



The Effect of Aging on Quality of Life in Acromegaly Patients Under Treatment

山本, 直希

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8968号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492477>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

The Effect of Aging on Quality of Life in Acromegaly Patients Under Treatment

加齢が治療中先端巨大症患者の Quality of Life に与える影響

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

糖尿病・内分泌・総合内科学

(指導教員：小川 渉 教授)

山本 直希

【背景】

成長ホルモン(GH)は、下垂体前葉から分泌されるホルモンの一つであり、小児期や思春期の身体的成長・成熟に不可欠であるだけでなく、成人期においても脂肪分解、骨格筋や骨の合成などの役割を担う。GH による骨格筋や骨に対する同化作用は主にインスリン様成長因子 1(IGF-I)を介したものと考えられる。一方、脂肪細胞においては GH による異化がその主な作用として知られているが、IGF-1 は脂肪や骨格筋に対する同化作用を発揮する。この GH/IGF-1 軸は代謝面での恒常性維持において重要である。

先端巨大症は、主に下垂体の GH 産生腫瘍に起因する GH、IGF-1 の持続的過剰を特徴とする慢性疾患である。年間発症率は人口 100 万人あたり 3 人程度と稀な疾患であり、本邦では指定難病として医療費助成の対象となっている。先端巨大症では口唇肥大、鼻翼拡大、下顎の突出などの特徴的顔貌変化に加えて、糖尿病、高血圧症、脂質異常症や心血管疾患、悪性新生物など複数の全身合併症が引き起こされ、適切な治療が行われない場合には死亡率が増加する。治療法としては下垂体腫瘍の外科的切除が第一選択であるが、手術による治癒が困難な場合などには薬物療法が選択され、特に浸潤性の高い腫瘍に対しては放射線療法が適応となる。

近年の診断や治療技術の進歩により、先端巨大症の死亡率は健常人と同程度まで改善し、それに伴い高齢先端巨大症患者の数が増加している。一方で、治療により GH/IGF-1 過剰の是正により生化学的寛解が得られた患者においても、Quality of Life (QoL) が健常人と比較して不良であることが知られており、重要な臨床課題のひとつとなっている。先端巨大症の疾患特異的 QoL 質問票である AcroQoL を用いた研究では、放射線療法、薬物療法の実施や、頭痛、ボディイメージの悪化などが QoL 低下に寄与することが報告されている。また我々のグループは世界標準として使用されている AcroQoL の日本語版を以前に作成し、若年から中高年の本邦先端巨大症患者における QoL を初めて解析した。その結果、GH/IGF-I が是正された患者において、薬物療法や放射線療法をうけた患者では外科的治療のみを受けた患者より QoL が低いことが明らかとなった。一方で、QoL は加齢とともに低下することが一般的な健康関連 QoL 質問票である Short Form-36 (SF-36) を用いた、健常人における先行研究で報告されている。

以上のことから、高齢先端巨大症患者における治療アウトカムとして、QoL の改善は喫緊の重要課題と考えられる。しかし、先端巨大症患者における年齢と QoL の関連や、高齢の先端巨大症患者において QoL の低下に寄与する因子については不明であり、これを明らかにすることを目的に本研究を実施した。

【方法】

本研究は単施設後ろ向き横断研究である。当施設に通院歴のある先端巨大症患者 90 名のうち、AcroQoL 質問票の回答が得られ、かつ先端巨大症に対する治療歴のある患者 74 名を対象とした。QoL 評価には AcroQoL、SF-36 を用いた。AcroQoL は身体面、

心理面の2要素とそれらの総合によって評価し、スコアが高いほどQoLが良好であることを示す。SF-36は身体面、心理面、役割/社会的側面の3要素で評価し、AcroQoLと同様にスコアが高いほどQoLが良好であることを示す。質問票回答時の臨床データを電子カルテから収集し、AcroQoL、SF-36の各スコアと年齢の相関を検討した。次に患者を65歳未満と65歳以上の2群に層別化し、各群においてAcroQoLスコアに影響する因子を検討した。

【結果】

対象患者74名のうち61名においてSF-36の回答が得られていた。血中GH<1.0 ng/mL、IGF-1の年齢、性別で調整した標準偏差スコア(IGF-1 SDS)<2.0で定義した先端巨大症の生化学的寛解は36名(48%)で得られていた。治療法としては、手術のみ実施した患者が34名(46%)、薬物療法を行っている患者が31名(42%)、放射線療法を実施した患者が9名(12%)であった。

各QoLスコアと年齢の相関を検討したところ、SF-36では身体的面のスコアは年齢と負の相関を示したが、心理面、役割/社会的側面のスコアは年齢と正の相関を示した。一方でAcroQoLの総合/身体面/心理面のスコアはいずれも年齢との相関を示さなかった。

次に患者を65歳未満群(42名、年齢51.0 [46.0-59.2]歳)と65歳以上群(32名、年齢70.5 [69.0-73.0]歳)の2群に層別化した。両群間で血中GH、IGF-1 SDSには差が無かったが、65歳未満群では65歳以上群よりBMIが高く、罹病期間が短く、巨大舌、関節症状、糖尿病の有病率が低かった($P=0.02, 0.02, <0.01, <0.01, <0.01$)。生化学的寛解率や治療法の割合には差がなかった。

