

表1. Y群とO群における術前後の詳細

	Y group	O group	p
Number of cases	24	35	
Preoperative characteristics			
Age (years)	33.0±8.08	60.46±7.43	<0.01
Sex (male/female)	10/14	13/22	ns
Tumir sizes (mm)	23.13±10.13	15.77±6.04	<0.01
Knosp grade(0/1/2/3/4)	3/5/6/5/5	8/12/11/3/1	<0.01
Preoperative GH levels (ng/ml)	33.53±39.67	16.04±14.64	0.02
Preoperative IGF-1 levels (ng/ml)	809.7±325.9	541.5±164.4	<0.01
Preoperative IGF-1SDS	7.79±3.32	6.52±1.77	ns
Follows-up results			
Remission rate (%)	54.2(13/24)	97.1 (34/35)	<0.01
IGF-1 levels (ng/ml)	279.1±111.0	156.4±39.7	<0.01
IGF-1 SDS	1.71±1.73	0.77±1.03	0.01
Mib-1 index (%)	1.78±1.80	1.45±1.58	ns

表2. Non-DPを示した42例での術前後の詳細

	Y group	O group	p
Number of cases	15	27	
Preoperative characteristics			
Age (years)	32.5±8.2	60.9±7.8	<0.01
Sex (male/female)	7/8	9/18	ns
Tumir sizes (mm)	24.0±9.3	15.2±4.4	<0.01
Knosp grade(0/1/2/3/4)	2/3/5/3/2	7/11/7/2/0	ns
Preoperative GH levels (ng/ml)	43.8±46.6	18.6±15.7	0.01
Preoperative IGF-1 levels (ng/ml)	928.2±329.6	544.5±162.2	<0.01
Preoperative IGF-1SDS	8.89±3.28	6.64±1.75	0.01
Follows-up results			
Remission rate (%)	60.0 (9/15)	100 (27/27)	ns
IGF-1 levels (ng/ml)	269.7±118.3	161.6±37.7	<0.01
IGF-1 SDS	1.58±1.76	0.95±0.90	ns
Mib-1 index (%)	1.86±2.00	1.18±1.09	ns

表3. DPを示した15例での術前後の詳細

	Y group	O group	p
Number of cases	8	7	
Preoperative characteristics			
Age (years)	34.63±8.42	59.57±6.29	<0.01
Sex (male/female)	1/7	3/4	ns
Tumor sizes (mm)	22.75±13.44	18.86±10.19	ns
Knosp grade(0/1/2/3/4)	0/2/1/2/3	1/0/4/1/1	ns
Preoperative GH levels (ng/ml)	19.05±12.7	7.98±4.28	0.04
Preoperative IGF-1 levels (ng/ml)	643.5±220.2	565.1±168.4	ns
Preoperative IGF-1SDS	6.3±2.73	6.56±1.55	ns
Follows-up results			
Remission rate (%)	37.5 (3/8)	85.7 (6/7)	ns
IGF-1 levels (ng/ml)	292.6±119.7	143.9±45.1	0.01
IGF-1 SDS	1.93±2.03	0.33±1.18	ns
Mib-1 index (%)	1.60±1.70	2.51±2.67	ns

先端巨大症術後における OGTT での GH 底値 < 0.4 ng/ml を 用いた治療効果判定に関する検討

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

A. 研究目的

先端巨大症では GH の不適切な分泌過剰が継続すると生命予後に影響を与えることが知られている。本症の術後の治癒基準は 2000 年以降、75g ブドウ糖負荷試験 (OGTT) での GH 底値が 1ng/ml 未満かつ血中 IGF-I が正常であることとされていたが、高感度 GH 測定法の普及により、欧米において 2009 年に GH 底値を 0.4ng/ml 未満としたより厳格な基準が提唱されている。今回、本症術後の OGTT での GH 底値が 1ng/ml 未満であった症例における術後の血中 IGF-I の推移を検討し、欧米での新たな治癒基準を取り入れた際の治療成績と現基準による成績とを比較した。

B. 研究方法

先端巨大症術後 1 か月以内 (中央値 13 日、6-28 日) の OGTT で、GH 底値が < 1 ng/ml であった 53 例 (M/F 19/34, 21~72 歳) を対象に、術後 3 か月、12 か月後の IGF-I 値を用いて OGTT の GH 底値 < 1 ng/ml 及び < 0.4 ng/ml を適用した際の術後治療成績を比較した。

C. 研究成果

術後早期 (1 か月以内) に GH 底値 < 1 ng/ml を満たした 53 症例における術後 3 か月後の IGF-I SDS は -2.93~3.81 に分布した (図 1 左)。術後 3 か月の IGF-I が基準値内の症例

は 53 例中 47 例 (89%) であり、この内 28 例 (60%) が GH 底値 < 0.4ng/ml であった (表 1)。IGF-I が高値 (2.41~3.81SD) であった 6 例 (11%) 中 4 例が GH 底値 < 0.4ng/ml 群であった。先端巨大症における術後 OGTT の底値と術後 3 か月後の IGF-I SDS の間には明らかな相関はみられなかった。

12 か月後には IGF-I は 53 例中 50 例 (94%) で基準値内となり、IGF-I SDS は -3.18~3.61 に分布した (図 1 右)。内 30 例 (60%) が GH 底値 < 0.4ng/ml 群であった。12 か月後の IGF-I も 2.1~3.61SD と依然高値であった 3 例 (6%) の内 2 例は GH 底値 < 0.4ng/ml 群 (0.16, 0.19), 1 例は 0.97ng/ml であった。術後 OGTT の底値と術後 12 か月後の IGF-I SDS との間にも明らかな相関はみられなかった。

D. 考察および結論

今回、術後 1 か月以内の早期に測定した GH 底値を欧米における新基準に切り下げると現行の基準と比較し治癒率は低下した。Melmed らは、OGTT は術後 3~6 か月の時点で行うことが望ましいとしている。一方、血中 IGF-I は、術直後は十分には下がりきらず、12 週間目で安定化するが、OGTT の成績は術後 1 週間目から 12 週間目の期間で明らかな変化をきたさなかったとの報告もみられる。現在のところ我が国では術後の OGTT

の施行時期に関する具体的な指針はないが、OGTTの判定時期が治癒率に影響を及ぼす可能性はあると考えられる。実際には術後1か月でのGH底値が0.4~1ng/mlであっても以降のIGF-Iは基準値内で推移し、臨床的に明らかな再燃徴候なく経過観察されている症例が少なからず認められた。一方、少数例でGH底値が<0.4ng/mlであるにもかかわらずIGF-Iが術後12か月を経過しても基準値を上回っていた。これらのGHとIGF-Iの乖離例の治療管理上の位置づけに関して今後の長期成績を蓄積して検討する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuda I, Hizuka N, Muraoka T, Kurimoto M, Yamakado Y, Takano K, Ichihara A: Clinical features and therapeutic outcomes of acromegaly during the recent 10 years in a single institution in Japan. Pituitary 17:90-95, 2014.
- 2) Shimatsu A, Teramoto A, Hizuka N, Kitai

K, Ramis J, Chihara K: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sustained-release lanreotide (lanreotide Autogel) in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism. Endocr J, 60:651-63, 2013.

