

## 10. 診断に関する議論：小児期成長ホルモン分泌不全症の診断再考

### Diagnostic Controversy : The Diagnosis of Childhood Growth Hormone Deficiency Revisited.

R.G. Rosenfeld, K Albertsson-Wikland, F Cassorla, S.D. Frasier, Y Hasegawa, R.L. Hintz, S LaFranchi, B Lippe, L Loriaux, S Melmed, M.A. Preece, M.B. Ranke, E.O. Reiter, A.D. Rogol, L.E. Underwood, G.A. Werther

J Clin Endocrinol Metab 1995;80(5):1532-1540

1950年代後半にヒトや類人猿の下垂体から抽出したGHがGH分泌を欠損した小児の成長を促すことが知られるようになった。遺伝子組み替え (recombinant) DNA由来のヒトGH(rhGH)が使われるようになって10年が経過し、今日世界中の多くの小児が製薬会社の販売するrhGHの投与を受けている。治療がこのように劇的に進歩したにもかかわらず、GH分泌不全症 (GHD) を確定診断する能力にはしばしば限界があり、一般的には非生理的、便宜的 (arbitrary)、侵襲的、危険な、そして測定内変動がかなり大きい検査方法に依存している。補償療法の経費と同様にGHDを診断することが臨床的に重要であるならば診断法を厳しく再評価することが求められている。

(新生児期を除いて)小児期のGHDを診断する基本はauxology (意訳：身体計測学。しかし適切な訳がないので、本文中ではauxologyとする)でなければならない。小児を診療する医師は規則的に身長と体重を測定すべきである。身長は適切な測定器具を使って測定する必要がある。たとえば乳児には水平面に可動式の垂直測定板が付いた測定器を、またHarpenden身長計、

あるいは壁に設置した身長計である。身長を横断的、あるいは縦断的な成長曲線上に描く。両者とも容易に入手可能である。成長曲線の限界は不幸にも5から95パーセントイル (あるいは3から97パーセントイル)の身長しか表していないことである。3から-5SDまでを掲載した成長曲線が作られれば異常な身長を証明し、報告することが大いに促進されるであろう。連続した測定データを適当な成長曲線上に描く。成長速度は連続した身長測定から計算される。さらに成長速度のチャートに描かれる。注意深く測定したとしても最低6か月 (理想的には1年か、それ以上の期間)は信頼性のある成長速度を計算するのに必要である。成長速度が正常な小児では下垂体機能障害を示す証拠がなければ一般的にはGH分泌を調べる必要はない。身長が5パーセントイルに満たない小児でも成長速度が正常であることが慎重に証明されればGHDと診断される可能性は高くない。一方、明らかに成長速度が鈍化している場合はたとえ正常な成長曲線上に乗っていても成長障害を来す可能性のある疾患を徹底的に評価していかねばならない。そのような患者はGHDの可能性を検討する前に成長障害を来す非

内分泌性の原因を除外し、甲状腺機能が正常であることを明らかにする必要がある。

## GH 分泌

hGH は 191 個のアミノ酸から成る一本鎖のポリペプチドであり、その分子量は 21,500 である。血中に循環している GH 分子種の多様性は以下のようなプロセスにより形成される。ひとつはメッセンジャー RNA のスプライシング亜型により 20kDa の GH が作られるが、これは転写後の修飾によるものであり、脱アミノ化、アシル化、リン酸化、蛋白分解や重合のような蛋白翻訳後の修飾によっても作られる。通常は下垂体から分泌される GH のうち 70-75% は 22-kDa であるが、20-kDa は循環する GH のなかで 2 番目に多いものである。循環血中の GH 分子種はそれぞれ腎臓におけるクリアランスが異なり、単量体は一般的に最もクリアランスが早い。クリアランスが異なるということが血漿中における様々な GH 分子種の存在比率を説明する理由となる。

