成長ホルモン欠損症

高野 加寿恵

Growth Hormone Deficiency

by

Kazue Takano, M.D.

from

Department of Medicine, Clinical Institute of Endocrinology, Tokyo Women's Medical College

Growth hormone (GH) has various effects on growth and metabolism, and GH secretion persists throughout life. In Japan, GH is only used to treat short-statured children with GH deficiency (GHD), and it remains common practice to discontinue GH replacement therapy when the final height is reached. Recently, however, several studies have shown that GHD in adults is associated with abnormalities in body composition, metabolic derangements, and suboptimal physical performance and that GH replacement therapy improves these conditions. This paper describes the status of GH treatment for GHD children and the epidemiological aspects of adult GHD in Japan. A literature review of studies of adult GHD is also presented.

(Received & accepted August 26, 1996)

Key words : growth hormone deficiency, pituitary dwarfism, hypopituitarism, adult growth hormone deficiency

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 6 : 243-249, 1997

はじめに

成長ホルモン (GH) の作用は大きく分けて成長促進作用と代謝作用がある。小児期に GH 分泌不全が生じると成長障害が起こる。小児 GH 欠損症は GH 分泌不全性低身長症とよばれている。成人してから GH 分泌不全が起こると代謝面でいろいろな問題が生じる。大人の GH 欠損症は adult GHD とよばれているが、下垂体機能低下症の患者も GH 分泌不全を伴う場合は adult GHD に含まれる。小児期と成人期における GHD について述べる。

GH 分泌不全性低身長症

① 患者数の推移

GH 分泌不全性低身長症 (旧：下垂体性小人症) 患者に対し、わが国では 1974 年より GH 補充療法が開始されている。Fig. 1 に 1975 年から最近までの約 20 年間の GH 治療患者の年次推移を示す。初めの 10 年間はヒト下垂体から抽出していた GH 製剤を使用していたため治療を受けられる患者数が限られていた。しかし、1986 年に遺伝子組換え技術法により作製された GH が供給されるようになってから、供給量も増加したため、患者数も増加した。さらに、GH 分泌低下の程度も重症のみでなく、軽度の患者 (partial-GHD) にも治療が行われるようになってきた。現在では毎年 3,000 人の患者が新規に

東京女子医科大学内分泌疾患総合医療センター内科／〒162 新宿区河田町 8-1 (連絡先：高野加寿恵)

Address reprint requests to : Kazue Takano, M.D., Department of Medicine, Clinical Institute of Endocrinology, Tokyo Women's Medical College, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Fig. 1 Number of patients treated with GH in Japan

Black bars : male White bars : female GH : growth hormone
pGH : partial-GH mGH : methionyl-GH rGH : recombinant-GH

治療を受け、現在 11,000 人の GHD 患者が治療を受けている。治療を受けている患者のうち頭蓋咽頭腫を含む器質的疾患をもつ患者は約 300 人（頭蓋咽頭腫はその 1/3）で、現在では全体の 10%を占めている。

② 最終身長

これら患者への GH 治療の目的は最終身長を改善することである。もし治療を行わなければ、最終身長（成人になった時の身長）は 140 cm といわれている。良好な最終身長を得るには治療開始年齢、骨年齢、GH 投与量、投与回数、投与年数、生活環境、食事、二次成長発来の有無など諸種因子の考慮が必要である。すでに述べたように、GH 治療は始まって 10 年位は GH 製剤の供給量が十分になかったため、患者への治療も十分ではなかった。例えば、診断がついても GH 治療を受けるための順番待ちのため治療開始が遅れたり、まだ治療により伸びる可能性があっても、男子 155 cm、女子 150 cm になったら GH 治療は中止して、待っている患者に治療を譲るということが行われていた。したがって、これらの時期に治療を受けた人は十分な治療は受けられなかったが、最終身長は男子で 159 cm、女子で 148 cm という調査結果が出ている（Fig. 2）。GH 供給量が十分になったところに治療を受けた人の最終身長は男子 163 cm、女子 151 cm と 4~5 cm の改善がみられている。今後はよりよい最終身長を得るために GH 治療方法の改善策が望まれる。

