

# 特発性下垂体性小人症の治療に関する研究

## — 特に抗成長ホルモン抗体の出現と成長ホルモン療法の 他の下垂体前葉機能に及ぼす影響について —

東京女子医科大学内科学教室 (主任: 鎮目和夫教授)

大学院学生 重 城 敬 子  
ジュウ ジョウ ケイ コ

(受付 昭和50年3月31日)

### **Studies of the Treatment of Idiopathic Pituitary Dwarfism with Human Growth Hormone —especially on the development of human growth hormone (HGH) antibodies and the effects of HGH therapy on other anterior pituitary functions—**

**Keiko JŪJŌ, M.D.**

Department of Internal Medicine (Director: Prof. Kazuo SHIZUME)  
Tokyo Women's Medical College

Eleven patients with idiopathic pituitary dwarfism were treated with KABI-HGH (0.5 IU/kg /week × body weight) for 1 to 2 years. Clinical effects on linear body growth, appearance of HGH antibodies and changes in the anterior pituitary functions after HGH therapy were studied. The mean growth rate was 8.4 cm/year (6.7–12.3 cm/year) in 8 cases and it was less than 4 cm/year in 3 cases. The following 5 factors were considered as causes of uneffectiveness to HGH therapy. (1) development of HGH antibodies with high titers (2) presence of pituitary hormone deficiencies other than growth hormone (GH) (3) advanced bone age (4) insufficient dosis of HGH (5) unknown causes. Before starting KABI-HGH therapy, HGH antibodies with high titers were found in 4 cases which had received Raben-HGH previously for 1 to 4 years. Titers of antibody decreased after switching to KABI-HGH in 3 of 4 cases and the growth rate was restored in 2 of them, but in other 2 cases, it was not restored. On the other hand, in the remaining 7 cases which were not treated with other HGH preparations previously, by KABI-HGH therapy, no antibodies were developed in 5 cases, and antibodies were developed in 2 cases; in one case with high titer and in another case with low titer. The growth was not inhibited in both of them. It is concluded that KABI-HGH is clinically effective and less antigenic than Raben-HGH.

In 10 cases, anterior pituitary functions were assessed after 1 year of HGH therapy. All of the cases showed somewhat improved responses of plasma gonadotropins to LH-RH and the secondary sex characteristics developed in 3 cases with isolated GH deficiency. Hypothyroidism became manifest in 3 cases which were euthyroid before commencing HGH therapy, and the response of plasma TSH to TRH was suppressed in 2 cases with isolated GH deficiency.

## I. はじめに

下垂体性小人症に対するHGH療法は、1958年 Raben<sup>1)</sup> により始められて以来、すでに15年以上を経過し、その間に Seip<sup>2)</sup>, Tanner<sup>4)</sup>, Soyka<sup>5)</sup> らにより次々と有効例が報告され、長期に治療を続ける事により正常人の身長にまで達する事が認められた。わが国では 鎮目<sup>6)7)</sup> が10数例の治療成績を報告しているのみである。今回著者は11例の特発性下垂体性小人症について、1年間にわたりKABI社製の人成長ホルモン(HGH)による治療を行なった成績と、HGH療法開始後ほぼ1年目における下垂体前葉機能を治療前と比較し、HGH療法の他の下垂体前葉機能に及ぼす影響を検討した。

## II. 対象表1)並びに研究方法

今回、対象とした症例は、身長が全国平均身長 $\sigma$ の $-3.0\sigma$ 以下であり、かつ明らかな器質的病変を持たず、insulin 刺激試験(regular insulin 0.05~0.10unit/kg $\times$ 体重静注)、arginine 試験(l-arginine 0.5g/kg $\times$ 体重 30分間点滴 静注)、glucagon-propranolol 試験(glucagon 1mg筋注および propranolol 10mg経口投与)の3種類の成長ホルモン(GH)分泌刺激試験の中、2種類以上の試験

でGHの最大反応値が5ng/ml以下である事を基準に診断した特発性下垂体性小人症11例である。その内訳は男子10例、女子1例であり、初診時年齢は8.2才から33.1才迄であつた。なお、症例9と5は姉弟であり、家族性に見られたGH単独欠損例である。

GH以外の下垂体前葉機能は以下の方法で各々基礎分泌能および分泌予備能について検索した。下垂体性腺系に関しては、第二次性徴の有無およびLH-RH試験(LH-RH 100 $\mu$ g 静注)に対する血漿LH、FSHの反応により、甲状腺機能は血清中T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、TSH、T<sub>3</sub>RSU等により診断し、下垂体甲状腺系の予備能はTRH試験(TRH 10 $\mu$ g/kg $\times$ 体重、静注)に対する血漿TSHの反応により検索した。下垂体副腎皮質機能については、血漿cortisol (F)の基礎値およびinsulin 刺激試験、rapid-metopirone 試験<sup>8)</sup>(metopirone 1.0g経口投与)に対する血漿Fやdesoxycortisol (S)の反応を指標として判定した。prolactin 系に関しては、TRH試験、Chlorpromazine 試験(chlorpromazine 25mg経口投与)、l-DOPA 試験(l-DOPA 500mg、経口投与)、水負荷試験(水20ml/kg $\times$ 体重、経口投与)等に対する血漿prolactin (PRL)の反応を検索した。なお上記の下垂体ホルモンの測定はすべてradioimmunoassay (RIA)によつた。なお各前葉機能の判定は表2に示した値を正常値として行なつた。

表1 対象とした特発性下垂体性小人症例

症 例	初診時の年齢(才)	性	前葉ホルモンの欠損	初診時の身長(cm)	平均身長から偏差( $\sigma$ )	身長年(HA)(才)	骨年齢(BA)(才)	骨年齢/暦年齢	体重(kg)	分娩時の	
										胎位	仮死
1 S. T.	8.2	♂	GH, GTH (TSH)	109.8	-3.1	5.8	5.0	61.3	31.0	帝王切開	不明
2 R. M.	8.4	♂	GH, GTH, (TSH), ACTH	101.6	-3.0	4.6	2.6	31.3	15.5	骨盤位	不明
3 H. U.	10.3	♂	GH, GTH, (TSH), ACTH	113.5	-3.8	6.3	2.5	24.0	20.0	"	+
4 Y. W.	10.3	♂	GH, GTH	118.0	-3.1	7.2	6.0	58.0	20.0	頭位	不明
5 T. S.	11.4	♂	家族性GH単独欠損症	109.8	-4.8	6.2	10.0	86.9	21.0	"	-
6 K. H.	12.4	♂	GH, GTH, ACTH	122.0	-3.6	8.0	6.0	48.0	23.0	骨盤位	+
7 T. Y.	12.8	♂	GH	127.0	-3.3	9.0	9.5	73.6	25.0	頭位	不明
8 M. A.	13.7	♂	GH, GTH, TSH, ACTH	128.2	-4.3	9.0	6.5	47.1	34.0	骨盤位	不明
9 K. S.	14.8	♀	家族性GH単独欠損症	109.3	-8.6	5.6	13.0	80.5	18.0	頭位	-
10 K. M.	17.8	♂	GH, GTH, TSH, ACTH	136.7	-5.6	10.8	12.0	67.0	31.0	骨盤位	+
11 Y. I.	33.1	♂	GH, GTH, TSH	136.0	-4.6	10.5	13.0	39.3	40.0	"	不明
平均	13.9才	♂ <sup>10</sup> ♀ <sup>1</sup>		119.3cm	-4.3 $\sigma$	7.5才	7.8才	56.1%	25.3kg	骨盤位 54.5%	仮死60%

