

成長ホルモン放出ホルモン GHRH (GH-releasing hormone)

V2.31_20190619 by 片上秀喜

本内容は異所性 GHRH 産生腫瘍の各担当医やその関係者に最新の情報を提供することを目的に編纂している。本稿は編者が学会・研究会で発表したもの、あるいは、その内容を学会誌などで総説としてまとめて発表したものから引用している。本 version では異動にともなう検体送付先を変更し(今里胃腸病院から共和病院・検査部)、疫学の誤記を訂正した。

各発表内容あるいは出版物は Researchmap: <https://researchmap.jp/read0112747/> に発表済みである。

目次

- 1 はじめに
- 2 GHRH とソマトスタチンの関係
- 3 GHRH のアミノ酸配列
- 4 GHRH の血中濃度とその由来^[6]
- 5 異所性 GHRH に基づく先端巨大症と下垂体性巨人症^[8]
- 6 脚注

◆成長ホルモン放出ホルモン

識別子略号 GHRH 遺伝子コード GRF, GHRF CAS 登録番号 9034-39-3

Entrez2691 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=retrieve&dopt=default&list_uids=2691&rn=1)

HUGO_4265 (http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=4265)

OMIM_139190 (<https://www.omim.org/139190>)

RefSeq NM_021081 (https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?Submit=Submit&position=NМ_021081&rn=1)

UniProt P01286 (<http://www.uniprot.org/uniprot/P01286>)

他のデータ遺伝子座 Chr. 20 p12 or q11.2-q12 (<https://omim.org/search?index=geneMap&search=20p>)

1 はじめに

ヒト成長ホルモン放出ホルモン(Growth hormone-releasing hormone: GHRH, GRH)は44個のアミノ酸残基から成るペプチドホルモンである。このホルモンは成長ホルモン(GH)放出因子(GRF, GHRF)やソマトクリニンとも呼ばれる。構造的には脳腸管ペプチドであるセクレチンファミリーに分類される。従来の視床下部ペプチドとは異なり、先端巨大症を来した異所性 GHRH 産生腫瘍より単離同定された(1982年)^{[1][2]}。GHRHは弓状核のニューロンで産生され、視床下部正中隆起の神経分泌神経末端から脈動的に下垂体門脈血中に放出される。瞬時にして脳下垂体前葉の成長ホルモン(GH)分泌を特異的に促進する(視床下部-脳下垂体門脈循環)。

一方、視床下部に存在する成長ホルモン分泌抑制ホルモン(ソマトスタチン, SRIF)はその神経終末を正中隆起外層に終止し、下垂体門脈血中に放出され、GH分泌を抑制する。

したがって、下垂体からの脈動的 GH 分泌は相反する GHRH と SRIF の作用によって成り立つ^{[3][4]}。

下垂体の GH 産生細胞に対する GHRH の作用は時間的に 3 種類に区別できる。

1) 秒・分単位: GH 細胞に特異的に発現している膜レセプター (GHRH Rc) に結合し、細胞内の cAMP 濃度を上昇させ、GH 分泌を促進する。

2) 時間・日単位: GH 遺伝子の発現を促進する。

3) 月・年単位: GH 産生細胞の増殖を促進し、造腫瘍作用を示す。齧歯類では下垂体の過形成、さらに、腺腫を生じさせる。

一方、ヒトでは大多数において下垂体過形成のみを生じ、ごく稀に腺腫を形成させる。注目すべきことに、GHRH の持続的刺激による GHRH Rc の down regulation は生じない。

他方、このような向下下垂体作用に加え、GHRH には中枢作用として、食欲刺激や睡眠誘発作用が報告されている。徐波睡眠のとき GHRH 分泌が促進されるという^[5]。しかし、GHRHRc の遺伝子変異により、GHRH シグナルが欠如した、little 矮小マウスのみならず、ヒト GHRH Rc 変異症においても、摂食行動異常や睡眠障害はいずれも報告されていない。

