

# 博 士 論 文

論文題目

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断における  
尿中成長ホルモン値と血清 insulin-like growth  
factor-1 (IGF-1) 値の有用性の検討

氏 名            廣 畑   倫 生

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断における尿中成長ホルモン値と

血清 insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 値の有用性の検討

The efficacy of urinary growth hormone level and insulin-like growth

factor-1 (IGF-1) level in a diagnosis of adult patients

with severe growth hormone deficiency.

所属 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻

指導教員 斉藤 延人教授 (脳神経外科学)

氏名 廣畑 倫生

## 【論文要旨】

目的： 成人成長ホルモン分泌不全症（An adult growth hormone deficiency; AGHD）は間脳下垂体病変をはじめとする頭蓋内疾患に伴ってしばしば発症する内分泌学的合併症である。AGHD は体組成の変化、代謝障害、様々な社会心理学的症候により quality of life (QOL)の低下を来すことから、近年 GH 補充療法の対象となってきた。AGHD は GHRP-2 負荷などの GH 分泌刺激試験に基づいて診断される。この研究において我々は、AGHD 診断における簡便なスクリーニングとして、起床時の血清 insulin-like growth factor-1 (sIGF-1) 値と尿中 GH 値 (uGH) の有用性を評価することを目指した。

研究デザインおよび対象： 研究対象は 1995 年 4 月より 2011 年 3 月の間に帝京大学ちば総合医療センター脳神経外科において下垂体および傍鞍部疾患に対して加療されたのちに外来通院中の連続 59 症例（男性 32 例、女性 27 例、年齢 20 - 85 歳）である。同施設において倫理委員会の承認を受け、また全患者から Informed consent を得た。全症例に対して、GHRP-2 負荷試験と sIGF-1 測定をおこなった。GHRP-2 負荷試験における血清 GH 値の頂値 9 ng/mL 未満を重症 AGHD とする診断基準に基づき、36 症例が重症 AGHD、23 症例が非-重症 AGHD と診断された。血清 IGF-1 値は、年齢、性別ごとの標準偏差スコア (standard deviation score; SDS) によって補正された。さらに尿中 GH 値を

評価するため、59 症例中 42 症例から早朝第一尿の検体を得て、uGH が検出感度以上あるいは未満の条件で分類した。健常人のボランティア 15 名から検体を得て IGF-1 SDS と uGH を評価し、コントロール群とした。

結果： IGF-1 SDS は AGHD 群 ( $-2.07 \pm 1.77$ ) において、有意差を持って非 AGHD 群 ( $-0.03 \pm 0.92$ ) よりも低値であった ( $p < 0.00001$ )。ただし IGF-1 SDS  $> -1.4$  の範囲においては両群のオーバーラップが大きい。IGF-1 SDS は 60 歳以下の比較的若年層の症例において、AGHD の鑑別により有用であった。

uGH (検出感度以上または未満) と AGHD の間には相関関係がみられた ( $\chi^2$  検定,  $P = 0.008$ )。また IGF-1 SDS と uGH を組み合わせることによって、AGHD を 96%の感度で検出できることを示した ( $\chi^2$  検定,  $P = 0.0002$ )。健常対照群は全例 IGF-1 SDS  $\geq -1$  ( $0.17 \pm 0.70$ ) であった。uGH は 9 例が検出感度以上、6 例が感度未満であった。

過去には IGF-1 や uGH の測定値を個別に用いて AGHD の診断を試みた報告はあるが、我々の研究は IGF-1 SDS および、uGH が検出感度以上か未満かで分類して、より簡便なスクリーニングが可能であることを示した点が新しい。

結論： IGF-1 SDS と 尿中 GH の条件を組み合わせることによって、高い感度をもって重症 AGHD の鑑別に有用であることを示した。

## 【序文】

脳神経外科で扱う下垂体疾患は下垂体腺腫を中心とした良性腫瘍がその代表的な例であるが、その臨床像や病理組織学的特徴は幅広い。視神経や視交叉に対する mass effect による視野・視力障害、下垂体前葉機能低下症や中枢性尿崩症などの内分泌学的障害、あるいはホルモン産生腫瘍においてはホルモン過剰症による全身の症候など、その種類に応じて多様な病態を呈する。

下垂体病変に対しては神経学的評価にとどまらず、放射線学、内分泌学、眼科学的診断など、多岐にわたるアプローチが必要である。

本論文では、下垂体疾患加療後の内分泌学的合併症、特に近年着目されつつある成人成長ホルモン分泌不全症を評価してその新たな診断方法を考案することを目的とした臨床研究結果について論じた。

## 成人成長ホルモン分泌不全症とは

成人成長ホルモン分泌不全症（Adult growth hormone deficiency; AGHD）は、間脳下垂体疾患に伴ってしばしば発症する内分泌学的合併症である。従来、下垂体機能低下症は副腎皮質ステロイドや甲状腺ホルモン、抗利尿ホルモン（antidiuretic hormone; ADH）などのホルモン補充療法によって加療されてきた。

しかし近年 AGHD は、冠動脈疾患や内臓脂肪、非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis; NASH）、骨粗鬆症などの体組成・代謝異常のみならず、鬱病等の社会心理的症状など、様々な症候を呈して quality of life (QOL) の低下を来す（図 1）ことから、GH 補充療法の候補としてみなされるようになってきている[1, 2]。

重症 AGHD 患者は遺伝子組み換えヒト GH 製剤補充によって治療されることにより、QOL や身体的活動性の著明な改善が得られることが示されている[3]。日本では 2006 年より GH 補充療法が保険適応となっている。

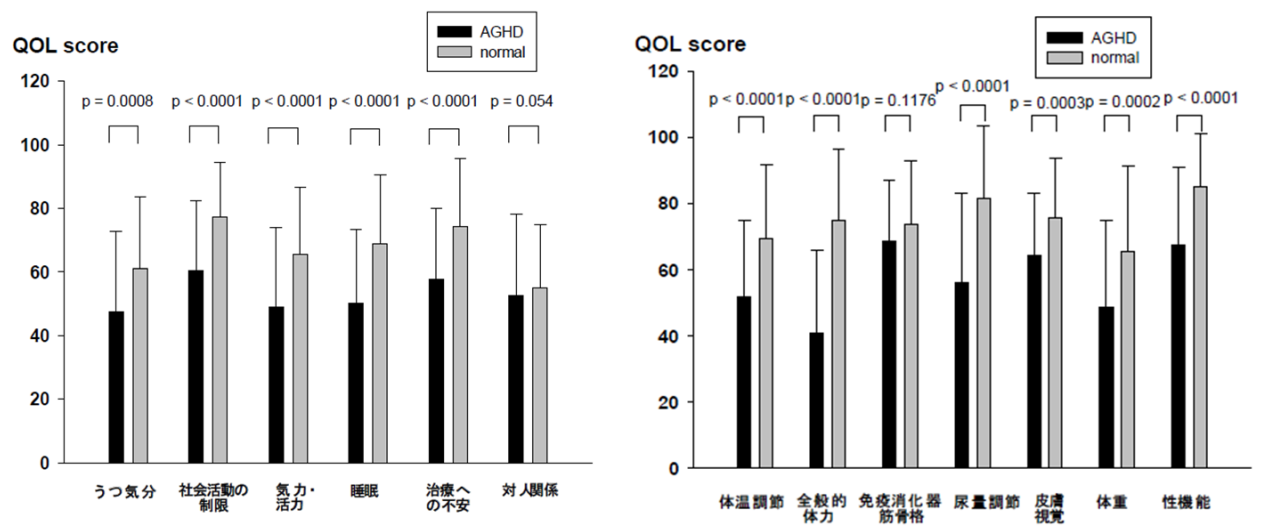


図1. 高野幸路, 他. (2010) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 重症成人成長ホルモン分泌不全症患者の治療成績に関する研究. 図2, 3 より改変

## 内因性成長ホルモン分泌

内因性 GH は下垂体前葉から脈動的に分泌され、健常者においても採血のタイミングによって、その血中濃度は測定感度未満から 20 ng/ml 以上の高値まで大きく変動する（図 2）[4]。

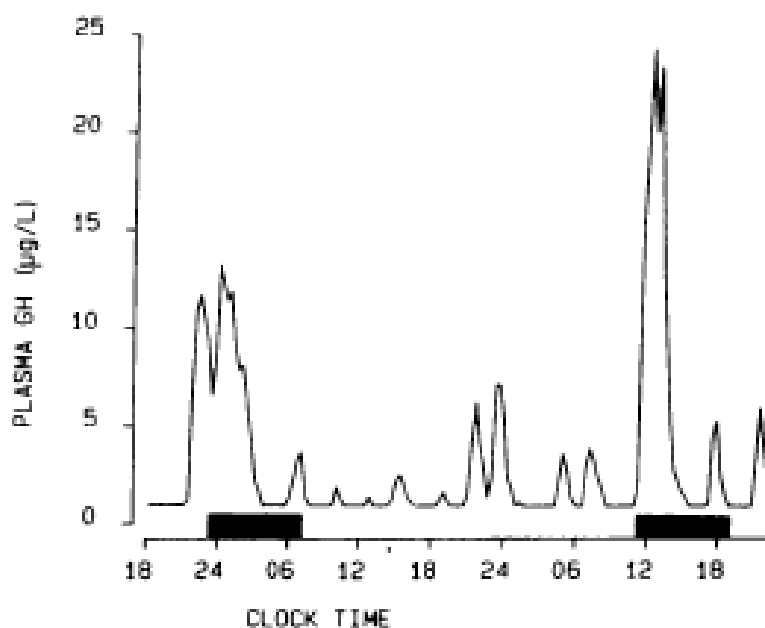


図 2．内因性成長ホルモン分泌の日内変動（Van Cauter E, et al. (1991) Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest.* Figure 1 より引用、改変)