( ) は、治療1年後に明らかになつた欠損

表 2 正常値

下垂体甲状腺系	T <sub>3</sub> 0.8~1.5 (μg/dl) T <sub>4</sub> 5~11 ( " ) T <sub>3</sub> RSU 25~38 ( % )	TSH 基礎値 < 5 (μu/ml) TRH負荷後 最大値 ≥ 8 ( " )
下垂体性腺系	LH 基礎値 5~10 (mIU/ml) LH-RH負荷後 最大値 15~60 ( " )	FSH 基礎値 3~20 (mIU/ml) LH-RH負荷後 最大値 5~30 ( " )
下垂体副腎皮質系	cortisol 基礎値 6~25 (γ/dl) Insulin 負荷後 最大値 ≥ 前値+5 ( " ) rapid metopirone 試験 cortisol (γ/dl) 前値 (6~25) 2° (0~6.9) 4° (1.4~9.9) 6° (5.4~13.9) desoxycortisol (γ/dl) 前値 (0) 2° (0~5.5) 4° (4.1~9.0) 6° (4.5~20.7)	
プロラクチン系	プロラクチン 基礎値 2~15 (ng/ml) TRH負荷後 最大値 10~65 ( " )	

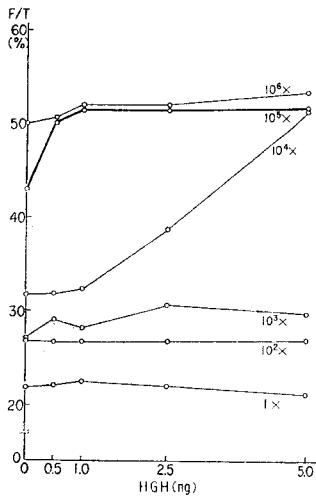


図 1 抗HGH抗体力価検定の1例(抗体力価10<sup>4</sup>倍)

抗HGH抗体は、HGH療法開始後の各時期にヘパリン採血し、血漿を分離し、これを10倍毎に倍数希釈して dextran coated charcoal を用いるGHのRIA系の中で抗体の代りに用い、HGH 0~5 ngの間でdose response curve が得られた最高希釈倍数を以て、抗体力価とする方法を用いた(図1)。

骨年齢は、Greulich-Pyle の基準に従った。

HGH療法1年後の下垂体前葉機能は、症例1から10の10例に対して上記と同様の方法で検索した。

### III. HGH の投与量, 投与方法, 投与期間

HGH (KABI社製のRoos精製法によつて得られたもの)は、体重1kg当り0.5IU/週(1IU=0.5mg)の割合で算出し、週4~8mgを1回に2mg宛、週に2~4回に分けて筋注した。投与期間は12カ月~24カ月にわたつた。HGH投与中は、患者を1カ月毎に来院させ、身長、体重測定、全身の理学的所見の観察を行い、抗HGH抗体の検索、生化学、血液一般等の検査を行い、副作用についても検索した。

### IV. 成績

#### 1. HGH療法による治療効果

1年間のHGH療法により、11例中8例では平均伸び率8.4cm/Y(6.7~12.3cm/Y)と著明な効果が得られた。一方、年間の伸び率が4cm/Y以下を無効と考えると、11例中3例では年間の伸び率が4cm/Y以下で、殆ど無効であつた。以下治療効果に影響を及ぼす要因について検索した。

#### (1) 初診時の暦年齢と伸びとの関係(図2)

対象は8.2歳~33.1歳の間であつたが、特に相関は認められなかつた。但し33.1歳の症例11の伸びは不良であつたが、17.8歳の症例10の伸びは良好であつた。

#### (2) 初診時の身長年齢と伸びとの関係(図2)

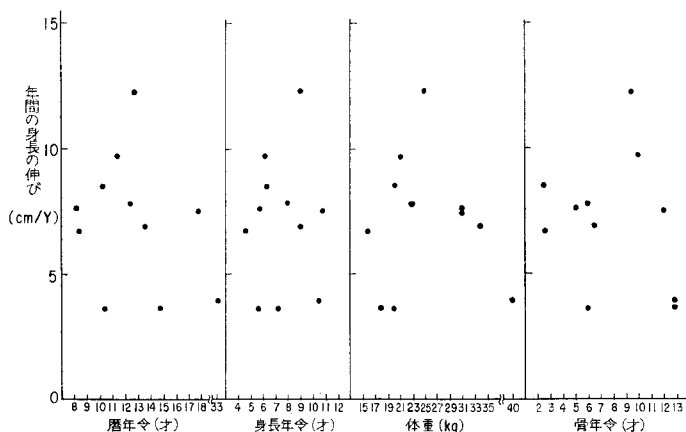


図2 初診時の暦年齢、身長年齢、体重、骨年齢と伸びとの関係

対象は4.6歳～10.8歳の間であつたが、全く相関は認められなかつた。

(3) 初診時の体重と伸びとの関係(図2)

対象は15.5kg～40.0kgの間であつたが、全く相関は認められなかつた。

(4) 初診時の骨年齢と伸びとの関係(図2)

対象は2.5歳～13.0歳迄であり、そのうち10歳以下が8例もあり、暦年齢に対する割合もすでにHGH療法を行なつていた2例(症例5と9)を除き全例75%以下であつた。そのうち13歳の2例の伸びが不良なのが目立つた。

(5) 分娩時の胎位と伸びとの関係

骨盤位54.5%、頭位36.3%、帝王切開9.2%であつた。特に胎位による差は認められなかつた。なお、GH単独欠損症の3例は共に頭位であつた。

(6) GH反応のピーク値と伸びとの関係

I T Tおよび arginine 試験は、各々10例に施行したが、いずれも伸びとの相関は認められなかつたが、glucagon-propranolol 試験では、施行した6例でGHピーク値は0.8～5.8ng/mlの間にあり、GHピーク値が大である程伸びが良い傾向が認められた。

