トピックス

I. 下垂体前葉

1. 先端巨大症

高橋 裕

要 旨

先端巨大症の診断と治療は近年大きく進歩した。診断については、疾患に対する認知が広まったこと、GH、IGF-I測定法の進歩と標準化により診断、治療基準が厳格化したこと、また家族性を含む原因、合併症などの病態の解明が進み、早期に診断される症例が増加している。治療については、ソマトスタチンアナログ、ドーパミンアゴニストに加えてGH受容体拮抗薬が使用できるようになり併用療法も含めて選択肢が増加しコントロールが容易になった。またより効果が期待できる新たなソマトスタチンアナログもまもなく登場する。

〔日内会誌 103：825～831, 2014〕

Key words 先端巨大症, 成長ホルモン, IGF-I, 薬物療法

はじめに

先端巨大症は98%が成長ホルモン(GH)産生腫瘍によって引き起こされる。過剰なGHとIGF-I (insulin-like growth factor-I) 分泌によって特有の顔貌や四肢末端の肥大を生じるとともに、高血圧、糖尿病、心筋障害、睡眠時無呼吸症候群、悪性腫瘍などの種々の合併症を引き起こす。適切な治療が行われない場合には、死亡率はコントロールと比較して2～3倍であり約10年短命である。治療のファーストラインは経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術だが、いわゆるマクロアデノーマの場合には手術のみで完治しない場合も

多く、薬物療法や放射線療法が必要となる。近年薬物療法の発展は著しく、薬物療法によってGH、IGF-I値を適切にコントロールすることによって予後の改善が報告されている。本稿においては最近の診断と薬物療法のトピックスについて概説する。

1. 診断の進歩

1) snap diagnosisの重要性

先端巨大症の主徴候として手足の容積の増大、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)、巨大舌が定義されている。顔貌および身体所見は非常に特徴的で経験

神戸大学大学院医学研究科内科学講座糖尿病内分泌内科学

Endocrine Diseases: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: I. Anterior Lobes of the Pituitary; 1. Recent progress in diagnosis and treatment of acromegaly.

Yutaka Takahashi: Division of Diabetes and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan.

トピックス

のある専門医が診ればsnap diagnosisが可能である。問題は、その合併症によって整形外科、歯科口腔外科、眼科など他科を最初に受診する場合が多く、特徴的な顔貌を認めながら診断までに4~10年かかっているという報告があることから、まず疑いGH、IGF-Iを測定することと、非専門医に対する啓蒙が重要である。

2) 診断基準の厳格化

近年GHおよびIGF-I測定方法の精度の向上と標準化により、先端巨大症の診断および治療基準がより厳格化されてきた。そもそもGHは抗インスリンホルモンとして血糖が上昇すると抑制されるという性質を持っているため、GHの自律性分泌の評価として経口ブドウ糖負荷試験が行われる。その場合の先端巨大症診断基準のGH底値は最近までGH<1 ng/mlが基準とされてきた。しかし健常人では0.4 ng/ml未満に抑制されることが明らかになり¹⁾、欧米のガイドラインにおける診断および術後の治療基準としてGH<0.4 ng/mlが一般的になっていることから日本でも近日中に改訂される予定である。ただし薬物療法中の治療目標は、IGF-Iの正常化とともにランダムGH<1.0 ng/mlである。

GHの過剰分泌の結果、血中IGF-Iの上昇が見られるが、IGF-Iを評価する際には年齢、性別ごとの日本人標準値²⁾を参照する。また栄養障害、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の合併、エストロゲン製剤投与時には血中IGF-Iが高値を示さないことがある。最近私たちは絶食、栄養障害におけるIGF-I産生の低下の機序として、サーチュインのひとつであるSIRT1がGHシグナル伝達分子であるSTAT5(signal transducer and activator of transcription 5)を脱アセチル化することによりそのシグナルを抑制するという事を見出した³⁾。血中IGF-I値の解釈にはこのような背景を理解しておくことが重要である。特に糖尿病のコントロール不良を契機に先端巨大症を診断された場合に

はIGF-Iが低値のこともあり注意が必要である。

3) 家族性先端巨大症の原因解明

一般のGH産生腫瘍の年間発症率は十万人あたり3人、有病率は十万人あたり60人と報告されている。その中でも家族性下垂体腫瘍は4~5%と比較的まれであるが、家系内に先端巨大症、巨人症の両方を認める場合や、先端巨大症とプロラクチノーマ、非機能性腫瘍など様々な組み合わせの可能性があること、浸透率が低い場合があり、特に非機能性腫瘍の場合には無症候の場合もあることから潜在的にはより多い可能性がある。現在のところ家族性GH産生腫瘍に関連する疾患として、多発性内分泌腺腫1(multiple endocrine neoplasia type1: MEN1)、Carney complex、家族性単独下垂体腺腫症(familial isolated pituitary adenomas: FIPA)の3つが知られている。

