

成長ホルモン分泌不全性低身長症と 思春期発来異常

2019年1月27日 市民公開講座

国際医療福祉大学医学部小児科学

水野晴夫

本日のお話

1. 健常小児の成長

① 成長曲線

② 思春期と成長の密接な関係

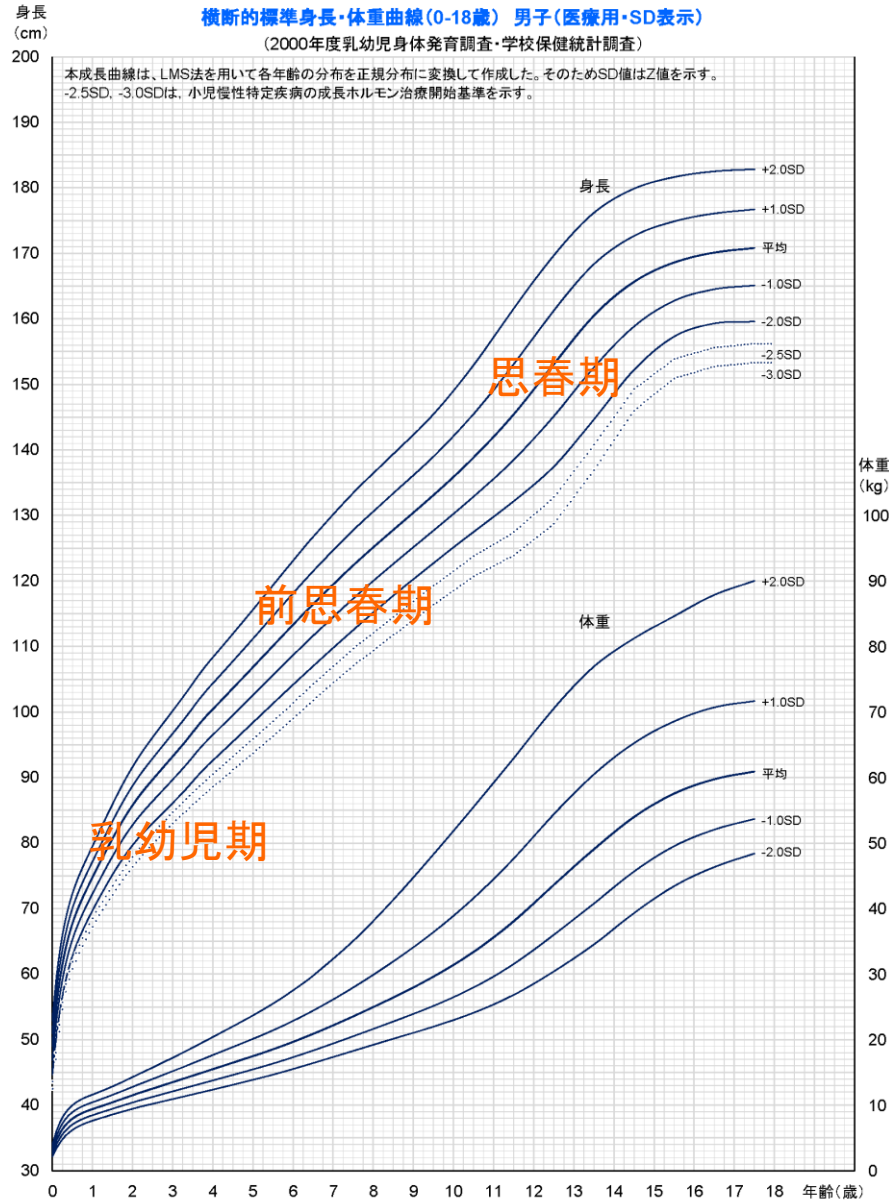
2. 成長に影響する代表的な病気・体質

① 成長ホルモン分泌不全性低身長症

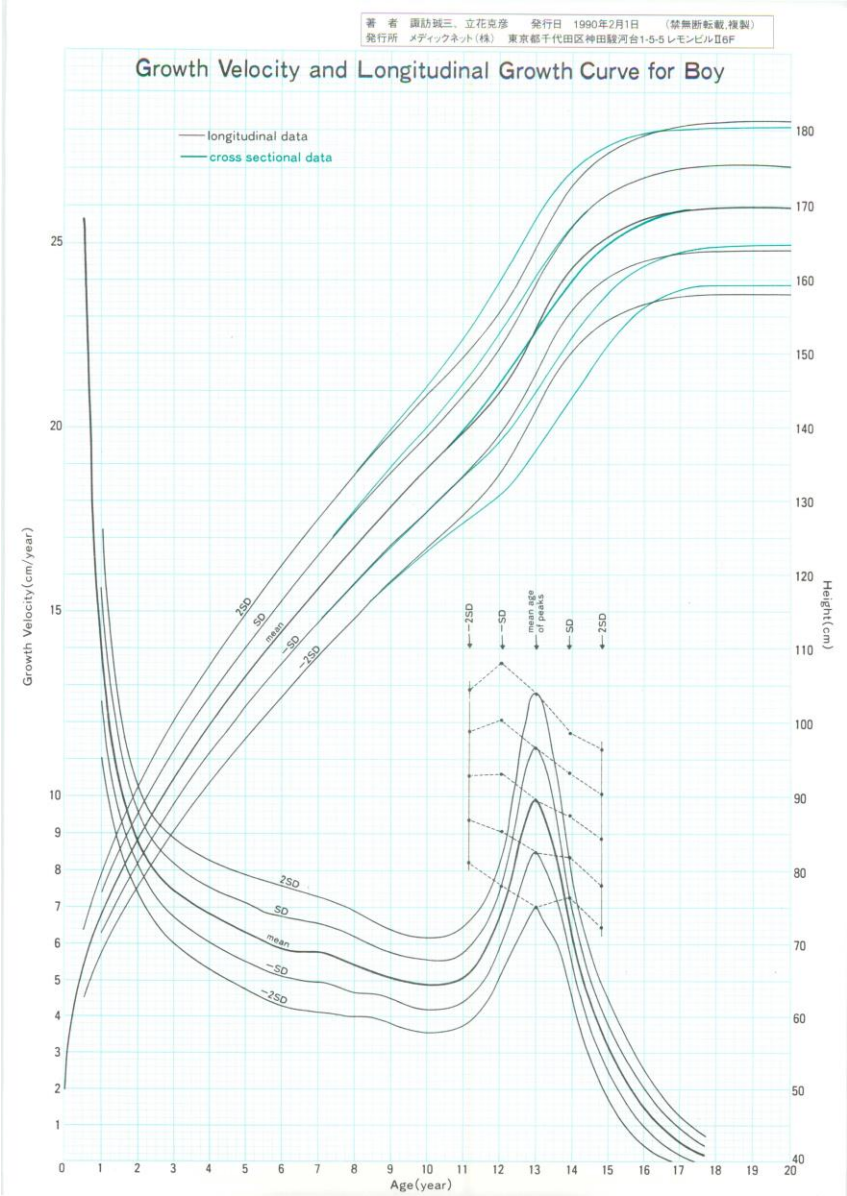