したがって、随時採血による単回の GH 基礎値の測定のみで AGHD を診断することは不可能である。そこで AGHD は、インスリン負荷試験（insulin tolerance test; ITT）、アルギニン、グルカゴン、GHRP-2 負荷試験など、種々の GH 分泌刺激試験に対する内因性 GH の反応性低下を証明することによって診断される。



ITT は代表的な薬物負荷試験ではあるが、これはときに有害事象を惹起するおそれがあり、虚血性心疾患やてんかんの患者には禁忌とされている。日本においては 2005 年より、GHRP-2 (growth hormone-releasing peptide-2) 負荷試験が AGHD の診断基準として導入されており、信頼性において ITT と同等であると報告されている[5, 6]。副作用として、体熱感 15%、腹鳴 12%などと報告されているが、基本的に安全性の高い試験である。

## AGHD の診断基準 [7]

### I. 症候および既往

1. 小児期発症では成長障害を伴う。
2. 易疲労感、持久力低下、集中力低下、気力低下、鬱状態、性欲低下などの自覚症状を伴うことがある。
3. 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、体脂肪（内臓脂肪）の増加、ウエスト/ヒップ比の増加、除脂肪体重の増加、骨量の低下、筋力低下などがある。
4. 頭蓋内器質性疾患の合併あるいは既往歴、治療歴、または周産期以上の既往がある。

### II. 検査所見

1. GH 分泌刺激試験として ITT、アルギニン負荷、グルカゴン負荷試験において、血清 GH 値の頂値が 3 ng/ml (リコンビナントヒト GH を標準品とする測定法)以下である。または、GHRP-2 負荷試験で血清 GH 値の頂値が 9 ng/ml (リコンビナントヒト GH を標準品とする測定法)以下である。
2. GH を含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

[判定基準]

成人成長ホルモン分泌不全症

① I の 1、あるいは I の 2 と 3 を満たし、かつ II の 1 で 2 種類以上の GH 分泌刺激試験において基準を満たすもの。

② I の 4 と II の 2 を満たし、II の 1 で 1 種類の GH 分泌刺激試験において基準を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症

① 判定基準の①を満たし、かつ 2 種類以上の GH 分泌刺激試験において GH の頂値がすべて 1.8 ng/ml (GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下)のもの。

② 判定基準の②を満たし、かつ 1 種類の GH 分泌刺激試験において GH の頂値が 1.8 ng/ml (GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下)のもの。

中等度成人成長ホルモン分泌不全症

AGHD の判定基準に適合するもので、重症 AGHD 以外のもの。GHRP-2 負荷試験では、中等度 AGHD の診断基準は策定されていない。

AGHD を含む内分泌学的自覚症状をスクリーニングするため、国内ではより日本人に適したテストとして、JAHQ (Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire)が使用されている（表 1） [8]。

GH補充の有無とJAHQスコアの関係(心理・社会関連[Q1-34]の下位領域)(n=75)

想定される下位領域	補充あり (n=11)	補充なし (n=64)	p値	質問項目	補充あり (n=11)	補充なし (n=64)
領域1 うつ気分	37.5(15.0) 44[13-60]	21.8(15.4) 30.5[7-60]	0.23	q5 人の輪が苦手	4.2(1.5)	3.2(2.1)
				q6 外見が気になる	3.5(2.0)	2.8(1.9)
				q7 友人が少ない	3.5(2.0)	2.7(2.1)
				q8 他人の影響を受ける	3.5(2.2)	2.8(1.8)
				q19 関心がうすい	4.0(1.8)	3.6(2.0)
				q20 落ち込みやすい	3.9(2.4)	3.1(2.1)
				q22 気分が変わりやすい	3.4(2.2)	3.1(2.0)
				q27 イライラしやすい	3.4(1.9)	3.0(2.0)
				q28 悲しい気持ちになりやすい	4.0(2.3)	3.6(2.0)
				q29 憂鬱	4.3(1.8)	3.8(2.1)
領域2 社会活動の制限	30.7(9.8) 29[15-42]	24.7(11.0) 26[2-42]	0.09	q1 外泊が億劫	4.6(1.8)	3.7(2.0)
				q2 外出が億劫	4.1(2.1)	3.8(1.9)
				q3 外出時のトイレ	5.5(1.0)	3.7(2.0)
				q4 予定の取りやめ	4.9(1.5)	3.6(2.0)
				q9 したいことの制約	3.5(1.6)	2.9(2.1)
				q10 仕事の妨げ	3.7(2.4)	3.4(2.2)
				q14 出かける気分にならない	4.4(1.6)	3.5(1.9)
領域3 気力・活力	20.6(7.8) 21[7-30]	15.2(8.8) 13.5[0-30]	0.08	q15 やり通すのが大変である	4.7(2.0)	3.2(2.0)
				q16 集中力	4.0(1.8)	2.9(2.1)
				q17 頑張りがきかない	4.3(1.6)	2.7(1.9)
				q18 動きやすい	4.1(1.9)	3.2(2.0)
				q21 やる気が出ない	3.5(2.2)	3.2(2.0)
領域4 日常生活・睡眠	28.0(9.1) 29[14-39]	22.8(10.6) 24[2-42]	0.12	q11 思うようにできない	4.9(1.6)	3.7(2.2)
				q12 行動や活動で疲れる	3.0(2.4)	2.6(2.1)
				q13 何もしないのに疲れる	3.5(2.4)	3.4(2.1)
				q23 寝つきの悪さ	5.1(1.5)	3.6(2.2)
				q24 日中の眠気	2.2(2.0)	2.3(1.7)
				q25 熟睡できない	5.3(1.3)	3.7(2.0)
				q26 目覚めの悪さ	4.1(2.3)	3.4(2.0)
領域5 将来・治療への不安	18.6(7.8) 19[6-28]	15.2(7.9) 13.5[0-30]	0.21	q30 将来が不安	2.9(2.4)	2.5(2.2)
				q31 経済的に不安	3.0(2.2)	2.6(2.0)
				q32 治療の継続に不安	4.4(2.2)	3.5(2.0)
				q33 他人は症状を理解しない	3.4(2.5)	2.8(2.3)
				q34 治療の継続が面倒	5.0(1.5)	3.7(2.0)

・平均値(標準偏差), 中央値[最小-最大]

表 1 . JAHQ (Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire) （置村康彦, 他. (2007) 成長科学協会指定課題研究 成人成長ホルモン欠乏症患者の転帰及び診断・治療に関する研究. 表 3 より引用、改変）

## AGHD の治療方針

AGHD の治療に際しては、GH のみならず他の欠乏しているホルモンの補充療法が必要である。

治療の目的は、易疲労感、持久力低下、集中力低下などの自覚症状を含めた QOL を改善し、体組成以上や脂質異常症などの代謝障害を是正することである。

GH 補充療法の適応に関しては現在のところ、AGHD と診断された患者のうち、重症 AGHD の診断基準を満たす患者が対象とされている。中等度 AGHD 患者に対する GH 補充療法の適応については、今後の課題とされている。

また GH 補充療法は、糖尿病患者、悪性腫瘍のある患者、妊娠している女性に対しては禁忌とされている。

治療にあたっては、毎日就寝前に GH 製剤を皮下注射する。

- ・ノルディトロピン®（ノボノルディスクファーマ）
- ・ジェノトロピン®（ファイザー）
- ・ヒューマトロップ®（日本イーライリリー）
- ・グロウジェクト®（住友製薬） など

少量（ $3\mu\text{g/kg}$  体重/日）から開始し、臨床症状、血清 IGF-1 値をみながら漸増する。有害事象として、手足の浮腫、手根管症候群、関節痛、筋肉痛などが治療開始時にみられることがあるが、多くは治療継続中に改善する。

治療経過中は定期的に血清 IGF-1 値を測定し、年齢・性別基準範囲内となるように調節する。体組成・代謝障害の是正、QOL の改善など、総合的に臨床効果を評価する。