65歳未満群、65歳以上群いずれにおいても、生化学的寛解の有無でAcroQoLスコアに差は認めなかった。次に年齢の層別のそれぞれにおいて治療法別に分け、比較検討した。65歳未満群では、手術のみ実施した患者において、薬物療法や放射線療法を行った患者よりもAcroQoLの総合/身体面/心理面の全てにおけるスコアが高かった。一方で、65歳以上群では総合/身体面/心理面いずれにおいても、治療法によるAcroQoLスコアの差を認めなかった。

次に65歳未満群と65歳以上群それぞれにおいてAcroQoLスコアの低下に寄与する因子を多変量回帰分析により検討したところ、65歳未満群では治療法、下垂体腫瘍径、ヒドロコルチゾン補充療法が独立して寄与していた。しかし65歳以上群では関節症の合併、BMI高値、ヒドロコルチゾン補充療法がAcroQoLスコアの低下に寄与していた。AcroQoLの低下に寄与する因子として、ヒドロコルチゾン補充療法は年齢を通して共通し、その他は65歳を境に異なっていることが明らかとなった。

【考察】

本研究は、高齢先端巨大症患者の QoL に焦点を当てた初めて研究である。治療中の先端巨大症患者において、SF-36 の身体面における QoL スコアは年齢と負の相関を示し、健常人における既報と一致していた。しかし、心理面および役割・社会的側面のスコアは正の相関を示したことから、先端巨大症は特に若年患者において、心理面、社会的側面の QoL に大きな影響を及ぼす可能性が示された。一方で、AcroQoL は年齢との明らかな関連を示さなかったが、AcroQoL スコアの低下に関連する因子は年齢によって異なることを示した。

65 歳未満の若年および中高年の患者では、薬物治療や放射線療法が QoL の低下に関連し、これは既報と一致していた。一方で 65 歳以上の高齢者では、治療法ではなく、関節症の存在が AcroQoL スコアの低下に寄与していた。先端巨大症における慢性的な GH/IGF-1 の過剰は徐々に不可逆的な関節の変形をきたし、関節痛などの原因となる。本研究の結果から高齢先端巨大症患者の QoL を維持するためには、先端巨大症の早期診断・治療により関節症の予防や進行を防ぐことが重要であると示唆された。

また、65 歳以上群では BMI 高値が AcroQoL スコアの低下に寄与していた。先端巨大症患者では BMI が高いほど QoL が低いことが報告されているが、その理由については明らかではなく、さらなる研究が必要である。

ヒドロコルチゾン補充療法は、65 歳未満、65 歳以上の先端巨大症患者に共通して AcroQoL スコアの低下に寄与していた。先端巨大症患者では手術や放射線療法、あるいは下垂体腫瘍による正常下垂体の圧迫により下垂体機能の低下をきたすことがあり、続発性副腎皮質機能低下症に対してはヒドロコルチゾン補充療法を要する。副腎皮質機能低下症を有する患者はヒドロコルチゾン補充療法下でも、健常人に比して QoL が低下していることが知られている。本研究の結果から、続発性副腎皮質機能低下症の合併は、年齢を問わず先端巨大症患者の QoL 低下に寄与することが示唆された。

本研究の限界として、希少疾患を対象としているためサンプル数が比較的少なく、また後ろ向き横断研究であることが挙げられる。治療中の先端巨大症患者の QoL に対する加齢の影響や、早期診断・治療の効果を結論づけるためには、健常対照群を含む、より大規模な研究が必要である。

【結論】

我々は、先端巨大症患者において、QoL に影響する因子が年齢層によって異なることを見出した。若年者とは異なり、高齢の先端巨大症患者では関節症、BMI 高値が先端巨大症の疾患特異的 QoL の低下と関連していた。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲第 3395 号	氏 名	山本 直希
論 文 題 目	加齢が治療中先端巨大症患者の Quality of Life に与える影響		
Title of Dissertation	The Effect of Aging on Quality of Life in Acromegaly Patients Under Treatment		
審 査 委 員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner 南 博 信 河野 誠司 佐々木 隆司		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

【背景・目的】

成長ホルモン(GH)は脂肪分解、インスリン様成長因子 1(IGF-I)を介した骨格筋や骨の合成などを担う。先端巨大症は下垂体の GH 産生腫瘍により GH、IGF-1 が持続的に過剰となり、口唇肥大、鼻翼拡大、下顎突出などの特徴的顔貌変化、糖尿病、高血圧症、脂質異常症や心血管疾患、悪性新生物などを起こす。治療は下垂体腫瘍の切除であるが、不十分な場合には薬物療法が、浸潤性の高い腫瘍に対しては放射線療法が行われる。

