成長ホルモン結合蛋白の著減していた 16歳男児の小人症例に関する検討

金沢大学医学部小児科

五十嵐 登, 佐藤 保

A Case of Dwarfism with Severely Reduced Activity of Growth Hormone-Binding Protein

Noboru IGARASHI and Tamotu SATO

Department of Pediatrics, Kanazawa University School
of Medicine, Kanazawa, Japan

We presented a 16-year-old boy with severe growth retardation and markedly decreased levels of growth hormone-binding protein (GHBP) in plasma, which was shown to correspond to the extracellular composition of hepatic GH receptor and suggested to reflect tissue concentration of the receptor.

His height was 92.5cm (-13.5 SD), the weight 9.6kg (-5.8 SD) and Tanner stage was I. His bone age was 3.5 years old at 16 years of age. Karyotype was 46,XY and thyroid function was normal. SM-C levels, determined by Nichols RIA using unextracted plasma, were within the low normal range, 0.67/0.68U/ml. In contrast, using a method of acid-ethanol extraction, IGF-I and IGF-II levels were definitely low, 29ng/ml (normal 88–240) and 165ng/ml (374–804) respectively. GH responses in various provocation tests, including insulin, arginine and GRF, were within normal. Basal GH levels were 20 ± 12 ng/ml and urinary GH excretion rates 217 ± 85 pg/mg.Cr, which were elevated compared to age-matched control. Molecular size of his circulating GH was similar to control subjects. The biological activities of GH, evaluated by radioreceptor assay and Nb2 cell bioassay, were proportional to the immunoactivities of GH. SM bioactivities, which were determined by the stimulatory effects on DNA synthesis of rabbit costal chondrocytes and human fibroblasts, were apparently reduced. Electrophoretic pattern of IGF-binding protein was similar to those of GH deficient cases. Daily administration of hGH (4U/day) for 5 days resulted in a poor response of SM-C production (before 0.68, after 0.77U/ml). GHBP activities were definitely low by gel-filtration, immunoprecipitation and charcoal methods, as seen in Laron dwarfism which is defined as a syndrome of congenital GH receptor defects.

These results indicate that the tissue content of GH receptor in this case was quantitatively reduced and as a result, he showed a resistance to endogenous and exogenous GH. It remains to be elucidated whether the GH receptor defect in our case is derived from a

genetic origin or an acquired condition.

Key words : Growth hormone-binding protein Growth hormone receptor
Laron type dwarfism

緒 言

成長ホルモン結合蛋白 (GHBP) は組織 GH 受容体の細胞外ドメインに由来し¹⁾, GH 受容体の動態を反映する末梢レベルでの指標となり得ることが示されている²⁾。これまで Laron 型小人症やピグミー族では GHBP が欠損もしくは低下していること³⁾⁴⁾, また年齢や栄養状態あるいは腎不全・肝障害などによっても影響されることが報告されている⁵⁾⁶⁾。今回我々は GHBP の著しく低下していた小人症例を経験したので, 特に GH-ソマトメジン (SM) 系を中心にその病態を検討した。

症 例

症 例: 16歳, 男児

主 訴: 低身長

家族歴: 血族結婚なし, 父親170cm, 母親150cm, 弟(12歳)/妹(11歳)は正常身長

現病歴: 微弱陣痛あり帝王切開により在胎38週にて出生。出生時体重3500g, 身長50.5cm。生後2日より重症黄疸があり, 交換輸血を施行された。乳児期以降発達遅延・てんかん発作があった。痙

Fig. 1 Growth curve and bone age of this case. Closed circles indicate his height value and open circles the bone ages.

