

1 2. 小児、および成人成長ホルモン分泌不全症 (GHD) の診断

The Diagnosis of Growth-Hormone Deficiency in Children and Adults

S.M. Shalet, A Toogood, A Rahim, B.M.D. Brennan

Endocrine Review 1998;19(2):203-223

I. はじめに

GH 補償療法が GH 分泌不全症 (GHD) の小児に導入されてから 30 年以上が経過した。しかし GHD の成人に対しては 1996 年にアメリカ、ヨーロッパの数か国とニュージーランドで適応が認められたに過ぎない。したがって小児科領域では以前から GHD の生化学的診断に関して文献が書かれ、興味を引いてきたのに対して、成人を治療する内分泌医の関心は最近になって強調されるようになったに過ぎない。

小児期発症と成人期発症の GHD ではその基礎になる病態生理が異なる。小児期では原因として最も多いのは特発性単独 GHD であるが、これは総括的な用語であって、放射線学的に証明される、明らかな病態生理を有するものから、病因が不明で、GH 分泌不全を起こす原因が完全には理解されていないものまでが含まれる。対照的に成人期発症 GHD は下垂体腺腫や手術あるいは放射線療法という治療に続発して起こったものが最も多い。成人になって発症した特発性単独 GHD は今までに報告はない。小児期では発育不良を来す原因が鑑別診断の対象であることが多いのに対して、成人期発症 GHD の診断が難しいのは肥満者や老人に多いことによる。本稿では小児や成人において GHD の診断に至る、臨床的、かつ生化学的アプローチの有用性について評価を加えたい。GH 測定に関する記

述で mU/L を用いている研究報告では特に著者が断っていない限り、2U/mg で ng/ml へと変換している。

II. 小児における GHD

GH 分泌は正常から異常まで連続して分布している。したがって稀な例外はあるにしても、GHD は独断的な基盤のもとで診断されているに違いない。GHD が重度であれば、診断が独断的であることは少ないが、GHD の程度が軽ければ (GH 分泌低下症 ; GH insufficiency)、それは正常域に近いことを意味する。1985 年まで補償療法はヒトの死体から摘出した下垂体より抽出した GH で行われていた。このときは供給に限界があったので、診断の戦略としてまず重度の GHD を発見することを目標としていた。その後遺伝子組み替え GH (rhGH) が使われようになって、供給に限界がなくなった。不幸にして他の内分泌疾患に比し、GH 補償療法は高価である。したがって現在、ある国では重度から軽度まですべての GH 分泌低下症の小児が GH 補償療法の適応となっているのに対して、ある国では経済的な制約から重度の GHD のみに GH 補償療法を受けるチャンスが与えられているに過ぎない。このことが世界の各地で GHD の診断基準が異なる理由である。

A.臨床的側面

GHD の小児は通常低身長と、年齢と思春期発達段階に不相応な成長速度の低下を契機として病院を受診する。成長障害を来す他の原因を鑑別診断していかなければならない。初診時年齢は数か月から思春期まで様々である。このような初診時年齢の多様性は発症時期と GHD の程度に関係している。すなわち成長速度の低下は GH 分泌不全の程度と相関する。GH 遺伝子の欠損に伴って GH 分泌が完全に欠損した個体では 3 歳前に身長が -3SD 以下で、年齢から見た成長速度が 3 パーセントイル以下となって、発見される。他の GH 分泌低下症患者は年長で、成長障害も顕著ではなく、成長速度が 25 パーセントイル以下ということで現れる。よく遭遇する臨床的なジレンマは GHD と正常をどのように判別するのかということであり、一方ではそもそも、そのような判別自体に意味があるのかという哲学的なジレンマがある。正常群のなかの亜型として特発性低身長という概念があるが、これは明らかな基礎疾患がない低身長小児の一群を表す、暫定的な用語である。また体質性成長思春期遅延 (constitutional delay of growth and puberty:CDGP) という概念もある。このような患者の場合成人身長の予測は不正確であり、方法によって結果が異なり、精度に欠ける。正確な身体計測資料を得ることが必須である。しかしながら 1 年にわたる成長速度の測定で、必ずしも正常低身長小児と GH 分泌低下症を区別できるわけではない。Voss らは 78 人の低身長小児について成長速度を連続して測定した結果、毎年の身長増加について有意な相関がないことから、成長速度から将来の身長

を予測することが不可能であることを示した。成長速度が 25 パーセントイル以下であった、このコホートを構成する低身長小児の割合はほぼ毎年一定であったが、そこに入る個々の小児は変化していた。すなわちこれは身長増加に伴う random error によって説明できるであろう。

