

2) 末端肥大症の診断

長岡赤十字病院内科 金子兼三

Diagnosis of Acromegaly

Kenzo KANEKO

Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

In 54 patients with acromegaly on admission, their chief complains mainly consisted of further examination for diabetes mellitus in 16 patients (30%), headache and/or visual disturbance due to pituitary adenoma in 11 patients (20%), finger numbness due to carpal tunnel syndrome in 4 patients (7%) and amenorrhea and galactorrhea in 4 patients (7%).

Another patients had no direct complains as the illness: 2 patients (4%) had paid a visit to hospital because of their body changes and 11 patients (20%) had been pointed out acromegaly when they had medical check-up. These findings indicate that acromegalic patients who perceive the acromegalic alterations by their selves are rare. On the laboratory data, plasma somatomedin C levels increased more than 2.0 U/ml in all 8 patients who had more than 5.0 ng/ml of GH levels, suggesting an useful marker for diagnosis of acromegaly. In about 80% acromegalic cases, the i.v. injection of 500 μ g of synthetic TRH (TRH test) provoked the paradoxical increase in plasma GH levels and the oral administration of glucose (OGTT) did not suppressed the high GH levels to normal levels. In 6 acromegalic patients, GH levels showed variable responses to the i.v. injection of 100 μ g of synthetic GRF(1-44)-NH₂ (GRF test): 1 patient with hyperresponse, 1 patient without response and 4 patients with delayed and slight response. These results indicate that TRH test and OGTT are useful for diagnosis of acromegaly, while GRF test is not useful.

In conclusion, acromegalic patients who perceived acromegalic changes by their selves are rare, and measurement of plasma somatomedin C and TRH test and OGTT are useful for diagnosis of acromegaly.

Key words: acromegaly, somatomedin C, GRF test

末端肥大症, ソマトメジンC, 成長ホルモン放出因子負荷試験

Reprint requests to: Kenzo Kaneko,
Department of Internal Medicine,
Nagaoka Red Cross Hospital
Nagaoka City, 940, JAPAN

別刷請求先: 〒940 長岡市日赤町2丁目6-1
長岡赤十字病院内科 金子兼三

末端肥大症の臨床上的特徴は、1) 一見して診断がつく程の特徴的な身体変化を有しているにもかかわらず、患者自身の自らの身体変化に対する病識が想像以上に低く、結果として10年以上の永い病歴を有する例が多いこと、2) 治療により成長ホルモン (GH) が正常化しても、進行した身体変化、ことに骨変化はほとんど健康時に復さないことである。従って本症では早期診断、早期治療が何よりも重要であり、本稿では本症の早期診断について自験例を中心に考えてみたい。

I. 自験例における末端肥大症発見の契機

表1は末端肥大症自験54例の受診時の主訴あるいは診断に至ったきっかけを示したものである。

冒頭でも述べた如く、本症では自らの身体変化に対する病識が驚く程低く、身体変化を主訴に受診した例はわずか2例(4%)に過ぎない。また下顎の突出から咬合不全をきたし歯科医より本症を疑われた例も高頻度の症状にしては少なく、わずか2例に過ぎなかった。ただ患者や家族は進行した身体変化については十分に自覚し、悩んではいるが、痛みを伴わぬ極めて緩徐に進行する変化のため病気が原因とは考えず、「不幸にしてこの様な身体に生まれついて……」などと諦めていた例が多かった。かかる結果から、健診や他の疾患で受診した折など偶然の機会に発見された例が11例(20%)と多く、今後本症に対する医師の認識が今まで以上に高まれば、かかる形での発見例がさらに増えるものと期待され、これが早期発見につながるものと思われる。

下垂体腫瘍に基づく症状である頭痛や視力障害で発見された例は11例(20%)であった。本症の下垂体腫瘍が

表1 末端肥大症 発見の契機

頭痛、視力障害	9例	} 11例 (20%)
下垂体卒中	2例	
末端肥大症の身体変化	2例 (4%)	
咬合不全 (歯科)	2例	
糖尿病	16例 (30%)	
甲状腺腫	1例	
無月経 (+乳汁漏出症)	4例	
常習性便秘	3例	
関節症状 (手根管症候群など)	4例	
偶然の機会に医師より指摘 (健診時あるいは他疾患で受診時)	11例 (20%)	
合 計	54例	

一般には蝶形骨洞など下方に進展することが多く、鞍上進展をきたし chiasma syndrome を呈する例は進行例が多いため、自験例でもかかる形での発見例は大半が昭和40年代の症例である。このうち2例は突然激しい頭痛と嘔吐、動眼神経や外転神経麻痺をきたして来院し、血性髄液や髄液中の GH 高値の成績より下垂体卒中を併発した末端肥大症と診断されている。

