小児における下垂体前葉機能の検討-1-正常小児の下垂体前葉ホルモン分泌能

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 増山, 毅 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8720

小児における下垂体前葉機能の検討

〔I〕正常小児の下垂体前葉ホルモン分泌能

金沢大学医学部小児科学教室（前主任：中島博徳教授）
（現主任：谷口　昂助教授）
増　山　　毅

（昭和53年5月2日受付）

近年視床下部における下垂体前葉ホルモン放出因子が同定，純化されその入手も容易となり，種々の疾患についての下垂体前葉機能の変化もしだいに明らかにされつつあるが，それら成績の判定に際しては正常小児における分泌動態の成績が不可欠である．しかし多数の正常小児についてその分泌能を下垂体前葉ホルモン全般にわたって検査した報告はほとんどない．そのためには数種の放出因子負荷による分泌刺激試験を頻回に行なう必要があるが，小児においてはこの事自体実施不可能である．従って著者はインスリン，thyrotropinreleasing hormone (TRH), luteinizing hormone releasing Hormone (LH-RH), を同時に負荷し（以下triple試験と略す）血中growth hormone (GH), thyrotropin (TSH), luteinizing hormone (LH), cortisol を測定することにより，正常小児における下垂体前葉機能のおおよその動態を全体的にとらえ，同時にその年令的推移に関しても検討した．

対象と方法

正常対象として体質性低身長や思春期性甲状腺腫，ステロイド剤未使用の喘息等50例を選んだ．さらに年令推移をみる必要から単独負荷による症例をTSHは30例，LHは20例加えた．検査法はインスリン0.1u/kg, TRH 10μg/kg, LH-RH 3μg/kg (TRH, LH-RHともに田辺製薬株式会社製)を生理食塩水で稀釈し同時に静注後0′, 30′, 60′, 90′, 120′に全血1ccずつ採血しGH, TSH, LH, cortisolを測定した．血清は測定日まで－20℃に凍結保存し，測定は全ホルモンともradioimunoassayを用いた．GHはダイナボットRI研究所製キット，TSH, LH, cortisolは第一ラジオアイソトープ研究所製キット「第一」を使用した．Triple試験は可能な限り午前中(午前10時)に行なった．朝食は早めにとらせ（午前7時）特に禁じたりしなかった．インスリンによる低血糖反応が強い場合には30分の採血後砂糖水を飲ますか，ブドウ糖を静注するかした．

検査成績

1）GHの分泌能

50例（1～18才）から得られた基礎値のm ± SDは2.8 ± 2.2ng/mlであり，負荷後60分で頂値に達し頂値のm ± SDは16.7 ± 5.6ng/mlであった．年令による基礎値，頂値の変動はみられなかった（図1）．ま

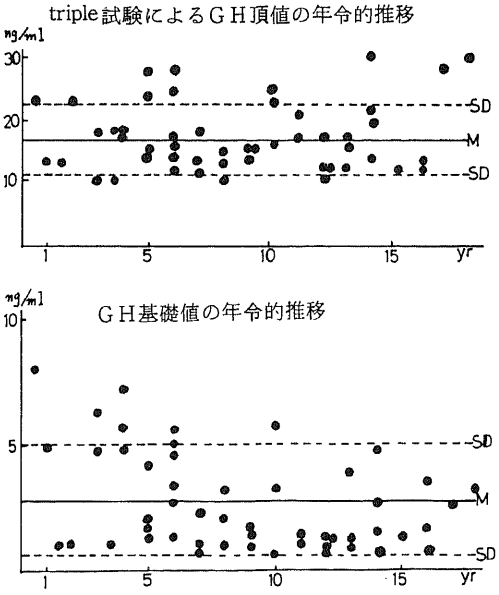

図　1

Studies on anterior pituitary Function in Children. (I) Anterior pituitary hormones reserve related to age in nomal children. **Tuyoshi Masuyama,** Department of pediatrics, (Predirector : Prof. H. Nakajima, Director : a. Prof. N. Taniguchi) School of Medicine, Kanazawa University.

た性差もなかった．

2）TSHの分泌能

80例（1～18才）から得られた基礎値のm±SDは4.6±2.3μU/mlであり，負荷後30分で頂値に達し頂値のm±SDは19.3±7.0μU/mlであった．基礎値，頂値とも年令的推移はみられなかった（図2）．また男女差もなかった．