成長以外では病歴と臨床所見上の指標があり、特発性 GHD、あるいは器質性 GHD の診断を示唆してくれる。特発性 GHD と骨盤位分娩という周産期の既往との関係がよく知られている。遺伝的な GHD ではすでに家系の他のメンバーが診断されていることが多い。新生児期に見られる低血糖、septo-optic dysplasia や口蓋裂のような正中線上顔面奇形、あるいは solitary central incisor は下垂体機能低下症を示唆する。成長速度の低い小児で、頭蓋照射の既往、ヒスチオサイトーシス X、あるいは頭痛や視力異常といった視床下部下垂体領域における占拠病変による症状が存在すれば GHD が疑われる。発症して日が浅い器質性 GHD では身長増加が正常以下であるが、低身長が明らかになるまでには時間が短い。このような場合身長増加量の方が現在の身長パーセントイルよりも情報量が多い。

典型的な GH 分泌低下症の小児では特に体幹の皮下脂肪が増加している。顔は未熟で、前額部が突出し、顔面中央部が未発達という特徴を有する。これは GH による頭蓋底、後頭、蝶形骨の内軟骨性成長 (endochondral growth) が欠けているためである。歯牙発育は遅延する。男性で陰茎は小さく、思春期発現の平均は男女ともに遅れている。

B.放射線学

骨年齢は遅れており、遅延の程度は GHD の重症度と罹病期間に関連している。視床下部下垂体領域を MRI で検討すると頭蓋咽頭腫といった腫瘍病変やヒスチオサイトーシス X といった浸潤性病変による下垂体茎の肥厚が明らかになる。下垂体前葉は無形成、あるいは低形成となり、後葉が通常とは異なる場所に見られることもある。放射線診断上の異常が重度であるほど GHD 以外の下垂体ホルモンの欠損が加わる可能性が高い。Septo-optic dysplasia は視神経、視交叉、視床下部の漏斗部が様々な程度に低形成を示すことが特徴であり、透明中隔が欠損する。

C.GH 負荷試験

GH 分泌は脈動的であり、その濃度は日中の殆どの時間帯で低値である。GH 分泌状態を明らかにするために単に基礎値を測定する方法だけではなく、GH 分泌刺激試験が導入された。GH は RIA、あるいは immunometric assay により測定される。最初に用いられた測定法はポリクローナル抗体を用いた RIA であった。この測定法は特異性が低く、また GH にはいくつかの重量が異なる分子が存在するために、その後開発された特異性の高いモノクローナル抗体を二つ用いた immunometric assay よりも高い値を示した。測定法間でこのように変動が大きい場合は経験的な (empiric) GH カットオフ値を定める必要があるし、それぞれの検査室で正常と異常を定義しなければならない。4カ所の研究室で6つの異なった免疫学的測定法により、ある血清検体を測定してみるとカットオフレベルは

各研究室で定めたものであるにもかかわらず、正常と異常の分布に重複が多かった。したがって小児内分泌医は測定に用いている GH 測定法が実際に何を測定しているのかを知り、カットオフ値をそれぞれが定義する必要がある。実際の臨床現場ではしかしながら、以下のようなことは決して稀なことではない。すなわち最近の実地診療をまとめた報告ではアメリカの小児内分泌医 413 人のうち 251 人を対象に現在の GH 治療方法を調査した。80%以上の小児内分泌医が成長障害を呈する小児に GH 治療を開始するとき GH 分泌刺激試験を用いているが、37%が検査室でどのような GH 測定法を用いているかを知らず、82%が分泌刺激試験の結果如何にかかわらず低身長で成長率の落ちた小児に GH を投与しているのである。

GH 分泌状態を評価するために導入された、最初の確立した薬理的刺激はインスリン低血糖 (インスリン負荷試験; insulin tolerance test, ITT) である。この検査が優れている点は 1)同時に ACTH-副腎軸を評価できること、2)GH 刺激能が強力で、正常と重度の GHD の間に大きな差がある、3)中等度の低血糖で最大 GH 反応が得るのに十分である、ことである。大きな欠点は他の負荷試験でも言えることであるが、小児の正常値がないこと、さらに被験者にとっては不快な刺激であり、慣れない検査者が行えば危険な検査でもある。加えてどのような正常小児でさえ GH 分泌刺激試験において異常値を出しうるということが知られるようになったので、成長障害を呈する小児に GH 治療を行うためには二つの GH 分泌刺激試験行うようになった。最初の GH

分泌試験で低い反応であった小児に、このような戦略で臨むという理由は（二つ目の検査をしないで）GH 分泌が正常な小児を治療対象とすることのないようにするためであり、（2 番目の検査で低値を呈する）重度の GHD の診断に確定的な重みをつけるためではない。