AGHD に対する GH 補充療法により身体的症候、社会心理学的症状がともに改善し、QOL の向上が得られることが報告されている（図 3）[9]。

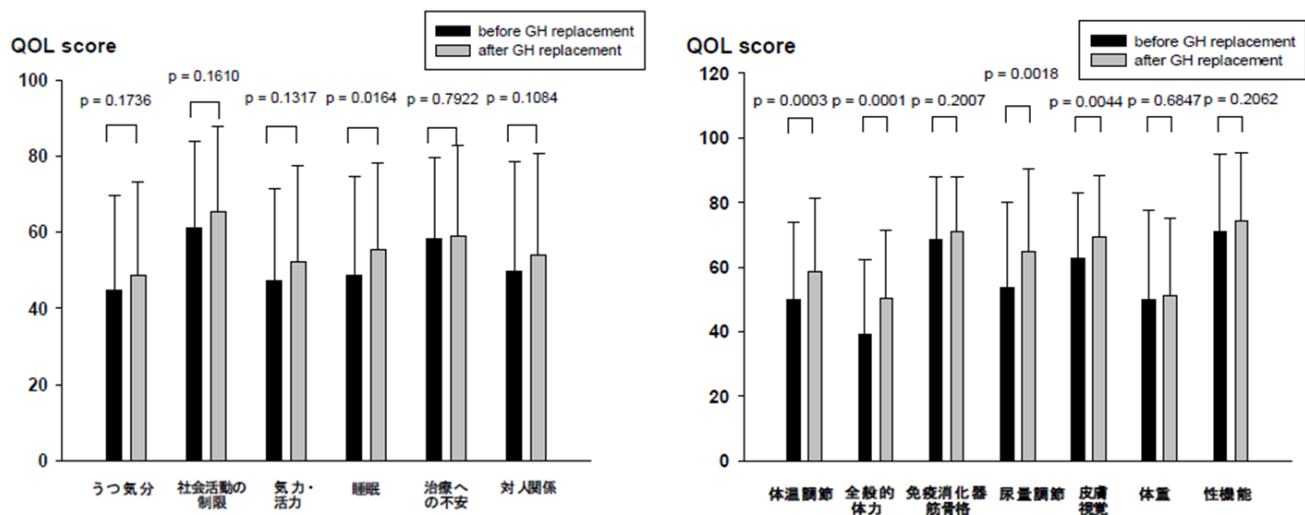


図 3. AGHD に対する GH 補充療法による症状の改善（高野幸路, 他. (2010) 成長科学協会指定課題研究 重症成人成長ホルモン分泌不全症患者の治療成績に関する研究. 図 5,6 より引用、改変）

AGHD 患者に対しては診断を確定し、適切な加療へとつなげていくことが望まれる。しかしながら、外来において AGHD を疑う全ての患者に対して負荷試験をおこなうことは实际的に困難である。また内因性 GH は睡眠中に分泌量が多くなるため、就寝時に静脈カテーテルを留置し入眠中に複数回の採血をおこなって血清 GH 値を測定することもあるが、これも患者、医療者側双方に負担の大きい手法である。そこで分泌刺激試験と代替性あるいは相関関係のある、より簡便なスクリーニング検査が必要とされている。

## 血清 IGF-1 と尿中 GH

血清 IGF-1 (serum insulin-like growth factor-1; sIGF-1) は、GH の総分泌量に依存して主に肝臓で生産され、末梢組織で生理活性をもつホルモンである。日内変動がなく血中濃度が安定しており、GH 分泌能をよく反映する。健常人における sIGF-1 は年齢・性別ごとにデータベース化されている (図 4) [10, 11]。

血清 IGF-1 測定は AGHD 鑑別の一助となるが、sIGF-1 単独では診断基準として不十分である[3]。また GH 分泌量は正常加齢や肥満によって低下する[12]。

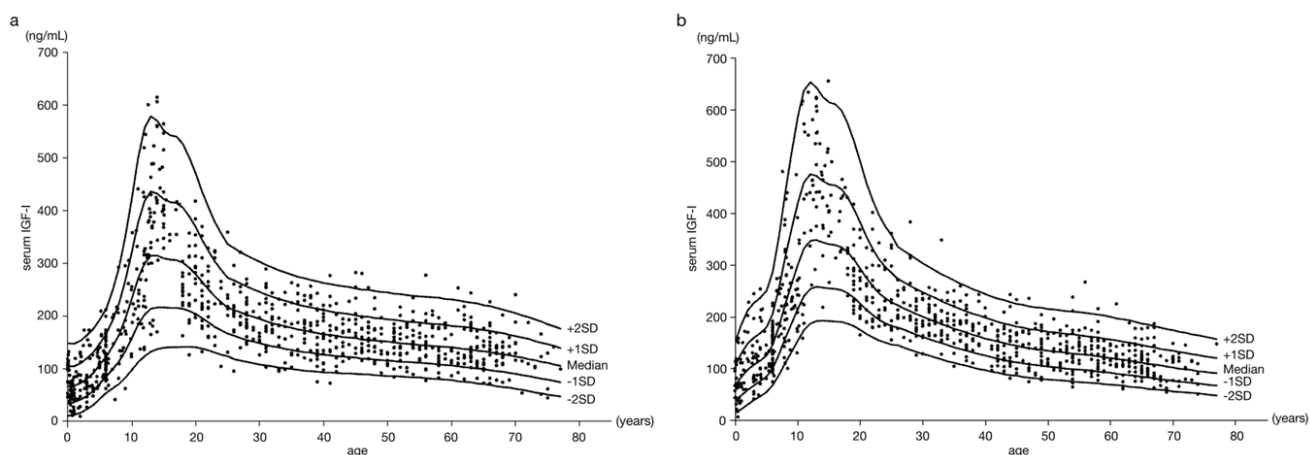


図 4. 日本人における年齢・性別ごとの血清 IGF-1 値の分布 (Isojima T et al. (2012) Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. Endocr J. Figure 1 より引用、改変)

この研究では、sIGF-1 の絶対値ではなく、年齢・性別で標準化された標準偏差値(standard deviation score, SDS)を使用することで、より汎用性の高い AGHD の鑑別法を目指した。



既報では Corneli ら[13]が、小児期に間脳下垂体疾患に対して加療された若年成人を対象に、GH 分泌刺激試験と IGF-1 SDS を比較して AGHD の鑑別を試みている。この中で、IGF-1 SDS -1.3 を cut-off 値とすると、最も高い感度 (96.6%) と特異度 (74.6%) が得られたことを報告している。ただしこの研究では GH 分泌刺激試験として GHRH+アルギニン試験を使用し、また EU のデータベースに基づく SDS を算定しているため、その結果を直接本邦に当てはめることはできない。

また、日中の尿中への GH 排泄量が血清 GH 値と密接に関連し、生理的な GH 分泌の日内変動が尿中 GH 値に反映されることも報告されている[14]。

健常人においては、深夜から早朝にかけて GH が多く分泌される。したがって、起床時の尿中 GH 値 (urinary GH; uGH) が内因性 GH 分泌量を反映し、AGHD の有無と相関があると仮説を立てた。

この研究においては、uGH が AGHD を鑑別しうるか、そして長期的な GH 分泌能を反映する sIGF-1 と短期的な GH 分泌能を反映する uGH を組み合わせて AGHD を鑑別しうるかを、下垂体疾患加療後の患者コホートに対して介入的に検討した。

## 【目的】

序文で述べたように、本邦において成人成長ホルモン分泌不全症 (Adult growth hormone (GH) deficiency (AGHD)) は、GHRP-2 負荷などの GH 分泌刺激試験における血清 GH 濃度の頂値に基づいて診断される。この研究において我々は、下垂体疾患加療の既往ある症例を対象に、AGHD の診断において GHRP-2 負荷試験による診断結果と、起床時の血清 insulin-like growth factor-1 (sIGF-1) 値と尿中 GH (uGH) 値を用いたスクリーニング結果とを比較し、その有用性を評価することを旨とした。

### 【対象および方法】

現行のガイドラインにおいては、間脳下垂体疾患が証明されており、かつ治療に対する意欲がある患者に対して、AGHD の精査が推奨されている。多くの場合、頭蓋内腫瘍に対する放射線照射を含む加療や外傷性脳損傷 (traumatic brain injury; TBI)、クモ膜下出血などの既往があつて、間脳下垂体機能障害を疑う (内分泌学的、形態的、機能的な) 症状や症候を認める症例が、その対象となる。

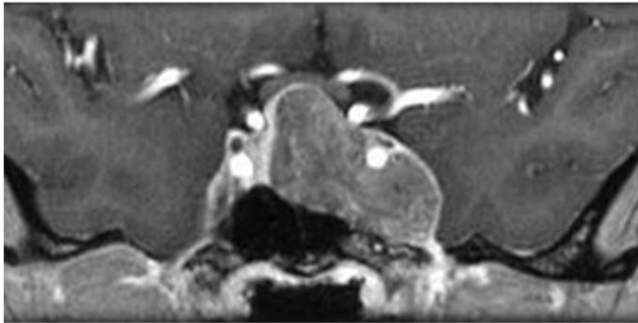
著者は学外研究指導委託申請の上、帝京大学ちば総合医療センター脳神経外科において本研究をおこなった。

研究対象は、1995 年 4 月より 2011 年 3 月の間に同施設において下垂体および傍鞍部疾患に対して加療され、外来通院中の連続 59 症例である。GH 産生腺腫症例および、担癌患者、栄養不良・肝機能障害などを有する患者は除外された。GH を除く下垂体前葉機能低下症については、必要に応じてホルモン補充療法 (副腎皮質ステロイド、甲状腺ホルモンなど) を導入されている。

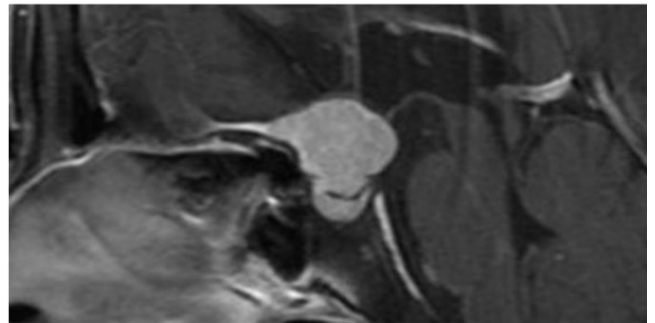
この研究は、当該施設の倫理委員会において承認を受け (承認番号 10-25)、全ての参加者から書面でこの研究についての Informed consent を取得した。