(7) HGHの投与量と伸びとの関係

症例2は、初診時体重15.5kgであり、週4mgのHGHで10カ月間の伸びは4.9cm、年間伸び率は5.7cm/Yであつた。他に原因が考えられず週8

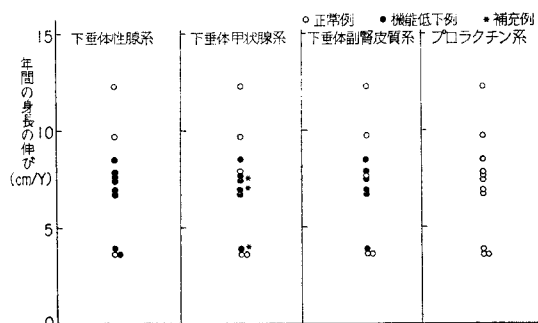


図3 下垂体前葉機能と伸びとの関係

mgに増量した結果、5カ月間で4.3cm、年間伸び率は10.3cm/Yと倍増した。

(8) 下垂体前葉機能と伸びとの関係(図3)

i) 下垂体性腺系

11例中GH単独欠損症の3例以外はすべて機能が低下していた。GH単独欠損症の3例中2例の伸びが目立つたが、低下例でもかなり良好な伸びを示す事が認められた。

ii) 下垂体甲状腺系

甲状腺機能は、11例中6例で低下しており、その中3例には、治療開始と同時に或いは経過中に甲状腺剤の併用を行なつた。その結果、症例10(図4)は甲状腺剤の単独療法では、年間伸び率は2.4cm/Yであり、HGH単独療法でも2.6cm/Yと各々全く効果が認められなかつたが、HGHと甲状腺剤との併用療法にて7.5cm/Yと著効を示

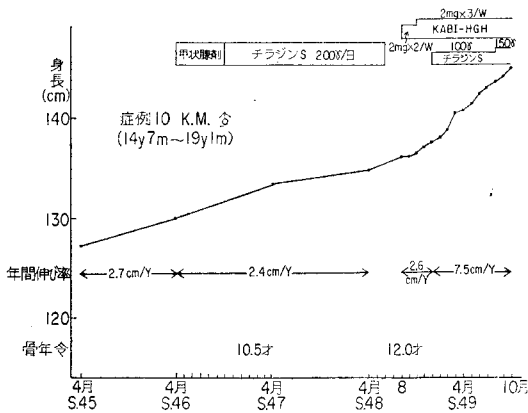


図4 HGHと甲状腺剤との併用にて著効を示した1例

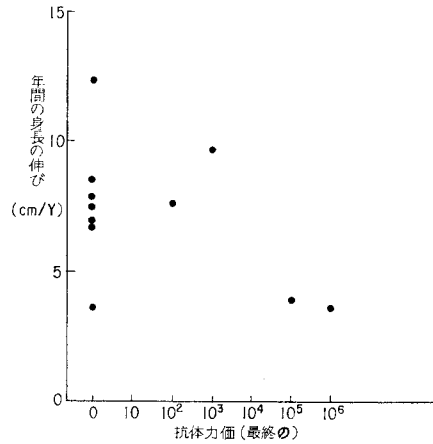


図5 抗体価と伸びとの関係

した。

iii) 下垂体副腎皮質系

rapid metopirone 試験に対する反応は、11例中5例で低下していたが、cortisone の補充なし

でも良好な成績が認められた。

iv) プロラクチン系

甲状腺機能低下例で遅延反応を示した以外、全例血漿PRLの反応は正常であつた。

表3 HGHの治療効果

症 例	HGHの量および期間	$\Delta$ HA (才)	$\Delta$ BA (才)	$\Delta$ BA/ $\Delta$ HA	HGHによる伸び率 (cm/Y)	未治療時の伸び率 (cm/Y)	他の治療による伸び率 (cm/Y)	他の治療の主な内容
1 S.T.	2 mg・3/W・8M 4/W・4M	1.4	1.3	0.93	7.6		5.3	乾燥甲状腺末+蛋白 同化ホルモン時々 6Y
2 R.M.	"・2/W・11M 3/W・1M	1.1	0.2	0.18	6.7		6.0 6.6 > 6.3	ヨーレチン3T/日 3.5Y パロチン 4M
3 H.U.	"・3/W・12M	1.9	1.0	0.53	8.5	2.8		なし
4 Y.W.	"・3/W・12M	0.6	1.0	1.67	3.6	4.0	5.0 6.9 > 6.0	乾燥甲状腺末 3Y Raben-HGM 1.5Y
5 T.S.	2.5mg・3/W・12M 2 mg・3/W・12M	6.7	2.6	0.39	8.0 11.3 > 9.7		4.2 4.2 > 4.2	T <sub>3</sub> 20γ+ウインストロール 20M T <sub>3</sub> 20~50γ+ Raben-HGH 14M
6 K.H.	2 mg・3/W・12M	1.3	2.0	1.53	7.8	3.5	7.0	ウインストロール 2mg/日 7M
7 T.Y.	"・3/W・12M	5.9	3.2	0.54	12.3		5.3	乾燥甲状腺末+ ウインストロール 8Y
8 M.A.	"・4/W・3M 3/W・9M	1.3	1.0	0.77	6.9 (T <sub>3</sub> 45γ併用)	3.2	5.0	T <sub>3</sub> 20~30γ/日 +Raben-HGH 4.3Y
9 K.S.	2.0mg・3/W・12M 2.5mg・3/W・12M	0.7	0.5	0.71	3.8 3.4 > 3.6	1.6	1.5 2.5 > 2.0	T <sub>3</sub> 20γ 20M T <sub>3</sub> 50γ+Raben-HGH 14M
10 K.M.	2 mg・3/W・2M 4/W・10M	1.3	0.6	0.46	7.5 (T <sub>4</sub> 100γ併用)	2.7	2.0 3.0 > 2.5	T <sub>3</sub> 200γ/日 2Y パロチン 5M
11 Y.I.	"・2/W・1M 4/W・11M	0.8	0.5	0.63	3.9 (T <sub>4</sub> 100γ併用)	1.1	無効	牛下垂体埋没術
	平均	2.1	1.3	0.76	7.1	2.7	4.8	

表4 HGH\*治療経過中におけるHGH抗体価の変動

症例	月	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	備考
1	S. T.	(-)	(-)	(-)	(-)	10	10 <sup>2</sup>			10 <sup>2</sup>		10 <sup>3</sup>		10 <sup>2</sup>	
2	R. M.	(-)			(-)	(-)				(-)			(-)	(-)	
3	H. U.	(-)		1			(-)			1			(-)	(-)	
4	Y. W.	10 <sup>5</sup>		10 <sup>5</sup>		10 <sup>2</sup>	10	(-)		(-)				(-)	Raben-HGH (1年5ヵ月, 直前迄)
5	T. S.	10 <sup>3</sup> <		10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>	1		10	10 <sup>3</sup>		10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>		10 <sup>3</sup>	Raben-HGH (1年2ヵ月) ↓ KABI-HGH (1年, 直前迄)
6	K. H.	(-)	1	(-)	10	(-)	(-)	(-)		(-)			(-)	(-)	
7	T. Y.	(-)	(-)	(-)	(-)					1		(-)		(-)	
8	M. A.		10 <sup>4</sup>		10		10				(-)			(-)	Raben-HGH (4年3ヵ月, 直前迄)
9	K. S.	10 <sup>7</sup>		10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>		10 <sup>5</sup>			10 <sup>6</sup>			10 <sup>6</sup>	Raben-HGH (1年2ヵ月) ↓ KABI-HGH (1年, 直前迄)
10	K. M.	(-)	10	(-)	(-)			(-)			(-)			(-)	
11	Y. I.	(-)	(-)		10	10	10			10 <sup>2</sup>		10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>5</sup>	

