

9. 成長ホルモン分泌の評価：実際なにを探しているのか

Assessment of Growth Hormone Secretion: What Are We Looking for Practically?

M. Vanderschueren-Lodeweyckx

Horm Res 1990;33:(suppl 4):1-6

抄録：

成長ホルモン(GH)は小児期の成長を規定する重要な要素の一つである。したがって成長障害を診断する上で GH 分泌を評価することは最も重要である。GH は脈動的に分泌されるため、正確な分泌を調べるには頻回または 24 時間持続の血液採取が必要である。いままでに GH 分泌状態を把握するためのいくつかの標準的な負荷試験が確立されている。これらは評価の基礎としてある。最近では重度な GH 分泌不全から部分的な GH 分泌不全、神経分泌障害(neurosecretory dysfunction)までの幅の広い GH 分泌障害が存在することが明らかにされている。しかし、ある子供が至適な成長にとって GH が不十分であるか、あるいは十分であるかとするはっきりした cut-off point があるわけではない。臨床の場で GH 分泌を評価するには成長曲線、成長速度の注意深い観察から始まる。詳細な臨床的な診察は正確な診断に本質的であり、そして GH 分泌に影響を及ぼす他の疾患を除外することにある。さらなる生化学的な試験は鑑別診断に必要となるかもしれない。したがって小児期の GH 分泌評価はオーキソロジカル (auxological)、臨床的、生化学的データを必要とする。GH 分泌不全は標準的な分泌負荷試験、24 時間 GH 分泌プロファイル検査、あるいは 24 時間での産生率測定による下垂体分泌能検査によって診断できる。主たる目的は hGH 治療が有効であろう小児を見つけだすことである。最終的な評価は外因性の hGH に対する成長率の増加による。

正常な成長発達には栄養、ホルモンの作用、組織の反応性などの複雑な相互作用によりうまく調節されている。それは適切な食物摂取と吸収、遺伝的また環境要因、健全な健康状態、よい精神状態、また正常な神経ホルモン調節を含む正常な内分泌系に依存する。このような複雑なシステムのなかで GH は重要な役割を演じている(1)。GH は小児期の成長に影響を及ぼす最も重要なホルモンである。さらに思春期の成長促進は性ホルモンと GH の相互作用によりおこ

る(2)。したがって GH は longitudinal growth を決定する重要な因子と考え得る。GH 分泌を評価することは成長障害の診断において臨床的に重要である。

GH の効果

ヒト GH (hGH) は 191 のアミノ酸からなる一本鎖のポリペプチドである。分子量は約 22,000 である。GH は部分的に GH 結合蛋白(GHBP)と結合して循環血液中に存在し、その標的臓器の特異的受容体と結合

する (3)。GH は特徴的な中間代謝効果、すなわち蛋白同化作用、脂肪分解、糖代謝に関与する作用を有する。さらに最も重要な作用は骨の成長、分化に作用し成長を促進することである。現在でも GH が直接的に組織に作用するのか、また間接的に作用するのかが問題になっている。Somatomedin 仮説 (4)が最近注目されている。この概念では、GH は少なくとも一部において、局所での insulin-like growth factor-I (IGF-I)の産生と局所での前駆細胞の IGF-I 感受性細胞への分化という二重の効果を発揮する。IGF-I そのものも autocrine, paracrine に作用して IGF-I 感受性細胞の増殖をもたらす。この概念は血中 IGF-I の存在は、GH 分泌を調節する feedback 機構において役割を果たしたり、また体の成長状態のよい指標であるとする leakage 現象と考えることができる。最近の成績は GH の dual effect は平行しておこるのではなく、順序立っておこるとされている：IGF-I 遺伝子と IGF-I 受容体遺伝子の発現による細胞分化とそれに続く局所での IGF-I の分泌、そして autocrine/ paracrine 機構による細胞増殖。

GH の分泌調節

GH は持続的に合成され、分泌顆粒内に貯蔵され下垂体前葉の somatotrophic cell から間欠的に分泌される。GH はさまざまな刺激に、例えば生理的なもの(深睡眠、運動、ストレス、食物摂取)、薬理的なもの(インシュリン、グルカゴン、アルギニン、L-ドーパなど)に反応して分泌される。GH 分泌は中枢神経系の調節機構によって支配されている(5)。複雑な神経神経伝達