免疫学的には反応性あるが、生物学的には非活性な GH による低身長が報告された。これらの症例では生物学的活性が低くなるような GH 蛋白を生成する異常な GH 分子や GH 遺伝子の変異は今までのところ証明はされていない。それらの患者から得られた血清の GH 生物活性を評価した研究で血清中の GH は受容体に対する親和性が正常であることは証明されている。

GH は血漿中では特異性の高い、高親和性、低結合容量蛋白(GHBP)と複合体を作って循環している。ヒトにおいて循環している GHBP は主として膜に結合した GH

受容体から蛋白分解によって作られる。GH 受容体の GH 結合ドメインの変異、あるいは遺伝子欠損による GH 不応の患者において血清 GHBP レベルの高度低下が認められた。Carlsson らは特発性 GHD の患者では平均血清 GHBP 濃度が有意に減少（正常者の平均よりも 0.6SD 低い）しているが、正常範囲との重複もあることを報告した。GHBP レベルが -2SD を下回るような GHD 患者は 5% もいない。多くの特発性低身長小児では GHBP レベルは低いので、この検査法を GHD の診断に使う実用性はあまりない。Jan らは血清 GHBP は通常の GH 免疫学的測定法に対してわずかな阻害しかないことを報告したことは注目すべきことである。

GH の下垂体からの分泌は脈動的である。最も安定して脈動分泌が見られるのは睡眠の第 3 相と 4 相において脳波で徐波が認められるときである。GH 分泌の間欠性は主としてふたつの視床下部蛋白、GHRH とソマトスタチン（ソマトロピン放出抑制因子、SRIF）の相互作用の産物である。GH 分泌の制御は複雑であり、多くの神経伝達物質とペプチドがそこに関与している。たとえば bombesin/gastrin-releasing peptide、ガラニンや合成 GH 放出ペプチドと似ている opiate peptide などである。加えて IGF-I は下垂体の特異的な受容体に結合して、さらに GH 遺伝子の転写を抑制することによりフィードバックによって GH 分泌に抑制をかけることができる。GH の自然分泌は年齢や性によって異なるし、血清エストラジオールレベルは特に 24 時間 GH 平均濃度と相関する。

## GH 分泌刺激試験

GH が下垂体から脈動的に分泌されている間、血清 GH 濃度は通常とても低値で、通常の検査法 (0.2ng/ml) では感度以下である。したがって任意に血清 GH を測定することは GHD を診断するときには意味がない。空腹時の小児では血清 GH レベルは低く、検知できないとされてから、生理的、あるいは薬理的な刺激を GH 分泌予備力の評価方法として使用したことが GHD 診断の第一歩となった。生理的な刺激には睡眠、空腹や運動が含まれる。薬理的な刺激にはトドーパ、クロニジン、グルカゴン、プロプラノロール、アルギニンやインスリンなどが含まれる。GHD の診断において、ひとつの検査で十分であるとは言えない。検査は一般的に負担なく投与でき、毒性/危険性が低く、また特異性が低いスクリーニング検査と、毒性/危険性が高く、特異性の高い、確定的な検査に分けることができる。本当はそのような分類は正当化する理由は示されていない。加えて特異性を上げるために複数の分泌刺激試験を連続して、あるいは組み合わせて行うこともある。そのような組み合わせは時間の節約にもなり、費用が安い、個々に検査を行うときよりも組み合わせて検査を行った方が特異度や感度が高まるのかということが客観的に実証はされていない。

GH 分泌刺激試験 (現段階における GHD 診断の gold standard) の限界は以下の通りである。1)非生理的である、2)暫定的に決められた、刺激に対する正常以下の反応とは何かという定義に依存している、3)年齢に依存しており、性ステロイドの投与が十分には定義されていない、4)精度が異なる、

複数の GH 測定法に依存している。5)高価で、不快で、危険を伴う検査である、6)再現性が十分に証明されていない、7)重度の GHD を診断することはできるが、内分泌学的に正常な小児と部分 GHD を鑑別することにはほとんど価値がない。少なくとも、ある程度は上述の批判は正当である。