Fig. 2 Final height achieved in GH-treated GHD patients in Japan

Black bars : present study White bars : study by Takano et al. GH : growth hormone GHD : GH deficiency GnD : gonadotropin deficiency

③ GH 治療の有害事象

GH 治療中に発生した病気は adverse event (AE : 有害事象) として報告されている。このまとめの大規模なものの一つとして、スウェーデンの Kabi 社がまとめたものがある¹⁴⁾。多くの報告事項は GH 治療そのものによる副作用ではなく、GH 治療中にたまたま発症した上気道感染、せき、頭痛など、よくみられるものである。GHD の原因疾患別でみると、頭蓋咽頭腫の患者で頻度が高く、患者の約 1/4 (23.2%) に何らかの AE がみられた。これらの中から GH 治療と関係のありそうな項目を Table 1 に示す。中枢-末梢神経系に関しては頭痛、良性頭蓋内圧亢進症、痙攣、骨格筋系では側彎症、関節痛、骨頭すべり症、全身的なものとしては痛み、むくみ、皮膚系では発疹、ほくろ、代謝系では糖代謝異常、内分泌系では gynaecomastia などが報告されている。頭蓋咽頭腫では頭痛の頻度が一番高いと報告されている。また、頭蓋咽頭腫の再発は 341 例中 39 例 (11.4%)、再発時期は GH 治療後 2 カ月~8、9 年、平均 2.7 年であった。ほかの脳腫瘍の再発率はグリオーマで 9.3% であるが、ほかの腫瘍では 4~5% となっている。したがって、現在のところ GH 投与により再発率が高くなるということはないということになっている。数年前に日本で GH 治療中に白血病が発症し話題になったが、その点について述べる。1986 年に第 1 例が報告されて以来、1994 年までに 13 例が報告されており、その症例を Table 2 に示す。ALL (急性リンパ性白血病) が 5 例、CML (慢性骨髄性白血病) が 2 例、AML (急性骨髄性白血病) が 6 例である。9 例は特発性 GHD、4 例は白血病になるリスクファクターをもった症例である。1 例はファンコニ症候群、3 例は腫瘍治療のため、化学療法、放射線療法を受けていた。GH 治療中に発症したのは 8 例で、5 例は GH 治療終了

Table 1 Summary of adverse events according to body system¹⁴⁾

Disorder	Main adverse events
Central and peripheral nervous system disorders	headache, BIH, convulsions
Musculo-skeletal system disorders	scoliosis/kyphoscoliosis, arthralgia, slipped epiphysis
Body as whole/general disorders	pain, fatigue, allergic reactions, oedema, C-T syndrome
Skin and appendage disorders	rash, melanosis, naevus
Neoplasm	recurrences, (cranio, CNS tumor, leukemia), medulloblastoma, retinoblastoma, neurofibroma
Metabolic and nutritional disorders	hypoglycemic reaction, abnormal glucose tolerance, NIDDM, IDDM
Endocrine disorder	gynaecomastia

BIH : benign intracranial hypertension C-T : carpal tunnel CNS : central nervous system
NIDDM : noninsulin-dependent diabetes mellitus IDDM : insulin-dependent diabetes mellitus

Table 2 Characteristics of patients treated with GH who developed leukemia in Japan

Case	Onset age (y)	Sex	Duration GH Tx (y)	Type of leukemia	GH use	Underlying diseases
Group with high risk for leukemia						
1	5.3	M	2.3	ALL	on	Fanconi anemia
2	16.0	M	1.0	CML	on	craniopharyngioma
3	17.8	M	2.3	ALL	on	germinoma
4	16.3	F	1.1	AML	off (7 m)	teratoma (ovary)
Group with idiopathic GHD						
5	17.8	M	11.3	AML	on	idiopathic
6	11.7	F	2.8	AML	on	idiopathic
7	19.3	M	3.4	ALL	on	idiopathic
Group with leukemia occurring after cessation of GH						
8	27.1	M	5.2	ALL	off (10 y)	idiopathic
9	18.8	F	1.8	CML	off (4 y)	idiopathic
10	21.3	M	6.3	ALL	off (11 m)	idiopathic
11	20.0	M	0.5	AML	off (11 m)	idiopathic
Group with leukemia occurring after short-term GH administration						
12	8.0	F	0.3	AML	on	idiopathic
13	14.0	M	0.2	AML	on	idiopathic