MEN1は常染色体優性遺伝形式、高い浸透率を示し40%に下垂体腫瘍を合併する。一方、下垂体腫瘍の2.7%がMEN1による⁴⁾と報告されている。プロラクチノーマが最も多く、GH産生腫瘍は10%に合併する。副甲状腺機能亢進症は40歳までに80~100%に生じる。膵内分泌腫瘍の中ではガストリノーマが多く50歳までに50%に合併し生命予後に関連する。脂肪腫、血管線維腫、コラゲノーマもしばしば合併するので皮膚所見を詳細に取ることが診断上有用である。MEN1類縁疾患として細胞周期抑制因子であるCDKN1B(cyclin-dependent kinase inhibitor 1B)(p27kip1)のナンセンス変異によって引き起こされるMEN4が報告されている⁵⁾。先端巨大症、原発性副甲状腺機能亢進症、腎血管骨髄脂肪腫、精巣腫瘍の合併、Cushing病、頸部カルチノイド腫瘍、副甲状腺機能亢進症の合併が報告されている。Carney complexでは、ACTH(adrenocorticotrophic hormone)非依存性Cushing症候群を呈する原発性色素性結節性副腎異形成(PPNAD)、甲状腺腫瘍、精巣腫瘍などを認めるが、下垂体

腫瘍としては、75%にGH, IGF-I, PRL(prolactin)の上昇を認め、10%は先端巨大症と診断される⁶⁾。最近FIPAの原因遺伝子としてarylhydrocarbon receptor interacting protein (AIP)が同定された⁷⁾。AIPは腫瘍抑制遺伝子と考えられている⁸⁾。FIPAの15%においてAIP遺伝子の変異が同定され、発症年齢が若く、腫瘍はより大きく浸潤性であり、GH, PRL同時産生腫瘍が多く、ソマトスタチンアナログに抵抗性であった。その後、散発性の先端巨大症においても3.6%がAIP変異陽性であることが報告され⁹⁾、多くは40歳未満で、腫瘍が大きく、浸潤性である。特に、巨人症の場合には散発性であっても30%においてAIP変異を認める。このように若年性の例や遺伝性が疑われたときには、遺伝子解析によって症候性に伴う合併症、薬物感受性を含めた腫瘍の性質などの診断の助けになる場合がある。

2. 治療の進歩

1) 先端巨大症の予後と治療の重要性

コントロール不良の先端巨大症においては、主に心血管、呼吸器合併症、悪性腫瘍の増加により健常人と比較して2~3倍の死亡率を示し約10年余命が短縮すると報告されてきた^{10~12)}。その後集学的治療法の発展によって、最近では先端巨大症全体の死亡率は1.2~1.6倍と報告されている。本邦においても欧米の報告と同様に脳血管および心血管障害により約30%の死亡頻度および10年の平均余命の短縮が認められている。島津らの報告では日本人の125例の平均8.9年間の観察において標準化死亡率は2.3倍、GHあるいはIGF-Iが高値であった例では4.4倍と高い死亡率であった。別の報告では先端巨大症の死亡原因のうち60%が心血管障害で25%が呼吸器疾患、15%が腫瘍によるものであった¹³⁾。死亡率増加に寄与する因子としてGH値、高血圧、心疾患、糖尿病、罹病期間の順に大きな役割を果

たすことが報告されている。この死亡率の増加は治療によってGH値を2.5 ng/ml以下に、またIGF-I値を正常値にコントロールするとコントロールと同等まで改善することが明らかになっている^{10,13)}。すなわち血清GH, IGF-I値のコントロールが最も重要であると同時に高血圧など心血管合併症のリスク因子の適切な治療が予後の改善のために必要である。このGH値はRIA (radioimmunoassay) によるもので現在のより感度の高いIRMA (immunoradiometric assay) の1 ng/mlに相当し、これが薬物療法における目標値の根拠になっている。

2) 最近の治療の進歩

先端巨大症の治療の基本は、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ことである。

先端巨大症治療の第一選択は手術療法である。しかしながらその寛解率はミクロアデノーマで70~80%、マクロアデノーマでは50~60%である。先端巨大症の約70%がマクロアデノーマであることから術後においても薬物療法を必要とする症例は少なくない。最終的にはGH, IGF-Iの正常化、症状の消失が認められるコントロール良好を目指して、図にそって治療方法を選択する。治療に関する具体的な方法は表に詳述する。最近薬物療法において多くの進歩が認められた。1つはGH受容体拮抗薬のペグビソマントが導入されたことである。さらにその結果薬物療法の選択肢が拡大し、ソマトスタチンアナログとカベルゴリンあるいはペグビソマントという併用療法の有用性が明らかになった。さらに現在日本で治験中の新しいソマトスタチンアナ

