

低身長児の成長ホルモン（GH）分泌能とGH療法前後の成長速度
（分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究）

奥野晃正、伊藤善也、蒔田芳男、矢野公一

要約 低身長児のGH分泌能を薬物刺激試験および自然分泌の両面から評価し、成長速度との関係を検討した。薬物刺激試験と自然分泌の結果をGH分泌低下の判定の有無で比較すると、80%の例で判定は一致した。判定が乖離した例の半数（10%）は薬物刺激試験に低反応で自然分泌正常、残りの半数は薬物刺激試験正常で自然分泌低下を示した。検査前1年間の成長速度と薬物刺激試験および自然分泌の低いものほど小さく、GH療法開始後の成長速度はGH分泌能と逆相関を示した。すなわち、薬物刺激試験と自然分泌の結果が共に低値であった患者が最もよくGHに反応し、両者の結果が乖離していたものがこれに次ぐ結果であった。GH療法の適応判定には薬物刺激試験と自然分泌の両者を考慮することが必要であり、両者ともにGH分泌能の指標と考えるべきである。

見出し語：成長ホルモン、低身長、成長ホルモン分泌不全、成長ホルモン分泌能

背景

成長ホルモン（GH）が治療に用いられるようになって20年余り経過した。この間にGH分泌不全（GHD）は成長速度の低下をもたらすこと、GH投与によって成長速度が改善することが確かめられた。また理論的にもホルモン分泌不全に対する補償療法を行うことは当然と考えられるようになった。GHが潤沢に供給されるようになって以来、多くの成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児が治療されるようになった。この間にGH分泌能について正常か、低下しているかの判定困難例が多数発見されるようになった。正常と低下の境界領域にあるGH

分泌能を従来の薬物刺激試験だけで判定することには無理があると考えられるようになったのである。そこで低身長の小児を対象に薬物刺激試験および自然分泌を評価し、GH療法前後の成長速度との関係を検討した。

方法と対象

低身長（身長が年齢別性別標準値の $-2SD$ 以下）で受診し、診断のためGH分泌能の検査を希望した4~15歳の患児129名（男80名、女49名）を対象にした。GH分泌刺激試験はインスリン試験（ITT）およびアルギニン試験（ATT）を採用した。自然分泌は持続採血器（ConFlo Type 3001, Carmeda）を用いる20分ごとの分画採血で平均GH濃度（IC-GH）を検討した。GH分泌能検査の後、これらの患者の内77名はGH療法を受けている。GH分泌能検査の結果

旭川医科大学小児科

Department of Pediatrics

Asahikawa Medical College

表1. 対象患者

N	129 (M:80, F:49)
暦年齢	9.59 ± 3.13 yr
身長SDスコア	-3.09 ± 0.72

から、薬物刺激試験でITTおよびATTの頂値が共に5 ng/ml以下の例をGHD典型例、10 ng/ml以下の例をGHD非典型例、これ以外を非内分泌性低身長とした。また自然分泌の結果については20時から8時まで12時間のIC-GH (20-8)が2 ng/ml以下を明らかな低下、3 ng/ml以下を低下、3 ng/mlを越えたものを正常と判定した [1,2]。

結果

身長のSDスコアとGH分泌能 (ITT, ATT および IC-GH) の間には相関はなかった。検査前1年間の成長速度 (HV before) とGH分泌能の間には有意の重相関が認められるが、偏相

表2. 成長速度とGH分泌能の重相関

A : HV before = - 0.0108 ATT R = 0.38			
	+ 0.0085 ITT		p < 0.003
	+ 0.2520 IC-GH		
	+ 3.805		
偏相関係数	ATT : 0.095		NS
	ITT : 0.176		NS
	IC-GH : 0.371		P < 0.003
B : HV 1st yr = + 0.011 ATT R = 0.25			
	- 0.023 ITT		p < 0.025
	- 0.110 IC-GH		
	+ 7.307		
偏相関係数	ATT : 0.112		NS
	ITT : - 0.175		NS
	IC-GH : -0.187		p < 0.003