② 思春期早発症

③ 思春期遅発症

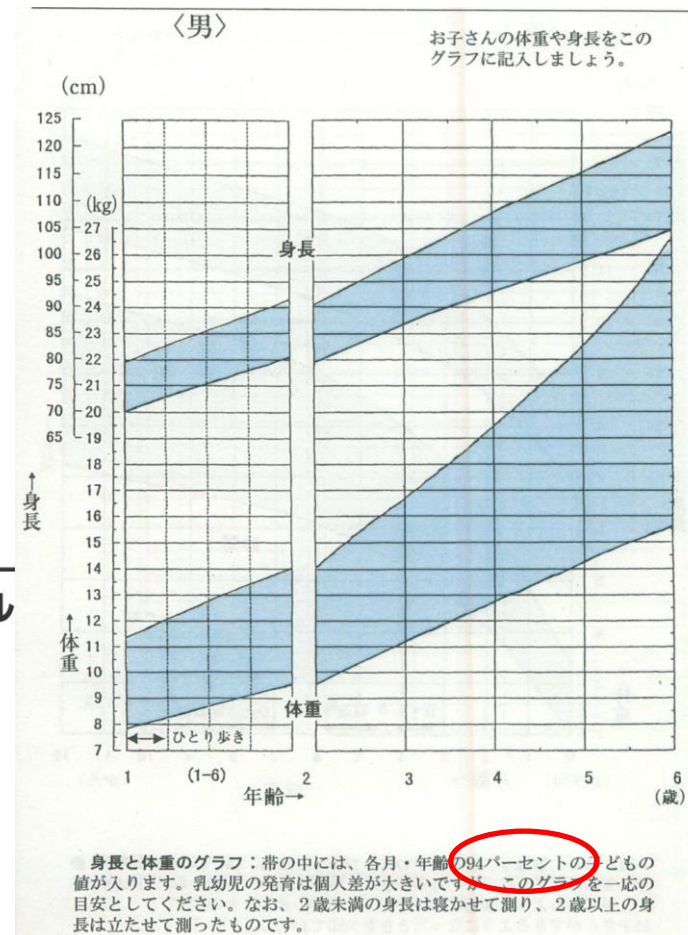
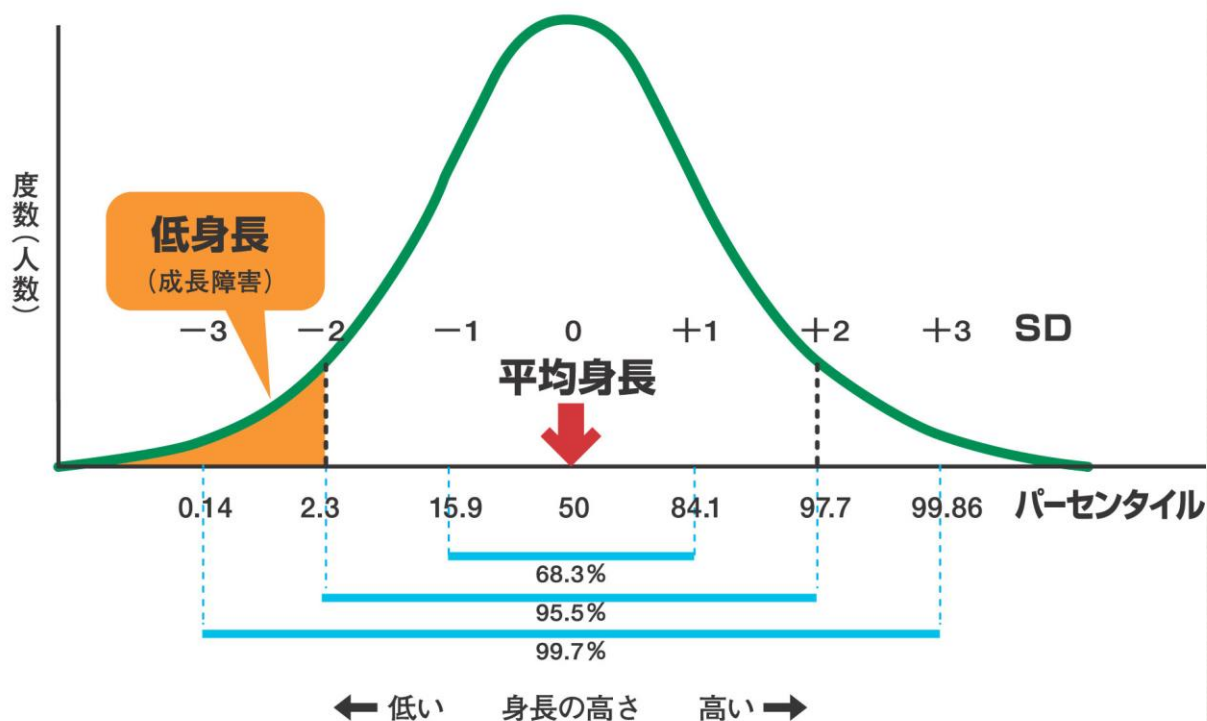
成長曲線