2. 学会発表

- 1) Fukuda I, Hizuka N, Muraoka, Ichihara A: Glucose and lipid metabolic disorders as complications of acromegaly and their reversibility after transsphenoidal surgery. 95th Endocrine Society, San Francisco, USA, June 2013.
- 2) Muraoka T, Hizuka N, Fukuda I, Yasumoto K, Ishikawa Y, Ichihara A: Changes in estimated glomerular filtration rate (eGFR) after transsphenoidal surgery in patients with acromegaly. 95th Endocrine Society, San Francisco, USA, June 2013.

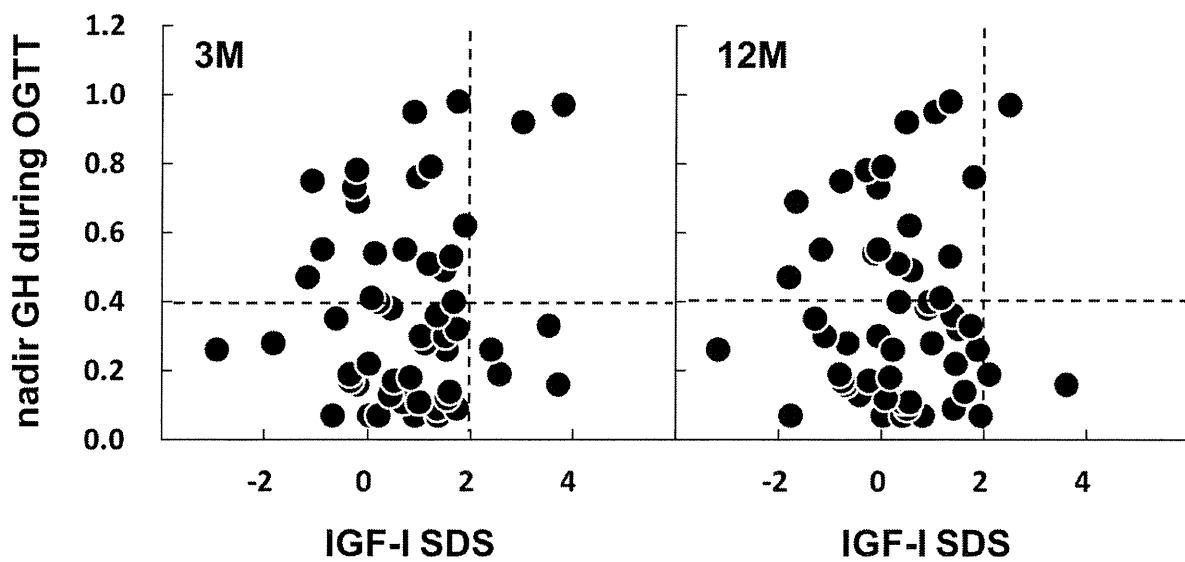
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 術後早期(1か月以内)にOGTTでのGH底値<1 ng/mlを満たした53例における術後3か月と12か月後のIGF-I SDS

IGF-I SD	対象 53 症例	GH 底値 < 0.4 ng/ml	0.4 ≤ GH 底値 < 1.0
術後 3 か月			
正常化 (< 2SD)	47 例 (89%)	28 例	19 例
高値 (≥ 2SD)	6 例 (11%)	4 例	2 例
術後 12 か月			
正常化 (< 2SD)	50 例 (94%)	30 例	20 例
高値 (≥ 2SD)	3 例 (6%)	2 例	1 例

図1. 先端巨大症53例における術後OGTTの底値(術後1か月以内に施行)と術後3か月後(左)と12か月後(右)のIGF-I SDS



先端巨大症術後のQOLと骨関節症に関する検討

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
清水浩一郎 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：先端巨大症の合併症の一つに骨関節症があり、長期的なQOL低下の原因と考えられている。今回、先端巨大症術後患者のQOLと骨関節症の臨床像を検討することを目的として、当科受診歴のある先端巨大症術後症例に、QOLと関節痛に関する質問票を配布し、回答のあった49例(回収率43%)を後方視的に解析した。また、同意が得られた患者では、骨関節X線写真の撮影を行った。対象は平均59歳、術後平均11年であり、身体機能、日常役割機能身体、体の痛み、全体的健康感、の各下位尺度で顕著なQOL低下を認めた。同時に、86%が関節痛を自覚しており、痛みの強さは10段階評価で 4.3 ± 2.9 、最も痛みの多い部位は膝であった。骨関節X線写真では、18例中14例で変形性関節症の所見を認め、最も変形の多い部位は頸椎であった。骨関節症が先端巨大症術後患者のQOLに長期的な影響を与えていることが示唆された。

A. 研究目的

先端巨大症の合併症の一つに骨関節症があり、軟骨肥大による関節裂隙の拡大と骨棘形成をきたすが、進行例では関節裂隙の狭小化と骨硬化像を呈する。この合併症は本疾患の寛解後も治癒しないことが多く、長期的なQOL低下の原因と考えられている。本検討は、本邦における先端巨大症患者の術後のQOLと骨関節症の臨床像を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

①当科受診歴のある先端巨大症(ACRO)の術後症例(80歳未満)113例に、健康関連QOLの包括的尺度であるSF-36(MOS 36-Item Short-Form Health Survey)、成人下垂体機能低下症に特異的なQOL尺度であるJAHQ(Japan Adult Hypopituitarism Questionnaire)、関節痛に関する自家作

成質問票を配布し、回答のあった49例(ACRO術後群)を後方視的に解析した(回収率43%)。関節痛に関する質問表では、首、腰、股、膝、その他の部位、に分けて評価し、数値評価スケールで1/10以上を関節痛ありと判定した。

②非機能性下垂体腺腫(NFA)の術後症例(80歳未満)83例に、同じ質問票を配布し、2例(乳癌、関節リウマチ)を除外した37例(NFA術後群)を対照群とした(回収率45%)。

③文書同意が得られた患者では、骨関節X線写真(頸椎、腰椎、股関節、膝関節)の撮影を行い、Kellgren-Lawrence分類(K-L分類)Garde2以上(明らかな骨棘形成、関節裂隙狭小化)を関節症ありと判定した。本研究は宮崎大学倫理委員会で承諾を得た(医の倫理承認番号1021)。

C. 研究結果

①症例の背景(表1)