**GH 分泌刺激試験の非生理的な性質。**どのような薬理的な分泌刺激試験も正常な下垂体性 GH 分泌様式を十分に模倣することはできない。GH 分泌を刺激するとされる多くの薬剤が体内に存在する制御ペプチドや神経伝達物質を模倣しているにもかかわらず、投与量、投与経路、他の制御因子との相互作用という点ですべての薬理的な分泌刺激試験は人工的と言える。加えて複数の分泌刺激試験を行うとかならず、矛盾した結果が生じるが、その矛盾するデータを出してしまう状況を満足できるように解決する方法は未だにない。

習慣的には複数の分泌刺激試験のうち、一つでも正常値を示した小児は GH 分泌が正常であったと判断する。これは重度の GHD を除外するという点では有効であるが、部分型 GHD を診断するという点においてはその価値には限界がある。

**GH 分泌刺激試験に対する正常以下の反応を任意に定義する。**生理的、薬理的な刺激に対して血清 GH 濃度が正常に上昇するというをどのように定義するかはほとんど任意である。GH 分泌刺激試験に関する初期の報告では GH 頂値 5ng/ml 以上が正常反応と定義されていた。低血糖やアミノ酸静注のような薬理的刺激に対して正

常小児でも異なった反応が見られることは当初から知られていたが、このような GH 反応は GHD に一致する表現型を持った患者を発見するのに都合が良かったようである。GH 分泌刺激試験に関する経験が増加するに従い、(そして下垂体性 hGH の供給が増えるに従い) カットオフ値を 7ng/ml とすることにより多くのセンターが GHD と診断される小児を増やしていった。さらに遺伝子合成 hGH が多く使われるようになってカットオフ値は 10ng/ml にまで増やされた。実はこのように任意に決められた GH のカットオフ値を正当化するような、確固たるデータはないのである。GHD の定義に関して明白さがないことは十分な内因性 GH 分泌の欠如、あるいは正常な内因性 GH の不十分な分泌という用語の使い方からも明白である。

**年齢依存性と性ステロイドの使用。**主としてパルス振幅が増加することを反映して思春期中期から思春期後期に血中平均 GH 濃度は増加する。24 時間 GH 分泌は前思春期には特に低値であり、真の GHD と体質性成長思春期遅延 (constitutional delay of growth and maturation ; CDGP) を判別することには問題がある。分泌刺激に対する GH 反応性はエストロゲンやアンドロゲン投与により増加する。多くの報告で GH 分泌刺激試験に反応しなかった小児が性ステロイドを投与したり、自然に思春期を迎えると正常反応となりうることが示された。このような結果を呈する理由は現在も議論されている。Marin らは最近になって 4-20 歳の正常身長小児を対象としてエチニルエストラジオールを 2 日間投与した前後に標

準化したトレッドミル負荷とアルギニン-インスリン負荷試験を行った。このとき GH 反応について顕著な年齢依存性が見られた。血清 GH 頂値の正常下限は前思春期の小児において 1.9ng/ml であったが、思春期が 5 度では 9.3ng/ml まで上がった。エストロゲンの投与が頂値の正常下限を引き上げたのである。この時の 95%信頼限界の下限は 7.2ng/ml まで上昇し、この場合思春期発達段階で補正するという手間を省くことができる。性ステロイドを投与しなければ前思春期の正常小児 61%は三つの分泌刺激試験に対する GH 頂値が 7ng/ml 以上とはならず、GHD 診断の現在の基準を満たしてしまうであろう。