性・強剛型の重症心身障害児として3歳時より施設入所となり現在に至っている。なお、経過中明らかな低血糖発作は認めていない。

現 症：身長92.5cm (−13.5SD)，体重9.6kg (−5.8SD)。均整のとれた顕著な低身長であった。図1に患児の成長曲線を示す。骨年齢は、16歳時に3歳6カ月と著しく遅延していた。顔面はやや面長で、鼻根部偏平であったが前額突出はなく、いわゆる Laron 型小人症の顔貌とは異なっていた（写真）。小奇形として高口蓋，耳介聳立，やや幅広の手指がみられた。皮膚は張りなくルーズな感じで，筋肉量も乏しく痩せが顕著であった。外性器は Tanner stage 1で，睪丸容量も 1 ml で二次性徴の発来はなかった。

Photo. Patient at 16 years of age

Table. 1 Laboratory data-1

Ca	9.4 mg/dl (8.4–10.2)	Insulin/TRH/LHRH test		GH provocation test	
P	3.3 mg/dl (3.0–4.5)		base peak		peak
AlP	207 IU/l (130–270)	TSH (μU/ml)	1.0 10.0	GRF	51 ng/ml
FBG*	71 mg/dl (70–105)	LH (mU/ml)	/ 18.0	Arginine	43 ng/ml
T.protein	6.5 g/dl (6.5–8.1)	Cortisol		Insulin	15 ng/ml
albumin	60.9 % (58.0–72.0)	(μg/dl)	16.0 25.7		
T ₃	100 ng/dl (70–190)			Basal GH level (n=3)	
T ₄	8.2 μg/dl (5–13)	SM-C (U/ml)@	14y 0.35	20±12 ng/ml (<5)	
TSH	2.0 μU/ml (<5.0)		16y 0.67		
Testosterone	<0.5 ng/ml (4–14)	IGF-I#	29 ng/ml (88–240)	Fasting urinary GH level (n=3)	
DHEA-S**	50 ng/ml (400–1500)	IGF-II#	165 ng/ml (374–804)	56.9±32.4 pg/ml (19.9±18.5)	
				217±85 pg/mg·Cr (8.1±5.8)	
U.OH-Pro.***	95 mg/g·Cr (92–154)				

Karyotype 46,XY

*:Fasting blood glucose, **:Dehydroepiandrosterone sulfate, ***:Urinary hydroxyproline

@:SM-C levels were measured by using unextracted plasma samples.

#:Values of IGF-I, -II were determined by acid-ethanol extraction method.

Numbers in parentheses indicate the normal range in each study.

Each data indicate the mean±SD.

一般検査所見(表1): 空腹時血糖及び尿中ハイドロキシプロリン排泄は正常下限。血清蛋白・アルブミン値は正常域であった。甲状腺機能及び insulin/TRH/LHRH 三者同時負荷に対する TSH/LH/contisol の反応は正常であった。血中 testosterone・dehydroepiandrosterone sulfate は低値であった。染色体は46,XY と正常。なお, 一般生化学上 BUN, Cr, transaminase は正常で, 検尿にても異常はみられなかった。直接法にて測定した SM-C は16歳時, 0.67U/ml と正常下限であったが, 抽出法にて測定した IGF-I は29ng/ml (正常88-240ng/ml), IGF-II は165ng/ml (正常374-804ng/ml) といずれも明らかに低値であった。各種負荷試験に対して GH の過大反応はみられなかったが, 空腹時の GH 基礎値及び早朝尿中 GH 排泄は亢進していた。

方 法

1) GH 分子構成の分析

GRF 負荷 ($1 \mu\text{g/kg iv}$) で頂値を示した検体の血清 $200 \mu\text{l}$ をゲル濾過し, 各分画の GH 含量を EIA 法 (ピコイア HGH[®], 住友製薬) にて測定して, monomer, dimer, oligomer (あるいは little, big, big-big GH) の比率を算定した。ゲル濾過は FPLC system (ファルマシア, スウェーデン) を用い, カラム Superose 12HR 10/30[®] (ファルマシア) カラム温度 4°C , 移動相 50mM PO_4 buffer pH7.0, 150mM NaCl , $0.02\% \text{NaN}_3$, 流速 0.5ml/分 の条件にて施行した。void volume より 0.5ml 毎の分画を採取した。