年齢は、ACRO術後群(n=49)は33~78歳(平均59.3歳)、NFA術後群(n=37)は41~77歳(平均63.1歳)であった(p=0.16)。術後年数は、ACRO術後群は11.2±7.7年(平均±SD)、NFA術後群は6.7±7.6年であり、ACRO術後群の方が術後長期間経過していた(p<0.01)。ACRO術後群の術前IGF-1 SDS(n=30)は8.5±2.1、術後IGF-1 SDS(n=25)は-0.5±1.8であり、比較的コントロール良好な患者達であった。ACRO術後群のうち、当科通院中の25例において、術後の追加治療としてγ-ナイフを3例(12%)、ドパミン作動薬を4例(16%)、ソマトスタチンアナログを3例(12%)、GH受容体拮抗薬を1例(4%)に使用しており、補充療法は、ACTH系で4例(16%)、TSH系で4例(16%)、GH系で1例(4%)、LH/FSH系で2例(8%)に行われていた。NFA術後群のうち、当科通院中の34例において、補充療法は、ACTH系で18例(53%)、TSH系で12例(35%)、GH系で0例(0%)、LH/FSH系で2例(6%)に行われており、ACTH系の補充療法はNFA術後群で有意に多かった(p<0.01)。

②SF-36(図1、図2)

ACRO術後群で、国民標準値と比較して、身体機能(-11.7)、日常役割機能身体(-7.2)、体の痛み(-4.5)、全体的健康感(-4.4)、の各下位尺度で顕著なQOL低下を認めた。いずれも2群間で有意差を認めなかったが、ACRO術後群で悪い傾向にあった。一方、活力(-0.8)、心の健康(0.1)、はほぼ標準値であった。

③JAHQ(図3、図4、図5)

13の下位領域では、2群間で有意差を認めなかった。77の質問項目のうち、皮膚のは

り、はACRO術後群で有意に良好であった(p=0.03)。関節症関連の質問項目(関節痛、長距離歩行、階段上り)は、2群間で有意差を認めなかったが、ACRO術後群で悪い傾向にあった。一方、外見は2群間でほとんど差を認めなかった(p=0.87)。

④関節痛に関する質問票(図6)

ACRO術後群で、関節痛の頻度は86%であり、痛みの強さは10段階評価で4.3±2.9、最も痛みの多い部位は膝(71%)であった。いずれも2群間で有意差を認めなかったが、ACRO術後群で悪い傾向にあった。

⑤骨関節X線写真(表2)

ACRO術後群のうち、同意の得られた18例(平均52.6歳)で撮影を行った。14例(78%)でいずれかの関節に変形性関節症の画像所見を認め、最も変形の多い部位は頸椎(72%)であった。

D. 考察

ACRO術後群において、関節痛の強さと、SF-36の全ての下位尺度の間に有意な相関を認め、特に、体の痛み(r=-0.67)、全体的健康感(r=-0.56)、で強い負の相関を認めたことから、骨関節症が先端巨大症術後患者のQOLに長期的な影響を与えていることが示唆された。一方、関節痛の強さと、年齢、手術時年齢、術後年数、術前IGF-1 SDS、術後IGF-1 SDS、の間に有意な相関を認めず、関節症の予後規定因子は不明であった。

骨関節X線写真では、NFA術後群で撮影ができておらず、ACRO術後群との比較検討はできなかったが、本邦における大規模コホート(ROADプロジェクト)で、変形性膝関節症(K-L分類Garde2以上)の有病率は、50~59歳の男性で24%、女性で30%と報告されており、本研究のACRO術後群(平均

52.6歳)では53%であったことから、比較的変形が多いことが推測される。

オランダでの研究(M.J.E. Wassenaar et al: Growth Hormone & IGF Research, 2010)で、先端巨大症長期寛解後(平均15年)の患者58例(平均年齢60歳)において、関節症状を94%、頸椎症の画像所見(K-L分類Garde2以上)を91%の患者で認め、関節症状と各種QOLスコアの間に相関を認めたことが報告されており、本研究結果と一致する。

本研究は、アンケート形式に基づく後方視的研究であること、下垂体前葉機能の詳細な評価ができていないこと、既往歴、服薬歴は当院の電子カルテ上でしか確認できていないことから、標本抽出バイアスの可能性を否定できない。例えば、アンケートに同意する患者は当大学病院通院中であることが多く、特にNFA術後群では補充療法を受けている患者が多くなることや、他の骨関節疾患の可能性を否定できないことが挙げられる。今後、追跡調査を行うことで、これらの点を克服していきたい。

E. 結論

先端巨大症術後患者では、SF-36の結果から、健常者と比較してQOLが低下しているのみならず、関節痛に関する質問票および骨関節X線写真の所見から、変形性関節症を高率に合併していることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山口秀樹, 鮫島 浩, 中里雅光: 下垂体炎, 尿崩症. 産科と婦人科 80巻増刊号 ホ

ルモン療法実践マニュアル, 診断と治療社, 99-103(2013)

2. 学会発表

- 1) 盛永裕太, 山口秀樹, 坪内千佳子, 柴田博絵, 清水浩一郎, 土持若葉, 米川忠人, 中里雅光: 心タンポナーデを合併したACTH単独欠損症の一例. 第22回臨床内分泌代謝Update, 2013. 1.18, 大宮.
- 2) 米川忠人, 山口秀樹, 片上秀喜, 中里雅光: 中枢神経系胚細胞腫瘍(CNSGCT)における予後良好群と中間群の初期治療後の長期経過についての報告. 第23回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2013. 3.15, 鹿児島.
- 3) 米川忠人, 山口秀樹, 土持若葉, 片上秀喜, 山田正三, 中里雅光: 診断が容易でない下垂体部の真菌感染症の2例. 第86回日本内分泌学会総会, 2013. 4.25, 仙台.
- 4) 坪内千佳子, 米川忠人, 柴田博絵, 清水浩一郎, 山口秀樹, 中里雅光: ACTHのスパイク状分泌を認めたクッシング病の1例. 第302回日本内科学会九州地方会, 2013.8.24, 別府.
- 5) 米川忠人, 盛永裕太, 清水浩一郎, 柴田博絵, 山口秀樹, 中里雅光: 経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術後に細菌性心内膜炎を併発した先端巨大症の一例. 第13回日本内分泌学会九州地方会, 2013.8.24, 沖縄.
- 6) 清水浩一郎, 山口秀樹, 海老原枝美, 坪内千佳子, 柴田博絵, 盛永裕太, 山下英一郎, 土持若葉, 上野浩晶, 米川忠人, 中里雅光: 間脳下垂体機能障害による急性副腎不全でのQT時間の検討. 第13回日本内分泌学会九州地方会, 2013.8.24, 沖縄.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 症例の背景