**精度 accuracy に限界がある測定法の信頼性。**すでに確立した RIA であっても血清 GH 濃度の測定結果にはかなりの幅があることが最近報告された。この不一致は少なくとも一部は GH の分子異質性、モノクローナル抗体を使っているのか、ポリクローナル抗体を使っているのか、GH 基準物質の変更や測定に使われるマトリックスや溶媒などに関連したものである。総合的な結果として測定法間の不一致は 2 から 4 倍であった。どんな測定法も不正確であるという特徴を有しているが、このように任意に決められた、非生理的な分泌刺激試験を組み合わせれば変動の程度はさらに診断手技の信頼性を減じてしまうであろう。

**高価で、不快で、危険な GH 分泌刺激試験。**多くの分泌刺激試験は連続して複数回血液を採取する必要がある。最も標準的なアルギニン-インスリン刺激試験では GH を

10-12 検体で測定する。加えてある内分泌センターではアルギニン-インスリン刺激試験の前に外来で GH 刺激スクリーニング検査を行う。そのような検査や測定にかかる経費はかなりのものである。

分泌刺激試験は患者にとってもある危険が伴う。実際にはすべての GH 分泌刺激に用いる薬物には副作用がある。吐き気、眠気や低血圧である。インスリンに誘発される低血糖は痙攣を起こしうるし、重度の GHD 小児は特に痙攣を起こしやすい。GH 分泌刺激試験として行ったインスリン低血糖による死亡が報告されているが、これは低血糖と明らかに過剰なグルコースの補給によるものである。

**GH 分泌刺激試験の低い再現性。**いろいろな GH 分泌刺激物質を診断に使おうと言う報告はたくさんあるが、そのような検査の再現性に関するデータは少ない。Eddy らは血清 hGH 5ng/ml 以上で定義される反応（これはかなり達成しやすい反応である。現在の基準では一般的に 10ng/ml 以上の反応とされる）の再現性を明らかにすることを目的として分泌刺激試験を成人の正常対照群に繰り返し行った。再現性が得られたのはトドーパ試験で 9/9 例、インスリン試験で 8/9 例、アルギニン検査で 6/9 例、バゾプレッシン試験で 4/9 例、グルカゴン試験で 3/9 例であった。Zadik らは低身長患者に同様な検討を行った。そこではクロニジン刺激試験で中等度の相関 ( $r=0.487$ ) を認めた ( $jp<0.001$ )。インスリンやアルギニン刺激試験には有意な相関を認めなかった ( $p>0.05$ )。

**部分型 GHD 小児の診断能の限界。**先述した研究報告では検査方法間で結果が大きく異なるだけではなく、完全型 GHD 以外の患者においてただのひとつの検査における再現性も危うい。GHD の定義が拡大するとともに、つまり刺激後血清 GH 濃度のカットオフ値が次第に高くなって、部分型 GHD と体質性発育遅延、あるいは発育速度の低下を示す正常小児を再現性よく鑑別する能力には疑わしいものがある。しかも体質性発育遅延そのものが部分型、あるいは一過性 GHD ではないのかという議論もでてきた。たとえそのような小児が無治療でも成長速度が増加し、正常成人身長を獲得してもである。一方分泌刺激試験に強力な分泌刺激物質を用いれば部分型 GHD、あるいは GH 予備が不十分な場合ならそれを隠してしまう可能性がある。このカテゴリーを十分に定義できないので、部分型 GHD という用語は問題を起こし続けるであろう。

#### GH の自然分泌の測定。

GH の自然分泌と分泌刺激試験後の血清 GH 濃度との相関は低いことは数人の研究者が報告している。Spiliotis らは GH neurosecretory dysfunction (GHNSD) とされる疾患群を報告した。これらの小児は GH 分泌刺激で正常反応であるが、24 時間 GH 平均濃度が減少していること、24 時間当たりの GH ピーク数が減少していること、さらに GH ピークの振幅が減少していることが特徴である。

GH 分泌刺激試験に対する批判とその限界は GH の自然分泌検査についても当てはまる。自然分泌検査は典型的な場合では少なくとも 12 時間、あるいは 24 時間にわ

