

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)

先端巨大症の診断の手引き

I 主症候 (注1)

- 1) 手足の容積の増大
- 2) 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)
- 3) 巨大舌

II 検査所見

- 1 成長ホルモン (GH) 分泌の過剰
血中 GH 値がブドウ糖 75g 経口投与で正常域まで抑制されない (注2)
- 2 血中 IGF-1 (ソマトメジン C) の高値 (注3)
- 3 MRI または CT で下垂体腺腫の所見を認める (注4)

III 副症候および参考所見

- 1) 発汗過多
- 2) 頭痛
- 3) 視野障害
- 4) 女性における月経異常
- 5) 睡眠時無呼吸症候群
- 6) 耐糖能異常
- 7) 高血圧
- 8) 咬合不全
- 9) 頭蓋骨および手足の単純 X 線の異常 (注5)

(注1) 発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

(注2) 正常域とは血中 GH 底値 $1 \mu\text{g/L}$ (リコンビナント GH を標準品とする GH 測定法) 未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、青年では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。また、本症では血中 GH 値が TRH や LH-RH 刺激で増加 (奇異性上昇) することや、ブロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。さらに、腎機能が正常の場合に採取した尿中 GH 濃度が正常値に比べ高値である。

(注3) 健常者の年齢・性別基準値を参照する (附表)。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が合併すると血中 IGF-I が高値を示さないことがある。

(注4) 明らかな下垂体腺腫所見を認めない時や、ごく稀に GHRH 産生腫瘍の場合がある。

(注5) 頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大および破壊、副鼻腔の拡大、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足 X 線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大 $\geq 22\text{mm}$ 以上を認める。

(附1) ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制されたり、臨床症候が軽微な場合でも、IGF-1 が

高値の症例は、画像検査を行い総合的に診断する。

[診断の基準]

確実例：Ⅰのいずれか、およびⅡをみたすもの

下垂体性巨人症の診断の手引き

Ⅰ 主症候

1) 著明な身長増加

発育期にあつては身長増加が著明で、最終身長は男子 185cm 以上、女子 175cm 以上であるか、そうなると予測されるもの（注）

2) 先端巨大

発育期には必ずしも顕著ではない。

Ⅱ 検査所見 先端巨大症に同じ

Ⅲ 副症候 先端巨大症に同じ

Ⅳ 除外規定

脳性巨人症ほか他の原因による高身長例を除く。

（注）2 年以上にわたって年間成長速度が標準値の 2.0SD 以上。なお両親の身長、時代による平均値も参考とする。

[診断の基準]

確実例：ⅠおよびⅡをみたすもの

但し、いずれの場合もⅣ（除外規定）をみたす必要がある

(附表)

血中IGF-I濃度基準範圍

平成24年改訂

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	214	301	405	526	18	188	247	326	431	574
143	210	292	389	501	19	182	238	311	408	539
142	204	280	368	470	20	175	226	293	381	499
139	197	265	345	436	21	168	214	275	355	459
135	188	251	323	405	22	161	204	259	331	425
131	180	237	304	379	23	155	195	247	312	397
128	173	226	287	356	24	151	189	237	297	375
125	167	216	273	337	25	147	183	228	286	358
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	120	157	199	250	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158

先端巨大症および下垂体性巨人症の治療の手引き

I 治療の目的

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。

II 治療の種類

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、経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術(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皮下注製剤は、1日当たり 100-300 μ g、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徐放性製剤(4週間に1回、10-40mg)を臀部筋肉内注射する。この場合、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上で徐放製剤に切り替える。

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

b GH受容体拮抗剤 注射

1日1回ペグビソマント 10-30mgを皮下注射する。

c ドパミン作動薬 経口投与

メシル酸ブロモクリプチンを1日当たり 2.5-15mg、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性下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)であり、1回1mg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(尿崩症および下垂体機能低下症の項：参照)。

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）

4 治療効果の判定（治療基準）

1. コントロール良好（治療または寛解）

ブドウ糖 75g 経口投与後抑制された血中 GH 底値が $1 \mu\text{g/L}$ 未満(注1)、かつ IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内である。臨床的活動性を示す症候（注2）が全くない。

2. コントロール不十分

1 および 3 のいずれにも該当しないもの

3. コントロール不良

ブドウ糖 75g 経口投与後の血中 GH 底値が $2.5 \mu\text{g/L}$ 以上(注1)、かつ IGF-1 値が年齢・性別基準範囲を超える（注3）。臨床的活動性を示す症候がある。

