

1 1. 成長ホルモン分泌不全症を合理的に診断する

Making a rational diagnosis of growth-hormone deficiency

M.A. Preece

J Pediatr 1997;131:S61-4

成長ホルモン (GH) が治療薬として使われるようになってすでに 30 年以上が経過したが、GH 分泌不全症 (GHD) の診断法については未だに多くの議論が交わされている。これは多くの症例で GH 分泌不全の程度が異なることに加え、GH 測定方法についてもその感度とエピトープの特異性が検査室間でかなり異なることがその一因である。さらに GH 分泌が脈動的であることや諸種の負荷試験の信頼性が低いことが混迷の度を深めている。1995 年にオレゴン州ポートランドで開かれたワークショップでこのような問題を討議し、その consensus report において auxological (訳注: オークソロジー auxology の形容詞。auxology には適当な日本語訳がない。身体計測学とも訳されることがあるが、日本語が示すよりも広い概念である。) な証拠を得た後に GH-IGF-I 系の異常を明らかにするために insulin-like growth factor I (IGF-I) や insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) を測定するという合理的診断アプローチ法が提唱された。負荷試験で GH を測定することは GH-IGF-I 軸の異常が GH 抵抗性によるものではなく、GH 分泌不全によるものであることを確定するために行われる。

ヒト下垂体から抽出した GH が GHD 小児の成長を促進することが判明してからす

で 30 年以上が経過したが、われわれは未だにどの小児が GH 治療によって利益を得るのかを決めるという大きな問題を抱えている。GH 供給を死亡したヒトからの下垂体に依存し、その供給量不足が診断基準を左右していた時代にはこのような問題は扱いやすかった。しかし、この 10 年は遺伝子組み替えヒト GH (rhGH) が臨床で用いられるようになり、価格のみが供給を制限する条件となった。そして世界中の多くの小児が現在この rhGH によって治療を受けている。このような劇的な変化にもかかわらず、われわれは未だに GHD を確定診断することに困難を感じている。このような多くの困難に関する情報について最近の論文で広範に概説された。

GH 測定法と診断レベル

現在様々な GH 測定法が存在する。これらは GH 分子のどの部位を免疫学的に認識しているかによって異なる。その詳細はそれぞれ論文に記述されているが、いずれにしても測定間、あるいは測定内再現性は測定法間で大きく異なっている。この理由は多岐にわたるが、最も重要なのは GH がいくつかの分子種として血中を循環していることである。これらを大きく分けると、分子量の異なる二つの分子種 (22kd と 20kd) となるが、さらに稀な分子種ではあるが、脱アミド化、アシル化、あるいは蛋白翻訳

後修飾 (posttranslational event) によって生成されたものもある。加えてそれぞれの測定法では異なったエピトープを認識する抗体が使用されている。したがって検体中に存在する様々な GH 分子によって受ける影響も測定法間で異なっている。

このような点を踏まえると GHD の診断を目的として GH 測定を行っている検査室はそれぞれ独自にカットオフ値を定める必要がある。カットオフ値は測定法の効率 (efficiency)、感度や特異性を基にして決めなければならない。しかしながら GH 測定の実用性を評価するためには、まず GHD 患者とそうでないものを鑑別するための独立した方法を持つ必要がある。ここに問題の難しさがある。このような鑑別を行うためにはどんな情報が必要か？ このような評価の目的が GH 治療によって利益を得ることができる患者を見つけることとするならば、患者の GH への反応性を独立変数として用いることは理にかなった方法である。しかし、たとえば 1 年という短い期間の反応性はあまり役には立たない。と言うのもこのような時期にはすべての小児に身長増加が認められるからである。

auxological な基準を独立変数として用いるという、簡単な方法もある。すなわち対象を成長速度が正常な低身長と成長速度があるレベル (通常は $-0.8SD$) 以下である低身長とに分類する方法である。このアプローチは二つの測定法で採用されており、これらについては測定内再現性は良いが、絶対値は大きく異なっていた。最初に測定法の特長 (performance figure) が二つのモノクローナル抗体を用いた sandwich immunoradiometric assay で報告された。

これによりインスリン低血糖試験において、そのカットオフ 13.5mU/L ($6.7\ \mu\text{g/L}$) が採用されることになった。しかしこれも特性パラメーター間の妥協の産物である。次にモノクローナル抗体とポリクローナル抗体を用い、比較可能な precision profile を有する異なった immunoradiometric assay を用いた比較可能な分析が行われた。ここではグルカゴン負荷後の GH 頂値を用いた。カットオフ $35.0\ \text{mU/L}$ ($17.5\ \mu\text{g/L}$) を用いることにより高い特異性が得られたが、感度は低かった。このように多くの測定法や負荷試験に共通したカットオフを用いることは不適切である。