GH : growth hormone Tx : treatment GHD : GH deficiency ALL : acute lymphocytic leukemia CML : chronic myelocytic leukemia AML : acute myelocytic leukemia

後7カ月～10年目に発症していた。また、症例13はGH治療開始前に pre-leukemic stage にあったと判定されている症例である。その後、GH治療を受けていないGHDにも白血病の発生が日本で2例、外国で5例報告されているのが明らかになった。先に述べた13例のうちの5例もGH治療していない時に発症したことを考えると、GH治療そのものが白血病発症に直接関与しているとは考えにくいという意見でコンセンサスが得られている。

Adult GHD

adult GHDにはGH単独欠損症と下垂体機能低下症でGH以外のホルモン補充療法を受けている患者が含まれる。下垂体機能低下症のわが国の実態調査が1992年に行われたが、その結果を東京女子医大の對馬敏夫教授がまとめられたので、その調査結果を述べる¹²⁾。

① 下垂体機能低下症の症例と病因

全国からのアンケート調査の結果であるが、下垂体機能低下症症例数は929例であった。今回はこの中にはGH単独欠損症やGH分泌不全性低身長症は含まれて

Fig. 3 Age distribution of patients with hypopituitarism in Japan (N=929, 1988-1992)¹²⁾

Fig. 4 Underlying disorders in hypopituitarism in Japan (N=929, 1988-1992)¹²⁾

いない。年齢 (Fig. 3)¹²⁾は4~88歳に分布し、平均年齢は男性 48.1 ± 19.9 歳、女性 50.0 ± 20.1 歳であり、男女とも60歳の頻度が最も多く、それぞれ20.2%、25.5%を占めた。男女比は男性420例、女性510例で、1:1.2であった。

下垂体前葉機能低下症の病因疾患 (Fig. 4) としては、下垂体腺腫 (末端肥大症、プロラクチノーマ、クッシング病を除く) が最も多く16.7%を占め、次いで特発性が16.4%、分娩・妊娠に続発したもの (シーハン症候群) 14.8%、視床下部・下垂体の手術あるいは放射線治療に続発したもの14.4%、頭蓋咽頭腫12.8%、胚芽腫9.8%、傍下垂体腫瘍4%、ラトケ嚢胞2.7%、ヒストオサイトーシスが0.97%、その他7.43%であった。疾患別の平均年齢は、胚芽腫では20代 (男性27.9歳、女性24.1歳)、頭蓋咽頭腫では男性40.8歳、女性38.5歳と比較的若年層のほかは大部分が50代を示した。

② 欠損ホルモンの頻度と合併症

障害ホルモンの組合せ (Fig. 5) をみると、panhypopituitarismが21.1%、プロラクチン (PRL) のみ保たれているもの22.0%、次いでゴナドトロピン (Gn)、甲状

Fig. 5 Number of patients by type of hormone disorder in Japan (N=929)¹²⁾

Black bars: females White bars: males Gn: gonadotropin ACTH: adrenocorticotrophic hormone TSH: thyroid-stimulating hormone GH: growth hormone PRL: prolactin

Fig. 6 Number of patients with specific hormone disorders in Japan (N=929)¹²⁾

Black bars: females White bars: males ADH: antidiuretic hormone
Other abbreviations are the same as Fig. 5.