(注1) コントロール良好（治療）およびコントロール不十分、不良のカットオフ値は便宜的に $1 \mu\text{g/L}$ および $2.5 \mu\text{g/L}$ (リコンビナント GH を標準品とする GH 測定法) に設定する。無作為に採血した血中 GH 基礎値が十分に低値の場合（ $1 \mu\text{g/L}$ 未満）、ブドウ糖 75g 経口投与は必ずしも必要でなく、血中 GH 基礎値を投与後の血中 GH 底値と読み替えることが出来る。薬物治療中の場合もブドウ糖経口投与は必ずしも必要でない。GH 受容体拮抗剤で治療中の場合、血中 GH 値による判定は出来ないため、IGF-1 値と臨床的活動性から判定する。

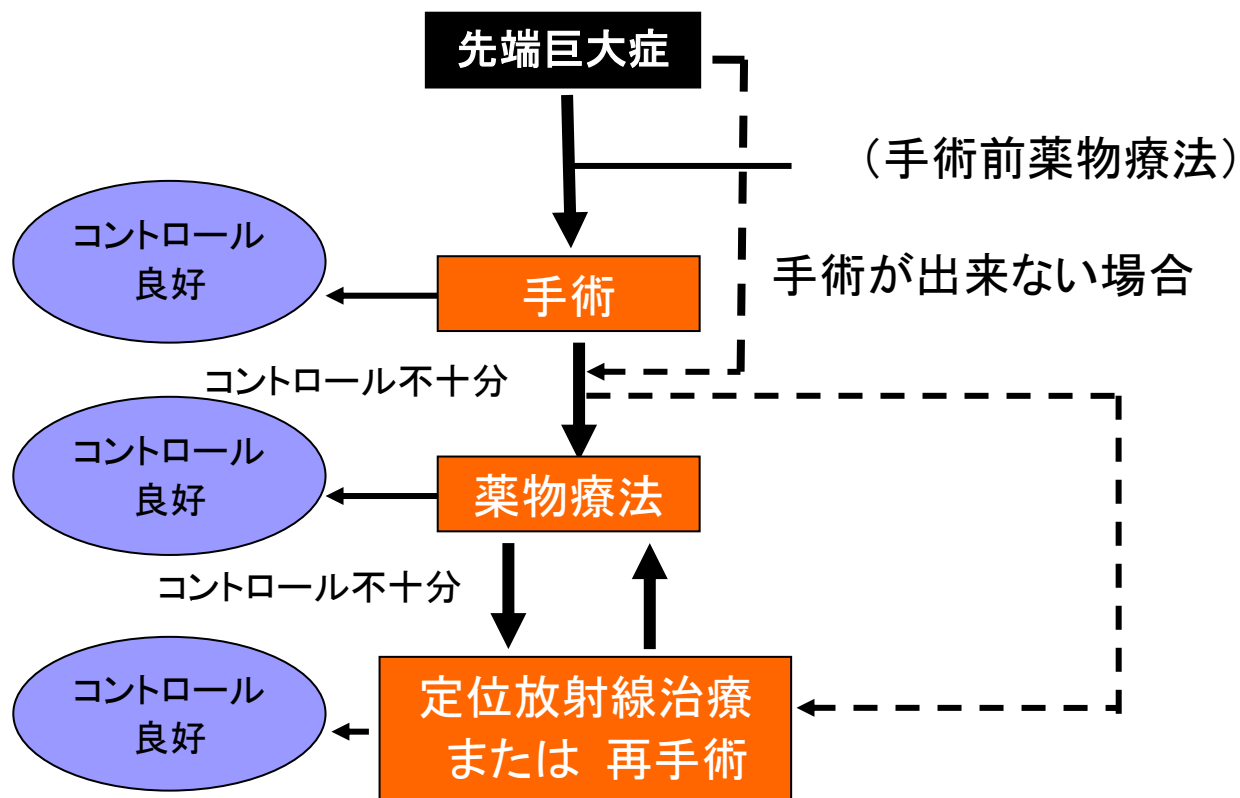
(注2) 頭痛（本症に起因すると思われる頭痛（発症時期、頑固さ、酢酸オクトレオチド著効などから判断する）を指す。典型的な血管性頭痛（偏頭痛）や筋緊張性頭痛は除く）、発汗過多、感覚異常（手根管症候群を含む）、関節痛のうち2つ以上の臨床症状がみられる場合に臨床的活動性ありと判断する。

(注3) IGF-I 値は、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が合併している場合には低値を示すことがあるので、判定に注意を要する。

5 治療指針

- 1 コントロール良好の場合、現在の治療法を続行、または経過を観察する。
- 2 コントロール不十分の場合、患者の合併症などを評価して、治療法の変更または追加を考慮する。
- 3 コントロール不良の場合、治療法を変更または追加する。

(附) 治療の流れ図



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。