	ACRO術後群 (n=49)	NFA術後群 (n=37)	P値
性別 (n (%))			0.18
男	18 (37%)	19 (51%)	
女	31 (63%)	18 (49%)	
年齢 (歳)	59.3±11.7	63.1±9.6	0.16
術後年数 (年)	11.2±7.7	6.7±7.6	<0.01
術後治療 (n (%)) ※1			
放射線治療	3 (12%)	NA	
ドパミン作動薬	4 (16%)	NA	
ソマトスタチンアナログ	3 (12%)	NA	
術前GH (ng/ml (range)) ※2	40.38 (1.58-263)	NA	
術前IGF-1 SDS ※2	8.5±2.1	NA	
術後GH (ng/ml (range)) ※1	1.24 (0.01-18.71)	NA	
術後IGF-1 SDS ※1	-0.5±1.8	NA	
ホルモン補充療法 (n (%))			
ACTH	4 (16%) ※1	18 (53%) ※3	<0.01
TSH	4 (16%) ※1	12 (35%) ※3	0.10
LH/FSH	2 (8%) ※1	2 (6%) ※3	0.75
GH	1 (4%) ※1	0 (0%) ※3	0.24

※1 当科通院中の25例で評価

※2 データがあった30例で評価

※3 当科通院中の34例で評価

表2. 骨関節X線写真

	本検討 ACRO術後群 (n=18)	オランダ人 ※1 ACRO術後群 (n=89)	オランダ人 ※1 コントロール群 (n=4842)
性別 (n (%))			
男	6 (33%)	46 (52%)	
女	12 (67%)	43 (48%)	
年齢 (歳)	52.6±11.4	58.3	
変形性関節症 (n (%))			
頸椎	13 (72%)	82 (92%)	1921 (40%)
腰椎	11 (65%)	78 (88%)	1600 (33%)
股関節	7 (39%)		
膝関節	9 (53%)		
全関節	14 (78%)		