末端肥大症は二次性糖尿病をきたす代表疾患の1つであるが、糖尿病 (DM) 併発を契機に本症が発見された例が最も多く16例(30%)であった。自験例での検討では、OGTT で50%が DM 型、33%が境界型を示しており、成人病健診の普及から DM の二次健診の折に発見される例が今後さらに増えるものと思われる。一次性 DM との鑑別を目的として OGTT 時の IRI を測定してみると、GH の抗インスリン作用に代償して IRI の過剰反応を示した例は24%と少なく、比較的病歴の短い例に限られていた。逆に28%の症例では IRI は無から低反応であった。かかる症例のうち中等症以上の DM 型を示す症例は DM の家族歴や DM 性網膜症の合併などの一次性 DM としての特徴を有しており、本症が一次性 DM の発症因子となった例とも考えられる。しかし一次性 DM の特徴を有さない IRI 無～低反応例に加えて、IRI が正常反応を示した例でも Δ IRI/ Δ BS (30分値) は約半数例で0.3以下の低値を示しており、長期の GH 過剰により何らかの機序でラ島に不可逆性病変が生じ、インスリン分泌の低下をきたした可能性も考えられる。いずれにしろ IRI の測定が本症の DM と一次性 DM との鑑別にかならずしも役立たぬことは明らかである。

無月経を主訴として来院し本症と診断された例は4例のみであったが、本症では主訴とはならなかったものの月経異常や男子例で性欲低下やインポテンツを訴えた例は少ない。かかる性腺機能低下の原因として、1) 約40%の例に高プロラクチン (PRL) 血症が認められ、下垂体腺腫が GH のほかに PRL を同時に産出することが確かめられていること、2) 下垂体腫瘍による障害あるいは高 PRL 血症によると思われるが、LHRH 試験で LH, FSH は約半数例で無ないしは低反応を示すこと、3) 尿 17 KS の増加を伴う例のあること (女子例で影響) などがあげられる。乳汁漏出症は4例で認められたが、このうち高 PRL 血症が認められた例は2例のみであり、乳汁漏出症が単に高 PRL 血症のみに依らないことは事実の様である。

そのほか、手のシビレ感など手根管症候群で発見され

た例が4例、常習性便秘が受診のきっかけであった例が3例認められた。常習性便秘をきたした例ではレ線上大腸の粘膜襞の減少など megacolon 類似の所見がみられ、かかる病変も GH 過剰による臓器肥大の部分現象と考えられる。常習性便秘をきたした1例ではセンナ剤の乱用により pseudo-Bartter 症候群を合併していた。甲状腺腫は自験例の約1/5例に認められたが、1例では摘出時の重量 830g という巨大な甲状腺腫（組織像：腺腫様甲状腺腫と腺癌の合併）を有し、受診時の主訴となった。

以上が自験54例における末端肥大症発見の契機であるが、身体変化に対する患者の病識が予想以上に低い以上、本症を早期に発見し治療効果をあげるためには、患者の訴えとは別にわずかも末端肥大症様の身体変化を認めた場合には一応本症を疑って検査するなどの医師側の認識の向上が重要と考えられる。注意すべき身体所見として、1) 眉弓部や下顎の突出、鼻翼の肥大などの顔貌変化、2) 指趾の肥大（指輪や靴のサイズの変化に要注）、3) 粗ごわごわした皮膚、発汗増強、多毛などの皮膚変化などがあげられるが、当然ながら農業従事者などの太い指趾は即、病的とは判定できないわけで、患者の職種からは不自然な身体変化であるか、また進行している身体変化であるか、などを聞きただすことが必要である。

II. 末端肥大症診断のための検査

本症と診断するためには、GH の過剰ないしは異常分泌の有無とレ線学的検査法（単純撮影、CT 撮影）により下垂体腫瘍が存在するか否かを検索することが必要である。

まず出来得れば早朝の空腹時、30分以上の臥床安静後の GH（基礎値）を測定し、10ng/ml 以上の高値であれば本症である可能性は濃厚である。しかし外来レベルでは「安静」と「空腹状態」という条件が十分に充たされず、健常者でも pseudopositive の結果が出る危険性があり、また逆に、末端肥大症における GH の基礎値は 10ng/ml 以下の例から常時 100ng/ml 以上の異常高値を示す例まで症例により様々であり、しかも日差変動や日内変動が大きく、自験5例では GH は測定日によっては 5ng/ml 以下の正常値を示していた。従って、早期に発見された軽症例ほど pseudonegative の判定を受ける危険性がある。

そこで GH に依存性の強いソマトメジン C (SM-C) を測定してみると、図1の如く4例中3例で 3 u/ml 以上の高値を示し（成人の正常上限値 2.0u/ml）、残りの重