関係数を見るとITTおよびATTの頂値とは有意の相関がなく、自然分泌のみが有意であることが判る (表2 A)。GH療法を受けた患児について、治療開始1年の成長速度 (HV 1st yr) とGH分泌能の関係を見ると有意の重相関が認められるが、上と同様に偏相関係数から見るとIC-GHのみ有意の因子である (表2 B)。

GH分泌能による診断別と身長増加速度との関係づけを行うと次のようになる。HV before はGHD典型例で最も小さく、GHD非典型例、非内分泌性低身長の順に大きくなった。一方、HV 1st yr はGHD典型例で最も大きく、GHD非典型例、非内分泌性低身長の順に小さくなった (図1)。同様に自然分泌とHVの関係づけを行うと、HV before はIC-GH (20-8) が明らかに低下している群で最も小さく、IC-GH (20-8) が2~3 ng/mlの群がこれに次ぎ、正常群では最も大きかった。GH療法の効果は、これ

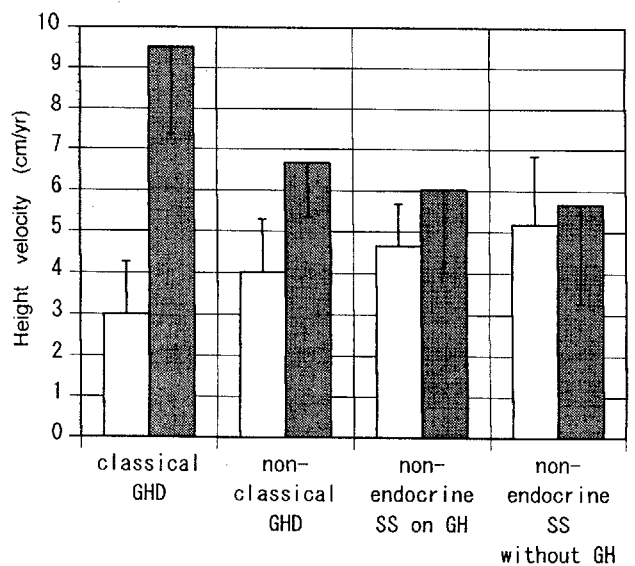


図1. GHD典型例、非典型例および非内分泌性低身長の成長速度。Open column は検査前の成長速度、shaded column はGH療法開始1年間の成長速度 (但し、右端はGH療法を受けなかった例の検査後1年間の成長速度)。

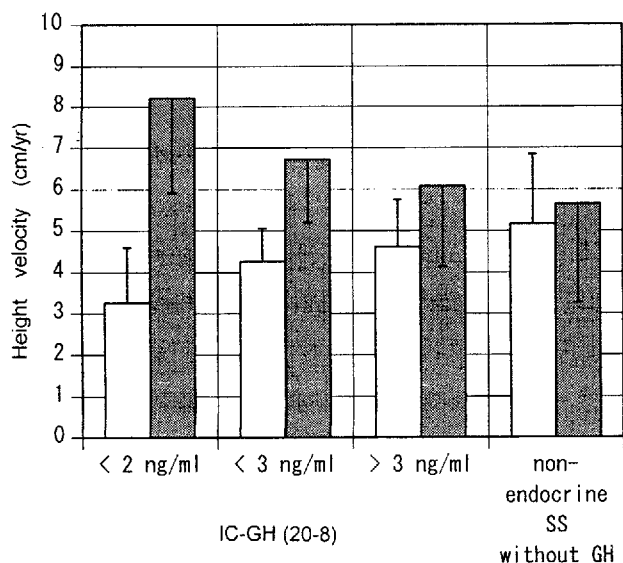


図2. GHの自然分泌と成長速度。Open column は検査前の成長速度、shadowed column はGH療法開始1年間の成長速度（但し、右端はGH療法を受けなかった例の検査後1年間の成長速度）。