他の薬理学的な刺激が GH の診断・研究のラインナップに導入されたが、これらには トドーパ、アルギニン、グルカゴン、プロプラノロールやクロニジンが含まれる。これらを組み合わせた検査方法が用いられており、一部の施設では二つの刺激試験が連続、あるいは同時に行われている。特に後者は時間の節約が可能で、かつ経済的であるが、組み合わせて実施したときにその結果が個々に検査を行ったときよりも意味あるものであるとする証拠はない。

GH 分泌刺激試験を行う前にエストロゲンやアンドロゲンを数日間投与するという性ステロイドの前処置は正真正銘の GHD と CDGP を鑑別するための二次的検査である。正常小児における思春期では性ステロイドの顕著な上昇により GH 分泌の振幅が大きく増大する。CDGP の小児では前思春期、あるいは思春期初期においてしばしば GH 分泌が低く、思春期の進行とともに GH 分泌は増加する。CDGP では分泌刺激に対する反応は性ステロイドで前処置しない場合 GH の自然分泌を反映したものになる。したがって成長障害を呈する、思春期開始前後の小児では CDGP が鑑別診断の第一候補となる。そのような場合 GH 分泌刺激試験を施行するまえに性ステロイドを投与すれば重度の GHD (GH 反応が弱い) と大部分の CDGP (GH 反応が正常) を区別で

きるであろう。もちろんこの場合性ステロイドの前処置によって GH 反応性がどのように変化するのかという基礎資料が存在することが前提である。しかしどのようなことをしても GH 分泌低下と CDGP の診断の間に横たわる灰色領域は取り除くことはできないであろう。

分泌刺激に対する GH 反応性の正常域に関するデータは多くはない。したがって GH 反応が正常とされる閾値は恣意的に決められたものであった。はじめは 5ng/ml がその下限として決められたが、これは Kaplan らが行った研究に基づいている。すなわち GH 分泌不全ではない 91 人の小児のうち 80 人 (88%) が ITT で 5ng/ml 以上の反応を示したこと、さらに 53 人の GHD 小児は全員が 5ng/ml 未満であったのである。この GH 反応の下限は次第に上昇し、GH 分泌刺激試験が数多く行われるようになってからは 7ng/ml に、そして rhGH が使われるようになってからは最終的に 10ng/ml となった。正常域がこのように恣意的・独断的に決められているだけではなく、薬理学的刺激の種類にかかわらず、同じ閾値が正常域として使われてさえいるのである。公平な目で見てより本来の規準に近い (more normative) データが最近使われるようになったが、閾値の定義に関する疑問を解決するには至っていない。

D. GH 分泌の生理学的評価

薬理学的検査は人工的なものであること、さらに正常な生理的環境での GH 分泌を反映していない可能性があることから運動負荷試験、24 時間 GH プロフィール、あるいは尿中 GH 測定が GHD の診断に用いら

れる可能性が検討された。

運動負荷試験は安全、かつ外来で行う方法として単純であり、廉価である。しかしその結果は運動内容や被験者が運動する程度に影響を受ける。残念ながら正常な前思春期小児の 1/3 で GH 反応が見られない。しかし最近 GH 分泌状態を評価するための分泌刺激試験 10 個の信頼性を検討した大規模試験が 472 人の正常発育小児を対象にして行われた。その結果運動に対する GH 頂値は ITT、アルギニン、クロニジン、トドーパやグルカゴン負荷の時の反応と有意な違いがなかった。しかしながら臨床場面では運動負荷試験はすでに使われなくなっている。

GH 分泌刺激試験に対する批判やその限界は GH 自然分泌にも当てはまる。この検査は 20 分に 1 回、12 時間から 24 時間に渡る頻回の血液採取を要し、入院管理下で行われなければならない。多数の検体 (36-72 検体) について GH 濃度を測定することは高価でもある。一定の血液を連続的に採取できる装置はあるが、この場合静脈にカテーテルを留置しなければならず、脈動的な GH 分泌を解析することはできない。

GH 自然分泌と分泌刺激試験後の GH 濃度が小児において相関が低いことが報告されている。このなかで一部の成長障害を呈する小児が GH neurosecretory dysfunction (GHNSD) として記述されている。これらの小児は分泌刺激に対する GH の反応は正常で、24 時間の平均 GH 濃度が低いことが特徴とされている。このような異常を呈する病因として頭蓋照射などがあげられる。しかし成長障害を呈する小児のなかで

GHNSD がどの程度の頻度なのかは正確なところは不明である。また成人患者では今までのところ同様の現象は報告されていない。病態生理は不明であり、GHNSD という表現が内分泌学の領域に導入されたことによる、科学的な、そして実際上の価値は殆どない。