成長率曲線



SDスコアとパーセンタイルの関係



成長を調節する因子

- ホルモン
- 栄養
- 遺伝
 - 主要成長遺伝子
 - 単一遺伝子疾患として認識される
 - 微小成長遺伝子
 - 低身長感受性因子として作用する遺伝子

骨年齢

- 手のそれぞれの骨は順序に従った形の変化を示しながら成長する、その成熟段階に基づいて骨年齢を計算する。
- 骨の成長の程度を、骨の発達状態が何歳相当であるのかを年齢であらわしたものの。
- 骨年齢を知るには、左手のレントゲン写真が用いられる。

骨年齢と骨端線



6歳4カ月



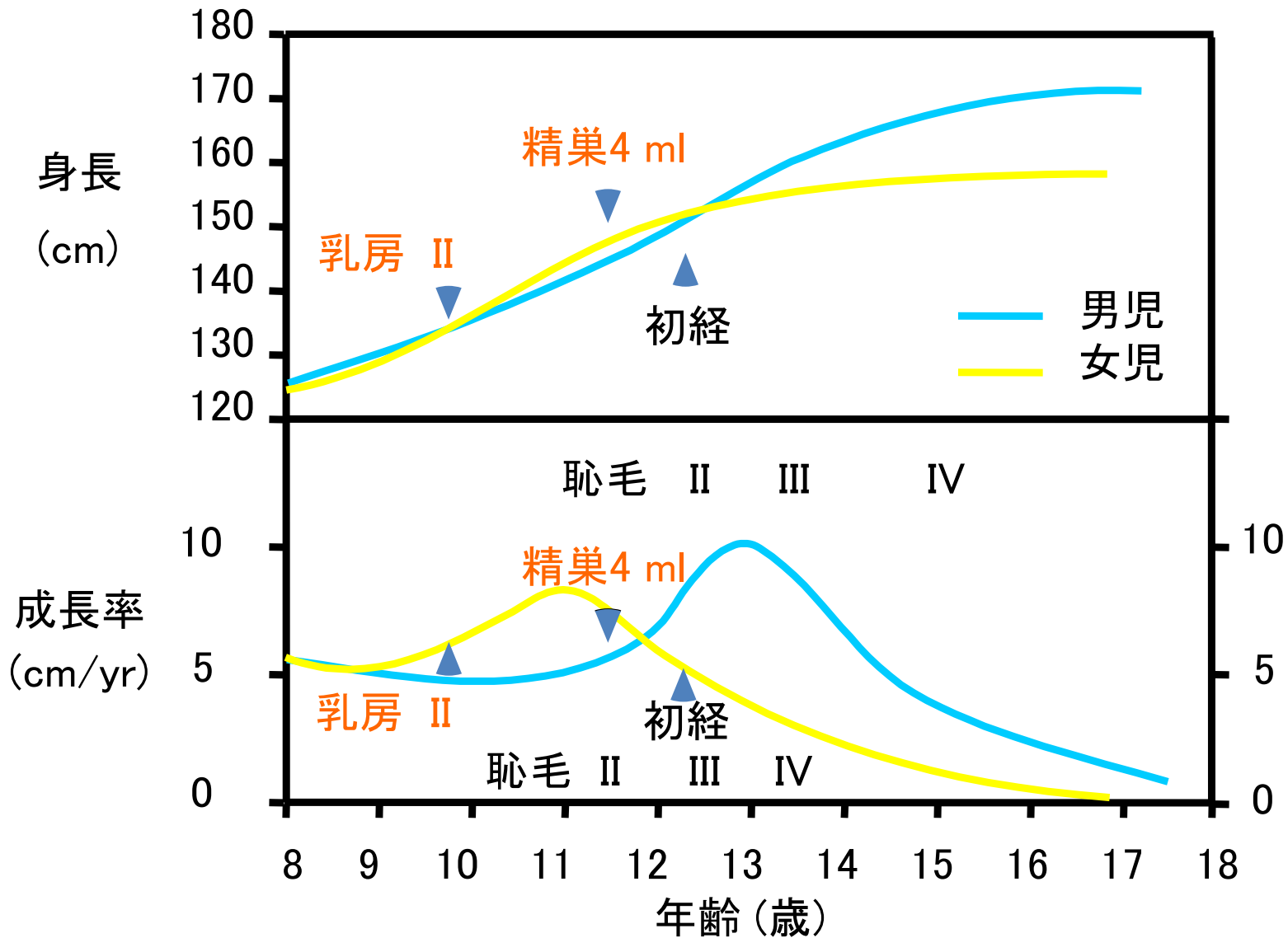
12歳5カ月



成人

性ホルモンの働きで閉鎖する → 骨端線が閉鎖すると成長は止まる

二次性徴の発現と成長