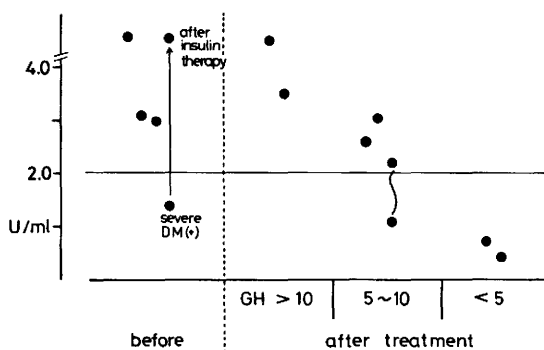


図1 末端肥大症におけるソマトメジン C 値

症糖尿病を合併した1例でも DM 治療前は 1.38u/ml と上昇は認められなかったが、DM コントロール後には 4u/ml 以上の高値を示した。SM-C 値は栄養状態が不良な状態では低値となることが知られており、重症 DM を合併した本症では SM-C 値が修飾されて高値を示さぬ可能性もあり注意を要する。さらに本症治療後 SM-C 値は GH レベルの低下とともに低下し、長期間 GH が 5 ng/ml 以下の正常値を維持している2例では正常域に復していた。以上より血中 SM-C 値の測定は本症の診断ならびに治療効果の判定に有用な検査法と考えられる。

しかし、GH や SM-C の基礎値のみによる判定では、前述の如く症例によっては pseudo-negative の結果を示すことがあり、さらに早期発見例であればある程境界値を示し判定に困難をきたす例があることから、診断を確実にするためには、GH の異常分泌パターンを証明する検査法が必要である。表2は末端肥大症における各種薬剤負荷試験時の GH の反応をまとめたも

表2 末端肥大症における各種薬剤負荷試験時の GH の反応

試験名	例数	上昇反応	抑制反応*	不変
アルギニン	27	5 (19)	2 (7)	20(74)
インスリン低血糖	21	3 (14)	2 (10)	16(76)
OGTT	31	5 (16)	6 (19)	20(65)
TRH	26	21 (81)	0	5(19)
LHRH	19	4 (21)	1 (5)	14(74)
l-dopa	7	0	5 (71)	2(29)
CB 154	21	0	17 (81)	4(19)

(): %

*前値の50%以下に抑制

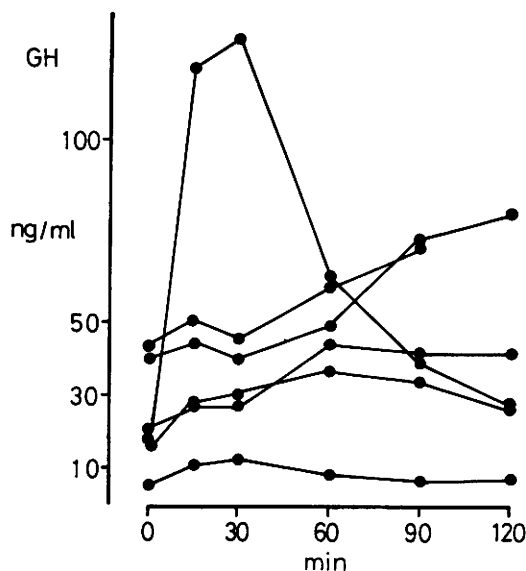


図2 末端肥大症6例におけるGRF試験(100 μ g 静注負荷法)時のGHの反応

のであるが、本症では1) TRH試験で81%の例がGHのparadoxicalな上昇反応を示す。2) OGTTで健常者と同様のGHの抑制パターンを示した例は19%のみで、約80%の例では不変ないしは上昇反応を示す。

3) ドパーミン受容体の刺激物質であるl-dopaやCB 154試験で、健常者ではGHの上昇反応を認めるのに反し、本症では逆に80%の例で著明な抑制反応を示す、などが特徴的な所見と言える。また近年合成GRF(1—44)NH₂がGH分泌刺激試験として臨床応用されているが、図2の如く本症6例に合成GRF 100 μ g静注負荷試験を施行したところ、1例で著明な上昇反応、1例で無反応、残りの4例では軽度の遅延上昇反応を示し、本症に共通した反応パターンは認められなかった。以上の結果から、TRH試験ないしはOGTT時のGHを測定することが外来レベルで容易に施行できる本症のスクリーニング試験と考えられる。

一方、下垂体腫瘍に関する検索では、推定罹病期間が10年以上と永い症例では比較的大きな下垂体腫瘍が存在することが多く、頭部単純撮影のみでトルコ鞍の拡大、破壊像あるいは二重底像を認めることが多い。また同時にGH過剰による骨変化として、前頭洞の拡大、下顎や後隆起の突出像も特徴的な所見である。単純撮影で病変が明らかでない早期発見例(Hardy分類I型)