GH 分泌を評価するという点において 24 時間 GH 自然分泌プロフィールが GH 分泌刺激試験に勝るかどうかという議論にはいまだ終止符は打たれていない。24 時間 GH プロフィールが再現性の高いものであるが、個体内変動は大きい。とは言っても分泌刺激試験で見られる GH 反応の変動よりは決して大きくはない。このことは成長障害の精査を受けている小児において GH プロフィールを一回限りの検査で解釈することは困難であり、注意して解釈しなければならぬことを意味する。しかしながら夜間 GH 自然分泌プロフィールを他の GH 分泌の指標、たとえば IGF-I などと組み合わせると正常と成長障害患者との区別が GH プロフィール単独で判断するときよりも効率的に行うことができる。実用的な観点から言うと世界中の小児医療センターで 24 時間 GH プロフィールを行うだけのスタッフ、時間、さらに経済基盤があるところは少なく、比較可能な正常域に関するデータを保有しているところはさらに少ない。したがって例外はあるにしても 24 時間プロフィールは研究目的に今のところは留まっている。

1970 年以前において尿中に分泌される GH 量を測定する試みは検査法の感度が低く不可能であった。1985 年に ultrasensitive enzyme-linked immunosorbent assay あるいは immunoradiometric assay が開発され

て、尿中の GH レベル、すなわち 0.4 から 4pg/ml の低濃度を測定できるようになった。これを契機に GHD の診断に尿中 GH 測定を導入するということが新たな関心が集まった。この方法は廉価で、実施しやすく、非侵襲的である。結果の解釈には限界があり、個体間、また個体内変動が大きいこと、腎機能の影響を受けることと関連があり、尿中 GH 測定に見られる変動の 52%はそれらで説明される。最初に報告されたときは有望と思われたが、重度の GHD を確定する診断能は他の検査と同等であるが、GH 分泌低下と特発性低身長を判別するにはあまり役立たないことが次第に明らかになった。

E. IGF

IGF は GH の同化的、かつ mitogenic な作用を仲介すると考えられている GH 依存性ペプチドである。GH 依存性ペプチドのなかで主になっている IGF-I の血清濃度は日中を通じて安定しているが、これは IGF ペプチドが IGF 結合蛋白(IGFBPs)ファミリーと複合体を形成しているからである。したがって循環している IGF-I レベルの一回測定で、GH 分泌状態を評価できる可能性は魅力的であり、実際に GH 分泌刺激試験が不要になるという希望が生まれた。当初 IGF 測定の問題は IGFBPs の存在で干渉を受けることが原因であった。この問題は IGF 測定の前に acid size exclusion chromatography をかけるアプローチや測定系に干渉しない IGF ペプチド (IGF-I 測定では IGF-II)、あるいは放射性リガンドとして IGFBPs に結合しない IGF アナログを過剰に添加することで IGFBP 結合領域

を阻害する方法により克服された。しかし特異性が低いという問題は残っている。IGF-I レベルは GHD と同じように栄養障害、甲状腺機能低下症、肝疾患や糖尿病で低下する。また IGF-I レベルは年齢や思春期発達段階の影響を強く受ける。特に 5 歳以下の小児では IGF-I 濃度は元来低い。したがって正常と GHD 小児を鑑別するために行う IGF-I 測定はこの年齢群ではうまく機能しない。

年齢と思春期発達段階で補正した IGF-I 値は IGF-I 測定を診断に使う意義を高めるが、正常域との重複という問題が残る。155 人の GHD 小児と 219 人の正常小児を区別する golden standard として GH 分泌刺激試験を用いた場合正常群における IGF-I 値の 5 パーセンタイルは感度 95%、特異度 60%、精度 (accuracy) 75%であり、IGF-I 値のカットオフを 0.1 センタイルとすれば感度 79%、特異度 95%、精度 75%にまで上昇する。IGF の結果は 8 歳以前よりも 8 歳以降で判別能が良い。Juul と Skakkebaek は IGF-I 測定は小児期 GH 分泌低下症の診断には有用で、Blum らの報告とは異なって、年長児よりも年少児の方が有用であるとしている。彼らは精度 (predictive value) を 10 歳以下では 88.8% と 10 歳から 20 歳の間では 52.3%と報告した。これらは IGF-I 値を年齢と性で補正したもので、思春期状態では補正していない。

このように結果は有望であるが、IGF-I 濃度は GH 分泌刺激試験で評価した GH 分泌状態とは完全に相関しないことを多くの研究が報告している。IGF-I 測定の診断能を上げるために IGF-II を測定すること

