

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

小児科 (1996.05) 37巻6号:711~716.

こどもの特性
正しい小児科診療のために
内分泌学的検査—スクリーニング
検査・骨年齢・各種負荷試験

伊藤善也、奥野晃正

内分泌学的検査—スクリーニング 検査・骨年齢・各種負荷試験

伊藤 善也 Yoshiya ITO

奥野 晃正 Akimasa OKUNO

旭川医科大学小児科
〒078 旭川市西神楽4線5号3-11

はじめに

近年医療における quality of life の向上が叫ばれるようになって、内分泌疾患に対する世間の関心が高まっている。特に成長ホルモン (GH) 分泌不全症による低身長に対する GH 療法がしばしばマスコミの話題となり、低身長に悩む子どもについて小児科医が相談を受ける機会が多くなっている。また、研究室レベルの技術であった各種ホルモンの測定が個々の病院検査部で行えるようになって、容易に外注会社に発注できるようになって内分泌疾患の診療を専門としていなかった一般小児科医が内分泌疾患に接し、その検査値を解釈していかねばならない機会が増えてきている。そこで本項では日常診療のなかで比較的良好にみられる内分泌疾患を疑う臨床症候、すなわち低身長、高身長、性早熟、甲状腺腫大、O脚、多飲多尿などを鑑別していくうえで重要な内分泌検査について小児期の特徴をふまえて、概説していきたい。

表 1 主なホルモンの分泌様式

ホルモン	脈動的分泌の 振幅	日内変動と高値をとる 時間帯
GH	大	+ 入眠直後
TSH	小	+ 夜間
LH/FSH	中	+ 夜間
ACTH	大	+ 早朝
VP	大	+ 夜間
PRL	中	+ 夜間
T3, T4	小	—
cortisol	中	+ 早朝
性 steroid	中	+ 夜間

一回採血 (random sampling)

ホルモンの多くは分泌リズムをもっている (表 1)。間欠的に分泌され、振幅の大きいホルモンでは一回採血では分泌状態を評価できない。また間欠的分泌の振幅が小さくても昼夜リズムのあるホルモンでは採血時刻を考慮して解釈する。

分泌低下を証明するためには生理的に高値をとる時間帯に採血を行い、患児においては低値であることを明らかにする。たとえば cortisol

IV 検査値

表 2 血中総 IGF-1 の年齢別基準範囲¹⁾

年 齢	男			女			男女合計		
	N	平均	正常範囲	N	平均	正常範囲	N	平均	正常範囲
0	26	70	32~155	17	89	44~178	43	77	35~168
1~2	19	89	37~216	22	86	28~262	41	88	32~238
3~4	18	104	60~179	16	134	54~333	34	117	54~254
5~6	17	123	37~411	15	177	91~344	32	146	51~415
7~8	31	259	150~448	19	326	101~1,052	50	283	120~668
9~10	50	263	138~501	47	404	170~962	97	324	136~774
11~12	51	365	144~924	45	576	370~896	96	452	190~1,078
13~14	41	536	338~850	44	535	385~744	85	536	360~796
15~16	23	412	250~680	25	487	313~759	48	450	274~738
17~18	1	439	...	0	1	439	...
合計	277			250			197		

がこれに該当し、早朝採血で $10 \mu\text{g/dl}$ 以上を正常と判定する。しかし GH では脈動的な分泌様式をとるため入眠後 20 分ごとに 10 回以上連続して採血し、その最大値と平均値から生理的な分泌状態を判定する。正常では最大値は 10 ng/ml を超えることが多く、平均値は 5 ng/ml 以上である。

一方、日内変動が少なく、脈動的分泌の振幅も小さいホルモンは採血時刻を問わないので、得られた値で正常・異常の判定を行う。

GH 分泌不全症を診断するためのスクリーニング検査としては血清 insulin-like growth factor 1 (IGF-1) と IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) の測定が実用的である。この場合年齢によって基準値 (表 2, 表 3) が異なるので基準範囲表を参照しながら判断する。

GH の生理的な分泌を一回採血から推測することは困難であるが、尿中に排泄される GH により、ある程度推測が可能である。夜間入眠中の尿を採取し、クレアチニン比で判定する (図 1)。

思春期徴候の異常には性腺刺激ホルモンと性ホルモンの測定が必須である。思春期発達段階が中期以降に進んだ場合は一回採血でそれを確認できるが、思春期初期の場合それを一回採血