でもCT撮影ではほとんどの例で腫瘍が証明されているが、最近発見された早期診断例2例では、経過を追って繰り返し施行したCT撮影にもmicro-adenomaを証明出来なかった。今後腫瘍がまだ小さいより早期の診断例においては、Cushing病の場合にまますり行されている様に、術前に腫瘍を証明し得ないまま試験的にHardy手術が施行される症例も出てくるものと思われる。

III. おわりに

末端肥大症の早期診断、早期治療の重要性を報告した。日常臨床においてはわずかな身体変化であっても本症を疑った場合には、TRH試験やOGTT時のGHやSM-Cの測定、下垂体のレ線学検索などを行って本症を鑑別診断する必要があることを強調したい。

(引用文献は省略する)

司会 どうも有り難うございました。早期診断というのは本当に私達も大事なと思います。身体所見のうち、骨の変化をきたしたものはいかんともしがたいという感じが致します。他の身体所見は術後かなり良くなりまして、特に若い女性の場合は顔貌などが著明に改善されますので、感謝されることがあります。それにしても、先生が先程おっしゃいましたように、軽症例程、『あなたは、acromegalyかもしれない』というような事を患者さんに言うのには、勇気があることで、難しい点かと思えます。糖尿病の患者さん全員に、GHないしはソマトメジンCをスクリーニングして頂くことはいかがかと思うんですが。

金子 本症の頻度がもう少し高ければやってみる価値はあると思います。多くの市町村では住民検診で、糖尿病の二次検診として随時血糖測定を目的として採血しております。かかる検体は新潟の検査センター等に集められ測定されておりますので、残りの血清を用いてGHかソマトメジンCを測定すればよいわけです。ただGHを判定の指標とする場合には、検体のサンプリングの条件が一定していませんので高値を示しても意味がつけにくいと思います。従って判定の指標としては、ソマトメジンC測定がよりbetterと考えられます。ソマトメジンCは糖尿病で低値を示すことはあっても高値を示すことはないと思いますので、高値であれば末端肥大症である可能性が高いと言えます。ただ新潟県における内分泌疾患のセンター的役割を果たしていた第一内科時代から現在までの自験例が60余例に過ぎませんので、相

当確率の低いスクリーニング法と言えます。

鴨井 一つは中越地区に非常に末端肥大的所見を呈する人が多いという事です。測定してみますと GH が必ずしも高くない人がいます。そういう場合、何か他の代謝的な異常が関与しているのかどうか。それからもう一つは、なぜ下垂体腺腫が起きてくるのかという点に関して、先生が長期的に見ておられて一度手術して取った所を、別の所に腺腫ができたというような症例はございませんでしょうか。

金子 二番目の質問に関しては経験はありません。一番目の質問に関してですが、中越地方に限らず、農家の人は皆、末端肥大症類似的な太い指を示すわけで、農家の人は手だけ見て本症を疑ってもためなんです。ただ本症を疑うべき身体所見が進行性か否かが重要であり、農家

の人にして対しても、太い指が以前と比べてより増強していないか、という事を一言きく努力をすれば、早期診断例が増えるのではないかと思います。自験例からは本症が中越地区に多発しているとは言えません。ただ私の impression ですが、十日町市～津南町にかけて昔から本症や non functioning の下垂体腫瘍が多い様です。この地方は血族結婚が多いとのことですので、もし下垂体腫瘍発生に遺伝的要因が関係していると仮定すれば、血族結婚による血の濃さが下垂体腫瘍発生につながっている可能性も考えられるわけです。まあ以上は何の根拠もない話ではありますが……。

司会 それでは次に、第一内科の谷先生に、ACTH 産生腺腫の話をお願いしたいと思います。よろしく御意見を伺います。

3) ACTH 産生下垂体腺腫

—クッシング病の自験例—

新潟大学医学部第一内科	谷 長行・高沢 哲也
	山本 至・梨本いづみ
	五十嵐一雅・笠原 紳
	中村 宏志・宇井 政彦
	山田 希子・津田 晶子
	百都 健・伊藤 正毅
	柴田 昭
新潟大学脳研究所脳外科	黒木 瑞雄・横山 元晴
	佐藤 宏・田中 隆一
長岡赤十字病院内科	金子 兼三

Cushing's Diseases in Our Clinic

Nagayuki TANI, Tetsuya TAKASAWA, Itaru YAMAMOTO, Izumi NASHIMOTO, Kazumasa IGARASHI, Shin KASAHARA, Masahiko UI, Mareko YAMADA, Akiko Tsuda, Takeshi MOMOTSU, Seiki ITO and Akira SHIBATA

Department of 1st Medicine, Niigata University School of Medicine

Reprint requests to: Nagayuki Tani,
Department of 1st Medicine, Niigata
University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-754
新潟大学医学部第一内科 谷 長行