も勧められている。IGF-IIは IGF-I よりも GH 依存性が低いが、IGF-IIの正常域は年少児でかなり高く、年齢依存性が少ない。IGF-II測定のみで GHD を発見する精度は中等度であるにしても IGF-I と IGF-IIを組み合わせれば診断パラメーターとしての能力を高めることができる。68 人の GHD 小児、197 人の低身長のない小児、さらに内分泌学的に正常な 44 人の低身長小児を対象とした研究報告で 18%の GHD 小児は IGF-I レベルが正常で、内分泌学的に正常な低身長小児のうち 32%で IGF-I は低値であった。52%の GHD 小児、35%の内分泌学的に正常な低身長小児で IGF-II レベルが低かった。これらの結果から GHD 小児で IGF-I と IGF-IIの両者が正常であるものは 4%しかおらず、正常小児の 0.5%と内分泌学的に正常な低身長小児の 11%が両者とも低値を示したに過ぎなかった。実際には、しかしながら IGF-II 測定を低身長小児の評価に用いている小児医療センターは少ない。

F. IGF-BPs

6 種類の IGF-BPs のなかで通常は IGF-BP-3 が IGF ペプチドの血清中の主たる運搬体である。IGF-BP-3 は IGF-BP-3、IGF ペプチドと acid-labile subunit から成る三次構造として循環している。acid-labile subunit や IGF-BP-3 は GH 依存性である。IGF-BP-3 測定は IGF-I と IGF-II濃度の両者を反映しているので、IGF-BP-3 の年齢依存性は IGF-I ほど顕著ではない。同様に IGF-BP-3 への栄養状態の影響は IGF-I よりも低い。IGF-BP-3 測定は IGF ペプチドを IGF-BPs から分離する必要はないし、技術

的にも実施しやすい。

繰り返しになるが、GH 分泌状態を評価するための半減期の長い GH 依存性ペプチドの一回測定は魅力的である。IGF-BP-3 のモル濃度と IGF-I と IGF-IIのモル濃度を合算したものに強い相関があるということは IGF-BP-3 測定が IGF-I 測定のみよりも GH 分泌状態を正確に反映する可能性を示唆した。最初とその次の報告は有望な結果を提示した。Blum らは 132 人の GHD 小児のうち 128 人で IGF-BP-3 濃度が 5 パーセントイルよりも低かったと報告した。これに対して 130 人の正常小児では 124 人で IGF-BP-3 濃度が 5 パーセントイルを越えていた。GHD の診断における IGF-BP-3 測定の有用性を評価した研究で、Juul と Skakkebaek らは 10 歳以下の小児では感度 60%、特異度 97.9%、10 歳から 20 歳では感度 56.5%、特異度 78.7%であることを報告した。これらの結果はまだ追試されていない。加えて IGF-BP-3 測定で GHD を思春期の正常小児や放射線照射による GHD と区別することは難しい。

GHD の診断において IGF-BP-2 濃度を IGF-I 測定や IGF-BP-3 測定に加えることが提唱されている。IGF-BP-2 値は通常 GHD 患者では上昇している。多くの患者で IGF-BP-2/IGF-I 比、IGF-BP-3 濃度と GH 分泌刺激試験の結果が一致することが知られているが、IGF-BP-2/IGF-I 比は 80 人の低身長患者 (57 人の GHD と 23 人の特発性低身長) のうち 21%で、また IGF-BP-3 値は 18%で GH 反応と一致しなかった。

GHD の可能性がある小児に行う最初の検査として IGF-I と IGF-BP-3 測定を行う場合 GH insensitivity (GHI) のような遺伝性

疾患を有する個人では IGFBP-3 が低く、さらにその多くの患者で IGF-I が低いことを指摘しておかねばならない。定義の上でこれらの患者は GH 受容体遺伝子にある変異、あるいは欠損のために GH 作用に不応で、GH 濃度が高い。加えて IGFBP-3 濃度が全般的に低く、特徴的な高度成長障害を有しているにもかかわらず、IGFBP-3 濃度はそれでも身長 SDS と有意な相関を示している。

IGF-I と IGFBP-3 が低いことは低栄養、甲状腺機能低下症、肝疾患と GHI を除外すれば重度の GHD を診断するための信頼性高い指標となる。GHD を有している可能性が低い小児では負荷試験に対する GH 反応と比較して IGF-I 値と IGFBP-3 値が一致しない。

先述したように GH 分泌刺激試験が不十分であることが GH 系や IGF 系で定義する GH 分泌状態が一致しない理由であろう。言い換えれば GH 分泌低下 (GH insufficiency) 患者において IGF-I や IGFBP-3 測定は GH 分泌刺激に対する頂値よりも有用であることにはならないということである。

G.GH 分泌状態を評価する新しい戦略

よく用いられているアルギニン、クロニジンや ITT のような検査における GH 分泌刺激は視床下部を介したものである。GH 放出ホルモン (GHRH) を臨床使用は下垂体 somatotrope の分泌能を直接評価する手段となる。正常人では GHRH 検査は従来の分泌刺激試験に比して大きな GH 反応を引き起こすが、GHRH に対する GH 反応性が大きく変動するのは内因性ソマトスタ