たり 20 分ごとの採血を要する。多数の血清検体 (12 時間の場合は 36、24 時間では 72 検体) について GH を測定することは経費がかかり、検査には入院を要する。一定の流量で血液を引くシステムを使った連続採血装置を使うことができるが、カテーテルを留置しなければならない、また GH 脈動的分泌を分析することができない。

GH 自然分泌の測定における再現性は GH 分泌刺激試験における再現性に勝ると言われている。しかしやはり変動することは問題であり、小児を病院に慣れさせることが必要である。より重要なことは正常低身長者と GHD 小児で得られる値の間にかかなりの重複が存在することである。Rose らは GH 自然分泌の測定では刺激試験で診断した GHD 小児の 57%しか同定できなかった。特発性低身長の小児では 24 時間 GH 平均濃度は正常で、GHNSD を示す証拠はない。同様に Lanes は正常に发育している小児の 1/4 は夜間 GH 濃度が低いことを報告している。

GH の自然分泌を評価する別なアプローチは尿中の GH を測定することである。微量の GH が尿中に存在する。またその測定には親和性の高い抗体を必要とする。この 10 年間に少なくとも相互に関連のない 15 の尿中 GH 免疫測定法が開発された。しかしそのような尿中 GH 測定が薬理的な GH 試験を反映する測定方法になり得るのか、また異常と正常な GH 分泌を完全に判別できるのかという問題は解決していない。年齢、および性に対応した十分な基準がまだできていないし、GH 分泌を体重当たりで表現するか、クレアチニン比で表すかもまだ決まっていない。ただ両者とも GHD

小児では問題がある。

## IGF の測定。

IGF は GH の成長促進作用を仲介する、GH 依存性インスリン様ペプチドの一群である。主たる GH 依存ペプチドである、IGF-I の血清レベルは日中には安定している。これは IGF 結合蛋白 (IGFBP) と IGF ペプチドが複合体を形成していることによる。IGF-I や IGF-II の RIA が開発されたことでこれらのペプチドの血清レベルは GH 分泌状態を反映することが明らかになった。IGF-I の RIA にはいくつかの意味のある限界が存在する。IGF は親和性の高い IGFBP と血清中で複合体を形成して循環しているため、厳密な測定には結合蛋白から IGF ペプチドを分離することが必要である。IGF-I 濃度はまた年齢に依存しており、特に GHD の診断を促したい年齢群である若年者では、血清 IGF-I 濃度の正常域は低くなり、GHD の値と重複してしまう。血清 IGF-I 濃度は低栄養、甲状腺機能低下、腎不全や糖尿病の小児では低下する。年齢依存性が存在することに加えて血清 IGF-I 濃度は思春期に劇的に増加する。

多くの研究で血清 IGF-I 濃度は GH 分泌刺激試験で判定した GH 分泌状態とは完全に相関しないことが報告された。Moore らの研究で血清 IGF-I 濃度は骨年齢が 12 歳以上のみで GHD と正常低身長者を完全に判別できることが報告された。Reiter と Lovinger は刺激試験で GH レベルが低かった 16 人の小児のうち、4 人で IGF-I 濃度が正常であった。一方分泌刺激試験で正常であった 25 人のうち 7 人で IGF-I 濃度が

低かった。同様に Cacciari らは正常低身長者の IGF-I 濃度は正常身長者のそれよりも低いことを報告した。GH 治療をしたときの成長の反応を予測できるのは血清 IGF-I 濃度の基礎値でも GH で刺激したときの IGF-I 濃度でもない。

IGF-I と IGF-II の濃度を測定すれば、IGF-II は IGF-I ほどに年齢依存性ではないので、GH 分泌状態との相関が向上する。しかし GHD では減少したままである。刺激試験で GH レベルが異常に低い患者の 18% で IGF-I 濃度は正常域に入っていた。GHD 患者の 4% だけが IGF-I と IGF-II の両者が正常であった。IGF-I と IGF-II の両者は正常児の 0.5% で、また正常低身長者の 11% で低値をとった。それにもかかわらず、血清 IGF-I 濃度と分泌刺激試験、あるいは GH 自然分泌の測定値との相関は不完全なままである。