精巢を測る・オーキドメーター



成長障害の分類

1. 成長する細胞自体が大きく
なりにくい体質をもっている
 - 1) 骨系統疾患
 - 2) 染色体異常
 - 3) 子宮内発育不全性低身長
2. 成長する細胞の環境が整っていない
 - 1) 栄養障害
 - 2) 慢性疾患

- 3) 内分泌疾患
 - I. 甲状腺機能低下症
 - II. 偽性副甲状腺機能低下症
 - III. クル病
 - IV. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

3. 原因がよくわかっていない
 - 1) 思春期遅発を伴う体質性成長遅延
 - 2) 家族性低身長

体質性低身長

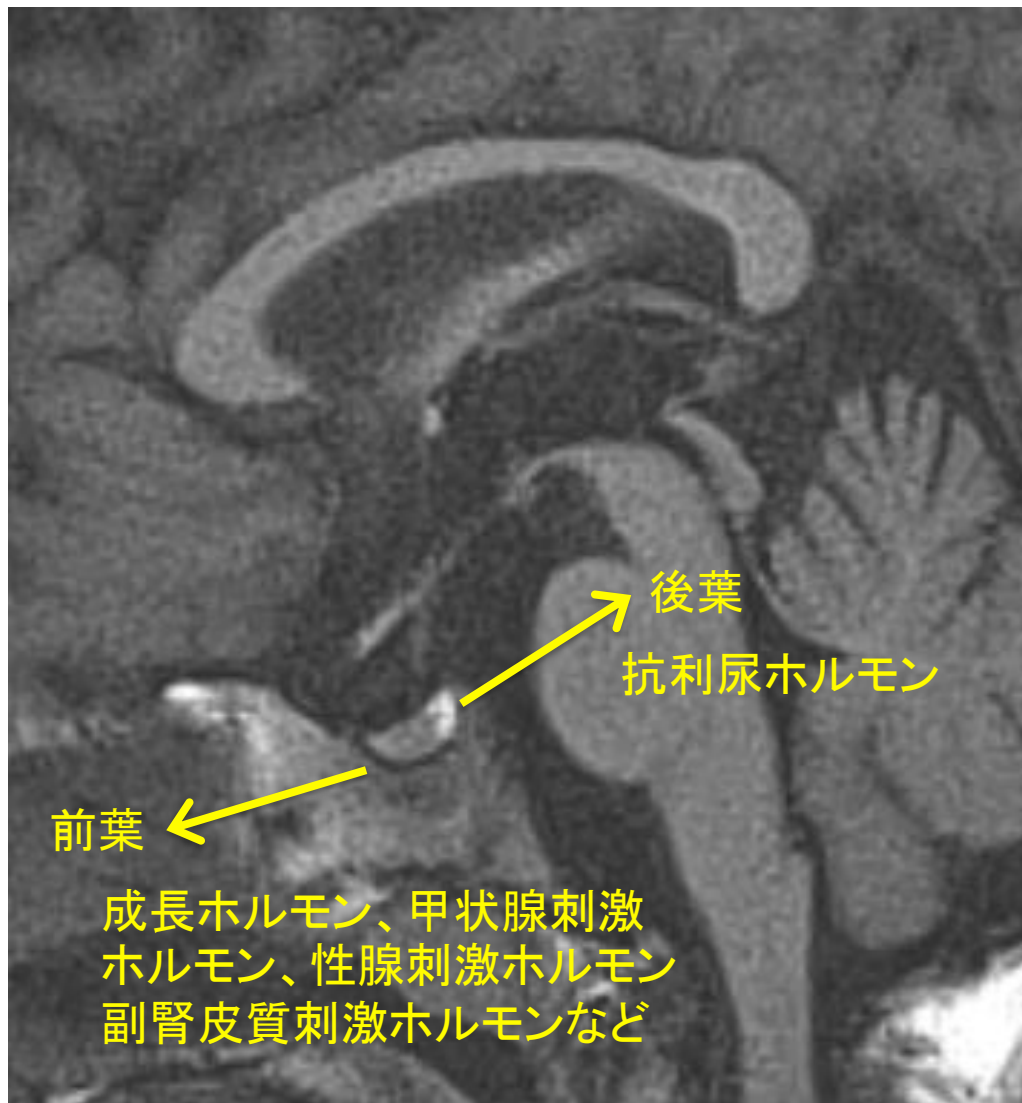
≡病気とは思えない
(約70-80%)