チンの分泌程度 (tone) と関連したものであろう。

ピリドステイグミン (コリンエステラーゼ抑制物質) やアルギニンのように内因性ソマトスタチンの抑制を介して作用するような物質を GHRH と組み合わせる方法も開発された。これらの物質で視床下部性ソマトスタチンを抑制すると GHRH がより大きな GH 反応を引き起こす。たとえば GHRH とアルギニンを組み合わせた時の GH 反応は個体間や個体内変動が少ないことが明らかにされた。最近行われた数種類の GH 分泌刺激試験の信頼性を比較した研究で、Ghigo らは正常身長と内分泌学的に正常な低身長者、472 人に対して運動負荷、ITT、アルギニン、クロニジン、トドーパ、グルカゴン、ピリドステイグミン、ピリドステイグミン+GHRH と GHRH+アルギニンによる GH 反応性を検討した。この正常コホートにおいて GHRH にアルギニン、あるいはピリドステイグミンを加えた組み合わせは他の分泌刺激試験よりも強い GH 反応を引き出しただけでなく、175 回の検査においてその最低反応が 19ng/ml であった！。このように正常児において分泌刺激で GH レベルが上がったことは印象的であるが、このことで GHRH のみ、あるいはピリドステイグミンとの組み合わせが GHD と正常児を判別するための必須の検査となるわけではない。著者自身が示したようにこれらの刺激試験で GH 反応が正常であっても視床下部障害による GHD は除外できないのである。単独型 GHD の多くではその異常な病態生理が下垂体というよりも視床下部にあると考えられているので、このことは決定的な限界である。同じこと

が GHRH とアルギニンを組み合わせた検査にも言えるかどうかは明らかでない。ピリドステグミン、あるいはアルギニンによる内因性ソマトスタチンレベルの抑制に加えて GHRH を投与するアプローチとは対照的に、正常人ではソマトスタチンで前処置しておくこと GHRH の急性投与に対する反応は 5 時間後に高まることが明らかにされた。このメカニズムは不明であるが、GH の細胞内蓄積を抑制することなく、蓄積した GH の放出をソマトスタチンが阻害すること、慢性的なソマトスタチン曝露によりソマトスタチン受容体に脱感作が起きること、あるいは視床下部内のソマトスタチンの中枢作用などが可能性としてあげられる。この新しい診断アプローチによる結果は GHD の小児と内分泌学的に正常な小児をよく判別できるが、10 人の内分泌学的に正常な小児しか調べておらず、例数が少ない。このうち 6 人が基本的薬理学的負荷試験で正常な GH 反応が得られており、4 人が境界領域の反応であった。

Maghnie らは分泌刺激に対する GH の反応性を高めるために神経薬理学的な前処置を行うことよりも代謝的な前処置を勧めている。刺激後の GH 反応はカロリー依存性であり、3 日間カロリー制限を行うと GH の自然分泌について、その振幅と頂値数が増え、アルギニンや ITT に対する GH 反応が高まることを明らかにした。しかし小児において薬理学的な刺激に対して食事前は反応が弱く、食後に GH 反応が正常化することが実際に何を意味するのかは不明である。したがって GH 分泌刺激試験の前 3 日間低カロリーの食事を取ることは成長障害を呈する小児の GH 分泌状態を評価する方

法としては決して勧められるものではない。GH 分泌状態の如何にかかわらずに行う治療的診断がオーストラリアで導入された。1988 年に auxological な基準のみで GH 治療を開始するように指針が改訂されてからこの方法が導入された。治療開始基準は身長が 3 パーセントイル未満であることと成長速度が骨年齢相当成長速度の 25 パーセントイル未満という条件である。GH 処方に関して GH 分泌刺激試験は必須ではなかったが、多くの症例で検査は継続して行われた。1988 年以降 3100 人以上の小児が治療を受け、そのうち 35% が GH 頂値 10ng/ml 未満を示す GHD、12.5% が Turner 症候群で、52% が GHD 以外の低身長であった。1994 年には再度指針が改訂され、身長が 1 パーセントイル未満にまで制限され、骨年齢が女性 13.5 歳、男性 15 歳で治療を中止することとなった。新規に治療する患者は 1992 年の 100 人/年から 50 人/年に減少した。1994-1995 年の GH に対する支出は 1990-1991 年の半分となり、国際的に見てもほぼ中間に位置するようになった。