腺刺激ホルモン (TSH)、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 3者の障害が11.1%、TSH、ACTH 2者の障害が6.8%、GH、TSH、ACTHの分泌障害が3.8%に認められ、ほかは種々の組合せであったがいずれも頻度は少なかった。各ホルモン別に障害の頻度 (Fig. 6) を解析すると、ACTH 84.0%、Gn 77.1%、TSH 74.8% (生物活性のないTSH分泌を含む)、GH 63.7%、PRL 29.3%であった。なお、尿崩症の合併は全体の34.9%に認められ、特に胚芽腫95.6%、頭蓋咽頭腫63.9%、ヒストオサイトーシス88.9%、ラトケ嚢胞68.0%と高率に合併を認めた。

下垂体前葉機能低下症の合併症としては、Table 3に示すようにbody mass indexが25%以上を示す肥満が最も多く19.0%を占め、成長障害、高脂血症、肝障害、高血圧、糖尿病、脳梗塞などが認められた。GH分泌の保たれている群とGH分泌欠損群で合併症を比較すると、

Table 3 Complications developed by patients with hypopituitarism in Japan (N=929)¹²⁾

	Number	%
Obesity	177	19.0
Growth disturbance	98	10.5
Hyperlipidemia	82	8.8
Liver dysfunction	62	6.7
Diabetes mellitus	47	5.1
Hypertension	44	4.7
Cerebral infarction	31	3.3
Intelligence disturbance	30	3.2
Angina pectoris	16	1.7
Hashimoto disease	16	1.7
Kidney dysfunction	14	1.5
Exercise disturbance	14	1.5
Malignant tumor	11	1.2
Anemia	10	1.1
Hyponatoremia	10	1.1
Myocardial infarction	9	0.9
Cerebral bleeding	6	0.6
Others	9	0.9

GH 欠損群では肥満、高脂血症の合併が有意に高かった。下垂体前葉機能低下症の転帰は治癒 4.8%, 軽快 74.4%, 不変 12.0%, 増悪 0.11%, 再発不明 5.6%, 死亡 2.6% であった。死亡例は 24 例で死亡年齢は男性 54.9 ± 21.6 歳, 女性 55.3 ± 17.9 歳であった。死因は悪性腫瘍 6 例, 副腎不全 4 例, 脳梗塞 3 例, 呼吸不全 2 例, その他は 1 例ずつが各種疾患により死亡しており, 副腎不全を除いては特徴的な死亡原因はみられなかった。また, 日常生活についても, 支障なし 68.0%, 軽度障害 19.0%, 高度障害 2.7%, 臥床 0.2%, 不明 10.1% であった。

③ 治 療

障害されている前葉ホルモンに対しての補充療法は ACTH 97.0%, TSH 86.2% で行われているが, 性腺不全に対しては 10.1% (男性 16.2%, 女性 5.3%) のみ治療が行われているにすぎなかった。さらに, GHD に対しては 1 例も補充療法は行われていなかった。先にも述べたが GH は筋肉, 脂肪, 骨に対し種々な作用があるので, 成人においても GH 補充療法が必要であると考えられるようになった。以下, 海外の文献を混じえて述べる。

Adult GHD の臨床像と GH 治療の効果

1990 年にスウェーデンの Rösen⁹⁾ は, 1956~1987 (30 年間) に入院した下垂体機能低下症 333 例の追跡調査を行い, これら症例の死亡率が性別・年齢を合わせた対照群に比し 2 倍多いこと, さらに死因として血管障害 (心

筋梗塞, 心不全, 脳血管障害など) によるものが期待値より約 2 倍多いことを報告している。これら患者は従来から行われている下垂体機能低下症の補充療法である副腎皮質ホルモン, 甲状腺ホルモン, 性ホルモンの治療は受けていたが, 不足している GH に対する補充療法は受けていないので, GH 作用の不足 (GH 分泌低下) がこれら死因と関係があるのではないかと推定している。さらに, これら GH 分泌低下症成人では対照群に比し体重が増加していること, 体脂肪と fat-free extra-cellular solid はほぼ不変であるが, 細胞外液が 10~15% 減少, 体脂肪が増加, ミネラル量が低下していることを認めている¹⁰⁾。