家族性低身長

→ 子宮内発育不全性低身長症
など

成長ホルモン分泌不全性低身長症

脳下垂体

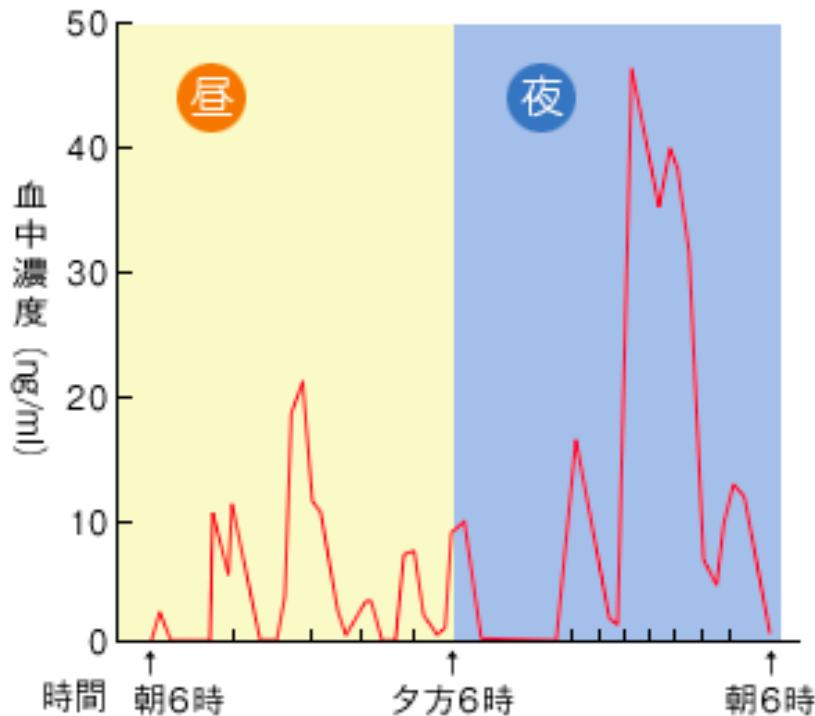


成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断

1. 身長は標準身長の $-2.0SD$ 以下、あるいは身長が基準範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値の $-1.5SD$ 以下であること。
2. 成長ホルモン分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷、またはGHRP-2負荷試験での頂値が低いこと。

なぜ、1回の採血で診断できないか？

成長ホルモン分泌パターン (正常思春期の場合)