物質(neurotransmitter)は視床下部ホルモンで刺激因子である GH-releasing hormone (GHRH, GRF) と抑制因子である GH-release-inhibiting hormone (SRIF), ソマトスタチンの放出に干渉する。これらは代謝、内分泌、神経支配において somatotrophes よりの GH 分泌の最終的なメデエーターである(6-10)。

ヒト GRF は 44 個のアミノ酸からなる。ヒト GRF 遺伝子構造は明らかにされ、20 番目の染色体上に局在する。GRF は特に GH 遺伝子転写、GH の合成・放出を刺激する。さらに somatotroph の増殖を促す。ソマトスタチンは環状の 40 個のペプチドで GH の基礎分泌を抑制し、さらに刺激物質による GH 分泌も抑制する。遺伝子転写、GH 合成は抑制しない。したがって SRIF は GH 分泌のみ抑制する。GRF は GH の振幅の調節を司り、ソマトスタチンは時間の調節を司っているようである。この 2 つのペプチドの相互作用は出生後からのよく知られた GH の脈動的分泌動態を大方説明しうる。

GH の分泌調節には feedback 機構がある。GH は下垂体の somatotroph 細胞への直接的な抑制作用があるかも知れないが、short-loop feedback は視床下部からのソマトスタチン分泌を刺激し作用する。もう 1 つは IGF-I によって行われる long-loop feedback である。細胞レベルで IGF-I は新たに合成された GH の分泌をのみ抑制する。一方ソマトスタチンは貯蔵されたあるいは新たに合成された GH プールからの分泌を抑制する。

GH 分泌の評価

すでに述べたように GH は脈動的に分泌されている。ヒトにおいて頻度よりも振幅の大きさが成長(longitudinal growth)に重要である。事実、GH 分泌と成長速度との間には漸近線的相関がみられ、小児の成長率のばらつきは GH 分泌の量、特に GH 分泌の振幅の大きさに依存していることが示唆される。現在成長速度のばらつきは GH 分泌のばらつきによるものであるというのが一般的である(11-17)。しかし、GH が十分であるか不十分であるかを区別する明らかな cut-off 値があるわけではない。実際、低身長児の中に、至適な成長に対して十分に GH を自発的に分泌しえない子供もいることを考える必要がある。生理的 GH 分泌不全は部分的 GH 分泌不全あるいはその亜型いわゆる neuroendocrine secretory dysfunction よりなる。このような児は薬物刺激による GH 分泌は正常でも 24 時間自然 GH 分泌は低い。このような児の成長障害は神経調節による GH 分泌障害によるものであると考えられている(18)。

GH 分泌の評価法

ヒトにおいて、GH の基礎分泌は低い。GH 分泌の一過性増加は昼夜通しておこることが予想できない。ランダムな採血では GH 値は低値である。この方法からは、下垂体からの GH 分泌が正常かまたは下垂体機能低下かを知ることはむずかしい。そこで GH 誘発試験により GH 分泌の評価をする方法がとられた。最も良く使用されるのはインシュリン負荷による低血糖誘発試験とアルギニン、グルカゴン、L-ドーパによる負荷試験などである。正常人でも理由は確か

ではないが時折刺激に反応しないこともあり、真の GH 分泌不全を診断するには一つの刺激試験では行えない。現在まで重症の GH 分泌不全の診断をする場合、少なくとも 2 つの試験を必要とした。それらは生理的反応あるいは薬物負荷によるものである。最近では、遺伝子工学で作成された hGH の供給があることから、厳密な基準がもうけられていた GH 分泌不全の診断はゆるくなりつつある。負荷試験の GH 頂値で決められた正常値での cut-off point は広がり、異なったカテゴリーに分類されている。その結果により GH 分泌不全の程度は重症から軽症あるいは部分的そして一過性に分類される。生化学的 GH 分泌異常の程度を区別するためである。さらにこれは hGH の治療効果の解析に用いられる。一般に hGH 治療前の GH 分泌または成長率と hGH 治療中の成長速度の間に負の相関がある。しかし、この点についてはさらなる検討が必要である。最近では GH 産生率として GH 分泌量を評価することが盛んである。しかし、これはある長時間、通常 24 時間の頻回または持続採血からもたらされる。これらの研究は、GH 分泌の(病態)生理の理解と身体成長への役割の理解に役立っている。研究結果に差異があるが、これらの成績は毎日分泌される GH の分泌量と高い低いといった GH のピークをもったリズムが至適な成長にとって決定因子である。したがって、理論的には成長障害のある児については 24 時間、少なくとも 20 分間隔で採血するべきであるといえる。