また, De Boer⁴⁾ はバイオインピーダンス分析により本症患者の皮下脂肪を 7 つの部位 (上腕二頭筋, 上腕三頭筋, 肩甲骨下, 胸部, 腹部, 腸骨上部, 大腿部) で測定し, 各部位での脂肪厚は高値であるが, その増加は特に胸部と腹部が著明であったと報告している。そのほか, 脂肪量増加のためウエスト/ヒップ比の増大, 血中コレステロール上昇, さらに腎血流量や糸球体濾過率の減少, 筋肉量・筋力の低下, 運動能力の低下をあげている。これらを総合して, 英国の Sönksen¹¹⁾ はこれら GH 分泌低下症成人の示す症状の主なもの, 活気がない, 不安が強い, 活動性低下, 精神的活動の低下, 孤独, 生活の質の低下で, quality of life (QOL) が障害されていると述べている。

GH 治療でまず検討されたのが, 体構成成分についてである。その結果, 体脂肪量の著しい減少, 筋肉量の増加が認められている。Bengtsson¹⁾ は 26 週間本症患者に治療を行った結果, 体重減少 (2.2%), 体液量増加 (6.6%), 脂肪組織減少 (26.0%), 筋肉・骨などの体脂肪外組織増加 (5.5%) が認められたと報告している。特に脂肪量の変化を CT で検討すると, 内臓脂肪の減少が著しく 30% 減少し, 次いで頭頸部, 体幹の脂肪減少がそれぞれ 17.7%, 17.1% であった。筋組織と筋力の検討では GH 治療により大腿筋量, 特に大腿四頭筋量の増加を認めており, 3 年間の治療により筋肉量, 運動量は正常化したとの報告もある⁸⁾。骨組織に関しては, 6~12 カ月の治療によりオステオカルシンやプロコラーゲンⅢの増加, 尿中ハイドロキシプロリン排泄増加, 血中 Ca, P, アルカリフォスファターゼの増加を認め, 骨吸収および骨形成ともに増加し, 骨代謝回転が促進される結果を報告している¹⁾。さらに, 30 カ月間の治療により腰椎 (L2-L4) および前腕の骨ミネラル量はそれぞれ治療前に比し 7.8%, 9.9% 増加したことを報告している⁵⁾¹³⁾。

甲状腺ホルモン代謝への影響であるが, GH 治療によ

り初めは血中 fT_4 が減少し、 T_3 および fT_3 の増加がみられるが、6 カ月後には fT_4 は正常化することである²⁾⁷⁾。この fT_3 の上昇が hGH 治療中にみられる心拍数の増加に関与しているのか、今後多数の症例で検討する必要がある。GH 治療は、本症患者への耐糖能には大きな変化は及ぼさないようである。脂質代謝への影響としては、血中コレステロールの低下が認められている²⁾。循環系への影響としては、GH 分泌低下による心機能障害が hGH 治療により改善したとの報告がある³⁾⁶⁾。この臨床的改善は心エコーの正常化、心筋量の増加、心筋細胞筋原線維含量の著明な回復を電顕により確認している。

hGH 治療は adult GH 分泌低下症の QOL を著しく改善したとの報告もいくつかある¹⁾⁵⁾。QOL を調査することは大変むずかしいが、これは世界的に権威のある psychological rating scale や symptom check list-90 などのアンケート調査により検討されている。これら患者は GH 治療により日常生活に活力が増し、気力も向上し、仕事が楽しくできるようになった。さらに、GH 治療中断を好まず引き続き治療を続けていくことを希望していると報告されている。