※1 M J E Wassenaar et al: European Journal of Endocrinology, 2009



図1. SF-36 サマリースコア

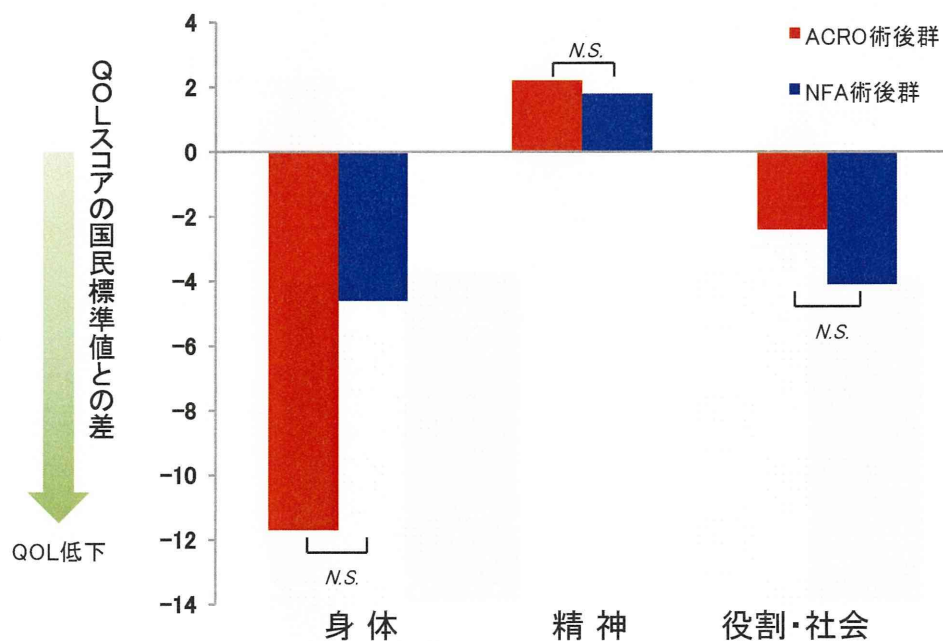


図2. SF-36 下位尺度

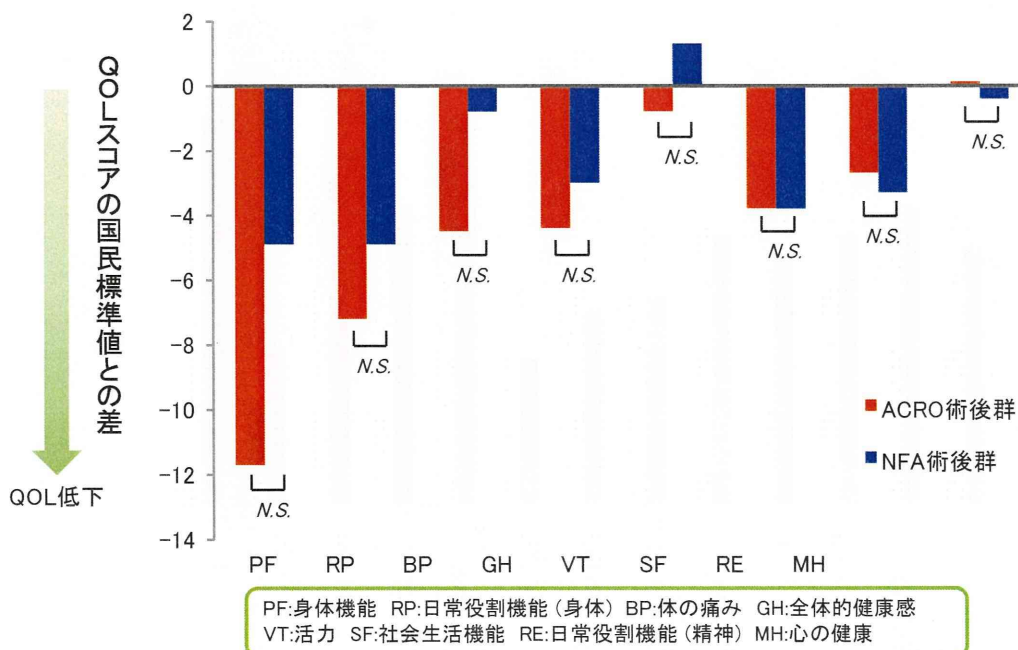


図3. JAHQ 2領域

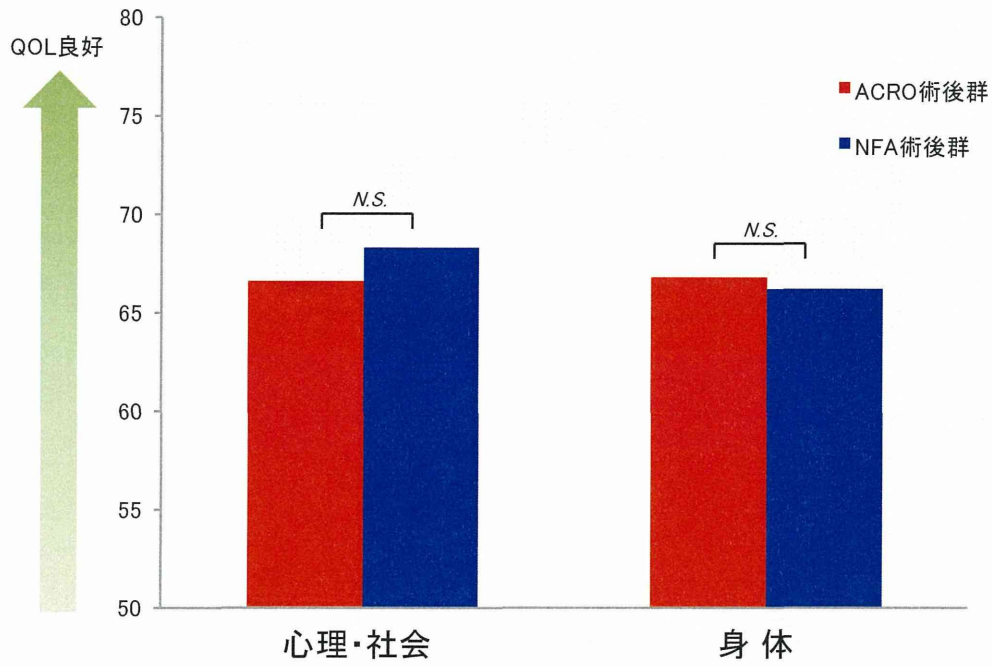


図4. JAHQ 下位領域

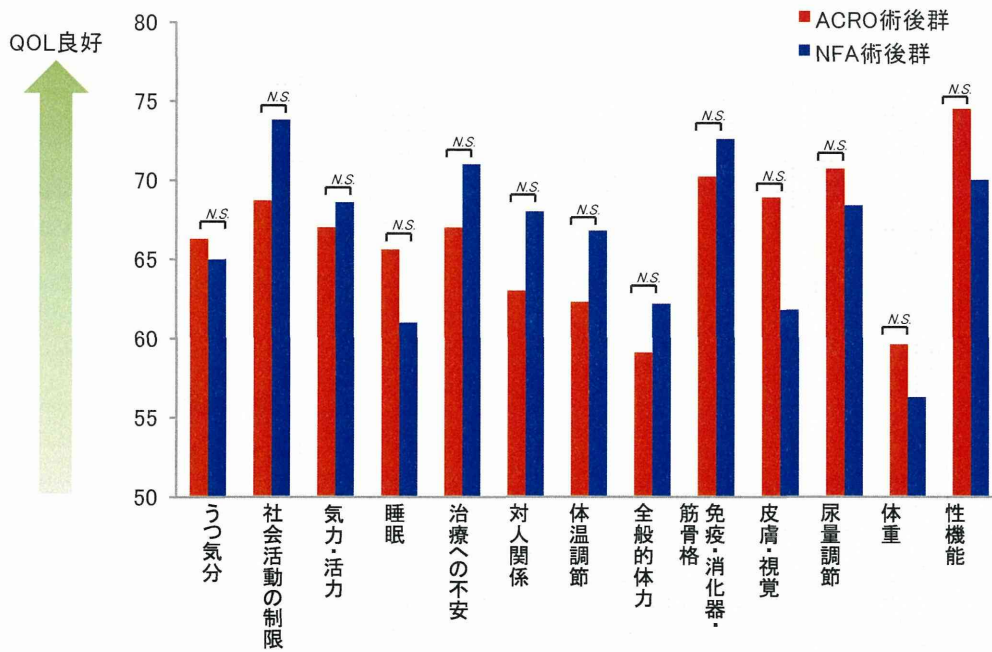


図5. JAHQ 各質問項目

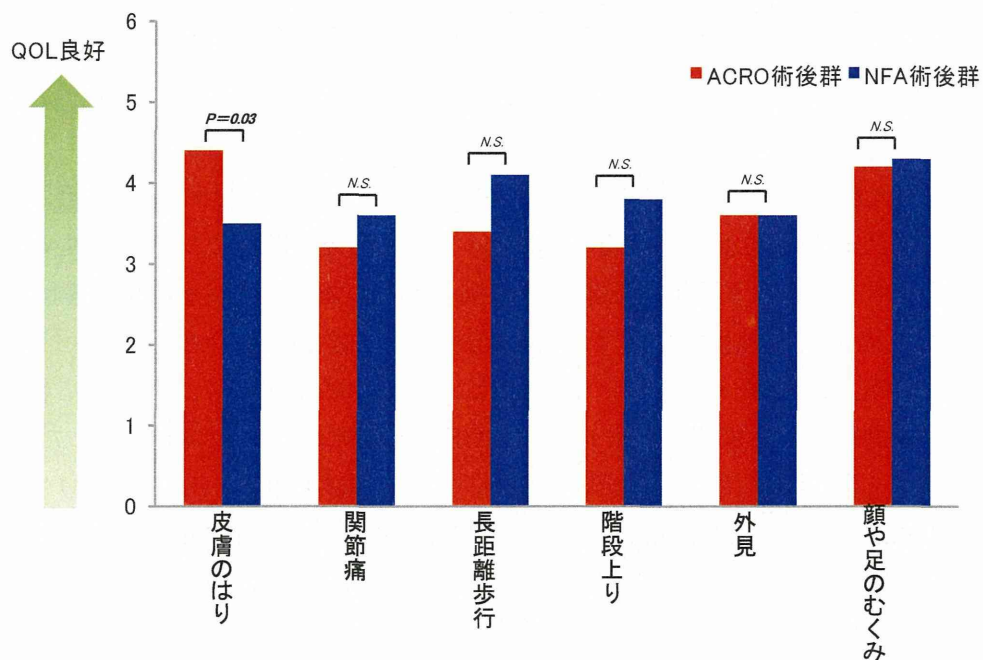
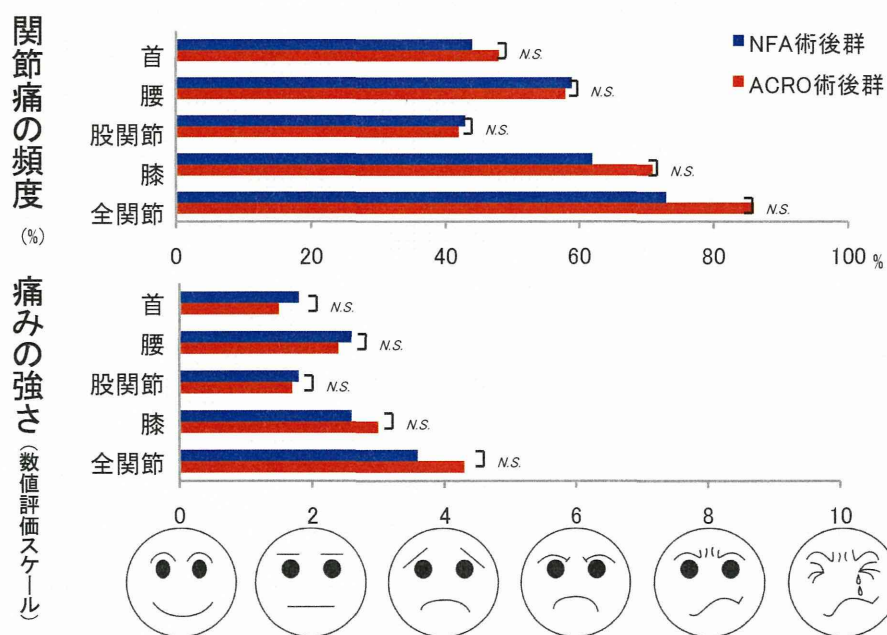