\*KABI-HGH 0.5IU/kg/week×Body Weight 使用

以上により、各系を通じてGH単独欠損症の2例の伸びが著しく、甲状腺剤以外は補充なしでも治療効果には明らかな影響は認められなかつた。

#### (9) HGHの抗体価と伸びとの関係 (図5) (表3)

表3はKABI-HGHによる治療を開始後1年間にわたり、HGH抗体価を各時期について調べたものである。治療開始前(0ヵ月)にすでに高力価の抗体価を示した3例と、1ヵ月目に高力価を示した1例の計4例は、今回KABI-HGHを使用する以前にRaben-HGHを使用して無効になっていた症例である。症例4と8は、Raben-HGHからKABI-HGHへ変更後、次第に抗体価が減少し始め、各々6ヵ月目、9ヵ月目で抗体は血中から消失したのが認められた。症例5も4ヵ月で1倍迄減少したが、その後再び10<sup>3</sup>倍迄上昇した。症例9は、治療開始後12カ月経過した時点で、高力価の抗体を有しており、伸び率も3.6cm/Yと不良であるため、無効例と判断しHGHを中止し、経時的に抗体価を測定したところすでに中止後7カ月経過した時点でも10<sup>7</sup>倍と相変わらず高力価の抗体が認められている。その他の7例はHGH療法は今回が始めてであり、その7例について12ヵ月

の時点での抗体価を調べると1例で10<sup>2</sup>倍、1例で10<sup>5</sup>倍を示した他は、他の例では検出されなかつた。また図5に示した如く、抗体価と伸びとの間には、抗体価が10<sup>8</sup>倍以下では伸びに対する影響は認められないが、10<sup>5</sup>倍以上になると明らかに治療効果に影響を与えてくるものと思われた。

#### (10) 体重の増加と伸びとの関係 (図6)

図6は治療開始直前から治療後1年目にかけての体重の増加と伸びの関係を表わしたものであ

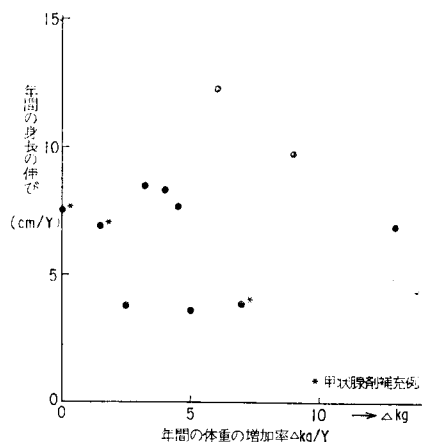


図6 体重の増加と伸びとの関係

る。これからは特に両者の相関は認められなかつたが、甲状腺剤の補充の有無に関係なく、HGH療法は身長伸びに比し体重の増加は来さない事が認められた。

#### (11) 骨年齢と身長年齢の進行状況 (表3)

骨年齢の促進 ( $\Delta BA$ ) は甲状腺剤併用例を含めてもこの1年間で平均 1.3歳 (0.2~3.2歳) であり、身長年齢の進行 ( $\Delta HA$ ) は平均 2.1歳 (0.6~6.7歳) であり、 $\Delta BA/\Delta HA$  は 0.76 となり、HGH療法は過剰な骨の成熟を来さずに身長促進の効果をあげる事が認められた。

#### (12) 未治療時の伸びとの比較 (表3)

対象とした11例中には、すでに幼少の頃より各種の治療を受けているものがあり、未治療時の伸び率が不明な例もあるが、検索しえた7例の平均は 2.7cm/Y (1.1~4.0cm/Y) であり、伸びとの相関はなかつた。これと比較すると、HGHによる伸び率は、未治療時の 2.6倍 (7.1cm/Y) であつたが、症例4は未治療時以下の成績であつた。

#### (13) 他の治療法との比較 (表3)

対象とした11例中1例を除き全例、初診時にはすでに種々の成長促進に対する治療を受けていた。その主なものは、甲状腺剤や蛋白同化ホルモンの単独或いは併用療法である。かなり長期に使用した例も多々見られるが、いずれの例でも、それらの副作用のために今回の KABI-HGH による治療に支障を来したと思われる症例は、抗HGH抗体の存在による1例のみ (症例9) であつた。各種の治療による伸び率は 2.0~7.0cm/Y であり、かなり良好な成績をあげている例も見られたが、それらの例では使用期間が短い例が多く、治療開始後1~2カ月の伸びは著しいのだが、その後成長が停止してしまつたため、副作用の点等を考慮してやむなく中止した例が多かつた。また長期間甲状腺剤を服用している例があるが、いずれも年間伸び率は 5cm/Y 前後であつた。

#### (14) 副作用について

症例11でHGH療法開始直後に浮腫が出現したため、HGHを減量並びに1カ月間の休薬を行な

つたところ、次第に消失し治療再開後には再発は認められなかつた。したがつてこの浮腫がHGH投与によるものか否かは明らかではなかつた。その他注射部位の疼痛以外、何も認められなかつた。

#### (15) HGH 2mg筋注後の血中HGH濃度 (図7)

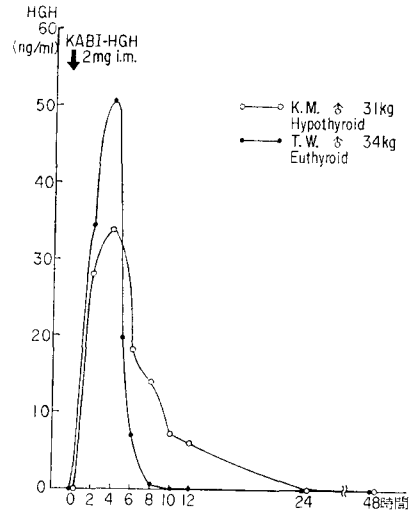


図7 HGH 2mg筋注後の血中HGH濃度

甲状腺機能正常例と低下例の2例についてHGH 2mg筋注後の血中HGH濃度を調べた結果、注射後4時間で各々50.5ng/ml, 34.0ng/mlとピークに達し、甲状腺機能低下例でも24時間後にはHGHは完全に血中から消失した。