したがって、食行動や睡眠・覚醒における内因性 GHRH の役割は大きなものでないと推測される。

2 GHRH とソマトスタチンの関係

GH 分泌は SRIF によって直接的に阻害される。SRIF は中枢神経系に広汎に存在する。そのうち、視床下部室周囲核と内側視索前野に局在する SRIF ニューロンは正中隆起外層に神経分泌神経末端を投射する。

それ以外に、視床下部の SRIF と GHRH ニューロンの間には下記の①～④の負の分泌調節機構が想定されている。

- ① 視床下部弓状核からの GHRH 分泌細胞に対する SRIF による直接的な分泌抑制
- ② 下垂体からの GH 分泌が弓状核 GHRH ニューロンを抑制する (negative short feedback 機構)
- ③ GH によって産生される血中 IGF-1 が視床下部の SRIF ニューロンを刺激し、間接的に弓状核 GHRH ニューロンを抑制する (negative long feedback 機構)
- ④ 視床下部内で、弓状核の GHRH が axoendric あるいは dendo-dendritic に GHRH ニューロン自身の活動を抑制する (negative autofeedback 機構)。

つまり、神経内分泌機構として、

- 1) GHRH が直接、視床下部室周囲核 SRIF ニューロンを刺激するか、axo-dendric あるいは dendo-dendric に GHRH が自身の神経活動を抑制する (いずれも ultrashort feedback 機構)。
- 2) short feedback 機構: GHRH により分泌された GH が直接的に、あるいは、肝臓からの IGF-1 産生が増加し、血中 IGF-1 が視床下部室周囲核の SRIF 神経細胞上あるいは正中隆起外層に終止する SRIF 神経終末上の SRIF レセプター ([SSTR2]) を介して、間接的に、GHRH 分泌を抑制する。

他方、このような神経性調節と別に、液性の諸因子、たとえば、糖質ステロイド、甲状腺ホルモンなどにより、GHRH と SRIF の産生・分泌は影響をうける。そして、最終的に、神経性の因子である GHRH と SRIF と、これらの液性因子が協調して、脈動的 GH 分泌を形成する。

3 GHRH のアミノ酸配列

ヒト GHRH のアミノ酸配列は、Tyr - Ala - Asp - Ala - Ile - Phe - Thr - Asn - Ser - Tyr - Arg - Lys - Val - Leu - Gly - Glu - Leu - Ser - Ala - Arg - Lys - Leu - Leu - Gln - Asp - Ile - Met - Ser - Arg - Glu - Gln - Gly - Glu - Ser - Asn - Gln - Glu - Arg - Gly - Ala - Arg - Ala - Arg - LeuNH₂ .

うち、N 端側 1-29 位のアミノ酸配列は種族間で比較的よく保存されている。血中ではペプチド分解酵素 DPP-4 の作用により、N 端側第 2 位 Ala と 3 位 Asp 残基の間で切断され、生物活性のない GHRH3-

44NH₂ が産生される。その結果、血中生物学的半減期は数分(T_{1/2}=7分)と、きわめて短い。そして、消化液、血液ならびに各組織内に豊富に存在する他のペプチド分解酵素により、さらに分解される。

したがって、他のペプチドやホルモン(GH など)と同様に、天然の GHRH を経口摂取しても、その生物作用は全く期待できない。

4 GHRH の血中濃度とその由来^[6]

健常者の血中 GHRH 濃度は 4-14pg/mL と低濃度である。そのため、従来は血中 GHRH を血漿からの抽出と RIA 法を組み合わせ測定していた。しかし、用いた抗体の種類や抽出方法により、その値は 10pg/ml~300pg/mL と、大きく異なっていた。新規の超高感度測定法(ICT-EIA, 測定感度:0.2pg/ml)の開発により、健常者のみならず異所性 GHRH 産生腫瘍の症例で血中 GHRH 濃度を非抽出で直接的、かつ、正確に測定することが可能となった。