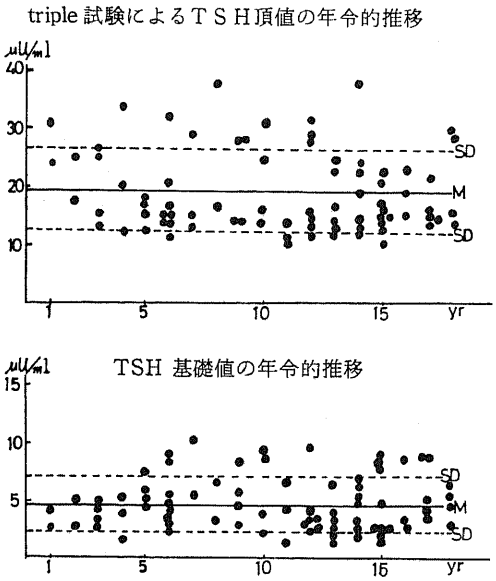

図　2

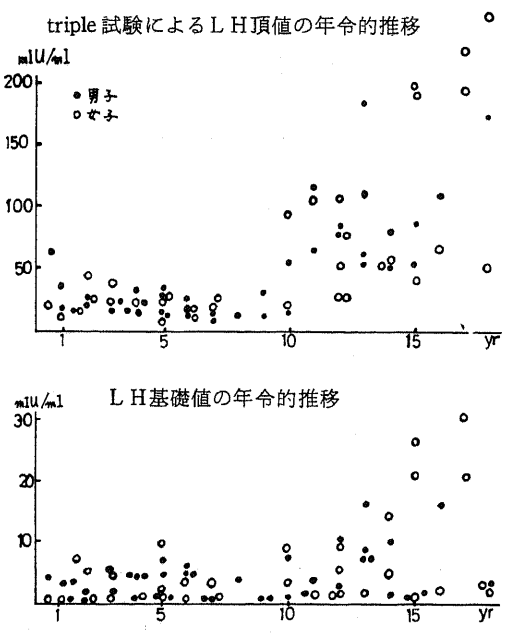

図　3

3）LHの分泌能（図3）

1～9才の基礎値及び頂値は年令をとおしてほぼ一定であり，性差なく40例で得られた基礎値のm±SDは4.3±2.8mIU/mlであった．負荷後30分で頂値に達し頂値のm±SDは18.8±7.4mIU/mlであった．10～18才の基礎値については女子が男子より高い値をとるが有意差なく，男女あわせて30例のm±SDは7.1±7.4mIU/mlであった．男女とも負荷後30分で頂値に達し，男子15例の頂値のm±SDは59.2±17.3mIU/ml，女子15例の頂値のm±SDは123.8±92.1mIU/mlであった．基礎値については1～9才と10～18才との間に有意差がみられた（$p < 0.05$）．頂値については1～9才と10～18才男子との間に（$P < 0.02$），10～18才の男女の間に（$P < 0.001$）有意差を認めた．

4）cortisol反応でみたadrenocorticotropic hormone分泌能

50例（1～18才）から得られた基礎値のm±SDは11.5±3.7μg/dlであった．SDの幅からみるとこの成績において日内変動の影響はさほどないと考えられる．負荷後60分で頂値に達し頂値のm±SDは27.5±8.3μg/dlであった．頂値と基礎値の差である⊿cortisolのm±SDは16.0±7.5μg/dlであった．年令による基礎値，頂値の変化はみられず（図4），性別による差もなかった．

以上の結果からGH, TSH, LH, cortisolの正常小児（1～18才）の反応値を一括して表1に示した．

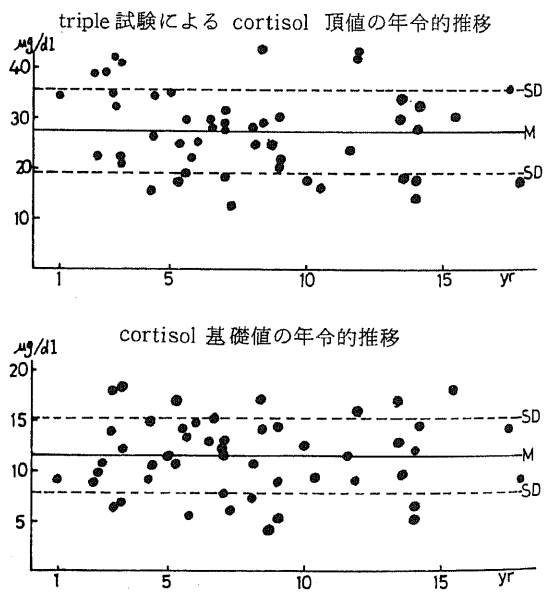

図　4

考　　按

内分泌機能検査に際しては内因性の日内変動によるホルモン動態の変化と，外因性刺激因子の負荷による分泌刺激試験，外因性抑制因子による分泌抑制試験が方法としてあるが，小児において日内変動をみる事は比較的困難であり，臨床検査法としては特定の疾患以外には有用ではない．また基礎値そのものも食事，運動，睡眠，ストレス，情緒等により変動し成人に比し一定した成績を得がたい．したがって短時間に，より確実な変動を把握するためには分泌刺激試験にたよらざるをえない．