年齢、成熟度や GH 反応性の負荷試験に及ぼす影響

長年にわたり GHD を疑われる小児を治療している医師は診断という目的に GH 濃度を用いるという点については恵まれた立場にはなかった。それは本来正常とされる小児に関するデータがなかったからである。運動やアルギニン-インスリン負荷に関する正常小児のデータが報告されて、このような状況は大きく変わった。しかしこのような結果は GHD を診断する基礎としての GH 分泌刺激試験における値に疑問を抱かせることとなった。前思春期における GH 頂値の正常下限は $3.8\ \text{mU/L}$ ($1.9\ \mu\text{g/L}$) であるが、これは思春期発達段階が 5 度の場合には $18.6\ \text{mU/L}$ ($9.3\ \mu\text{g/L}$) にまで増加することを明らかにしたのである。エストロゲン投与によりこの正常下限は $14.4\ \text{mU/L}$ ($7.2\ \mu\text{g/L}$) にまで上昇する。エストロゲンを投与しなければ正常小児の 61% が頂値 14mU/L ($6.7\ \mu\text{g/L}$) の基準を満たさない。

一過性 GHD

診断において最も難しいのはいわゆる、一過性 GHD という現象である。われわれは一過性 GHD を診断時には臨床的にも生化学的にも真の、永久的 GHD とは区別できないが、成長終了後に実施した負荷試験において、診断時と同じ刺激に対して正常反応を示した症例と定義している。たとえば、ある報告では 122 人の小児が診断時に二つの負荷試験で正常以下の反応を示し、夜間の平均 GH 濃度が低かった。これらの小児について GH 治療を 1 年間から 5 年間行った後に GH 分泌刺激試験を再検査した。そうすると同じ生化学的結果が得られたものは 55% に過ぎなかった。他の小児は負荷試験でも夜間検査でも GH は大きな反応を示した。

以前の研究報告では臨床的に、また auxologic の基準、およびインスリン負荷試験に対する GH の反応により 63 人の小児が単独 GHD と診断された。すべての小児が GH 治療終了時に同様な方法で GH 分泌能が再検査された。これらのなかで 17 人 (27%) が GH 分泌に関して完全に正常な反応を示し、22 人 (35%) は同様な反応で診断が変わらず、24 人 (38%) がさらに下垂体前葉ホルモン欠損と診断された。そのうち検査以前に判明していたホルモン欠損はしばしばひとつのみである。後方視的に検討しても診断時にこれらの群を判別する特性は見当たらなかったが、唯一複合型下垂体前葉機能低下症が後に判明した症例において、他の群に比し GH 分泌反応が低く、骨年齢の遅れが強いことがわかった。すべてではないが、GH 分泌不全状態に変化のなかった患者では頭蓋の画像診断で下

垂体が低形成、あるいは形態的に異常な下垂体が確認された。

一過性 GHD は診断時と再検査時の間に本当に GH 分泌が変化するような疾患概念なのか、また単に GH 測定の再現性に限界があることの証左なのかは未だに明らかではない。

他のマーカーや検査値により診断能を高める

他の測定を用いて GHD の診断効率を高める努力が数多くなされてきた。最も卓越したものは IGF-I や IGFBP-3 をマーカーとして用いるものである。GHD を鑑別する上で IGF-I 測定は不十分であった。というのは IGF-I 濃度は年齢依存性で、幼児期には低く、GHD 患者のレベルは正常範囲と重複する部分が多いからである。加えて IGF-I は低栄養とか甲状腺機能低下症のような要因にも強く影響を受けるのである。一方 IGF-I 濃度と他の内分泌学的マーカーを組み合わせる方法はかなり有望であろう。GH 濃度と IGF-I 濃度を組み合わせて分別スコアとすれば、興味あるアプローチ法となる。たとえば IGF-I と平均夜間 GH 濃度を組み合わせたスコアが $S = (\text{IGF-I SDS} + \text{夜間 GH 平均濃度 SDS}) / \sqrt{2}$ として計算される。S が 2 以下の場合 GHD が疑われる。成長率の低い、低身長患者 48 人において、このスコアを以前に行った GH 分泌負荷試験の結果と比較するとその一致度は高かった。efficiency は 75%、感度は 80% で特異性は 75% であった。しかし成長率が低い正常身長者と低身長患者を判別する検査として efficiency は 73%、感度は 48% で特異性は 98% であったので、効果的であり、