2) GH 生物活性

a) radioreceptor assay (RRA)

GRF 負荷時の GH 値を既報⁷⁾に従い成熟雌ラット肝膜分画を用いた RRA にて測定し, 同時に求めた RIA 値に対する比率として表記した。

b) Nb2 cell bioassay

Tanaka らの方法⁸⁾に従い GRF 負荷時の GH 値を GH 依存性の Nb2 細胞増殖反応により評価し, RIA 値に対する比率として表記した。すなわち 10% 馬血清加 RPMI1640 培地に Nb2 細胞を $2 \times 10^5/\text{ml}$ に浮遊させて 96 穴の平底 microplate (コーニング) に $150 \mu\text{l}$ ずつ分注し, hGH 標準液 (終濃度 $0.01 \sim 10\text{ng/ml}$) もしくは被検血清 $20 \mu\text{l}$ を添加して 3 日間培養した。終了時 MTT 色素 (3-(4, 5)-dimethylthiazol-2,5-diphenyltetrazolium bromide, シグマ 米国) を用いた colorimetric assay⁹⁾により生細胞数を算定した。

3) 内因性 SM-C の存在様式

血清 $200 \mu\text{l}$ を上述の如くゲル濾過して void volume より 1ml 毎の分画を採取し, 各分画を酸エタノール抽出した後 SM-C を市販のキット (Nichols Institute Diagnostics 米国) を用いて測定した。

4) SM の生物活性

既報¹⁰⁾に従い幼若家兔成長軟骨培養細胞系に被検血清を添加し, ^3H -thymidine 摂取率の促進効果を求めた。結果は成長プール血清の摂取率を 1.0 として表記した。

5) 赤血球上の IGF-1 受容体

Hizuka らの方法¹¹⁾に従い測定した。

6) GHBP

a) ゲル濾過法

既報¹²⁾に従い測定した。

b) 免疫沈降法

福田らの方法¹³⁾に従い抗 GH 受容体抗体 (MAb263, Aген Biomedical limited, オーストラリア) を用いた免疫沈降法にて測定した。結果は成人プール血清を100%として表記した。

c) チャコール法

Amit らの方法¹⁴⁾に従い測定し、結果は成人プール血清を100%として表記した。

7) IGF 結合蛋白 (IGFBP)

a) SDS-PAGE 法

Wilkins らの方法¹⁵⁾に従い [¹²⁵I] IGF-1 を IGFBP に化学的架橋して7-15%のグラジェントスラブゲルにて電気泳動し、ゲル乾燥後オートラジオグラフィー像を得た。

b) チャコール法

Powell らの方法¹⁶⁾に従い測定し、結果は成人プール血清を100%として表記した。

以上の結果はいずれも5-10例の年齢相当対象と比較検討した。

結 果

1) GH 分子構成の解析 (表2)

ゲル濾過法による検討では monomer, dimer, oligomer の比率ともコントロールと同等であった。

2) GH 生物活性 (表2)

a) RRA

GRF 負荷検体における RRA/RIA 比はコントロールと同等であった。

b) Nb2 bioassay

GRF 負荷検体における Nb2 bioassay/RIA 比はコントロールと同等であった。

Table. 2 Laboratory data-2

GH molecule profile (%)				GH binding protein	
	monomer	dimer	oligomer	i) gel filtration method	
patient	65.0	19.9	15.1	patient (n=3)	0.7±0.3 %
control	61.2	29.8	9.0	control (n=31)	6.4±2.4 %
GH bioactivity				ii) immunoprecipitation method	
i) radioreceptor assay (RRA)				patient	2.6 %
RRA/RIA ratio				control (n=22)	93.0±5.0 %
patient (n=6)	0.64±0.35			iii) charcoal method	
control (n=6)	0.64±0.16			patient	24 %
ii) Nb2 bioassay				control (n=9)	115±23 %
	Nb2/RIA ratio			somatomedin bioactivity*	
patient (n=7)	1.44±0.51			patient	0.23
control (n=9)	1.37±0.61			control (n=9)	1.31±0.68

*: somatomedin bioactivity was expressed as stimulatory effects of serum on DNA synthesis of rabbit costal chondrocytes.