先端巨大症の診断や治療が進歩し高齢患者が増えている。GH/IGF-1 過剰を是正しても、Quality of Life (QoL) は健常人より低下し、先端巨大症の疾患特異的 QoL 質問票 (AcroQoL) による研究で放射線療法や薬物療法、頭痛、ボディイメージ悪化が QoL 低下と関連する。一方、一般的な QoL 質問票 (Short Form-36 ; SF-36) で評価した健常人の QoL は加齢により低下する。先端巨大症患者の年齢と QoL の関連および QoL の低下に寄与する因子を解明するため本研究を実施した。

【方法】

本研究は単施設後ろ向き横断研究で、神戸大学医学部附属病院に通院歴のある先端巨大症患者 90 名のうち、治療歴があり AcroQoL 質問票の回答があった 74 名の QoL を、AcroQoL および SF-36 により評価した。AcroQoL は身体面、心理面の 2 要素とその総合により評価し、SF-36 は身体面、心理面、役割/社会的側面の 3 要素で評価した。質問票回答時の臨床データと AcroQoL、SF-36 の各スコアと年齢の関連を検討した。さらに、65 歳未満と 65 歳以上の 2 群に分け、各群において AcroQoL スコアに影響する因子を検討した。

【結果】

対象患者 74 名のうち 61 名で SF-36 の回答が得られていた。血中 GH <1.0 ng/mL、年齢・性別で調整した IGF-1 の標準偏差スコア (IGF-1 SDS) <2.0 で定義した先端巨大症の生化学的寛解は 36 名(48%)で得られていた。治療法は手術のみが 34 名(46%)、薬物療法が 31 名(42%)、放射線療法が 9 名(12%)であった。

SF-36 のうち身体面のスコアは年齢と負の相関を示したが、心理面、役割/社会的側面のスコアは正の相関を示した。一方で AcroQoL の総合/身体面/心理面はいずれも年齢と相関していなかった。

65 歳未満の 42 名 (51.0 [46.0-59.2]歳) と 65 歳以上の 32 名 (70.5 [69.0-73.0]歳)で血中 GH、IGF-1 SDS には差が無かったが、65 歳未満群では 65 歳以上群より BMI が高く、罹病期間が短く、巨大舌、関節症状、糖尿病の有病率が低かった($P=0.02, 0.02, <0.01, <0.01, <0.01$)。生化学的寛解率や治療法には差がなかった。65 歳未満、65 歳以上いずれにおいても、生化学的寛解の有無により AcroQoL スコアに差はなかった。

各年齢群で治療法別に検討したところ、65 歳未満では手術のみを実施した患者は薬物療法や放射線療法を行った患者より AcroQoL の総合/身体面/心理面の全てにおいてスコアが高かった。一方、65 歳以上では総合/身体面/心理面いずれにおいても治療法による差はなかった。

各年齢群で AcroQoL スコアの低下に寄与する因子を多変量回帰分析で検討したところ、65 歳未満では治療法、下垂体腫瘍径、ヒドロコルチゾン補充療法が、65 歳以上では関節症合併、BMI 高値、ヒドロコルチゾン補充療法が AcroQoL スコアの低下と関連していた。AcroQoL の低下に寄与する因子として、ヒドロコルチゾン補充療法のみが各年齢群に共通していた。

【考察】

健常人における既報と同様に本研究で先端巨大症患者で SF-36 による身体面の QoL スコアは年齢と負の相関を示したが、心理面および役割・社会的側面のスコアは年齢と正の相関を示した。これは先端巨大症の若年患者で心理面、社会的側面の QoL が低下することを示す。

一方、AcroQoL スコア低下と関連する因子は年齢によって異なり、65 歳未満では既報と同様に薬物治療や放射線療法が関連したが、65 歳以上では関節症がスコア低下に寄与していた。先端巨大症での慢性的 GH/IGF-1 過剰は、関節変形をきたし関節痛の原因となる。高齢先端巨大症患者の QoL 維持のために、先端巨大症の早期診断・治療により関節症を予防し進行を防止することが重要である。また、先端巨大症患者では BMI が高いほど QoL が低いことが報告されているが、本研究でも 65 歳以上では BMI 高値が AcroQoL スコアの低下に寄与していた。

ヒドロコルチゾン補充療法は、年齢にかかわらず AcroQoL スコア低下と関連した。手術や放射線療法、あるいは腫瘍による正常下垂体の圧迫による続発性副腎皮質機能低下症に対しヒドロコルチゾン補充療法を要する。副腎皮質機能低下症を有する患者はヒドロコルチゾン補充療法下でも、健常人に比して QoL が低下するが、本研究でも同様であった。

本研究は規模が比較的小さい後ろ向き横断研究である。加齢が先端巨大症患者の QoL に与える経時的影響や、早期診断・治療の効果を検討するには健常対照群を含む大規模な研究が必要である。

【結論】

本研究は、高齢先端巨大症患者の QoL に焦点を当てた初めて研究であり、QoL に影響する因子が年齢層によって異なることを見出したもので、今後の研究の方向性に示唆を与えうると考える。よって、本研究者は、博士（医学）の学位をえる資格があると認める。