図6. 関節痛



成人下垂体機能低下症 QOL 尺度を用いた 本邦先端巨大症の QOL 評価に関する研究

研究分担者 大月 道夫 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科

研究要旨：先端巨大症患者は、Quality of Life (QOL) 低下が報告されている。今回我々は成人下垂体機能低下症 QOL 尺度 (77 項目) を用いて先端巨大症患者における QOL の評価を行った。まず非機能性下垂体疾患患者 37 症例と新規の先端巨大症患者 38 症例の QOL を比較したところ、先端巨大症患者では非機能性下垂体疾患患者と比し 11 項目 (14%) において QOL 低下を認めた。次に先端巨大症患者 28 名において、治療前と治療 1 年後に QOL を評価し、治療前と治療 1 年後の IGF-1 と QOL 変化の相関を検討した。その結果、治療前と治療 1 年後の検討では、7 項目 (9%) で QOL 改善、5 項目 (6%) で QOL 低下を認めた。IGF-1 と QOL 変化において有意な正相関を 6 項目に認めた (8%)。Q6 の「外見が気になる」は有意な項目にならなかった。以上より本邦先端巨大症患者では、欧米とは異なり顔貌変化等の QOL への影響が少ないことが判明した。

A. 研究目的

先端巨大症患者は Quality of Life (QOL) が障害されている。欧米では先端巨大症の QOL 尺度として Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL、22 項目) が使用されている (Webb SM et al. 2002) が、本邦では使用されていない。今回我々は成人下垂体機能低下症 QOL 尺度 (AHQ) (77 項目) (Ishii H et al. 2012) を用いて先端巨大症における QOL 評価を行い、本邦先端巨大症における QOL の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

《検討 1》

新規の先端巨大症患者 38 症例と下垂体前葉機能検査にて下垂体機能低下を認めなかった非機能性下垂体疾患患者 37 症例を対象とし QOL を比較した。

《検討 2》

先端巨大症患者 28 症例において治療前

と治療 (手術または手術 + 薬物療法) 1 年後に QOL を評価。また治療前と治療 1 年後の IGF-1SD 変化と QOL 変化の相関を検討した。

本研究は、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た上で (倫理委員会番号 08116、UMIN 試験 ID UMIN000004665)、ヘルシンキ宣言の精神に則り十分な配慮のもとに実施した。

C. 研究成果

《検討 1》

対象とした先端巨大症患者 38 症例と非機能性下垂体疾患患者 37 症例の患者背景は、それぞれ下記の通りである。先端巨大症は、男性 18 例、女性 20 例、平均年齢 51.8 ± 12.0 歳、最大腫瘍径 15.2 ± 7.8 mm、視交叉圧迫例 21.1 % (8 例)、Knosp 分類 (0/1/2/3/4/5) 11/17/5/3/2 であり、非機能性下垂体疾患は、非機能性下垂体腺腫 30 例、ラトケのう胞 7 例、男性 13 例、女性 24 例、平均年齢 47.1 ± 16.4 歳、最大腫瘍径 18.9 ± 10.0 mm、視交叉

圧迫例56.8%(21例)、Knosp分類(0/1/2/3/4/5)12/15/7/1/2であった。非機能性下垂体疾患症例において有意に腫瘍最大径が大きく($P < 0.01$)、視交叉圧迫例が有意に多かった($P < 0.05$)。その他の背景に有意差は認めなかった。AHQに関しては心理・社会関連領域の将来・治療への不安($P < 0.01$)、身体症状関連領域の全般($P < 0.05$)が先端巨大症群において非機能性下垂体疾患群と比較して有意に低下していた(表1)。個々の質問項目では表1に示すように先端巨大症群において10項目が非機能性下垂体疾患群と比較して有意に低下していた。しかし質問項目6「外見が気になる」は先端巨大症群と非機能性下垂体疾患群と比較して有意な変化を認めなかった。

《検討2》

対象とした先端巨大症患者28症例の治療前患者背景は、男性13例、女性15例、平均年齢 53.1 ± 10.5 歳、GH 10.7 ± 9.8 ng/ml、IGF-1 826 ± 388.3 ng/ml、IGF-1 SD 8.6 ± 3.2 であった。治療12ヵ月後の段階で手術療法のみ20例、手術+オクトレオチド治療が7例、手術+カベルゴリン治療が1例であり、GH 2.1 ± 5.0 ng/ml ($P < 0.01$)、IGF-1 249.5 ± 98.5 ng/ml ($P < 0.01$)、IGF-1 SD 2.2 ± 1.66 ($P < 0.01$)といずれも治療前と比較して有意に低下していた。コントロール状態としては不十分10例、寛解18例であり、不良例はなかった。治療前後でのAHQの評価では、有意なQOLの改善項目は8項目、有意に悪化を認めた項目は5項目であった。質問項目6「外見が気になる」は治療前後において有意な変化を認めなかった(表2)。IGF-I SDとAHQの治療前後での変化との関係では、6項目において有意な正相関を認めた。質問項目6「外見が気になる」はIGF-I SDの治療前後での変化と有意な相関を認めなかった(表3)。

D. 考察

先端巨大症患者はQOLが障害されている。本邦先端巨大症患者において約半数が手術後の頭髪の減少を自覚していることが報告された(Yamada S et al. 2012)。また我々は健康関連QOLとしてSF-36を用いてソマトスタチンアナログ治療がQOL改善に寄与することを報告している(大月ら。2012)。SF-36は包括的QOL尺度であり、健康関連QOLとして疾患特異的QOL尺度による評価も重要である。現在先端巨大症の疾患特異的QOL尺度としてACROQOLが欧米にて開発され、使用されている(Webb SM et al. 2002)。しかし上記の頭髪に関する質問項目はACROQOLには存在しない。このように健康関連QOL尺度は、文化、宗教、地域性に影響されるためこのACROQOLを直接日本人に当てはめることは困難である。本邦では下垂体機能低下症患者に対して成人下垂体機能低下症QOL尺度(AHQ、77項目)(Ishii H et al. 2012)が開発されている。AHQの質問項目は、本邦における下垂体機能低下症患者より抽出されたものではあるが、ACROQOLと比較して本邦における文化、宗教等を反映していると考えられる。実際の検討において先端巨大症患者では非機能性下垂体疾患患者と比較して10項目(13%)においてQOLが低下していることが明らかとなった。また治療前と治療1年後でのQOL評価ではGH、IGF-1、IGF-1 SDの有意な低下、不十分10例、寛解18例(不良例なし)のコントロール状態ではあったが、8項目(10%)でQOL改善、5項目(6%)でQOL悪化を認めた。特記すべきことはいずれの検討においても質問項目6「外見が気になる」が有意な項目とはならなかったこととQOLの悪化項目があることである。欧米にて使用されているACROQOL