インスリン，TRH，LH-RHの三種同時負荷試験はそれぞれの負荷試験の相互の間に干渉がなく，患児に少ない負担で一度に多くの情報を得ることが可能であるので，小児の下垂体前葉機能のスクリーニングに有用な方法と考えられている[1)2)]．正常人でインスリンがLH[3)]の，TRHがGH，cortisol[4)5)]の分泌刺激として作用するという少数例の報告はあるが，多くの報告ではそのような事実はみられていない[1)2)6)7)]．またたとえインスリンやTRHにそのような非特異的な作用があったとしても相乗的な作用であって分泌抑制作用ではないのでtriple試験の有用性は変らないと考えられる．そしてtriple試験で反応の悪い症例についてはさらに単独負荷，又は別の刺激試験を行ない診断を確定するのがよいと考えられる．

インスリン，LH-RHの投与量に関しては標準的な投与量を用いた[8)9)]．TRH投与量についてはdose-response関係があることが知られており[10)]，検査目的が最大分泌能を知ることであるので有効使用量の上限を採用した[10)11)]．

triple試験でもっとも問題になるのは副作用の問題であろう．TRHによる悪心，呕気，尿意等は一過性のものであまり問題にならないが[12)]，インスリンによる低血糖ショックは小児にtriple試験を行なうのをためらわせるに十分な問題である．それでこの低血糖ショックを防ぐため早朝空腹時に行なっていた試験を朝食を早めにとらせ（午前7時），午前10時頃から行なうことにした．それでも低血糖反応が強い場合には検査開始30分の採血後砂糖水を飲ますか，採血用留置翼状針からブドウ糖を静注するかしたが，インスリンの刺激効果が十分発現したあとであるので検査結果には本質的な影響はなかった．このような工夫で比較的年少者にもtriple試験を行なうことが出来たが検査中の観察はゆるがせにしてはならない．

1～18才のGH，TSH，cortisolの基礎値，頂値については年令差，性差はなくほぼ一定の値をとった．LHに関しては10才前後から基礎値，頂値とも上昇する傾向がみられ，とくに頂値に関しては女子が男子より高値であった．Franchimont[13)]ら，保科ら[14)]，原山[9)]も男女とも11才以上でLH分泌能の上昇をみたと著者と同様の所見を述べている．LH反応についてはさらに思春期の女性の性的成熟度や月経周期を考慮するべきであるが，実際上頻回な検査は出来ないのでそれらの生理的変動をも含めた正常域を求めた．又cortisolについてはかなりの日内変動があり，その頂値も基礎値の2～3倍程度なので頂値と共に⊿cortisolの正常値を定めた．

小児の正常値と成人の値とを比較してみるとGH[15)16)]，cortisol[17)]にはかわりはなかった．TSHは熊原ら[18)]の定めた成人の値に比して小児の値は幾分高いように思われる[19)20)]．文献上も成人男子のTSH予備能は年令と共に低下していくといわれているので[18)21)22)]，直接の比較は困難であるが乳児ほどTSH分泌能が高い可能性は存在する[23)]．LHについては成人女子の排卵前期[24)]や高令者の値[25)26)]が高値となることが知られているが，今回性周期に分けて正常値を求め

表1　triple試験による正常値

正常反応	No.	基礎値 m±SD	頂値 m±SD	頂値時間（分）
GH (ng/ml)	50	2.8±2.2	16.7±5.6	60
TSH (μU/ml)	80	4.6±2.3	19.3±7.0	30
LH (mIU/ml)				
1～9才	40	4.3±2.8	18.8±7.4	30
10～18才 男子	15	7.1±7.4	52.9±17.3	〃
10～18才 女子	15		123.8±92.1	〃
Cortisol (μg/dl)	50	11.5±3.7	27.5±8.3	60
		(⊿cortisol = 16.0±7.5)		

られなかったので比較が困難である．なお新生児，乳児期に関しては今回得られた小児値とは別に検討する必要があると思われる．

結 論

1）正常小児（1～18才）においてインスリン，TRH，LH-RH三種同時負荷試験を行ないGH（50例），TSH（80例），LH（70例），cortisol（50例）各反応の正常値を求めた．その成績はi) GHの基礎値は2.8±2.2ng/ml，頂値は16.7±5.6ng/ml，ii) TSHの基礎値は4.6±2.3μU/ml，頂値は19.3±7.0μU/ml，iii) LHの基礎値は4.3±2.8mIU/ml（1～9才），7.1±7.4mIU/ml（10～18才），頂値は18.8±7.4mIU/ml（1～9才），52.9±17.3mIU/ml（10～18才男子），123.8±92.1（10～18才女子），iv) cortisolの基礎値は11.5±3.7μg/dl，頂値は27.5±8.3μg/dl，増加値は16.0±7.5μg/dlであった．

2）正常小児におけるGH，TSH，cortisol分泌能には年令差，性差はみられなかった．LH分泌能は思春期前より有意な上昇がみられ，とくに女子は高値を示した．

文 献

1) **Mortimer, C. H., Besser, G. M., McNeilly, A. S., Tunbridge, W. M. G., Gomez-Pan, A. & Hall, R.** : Clin. Endocrinol., **2**, 317 (1973).