### IGFBP の測定

6 種類ある IGFBP のうち IGFBP-3 は IGF ペプチドの最大の輸送蛋白である。IGFBP はそれぞれ複数の代謝、およびホルモンによる制御を受けているが、IGFBP-3 は最も GH に依存したものである。IGFBP-3 に対する特異的な RIA が開発されたが、これには他の IGF ペプチドの測定に勝る潜在的な利点がある。1)IGFBP-3 の RIA はあ技術的には実施方法が容易で、結合蛋白から IGF ペプチドを分離する必要がない、2)IGFBP-3 は通常血液中を高濃度で循環している。正常濃度は mg/ml で表されるので、測定法の感度は問題とならない、3)血漿濃度は年齢依存性だが、正常域は年齢によってわずかに変動するのみである、乳児

期、あるいは思春期において異常濃度を同定することは問題ではない、4)IGFBP-3 の血漿濃度は IGF-I とは異なり、栄養に依存している割合は低い、5)IGFBP-3 は IGF-I と IGF-II の両者を輸送する重要な蛋白なので、その血漿濃度は両者のペプチドを反映したものとなる。

Blum らは GHD の診断における IGFBP-3 RIA の有用性を評価した。従来の基準(身長が 3 パーセントイル未満、成長速度が 10 パーセントイル未満で二つの分泌刺激試験で血清 GH 頂値が 10ng/ml 未満)を満たして GHD と診断された小児において 132 人中 128 人 (97%) で IGFBP-3 濃度が年齢を一致させた正常対照群の 5 パーセントイル以下であった。一方 GHD ではない低身長小児 130 人中 124 人 (95%) で IGFBP-3 濃度は正常であった。Hasegawa らは完全型 GHD (刺激後 GH 頂値が 5ng/ml 未満)、部分型 GHD (GH 頂値が 5-10ng/ml) と正常低身長 (GH 頂値が 10ng/ml より大きい) での IGFBP-3 測定の有用性を検討した。完全型 GHD 群では IGFBP-3 RIA の感度は 93% であった (10 歳より大きい群では 100%、10 歳未満で 88%)。部分型 GHD では IGFBP-3 濃度は対象の 43% で低下していた。一方正常低身長者ではあ IGFBP-3 濃度は 88% で正常であった。IGF-I と IGFBP-3 測定の再現性は GH 刺激試験の再現性よりも良いことが判明した。同様に Smith らは重度の GHD (GH 頂値が 1ng/ml 以下) で、IGF-I 濃度が低い小児の 100% で IGFBP-3 濃度が低かった。GHD で IGF-I 濃度が低い 8 人の小児のうち 4 人で IGFBP-3 濃度が正常以下であった。23 人の正常低身長者のうち 13 人 (57%) で

IGFBP-3 濃度は正常であった。IGFBP-2 の RIA を追加すれば IGFBP-3 と IGF-I 測定の有用性が高まるであろう。というのはあ 57 人の GHD 小児のうち 50 人 (88%) で IGFBP-2/IGF-I 比が平均を 2SD 上回っていたのである。

