病患者の多くでBromocriptineお
よびOctreotide投与の有効性が示された
(沖)。

C. 来年度の予定

I) 新規診断法開発

- 1) ヒトACTH ICT-EIAの本格的な開発を行
い、対照者を含む各種のACTH分泌不全
症における血中ACTH濃度を測定・検討
する(片上)。
- 2) Cushing病ACTH産生下垂体腺腫における
ソマトスタチン受容体サブタイプ(1~5
型)ならびにD2DRのタンパク・mRNA発

現と各薬物治療の反応性とを比較検討す
る(沖)。

II) 新規薬物療法開発

- 1) RXRアゴニストHX630のin vivoにおける
効果の更なる検証ならびにPOMC遺伝子
転写抑制作用の解明を進める(菅原)。
- 2) Hif1のPOMC遺伝子転写亢進機構の解明
ならびにHif1阻害剤の作用機序を検討し、
Hif1阻害剤の臨床応用への道を探る(岩
崎)。
- 3) ACTH産生下垂体腺腫におけるAktの活性
化と薬物療法の治療成績に関して検討す
る(沖)。

D. 結論

Cushing病の新規診断法・薬物療法に関し
て、本年度は上記の成果が得られた。来年度
は、これらの研究成果を基に、Cushing病の
新規診断・治療法の早期の確立を目指してい
く。

E. 研究発表

各研究分担者の報告書に記載。

VI. 間脳下垂体機能異常症の 診断と治療の手引き (平成24年度改訂分)

成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き

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

成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き (平成24年度改訂)

(この手引きは18歳以上で用いる)

成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き

I. 主症候および既往歴

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

II. 検査所見

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

III. 参考所見

1. 血清(漿)IGF-I値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である(注6)。

[判定基準]

成人成長ホルモン分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2と3を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. Iの4とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
GHRP-2負荷試験の成績は、重症型の成人GH分泌不全症の判定に用いられる(注7)。

成人成長ホルモン分泌不全症の疑い

1. Iの1項目以上を満たし、かつIIIの1を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症

1. I の1あるいはI の2と3を満たし、かつII の1で2種類以上のGH分泌刺激試験における血清(血漿)GHの頂値がすべて1.8 ng/ml以下(GHRP-2負荷試験では9 ng/ml以下)のもの。
2. I の4とII の2を満たし、II の1で1種類のGH分泌刺激試験における血清(血漿)GHの頂値が1.8 ng/ml以下(GHRP-2負荷試験では9 ng/ml以下)のもの。

中等度成人成長ホルモン分泌不全症

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

注意事項

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

値はまだ定まっていない。

- (附1)下垂体性小人症、下垂体性低身長症またはGH分泌不全性低身長症と診断されてGH投与による治療歴が有るものでも、成人においてGH分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。
- (附2)成人においてGH単独欠損症を診断する場合には、2種類以上のGH分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。
- (附3)18歳未満であっても骨成熟が完了して成人身長に到達している場合に本手引きの診断基準に適合する症例では、本疾患の病態はすでに始まっている可能性が考えられる。

厚生労働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班
平成24年度 総括・分担研究報告書, 2013

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き (平成24年度改訂)

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き

I. 主症候

1. 成長障害があること。
通常は、身体のみならず骨格もとれていて、身長は標準身長(注1)の -2.0 SD以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値(注2)の -1.5 SD以下であること。
2. 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。
3. 頭蓋内器質性疾患(注3)や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき。

II. 検査所見

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, 注6): 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GH濃度の頂値が 6 ng/ml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)GH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GH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7)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GH頂値がすべて3 ng/ml以下(GHRP-2負荷試験では10 ng/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GH頂値が3 ng/ml以下(GHRP-2負荷試験では10 ng/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8)

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) 現在のGH測定キットはリコンビナントGHに準拠した標準品を用いている。キットによりGH値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正したGH値で判定する。

(注7) 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8) 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。

厚生労働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班
 平成24年度 総括・分担研究報告書, 2013

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24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) MRIまたはCTで下垂体腺腫の所見を認める(注4)

III. 副症候および参考所見

- 1) 発汗過多
- 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
- 9) 頭蓋骨および手足の単純X線の異常(注5)

(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、青年では血中GH値が正常域まで抑制されないことがある。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(附表)。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血中IGF-1が高値を示さないことがある。

(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、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。