これらの参加者は間脳下垂体疾患に対する治療歴を有しており、加療前の症例画像例を図に示した (図 5)。

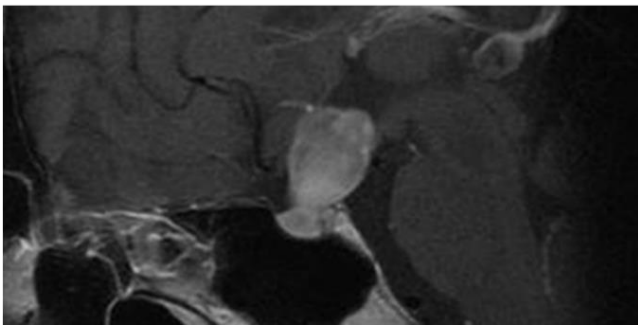
非機能性下垂体腺腫 冠状断



鞍結節部髄膜腫 矢状断



ラトケ嚢胞 矢状断



頭蓋咽頭腫 矢状断

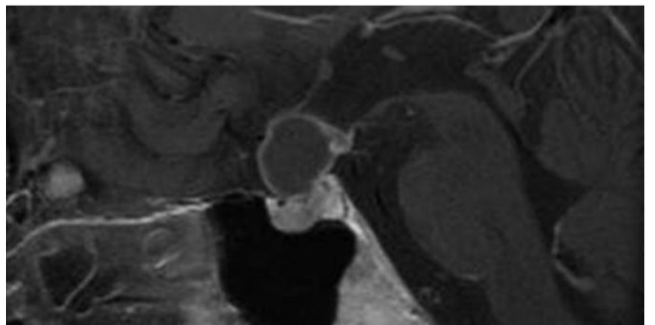


図5．研究対象症例の画像例。いずれも加療前の頭部造影MRI画像。画像に示したように多様な鞍上部・傍鞍部病変を研究対象としている。

## [AGHD の診断]

### *GHRP-2 負荷試験*

AGHD の鑑別診断をおこなうためには、間脳下垂体疾患の既往があり GH 以外の下垂体ホルモン分泌不全がある患者において、最低 1 つ以上の GH 分泌刺激試験が施行される必要がある。

GH 分泌刺激試験の手順は、

- ① 一晩の絶食ののち、午前の早い時間に外来を受診。
- ② 基礎値測定用の血液検体を採取すると同時に、生理食塩水で末梢点滴を確保。安静を保つ。
- ③ GHRP-2 製剤（科研製薬株式会社，東京）100  $\mu$ g を静脈注射で投与する。
- ④ 投与 15 分後、30 分後、45 分後、60 分後にそれぞれ血液検体を手早く採取する。

GHRP-2 負荷試験において、血清 GH 濃度の頂値が 9 ng/mL 以下の場合に、重症 AGHD と診断される。軽症および中等症 AGHD の診断基準はまだ策定されていない。

以下、本文中で AGHD と述べる場合、特に記載のない限り、GHRP-2 負荷試験によって確定診断された重症 AGHD を指すこととする。

## 生化学的検査

血清 GH 値は、immunoradiometric assay (GH Kit「第一」, TFB 株式会社, 東京) を用いて測定された。標準 GH reagent には遺伝子組み換え GH 製剤 (WHO98/574) を用いた。

この検査キットの intra-assay の信頼区間は、平均血清 GH 濃度 0.60 ng/ml において 2.4%、平均血清 GH 濃度 15 ng/ml で 1.7% である。

また inter-assay の信頼区間は、平均血清 GH 濃度 0.60 ng/ml において 1.1%、平均血清 GH 濃度 15 ng/ml で 2.8% である。

尿中 GH 値は、chemiluminescent enzyme immunoassay (Hitazyme CL GH-U; 日立化成株式会社, 東京) を用いて測定された。

この検査キットの inter-assay の信頼区間は、平均尿中 GH 濃度 5.90 pg/ml において 4.3%、平均尿中 GH 濃度 22.6 pg/ml で 2.6% である。

この検査キットの有効測定範囲は 5 - 200 pg/ml である。

(この尿中 GH 検査キットは、2012 年 5 月を以て製造が終了しており、現在は市販、流通されていない。)

血清 IGF-1 値は、immunoradiometric assay (IGF-1 IRMA「第一」, TFB 株式会社, 東京) を用いて測定された。

この検査キットの intra-assay の信頼区間は、平均血清 IGF-1 濃度 45 ng/ml にお

いて 2.4%、平均血清 IGF-1 濃度 1200 ng/ml で 1.8%である。

この検査キットの inter-assay の信頼区間は、平均血清 IGF-1 濃度 45 ng/ml において 2.5%、平均血清 IGF-1 濃度 1200 ng/ml で 2.6%である。

## IGF-1 標準偏差スコア

血清 IGF-1 値は、年齢、性別で補正された標準偏差スコア（IGF-1 standard deviation score, IGF-1 SDS）を用いて評価した。日本人の一般人口における健康者の IGF-1 の分散は先に述べたように年齢、性別ごとにデータベース化されている[8]。

IGF-1 SDS は、ファイザー株式会社がホームページ上で公開している IGF-1 チェッカーを使用して算定した（図6）。

図6．IGF-1 チェッカー。年齢、性別、測定値を入力すると IGF-1 SDS が表示される。（<http://ghw.pfizer.co.jp/adult/information/igf-i/index.html>）



### 尿中 GH 測定

起床時の uGH 値は、59 症例中 42 症例で測定された。研究参加者へは尿検体採取キットを渡して、自宅で起床時の第一尿検体を採取し、同日に当施設の外来へ持参するように依頼した。夜間排尿の多い高齢者など、正確に指示に従って尿検体を持参することが困難な患者は除外された。検査の結果、尿中 GH 濃度が検出感度以上と、検出感度未満の 2 群に分類した。

### 健常対照群

比較のために、下垂体機能低下症を有しない健常ボランティア 15 名において、同様に sIGF-1 値と起床時の uGH 値を測定して、control 群とした。

### [統計学的解析]

AGHD 群と非 AGHD 群間の IGF-1 SDS および uGH の関連は、JMP9 statistical program を使用して、Student の t 検定と、Pearson の  $\chi^2$  検定によって解析した。

$P < 0.05$  の場合に、統計学的有意差があると判定した。

## 【結果】

### AGHD の診断結果

対象患者の一覧を図に示す。GHRP-2 負荷試験の結果に基づいて、59 症例中、36 名の患者が AGHD、23 名が非 AGHD と診断された(表 2、3)。

表 2－1．AGHD 群の患者背景

Age	Sex	Diagnosis	Radiation	IGF-1 (ng/ml)	IGF-1SDS	尿中GH補正 値 (pg/ml)	GH base (ng/ml)	GH peak by stimulation with GHRP2	GH replacement
25	M	Craniopharyngioma		135	-1.68	<12.8	1.44	1.24	+
30	F	Germ cell tumor		78	-4.13		0.07	0.54	+
31	F	Craniopharyngioma	+	75	-4.13	<10.1	0.13	2.01	+
35	M	Craniopharyngioma		83	-2.54	<3.3	0.35	2.27	-
39	M	Craniopharyngioma	+	88	-2.24	<8.4	0.05	0.47	+
39	M	NFA		215	0.96	<3.6	0.48	2.05	-
44	M	PRL		157	-0.07	<24.9	0.12	5.02	-
45	F	NFA	+	50	-3.85	3	0.12	4.28	-
49	F	ACTH		21	-6.09	<4.0	0.04	0.74	-
50	M	NFA		77	-2.43	<22.1	0.04	0.15	+
51	F	NFA		61.7	-2.37		0.17	2.07	+
53	M	NFA	+	146	-0.05		0.01	0.09	+
59	M	Craniopharyngioma	+	55	-3.12	<10.5	0.29	3.07	+
59	M	NFA		90.7	-1.57		0.08	6.12	+
61	F	PRL	+	79	-1.53		0.03	0.04	+
62	F	Craniopharyngioma		41	-3.64	<11.8	0.19	0.51	+
62	M	NFA	+	39	-3.81	13.5	0.03	0.06	+
62	F	Sheehan		20	-5.77	<18.2	0.04	0.14	+
63	M	NFA		73	-2.07	<3.7	0.23	2.62	-
63	F	Rathke		73	-1.67	<10.4	0.3	1.78	-
64	M	Abscess		63	-2.41	<9	0.03	0.31	+
65	M	NFA	+	118	-0.45	<6.1	0.4	1.66	+
66	F	NFA		116	0.2	<9.3	0.2	2.54	+
67	F	NFA		65	-1.47	25.4	0.04	1.55	+
68	M	Craniopharyngioma		136	0.16	19.5	0.09	3.53	+
68	M	NFA	+	66	-2.01	<32.3	0.1	1.67	+
68	F	NFA		91	-0.58	<5.2	0.03	0.08	+
68	M	Rathke		46	-2.88	<8.5	0.29	1.37	+
70	M	NFA		143	0.51	<5.1	0.21	8.27	-
71	M	NFA		20	-3.99		0.03	0.13	+
71	M	NFA		52	-2.35		0.01	0.03	+
73	M	NFA		160	1.16		0.14	1.55	+
73	F	NFA		64	-1.45		0.3	8.94	+
73	F	NFA		29	-3.83	<3.7	0.05	0.22	-
75	F	NFA		79	-0.56	<7.0	0.09	7.46	+
76	F	osteosarcoma	+	38	-2.84	<7.8	0.16	1.17	-