トピックス

図. 先端巨大症治療のアルゴリズム

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。厚生労働省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 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）より引用

ログSOM230はより高い有効性が期待されている。また高血圧、糖尿病、睡眠時無呼吸症候群、大腸癌を始めとする悪性腫瘍などの合併症に対する適切な治療も予後を改善するための重要な因子である。以下に薬物療法について解説する。

(1) ソマトスタチンアナログ

ソマトスタチンは内因性のGH分泌抑制性視床下部ペプチドである。GH産生細胞においてはソマトスタチン受容体 (sstr) のタイプ2および5が発現している。ソマトスタチン誘導体としてはオクトレオチドおよびランレオチドがあり、主にsstr2に結合してアゴニストとして作用する。徐放製剤であるlong-acting octreotide acetate (サンドスタチンLAR[®]) およびlanreotide auto-gel (ソマチュリン[®]) はいずれも月1回の投与にて持続的な効果を発揮する。いずれも50~60%でGHが、60~70%でIGF-Iが正常化する。また20~50%において腫瘍縮小効果が認められる。先端巨大症では頭痛、全身倦怠感、発汗、手根管症候群などがよく見られるが、75%においてこれらを改善する。さらに心機能、睡眠時無呼

吸症候群、高中性脂肪血症、耐糖能も改善する場合が多い。副作用として消化器症状（下痢、腹部不快感、軟便、吐気）が見られるが、多くは自然に消失する。胆石、胆泥には注意が必要であるが臨床的に問題になることは少ない。まれではあるが徐脈、腸閉塞には注意する。このようにソマトスタチン誘導体はGH、IGF-Iの低下、症状の軽減において大きな効果があり予後を改善させることから標準的薬物療法になっている。しかし消化器症状、胆石といった副作用とともに、コストがかかること、注射薬であること、約半数の患者においては十分なコントロールが得られないという欠点もある。

(2) ペグビソマント (GH受容体拮抗薬)

GH分子は2つのGH受容体を重合し立体構造を変化させることによりシグナルを伝達するが、GH分子上の結合部位としてサイト1、サイト2が同定された。GH分子のサイト1およびサイト2のアミノ酸を改変して得られたのがペグビソマント (ソマバート[®]) である。サイト1には高親和性に結合するにもかかわらず、サイト2に結合できないことから受容体を重合させることができないアンタゴニストとして作用する。またポリエチレングリコールをつけることによって30分の半減期を2日にまで延ばすことに成功した。112例の先端巨大症患者においてこのペグビソマントを用いた12週間の二重盲検試験が行われた。この試験では20 mg/day皮下注によって89%の患者でIGF-Iが正常化し、軟部組織の肥大、発汗、倦怠感といった自覚症状も著明に改善した。また40 mg/dayでは97%の患者でIGF-Iの正常化を認めた¹⁴⁾。ちなみに血中GH濃度は、薬剤の交差反応のため治療効果の判定に用いることはできない。非常に有効な薬剤である一方ソマトスタチン誘導体と異なる点は腫瘍縮小効果が期待できないことであり、治療に関係なく腫瘍が増大する可能性はあるため慎重な経過観察が必要である。副作用として見られたのは肝障害

表. 治療方法

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、経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘出術（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。

 - a ソマトスタチン誘導体 注射

酢酸オクトレオチド注射薬を、1日当たり150-300 µg、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後、酢酸オクトレオチド徐放性製剤（4週間に1回、10-40 mgを臀部筋肉内注射に切り替えることが出来る。）

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

1日1回ペグビソマント10-30 mgを皮下注射する。
 - c ドパミン作動薬 経口投与

メシル酸プロモクリプチンを1日当たり2.5-15 mg、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症下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）であり、1回1 mg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。
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）

厚生労働省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 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）より引用

と注射部位の反応であった。ソマトスタチンアナログの効果が不十分な際の重要なセカンドライン治療に位置づけられている。問題点はコストおよび毎日自己注射する必要のあることである。このアンタゴニストによる治療の概念はその他のサイトカイン、ホルモンにも応用が可能で、分子生物学、遺伝子工学に基づいたランドマーク的治療法のひとつといえる。

(3) ドーパミン作用薬

ドーパミン作用薬は下垂体のD2受容体に結合し、GH分泌を抑制する。以前使用されていたプロモクリプチンの場合、IGF-Iが正常範囲に低下するのは約10%にしか過ぎなかったが、長時間作用型のカベルゴリンは、吐気などの消化器症