Each data represent the mean±SD.

3) 内因性 SM-C の存在様式 (図2)

患児ではいずれの分画もコントロールに比較して著しく低値であった。

4) SM の生物活性 (表2)

患児ではコントロールに比較して明らかに低下していた。

5) 赤血球上の IGF-1 受容体の検討 (図3)

患児赤血球上の [125 I] IGF-1 結合の解離曲線はコントロールと同等であった。

6) GH 結合蛋白 (表2)

ゲル濾過法/免疫沈降法/チャコール法のいずれにおいても患児の GH 結合蛋白は著しく低下していた。

Fig. 2 Gel filtration pattern of endogenous SM-C. Serum samples were eluted on gel-chromatography column using FPLC system, and SM-C contents in each fraction were determined by acid-ethanol extraction method. Upper panel shows the pattern of control and lower panel that of patient. Shaded bar indicate SM-C values. Vo: void volume, Vt: total volume.

Fig. 3 Competitive inhibition of 125 I-IGF-I binding to erythrocytes by IGF-1. Shaded area shows mean $\pm$ SD of percent ligand binding to red cells from control subjects.

7) IGF 結合蛋白 (図4)

SDS-PAGE による解析では患児のパターンは図4-a に示すように30kd 付近の2本のバンドが欠如し相対的に40~50kd のバンドが増強しており、健常成人あるいは年齢相当対象とは明らかに異なっていた。このパターンは図4-b に示すように GH 欠損患者の GH 補充前に類似していた。しかし GH 欠損患者とは異なり患児では GH 投与 (計20U 投与) 後においても30kd 付近の2本のバンドは出現しなかった。

Fig. 4a Electrophoretic analysis and autoradiography of affinity labeled IGF-binding protein complexes in the whole plasma of control adult with (+) or without (-) excess unlabeled IGF-1, patient and age-matched control.

Fig. 4b Electrophoretic analysis and autoradiography of affinity labeled IGF-binding protein complexes in the whole plasma of our patient and a GH-deficient case before and after hGH treatment.

8) somatomedine generation test (表3)

hGH 4U の5日間連続筋注による SM 産生試験では, SM-C (直接法) は0.68から0.77U/ml とほとんど増加がみられなかった。チャコール法による IGF 結合蛋白は前値37.8%と低下しており, GH 投与後も増加はみられたが正常域にはいたらなかった。またオステオカルシン, Procollagen type III peptide も負荷前より低値で GH への反応も乏しかった。

Table. 3 Somatomedine generation test
(hGH 4U/day × 5 days im.)

		before	after	control*
SM-C	(U/ml)	0.68	0.77	0.71-2.64
IGF-BP	(%)	37.8	65.7	92-112
Osteocalcin	(ng/ml)	1.7	1.2	2.5-8.5
P-III-P**	(U/ml)	0.30	0.34	0.3-0.8
NEFA	(μ M)	228.0	112.0	60-890
FBG***	(mg/dl)	69	43	72-115
BUN	(mg/dl)	16.0	8.0	9-23
P	(mg/dl)	3.8	3.3	2.4-4.4

*:Control data represent the before values.