#### 2. 1年間に及ぶHGH療法の下垂体前葉機能への影響

##### i) 下垂体性腺系 (図8)

治療前には、血漿LH、FSH共ほぼ全例検出不能ないし僅かに検出される程度であり、LH-RHに対する反応もGH単独欠損症の3例を除いては無反応に等しかつたが、治療後1年では、全例前値が検出可能となり、反応も改善が認められた。特にGH単独欠損症の3例の反応の回復は著しく、臨床的にも女子の1例では乳房の発達および月経の発来を来し、男子2例では陰茎、陰囊の著しい発育および陰毛が認められた。他の特発例では変化は認められなかつた。

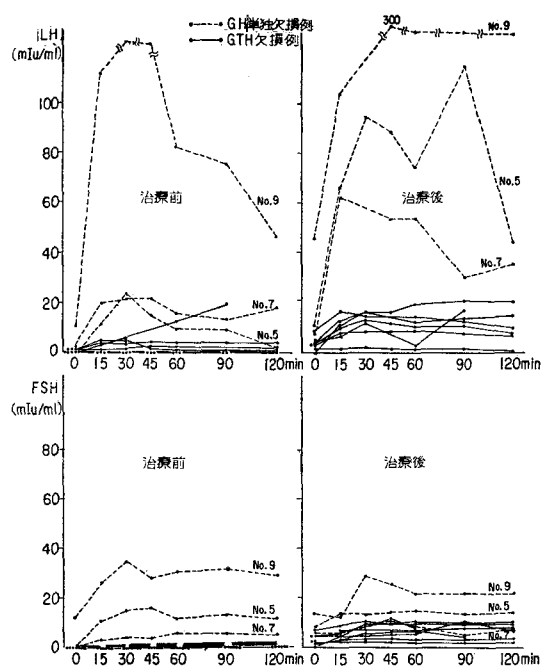


図8 HGH治療前後におけるLH-RHに対する血漿LH, FSHの反応

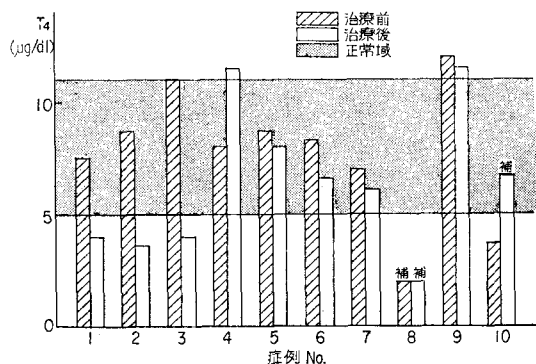


図9 HGH治療前後における血中T<sub>4</sub>の変動

### ii) 下垂体甲状腺系 (図9, 10)

治療前後の甲状腺機能の変化を血中T<sub>4</sub>を中心に検索すると、症例1, 2, 3は治療前には euthyroid であったが、HGH療法の進行につれて明らかな hypothyroid の状態を呈してきた。症例10は治療前より hypothyroid が明らかであり、甲状腺剤の補充で治療後には euthyroid になった。症例8は hypothyroid があり、HGH療法の

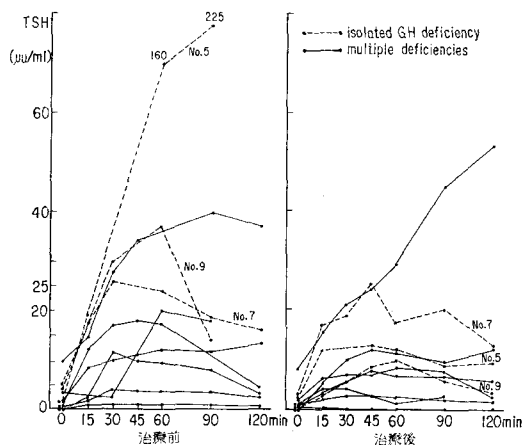


図10 HGH治療前後におけるTRHに対する血漿TSHの反応

前より甲状腺剤の投与を受けていたが、甲状腺剤の服用が不規則なために治療前後ともに血中T<sub>4</sub>が低値を示したものとされた。TRHに対する血漿TSHの反応は、治療前では甲状腺剤補充例で低反応を示した以外、甲状腺機能の如何に拘らず1例を除き全例正常であり、hypothyroid はTRH欠損によるものと考えられた。治療後ではHGH療法中に hypothyroid が著明になった1例(症例3)でTSHが遅延反応を示した他、GH単独欠損症の2例で反応の抑制が認められた。その他の例では著変は認められなかった。

### iii) 下垂体副腎皮質系 (図11)

治療前に rapid metopirone 試験にてACTH

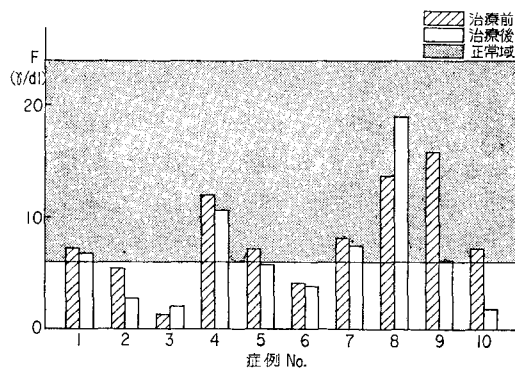


図11 HGH治療前後における血漿cortisol (F)の変動



欠損を11例中5例に認めたが、治療前後の血漿Fの基礎分泌能を調べると大差はなかつた。症例10は治療前では血漿Fは正常下限の値を示していたが、rapid metopirone 試験に対し無反応でACTH欠損ありと診断した症例であり、hypothyroidの治療と共に1.8 $\gamma$ /dlと低値を示すに至つた。

iv) プロラクチン系 (図12)

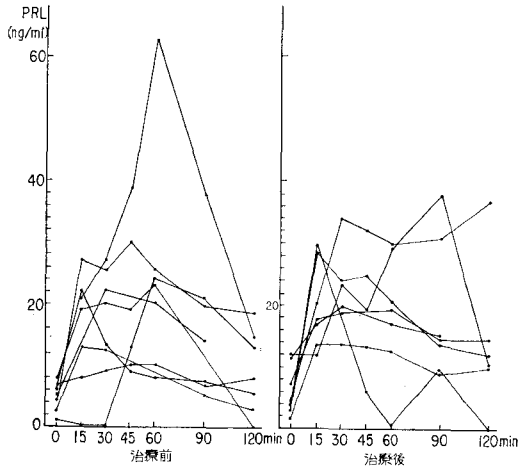


図12 HGH治療前後におけるTRHに対する血漿PRLの反応

TRHに対する血漿PRLの反応を8例について、治療前後で比較した。治療前ではhypothyroidの例(症例10)で遅延反応を示した以外、全例ほぼ正常な反応を示し、治療後では、甲状腺剤の併用でこの傾向が改善された例を除き、著変は認められなかつた。