状の副作用がより少ない上に効果も強く、最近のメタアナリシスでは34%でIGF-Iが正常化したと報告された¹⁵⁾。またGH/PRL同時産生腫瘍においてはその効果はより顕著で50%でIGF-Iが正常化した。一般に軽度IGF-Iが高値を示す症例では正常化が期待できる。また副作用としてParkinson病における比較的大量投与の際の心臓弁膜症、心不全の増加が報告され懸念されていたが、最近の報告では先端巨大症で一般的に用いられる3.5 mg/週まで、累積投与量203 mgまでの量では明らかな悪影響はないと考えられている¹⁶⁾。

3) 最新の治療

上記の薬剤による単独療法で十分な効果が得られないときの手段として注目されているのが

トピックス

併用療法である。ソマトスタチンアナログ単独で軽度のIGF-I高値が持続する際にはカベルゴリンの併用療法が有用である。私たちは併用療法によってソマトスタチンアナログ単独では正常化しなかった症例の30%においてIGF-Iが正常化することを報告した¹⁷⁾。これまでのレビューでも最大52%の有効性が報告されている¹⁵⁾。中にはこの併用療法が著効する例があり、試してみる意義はあると考えられる。もうひとつの併用療法としてソマトスタチンアナログとペグビソマンの組み合わせも注目されている。両者の併用によって42週で95%のIGF-Iが正常化しただけではなく、ペグビソマンも週1回投与に減量できたことから経済的なメリットも得られる可能性が示唆されている¹⁸⁾。現在日本では治験中である新しいソマトスタチンアナログSOM230 (pasireotide) はsstr2だけではなくsstr1, 3, 5にも作用する。オクトレオチドとのクロスオーバー試験では、4週間の皮下注製剤の投与によってオクトレチド9%に対してパジレオチドは19%でIGF-Iを正常化し、オクトレオチド抵抗性の症例の一部でも効果を認めたことから、オクトレオチドに勝る効果が期待されている¹⁹⁾。副作用として耐糖能の悪化が高率に認められ、主にインスリンおよびインクレチン分泌抑制と低いグルカゴン分泌抑制効果が機序として考えられている²⁰⁾。

おわりに

病態の理解、測定系の進歩、新たな薬剤の登場によって先端巨大症の診断、治療は著しく進歩している。先端巨大症と名付けたのは1886年Pierre Marieであるが当時は極めて予後の悪い死に至る病であった。早期診断、手術、薬物療法の進歩によって健常人と同じ予後が期待できる時代となり、今後はさらにQOL (quality of life) の改善が求められている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：高橋 裕；寄付金（日本イーライリリー、ノバルティスファーマ）、旅費・贈答品（日本イーライリリー、ノバルティスファーマ、ノボノルディスクファーマ）

文 献

- 1) Arafat AM, et al: Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1254-1262, 2008.
- 2) Isojima T, et al: 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.
- 3) Yamamoto M, et al: SIRT1 regulates adaptive response of the growth hormone—insulin-like growth factor-I axis under fasting conditions in liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 14948-14953, 2013.
- 4) Scheithauer BW, et al: Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome. *Semin Diagn Pathol* 4: 205-211, 1987.
- 5) Georgitsi M, et al: Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3321-3325, 2007.
- 6) Stergiopoulos SG, Stratakis CA: Human tumors associated with Carney complex and germline PRKARIA mutations: a protein kinase A disease! *FEBS Lett* 546: 59-64, 2003.
- 7) Chandrasekharappa SC, et al: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 276: 404-407, 1997.
- 8) Chahal HS, et al: Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab* 21: 419-427, 2010.
- 9) Cazabat L, et al: Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E663-670, 2012.
- 10) Abosch A, et al: Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3411-3418, 1998.
- 11) Holdaway IM, Rajasoorya C: Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 2: 29-41, 1999.
- 12) Bengtsson BA, et al: Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 223: 327-335, 1988.
- 13) Melmed S: Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin*

- Endocrinol Metab 86 : 2929–2934, 2001.
- 14) Trainer PJ, et al: Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 342 : 1171–1177, 2000.
 - 15) Sandret L, et al: Place of cabergoline in acromegaly : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 1327–1335, 2011.
 - 16) Maione L, et al: No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : E1714–1719, 2012.
 - 17) Suda K, et al: Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly : a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J* 60 : 507–515, 2013.
 - 18) Feenstra J, et al: Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 365 : 1644–1646, 2005.
 - 19) Petersenn S, et al: Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly : a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 2781–2789, 2010.
 - 20) Henry RR, et al: Hyperglycemia associated with pasireotide : results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 98 : 3446–3453, 2013.
-