表 2－2．非 AGHD 群の患者背景

Age	Sex	Diagnosis	Radiation	IGF-1 (ng/ml)	IGF-1SDS	尿中GH補正值 (pg/ml)	GH base (ng/ml)	GH peak by stimulation with GHRP2
20	M	hypophysitis		268	0.41		1.48	15
73	F	meningioma		121	0.76		0.15	17.8
60	M	NFA		137	-0.11		0.07	9.76
75	M	NFA		119	0.21		0.62	13.5
65	M	NFA		112	-0.62	<4.1	0.1	26
57	F	NFA		149	0.66	<16.0	0.62	14.8
56	F	NFA		100	-0.94		0.64	16.1
52	M	NFA		165	0.4		0.1	9.35
58	M	NFA		139	-0.11	33.5	0.77	20
52	M	NFA		141	-0.21	8.6	0.38	27.7
63	F	PRL		52	-2.81		0.46	19
34	M	PRL		148	-0.76		0.078	12.3
71	F	Rathke		90	-0.41	12.6	0.18	30.6
24	F	Rathke		241	0.14	<4.6	0.7	30.3
50	F	Rathke		142	0.21	<28.1	0.27	37.7
70	M	NFA		150	0.69	4.3	0.42	13.8
26	F	Rathke		247	0.49	19.6	1.51	76.7
69	F	NFA		129	0.76	<6.5	0.15	31.4
75	M	Rathke		76	-1.14	32.1	2.11	53.6
65	M	NFA		137	0.08	<10.7	0.22	29.8
85	M	Craniopharyngioma		122	1.1	<12.7	0.19	17.7
59	F	PRL		184	1.54	14.1	14.7	36.2
34	F	NFA		145	-1.04	1.86	16.3	36.2

男女比は男性 32 名，女性 27 名、平均年齢  $57.5 \pm 15.5$  歳 (20－85 歳)であった。

放射線照射後の 10 名は全例 AGHD 群であった。

表 3. 研究対象症例の一覧

	AGHD 群(n)	非 AGHD (n)
下垂体腺腫 (n = 38)	23	15
臨床的非機能性腺腫	20	12
ACTH 産生腺腫	1	0
PRL 産生腺腫	2	3
頭蓋咽頭腫	7	1
ラトケ嚢胞	3	4
下垂体膿瘍	1	0
リンパ球性下垂体炎	0	1
鞍結節部髄膜腫	0	1
Sheehan 症候群	1	0
胚細胞腫瘍	1	0
頭蓋底骨肉腫	1	0

ACTH; adrenocorticotrophic hormone, PRL; prolactin

下垂体腺腫症例では 60% (23/38 例)、頭蓋咽頭腫症例では 87.5% (7/8 例)、ラトケ嚢胞症例では 43% (3/7 例)がそれぞれ AGHD と判定された。また、放射線照射後の症例では 100% (非機能性腺腫 5 例, PRL 産生腺腫 1 例, 頭蓋咽頭腫 3 例, 骨肉腫 1 例)が AGHD 群であった。

*IGF-1 標準偏差値 (IGF-1 standard deviation score; IGF-1 SDS)*

AGHD 群、非 AGHD 群それぞれの IGF-1 SDS をプロットした図を、図 7 に示した。AGHD 群の IGF-1 SDS は、非 AGHD 群よりも有意に低値であった。

( $-2.07 \pm 1.77$  vs.  $-0.03 \pm 0.92$ , mean  $\pm$  SD; Student's t- test,  $p < 0.00001$ )

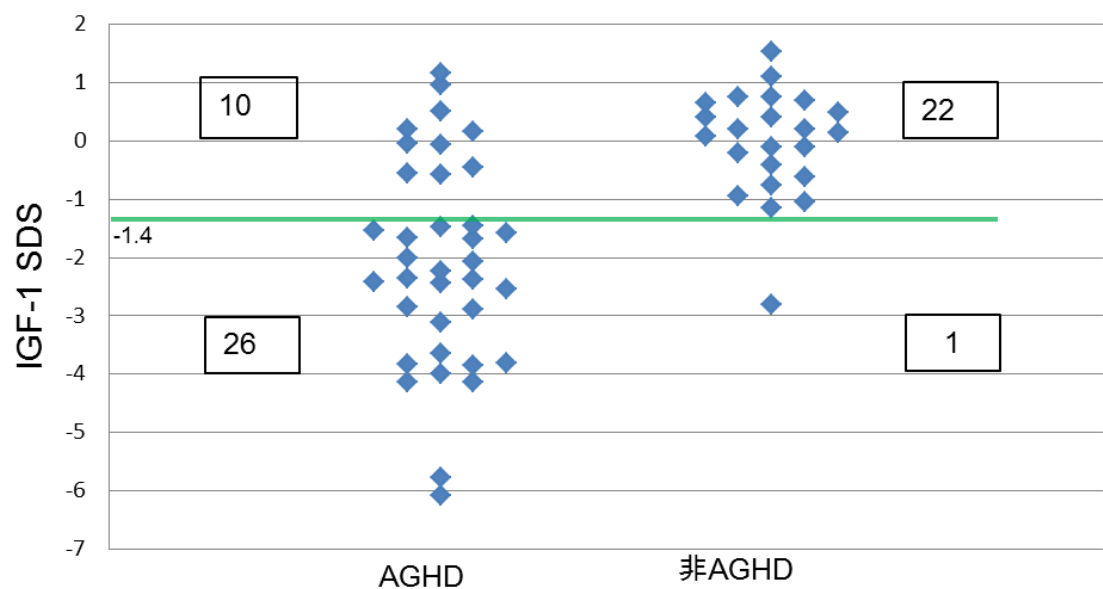
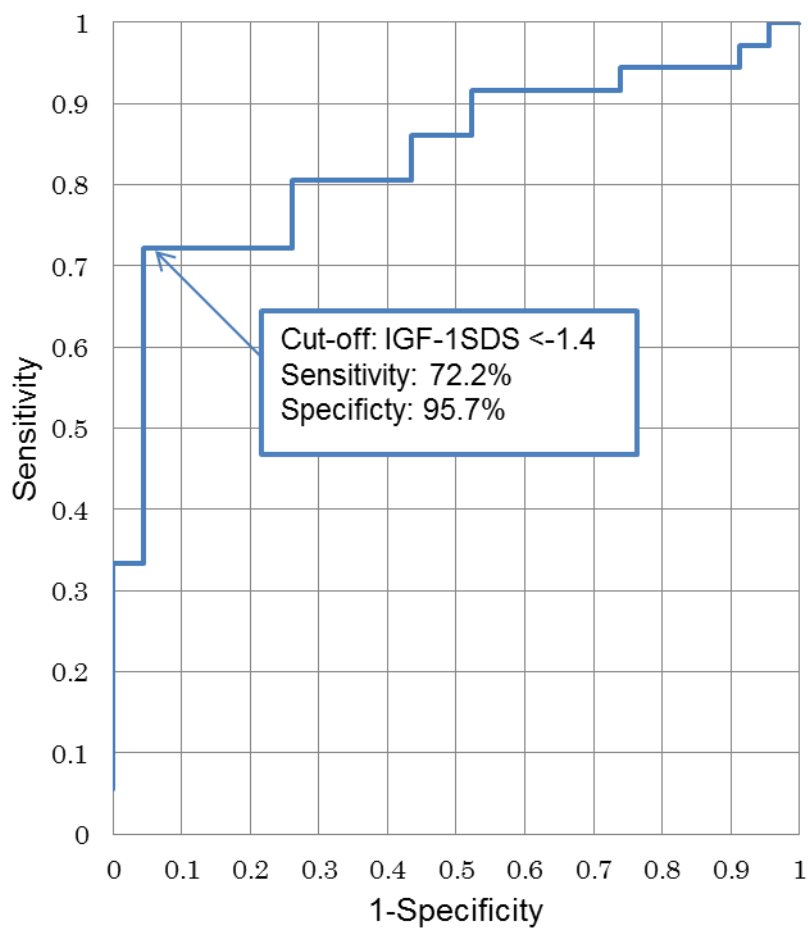


図 7. IGF-1 SDS の分布

IGF-1 SDS に基づいて AGHD の有無で ROC 曲線を描くと、 IGF-1 SDS -1.4 を cut-off 値としたときに、AGHD の検出感度が 72.2% (26/36)、特異度が 95.7% (22/23)となった(図 8)。

図 8 . IGF-1 SDS に基づいて AGHD を診断した場合の ROC curve



この傾向は症例を年齢によって分類（≤60 歳 または >60 歳）した際に、より顕著となった。60 歳以下の症例においては、AGHD 群 14 例のうち 11 例（79%）が IGF-1 SDS <-1.4 であったが、非 AGHD 群は 13 例全例が IGF-1SDS ≥ -1.4 となった。60 歳を超える症例においては、AGHD 群 22 例のうち 15 例（68%）が IGF-1 SDS <-1.4 となる一方、非 AGHD 群 10 例のうちの 1 例（10%）が IGF-1 SDS <-1.4 となった(表 4)。