2) **Sato, T., Inoue, M., Masuyama, T., Suzuki, Y., Izumizawa, A., Taketani, T., Takada, I., Ishiguro, K. & Nakajima, H.** : J. Clin. Endocrinol. Metab., **39**, 593 (1974).

3) 出村 博・出村黎子・布川 喬・馬場英行・加藤克彦・三原章男・佐々木爾・三浦 清：ホルモンと臨床，**20**, 95 (1972).

4) **Fleischer, N., Burgus, R., Vale, W., Dunn, T. & Guillemin, R.** : J. Clin. Endocrinol. Metab., **31**, 109 (1970).

5) **Torjesen, P. A., Haug, E. & Sand, T.** : Acta Endocrinol., **73**, 455 (1973).

6) **Anderson, M. S., Bowers, C. Y., Kastin, A. J., Schalch, D. S., Schally, A. V., Snyder, P. J., Utiger, R. D., Wilber, J. F. & Wise, A. J.** : New Eng. J. Med., **285**, 1279 (1971).

7) **Kastin, A. J., Schally, A. V., Schalch, D. S., Korenman, S. G., Miller, M. C., Gual, C. & Perez-Pasten, E.** : Pediat. Res., **6**, 481 (1972).

8) **Landon, J., Wynn, V. & James, V. H. T.** : J. Endocr., **27**, 183 (1963).

9) 原山娜々子：日児誌，**79**, 345 (1975).

10) **Haigler, E. D., Pittman, J. A., Hershman, J. M. & Baugh, C. M.** : J. Clin. Endocrinol. Metab., **33**, 573 (1971).

11) 中島博徳・新美仁男・松本 生・保科 清：ホルモンと臨床，**21**, 513 (1973).

12) 大槻 真・森頴太郎・日下孝明・立岩 誠・佐古田雅弘・弘重尚久：ホルモンと臨床，**21**, 307 (1973).

13) **Franchimont, P., Becker, H., Ernould, C., Thys, C., Demoulin, A., Bourguignon, J. P., Legros, J. J. & Valcke, J. C.** : Clin. Endocrin., **3**, 27 (1974).

14) 保科 清・村田富恵・星 まり・村田光範：ホルモンと臨床，**25**, 1051 (1977).

15) **Parker, M. L., Hammond, J. M. & Daughaday, W. H.** : J. Clin. Endocrinol. Metab., **27**, 1129 (1967).

16) 加藤 譲：日内分泌誌，**48**, 343 (1972).

17) 阪本 登・坪井誠吉・徳宮俊信・宇多雅信・難波紀久子・松倉 茂・井村裕夫：ホルモンと臨床，**25**, 781 (1977).

18) 熊原雄一・宮井 潔・橋本琢磨・大西利夫：日本老年医学会雑誌，**12**, 363 (1975).

19) **Pimstone, B., Becker, D. & Hendricks, S.** : J. Clin. Endocrinol. Metab., **36**, 779 (1973).

20) **Milhaud, G., Rivaille, P., Moukhtar, M. S., Binet, E. & Job, J. C.** : J. Endocr., **51**, 483 (1971).

21) **Snyder, P. J. & Utiger, R. D.** : J. Clin. Endocrinol. Metab., **34**, 380 (1972).

22) 佐古田雅弘・福田恒夫・玉岡昌則・深津泰良・大槻 真・森頴太郎・日下孝明・立岩 誠・馬場茂明・故 弘重尚久：日内分泌誌，**49**, 1177 (1973).

23) **Sato, T., Suzuki, Y., Taketani, T., Ishiguro, K. & Nakajima, H.** : J. Clin. Endocrinol. Metab., **44**, 553 (1977).

24) **Aono, T., Minagawa, J., Kinugasa, T., Tanizawa, O. & Kurachi, K.** : Am. J. Obstet. Gynecol., **117**, 1046 (1973).

25) **Hashimoto, T., Miyai, K., Izumi, K. & Kumahara, Y.** : J. Clin. Endocrinol. Metab., **37**, 910 (1973).

26) 河村憲一・三宅 侃・衣笠隆之・倉知敬一・青野敏博・南川淳之祐・谷澤 修：日産婦誌，**26**, 1310 (1974).