** :procollagen type II peptide

***:fasting blood glucose

考 案

今回の症例では GH の生理的あるいは薬物負荷に対する分泌反応が保たれているにもかかわらず骨年齢の遅延, IGF-I の低値を伴う顕著な低身長を呈していた。患児循環血中の GH 分子の構成は正常であり, また RRA や Nb2 bioassay にて評価した GH の生物活性もコントロールと同等であった。従って患者の GH が Valenta¹⁷⁾により報告されたような生物学的に不活性な GH である可能性は否定的と考えられる。むしろ空腹時 GH 値や尿中 GH 排泄などの生理的分泌が亢進していることにより内因性の GH に対して抵抗性である病態が想定された。その根拠として患児の臨床症状に加え, 第一に血中 SM-C は大部分が特異的結合蛋白と結合した状態で存在することが知られており¹⁵⁾, ゲル法にて解析した内因性 SM-C の存在様式はいずれの分画も著しく低値であったこと, 第二に IGFBP の SDS-PAGE によるパターンは GH 欠損患児と類似していたこと, 第三にオステオカルシンや Procollagen type III peptide は GH 欠損患児では低値で GH 治療により増加することが報告されており¹⁸⁾¹⁹⁾, 患児ではいずれも低下していたことがあげられる。もちろんいずれの所見も GH 欠損に特異的ではないが間接的に内因性 GH への抵抗性を支持する所見である。

次いで外因性 GH への反応性を検討した。まず somatomedine generation test では SM-C の増加はほとんどみられず Laron 型小人症で報告されている所見²⁰⁾と同様であった。また前述のオステオカルシン, procollagen type III peptide の反応も乏しかった。第二に IGFBP の SDS-PAGE 像は GH 投与後においても変化なく, GH 欠損患児でみられたような30kd 付近の2本のバンド出現によるパターンの正常化¹⁵⁾がなかった。以上の所見はいずれも患児が内因性のみならず外因性の GH に対しても抵抗性であることを示唆している。

GHBP は組織 GH 受容体の細胞外ドメインに由来し¹⁾, GH 受容体の動態を反映する末梢レベルでの指標となり得ることが示されている²⁾. GH 受容体の欠損する Laron 型小人症では血中 GHBP が極めて低値をとること³⁾, またその保因者では正常人との中間値をとるといわれている²¹⁾. 今回の症例の GHBP はゲル濾過法, 抗 GH 受容体抗体を用いた免疫沈降法, チャコール法いずれにおいても著しく低値であった。従って組織 GH 受容体は量的に減少し, 結果として GH 抵抗性となっていると考えられた。ただ GH 受容体の減少が先天的なものなのか, あるいは二次的現象なのかは Laron 型小人症で検討されているように遺伝子レベルでの解析を待たねばならないであろう³⁾. これまで GHBP は年齢, 栄養状態, 性ホルモン, 腎臓・肝臓機能等によっても二次的に変動し得ることが示されている⁵⁾⁶⁾. 患児では痩せが顕著であったことにより特に栄養状態の関与が考えられる。一般に重症心身障害児では健常児に比較して痩せており, 栄養状態も不良であることは臨床によく経験される。ただ本症例では栄養摂取量は約1200kcal/day で児の体重と重症心身障害児であることを考慮すると妥当なカロリーであろうし, また摂取カロリーを消耗するような基礎疾患もなく, 血清アルブミン値も正常域であった。また患児は二次性徴の発現が全くみられていないが, かかる性腺機能低下と GHBP 低下との相互関係についても今後の課題である。以上のごとく後天的/二次的因子の関与が完全には除去できない現時点においては, 本症例を Laron 型小人症と診断するよりも GHBP の著しく低下していた症例ということとどめたほうが無難であろう。