### V. 考 按

Tanner<sup>9)</sup>は、子供の成長率は四季により変化するので、治療効果を判定するには少なくとも1年間は必要であろうと述べている。また諸家の報告によると、長期にHGH療法を行なつた場合、1年目は治療に反応して良好な伸びを示すが、2年目、3年目……と次第に反応が少なくなり、1年目ほどの効果を期待する事は難しいようである<sup>2)5)7)10)25)</sup>。

HGHの投与量と回数については、われわれは0.5IU/kg/週×体重から換算し、週2～8mgを2～4回に分けて筋注しており、2例を除き全

例で平均伸び率7.1cm/Yと良好な成績をあげた。Soykaら<sup>5)</sup>は体重に関係なく週6mgを使用し、2mgずつ3回に分けて注射するのと、1mgずつ毎日注射するのとを比較した結果、効果に差がなかつたが、週1回6mgを注射したのでは、前二者に比して効果が劣つたと述べている。Raben<sup>11)</sup>も初期には1回2mg宛週3回筋注法を勧めている。したがつて、われわれの行なつた投与法は妥当性があると考えられる。Kirklandら<sup>12)</sup>は、18例の下垂体性小人症に対し、1～9年間、年に4回ずつ、つまり3カ月毎に毎日HGHを2unitsずつ15～25日を1クールとして注射したところ、治療1年目の平均伸び率は、連続して行なつた治療に比べると劣るが、年毎に伸び率が不良になる事はなく、4年間を通じると年間の伸び率は決して劣つてはいなかつたと述べており、HGHの入手が非常に困難な現在、少しでも使用量を節約する点および注射のめんどうを少しでも省ける点から考えて、このような治療方式も試みられる方法であろう。

次にHGH療法の効果を妨げる因子についてわれわれの成績から考えてみると、次の5項目があげられる。(1) 抗HGH抗体の存在、(2) 骨年齢の影響、(3) GH以外の前葉機能低下の合併、(4) HGHの量の不足、(5) その他(原因不明)。

(1) HGH療法を行う際にまず注意しなければならない事は、抗HGH抗体の存在の有無を確かめる事である。成長阻止因子としての抗HGH抗体の役割が大である事は諸家<sup>3)4)6)13)20)21)26)</sup>が指摘しているとおりである。一方、抗HGH抗体の出現頻度については、治療期間中いずれの例でも全く抗体の出現を認めなかつたという報告や<sup>2)10)12)</sup>、低力価の抗体を認めたが特に成長率に影響を及ぼしたと思われる例はなかつたという報告<sup>5)13)15)27)</sup>もあり、出現頻度は0～60%と報告者によつて様々である。この原因として考えられるのは、第1に抗HGH抗体の測定法の問題があげられる<sup>27)</sup>。測定法は大きく分けて血球凝集反応によるものと、RIAによるものの2通りがある。Pra-

der<sup>23</sup>)は1:80以上の血球凝集力価は外因性HGHに対する抵抗性と十分に相関すると述べており、特に治療上の指標には血球凝集反応による方法でも十分なりうるが、感度の点に於ては明らかにRIA法の方が優れている。そのことはFrasier<sup>15)</sup>の実験からも十分にわかる。彼は同一検体を血球凝集法とRIA法とで比較した結果、RIA法で1:20以上の抗体価をもつ17検体を血球凝集法で1:25から希釈していつたが、抗体はいずれも検出されなかつたという。われわれのRIA法では患者血漿を $10^{-1}$ ~ $10^2$ 倍まで希釈するが、抗体価が $10^5$ 倍を超えると治療に抵抗性を示してきたが、低力価の抗体は全く治療への影響は認められなかつた。第2にはHGH製剤による差があげられる。われわれの例では以前にRaben-HGHを使用して無効になつていた4例全例に高力価の抗体を認めたが、KABI-HGHに変更後、3例は急速に抗体価が減少或いは消失し、その中の2例は著しい伸びを示した。Hallら<sup>25)</sup>もこれと同様の事実を認めている。HGH療法(KABI-HGH使用)が今回初めての症例で、低力価の抗体を治療開始後1カ月で認めた例もあるが、高力価の抗体は1例のみで12カ月目ではじめて認められた。いずれの例でも治療への影響は未だ認められていない。以上の事からRaben-HGHに比較してKABI-HGHの方が抗体ができにくい製剤であると考えられた。一般的にもRaben, Li, WilhelmiのHGHに比較すると、Roos-HGH(KABI)は抗体の出現頻度が低いと言われている<sup>2)25)26)</sup>。また同じRaben-HGHでも液状が混濁(“clondy”)しているのは、清明(“clear”)のより抗体ができやすかつた<sup>21)</sup>という報告等から、このHGH製剤による差はHGHの抽出、純化並びに注射部位からの吸収過程における相違から生ずるものと思われる。つまり、上記の過程でHGHの分子が変化を受けるために、生物学的活性は変化せず抗原性のみを得るのではないかとされている<sup>18)15)16)</sup>。第3に治療期間による影響も考えねばならない。治療抵抗性の抗HGH抗体は、通常HGH療法後2~3カ月で出現するものが多く<sup>26)</sup>、少なくとも1年以内に発現

すると言われている<sup>8)18)</sup>。しかし、Tanner<sup>4)</sup>は1年半後に、Raben<sup>11)</sup>は5年後に始めて抗体が出現した例を報告している。われわれの症例11に見られるように、12カ月に至つて始めて $10^5$ 倍という高力価の抗体を認めた例もあり、症例5の如くRaben-HGHに対する抗体価の減少後、KABI-HGH使用開始後7カ月で再び $10^8$ 倍と低力価ながら抗体価が上昇してきている。症例1では4カ月以降 $10^7$ ~ $10^8$ 倍と動揺しながらも抗体が持続して認められている例もある。第4に小人症の種類による差が考えられる。Praderら<sup>8)</sup>は特発性或いは家族性下垂体性小人症の症例には抗体ができやすいと述べている。Rootら<sup>20)</sup>は抗体を生じた8例中4例が血縁関係にあつたと述べ、Illig<sup>21)</sup>も12例中高力価を有したのはGH単独欠損症の6例であり、その中の4例は血縁関係にあつたと述べている。更にChalkley<sup>20)</sup>やParker<sup>18)</sup>もGH単独欠損例に抗体が出来やすかつたと述べている如く、家族性下垂体性小人症例や特発性例でも、GH単独欠損例に特に発現しやすい傾向が認められる。事実われわれもRaben-HGHに対する高力価の抗体を有した4例中2例は家族性GH単独欠損例であつた。抗体を生じやすい原因として、Illig<sup>21)</sup>やUnderwood<sup>16)</sup>らの言う如く内因性GHが生まれた時から完全に欠損しているか、或いは胎盤を通して母体からのGHの供給が少なかつたためなのか、いずれかによつてGHに対する免疫耐性が低下し、外から投与したHGHを異物として感じるために抗体を作り出すのではないかと考えられる。特に家族性例やGH単独欠損例にみられるのは、他の特発性例と成因が異なり、GH欠損の程度が強いためではないかと思われる。免疫不全を示すもう1つの事実として、われわれの家族性GH単独欠損例(症例9)は、無効と判定しHGH療法中止後7カ月経過したにも拘らず、なお $10^7$ 倍と高力価の抗体が持続している。が同様の事はIllig<sup>21)</sup>の例でも認められている。