成長ホルモンの分泌能力を調べる薬

クロニジン
レドーパ

アルギニン

インスリン
グルカゴン



飲む薬

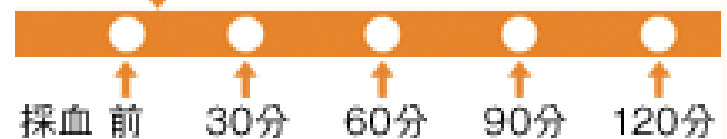


点滴



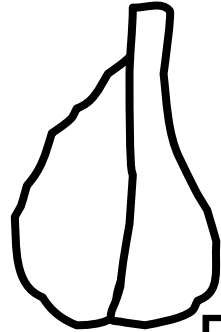
注射

薬物刺激*



成長ホルモン分泌をどう評価するか？

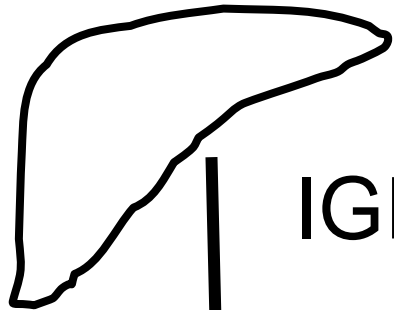
下垂体



成長ホルモン(GH)