今回の症例では直接法による SM-C は0.67U/ml と正常下限であった。この所見は患児に想定される GH 抵抗性とはやや矛盾する所見である。本症例では興味深いことに抽出法による SM-C あるいは IGF-I は明らかに低値であり直接法との間に解離がみられた。Pintor ら²²⁾²³⁾ や田尻ら²⁴⁾ の報告した Laron 型小人症も SM-C/IGF-I は直接法で正常域, 抽出法では感度以下と両者は解離し我々の症例と類似していた。この点に関して Laron らは Nichols 社のキットで SM-C を直接法で測定した場合典型的 Laron 型小人症でも正常値をとることがあること, 同じ検体を酸エタノール抽出して他社の RIA で測定すると明らかに低値を示したと報告している²⁵⁾. 現時点ではこのような測定法による解離の機序は不明である。あるいはこれまでも指摘されているように IGFBP の量的, 質的異常ひいては IGF-I の血中存在様式の違いがある種の RIA 系に対して干渉するのかもしれない²³⁾²⁴⁾. 実際今回の症例ではチャコール法により定量した IGFBP は明らかに低下し, また SDS-PAGE にて IGFBP の異常パターンが観察されたことは興味深い。この点に関しては今後の課題としたい。

結 語

- 1) GHBP の著しく低下していた16歳, 男児の小人症例を報告した。
- 2) 本症例では GH 受容体が量的に減少し, 結果として内因性及び外因性 GH に対して抵抗性となっている病態が想定された。
- 3) GH 受容体の量的減少が一次的すなわち先天的異常か, あるいは二次的現象かは今後の課題である。
- 4) 本症例の SM-C 値は直接法で正常下限, 抽出法で明らかに低下と測定法により若干の解離がみられた点につき文献例を含め考案した。

本論文の要旨は第94回日本小児科学会学術集会（平成3年4月, 京都）において発表した。

謝辞

本症例の検討にあたり幼若家兔成長軟骨培養細胞を用いた SM 生物活性を測定していただきました大阪市立大学小児科 藤田敬之助先生, 免疫沈降法による GHBP 及び抽出法による IGF- I , IGF- II を測定していただきました東京女子医科大学内科 肥塚直美先生, Nb2細胞を供与いただきました国立小児医療センター内分泌研究室 田中敏章先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Leung D.W., Spencer S.A., Cachianes G., Hammonds R.G., Collins C., Henzel W.J., Barnard R., Waters M.J. and Wood W.I.: Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature*, 330: 537-543, 1987.
- 2) Bick T., Amit T., Barkey R.J., Hertz P., Youdim M.B. and Hochberg Z.: The interrelationship of growth hormone (GH), liver membrane GH receptor, serum GH-binding protein activity, and insulin-like growth factor I in the male rat. *Endocrinol.*, 126: 1914-1920, 1990.
- 3) Amselem S., Duquesnoy P., Attee O., Novelli G., Bousnina S., Postel-Vinay M.C. and Goossens M.: Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene. *N. Engl. J. Med.*, 321: 989-995, 1989.
- 4) Baumann G., Shaw M.A. and Merimee T.J.: Low levels of high-affinity growth hormone-binding protein in african pygmies. *N. Engl. J. Med.*, 320: 1705-1709, 1989.
- 5) Baumann G., Shaw M.A. and Amburn K.: Regulation of plasma growth hormone-binding protein in health and disease. *Metabolism*, 38: 683-689, 1989.
- 6) Igarashi N., Nishikawa T. and Sato T.: Physiological and pathological changes in plasma growth hormone-binding protein in children. *J. Pediatr. Endocrinol.*, in press.
- 7) Igarashi N., Minami S., Kajiware S. and Sato T.: Correlative study of radioreceptor assay and radioimmunoassay of serum growth hormone (GH): screening for bioinactive GH in short statures. *Acta Pediatr. Jpn.*, 29: 269-276, 1987.
- 8) Tanaka T., Shiu R.P.C., Gout P.W., Beer C.T., Noble R.L. and Friesen H.G.: A new sensitive and specific bioassay for lactogenic hormones: Measurement of prolactin and growth hormone in human serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 1058-1063, 1980.
- 9) Ueno Y., Takano N., Kanegane H., Yokoi T., Yachie A., Miyawaki T. and Taniguchi N.: The acute phase nature of interleukin 6: studies in Kawasaki disease and other febrile illnesses. *Clin. exp. Immunol.*, 76: 337-342, 1989.
- 10) Fujita K., Minamino S., Aono S., Aono M., Inada H., Itagane Y. and Isshiki G.: Somatomedin bioactivity and insulin-like growth factor-1 concentration in childhood insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Pediatr. Jpn.*, 30 (Suppl): 219-222, 1988.
- 11) Hizuka N., Takano K., Tanaka I., Honda N., Tsushima T. and Shizume K.: Characterization of insulin-like growth factor I receptor on human erythrocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61: 1066-1070, 1985.