表 4．年齢層別に示した AGHD 群、非 AGHD 群の患者数

≤60 歳, n = 27	IGF-1SDS ≥ -1.4	IGF-1SDS < -1.4	計
非 AGHD	13	0	13
AGHD	3	11	14
計	16	11	27

感度：78.6%、特異度：100%、 $\chi^2$  検定不可

>60 歳, n = 32	IGF-1SDS ≥ -1.4	IGF-1SDS < -1.4	計
非 AGHD	9	1	10
AGHD	7	15	22
計	16	16	32

Test statistic,  $14.107 \geq \chi^2 (1; 0.05) = 3.841$

P=0.002

感度：68.2%、特異度：90%

## 尿中 GH

AGHD 群においては 27 例中 4 例（15%）のみ、非 AGHD 群においては 15 例中 8 例（53%）が、uGH が検出感度以上であった(表 5)。χ<sup>2</sup> 検定によって、AGHD の有無と uGH の間には統計学的に相関があることが示された。

表5. 尿中 GH 値が測定感度以上または未満によって示した、AGHD 群、非 AGHD 群の患者数

尿中 GH	+	−	計
非 AGHD	8	7	15
AGHD	4	23	27
計	12	30	42

+, 測定感度以上, −; 測定感度未満

Test statistic,  $7.010 \geq \chi^2(1; 0.05) = 3.841$

P = 0.008

感度; 85%

特異度; 53%



尿中 GH 値を測定した 42 例について、IGF-1 SDS と uGH 値に基づいて分類した(表 6)。その結果、IGF-1 SDS <-1.4 または uGH が検出感度未満という条件で、AGHD は 96% (26/27) の感度で検出されることが示された。しかし特異度は比較的 low、53% (8/15) であった。

表 6. IGF-1 SDS および尿中 GH 値に基づいて示した、AGHD 群、非 AGHD 群の患者数

	IGF-1SDS $\geq$ -1.4		IGF-1SDS < -1.4		計
尿中 GH	+	-	+	-	
非 AGHD	8	7	0	0	15
AGHD	1	7	3	16	27
計	9	14	3	16	42

+; 測定感度以上, -; 測定感度未満

Test statistic,  $14.107 \geq \chi^2(1; 0.05) = 3.841$

P = 0.0002

感度; 96%

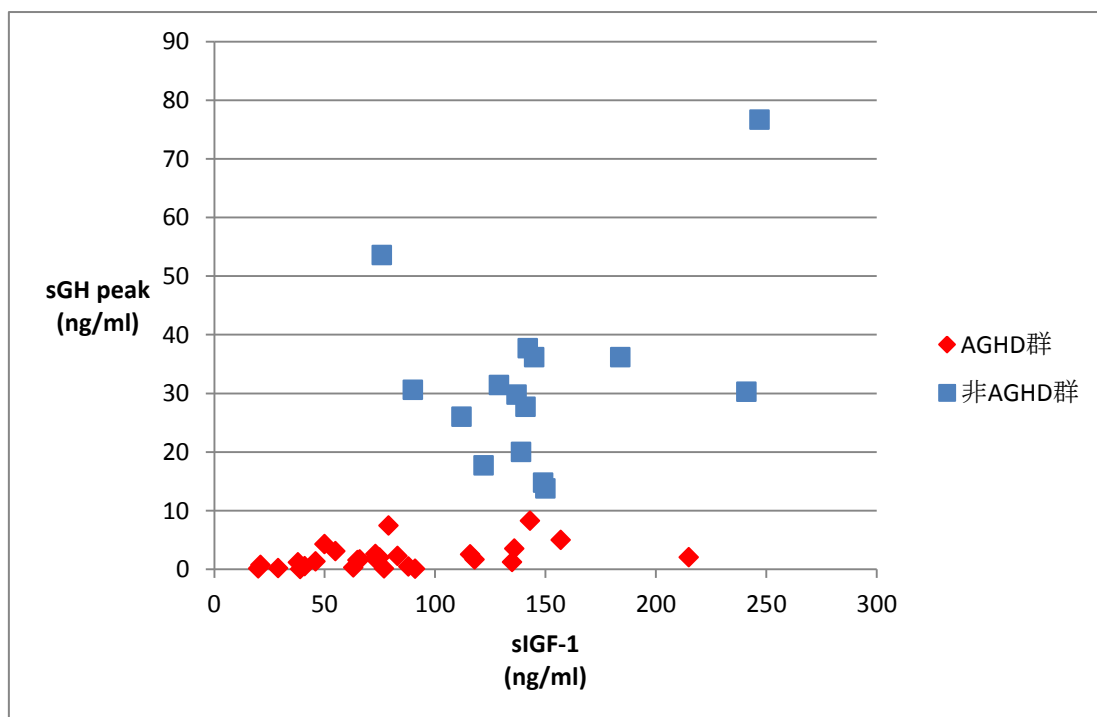
特異度; 53%

### 血清 GH 頂値と血清 IGF-1 値の相関

AGHD 症例、非 AGHD 症例における GHRP-2 負荷試験の血清 GH 頂値と血清 IGF-1 値（年齢/性別で補正しない測定値）を各々プロットした図を示した。

この 2 者の相関係数は+ 0.60 であり、血清 GH 頂値と血清 IGF-1 値には中等度の正の相関があることが示された。

図 9．血清 IGF-1 値と血清 GH 頂値の相関



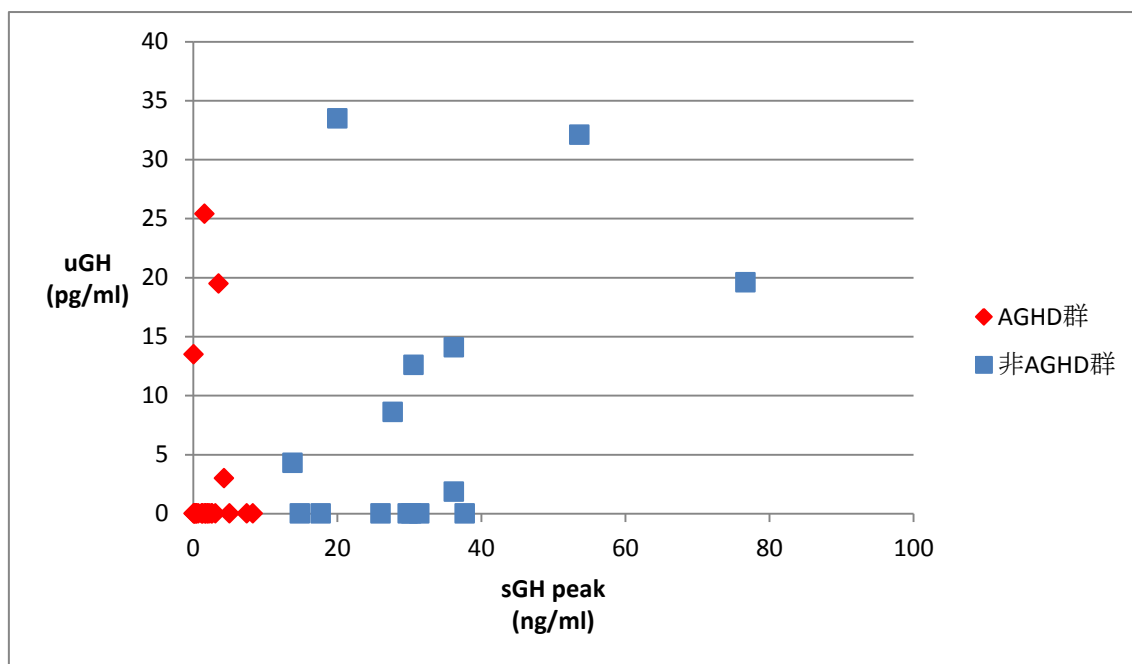
血清 IGF-1 を横軸、GHRP-2 負荷試験の血清 GH 頂値を縦軸とした。  
相関係数 +0.60

### 血清 GH 頂値と尿中 GH 値の相関

AGHD 症例、非 AGHD 症例における GHRP-2 負荷試験の血清 GH 頂値と尿中 GH 値を各々プロットした図を示した。感度未満の uGH は 0 とした。

