論 文 要 旨

Postoperative Changes in Metabolic Parameters of patients with Surgically Controlled Acromegaly
-Assessment of New Stringent Cure Criteria-
（先端巨大症術後コントロール群における代謝パラメーターの変化）

米永　理法

【序論及び目的】

先端巨大症は成長ホルモン(GH)の過剰により、先端巨大、特有の顔貌のみならず種々の代謝異常を起こし、結果として生命予後の悪化をきたす疾患である。成長ホルモン(GH)は軟骨、骨に対する成長促進作用のみならず糖、脂質、蛋白、骨、水・電解質代謝調整、免疫調節に関わっており、そのため、先端巨大症には糖尿病、高血圧、脂質異常症、心疾患、変形性関節症、睡眠時無呼吸症候群などを合併しやすく、機能予後、生命予後に悪影響を及ぼす。

治療の目標は GH 過剰分泌を抑制し、GH 分泌過剰に起因する症候の是正と合併症の罹患率減少を図り、死亡率を引き下げることである。

治療の第一選択は経蝶形骨洞的腫瘍摘出術で、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。診断基準には IGF-1 値と 75g OGTT における GH 底値が採用されている。手術による寛解の基準としては、2000 年の Cortina consensus criteria (Cortina 基準)では、IGF-1 値正常化と 75gOGTT における GH 底値が 1.0 ng/ml 未満と規定されていた。しかし、2010 年の米国内分泌学会等による新基準が発表され、これによれば GH 底値が 0.4 ng/ml 未満と基準がより厳格になった(新基準)。しかし、GH 底値の基準をより厳格にすることによる代謝パラメーター上のベネフィットが有るのか否かについては、未だ判っていない。我々は、新基準で寛解と判定された患者群と Cortina 基準では寛解の判定が得られたが、GH 底値が 0.4-1.0ng/ml であったため、新基準での寛解判定に至らなかった患者群の 2 群の手術前後の代謝指標などを後方視的に比較検討し、この点の解明を試みた。

【対象および方法】

対象は、鹿児島大学病院において 2006-2016 年に内視鏡下経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術を受けた先端巨大症患者のうち、術後 3 か月目の OGTT で GH 底値 1.0 ng/ml 未満で、かつ IGF-1 値正常化を満たし、コントロールと判定された 48 症例 (男性 16 例、女性 32 例)。この 48 症例を A 群(新基準群: GH 底値<0.4ng/ml) 33 例、B 群(GH 底値: 0.4-1.0ng/ml) 15 例に分けた。術前と術後 1 年目の脂質（T-chol (総コレステロール)、TG (中性脂肪)、HDL (HDL コレステロール)、LDL (LDL コレステロール）)、HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance)、血圧、BMI (body mass index)を測定し、その改善率を求めた。下垂体前葉機能に関しても術前と術後 6－12 ヶ月目において、ホルモン負荷試験を行い、Melmed and Kleinberg criteria を参考に評価した。術後 1 年目の QOL (quality of life)については SF-36 (the 36-item Short Form Health Survey)を用いて評価した。それらを評価し、両群で比較した。

【結果】

術前の患者データでは年齢、性別、腫瘍の大きさ、Knosp grade,術前 random GH 値と術前 IGF-1 値に関しては 2 群間で有意差は見られなかった。術後 GH 底値は A 群が有意差をもって低かったが、術後 IGF-1 値、IGF-1 SD 値に関しては 2 群間で有意差は見られなかった。

手術後一年目の TG と HOMA-IR は、両群とも手術前に比較して有意に低下した($p<0.05$).HDL は B 群では有意に低下したが A 群における低下は有意ではなかった。血圧は両群とも有意に低下した($p < 0.03$). 改善率に関しては全てのパラメーター (TG、HDL、LDL、HOMA-IR、BMI、血圧)において両群間で差が無かった。術前の糖尿病患者(HbA1c(NGSP)≧6.5%)は 14 例(29.2%)で、インスリン使用または経口血糖降下薬内服患者の全員が術後 1 年目にはインスリンもしくは内服量が減少していた。成長ホルモンを含めた術後の下垂体前葉機能障害は A 群のみで認められた（4/35, 11.4%）。手術後 SF-36 スコアは何れのコンポーネントも 2 群間で有意差は見られなかった。

【結論】

日常臨床で通常用いられる代謝指標を手術後 1 年目で評価する限りにおいて、新基準での治癒を目指すメリットを認めることはできなかった。

Cortina 基準に対する新基準の優位性は、10 年以上の長期にわたる代謝指標の変化、合併症(intercurrent illness)、QOL、死亡率を比較して評価されるべきである。このような前向き試験によって新基準の優位性が確立されるまでは、過剰な手術操作や放射線照射、不必要な医療資源の投入というデメリットに対しては充分に配慮がされるべきである。