

8. GH 分泌不全をどのように調べ、誰を治療すべきか

How should we test for growth hormone deficiency, and whom should we treat ?

J Pediatr, 1989;115:585-587

本誌に掲載された Costin らの報告は読者に明らかに疑問を起させるであろう。すなわちわれわれは現在何をしているのか、検査所見からどの小児が GH 分泌不全症 (GHD) であるとか、さらに GH 療法の候補であるとか定義する方法はあるのであろうか。現在のところわれわれは、はい、いいえと答えうるのみである。

はい、GH 分泌不全を定義する方法がある。

GHD は、特発性あるいは器質性であれ、単独あるいは汎下垂体機能低下症の一部であれ、古典的に定義されるものとして存在する。特発性 GHD 小児は新生児期に低血糖あるいはその後にはケトン性低血糖症を呈する。男児では小陰茎を、幼児、年長小児では進行する成長障害、骨年齢の遅れ、そして IGF-I 濃度の低値がみられる。これらの小児は標準的な負荷試験により GH 分泌不全がみられ、さらに検査により他の下垂体前葉ホルモンの分泌不全もみられる。ほとんどの器質的な原因は古典的な基準を適応しうる視床下部あるいは視床下部-下垂体機能の障害による。

小児科医として第一にこれら二つのグループの GHD 患者を認識することにある。残念ではあるが、これらの GHD の定義がある血清 GH のカットオフ値 (ng/ml あるいは $\mu\text{g/l}$) で読者に示すことは出来ない。古

典的な定義はほとんどの検査室が同じ測定方法を使用していた時に確立した。今日多くの商業ベースの測定キットがえられるが、同じ検体でも測定値が 100% も違う値を示す。その結果ある病院では異常とされたものが他の病院では正常とされることもありうる。それぞれの病院で診断を確立するための測定上の基準を自身でつくらねばならない。測定上の問題以外に、診断、治療に関する問題は古典的な臨床、検査上の基準にあう患者からだけでなく、そうでない患者からでもみられる。

いいえ、頻回採取を信頼しえない

今日の問題の多くは白血病の治療のために頭蓋内照射を受けている患者に起因する。2400rad 以上照射されると GHD と同様な成長障害がみられる、しかし、薬理学的刺激では正常に反応する。1982 年に頭蓋内照射されたサルの実験で、GH 分泌は負荷試験では正常であったが 24 時間の頻回採血では脈動分泌がないことが報告された。続いて二つのグループが照射を受けた白血病患者を調べた。頻回採取を行ったが、薬理学的刺激と自然分泌との間に同様な不一致をみた。Hanna と La Franchi もまた顕性化する下垂体機能不全と称する同様な現象を記載している。それは中枢神経系障害を持つ患者において成長障害があるにも関

わらず GH 刺激試験は正常であったが、その後刺激試験に異常となることを報告したものである。したがって GH 神経分泌障害 (GH neurosecretory dysfunction) という概念は正当な病態生理モデルにその起源をもつ。この概念は他の低身長小児に応用しうるであろうか。

Rose らの論文と同じく Costin らの論文は、正常な成長率で正常身長の健常小児において器質性視床下部-下垂体障害患者と同様な低い GH 分泌動態が一回あるいはそれ以上の採血のサイクルにおいてみられたとした。頻回採血法には不正確さがあると反論しうるが、これは連続採血により解消されるかもしれないが、報告された成績は特に前思春期小児において重なりがみられる。

照射による GH の分泌不全モデルと同等の非器質的原因による病態生理があるのかどうか、あるいはたとえ存在したとして、同定しうるのかどうか、われわれは確信を持ってない。したがってわれわれは頻回採血法を研究目的以外には勧められない。

低身長でゆっくり発育する子供へどのような試験をすべきであろうか

L-dopa, プロプラノロール、クロニジン、運動負荷といった比較的容易に外来で実施でき、少ない検体による GH スクリーニング試験は使える。この試験で異常の場合には確定的な GH 試験に値する小児を同定するし、またその中に古典的な GHD として診断される小児が同定される。スクリーニング試験に異常がない小児が頻回採血の候補者となる。このような子供をどう扱えばよいのであろうか。炎症性腸疾患、不顕性