この 2 者の相関係数は+ 0.44 であり、血清 GH 頂値と尿中 GH 値には軽度の正の相関があることが示された。

図 1 0．血清 GH 頂値と尿中 GH 値の相関



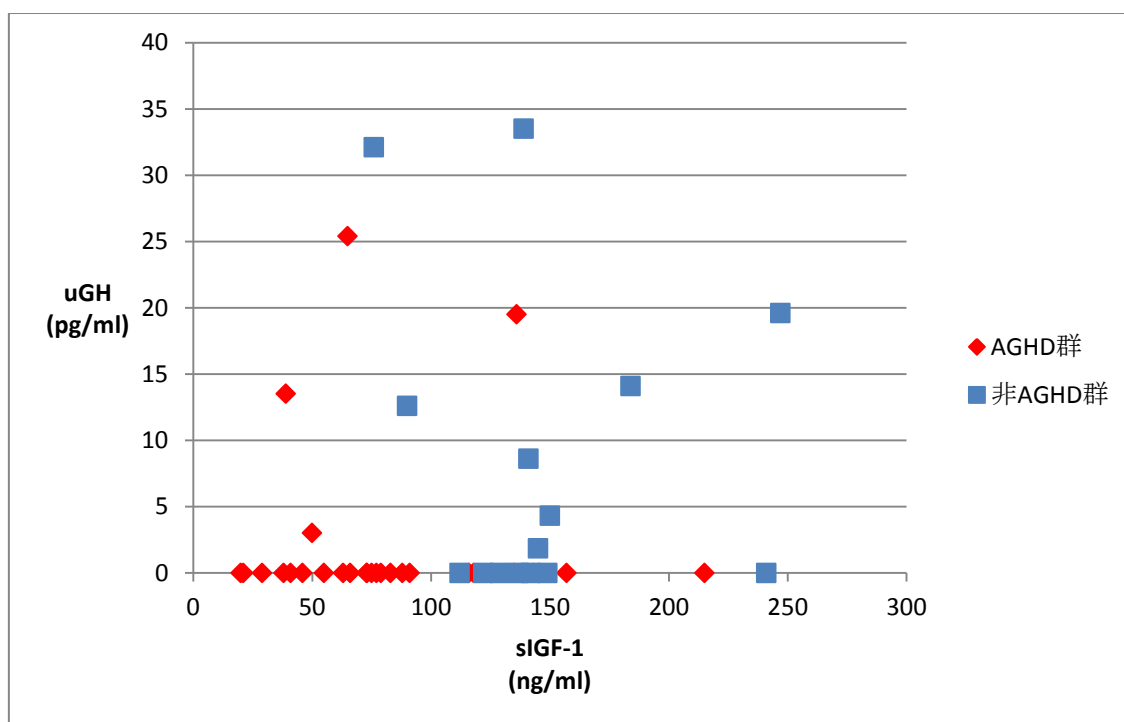
GHRP-2 負荷試験の血清 GH 頂値を横軸、尿中 GH 値を縦軸とした。  
相関係数 +0.44

### 血清 IGF-1 値と尿中 GH 値の相関

AGHD 症例、非 AGHD 症例における血清 IGF-1 値と尿中 GH 値を各々プロットした図を示した。感度未満の uGH は 0 とした。

この 2 者の相関係数は+ 0.14 であり、血清 IGF-1 値と尿中 GH 値にはほとんど相関はないと言える。

図 1 1 . 血清 IGF-1 値と尿中 GH 値の相関



血清 IGF-1 値を横軸、尿中 GH 値を縦軸とした。  
相関係数 +0.14

### 健常対照群の IGF-1 SDS と尿中 GH

対照群 15 名は全例 IGF-1 SDS  $\geq -1$  ( $0.17 \pm 0.70$ , mean $\pm$ SD)であった (表 7)。

平均年齢は 47.6 ( $\pm 12.9$ ) 歳であり、研究対象症例群 42 例の平均 57.5 ( $\pm 15.4$ ) 歳よりも若年であった ( $P=0.014$ )。

尿中 GH は、9 例で検出感度以上、6 例で検出感度未満であった。この比率は研究対象症例の非 AGHD 群における割合に近く、非 AGHD 群と健常対照群の尿中 GH 陽性率に有意差はみられなかった (表 8)。また、sIGF-1 と uGH をプロットした図を示した (図 1 2)。相関係数は -0.02 であり、患者群と同様にほぼ相関関係は認めなかった。

表 7. 健常対照群の背景

年齢	性別	血清 IGF-1	IGF-1 SDS	尿中 GH
24	M	221	-0.02	—
26	F	192	-0.71	+
30	F	162	-1.0	+
37	M	164	-0.21	—
47	M	142	-0.36	—
47	M	196	0.93	+
49	M	218	1.46	—
50	M	146	-0.16	+
52	M	167	0.45	+
52	M	184	0.84	+
53	F	170	1.06	+
60	M	141	0	+
62	M	146	0.21	+
62	M	123	-0.42	—
63	M	159	0.56	—

M; 男性, F; 女性、+; 検出感度以上、—; 検出感度未満

M : F = 12 : 3

平均年齢: 47.6 ± 12.9

IGF-1 SDS 平均 0.17 ± 0.70

uGH: +; 9 例, —; 6 例

表 8. 非 AGHD 群と対照群の尿中 GH 値の比較

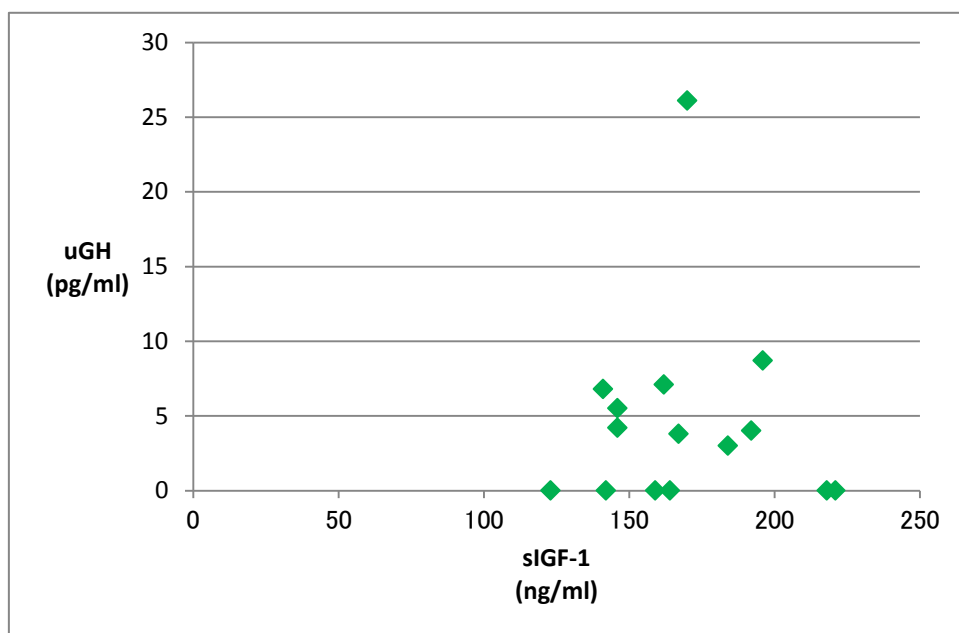
	+	—	計
非 AGHD 群	8	7	15
健常対照群	9	6	15
計	17	13	30

+; 検出感度以上、—; 検出感度未満

Test statistic, 0.1357 <  $\chi^2$  (1; 0.05) = 3.841

P = 0.7125

図 1 2. 健常人における sIGF-1 と uGH の相関



血清 IGF-1 値を横軸、尿中 GH 値を縦軸とした。

相関係数 -.002

## 【考察】

### 対象症例および健常対照群の臨床的背景について

下垂体の損傷によって生じる下垂体前葉機能低下症においては、GH 系が最も障害されやすいことはよく知られている（以下、gonadotropin、TSH、ACTH 系）。本研究においては GHRP-2 負荷試験の結果、研究対象の 59 症例中 36 例（61%）が重症 AGHD と診断された。しかし、例えば下垂体腫瘍に対する内視鏡手術の成績を検討した meta-analysis [15] では術後の下垂体機能低下症の出現率は 8.51%と報告されており、本研究の AGHD 率は高値に見える。

一方、Giraldi ら[16]は、Cushing 病（ACTH 産生腺腫）に対する加療歴のある連続 34 症例に対して GHRH+アルギニン負荷試験をおこない、うち 11 症例（32%）が重症 AGHD と診断されたと報告している。Corneli ら[13]の報告では、小児期に間脳下垂体疾患の治療歴のある若年成人 152 症例に対して GHRH+アルギニン負荷試験をおこない、87 症例（57%）が GHD と診断されている。また、頭蓋内への放射線照射あるいは定位放射線手術後の下垂体機能低下症に関する review [17]では、GHD の出現率は 50-100%と高い値を報告している。

臨床においては通常 IGF-1SDS -2.0 ～ +2.0 を基準値として、その範囲を外れた場合に、分泌刺激試験や抑制試験がおこなわれることが多い。だが実際には基準値の範囲と重なる AGHD も多く存在する。本研究には、GH 分泌刺激試験



を施行しなければ見落とされる AGHD ( $\text{IGF-1 SDS} > -2.0$  の 16 症例) も含まれている。さらに当施設は他院から下垂体疾患の再発症例、難治例の紹介が多く、放射線治療歴を有する症例も 10 例含まれていることなどの bias により、AGHD 症例の割合を押し上げているものと思われる。

健常対照群に関しては全員が現役社会人であり、平均年齢は  $47.6 \pm 12.9$  歳と、研究対象症例 42 例の平均  $57.5 \pm 15.4$  歳よりも有意に若年であった。また 60 歳を超える参加者が 15 名中 3 名、女性も 15 名中 3 名と、characteristics にやや偏りがみられる。しかし、IGF-1 SDS は全員が  $-1 \sim +1$  に収まって健常人の正規分布に従うこと、研究対象症例の非 AGHD 群と比較して uGH の陽性率に有意差はないこと、AGHD の発生率について性差の報告はないことなどから、control subjects としての価値を減ずるものではないと考える。

