

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
谷本啓爾	主査 教授 花 房 俊 昭
	副査 教授 玉 井 浩
	副査 教授 田 窪 孝 行
	副査 教授 林 秀 行
	副査 教授 窪 田 隆 裕
主論文題名  The influence of age on the GH-IGF1 axis in patients with acromegaly (先端巨大症の血中 GH、IGF1 値における年齢の影響に関する検討)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>先端巨大症は、成長ホルモン(GH)過剰により耐糖能障害、高血圧、高脂血症など種々の合併症を呈する。健常人では GH とインスリン様成長因子(IGF) 1 の分泌は思春期で増加し、その後加齢とともに減少するが、この GH と IGF1 の低下は加齢に伴う体組成や代謝の変化に関与すると考えられている。しかし先端巨大症においては、GH と IGF1 の分泌や合併症に年齢による変動が認められるか否かは明らかではない。そこで、本研究では先端巨大症の血中 GH、IGF1 値および合併症を年齢別に検討した。</p> <p>《対象》</p> <p>1999 年から 2006 年に東京女子医大病院に入院し、未治療の活動性先端巨大症と診断された 87 例(男性 34 例、女性 53 例、年齢 18~82 歳)を対象とした。全例に下垂体腺腫摘出術が施行され、免疫組織学的に GH 産生下垂体腺腫と診断されている。</p> <p>《方法》</p> <p>対象者を 30 歳以下(young 群)9 例、31~60 歳(middle-aged 群)62 例、61 歳以上(elderly 群)16 名の 3 群に分け、血中 GH、IGF1 値と耐糖能障害、高血圧、高脂血症、大腸ポリープの合併頻度、及び下垂体腫瘍の性状を retrospective に検討した。血中 IGF1 値は年齢、性別により大きく変動するため、症例ごとの IGF1 値を同年齢、同じ性別における正常値とのばらつきをスコア化した IGF1 SD score を求めた。</p> <p>《結果》</p> <p>Young 群、middle-aged 群、elderly 群の血中 GH 値(中央値)はそれぞれ 18.5、8.8、6.7 <math>\mu\text{g/L}</math> で、血中 IGF1 値は 810、717、740 <math>\mu\text{g/L}</math> であり、GH、IGF1 値とも 3 群間に差を認めなかった。血中 IGF1 SD score は 6.5、6.2、10.2 であり、elderly 群で高値であった。Elderly 群での IGF1 SD score 高値は女性においてより有意であった。血中 IGF1、IGF1 SD score は女性に比べ男性で有意に高値であったが、elderly 群では男女間に差はみられなかった。GH、プロラクチン同時産生腫瘍は young 群で 17%、middle-aged 群で 34%、elderly 群で 30%にみられ、3 群間に差はみられなかった。下垂</p>	

体腫瘍が 1cm 以上の macroadenoma は young 群で 78%、middle-aged 群で 79%、elderly 群で 63%に認め、3 群間に差はみられなかった。しかし、腫瘍容積(縦径×横径×深さ× $\pi$ /6)は年齢と負の相関を認め、elderly 群では有意に小さかった。また、腫瘍容積は血中 GH と相関していた ( $R_s=0.3$ )。耐糖能障害は young 群で 33%、middle-aged 群で 72%、elderly 群で 94%にみられ、高血圧はそれぞれ 0%、32、53%に合併し、elderly 群でより高率に合併を認めた。高脂血症は、22、38、47%と 3 群間に差を認めなかった。大腸ポリープは 25、56、67%にそれぞれみられた。

#### 《考 察》

健常人では、血中 GH、IGF1 値は加齢とともに低下する。本研究では young 群の例数が少なかったものの、血中 GH、IGF1 値に young 群、middle-aged 群、elderly 群で差を認めず、先端巨大症では健常者でみられるような加齢に伴う血中 GH、IGF1 の減少を認めないことが明らかとなった。IGF1 SD score は elderly 群で有意に高値であった。elderly 群での IGF1 SD score 高値は女性においてより有意であり、IGF1/GH 比は女性でのみ elderly 群で高い傾向がみられた。これは、女性における閉経後の estrogen の低下が関与していると考えられた。

平成 14 年度厚生労働省糖尿病実態調査報告によると、耐糖能異常(HbA1c 5.6%以上)は young 群で 1.5%、middle-aged 群で 13.1%、elderly 群で 30%と報告されている。先端巨大症における耐糖能障害は各年齢群でより高率であり、GH 高値、IGF1 高値が耐糖能異常を引き起こしていると考えられる。高血圧の頻度は年齢とともに増加し、elderly 群では 53%にみられた。平成 16 年厚生労働省国民健康・栄養調査によると、60 歳以上の高血圧の頻度は 19.2%であり、耐糖能異常と同様、先端巨大症では GH、IGF1 の分泌亢進により高血圧が引き起こされていると考えられる。大腸ポリープの合併頻度は年齢群間での差はみられなかったが、55 歳以下の先端巨大症では健常人に比べ高頻度であると報告されており、年齢よりも GH、IGF1 の高値が大腸ポリープの合併頻度に影響していると考えられた。

#### 《結 語》

高齢者先端巨大症では血中 GH、IGF1 値が同年齢層の健常人に対して相対的に高値であり、これが高齢者における合併症の増加に関与しうることが示唆された。したがって、身体徴候や血中 GH、IGF1 の測定により早期に先端巨大症を発見することが重要である。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	谷 本 啓 爾
論文審査担当者		主 査 教 授 花 房 俊 昭	
		副 査 教 授 玉 井 浩	
		副 査 教 授 田 窪 孝 行	
		副 査 教 授 林 秀 行	
		副 査 教 授 窪 田 隆 裕	
主論文題名			
The influence of age on the GH-IGF1 axis in patients with acromegaly (先端巨大症の血中 GH、IGF1 値における年齢の影響に関する検討)			
論文審査結果の要旨			
<p>健常人では、GH とインスリン様成長因子 (IGF) 1 の分泌は思春期で増加し、その後加齢とともに減少することが知られている。申請者は、先端巨大症において加齢に伴う GH や IGF1 分泌減少が認められるか否か、また先端巨大症の合併症に年齢別変動が認められるか否かを検討している。</p> <p>その結果、先端巨大症では加齢に伴う血中 GH、IGF1 の減少を認めないことが明らかとなった。血中 IGF1 値は年齢、性別により大きく変動するため、症例ごとの IGF1 値を同年齢、同じ性別における正常値とのばらつきをスコア化した IGF1 SD score を求めたところ、IGF1 SD score は高年齢群で有意に高値であった。先端巨大症における耐糖能障害の頻度は一般人口の有病率より高率であり、高血圧の頻度も 60 歳以上で一般人口の有病率より高率であった。</p> <p>本研究では若年群の症例数が少なかったものの、各年齢群で血中 GH、IGF1 の減少を認めなかった。このことより、高年齢群における糖代謝異常、高血圧の頻度の増加は、GH、IGF1 が年齢に対し相対的に高値であることが影響しているものと考えられた。</p> <p>本論文は、先端巨大症において GH、IGF1 の高値が合併症などを引き起こしていることを示唆したものであり、その臨床的意義は大きい。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌)</p> <p>European Journal of Endocrinology 159(4): 375-379, 2008</p>			