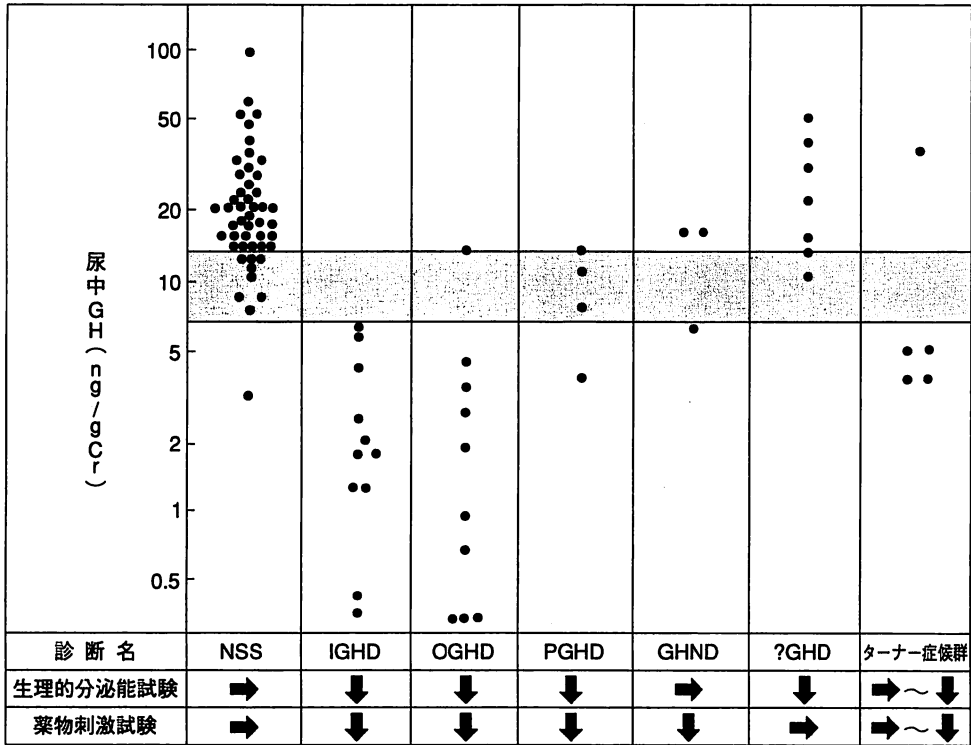
表 3 血清 IGFBP-3 の年齢別基準範囲²⁾

年 齢	N	平均	基準範囲*
0	47	1.12	0.32~3.90
1~2	37	2.27	1.33~3.88
3~4	49	2.03	0.82~5.01
5~6	34	2.04	1.08~3.83
7~8	23	2.36	1.65~3.38
9~10	32	3.03	1.83~5.02
11~12	51	3.98	2.55~6.02
13~14	45	3.88	2.63~5.72
15~16	22	3.54	2.37~5.29
17~19	9	3.18	1.99~5.10
≥ 20	29	3.17	2.43~4.14

*対数変換後 mean \pm 2SD
(スミルノフ棄却検定にて異常値除外後)

のホルモン測定で確定することはむずかしい。したがって、そのためには LHRH 負荷試験が必要である。また性腺刺激ホルモンの場合測定キットによって測定値が大きく異なるので注意を要する。加えてエストラジオールの場合、現在の測定法では感度を超えて測定可能となった時点で思春期が開始していることが多いことを知っておくべきである。

詳細に検討すれば明らかな思春期徴候が出現するまえから性腺刺激ホルモンや性ホルモンは



NSS：非内分泌性低身長，IGHD：特発性GH欠損症，OGHD：器質性GH欠損症，PGHD：GH部分欠損症，GHND：GH neurosecretory dysfunction，?GHD：薬物刺激試験ではGHDに一致するが、生理的分泌能は正常な例

図 1 低身長者の尿中成長ホルモン測定値⁴⁾
 アミ掛け部は境界領域 (7~14 ng/gCr) を示す。

上昇を始めているので(図2, 図3), 思春期開始時期をある程度推測することが可能である。

尿糖陽性を契機に診断を進める場合、まず血糖測定と尿検査を行う。高血糖と尿糖陽性、および尿ケトン排泄が認められればインスリン依存性糖尿病と診断され、糖負荷試験は不要である。診断に苦慮するときは糖負荷試験のまえにHbA_{1c}の測定を行う。この場合HPLC法であっても不安定HbA_{1c}分画を除去して測定していない場合や免疫凝集阻止反応による測定法のために正常値が異なることもあるので、病院検査部に測定法と正常値をあらかじめ確認しておく。

内分泌機能低下を証明する際の基礎値の判定

で注意しなければならないのは、しばしば活性型ホルモンのレベルが正常範囲にあることである。たとえば、ビタミンD欠乏性くる病ではしばしば血清1,25-(OH)₂Dは正常で、25-(OH)Dが低値を示すことがある。また、先天性副腎過形成症21-hydroxylase欠損症では血清cortisolが必ずしも低値を示すとは限らず、17-OH progesteroneが高値をとる。

