

## (7) 内分泌・代謝科

内分泌・代謝科医長 田中敏章

内分泌・代謝科は、小児における大きな特性である成長と、性の分化・性発育を中心とした疾患の診療にあたり、かつ臨床研究をおこなっている。また、研究所の小児思春期発育研究部の緒方勤先生、勝又規行先生、佐藤直子先生と共同して研究を進めている。また、他施設との共同研究で成長障害・性分化異常症などの内分泌疾患に関する臨床研究・基礎研究を行っている。

スタッフは、内分泌代謝科医長田中敏章、医員佐藤真理、内分泌代謝科レジデント 内木康博、同有瀧健太郎（平成14年6月～平成15年3月）で、思春期診療科医長の堀川玲子、医員の池間尚子も内分泌外来を担当している。

成長障害の患者さんが一番多く、多くの低身長小児はホルモ的に異常が無く、外来で経過観察する例が多いが、成長ホルモン治療は成長ホルモン分泌不全性低身長症約200名、ターナー症候群約20名、軟骨無形成症数名、Prader-Willi症候群数名に行っている。平成14年3月より内分泌代謝科で新しく成長ホルモン治療を始めた患者さんは、約15名である。また、思春期早発症、低身長思春期発来（相対的思春期早発症）に対する性腺抑制療法も約200名に行っており、蛋白同化ホルモン併用による治療法は、当センター独自のもので効果をあげている。

その他甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症（バセドウ病）、先天性副腎皮質過形成症、副腎腫瘍、糖原病などの先天代謝異常症、低血糖症、性腺機能低下症などの疾患の治療にあっている。肥満・糖尿病は、思春期診療科と共同で診療を行っている。

成育医療として、成人に達したターナー症候群を主とした性腺機能低下症を、婦人科（高松先生、藤井先生）と協力して診療に当たる成人女性内分泌外来（内分泌科、婦人科）を第2、第4月曜の午後に関き、佐藤真理、堀川玲子が主に診療にあたり、晩期障害の慢性甲状腺炎・耐糖能異常/糖尿病・難聴・骨粗鬆症などの予防・早期発見につとめている。

以下に今年度の主な臨床研究の成果について、概説する。成長ホルモン治療に関しては田中敏章が、Growth Hormone Research SocietyのWorkshopのbackground paperとして「成長ホルモン分泌不全性低身長症における成長ホルモン治療」の総説を発表した（Tanaka T, et al.: Growth Hormone & IGF Research 2002; 12: 323-341）。

わが国において、中枢性思春期早発症に対してlong-actingのLHRHアナログが治療適応になってからすでに10年以上たち、すぐれた治療成績が報告されている。しかしすでに治療を終了している症例も多いが、その後の妊孕性を検討した論文はない。今回我々は、LHRHアナログ治療を終了した中枢性思春期早発症女児の性腺機能、特に排卵の有無を、連日採取の早朝尿中ホルモンを測定して評価した。15名の中枢性思春期早発症女児のLHRHアナログ終了後の性腺機能を検討したが、月経開始後0.5～5.3年の尿中ホルモンの検討で、10名に排卵が認められた。特発性で排卵が認められなかった2名は、年齢がまだ若く、特発性のほとんどの症例は、年齢が進めば排卵が認められるようになると考えられた。松果体嚢腫を器質性としていいかは問題があるが、器質性は症例をもっと増やして検討する必要があると考えられた。連日早朝尿中ゴナドトロピン、エストロゲン、プレグナジオールの測定は性腺の成熟段階を評価でき、性腺抑制療法終了後の排卵性月経の確認に有用であった（田中敏章、他：ホルモンと臨床 2002; 50: 1139-1144）。

二次性徴の評価は、成長や思春期成熟異常症の診断に有用であるが、最近の我が国における二次性徴の標準値はない。今回、東京の私立小学校において乳房成熟を検討した。対象は、1989年から99年に小学校を卒業した女児864名で、4月の検診の時に1名の養護教諭が乳房のTanner段階をチェックした。Tanner 2の累積%が50%を超えた年齢は9歳5ヶ月だった。Tanner 2の3<sup>rd</sup>-センチル、50<sup>th</sup>-センチル、97<sup>th</sup>-センチルの年齢はそれぞれ7歳2ヶ月、9歳9ヶ月、11歳9ヶ月だった。東京の女子校児童における乳房発育は、今までいわれていたよりやや早い傾向が見られた。このデータを