膵ラ氏島腫瘍(pNET)、褐色細胞腫や MEN I 型に伴う膵・消化管腫瘍などの神経内分泌腫瘍はいずれも GHRH を産生する。しかし、その産生能は低く、広範な全身転移に伴う腫瘍細胞量の著増がない限り、血中 GHRH 濃度はさほど高値を示さない(通常 50pg/mL 以下)。

一方、先端巨大症を惹起する GHRH 産生腫瘍では腫瘍細胞の GHRH 産生量が著増して、末梢血中 GHRH 濃度は著明な高値を示す(>300pg/mL, 通常, 800-5, 000pg/mL)。

他方、末梢血中の GHRH の由来は膵臓と上部消化管とされている。事実、食物摂取1~2時間後に、血中 GHRH 濃度は基礎値の約 1.5~3.0 倍に増加する。ヒトにおいては血中の特異的分解酵素、DPP-4、により、活性型 GHRH の血中半減期は短い(T_{1/2}: 約 7 分)。さらに、視床下部から末梢血までは距離がある。そして、疾患により視床下部が破壊され、GHRH 産生細胞数が著減した場合でも、血中 GHRH 濃度は変化しない。

さらに、先端巨大症、Cushing 病や非機能性下垂体腺腫の症例において、下垂体門脈血が灌流し、GHRH が高濃度を示す海綿静脈洞や下垂体静脈洞、あるいは術中のトルコ鞍内や下垂体近傍での血中 GHRH 濃度は、同時に測定した末梢血中の GHRH 濃度と有意差を認めない。同様の成績は CRH (corticotropin-releasing hormone, 別名 CRF)と SRIF の超高感度あるいは高感度測定でも示されている^[7]。

したがって、ヒトにおいては他の視床下部ホルモン、CRH や SRIF と同様に、末梢血中の GHRH 濃度を測定することにより、疾患、睡眠、運動状態の変化などに伴う視床下部機能を推定することは困難であると結論づけられる。

5 異所性 GHRH に基づく先端巨大症と下垂体性巨人症^[8]

【疾患概念】 消化管膵内分泌腫瘍(GEPNET)や気管支カルチノイドなどの神経内分泌腫瘍(NET)、褐色細胞種、胸腺腫や甲状腺髄様癌では、腫瘍組織から異所性に GHRH が大量に産生・分泌され、血中の GHRH 濃度が上昇し、endocrine 機構を介して、下垂体の GH 細胞を長期間刺激する結果、下垂体に過形成や腺腫が発生する。一方、頭蓋内に発生する視床下部・下垂体部 gangliocytoma や hamartoma の一部では末梢血中の GHRH 濃度を上昇させずに、paracrine 機構あるいは autocrine 機構を介して、直接、GHRH が下垂体 GH 産生細胞に作用し、細胞増殖と GH 分泌を促進し、下垂体性巨人症や先端巨大症を引き起こす。

【歴史】

1949 年、気管支の内分泌腫瘍で下垂体腺腫を有する先端巨大症の一症例が報告され、異所性 GHRH 産生の可能性が指摘された。以来、消化管カルチノイドや膵ラ氏島腫瘍に伴う先端巨大症が報告されるようになった。さらに、1970 年代後半に、GHRH 活性が腫瘍組織中に相次いで証明された。そして、

1982年, GuilleminらとValeらのグループはそれぞれ独立して, 視床下部抽出物からではなく, 先端巨大症を呈した膵腫瘍より, ヒトGHRHを分離・同定した. 引き続いて, ヒト視床下部GHRHと同一であることが確認された. このようにして, 異所性に産生されたホルモンが正所性にも存在することがGHRHにおいても証明された. 現在までに頭蓋外に発生する異所性GHRH産生腫瘍に基づく先端巨大症は日本における14例を含め, 90例以上が報告されている.