このようなオーストラリアの auxology を基本としたアプローチは国内データベースとともに、処方医が少なく、監査制度が厳しい国であるからこそ、うまく機能している。しかしながら GHD の小児を診断することは重度の GHD (GH 頂値が 5ng/ml 未満) 患者において随伴する病態や他のホルモン欠損が存在する可能性を発見するためだけではなく、より少量の GH で最大の治療効果を得ることができるようにするための予測手段としてその重要性はかわらない。オーストラリアのシステムが十分に機

能するための条件は世界中の多くの国でこのような戦略的アプローチを採用させないことであることは指摘しておかねばならない。

GHD を診断するための実際的なアプローチ

GH 分泌状態を評価する必要がある状態と言うのは通常他の原因が除外された、立位身長が $-2SD$ 未満で、成長速度が10から25パーセント未満である場合である。特発性低身長と特発性GHDを鑑別することが診断する上で最も困難なところである。その理由は1)分泌刺激試験におけるGH反応やIGF-IやIGFBP-3について年齢や思春期毎に正常以下の閾値を定義した基準値が存在しないこと、2)行った負荷試験の種類にかかわらずGHDを診断するために固定的なカットオフ値を採用していること、3)GH分泌刺激試験やGH生理的分泌の再現性が低いことである。最も重要な理由は生物学的なものである。それはGHDと内分泌学的に正常な低身長は明らかに区別できる疾患概念ではないことである。と言うのもauxologicalと生化学的なパラメーターについて二つの概念で重複があるからである。

GH治療はどんな低身長小児においても短期的な成長率を改善する。したがって1年目のGH治療に対する反応からGH分泌低下症の診断を確定することはできない。加えてGH治療を3年間行った場合(GH分泌刺激試験における)GH頂値が5から10ng/mlであった小児と10ng/ml以上であった小児では反応に差がなかった。

GH分泌状態を評価するために最もよく

用いられる方法は24時間の生理的な分泌プロフィールを検討することではなく、アルギニンやピリドステイグミンを併用したGHRH負荷試験の結果に頼ることもない。この検査では視床下部障害に伴うGH分泌低下症を発見することができないからである。

IGF、IGFBP、GH分泌刺激試験や尿中GHが実際的な方法である。診断時の混乱はGHDの程度に依存する。重度のGHDを内分泌学的に正常な低身長と誤診することはあまりない。したがってIGFとIGFBP-3の測定やGH分泌刺激試験のすべてがそのような重度のGHD患者でうまく機能する。尿中GH測定は重度のGHD小児を鑑別するのには有用な診断法と思われるが、GHDが軽度であればあまり役立たない。

実地診療の場ではGH分泌刺激試験をまずひとつ行い、それとIGF-IとIGFBP-3の測定を組み合わせると多くの情報が得られる。重度のGHDを診断する場合さらにもうひとつGH分泌刺激試験を加えることはあまり意味がない。IGF-IとIGFBP-3レベルが正常で、GH分泌刺激試験で反応が正常以下である低身長児では、さらにもうひとつGH分泌刺激試験を行うことはGH分泌低下と内分泌学的に正常な低身長を鑑別する一助となる。二番目に行ったGH分泌刺激試験で反応が正常であればGH分泌低下の診断は否定される。二つの検査でGHの反応が正常以下であればGH分泌低下と診断してもよいであろう。GH分泌が正常な小児と分泌が低下している小児でGH治療に対する身長伸びに違いがあまりないので、このようなアプローチは無駄である

うという意見もある。GH 分泌低下と診断された小児ではさらに下垂体機能の生化学的評価や神経放射線学的検討を要する。さらにこのような場合には成長以外の治療目標を考慮しておく必要がある。少なくとも一つの GH 分泌刺激試験において正常な GH 反応が得られた小児と比較して、証明はされていないが、二つの分泌刺激試験でやや GH 分泌が低かった小児では GH 治療をしない場合最大骨量の獲得が障害されやすい。

頻度は多くないが、まだ考察の対象としていない、内分泌検査結果の組み合わせは GH 分泌刺激に対する GH 反応が正常、あるいは強く、IGF-I レベルが低いような場合である。このような生化学的な異常は GH 感受性の低下を伴うような、いろいろな臨床的病態において見られる。たとえば慢性肝疾患や重度の慢性感染症のような慢性的全身疾患、脳腫瘍に対する科学療法のような薬物治療であるが、これらの場合臨床像は原疾患によるものが主であり、鑑別診断が問題になることはない。しかしながら IGF-I レベルが低値で、分泌刺激に対して GH 反応が正常、あるいは強いような低身長を呈する GH-IGF-I 軸の遺伝的障害が存在する。

今までいくつかの遺伝的障害が報告されている。GH として生物学的に不活性化されているが、免疫学的な特性は維持している GH 遺伝子の変異、GH 受容体遺伝子の変異、子宮内発育不全と出生後の成長障害を呈する IGF-I 遺伝子の欠損である。