骨 年 齢

内分泌疾患、特に成長障害の診断を行うときに骨年齢の評価は必須である。骨年齢の測定法

IV 検査値

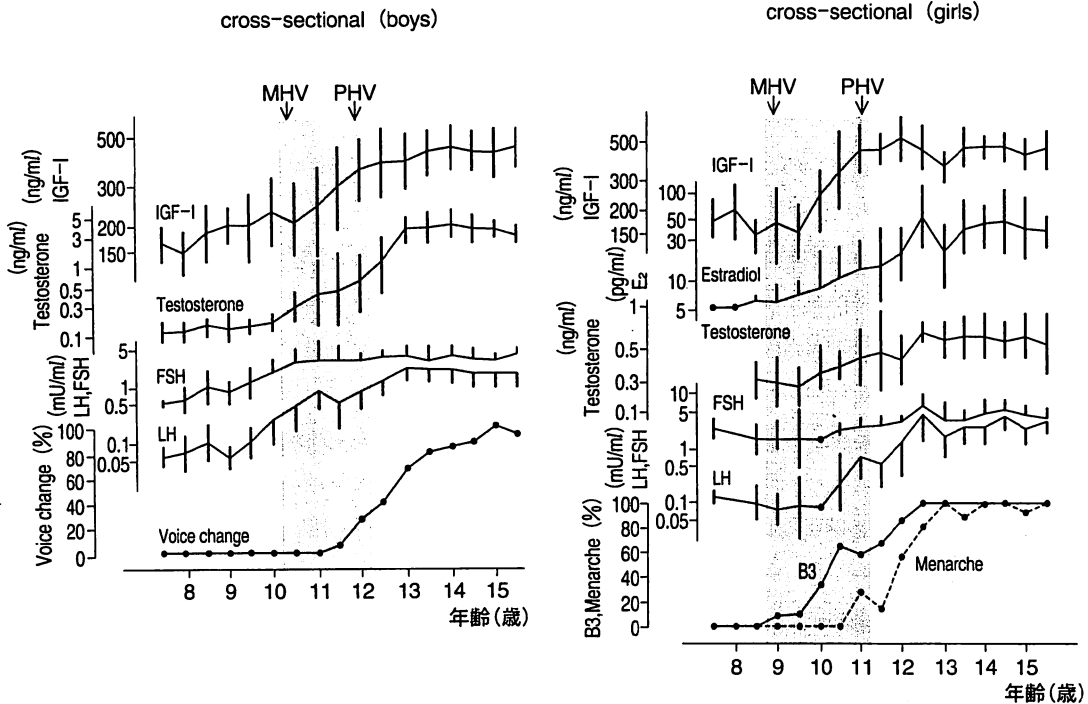


図 2 思春期における IGF-1, testosterone, LH, FSH の動態 (男児⁵⁾, 女児⁶⁾
 PHV : speak height velocity, MHV : minimum height velocity

には諸種あるが、Greulich-Pyle 法がよく用いられている。この場合手根骨と手指骨の成熟度に最も近いアトラスをその骨年齢とする。この絵合わせ法を用いるときに注意しなければならないことは、しばしば手根骨の骨核のみで判定してしまうことである。最終身長とよく相関するのは長管骨の骨成熟であるので、むしろ手根骨よりも手指骨を重視して判断すべきである。最近日本人の X 線写真を基礎資料とした Tanner-Whitehouse II 法が発表された³⁾。これには 3 歳以降の標準的な手のレントゲン写真が掲載されているので、これを用いて絵合わせ方式で判断することが現段階では最も簡便で実際的である。

負荷試験

一回採血でスクリーニング検査を行い、精査が必要と判断される場合は負荷試験の適応となる。負荷試験は頻回の採血、絶食を要することが多く、小児にとって不快な検査である。したがって、同じ検査を繰り返し行うことは許容されないで、十分な準備のもとで施行する。また血管確保、あるいは採血手技の影響で基礎値が上昇することがあるので、可能であれば血管確保から 20~30 分の安静時間をおいてから試験を開始する。また、入院という環境のもとで慢性的なストレスによりホルモン分泌状態が変化するので、1 日程度病棟に慣れてから検査の予定を組んでいく。