- 12) 五十嵐登, 西川 健, 佐藤 保: 血中成長ホルモン結合蛋白に関する検討. 日児誌, 94: 678, 1990.
- 13) 福田いずみ, 肥塚直美, 高野加寿恵, 浅川久美子, 大田貴子, 鎮目和夫, 出村 博: 日内分泌会誌, 66: 896, 1990.
- 14) Amit T., Barkey R.J., Youdim M.B.H. and Hochberg Z.: A new sensitive and convenient assay of growth hormone-binding protein activity in human serum. J. Clin. Endocrinol. Metab., 71: 474-479, 1990.
- 15) Wilkins J.R. and D'Ercole A.J.: Affinity-labeled plasma somatomedin-C/insulin-like growth factor I binding protein. J. Clin. Invest., 75: 1350-1358, 1985.
- 16) Powell D.R., Rosenfeld R.G., Sperry J.B., Baker B.K. and Hintz R.L.: Serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-2 and unsaturated somatomedin carrier proteins in children with chronic renal failure. Am. J. Kidney Dis., 10: 287-292, 1987.
- 17) Valenta L.J., Sigel M.B., Lesniak M.A., Elias A.N., Lewis U.J., Friesen H.G. and Kershner A.K.: Pituitary dwarfism in a patient with circulating abnormal growth hormone polymers. N. Engl. J. Med., 312: 214-217, 1985.
- 18) Johansen J.S., Jensen S.B., Riis B.J., Rasmussen L., Zachmann M. and Christiansen C.: Serum bone Gla protein: A potential marker of growth hormone (GH) deficiency and the response to GH therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 71: 122-126, 1990.
- 19) Tapanainen P., Risteli L., Knip M., Kaar M.L. and Risteli J.: Serum aminoterminal propeptide of type III procollagen: A potential predictor of the response to growth hormone therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 67: 1244-1249, 1988.
- 20) 高野加寿恵: レセプター異常による発育障害 小児科 MOOK 6, 金原出版, 東京, 1979, p.180-189.
- 21) Laron Z., Klinger B., Erster B. and Sibergeld A.: Serum GH binding protein activities identifies the heterozygous carriers for Laron type dwarfism. Acta Endocrinol., 121: 603-608, 1989.
- 22) Pintor C., Loche S., Cella S.G., Muller E.E. and Baumann G.: A child with phenotypic Laron dwarfism and normal somatomedin levels. N. Engl. J. Med., 320: 376-379, 1989.
- 23) Pintor C., Loche S., Cella S.G., Muller E.E. and Baumann G.: Correction and withdrawal of conclusion-A child with phenotypic Laron dwarfism and normal somatomedin levels. N. Engl. J. Med., 323: 1485, 1990.
- 24) 田尻 仁, 野瀬 幸, 清水一男, 三木和典, 浜本貴子, 古座岩宏輔, 尾崎由和, 岡田伸太郎: 本邦で初めて確定診断されたラロン型小人症例の8歳女児例. 日児誌, 95: 755-759, 1991.
- 25) Silbergeld A., Jaber L., Lilos P. and Laron Z.: A comparison of IGF-1 levels measured by two commercially available radioimmunoassays. Acta Endocrinol., 119: 333-338, 1988.

(受付日: '91. 5. 8)

(採択日: '91. 7. 18)