【病理および病態生理】

53例のGHRH産生腫瘍のうち, 46例の頭蓋外腫瘍と視床下部・下垂体のgangliocytomaなど7例の頭蓋内腫瘍がそれぞれGHRHを産生し, 先端巨大症や下垂体性巨人症をきたすことが報告されている^[9]. うち, 頭蓋外の異所性GHRH産生腫瘍の大部分は気管支と消化管などのカルチノイド(65%)あるいは膵ラ氏島腫瘍(28%)で, かつ, その約半数は悪性で, 転移を伴う.

注意すべき病態は,

1) 広汎な転移をきたした神経内分泌悪性腫瘍の終末期では, 血中GHRHが著明な高値を示すにもかかわらず, 臨床的な先端巨大症を示さないことがある.

2) 血中GHRH濃度が高値(>300pg/mL)を示すにもかかわらず, 病初期(約5年未満)では先端巨大症の症状を来さない. 血中IGF-1が高値であれば, 軟部組織の腫大, たとえば, 手足の浮腫や声の変化(deepening of the voice)や多汗などが初期症状として出現する.

【疫学】

本症に基づく先端巨大症および下垂体性巨人症は極めて稀で, 本邦における先端巨大症および下垂体性巨人症の0.2%である. 2019年春までに, 14例のGHRH産生腫瘍に基づく先端巨大症が報告されている. うち, 11例は膵・消化管由来のNETもしくは神経内分泌癌(NEC)で, 他の組織型は肺NET:1例, 胸腺腫:1例, 褐色細胞腫:1例. いずれも, 末梢血中あるいは剖検腫瘍組織中のGHRH高値が超高感度GHRH測定法で確認されている.

欧米では発症の男女比は頭蓋外の異所性GHRH産生腫瘍に基づくものは女性に多く(約3:1), 頭蓋内のものは同数である. 年齢は15歳から74歳と幅広く分布し, 若年者では下垂体性巨人症を来す.

本邦の異所性GHRH産生腫瘍による先端巨大症14例の発症あるいは診断率には地域差があるかもしれない. 北海道(人口540万人):0名, 東北圏(同904万人):2名, 関東圏(同4,166万人):9名, 中部・東海圏(同1,501万人):1名, 近畿圏(同2,077万人):0名, 中国・四国圏(同1,132万人):0名, 九州・沖縄圏(同1,452万人):2名. ただし, 症例数が14名と少ないため, 本症の発症に地域差があるか, 診断率に差があるか, 現時点では不明である.

一方, 本邦以外の東Asiaでは異所性GHRHにもとづく先端巨大症の報告は1例のみである(41歳, 白人男性, 香港在住, 肺NET:BMJ case rep 2016. 6th PEMA, Gyeongwonjae Ambassador Incheon, Incheon, August 26-27, 2017). したがって, 本疾患に対する認知度と診断技術水準(GHRH測定)は日本以外の東Asiaでは低く, その診断率にはかなりの地域差があるといえる.

【症候】

異所性GHRH産生腫瘍の臨床症状は, ①下垂体GH細胞を刺激・増殖することによる症状(先端巨大症や下垂体性巨人症), ②腫瘍塊による圧迫症状と, ③腫瘍自身がGHRH以外の種々の生理活性物質を産生することによる症状(下痢や悪液質など腫瘍随伴症候)が主体である. とくに, 進行した症例では, 腫瘍組の増殖・転移の部位と拡がりにより各種の通過障害や機能障害をもたらす場合がある. 本症では通常のGH産生下垂体腺腫に基づく先端巨大症や下垂体性巨人症とは臨床症状からは区別できない. しかし, 腫瘍, 特に, 胃膵消化管の神経内分泌腫瘍(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, GEPNET)がインスリン, VIP, gastrin, ACTH, PTHrP やセロトニンなどを産生する場合は種類と産生量に応じて, それぞれ低血糖, 下痢, Zollinger-Ellison症候群, Cushing症候群, 高カルシウム血症や顔面紅