1. GH 分泌負荷試験

日常診療で最もよく行う負荷試験は GH 分

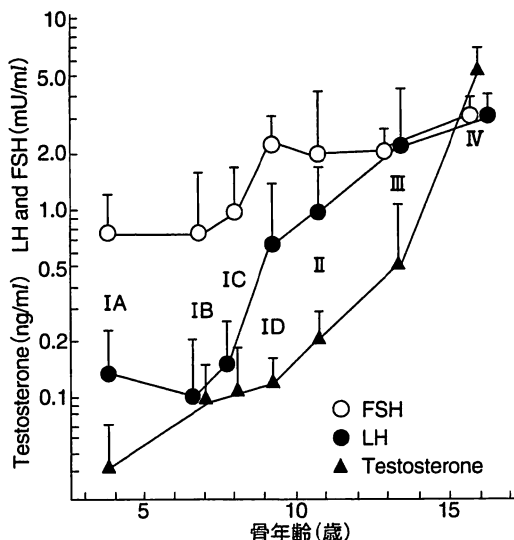


図3 骨年齢、思春期発達段階と LH, FSH, testosterone の関係⁷⁾

- IA: 年齢7歳未満, 次の2年間は睾丸容量3 ml 以下
- IB: 年齢7歳以上, 次の2年間は睾丸容量3 ml 以下
- IC: 次の1~2年のあいだに睾丸容量が3 ml を超えたもの
- ID: 次の1年以内に睾丸容量が3 ml を超えたもの
- II: 睾丸容量 3~5 ml
- III: 睾丸容量 5~8 ml
- IV: 睾丸容量 8 ml 以上

泌負荷試験である。この検査を行う場合には、まず甲状腺機能が正常であることを確認しておかねばならない。

GH-releasing hormone 負荷と glucagon-propranolol (GP) 負荷は頂値で 15 ng/ml 以上を、他の負荷試験では 10 ng/ml 以上を正常反応とする。ただインスリン負荷では、血糖が前値の 50% 以下になっていなければ適刺激であったとは判断しない。愛情遮断性低身長症や思春期遅発症などでは、一過性に分泌低下を示すことがあるので、再検査を要することがある。

最近 GP 負荷やインスリン負荷は小児には負担が大きいため、行うべきではないという意見もある。

2. TRH 負荷試験

われわれは 5 μ g/kg の負荷量で行っている。この場合原発性甲状腺機能低下症で TSH は過剰反応を示す。特に基礎値のみで低下症と判定することが困難な潜在性機能低下症では頂値が 30 μ IU/ml を超える。

視床下部-下垂体系に異常がある場合に TRH 負荷試験を行うと TSH の遅延反応を認めることが多い。すなわち TRH 負荷後 90 分から 120 分に TSH の頂値がきたり、15 分から 30 分に頂値があるにもかかわらず、その半減期が 90 分以上に延びている。

3. 水制限試験

尿崩症を疑う場合には水制限試験を行う。この場合病歴から明らかな多尿の存在が疑われるときは絶飲期間を長くとり、また乳児が対象の場合も 4 時間以上の絶飲は行わない。副腎機能不全が合併している場合は多尿がみられないので hydrocortisone を補充して利尿をつける必要がある。なお施行中に体重が 3% 以上減少すればその時点で検査を中止し、vasopressin に対する反応性を検討すべきである。

4. 糖負荷試験

耐糖能異常が疑われる場合は糖負荷試験を行う。この場合 1.75 g/kg (最大 75 g) の glucose を負荷する。肥満児の場合は標準体重で糖負荷量を決める。

おわりに

小児期における内分泌検査について、小児科一般外来でよくみられる臨床徴候の鑑別に役立つ検査を中心にまとめた。すべての事項を詳細に触れることはできないので、具体的な方法と解釈についてはそれぞれの専門書を参考にしていただきたい。

文 献

- 1) ソマトメジン C (IGF-1) 研究会: IRMA 法を用いた (ソマトメジン C・II 「チバ・コー

IV 検査値

- ニング)による抽出法血中総 IGF-1 測定の基礎的および臨床的検討. ホルモンと臨床 42(12):1175-1183, 1994
- 2) 横谷 進ほか:血清中インスリン様成長因子結合蛋白-3 (IGFBP-3) の RIA 法による測定の基礎的および臨床的検討. ホルモンと臨床 42(3):247-254, 1994
 - 3) 骨成熟研究グループ:日本人標準骨成熟アトラス, 金原出版, 1993
 - 4) 奥野晃正:成長ホルモン分泌の調節. 岡田義昭(監修);成長異常疾患ガイドブック, ピーエムエスアイジャパン, 1992
 - 5) 三田村亮・奥野晃正:思春期に見られる身長増加促進(グロースパート)と Insulin-like Growth Factor I, 性ステロイドとの関係:横断的および縦断的検討. 日児誌 96(4):1029-1093, 1992
 - 6) 旭川医科大学未発表データ.
 - 7) Okuno A: Physical growth and hormonal changes in late childhood and early adolescence. Clin Pediatr Endocrinology 3 (Suppl):1-6, 1993