(2) 骨年齢に関しては、特発性下垂体性小人症では、身長年齢に比して骨年齢が著明に低いが、GH単独欠損症では骨年齢の遅れは少ないと

言われている<sup>14)</sup>。骨年齢と伸びの関係について Aceto<sup>17)</sup>は負の相関関係であつたと述べ、その上限については Raben<sup>11)</sup>は12歳以下、Tanner<sup>18)</sup>は男子では15.5歳、女子では14.0歳がHGH療法に反応しうる限界であろうと述べている。われわれの成績でも、症例11では骨年齢が13歳で、高力価の抗体が存在しなかつたにも拘らず、伸びが不良であり、ほぼ諸家の報告と一致する。

(3) 次にGH以外の前葉機能検査を行なつて、GH単独欠損症なのか、或いはその他の前葉ホルモンの欠損を伴っているのかを知る事は、治療効果を推定する際に、重要な事である。と言うのは、Kirkland<sup>12)</sup>も指摘している如く、GH単独欠損例は、他の前葉ホルモン欠損を伴っている例に比較すると伸びがよいという事であり、事実、われわれの成績もそれに一致している。一方、GH以外の前葉ホルモン欠損を伴っている例でも、甲状腺機能低下例(症例10)には、適当量の甲状腺剤を補充する事により、骨の過剰成熟を来さずに、HGH単独療法の時の3倍近くにも伸びが増加した事から、甲状腺機能低下の有無は、治療を行うに当り慎重に調べる必要があると思われる。その点について Van den Brande<sup>19)</sup>は9例の下垂体機能低下症の子供に対し、1) 未治療、2) 甲状腺ホルモンとコーチゾンの併用療法、3) 甲状腺ホルモンとコーチゾンとHGHの三者併用療法、の3通りの治療群に分けて、身長年齢と骨年齢の進行状況を検討した結果、2)では身長伸びは1)と同じだが、骨の成熟は正常より速やかに進行したが、3)HGHを併用すると、骨の成熟度は2)とほぼ同じであるが、身長伸びが正常よりはるかに大であつたと述べている。甲状腺ホルモンやコーチゾンはHGHと同時に投与されればHGHの伸長促進効果が大であるため、骨年齢の促進に対する影響は問題視されなくなるのである。われわれはACTH欠乏例に対しては、それによると思われる自覚症状および臨床症状を認めなかつたため、およびコーチゾン投与により成長を抑える事は一般によく言われているので、今回あえて補充は行わなかつた。

(4) 症例2は効果不良の原因が不明のまま10カ月間経過したが、HGHの投与量を2倍にしたところ、以後の5カ月間の身長伸び率はその前10カ月間のほぼ2倍となつた。HGHの投与量を増やすと効果が上るとする報告<sup>17)25)</sup>はあるが、Hall<sup>25)</sup>は特に20例の下垂体性小人症の sulfation factor (SF) activity を測定し、SFは成長曲線およびHGH投与量と正の相関を示すと述べている。がHGHに対するSFの生成やSFに対する組織の感受性に個人差がある事は十分に考えられる事であり、この例ではそのためにHGH投与量の相対的不足があり、SFも十分に上昇しなかつたか、或いは組織へのとり込みが不良であつたという可能性が考えられる。

(5) 最後に伸びの不良な原因が不明の症例4について考えてみる。この症例は表1に示したように、特に成長を抑制する因子は見当らない。以前に Raben-HGH を使用し抗体が証明されていたが、KABI-HGH に変更後急速に抗体価が減少し、半年後には血中から全く消失し、以後現在まで抗体は認められていない。この例および症例9に対して、Wilhelmi-HGH と KABI-HGH と2通りのHGH製剤を用いて抗体価を測定したが、いずれも同様の結果を得た。この事から antigenicity と immunogenicity は異なる事が認められた。同様の事実は Chalkley<sup>20)</sup>も認めている。今後われわれはこの症例に対して、症例2で成功したように、HGHの投与量(現在は週6mg)を増加させて経過を観察する予定である。

次にHGH療法によつて生じた前葉機能の変化について考察する。下垂体性腺系に関しては、Laron and Sarel<sup>22)</sup>は、20例の下垂体機能低下症の男子の睾丸と陰囊の大きさについて調べた結果、HGHにより gonadotropin (GTH) 欠損の有無に拘らず、睾丸が大きくなる事から、HGHは外生殖器や生殖腺の分娩時の大きさやその後の発育に影響を及ぼすのだからと考え、Goodman<sup>14)</sup>は、HGH療法中に思春期年齢に達している3例のGH単独欠損例に思春期が発来した事から、外から投与したHGHが間接的にGTH自体の分泌を高

めるか、或いは性ホルモンの終末器官の反応性を増大させるかの、いずれかによつて性的発育をとげるのではないかと推察している。われわれはGH単独欠損症の3例の中、男子2例には陰毛の発来、声変り、陰囊、辜丸の著明な発育を来し、女子1例には乳房の良好な発達およびHGH中止後7カ月目に月経の発来を認め、かつGH単独欠損例はもちろんの事、他の特発性例でもLH-RHに対する血漿LH、FSHの反応が改善した。この事からHGH療法により下垂体の反応性が改善された可能性が考えられた。しかしLaron and Sarel<sup>22)</sup>はGTHの反応性については述べていないが、GTH欠損を含む前葉ホルモン欠損を伴つた下垂体性小人症について、未治療時の外性器のサイズを1~3年にわたつて測定した結果、年齢に比しては小さいが、僅かながら発達を認めたという事実より、治療開始後1年という時間的因子の関与も当然考慮されなければならない。更に対象とした11例の治療開始時の平均年齢が13.9歳とすでに思春期年齢に達している事から、自然による思春期発来の時期と一致した可能性も否定はできない。次に下垂体性小人症においてHGH療法中、甲状腺機能低下を来す事がRootら<sup>23)</sup>やGoodmanら<sup>14)</sup>によつて指摘されているが、われわれも11例中3例に同様の症例を認めた。その原因として、Porterら<sup>24)</sup>はHGH投与前、freeおよびtotal T<sub>4</sub>、PBI、TSHの反応がすべて正常でeuthyroidと考えられていた症例の中に、T<sub>4</sub> degradation rateがかなり低下し、HGHとT<sub>3</sub>の併用で明らかに伸びが増加した例を報告した。これにより治療前にはマスクされていた甲状腺機能低下が、HGH療法により顕性化される可能性がある事を示唆している。一方、HGH治療によるTRHに対する血漿TSHの反応は、われわれの例では、GH単独欠損症の2例が抑制傾向を示したが、甲状腺機能の変化は全く認められなかつた。これについてRootら<sup>23)</sup>は下垂体機能低下症の子供15例について、HGHの短期間投与前後でヨード摂取率を指標に甲状腺機能を調べた結果、8例がPBI、BEI (Butanol-extractable iodine)は各々