これらの研究と同じように勇気付けられるのは、IGF 系を構成する個々の物質を測定しても従来の GH 分泌刺激試験とは完全に相関しないことである。24 時間 GH 自然分泌と IGF 系のパラメーターの間に有意な相関が見られる健康小児でさえ血清 IGF-I と IGFBP-3 濃度間の相関は中等度である (IGF-I とは  $r=0.78$ 、IGFBP-3 とは  $r=0.62$ )。Smith らの研究では 18% の患者で血清 IGFBP-3 濃度は GH 分泌刺激試験の結果と一致しなかった。また 21% の患者で IGFBP-2/IGF-I 比は GH 反応と一致しなかった。そのような不一致は (すでに述べたように) IGF 系パラメーターの測定にともなう限界というよりは GH 分泌刺激試験の不十分さを反映していることを認識しておくことが重要なことである。このことが正しいということは GH 不応症 (GHI) 患者における研究でも証明された。そのような患者における GH が正常、あるいは高濃度であっても、GH 受容体の変異、あるいは欠損は GH 作用に対して不応の状態にする。これらの患者では従って機能的に GH が欠損していると考えられる。遺伝的に同一なエクアドルの患者 70 人ではすべて IGFBP-3 濃度が高度に低下していた。興味あることに IGFBP-3 濃度が低下し、特徴的な重度の成長障害が見られるにもかかわらず、血清 IGFBP-3 濃度は身長 SD スコアと有意な相関を示す。世界中から集めた

遺伝的に異質な GHI 患者群において Savage らは血清 IGFBP-3 濃度が 100% の患者で減少していることを明らかにした。また Blum らは IGF-I と IGFBP-3 濃度の測定 (基礎値と GH 治療後の濃度) を GHI の診断基準に入れるように提案している。GHI と診断された患者は機能的な GHD のモデルとなるものであり、そのような患者では IGF 軸のパラメーターは明白に異常であることは明らかである。

#### まとめと勧告

GHD をどのように検査するかという問いよりもおそらくより重要な問題は誰を検査するのかということである。成長速度を注意深く、かつ正確に証明して、auxological な基準を基に決定されなければならない。視床下部下垂体障害お示唆する他の徴候 (たとえば低血糖、小陰茎、停留睪丸、頭蓋内腫瘍など) がなければ、正常に成長している小児について GH 分泌を評価する必要はない。一方中枢性疾患を有する小児、たとえば頭蓋内腫瘍や頭蓋照射の既往を有する場合はたとえその小児の身長が正常範囲であっても成長速度の鈍化が認められれば GHD について検討すべきである。

成長障害を呈する他の病因が見つければ (たとえば Turner 症候群など)、GHD かどうかを検査する必要はない。疾患毎に成長曲線が作られているので医師はその疾患を有する小児が診断と一致した成長率で発育しているかどうかを確認することができる。一方その症候群に合わないような、非典型的な成長速度の鈍化があれば GHD が伴っている可能性を考えねばならず、さらに評価を進める価値があろう。

上記のような観察から IGF 軸を測定することは低身長を呈する患者の GH 分泌状態を評価するには効果的な方法であることが明らかである。GHD を疑う余地のない患者では IGF-I と IGFBP-3 はほぼ例外なく低下している。GH 分泌が軽度に障害されている IGF-I と IGFBP-3 濃度は機能的な GH 分泌状態を測定するという点で意味のある検査であり、GH 分泌刺激試験よりは効果的に GH 分泌状態を反映するだろう。IGF 軸の測定が必ずしも GH の自然分泌、あるいは薬物刺激に相関しないということは IGF 測定法の限界というよりは GH 分泌状態を直接測定するということが十分にできないためと言って良いであろう。

そうならば GH を測定する目的とは何であろうか。1)GH 自然分泌、あるいは薬物刺激に対する GH 分泌を評価すれば重度の GHD 患者を診断することはできる。しかしこの診断は IGF-I と IGFBP-3 濃度が低ければ可能である。GH 分泌が障害されていることを証明することも時には大切であり、そのようにして IGF と IGFBP-3 濃度が低下していることが視床下部下垂体機能の障害によるものであることが証明される。そのような検査で GH 不応が成長障害の原因になっていることを除外できる。2)GH 分泌が高度に障害されている小児を診断することはさまざまな遺伝的な GHD を疑う契機となる。しかしそれをさらに評価していくためにはより詳細な分子遺伝学的な検討が必要である。3)GH 分泌刺激試験を適切に行えばその結果は薬物負荷によるものであれ、自然分泌であれ、患者の臨床像のなかに加えることができる。GH 分泌が高度に障害されていることが確定すれば視床下

