

4-1-5-7 内分泌代謝科

内分泌代謝科医長 田中敏章

1. 概要

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(平成 15 年 5 月まで)、内木康博(平成 15 年 6 月より)、内分泌代謝科レジデント 内木康博(平成 15 年 5 月まで)、同 伊藤美智子(平成 15 年 4 月より)、同 吉村和子(平成 15 年 4 月より)、客員研究員佐藤真理(平成 15 年 6 月より)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・入院を担当している。

2. 診療活動

内分泌代謝科外来は主に 3 人の常勤医で診療を行っているが、患者数は年延べ約 8,000 人で第 1 専門診療部ではアレルギー科に次いで患者数が多い。低身長は、定義上 100 人に 2~3 人は必ずみられる病態であるが、そのうち成長ホルモンや甲状腺ホルモンで治療できる患者さんは、せいぜい低身長の 5%以下である。診療で重要なことは、治療可能な患者さんをしっかり診断して治療することで、今年度も成長ホルモン治療を新しく始めた患者さんは約 15 名である。現在内分泌代謝科では、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 症候群数名に成長ホルモン治療を行っている。

そのほか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。しかし、現在胎内発育不全性低身長症(いわゆる未熟児で、在胎週数に比して身長・体重が小さいもの)に対して新しい成長ホルモンの治験が行われており、内分泌代謝科でも数名の患者さんに投与を始めて良い成績を上げている。また、成人になっても成長ホルモンが種々の代謝に重要な役割をしていることが明らかになり、欧米では成人成長ホルモン分泌不全症に対して成長ホルモン治療が認められているが、我が国でも治験が行われており、内分泌代謝科でも数名の患者さんに投与を行っている。当センターは我が国の小児における中心的病院として治験を押し進めており、内分泌代謝科においても成長ホルモンなどの新しい治験に積極的に参加している。

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 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。

3. 研究活動

以下に、今年度の主な臨床研究の成果について概説する。田中が成育医療委託研究事業の分担研究者として国立病院・診療所の成育ネットワークを中心に行っていた共同研究「低身長小児の乳幼児期の発育と成長ホルモン分泌不全診断のための成長学的な診療指針」が日本小児科学会雑誌に発表され、6歳頃に効率よくGHDをスクリーニングする成長学的な基準として、非IUGR児に於ては

3歳から6歳までの身長SDSの低下が0.4SD以上の低身長小児にGH分泌刺激試験を行うとGHDの約80%は効率よく診断できることを提唱した。(田中敏章, 他: 日本小児科学会雑誌 2003;107:1081-1085)。

ターナー症候群における耐糖能に関し、4歳から30歳の104名のターナー症候群患者に行った経口ブドウ糖負荷試験を解析し、年齢依存性に耐糖能異常の割合が多くなることを明らかにした。その要因として10歳未満では肥満によるインスリン抵抗性が主な要因と考えられたが、10歳代では正常群でも見られる年齢的なインスリン抵抗性の増大と軽度のインスリン初期分泌の低下、また20歳以上でもインスリン抵抗性の増大と軽度のインスリン初期分泌の低下がその要因と考えられた。(田中敏章, 堀川玲子, 他: 糖尿病 2003;46:846-856)。また、35例のターナー症候群において成長ホルモン治療前と治療中の経口ブドウ糖負荷試験を解析し、成長ホルモン治療の有無および治療の長さによる耐糖能を検討した。35名のうち2名(5.7%)が治療前より境界型(IGT)を呈したが、残りの33名の内、GH治療4年以内に行ったOGTTでIGTを示した者は10名(30.3%)にのぼった。GH治療はインスリン抵抗性を増加させることにより、耐糖能に影響を与えたと考えられた。外国の報告より割合が多いのは、人種差によるものかもしれないが、Turner症候群においては、成長ホルモン分泌不全性低身長症の倍のGH治療量が認められており、また近年では早期治療により治療が長期化しており、耐糖能異常の出現および糖尿病の発症について注意深い長期の経過観察が必要であると思われる(田中敏章, 堀川玲子, 他: 糖尿病 2003;46:857-862)。実際に我々は、糖尿病を発症したターナー症候群を7例経験している(Aritaki K, Naiki Y, Satoh M, Ikema S, Horikawa R, Tanaka T: Seven cases of diabetes mellitus in Turner syndrome. Clin Pediatr Endocrinol 2003;12(Suppl 20):55-59)。

現在の思春期早発症の初経年齢の基準値が厳しいので、初経年齢の標準化を行なって、基準値を再検討した。東京の私立の女子校生の1977年4月から1987年3月までに生まれた女子で、初経発来年月日のわかっている226名を対象とした。初経年齢の平均は 12.24 ± 0.92 歳、身長の平均は 151.4 ± 5.9 cm、体重の平均は 41.0 ± 5.2 kgであった。このデータから初経開始年齢の平均は12歳3ヶ月で、標準値(平均 ± 2 SD)は、10歳5ヶ月~14歳1ヶ月と考えられた。思春期早発症の診断の基準値としては、10歳6ヶ月が妥当と考えられた(田中敏章, 他: 日本人女児の思春期の成熟と成長<会長講演>第14回AUXOLOGY研究会)。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。

思春期遅発症と性腺機能低下症の鑑別は容易ではないが、国立小児病院・国立成育医療センター内分泌代謝科で経験した両疾患の男性症例をretrospectiveに解析し、LHRHテストのLH頂値およびHCGテストのテストステロン頂値が鑑別に有用であることを示した(Sato N, Katumata N, Horikawa R, Tanaka T: Jpn J Reprod Endocrinol 2003;8:49-53)。

研究所との共同研究では、佐藤直子先生が当センターの症例5例を含むKal Imann症候群の28名の多数例で遺伝子解析を行い、5家系10名と散発例5例にKAL1遺伝子の異常を、その他散発例3例にFGFR1遺伝子の異常を見いだした。この中には、いままで発表されていない8つの新しい変異を発見している。また同じ遺伝子異常でも、嗅覚の異常や腎欠損などの臨床症状に違いがあることも明らかになった(Sato N, Katsumata N, Naiki Y, Horikawa R, Tanaka T, Ogata T: J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1079-1088)。

今後も研究所との共同研究を進展させ、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。