(附1) ブドウ糖負荷でGHが正常域に抑制されたり、臨床症候が軽微な場合でも、IGF-1が高値の症例は、画像検査を行い総合的に診断する。

[診断の基準]

確実例：Iのいずれか、およびIIをみたすもの

下垂体性巨人症の診断の手引き

I. 主症候

1) 著明な身長増加

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

2) 先端巨大

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

但し、いずれの場合もIV(除外規定)をみたす必要がある

(附表)

血中IGF-I濃度基準範圍

平成24年改訂

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	214	301	405	526	18	188	247	326	431	574
143	210	292	389	501	19	182	238	311	408	539
142	204	280	368	470	20	175	226	293	381	499
139	197	265	345	436	21	168	214	275	355	459
135	188	251	323	405	22	161	204	259	331	425
131	180	237	304	379	23	155	195	247	312	397
128	173	226	287	356	24	151	189	237	297	375
125	167	216	273	337	25	147	183	228	286	358
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	120	157	199	250	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158

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。

① ソマトスタチン誘導体 注射

酢酸オクトレオチド皮下注製剤は、1日当たり100-300 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徐放性製剤(4週間に1回、10-40mg)を臀部筋肉内注射する。この場合、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上で徐放製剤に切り替える。

ランレオチド酢酸塩徐放性製剤は、4週間に1回、60-120mgを臀部深部皮下注射する。

② GH受容体拮抗剤 注射

1日1回ベグビソマント10-30mgを皮下注射する。

③ ドパミン作動薬 経口投与

メシル酸ブロモクリプチンを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。

カベルゴリンも有効であるとの報告がある(但し、保険適応は高プロラクチン血性下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)であり、1回1mgを上限とし週に1回就寝前に経口投与する。先端巨大症で有効であるとする報告では週に2回以上でさらに多い投与量が使用されている)。

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

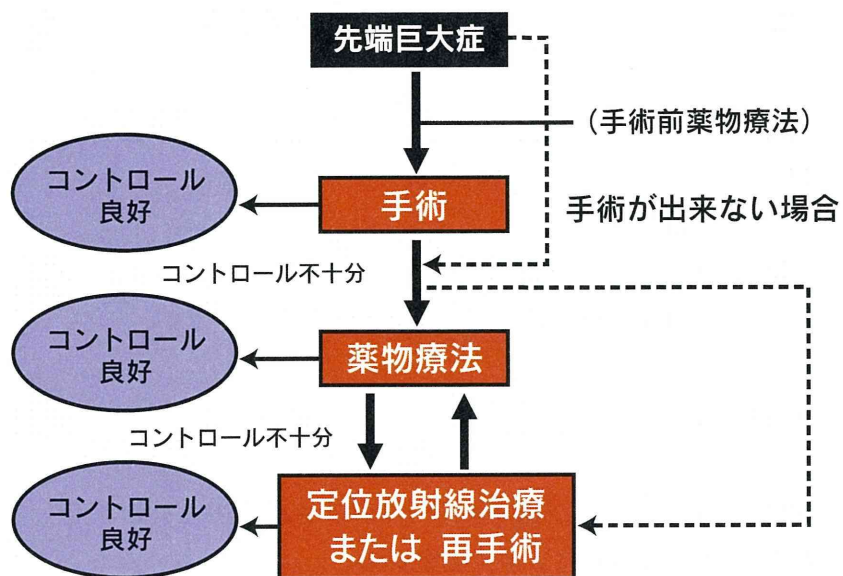
5. 治療指針

1. コントロール良好の場合、現在の治療法を続行、または経過を観察する。
2. コントロール不十分の場合、患者の合併症などを評価して、治療法の変更または追加を

考慮する。

3. コントロール不良の場合、治療法を変更または追加する。

(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。

厚生労働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班
平成24年度総括・分担研究報告書, 2013

VII. 会 議 記 録

厚生労働省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班
平成24年度班会議

プログラム・抄録

日時：平成25年1月11日(金) 10:00～16:00
場所：TKP東京駅八重洲カンファレンスセンター ホール5A
住所：〒104-0031 東京都中央区京橋2-3-19 TKP八重洲ビル5F
TEL：03-6202-6100

交通：JR線「東京駅」八重洲南口より徒歩4分
銀座線「京橋駅」より徒歩2分
浅草線「宝町駅」より徒歩4分
JR京葉線「東京駅」京橋口(1番出口)より徒歩5分

講演時間は各演題10分(うち口演7分、質疑3分)です。

厚生労働省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班
班長 大磯ユタカ