と逆に IC-GH (20-8) が明らかに低下している群で最も大きく、IC-GH (20-8) が 2~3 ng/ml の群がこれに次ぎ、正常群では最も小さかった（図2）。GH療法を受けた77例について薬物刺激試験と自然分泌の結果を組み合わせると表3のようになる。すなわちGH分泌低下の有無の判定が薬物刺激試験と自然分泌で一致したものが62例（分泌低下25例、正常37例）とほぼ80%を占め、不一致だったものは薬物刺激試験低下・自然分泌正常7例、薬物刺激試験正常・自然分泌低下8例とほぼ同数（10%づつ）であった。HV before は薬物刺激試験・自然分泌共に低下の群が最も小さく、薬物刺激試験正常・自然分泌低下および薬物刺激試験低下・自然分泌正常の群がこれにつき、相互間に差はなかった。HV 1st yr については逆の関係があり、薬物刺激試験・自然分泌共に低下の群

表3. GH分泌能とGH療法前後の各1年間の身長増加速度

	classical GHD	non-classical GHD	non-endocrine SS
IC-GH(20-8) < 2			
N	13	6	1
HV before	2.95 ± 1.19	2.98 ± 1.03	5.37
1st yr	9.85 ± 2.15	6.42 ± 1.71	6.88
IC-GH(20-8) < 3			
N	—	6	6
HV before	—	4.07 ± 0.89	4.44 ± 0.69
1st yr	—	6.52 ± 1.08	6.92 ± 1.83
IC-GH(20-8) > 3			
N	2	6	37
HV before	1.8—4	4.87 ± 1.07	4.74 ± 1.20
1st yr	7.8—7	7.22 ± 0.78	5.90 ± 2.03

が最も大であった。またGH療法の効果は薬物刺激試験正常・自然分泌低下および薬物刺激試験低下・自然分泌正常の群で差は認められなかった。

考察

GH分泌能を薬物刺激試験と自然分泌の両方で評価すると、大多数の例で判定は一致するが、一部の例で判定の乖離することがある。判定乖離例のうち薬物刺激試験低下・自然分泌例は定義上GHDと判定される。薬物刺激試験正常・自然分泌低下例はGH neurosecretory dysfunctionの名称[3,4]が用いられているが、薬物刺激試験正常・自然分泌低下群と薬物刺激試験低下・自然分泌正常群は他に区別の手段がない。薬物刺激試験と自然分泌をとともにGH分泌刺激試験と考えれば、両者を区別する必要はない。自然分泌を知ることは生理的的刺激に対するGH分泌反応を知ることには他ならない。判定が解離することは、刺激の種類によってGH分泌反応が異なることを示すもので、軽症のGH

分泌低下と解釈するべきであろう。これにはGH分泌調節機構の異常による分泌低下も含まれるべきで、判定の乖離例はまさにこのような病態ということが出来る。

文献

1. 矢野公一、伊藤善也、奥野晃正、他：低身長児における血中および尿中GHの生理的分泌動態。ホルモンと臨床 35：265, 1987
2. Okuno A : Growth hormone secretion in short children. Clin Pediatr Endocrinol 4[Suppl 6] : 21, 1995
3. Berçu BB, Diamond FB: Growth hormone neurosecretory dysfunction. Clin Endocrinol Metab 15:537, 1986
4. Spilliotis BE, August GP, Hung W, et al: Growth hormone neurosecretory dysfunction JAMA 251:2223, 1984



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



要約 低身長児の GH 分泌能を薬物刺激試験および自然分泌の両面から評価し、成長速度との関係を検討した。薬物刺激試験と自然分泌の結果を GH 分泌低下の判定の有無で比較すると、80%の例で判定は一致した。判定が乖離した例の半数(10%)は薬物刺激試験に低反応で自然分泌正常、残りの半数は薬物刺激試験正常で自然分泌低下を示した。検査前 1 年間の成長速度と薬物刺激試験および自然分泌の低いものほど小さく、GH 療法開始後の成長速度は GH 分泌能と逆相関を示した。すなわち、薬物刺激試験と自然分泌の結果が共に低値であった患者が最もよく GH に反応し、両者の結果が乖離していたものがこれに次ぐ結果であった。GH 療法の適応判定には薬物刺激試験と自然分泌の両者を考慮することが必要であり、両者ともに GH 分泌能の指標と考えるべきである。