は22項目からなる質問票でありそのうち約1/3にあたる7項目が外見に関する項目であり、以上よりACROQOLをそのまま本邦において使用することは、先端巨大症患者のQOLを正確に反映しないと考えられる。

E. 結論

本邦先端巨大症患者では欧米とは異なり顔貌変化等のQOLへの影響が少ないことが判明した。今後本邦先端巨大症患者のQOL評価のために本邦独自の先端巨大症QOL尺度の開発が必要である。

F. 研究成果発表

1. 論文発表

- 1) Tamada D, Onodera T, Kitamura T, Yamamoto Y, Hayashi Y, Murata Y, Otsuki M, Shimomura I: Hyperthyroidism due to thyroid stimulating hormone secretion after surgery for Cushing's syndrome: A novel cause of the syndrome of inappropriate secretion of thyroid stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul;98(7): 2656-62.
- 2) Tamada D, Otsuki M, Kashine S, Hirata A, Onodera T, Kitamura T, Shimomura I: Obstructive sleep apnea syndrome causes a pseudo-Cushing's state in Japanese obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2013 Dec; 60(12): 1289-1294.
- 3) Tamada D, Kitamura T, Onodera T, Tabuchi Y, Fukuhara A, Oshino S, Saitoh Y, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I: Rapid decline in bone turnover markers but not bone mineral density in acromegalic patients after transsphenoidal surgery. *Endocr J.* 2013 Dec 4. [Epub ahead of print]

- 4) Fujita Y, Kitamura T, Otsuki M, Tamada D, Tabuchi Y, Kozawa J, Yasuda T, Okita K, Imagawa A, Kaneto H, Funahashi T, Shimomura I: Exenatide alters absorption of hydrocortisone in a diabetic patient with panhypopituitarism: Iatrogenic adrenal insufficiency. *Diabetes Care.* 2013; 36(1): e8.2.

2. 学会発表

- 1) 大月道夫, 齋藤洋一, 笠山宗正, 有田憲生, 岡本新悟, 佐藤文三 関西間脳下垂体疾患研究会: オクトレオチドLAR治療が先端巨大症患者のQOL・臨床症状に与える影響についての検討. (シンポジウム) 機能性下垂体腫瘍の薬物療法. 第22回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京, 2012 (日本内分泌学会雑誌, Vol.88 Suppl.2012:37-38)
- 2) 大月道夫, 北村哲宏, 齋藤洋一, 下村伊一郎: Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaireを用いた成人成長ホルモン分泌不全症のQOL評価. 第84回日本内分泌学会学術総会, 神戸, 2011 (日本内分泌学会雑誌, Vol.87 No.1 2011:284)
- 3) 大月道夫, 北村哲弘, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 先端巨大症患者における治療前後での血中炎症マーカーの変化とその臨床意義. 第85回日本内分泌学会学術総会, 名古屋, 2012 (日本内分泌学会雑誌, Vol.88 No.1 2012:256)
- 4) 大月道夫, 藤田有可里, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小澤純二, 安田哲行, 沖田考平, 今川彰久, 金藤秀明, 船橋徹, 下村伊一郎: GLP-1製剤による薬物吸収遅延により副腎不全を呈した下垂体機能低下症の1例. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 2013 (糖尿病, Vol.56 Supplement 1 2013:S-226)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記すべきことなし

表1. 先端巨大症群と非機能性下垂体疾患群のQOLの比較

大項目	下位領域	先端巨大症群 平均スコア	非機能性 下垂体疾患群 平均スコア	P値
心理・社会関連領域	将来・治療への不安	51.2	66.9	< 0.01
身体症状関連領域	全般	52.3	65.6	< 0.05

質問番号	質問内容	先端巨大症群 平均スコア	NFPD群 平均スコア	P値
31	経済的なことが不安である	2.3	3.4	< 0.01
32	治療をつづけることに不安がある	2.9	4.3	< 0.01
34	治療をつづけることが面倒である	3.8	4.7	< 0.05
43	異性への関心がない	4.4	5.0	< 0.05
47	脇毛や陰毛がうすい	5.0	5.6	< 0.05
53	関節がいたい	3.0	4.0	< 0.05
59	大きな声のでない	4.0	4.9	< 0.01
63	長い距離が歩けない	3.5	4.5	< 0.05
64	階段の上り下りがつらい	2.9	4.1	< 0.05
69	食欲がありすぎる	3.0	4.3	< 0.01
6	外見が気になる	2.8	3.43	0.08

表2. 先端巨大症における治療前後でのQOLの変化

QOL改善		QOL悪化	
質問番号	質問内容	質問番号	質問内容
24	熟睡出来ない	21	やる気がでない
32	治療をつづける事に不安がある	37	冷え性である
31	経済的なことが不安である	40	寒さに弱い
50	肩がこる	48	体毛がうすい
51	手や足がむくむ	49	頭髪がうすい
53	関節が痛い		
59	大きい声のでない		
68	のどが渇く		

6 外見が気になる P=0.17

表3. 先端巨大症治療におけるIGF-1 SDの変化とQOLの変化の相関

質問番号	質問内容	相関係数	P値
43	異性への関心がない	0.445	< 0.05
23	寝つきがわるい	0.426	< 0.05
59	大きい声のでない	0.415	< 0.05
51	手や足がむくむ	0.407	< 0.05
22	気分が変わりやすい	0.403	< 0.05
42	性的欲求がない	0.388	< 0.05
6	外見が気になる	0.302	0.125