潮など、多彩な臨床症状を呈する。悪性腫瘍で腫瘍が大きいか、広汎な転移を有する場合は、種々のサイトカインを産生し、悪液質に陥る。

したがって、これら悪液質をともなう GHRH 腫瘍では、同時に産生される種々のサイトカインにより、たとえ血中 GHRH と GH が高濃度を示しても、先端巨大症や下垂体性巨人症を引き起こすに十分な IGF-1 産生を活性化することができず、また、罹病期間も短いため、先端巨大症や下垂体性巨人症の臨床症状が明らかにならない場合がある。初期では血中 IGF-1 値は正常値～正常下限値で、血中 GH 基礎値はわずかな上昇を示すことがある。

【診断および鑑別診断1:先端巨大症や下垂体性巨人症を呈する場合】

GHRH 産生腫瘍の診断の契機は、先端巨大症および下垂体性巨人症に伴う病歴や臨床症状である。種々の腫瘍随伴症候もしくは視床下部腫瘍に随伴する臨床所見や臨床上あきらかな腫瘍陰影を伴わないかぎり、異所性 GHRH 産生腫瘍に基づく先端巨大症や下垂体性巨人症は通常のアクテノイド腫瘍や下垂体性巨人症と区別は困難である。また、本症では GHRH 以外に腫瘍の産生するホルモンや生理活性物質の種類と病期により、臨床症状、検査所見および治療方針は大きく異なる。したがって、先端巨大症や下垂体性巨人症を診察した場合には臨床的な所見のみならず、稀な疾患であるが、本症を念頭におき、検査によって病因を確かめることが肝要である。

【診断および鑑別診断 2:神経内分泌腫瘍(NET)における GHRH 産生_先端巨大症や下垂体性巨人症を呈しない場合】

先端巨大症や下垂体性巨人症を伴わない NET や NEC(神経内分泌癌)でも、腫瘍組織の生化学的、免疫組織化学的ならびに遺伝子発現解析では、いずれも、有意の GHRH 産生ならびに分泌を示すことが多い(～80%)。これら一見、非機能性とおもえる NET においては血中の chromogranin A (CgA)が高値を示さない場合(全 NET の 30%以下)でも、血中の GHRH 濃度は軽度から中等度の高値(>30～100 pg/mL, 基準値 4-14pg/mL)を示す。

したがって、これらの NET や NEC では診断と治療経過観察のため、血中 GHRH が腫瘍マーカーとなり得る。診断のポイントは、1)画像や腫瘍の生検などで NET を否定できず、2)先端巨大症の臨床徴候を認める場合、3)先端巨大症を認めない場合でも、血中 IGF-1 値が正常～低値、血中 GH が基準値上限から異常高値を示す場合には積極的に NET からの GHRH 産生を疑う。

【画像診断上の注意点】

日本における 12 症例の異所性 GHRH 産生腫瘍に基づく先端巨大症は、いずれも、膵臓、気管支、消化管や副腎などに、明瞭な腫瘍(CT 検査で容易に診断できる)が存在していた。うち 7 例は膵神経内分泌腫瘍(PNET)(MEN1 を含む)に基づくもので、いずれも、腹部超音波検査あるいは CT で膵臓に明かな腫瘍陰影を示した。一方、下垂体 GH 産生腺腫による通常のアクテノイド腫瘍や下垂体性巨人症では、一見、腺腫陰影に乏しい症例が散見される(腫瘍径 1.0cm 未満は全症例の約 2 割)。たとえば、empty sella 内の微小 GH 腺腫や海綿静脈洞内の GH 腺腫、あるいは低解像度の MRI 画像での腫瘍同定不成功例などがある。

したがって、通常画像検査(各部位のエコー検査、全胸部 CT あるいは全腹部 CT)で腫瘍陰影が明らかでない先端巨大症や下垂体性巨人症においては、再度、詳細な下垂体 MRI 検査、例えば 1.5T ～ 3.0T の造影 MRI を用いて、T1 強調の冠状断 SPGR 法(GE 社 MRI の撮像法に準ずる)、1.0～2.0mm スライス幅で、トルコ鞍内のみならずその近傍を撮像し、得られた下垂体画像所見に対する 2nd opinion を下垂体疾患専門医に求めるべきである。