特異性が高いとは言えるが、感度が低かった。

IGFBP-3 レベルは GHD の生化学的マーカーとして提案された。身長、成長率と GH 分泌負荷試験の結果より GHD と診断したものも含む小児を対象とした、二つの研究において IGFBP-3 レベルは従来の診断法を組み合わせたものとの相関が高かった。しかし二つ目の研究においては部分的 GHD を診断する感度が低かった。

かなり異なったアプローチとして非生化学的マーカーを用いるものがある。下垂体や視床下部の形態学的な特徴を明らかにするために MRI を用いた方法が特に興味深い。下垂体が正常であった者に比較して、下垂体茎が離断した 29 人の患者では下垂体の高さが減少し、低身長を有して、若年で初診しており、GH 分泌負荷試験において反応が弱かった。この興味ある結果はさらに完全に評価されなければならない。

GH 分泌不全低下症を診断する合理的なアプローチ

本稿では状況をいかに改善するかという強い勧告なしには GH 分泌不全低下症を診断することは難しいことを述べてきた。現在用いられている診断法を評価するための基準がないために決定的な解決法を得ることは難しい。結局はどの小児が GH 治療から恩恵を受けるのかをわれわれは決めたいのである。そしてその基準は成人身長が増すということである。長い時間待つことが可能であるとすれば、成人身長が本当に増加したのかを決めるといふ問題あるために成人身長が増したことを証明することは難しい。

診断時に予測成人身長と比較することは方法論的問題から欠陥がある。唯一、かつ真実に近い科学研究は最初に確定診断するときにあらゆる診断法で徹底的に検査した小児を対象に成人身長を比較する二重盲検試験を行うことであろう。しかし実際的ではなく、倫理的に許されるものではない。

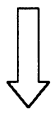
誤った質問を行っていたと考えることにより、また異なった解決方法も見いだせるであろう。30 年以上にもわたって GHD を診断するという強迫観念に囚われていたのであり、本来の診断は IGF-I 欠損症ではないだろうか。GH 受容体欠損で GH 抵抗性があり、IGF-I 欠乏に陥っている小児では IGF 補償療法により良好な成長が得られる。このことは成長において IGF-I が中心的な役割を担っていることを表している。しかも IGF-I や IGFBP-3 の測定法は負荷試験や生理的分泌検査の検体で GH を測定するときよりも再現性が高い。IGF-I 濃度や IGFBP-3 濃度は生理的、あるいは負荷後の GH 濃度と必ずしも一致しないことはこの議論に方向性を与えるものではない。

GH 治療の対象者を決める診断手順はまず質の高い auxology から始めるべきであろう。成長速度が遅く、Turner 症候群などの疾患が除外された小児では IGF-I や IGFBP-3 を検討すべきである。これらのレベルが低い場合視床下部—下垂体—IGF-I 軸が障害されていることを意味するので、次に GH 不応症を除外しなければならない。このためには GH を測定しなければならず、負荷試験、あるいは生理的分泌検査によって GH 濃度が上昇していることを見なければならない。このような提案が以前からされているが、実際に有効な提案と思われる。



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



成長ホルモン(GH)が治療薬として使われるようになってすでに30年以上が経過したが、GH分泌不全症(GHD)の診断法については未だに多くの議論が交わされている。これは多くの症例でGH分泌不全の程度が異なることに加え、GH測定方法についてもその感度とエピソードの特異性が検査室間でかなり異なることがその一因である。さらにGH分泌が脈動的であることや諸種の負荷試験の信頼性が低いことが混迷の度を深めている。1995年にオレゴン州ポートランドで開かれたワークショップでこのような問題を討議し、そのconsensus reportにおいてauxological(訳注:オークソロジー auxologyの形容詞。auxologyには適当な日本語訳がない。身体計測学とも訳されることがあるが、日本語が示すよりも広い概念である。)な証拠を得た後にGH-IGF-I系の異常を明らかにするためにinsulin-like growth factor I(IGF-I)やinsulin-like growth factor binding protein3(IGFBP-3)を測定するという合理的診断アプローチ法が提唱された。負荷試験でGHを測定することはGH-IGF-I軸の異常がGH抵抗性によるものではなく、GH分泌不全によるものであることを確定するために行われる。