### 血清 IGF-1 と尿中 GH の診断的意義

血清 IGF-1 値と起床時の uGH 値は、それぞれ長期的および短期的な GH 分泌を反映すると考えられている。本研究においても、GHRP-2 負荷試験による血清 GH 頂値と血清 IGF-1 値、血清 GH 頂値と尿中 GH 値の間には、それぞれ軽度～中等度の正の相関があることを示し、sIGF-1 と uGH が内因性 GH の分泌能を反映することを示唆している。

しかし、血清 IGF-1 値や uGH 値は、いずれも単独で AGHD 患者の鑑別をおこなうことはできず、AGHD の診断項目には適さないと考えられてきた[18-20]。その一方で、尿中の GH 濃度を繰り返し測定することで GH 分泌能を評価できることも報告されている[14]。我々のデータにおいても、sIGF-1 値と uGH 値のいずれか単独では重症 AGHD の鑑別診断には不十分であった。

文献上では sIGF-1 と uGH の絶対値を用いて検討されている報告が多いが、我々は評価をより簡便化するために、IGF-1 SDS および、uGH 値が検出感度以上または未満かという条件で評価することを試みた。uGH 値の日較差と再現性については考慮を要するが、外来患者に対するスクリーニング検査としての簡便性を重視して、この研究では単回での尿検体採取によって評価をおこなった。残念ながら研究対象患者の全例で起床時尿検体を得ることができず、その点はこの研究の制約となっている。

また、年齢が増すにしたがって（特に 60 歳を超える場合）、間脳下垂体疾患を有する患者の sIGF-1 値は、基準値とのオーバーラップが大きくなることも報告されている[21]。これらの知見から、比較的若年で肥満のない患者（60 歳未満かつ BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 未満）において、sIGF-1 は AGHD のスクリーニングに適していると言える。

本研究では、AGHD 群において IGF-1 SDS は、非 AGHD 群と比較して有意に低値であり、さらに uGH と AGHD に有意な相関があることも示した。IGF-1 SDS と uGH の組み合わせは、重症 AGHD を鑑別する診断基準として有望である。

### AGHD 診断における注意点

IGF-1 SDS < -1.4 を AGHD 鑑別の cut-off 値としたとき、感度 72%、特異度 96% と最大になった。これに uGH が検出感度以上あるいは未満という指標を加えることによって、感度は 96% と上昇するものの、特異度は 53% へと低下する。スクリーニング試験の性格上、感度を高めて偽陰性を少なくすることが求められる。ただ特異度が低いために、一律にこの基準を適応すると、偽陽性となって GH 分泌刺激試験を施行する症例が多くなるおそれがある。

また、GH 分泌や sIGF-1 に影響をおよぼす基礎疾患についても注意が必要である。例えば腎機能障害を有する患者において uGH は高値となる。また、甲状腺機能低下症、中枢性尿崩症、副腎皮質ホルモン投与中、慢性的精神抑圧状態、重度の肥満などを有する患者においては GH 分泌が減少する傾向があり、結果の判定には注意を要する[7]。血清 IGF-1 値も、栄養障害、肝障害、重度の糖尿病、甲状腺機能低下症などの要因によって低下がありうる。これらの既往のある患者においては、評価にあたって個別にその影響を念頭に置く必要がある。

AGHD 診断の目的に立ち返れば、それは GH 補充療法の適応となる患者を適切に選別して治療へと結びつけることである。内分泌学的検査では AGHD の基準を満たすものの、特に身体症候や社会心理学的な自覚症状を伴わない症例も

ときには見られる。sIGF-1 や uGH などの検査値のみならず、JAHQ を用いた問診や、身体所見なども含めて、AGHD の診断は総合的になされるべきである。

### 下垂体疾患以外に起因する AGHD

近年、間脳下垂体疾患のみならず、クモ膜下出血（Subarachnoid hemorrhage、SAH）や外傷性脳損傷（traumatic brain injury, TBI）なども下垂体機能低下症の危険因子となることが知られてきている[22-25]。文献上、慢性期の下垂体機能低下症の発生率はそれぞれ、SAH で 47%、TBI で 27.5%と報告されている[26]。

間脳下垂体疾患はもちろんのこと、SAH や TBI の診療に関わる脳神経外科医には、下垂体機能低下症を有する患者を鑑別し、適切なホルモン補充療の導入につなげていくことが求められる。

## 【結論】

この研究データからは、IGF-1 SDS と起床時 uGH の組み合わせが、重症 AGHD の鑑別に有用であることが示唆された。現病歴や症候から AGHD を疑う患者に対しては、IGF-1 SDS と起床時 uGH の測定をおこなってスクリーニングとし、GH 分泌刺激試験をおこなって診断を確定することが勧められる。

## 【謝辞】

担当教員として、臨床、研究ともに常に厳しく温かいご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学医学部脳神経外科教授 斉藤 延人先生

この研究を始めるにあたって suggestion を頂戴し、論文執筆中もたびたび詳細なご助言をいただきました北里大学医学部内分泌代謝内科准教授（前・東京大学医学部腎臓・内分泌内科特任講師）高野 幸路先生

研究デザインからデータ収集、論文執筆にいたるまで、この研究全般を導いてくださいました帝京大学医学部脳神経外科主任教授（前・帝京大学ちば総合医療センター脳神経外科教授）松野 彰先生

そして研究に関わっていただいた全ての先生方と、研究参加者の皆様へ深く御礼申し上げます。



## 【引用文献】

- 1) Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML (2011) Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1587-1609.
- 2) Takahashi Y. (2012) Essential roles of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the liver. *Endocrine Journal* 59 (11), 955-962.
- 3) Thomas JDJ, Monson JP (2009) Adult GH deficiency throughout lifetime. *Eur J Endocrinol* 161:S97-S106.
- 4) Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. (1991) Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest.* 88(3):934-42.
- 5) Chihara K, Shimatsu A, Hizuka N, Tanaka T, Seino Y, et al. (2007) Simple diagnostic test using GH-releasing peptide-2 in adult GH deficiency. For the KP-102 Study Group; *Eur J Endocrinol* 157:19-27.
- 6) Kageyama K, Nigawara T, Sakihara S, Takayasu S, Terui K, et al. (2008) Diagnostic Usefulness of the Growth Hormone-Releasing Peptide-2 Test as a Substitute for the Insulin Tolerance Test in Hypopituitarism. *Endocr J* 55(4):777-783.
- 7) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 間脳下垂体機能障害に

関する調査研究班 平成 17 年度総括・分担研究報告書, 2006

8) 置村康彦, 他. (2007) 成長科学協会指定課題研究 成人成長ホルモン欠乏症患者の転帰及び診断・治療に関する研究.

9) 高野幸路, 他. (2010) 成長科学協会指定課題研究 重症成人成長ホルモン分泌不全症患者の治療成績に関する研究.

10) Shimatsu A, Chihara K, Hizuka N, Teramoto A, Tanaka T, et al. (2007) Reference intervals of serum insulin-like growth factor-I in adult Japanese population: calculated with LMS methods. *Hormon to Rinsho* 55: 393-399 (In Japanese).

11) Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi KI, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa R. (2012) Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. *Endocr J.* 59(9):771-80.

12) The Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. (2008) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 83:379-381.

13) Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, et al. (2007) Cut-off limits

of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-1 levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol* 157:701-708.

14) Hattori N, Shimatsu A, Kato Y, Koshiyama H, Ishikawa Y, et al. (1989) Urinary excretion of human growth hormone: daily variation and relationship with albumin and alpha 1-microglobulin in urine. *Acta Endocrinologica* 121(4):533-537.

15) Ammirati M, Wei L, Ciric I. (2013) Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:843–849.

16) Giraldi FP, Andrioli M, De Marinis L, Bianchi A, Giampietro A, De Martin M, Sacco E, Scacchi M, Pontecorvi A, Cavagnini F. (2007) Significant GH deficiency after long-term cure by surgery in adult patients with Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology* 156 233–239.

17) Fernandez A, Brada M, Zabulienė L, Karavitaki N, Wass JAH. (2009) Radiation-induced hypopituitarism. *Endocrine-Related Cancer* 16 733–772.

18) Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN (1995) Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-1 and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol* 42:425-430.

19) Gill MS, Toogood AA, O'Neill PA, Thorner MO, Shalet SM, et al. (1998) Urinary

growth hormone, insulin-like growth factor 1, and IGF-binding protein-3 measurements in the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2562-2565.

20) Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KKY (1994) Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 343:1064-1068.

21) Ghigo E, Aimaretti G, Gianotti L, Bellone J, Arvat E, et al. (1996) New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 134:352-356.

22) Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanella M, Armaganidis A, Thalassinou N, et al. (2004) High Incidence of Neuroendocrine Dysfunction in Long-Term Survivors of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 35:2884-2889.

23) Jovanovic V, Pekic S, Stojanovic M, Tasic G, Djurovic B, et al. (2010) Neuroendocrine dysfunction in patients recovering from subarachnoid hemorrhage. *Hormones* 9(3):235-244.

24) Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, et al. (2000) Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 93(5):743-752.

25) Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Niggemeier S, Pruemper S, Bruegmann M, et al. (2003) Pituitary deficiency following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1133–1135.

26) Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. (2007)  
Hypothalamopituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal  
Subarachnoid Hemorrhage. A Systematic Review JAMA 298(12):1429-1438.