しかし、臨床ではこのことは容易でなくまた必須でもない。実際、薬物負荷による GH 分泌は自然な GH 分泌パターンを正確

に反映するものではないが、刺激に対して GH の反応があれば GH 分泌不全は否定しうる。したがって標準的負荷試験による GH 値の測定は、GH 分泌不全の診断また除外診断において必須なものとしてある(19)。反応の悪い児は GH 分泌不全でありうる。彼らは GH 補充療法の対象と考えられる。24 時間 GH 分泌と負荷試験での GH 値の臨床的評価について議論があるが、最終的ゴールは hGH が有効であろう患児を選択することにある(20)。

最後に、GRF 試験は正常と GH 分泌の不十分な児を見分けるためにおこなわれてきた。しかし、臨床的意義は実証されていない。しかし、内因性の GH 分泌との関係は示されている。(21)。この試験を臨床でルーチンに使用することにはならない。GH 分泌状態や下垂体での GH 分泌能がそれぞれの小児に対して調べられたとして、甲状腺機能低下、Celiac 病、社会心理的虐待、肥満といったものは不適切な GH 分泌を示すことを頭に入れておくことが必要である。それらは GH 分泌不全の診断をつける前に除外しておかなくてはならないし、診断を確立するには臨床的アプローチの重要性が強調される。

GH 分泌を測定する方法

GH 分泌欠損または不全の診断は標準負荷試験による GH 値または 24 時間プロファイル試験によりなされる。GH 値は普通 radioimmunoassay (RIA)により測定される。他にもさまざまな方法がある。しかし異なった検査室で同じサンプルでも異なった値を示す(22)。これらは測定方法、標準品、試薬、抗体の違い(ポリクローナルとモノ

クローナル)、測定手技の正確さの違い、誤差などにより起こりうる。実際同じサンプルを別々の実験室で測定すると、必ずしも GH 値は同じではないことは正常 GH 分泌を決める cut-off point の有用性の問題をおこすし、また文献に報告されている研究を比較する上で問題となる。方法を標準化し国際的な標準品を用いるべきであろう。現時点ではそれぞれの検査室での正常値をきめる必要がある。

RIA の限界はホルモンの免疫活性を測定するため生物学的活性とは関連しないことにある。したがって理想的な試験は循環血中の GH の生物学的活性を生物学的方法により測定することにある。しかし、ほとんどの生物学的方法は時間がかかり、複雑で臨床には不向きである。また正確性、感度、特異度に乏しい。最近では radioreceptor assay (RRA) による GH 測定が成長障害のある児に対して行われている。RIA と RRA で測定した GH 値の比較において生物学的に不活性な GH 分子をもつ子供は多くはないことを示した(23)。これらの結果は異常 GH 分子による小児成長障害の頻度は低いことを示唆している。さらに RIA の方が、もし測定精度が確保されるなら循環血中の GH 値を測定する上で有用であることを示している。

最近では、尿中の GH 測定が広く施行されている(24)。改善された免疫測定方法で尿中 GH は確かに簡単に測定できるが、この方法はホルモンの脈動的分泌に何か変化があるかについて荒い記載をするのみである。様々な病態での検体でかなりの重なりがある。したがって現在のところ尿中 GH の測定は視床下部一下垂体系全体を検索す

る標準負荷試験に代わるものではない。最後に先に述べたように IGF-I は成長に及ぼす GH の作用を仲介する。したがって血中の IGF-I の測定は GH 分泌不全の診断に役立つ(25)。しかし、理論的に、実際に全体としては有望であるが、IGF-I の測定は特に乳幼児、年少児に関しては限られた情報しか得られない。これは、IGF-I は典型的な内分泌ホルモンではなく、主に autocrine/paracrine 的に作用することによる。さらに IGF-I は多くの他の因子と栄養で規定され影響される。つまり、結論的には IGF-I の測定は RIA 法による GH 測定に代わるものではない。それらの結果は注意をもって、さらに臨床所見と兼ね合わせて評価されるべきである。