な腎臓疾患、Turner 症候群といった他の臨床所見なしに成長障害を示す全身性の原因を確実に除外しえない限り簡単な答はない。古典的基準で定義される重症型の欠損症から正常の内分泌環境までの GH 分泌のスペクトラムが存在すると考えられるが、しかし皆が了解するようなある所でその範囲をわけれる診断方法はひとつもない。GH 刺激試験が正常であるが教科書的な GH 欠損症のように成長が悪く、未治療なら予後が悪い例もある。そのような患者に特別な診断をするために、尿中 GH の有用性を検討しているものもある。一方 IGF-I と IGF-II の測定、同時測定が診断的有用性があると考えられるものもある。他方、正常と考えられる GH 分泌の範囲にあるとしても、ガウス分布の結果として最も低いパーセンタイルにあり、その原因として遺伝的あるいは生物学的な異質性とのみ説明しうる子供たちである可能性もある。これらの子供の誰が治療されるべきかどうかを決定するのに役立つ検査方法はない。

誰が GH 療法の候補であるのか

古典的な GHD 小児は GH 療法を受けるに値するし、又有益である。しかし、強調すべきことは、これらの子供たちにおいてさえ治療期間が長いこと、また現在のところその多くを遺伝的な予後まで改善しえないことである。それゆえ、他の低身長小児のグループに対する GH 療法の領域に即座の解決はないことを認識することは重要である。低身長で低成長率を示すいくつかのカテゴリーの小児への研究的に行われた GH 投与により短期的に成長率が增加することが明らかになっている。Turner 症候群、

子宮内発育不全、慢性腎不全、非 GHD 低身長がそうである。現在の時点でこれら小児の最終身長の結果はえられていない。治療期間での成長率の小さな変化は内分泌科医を興奮させるが、何年もかかって有意な変化となる。例えば、治療された Turner 症候群でみられる成長率の増加は最終身長を数センチ高くする、このことはこれらの女兒は成長治療で恩恵を被る。言えることは身長予後は思春期の時期や思春期の身長増加のテンポにより影響されないという事実の一部によるからである。

GHD ではない低身長小児での検討成績はあまりはっきりしない。短期の成長率の増加を最終身長の改善とするのは難しい。最後に、最終身長での改善を示唆する成績においても、計算された遺伝的身長予後をより改善したとする報告はない。したがって、GH 療法の対象として考慮されている子供たち、そしてその家族は治療プログラムのゴールは長期であり、最終結果はわかっていないことを認識すべきである。さらに、GH 療法は毎日投与すると有効であること、結果的に有効であったとしても、年余にわたって投与することが必要であることを知っておく必要がある。治療方法は 3 ないし 4 週間の投与で数ヶ月の治療であるテストステロン療法とは同じではない。最後に、GH 療法は現在高価なものであり、医学的適応は第三者の支払い者側により注意深く吟味されている。残念なことにこの吟味はもはや有効ではない診断基準を適応することや、Turner 症候群のような新しく認められた適応を除外することになっている。

臨床では、GH 分泌不全のない小児で病的な低身長、低成長率、最終身長予後の悪

い子供は小児内分泌科医によって評価されるべきであろう。有意な効果をえるためには長期の治療を必要とし、検査治療の対象者は若年者である。そのような小児の治療に GH が勧められるなら、前視方的な臨床試験の一部としてあるいはそれぞれの治療試験として直接治療の決定に使用される成績として活用されるものとして投与されるべきであろう。この種の試験の臨床疫学的な基準を定義することはこのコメント欄の範囲を越えているが、しかし正当な治療効果を評価しうる長期の未治療観察期間 (6 ~ 12 ヶ月)、特定しえないが、を含めべきであろう。治療効果を評価するために再び即座の決断はない。しかしながら臨床試験が進行しそして GH 療法の適応が変わっても、一般医の役割は変わるべきではない。成長の評価は小児医療に固有のものであり、それぞれの子供の成長パターンを観察することは将来の決断に最良のデータを提供する。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



本誌に掲載された Costin らの報告は読者に明らかに疑問を起こさせるであろう。すなわちわれわれは現在何をしているのか、検査所見からどの小児が GH 分泌不全症(GHD)であるとか、さらに GH 療法の候補であるとか定義する方法はあるのであろうか。現在のところわれわれは、はい、いいえと答えうるのみである。