部/下垂体の画像診断を行わなければならない。しかしそのような検査は IGF-I や IGFBP-3 濃度が低い患者にも行わなければならない。そしてその低値が他の疾患で説明できないことを明らかにしておく。GH 分泌刺激試験としてのインスリン低血糖を行えば同時に ACTH-副腎軸を評価することにもなる。しかしそれに代わりうる検査も ACTH 分泌を評価するために行われている。

究極的には現在用いられている GH 分泌の測定方法は便利であるとも信頼性が高いとも言えない。同時に血清 IGF-I や IGFBP-3 濃度は GH 分泌以外の要因、たとえば低栄養や肝疾患の影響を受けることを認識しておくことは大切なことである。成長障害を呈する小児を評価する際に最も役に立つパラメーターは身長を繰り返し、正確に測ることと成長速度を求めることを基本にした臨床評価である。さらに下垂体機能障害が低下しうる要因を持った小児、たとえば他の下垂体疾患、脳腫瘍、septo-optic dysplasia、頭蓋照射、新生児低血糖や小陰茎、遺伝的 GHD などでは強く疑う必要がある。適切な臨床場面では TSH、ACTH、LH、FSH や ADH 欠損を診断できれば GHD が示唆される。均整のとれた重度の低身長小児で、成長速度が低下しているような場合には血清 IGFBP-3 や IGF-I を評価した方がよい。GHI の家族歴、あるいは任意に測った血清 GH 濃度が高くて GHI が疑われるような場合や臨床的に明らかな低栄養や肝疾患がなければ IGFBP-3 や IGF-I が低値を示すことは GHD の診断を示唆していることになる。GH 分泌検査は、それが自然分泌であれ、負荷試験であれ、価値がある

としても、**GHD** の診断に必須なものとは言えない。**GH** 分泌刺激試験において正常反応を示しながら、**GH** 分泌が障害されていると考えられるような小児、つまり低身長で、成長速度が低下し、血清 **IGF-I** や **IGFBP-3** が低値であるような小児が実際に存在することも認識しておかねばならない。逆に **GH** 分泌刺激試験において **GH** 分泌が障害されていながら、成長パターンや **IGF / IGFBP-3** 濃度は **GHD** とは合致しない小児も存在する。したがって視床下部機能障害、下垂体疾患、**GH** 不応症、低栄養や肝疾患など様々な病因を含む、**IGF** 欠損症という診断分類を考えても理にかなったことであろう。

この **consensus statement** の勧告は現在の **GHD** の診断を拡大し、**GH** の市場を広げるという意味合いに誤って解釈されてはならない。むしろ **GH** 分泌刺激試験を実施されず、誤って **GHD** と診断された多くの小児が実際には **IGFBP** や **IGF** レベルが正常であることがわかるであろう。むしろ、われわれは **GHD** の診断にとって **gold standard** とされている **GH** 測定の有効性に疑問を投げかけているのであり、**GH-IGF** 軸の適切な要素を評価することを加えた、丁寧な **auxological** な評価が **GHD** の合理的な診断にとって最良な基盤であることを提唱していきたい。



## 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



1950年代後半にヒトや類人猿の下垂体から抽出したGHがGH分泌を欠損した小児の成長を促すことが知られるようになった。遺伝子組み替え(recombinant)DNA由来のヒトGH(rhGH)が使われるようになって10年が経過し、今日世界中の多くの小児が製薬会社の販売するrhGHの投与を受けている。治療がこのように劇的に進歩したにもかかわらず、GH分泌不全症(GHD)を確定診断する能力にはしばしば限界があり、一般的には非生理的、便宜的(arbitrary)、侵襲的、危険な、そして測定内変動がかなり大きい検査方法に依存している。補償療法の経費と同様にGHDを診断することが臨床的に重要であるならば診断法を厳しく再評価することが求められている。