GH 分泌の臨床的評価

すでに述べたように、GH は成長、骨量の成長と骨成熟に必要である。そのために GH 分泌不全では成長の遅れや成長障害がひき起こされる。下垂体前葉機能低下があると成長速度と骨成熟は低下する。年齢が進むとともにその児の成長と正常との差が広がり最も明らかになる(26)。それゆえ成長率の評価は GH 分泌の臨床的評価の基礎となる。これが臨床医にとって恐らく最も重要で適切な点である。ある子供の GH 分泌を評価することはオーキソロジカル (auxological) な成績と臨床検査とともに始まる。子供の成長率を評価するためある期間において一回以上身長を測定することは必須である。それゆえ標準的な測定器が必要で同じ測定者による測定が必要である。臨床的に重要な手段は正確な測定をし、解釈することである。成長速度と成熟の割

合は低身長の原因診断において最も重要な基準である。さらに骨年齢も欠かせない情報である。成長障害は幾つかの内分泌疾患でも起こりうるが、様々な小児での疾患でもおこる。つまり、低身長の鑑別診断の範囲は広い。確定診断には臨床医は正確な身体所見を把握することが大切である。この情報がさらになる検査を追加するかの決め手となり、小児の成長曲線と生化学的データの正確な解釈をもたらす。

GH 分泌の評価の基本は、成長の評価、成長速度の測定にある。これは日常臨床で必要とされる適切な情報をえるために系統だった方法で行うべきことを示している。まず最初に、胎児期、新生児期、出生後の経過を細かく聴取すること。次に、身長、体重、体格、栄養状態などを含む身体検査を行う。成長率の評価と両親の身長とともに成長曲線の作成は必須である。さらなる検索が必要であるが、あくまでも臨床上疑っている診断を裏付けるためのものに限る。臨床的に GH 分泌不全が疑われた場合、GH 分泌は標準負荷試験を施行して調べる。

GH 分泌が不十分な場合、成長速度や骨成熟は遅延し、hGH による補充療法を開始しない限り正常の小児成長曲線との差が増す。GH 分泌不全の早期診断は明らかで重症な障害を見るまえに成長障害や成長速度の減少を気付くことに始まる。典型的な臨床所見は hGH 治療で正常な成長が期待できる小児を探し出すために役立つ。さらに早期の hGH 投与は前思春期の成長、さらに最終身長を改善する(27)。

結語

成長の評価は小児科、特に小児の内分泌

疾患の扱いに重要である。GH は文字どおり卓越した **somatotropic hormone** である。正常な成長に不可欠である。GH はさまざまな組織，特に骨量の成長、成熟を調節する。GH 分泌が減少すると成長速度は低下する。それゆえ，GH 分泌の評価はオーキソロジカル (**auxological**) な成績と臨床所見に基づく。GH 分泌不全はさらなる標準負荷試験や 24 時間分泌率あるいは 24 時間 GH プロファイルを調べることで下垂体の分泌能を検索することで証明される。最終的には外因性 GH への反応性を評価することである。実際 GH 分泌不全患者では骨端線が開いている間は成長速度を増加させ hGH の治療に反応する。GH 分泌評価の価値は患児が hGH 治療により益することを示すことである。



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



抄録:

成長ホルモン(GH)は小児期の成長を規定する重要な要素の一つである。したがって成長障害を診断する上で GH 分泌を評価することは最も重要である。GH は脈動的に分泌されるため、正確な分泌を調べるには頻回または 24 時間持続の血液採取が必要である。いままでに GH 分泌状態を把握するためのいくつかの標準的な負荷試験が確立されている。これらは評価の基礎としてある。最近では重度な GH 分泌不全から部分的な GH 分泌不全,神経分泌障害(neurosecretory dysfunction)までの幅の広い GH 分泌障害が存在することが明らかにされている。しかし,ある子供が至適な成長にとって GH が不十分であるか、あるいは十分であるかとするはっきりした cut-off point があるわけではない。臨床の場で GH 分泌を評価するには成長曲線,成長速度の注意深い観察から始まる。詳細な臨床的な診察は正確な診断に本質的であり、そして GH 分泌に影響を及ぼす他の疾患を除外することにある。さらなる生化学的な試験は鑑別診断に必要となるかもしれない。したがって小児期の GH 分泌評価はオーキソロジカル(auxological)、臨床的、生化学的データを必要とする。GH 分泌不全は標準的な分泌負荷試験,24 時間 GH 分泌プロファイル検査,あるいは 24 時間での産生率測定による下垂体分泌能検査によって診断できる。主たる目的は hGH 治療が有効であろう小児を見つけだすことである。最終的な評価は外因性の hGH に対する成長率の増加による。