【血中 GHRH の測定】

診療情報提供書にもとづく診療支援を目的として、下記の施設で測定を継続している。非営利目的のため、測定費用(実費の一部)は依頼者の要負担である。早朝空腹時、EDTA-2Na 採血管(ACTH と同じ)に全血 2-3mL を採取、直ちに冷却遠沈し、血漿分離する。血漿を-30°Cに凍結保存。ICT-EIA (immune complex transfer EIA, Katakami H, et al: Endocrine J 45: S81-83, 1998)で測定している。測定感度 0.2pg/mL(0.4 amol/tube), 基準値 4-14pg/mL。男女差, 年齢差はいずれもなし。食事により, 1.5 倍 ~ 3.0 倍に上昇する。運動, 睡眠や 75GOTT, アルギニン負荷試験では変動なし。脚注 6 を参照。

- ①凍結新鮮血漿 0.2 - 1.0mL,
- ②診療情報提供書(内分泌検査結果を含む),
- ③画像 CD(下垂体 MRI と胸腹部 CT 画像, あれば PET-CT 画像),
- ④検査依頼書(所定の書式),
- ⑤測定実費の一部負担に同意のうえ,
- ①を週初めにドライアイス便で下記へ送付。②~④は別途, 室温で, 下記に送付。

送付先: 〒544-0021 大阪府大阪市生野区勝山南 4-16-10
医療法人同友会 共和病院 検査部 電話(代):06-6718-2221
e-mail: katakami_mmc@msn.com

○ GHRH 超高感度測定法:Katakami H et al. (1998): Development and clinical application of a highly sensitive enzymeimmunoassay (EIA) for human growth hormone-releasing hormone (hGHRH) in plasma. Endocrine J 45: S67- S70

同様の免疫複合体転移法によって、下垂体や視床下部ホルモン・ペプチドが測定されている。例えば、big ACTH (POMC と pro-ACTH) や CRH の超高感度測定法である。

○ 片上秀喜(2016): corticotropin-releasing hormone (CRH) と proopiomelanocortin (POMC) 関連ペプチドに対する超高感度・高感度ホルモン測定法からみえてくるもの: ACTH 単独欠損症と異所性 ACTH 症候群。第 27 回 間脳・下垂体・副腎系研究会 教育講演 1 記録集。ACTH RELATED PEPTIDES 27:40-49

○ 片上秀喜(2012): 「視床下部一下垂体疾患診断のアプローチ 下垂体前葉」特集 内分泌疾患 一 診断と治療の進歩— 日本 内科学会雑誌 101(4):913-923

【治療】

治療の要点は GHRH 産生腫瘍を摘除し、GH ならびに IGF-I 過剰分泌を正常化することである。すでに広汎な全身転移を伴っている症例では、GHRH 産生腫瘍自体とそれにより惹起された GH 過剰症に対する治療が必要である。腫瘍自体に対する手術、化学療法および放射線療法の有効性は乏しい。また、腫大した下垂体に対する外照射療法や下垂体切除は、いずれも有効性は乏しい。薬物療法としてのドーパミン作動薬(cabergoline など)は本症においては、GHRH 産生腫瘍を縮小させたり、下垂体からの GH 分泌を抑制することは極めて稀であり、有用な治療薬としては期待できない。