もとに、厚生省間脳下垂体障害調査研究班の「中枢性思春期早発症の診断の手引き」を改訂した。

成長障害の臨床において、骨年齢の評価は診断、治療効果の判定、最終身長予測に重要である。いままで多くの骨年齢の読影法が報告されているが、どの方法も読影する医師の主観が影響することは排除できなかった。他施設との共同研究により、コンピュータにより客観的に定量可能なCASMAS (Computer-aided Skeletal Maturity Assessment System) を開発し、そのシステムによるアトラスを作成・出版し、その方法を従来使われていた日本人標準 TW2 法と比較検討してその有用性を評価した (コンピュータ骨成熟評価システム, 金原出版, 2002。田中紀子, 他: 日本小児科学会雑誌 2002; 106:734-738)。

成長障害の臨床において最終身長予測は、治療を行うかどうかの判断や、治療効果の検討に重要である。低身長小児に対する最終身長予測法は多数報告されているが、低身長小児のデータを元に作成された予測法は、佐藤真理、田中敏章らが開発した「Growth Potential 法」だけである。この方法を国立成育医療センター (国立小児病院) で経過観察し最終身長に達したホルモンに異常のない低身長児 23 名にたいして retrospective に検討し、他の方法より有用であることを報告した (田中敏章, 他: 日本小児科学会雑誌 2002; 106:1630-1635)。

小児の低血糖症は、種々の原因で発症し、特に乳幼児期の症状は非特異的なことが多いため、診断が困難なことが多い。中でも高インスリン血症性低血糖症は、早期に適切な治療が行われないと永続的な脳障害を残す重篤な疾患である。高インスリン血症性低血糖症に対する治療薬は教科書的にも第 1 選択薬はジアゾキサイドであり、欧米だけでなくわが国においても、既に多くの有効例の報告例があるが、わが国においてはいまだに承認されていない。ジアゾキサイドは高インスリン血症性低血糖症に対して長期的に用いられる唯一の薬であるため、製薬会社の好意により、わが国においては、代表者 (一色 玄, 平成 13 年より田中敏章) が無償で個人輸入し、主治医より申請のあった患者に配布するという形での治療が行われてきている。今回厚生労働省の正式承認をうけるため、本邦での diazoxide の治療を受けている患者のデータを主治医を通じて収集し、解析した。58 施設 71 例 (男 44 例、女 27 例) において血糖上昇に対する主治医の有効性の評価は、87% が有効であった。36 例に有害事象が認められたが、うち 28 例が多毛で、治療を中止しなければならないような重篤なものはなかった。合併症・後遺症は、23 例 (32%) にてんかんが認められ、また早期発症例に、低血糖に関すると思われる脳室周囲白質軟化症などの頭蓋内器質的障害が高率に認められた。知能予後は約半数に知能障害が認められ、早期発症の重症例、発症から治療開始までに時間がかかった例に重度の知能障害が認められた。ジアゾキサイドは、小児の重篤な疾患である高インスリン血症性低血糖症に対して第一選択薬と考えられ、安全性も高いため、わが国における早期の承認が強く望まれる (田中敏章, 他: 日本小児科学会雑誌 2003; 107: 29-34)。

研究所との共同研究では、勝又先生がわが国で初めて Algrove 症候群 (副腎不全、アカラジア、無涙症) の原因遺伝子である AAAS 遺伝子の解析を行った (Katsumata N, et al.: Endocr J 2002; 49: 49-53)。また世界で第 1 例目の、コレステロール側鎖切断酵素の遺伝子異常 (compound heterozygous mutation) による副腎皮質リポイド過形成症を発表した。

今後も研究所との共同研究を発展させ、種々の内分泌疾患の病態の解明を行うと共に、臨床において成長障害にたいする治療法を確立していきたい。