種々な変化を示したが、治療前の値より25%以上の低値を示し、HGHと同時に外からTSHを投与したら、ヨード摂取率が上昇した。また続発性甲状腺機能低下症の2例にHGHを外から投与した際に血漿TSHは各々前値の21.5%、43.8%に低下した事等から、HGHは内因性のTSHの合成或いはリリースを減少させるのではないかと推察した。そこでPorterら<sup>24)</sup>はTRHに対する血漿TSHの反応について調べた。それによると短期間のHGH投与では、全例血漿TSHの反応は抑えられたが、長期間の投与では4例中1例に反応の抑制がみられたのみで、反対に残る3例では血漿TSHは“escape”を起して亢進してくる事が認められた。がいずれも甲状腺機能には全く変化がなかつたと言う。以上われわれの成績およびPorterらの成績より、長期の外因性のHGHが直接TRHに対するthyrotrophの反応性を抑制する事が、hypothyroidismを顕性化する原因とは考えにくく、むしろRootらの言うように、HGHが甲状腺ホルモンの代謝を促進する事によつて、マスクされていたhypothyroidismが顕性化されたものと考えられた。

## VI. 結 語

特発性下垂体性小人症11例に対し、1年間にわたりHGH療法(KABI-HGH使用)を行なつた成績と、HGH療法の下垂体前葉機能に及ぼす影響を10例について検討した。

1) HGHの治療効果：11例中8例で平均伸び率は8.4cm/Y(6.7~12.3cm/Y)と良好な効果が得られたが、3例では伸び率が4.0cm/Y以下と殆ど無効であつた。治療に影響を及ぼす要因について検討した結果、次の5要因が考えられた。第1に抗HGH抗体の存在(特に高力価の)、第2にGH以外の下垂体前葉機能低下との合併(特に甲状腺機能低下との合併)、第3に骨年齢の促進(13歳以上)、第4にHGH投与量の相対的不足が考えられたが、第5に原因不明の1例もあつた。

2) 抗HGH抗体の出現：以前にRaben-HGHを使用し無効となつていた4例に高力価の抗体を認めたが、KABI-HGHでは抗体の出現で治療に

影響を及ぼす例はなかつた。出現頻度は **Raben-HGH** に比べて **KABI-HGH** は低い事が認められた。

3) **HGH**療法の下垂体前葉機能に及ぼす影響：下垂体性腺系に関しては、**HGH**療法により **LH-RH** に対する血漿 **LH**, **FSH**の反応が改善され、**GH**単独欠損症例で二次性徴が出現した。下垂体甲状腺系に関しては、甲状腺機能低下の顕性化と、**GH**単独欠損例で **TRH**に対する血漿 **TSH**の反応の抑制が認められた。

稿を終るにのぞみ、ご助言、ご指導いただきました 鎮目和夫教授に衷心より感謝しますと共に、この研究に対し、終始ご指導、ご鞭撻を下さいました 出村黎子講師およびご協力下さいました 諸先生方に深く感謝の意を表します。

(本論文の要約は 第47回日本内分泌学会総会 および 第22回日本内分泌学会東部部会総会にて発表した)

#### 文 献

- 1) **Raben, M.S.:** *J Clin Endocrinol* **18** 901 (1958)
- 2) **Seip, M. and O. Trygstad:** *Acta Paediat Scand* **55** 287 (1966)
- 3) **Prader, A.M. et al.:** *Helv Paediat Acta* **22** 423 (1967)
- 4) **Tanner, J.M. and R.H. Whitehouse:** *Brit Med J* **2** 69 (1967)
- 5) **Soyka, L.F. et al.:** *J Clin Endocrinol* **30** 1 (1970)
- 6) 鎮目和夫：総合臨床 **19** 1154 (1970)
- 7) 鎮目和夫：日本臨床 **29** 113 (1971)
- 8) 小田桐恵美・他：日本内分泌学会雑誌 **50** 335 (1974)
- 9) **Tanner, J.M.:** *Growth at Adolescence*, 2nd ed. Oxford (1962)
- 10) **Rosenbloom, A.L.:** *JAMA* **198** 364 (1966)
- 11) **Raben, M.S.:** Clinical effects of growth hormone, in Astwood & Cassidy: *Clinical Endocrinology II*, Grune & Stratton, New York London (1968) p. 69
- 12) **Kirkland, R.T. et al.:** *J Clin Endocrinol* **37** 204 (1973)
- 13) **Parker, M.L. et al.:** *J Clin Endocrinol* **24** 997 (1964)
- 14) **Goodman, H.G. et al.:** *New Engl J Med* **278** 57 (1968)
- 15) **Frasier, S.D. et al.:** *J Clin Endocrinol* **38** 14 (1974)
- 16) **Underwood, L.E. et al.:** *J Clin Endocrinol* **38** 288 (1974)
- 17) **Aceto, T., Jr. et al.:** *J Clin Endocrinol* **35** 483 (1972)
- 18) **Tanner, J.M. et al.:** *Archieve Dis Child* **46** 745 (1971)
- 19) **Van den Brande, J.L. et al.:** *J Pediatr* **82** 22 (1973)
- 20) **Chalkley, S.R. et al.:** *Archieve Dis Child* **46** 160 (1971)
- 21) **Illig, R.:** *J Clin Endocrinol* **31** 679 (1970)
- 22) **Laron, Z. and R. Sarcl:** *Acta Endocrinologica* **63** 625 (1970)
- 23) **Root, A.W. et al.:** *J Paediatr* **76** 422 (1970)
- 24) **Porter, B.A. et al.:** *Pediatrics* **51** 668 (1973)
- 25) **Hall, K. and P. Olin:** *Acta Endocrinol* **69** 417 (1972)
- 26) **Prader, A. et al.:** *Lancet* **2** 378 (1964)
- 27) **Roth, J. et al.:** *J Clin Invest* **43** 1056 (1964)
- 28) **Trygstad, O.:** *Acta Paediat Scand* **58** 407 (1969)
- 29) **Root, A.W.:** *Human Pituitary Growth Hormone*, Charles C Thomas, Springfield, III (1972) p. 136