一方、腫瘍(ほとんどが病理学的には神経内分泌腫瘍, NET, である)がソマトスタチンに対するレセプターを有する場合は、ソマトスタチン誘導体である octreotide, lanreotide, pasireotide が著効を示すことがある。これらソマトスタチン誘導体は下垂体に作用して GH 分泌を抑制するだけでなく、腫瘍自身にも作用し、腫瘍増大を抑制し GHRH 分泌を低下させる。この際、octreotide 皮下投与後の血中 GHRH 濃度および腫瘍から同時に産生されている他の生理活性物質濃度を測定することにより、octreotide の抗腫瘍作用をある程度予測することが可能である。単回負荷試験では陰性でも、octreotide LAR あるいは lanreotide に変更することでその効果を期待できる場合がある。また、PNET では mTOR 阻害薬である、

everolimus(商品名:アフィニートール)が有効な場合がある。最近では有効率は低いものの、免疫チェックポイント阻害薬, nivolumab(商品名:オプジーボ), などの報告が海外からなされている。

【本症の診断と治療のポイント】

- ① 下垂体性と思われる先端巨大症や下垂体性巨人症においても MEN I 型などの稀な病態も含め、本症を疑う。
- ② 非定型的な先端巨大症や下垂体巨人症においては血中 GHRH 濃度を測定する(典型例では 1,000 pg/ml 以上. 基準値:4-14pg/ml)。
- ③ 画像診断により共存する腫瘍を証明する。ただし、頭蓋内の異所性 GHRH 産生腫瘍に基づく先端巨大症もしくは下垂体性巨人症では血漿 GHRH 濃度は上昇せず、視床下部・下垂体領域に gangliocytoma などの腫瘍陰影を認める。
- ④ 非機能性・機能性を問わず、また、発生組織の如何を問わず、ある一定の組織重量をもつ NET や NEC(神経内分泌癌)は GHRH を産生・分泌していることが多く、腫瘍マーカーとなり得る。一方、ソマトスタチンやクロモグラニン A は NET 組織内では多量に発現しているが、消化管などの正常組織からも分泌されているため、血中濃度は必ずしも高値を示さない。一見、非機能性と思われる GEPNET や胸腺・気管支 carcinoid において、軽度～中等度の GH 上昇, IGF-1 正常～上昇する症例では GHRH 産生腫瘍を疑う。
- ⑤ 治療は原発巣を可及的に摘出する。
- ⑥ 摘除不能症例や転移を伴う隣神経内分泌腫瘍では SRIF 誘導体, octreotide LAR(商品名サンドスタチン LAR), lanreotide(商品名:ソマチュリン), pasireotide(商品名:シグニフォー)などや, mTOR 阻害薬である everolimus(商品名:アフィニートール)が有効な場合がある。最近では免疫チェックポイント阻害薬, nivolumab(商品名:オプジーボ), などの報告が海外からなされている。

6 脚注

1. Guillemin R, et al (1982): Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. Science 218:585-587.
2. Rivier J, et al (1982): Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumor. Nature 300:276-278.
3. 片上秀喜(2004):成長ホルモン放出ホルモン(GHRH), ホルモンの事典, pp55-93, 朝倉書店, 東京
4. Malcolm LJ (2008): Neuroendocrinology. Williams Textbook of Endocrinology, pp114-122, Saunders, Philadelphia.
5. Obál F, Krueger J (2001). The somatotrophic axis and sleep. Rev Neurol (Paris) 157 (11 Pt 2):S12-5. PMID 11924022 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=AbstractPlus&list_uids=11924022)
6. 片上秀喜(2010):成長ホルモン放出ホルモン(GHRH). 広範囲血液,尿化学検査,免疫学的検査(第七版)ーその数値をどう読むかー, 日本臨床 pp193-199,日本臨床社,東京
7. 片上秀喜 他 (2016). 下垂体腺腫摘除手術の術野血あるいは海綿静脈洞サンプリング血中の視床下部ホルモン 測定によるヒト視床下部機能の評価. 日本内分泌学会雑誌 92:S14-S16
8. 片上秀喜(2011):異所性成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)産生腫瘍. 異所性ホルモン産生腫瘍の診断と治療, 日本臨床 69 増:711-719, 日本臨床社, 東京

9. Faglia G, et al. (1992): Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 575–595