器質性成長ホルモン分泌不全症(OGHD)に対する 成長ホルモン適応基準の検討

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：成長ホルモン分泌不全性低身長症の診療ガイドラインでは、器質性疾患の場合は、身長が $-2SD$ を下回らなくても年間成長率が2年以上にわたり $-1.5SD$ 以下であれば成長ホルモン治療適応となる。しかしこの条件では、治療開始時の身長が元の身長 SD よりもかなり低くなり、より大きな身長の損失から治療を始めることになる。現在のガイドラインの妥当性を検証するため、この損失がどの程度のものか検討した。対象は、成長科学協会に登録されGH治療の行われたOGHDで、治療前2年間の成長率データが得られる555名を対象とした。治療前2年間の身長増加量は $6.05 \pm 2.51\text{cm}$ (治療開始前2年前 $3.13 \pm 1.68\text{cm}$ 、1年前 $2.88 \pm 1.34\text{cm}$)、成長率 SDS は2年前 $-3.74 \pm 1.97SD$ 、1年前 $-4.03 \pm 1.85SD$ であり、治療開始時の身長は $-2.61 \pm 0.93SD$ であった。57%が2年前より1年前の方がさらに成長率が低下していた。治療開始までの身長 SD の損失は平均2SDであり、現在のガイドラインの条件により治療開始が遅れる可能性が示唆された。

A. 研究目的

現在、成長ホルモン治療開始の要件として、成長ホルモン分泌不全があることに加え、現在の身長 $-2.0SD$ 以下、2年以上成長率 $-1.5SD$ 以下が持続する、という診断の手引きが前提とされている。

CCS(小児がん経験者)の中でも脳腫瘍)や、その他の脳内器質性疾患では、腫瘍の治療開始以前から成長率が低下している例が多く認められ、さらに原疾患の治療終了後に極端に成長率が低下する例が少なくない。2年以上にわたり成長率が $-1.5SD$ 以下であると、身長 SD は約2SD以上低下し、治療開始前も含めると3SD以上低下する症例もある。また、成長率低下が $-1.5SD$ 以上に満たない低下率の場合は、身長が $-2SD$ (小児慢性特定疾患では $-2.5SD$)を下回るまで治療を待たなければならない。

そこで、器質性疾患による成長ホルモン分泌不全症(OGHD)における治療開始時の身長欠損量と成長の改善(成人身長の改善)の関連について検討することを目的とし、今回は現在の診療の手引きの妥当性を検討した。

B. 研究方法

対象は、日本成長科学協会に登録されGH治療の行われたOGHDで、治療前2年間の成長率データが得られる555名。

対象において、以下を調査し、現在の

- ①成長ホルモン開始時の身長 SD と治療開始前2年間の成長率から身長 SD の低下量
- ②治療開始2年前の身長 SD に回復した症例数(割合)
- ③成人身長 SD と治療開始2年前の身長 SD の比較

上記を疾患種類別・二次性徴の有無、治療

によりさらに分類して検討した。

C. 研究結果

治療前2年間の身長増加量は $6.05 \pm 2.51\text{cm}$ (治療開始前2年前 $3.13 \pm 1.68\text{cm}$ 、1年前 $2.88 \pm 1.34\text{cm}$)、成長率SDSは2年前 $-3.74 \pm 1.97\text{SD}$ 、1年前 $-4.03 \pm 1.85\text{SD}$ であり、治療開始時の身長は $-2.61 \pm 0.93\text{SD}$ であった。57%が2年前より1年前の方がさらに成長率が低下していた。治療開始までの身長SDの損失は平均2SDであった

OGHDでGH治療適応となった患者555名の解析にて、過去2年間の成長率が -1.5SD 以上のものは、治療開始2年前36.9%、1年前17.8%あった。2年間に成長率は57%の症例で前年よりさらに低下していた。

D. 考察

2年間の成長総量は平均6cmで、標準的な成長量から概算すると、6cm以上の損失があると予測される。現在のガイドラインの条件により治療開始が遅れる可能性が示された。

“2年間以上成長率 -1.5SD 以下が持続”の基準は、2点に分けて再検討が必要と考える。

一つは2年以上、という部分であるが、これについては、今回半数以上の症例で2年目にさらに成長率が低下していたことから、少なくとも明らかな重症GHDにおいては、2年間の観察期間は短縮すべきであると考えられる。腫瘍の再発についても、再発例の70%は初発児の治療終了後1年以内に再発していることから、2年間とする必要は無いと思われる。

2点目の -1.5SD 以上、という値については、設定した根拠が正常時の成長に基づいており、設定の基準が明確ではない。

今後、よりエビデンスに基づいた妥当なが

イドラインを提唱するために、身長SDの回復に要した時間の評価とともに、コントロールとして成長ホルモン治療の対象とならなかった症例での成長率調査を行い、比較検討する必要があると思われる。

E. 結論

治療開始までの身長SDの損失は平均2SDであり、現在のガイドラインの条件により治療開始が遅れる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 1) 小児がん経験者(CCS)のための内分泌フォローアップガイド ver1.1 小児内分泌学会CCS委員会 <http://jspe.umin.jp/>
- 2) Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Dec 7. doi: 10.1111/cen.12379. [Epub ahead of print]
- 3) Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiro E, Yasoda A, Yorifuji T, Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H, Morishita S, Tsuji S, Kitanaka S. A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2. *J Bone Miner Res*. 2013 Aug 31. doi: 10.1002/jbmr.2091.
- 4) Naiki Y, Horikawa R, Tanaka T. Child health and development network. assessment of psychosocial status among short-stature children with and without growth hormone

therapy and their parents. Clin Pediatr Endocrinol 2013; 22 (2) : 25-32.

5) Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in B3GALT6, which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders. Am J Hum Genet. 2013; 92 (6) : 927-34.

6) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. PLoS One. 2013; 8 (3) : e6105.

7) 堀川玲子：＜園・学校検診実施上のポイント＞思春期の問題への対応－内分泌的問題 小児内科 2013; 45 (3) : 524-529.

8) 堀川玲子：負荷試験の実際2013＜甲状腺系機能検査＞甲状腺疾患の検査の進め方 小児内科 2013; 45 (5) : 2013-2015.

対象症例基礎疾患

- 胚細胞腫瘍 84名
- 頭蓋咽頭腫 194名
- 小脳髄芽種 16名
- 過誤腫/奇形種 5名
- ラトケ/くも膜嚢胞 26名
- 視神経膠種 15名
- LCH 15名
- その他良性器質性疾患 70名
- 脳腫瘍以外の悪性腫瘍の放射線治療 30名

申請時(治療開始前)身長SD

Range: -7.86 ~ 0.9 SD
 Median: -2.62 SD
 Mean ± SD: -2.61 ± 0.94 SD

治療開始前2年間で2年前の一年間より1年前の一年間にさらに成長率が低下した患者：
57%

結果：成長率の変化

	2年前	1年前	2年間の総量
年間成長量	3.13±1.68	2.88±1.34	6.05±2.51
cm			
range	-2.69 ~ 24.82	-1.2 ~ 13.3	-1.9 ~ 36.38
成長率SDS	-3.74±1.97	-4.03±1.85	Δ-0.29±2.29
SD			
range	-12 ~ 2.5	-11 ~ 5.4	-9.6 ~ 10.7
青年年齢相当成長率SDS		-4.23 ± 2.01	
SD			
range		-1.1 ~ 4.0	