そのような疾患のなかで古典的なものとして知られる Laron 症候群 (GH 受容体遺伝子変異) は常染色体性劣性遺伝形式を取り、GH 分泌は正常であるにもかかわらず、

出生後の重度な成長障害と IGF-I や IGFBP-3 の低値を特徴とする。最初の報告例は GH 結合蛋白 (GHBP) の値が低く、GH 受容体の細胞外ドメインの遺伝的異常が示唆された。続けて数百の症例が発見されたが、なかには GHBP 濃度が正常であるものもいた。このことは二量体形成に必要な GH 受容体分子の細胞外ドメインの一部の障害、あるいは細胞内情報伝達系に影響を与えるような障害が想定される。

GH 受容体遺伝子の変異と GH-IGF-I 軸の遺伝的障害を区別するために生化学的な検討を行っても必ずしも助けにはならないであろう。それは生物学的に不活性の GH 分子を産生するような GH 遺伝子変異は GH 受容体遺伝子変異と同様に GHBP レベルが低く、GH を短期間投与したときの IGF の反応が欠如しているからである。

IGF-I 遺伝子を欠損している小児では GHBP と IGFBP-3 レベルが正常で、子宮内発育不全、感音性難聴や精神発達遅滞を伴っている。

IGF-I レベルが低く、GH 分泌が正常、あるいは増強している、低身長で発育遅延を呈する小児をさらに検討するならば GH 受容体遺伝子、あるいは IGF-I 遺伝子の変異をスクリーニングすることや血清 GH について等電点電気泳動を実施することになるであろう。

非古典的な GH 受容体分子の異常が数多く報告されるようになって、異常がどこまで成長の問題に関与しているかを決定することはとても難しい。

成長/GH/IGF-I 分野にはさらなる研究が必要である。GH 分泌低下を生化学的に定義するために便宜的なカットオフを定めた

場合、治療をしなかった、カットオフ以上の小児と比較して、通常量の GH 補償療法を受けた、カットオフ以下の小児が長期的にどのように身長が増加し、最終身長がどうなるのか？ これらの小児では社会的、あるいは教育的な能力に差があるのか？ 短期的に、長期的に、あるいはさらに長い期間で判断してその群が幸福なのか？

正常小児の成長にみられる短期的、そして長期的な差は生理学的にはどのように説明できるのか。放射線照射による GHD はなぜ IGFBP-3 レベルが低下しないのか。またどうして他の GH 分泌刺激試験よりも ITT で GH 反応の異常が出やすいのか。頭蓋咽頭腫を治療した小児はしばしば GH も IGF-I レベルも低いけどどのようにして成長するのか。肥満児の GH 分泌はどのようなメカニズムで抑制されるのか。これらを含めて多くの研究課題について未だに解答はなく、この総説で議論したような生化学的な探求に新しいアイデアを組み合わせるものが必要となろう。

実際にはその間に、われわれは GHD と正常を 100%鑑別することはできないということを受け入れなければならない。従来の検査方法を基本にしたより複雑な変法を求めたり、GH 分泌状態の指標を新しく組み合わせたりせずに、IGF-I と IGFBP-3 測定や選択した動的な GH 検査に関して年齢と思春期で定義した正常値を定めれば、正常と異常の重複はさらに少なくなっていくであろう。

Ⅲ成人における GHD

以下省略。



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



1. はじめに

GH 補償療法が GH 分泌不全症(GHD)の小児に導入されてから 30 年以上が経過した。しかし GHD の成人に対しては 1996 年にアメリカ、ヨーロッパの数か国とニュージーランドで適応が認められたに過ぎない。したがって小児科領域では以前から GHD の生化学的診断に関して文献が書かれ、興味を引いてきたのに対して、成人を治療する内分泌医の関心は最近になって強調されるようになったに過ぎない。

小児期発症と成人期発症の GHD ではその基礎になる病態生理が異なる。小児期では原因として最も多いのは特発性単独 GHD であるが、これは総括的な用語であって、放射線学的に証明される、明らかな病態生理を有するものから、病因が不明で、GH 分泌不全を起こす原因が完全には理解されていないものまでが含まれる。対照的に成人期発症 GHD は下垂体腺腫や手術あるいは放射線療法という治療に続発して起こったものが最も多い。成人になって発症した特発性単独 GHD は今までに報告はない。小児期では発育不良を来す原因が鑑別診断の対象であることが多いのに対して、成人期発症 GHD の診断が難しいのは肥満者や老人に多いことによる。本稿では小児や成人において GHD の診断に至る、臨床的、かつ生化学的アプローチの有用性について評価を加えたい。GH 測定に関する記述で mU/L を用いている研究報告では特に著者が断っていない限り、2U/mg で ng/ml へと変換している。