おわりに

小児 GHD に対しては 1975 年以来、病態・治療についての検討が行われてきたので、わが国の本症に対する診断・治療はかなりよくなってきている。しかし、成人下垂体機能低下症に伴う GHD 患者への GH 補充療法は行われていない。GH 作用の多様性を考えると GH 投与も必要と考える。GH 治療の報告にあるように GH 治療は体構成成分の是正、すなわち体脂肪減少、筋肉量・骨塩量の増加、筋力増強により運動耐容量が改善し、日常生活に活力を与えることが期待される。GH 治療を開始するにあたっての適応診断基準、投与量の検討、また発癌リスクを高めるかどうかなど、いろいろな問題があるので、今後長期にわたり慎重に検討していく必要があると思われる。

文 献

- 1) Bengtsson B-Å, Edén S, Lönn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, Bosaeus I, Tölli J, Sjöström L, Isaksson OGP: Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH*. *J Clin Endocrinol Metab* **76**: 309-317, 1993.
- 2) Binnerts A, Swart GR, Wilson JH, Hoogerbrugge N, Pols HA, Birkenhager JC, Lamberts SW: The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* **37**: 79-87, 1992.
- 3) Cuneo RC, Salomon F, Wilmschurst P, Byrne C, Wiles CM, Hesp R, Sönksen PH: Cardiovascular effects of growth hormone treatment in growth-hormone-deficient adults: Stimulation of the renin-Aldosterone system. *Clin Sci* **81**: 587-592, 1991.
- 4) De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, De Vries PMJM, Van Der Veen EA: Body composition in adult growth hormone-deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **75**: 833-837, 1992.
- 5) Degerblad M, Elgindy N, Hall K, Sjöberg HE, Thorén M: Potent effect of recombinant growth hormone on bone mineral density and body composition in adults with panhypopituitarism. *Acta Endocrinol* **126**: 387-393, 1992.
- 6) Frustaci A, Perrone GA, Gentiloni N, Russo MA: Reversible dilated cardiomyopathy due to growth hormone deficiency. *Am J Clin Pathol* **97**: 503-511, 1992.
- 7) Jørgensen JOL, Pedersen SA, Laurberg P, Weeke J, Skakkebaek NE, Christiansen JS: Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone-deficient adults with and without concomitant thyroxine-substituted central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **69**: 1127-1132, 1989.
- 8) Jørgensen JOL, Thuesen L, Müller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS: Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: Near normalization of body composition and physical performance. *Eur J Endocrinol* **130**: 224-228, 1994.
- 9) Rosén T, Bengtsson BÅ: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* **36**: 285-288, 1990.
- 10) Rosén T, Bosaeus I, Tolli J, Lindstedt G, Bengtsson BA: Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* **38**: 63-71, 1993.
- 11) Sönksen PH, Cuneo RC, Salomon F, McGavley G, Wiles CM, Wilmschurst P, Byrne C, Hesp R, Lowy C, Weissberger A: Growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* **379**: 139-146, 1991.
- 12) 對馬敏夫: わが国における下垂体前葉機能低下症の実態について。厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班(班長 入江 實)平成 7 年度総合研究事業報告書。pp. 61-64.
- 13) Vandeweghe M, Taelman P, Kaufman JM: Short and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males. *Clin Endocrinol (Oxf)* **39**: 409-415, 1993.
- 14) Wilton P: KIGS (The Kabi International Growth Study). Adverse Events Report, no. 6. *Biannual Report*, no. 12, 1995.

要 旨

成長ホルモン欠損症

高野加寿恵

成長ホルモン (GH) は糖代謝, 脂質代謝, 蛋白質代謝, 水・電解質代謝に関与し, また成長促進作用も有する。したがって, 何らかの原因で GH 分泌不全を生じた場合は GH の補充療法が必要である。小児期に GH 分泌低下症が起こるといろいろな症状が起こるが, 発育遅延ははっきりわかるので治療が必要であると誰もが認識できる。成人になってから GH 分泌低下症が起こると本稿で述べているように諸症状が出現する。これら GH 分泌低下症に GH を投与すると, それらの症状が改善する。現在日本では GH 治療は身長促進効果を目的として行っており, 成人への補充療法は行われていない。本稿では GH 治療の現況, 成人 GH 欠損症の疫学および GH 治療の効果について述べる。

脳外誌 6: 243-249, 1997