大きく変動

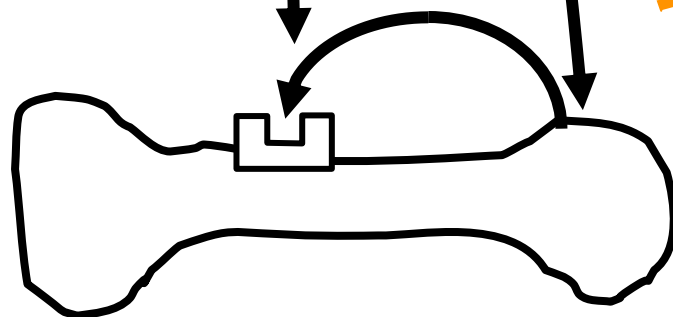
肝



IGF-1=ソマトメジンC

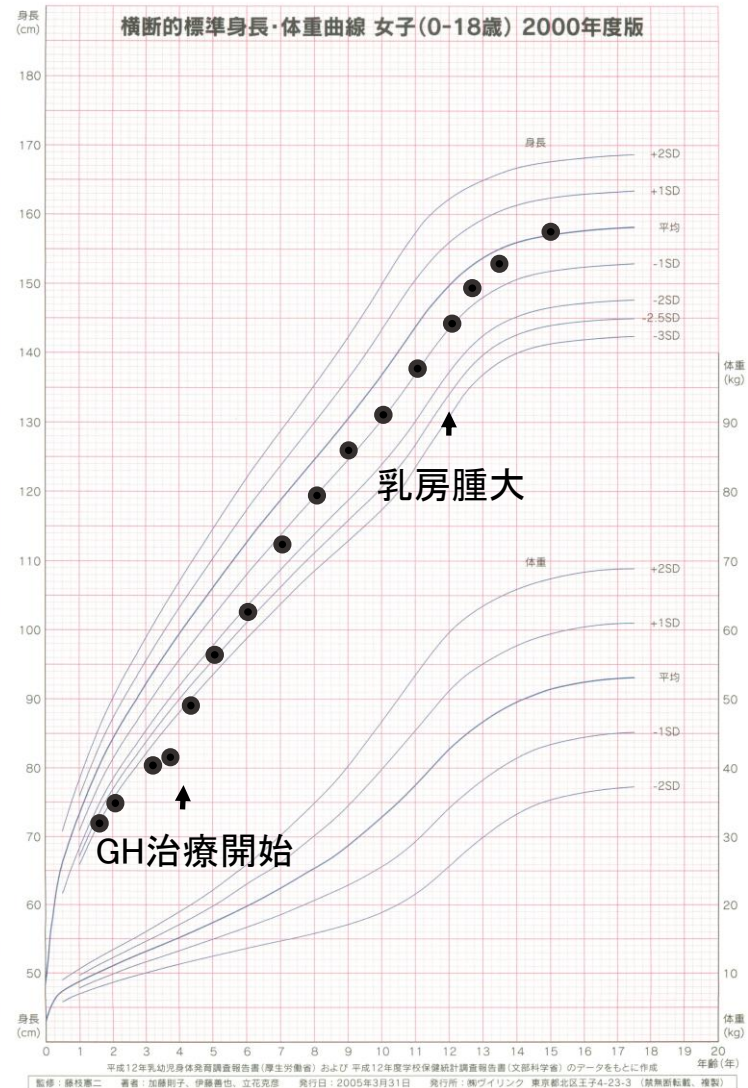
比較的変動少

骨



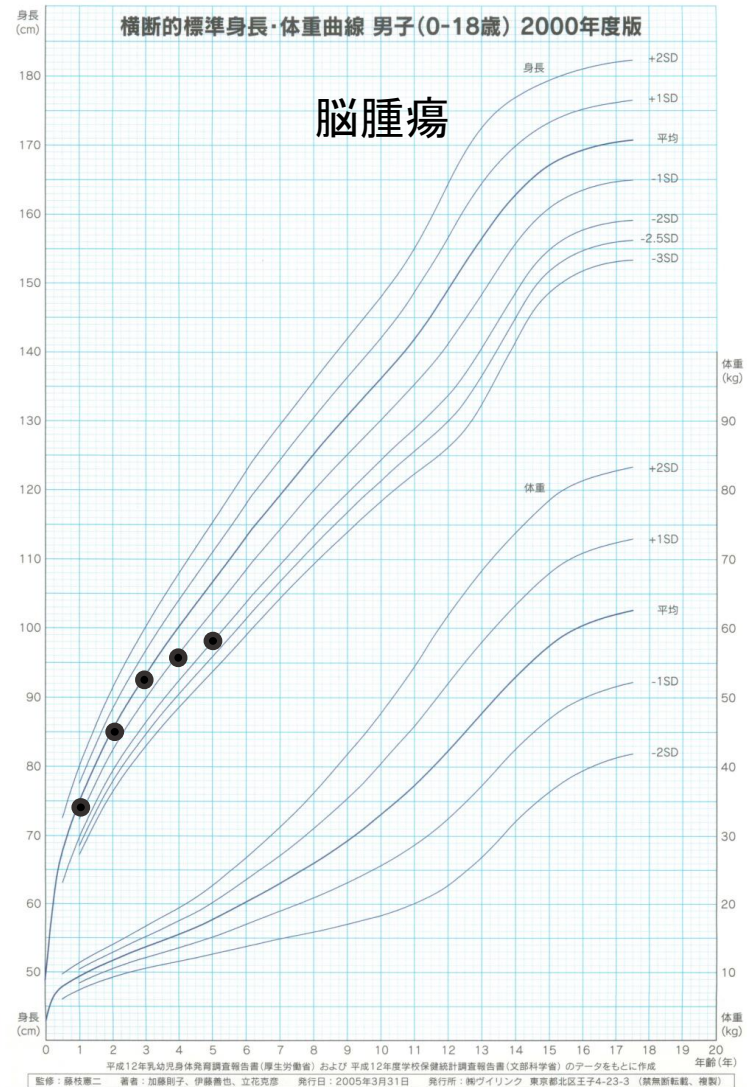
3歳7カ月、女兒

- 主訴：低身長
- 出生歴・既往歴：満期産成熟児で正常分娩。
- 家族歴：父 175 cm、母 157 cm。
- 現病歴：2歳頃より低身長目立つようになり、来院
- 現症：身長110.4 cm (-4.13 SD)、体重10.1 kg。GH分泌刺激試験の結果、重症成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断。



7歳、男児

- 主訴：頭痛
- 出生歴・既往歴：満期産成熟児で正常分娩。
- 現病歴：7歳3カ月より易疲労感、激しい頭痛あり。嘔吐、耳鳴も認め、精査のため当院入院。



思春期早発症

どのくらい早いと病気なの？

中枢性思春期早発症の診断の手引き

1. 男児の主症候

- 1) 9歳未満で精巣、陰茎、陰嚢の明らかな発育が起こる。
- 2) 10歳未満で陰毛発生をみる。
- 3) 11歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりをみる。

2. 女児の主症候

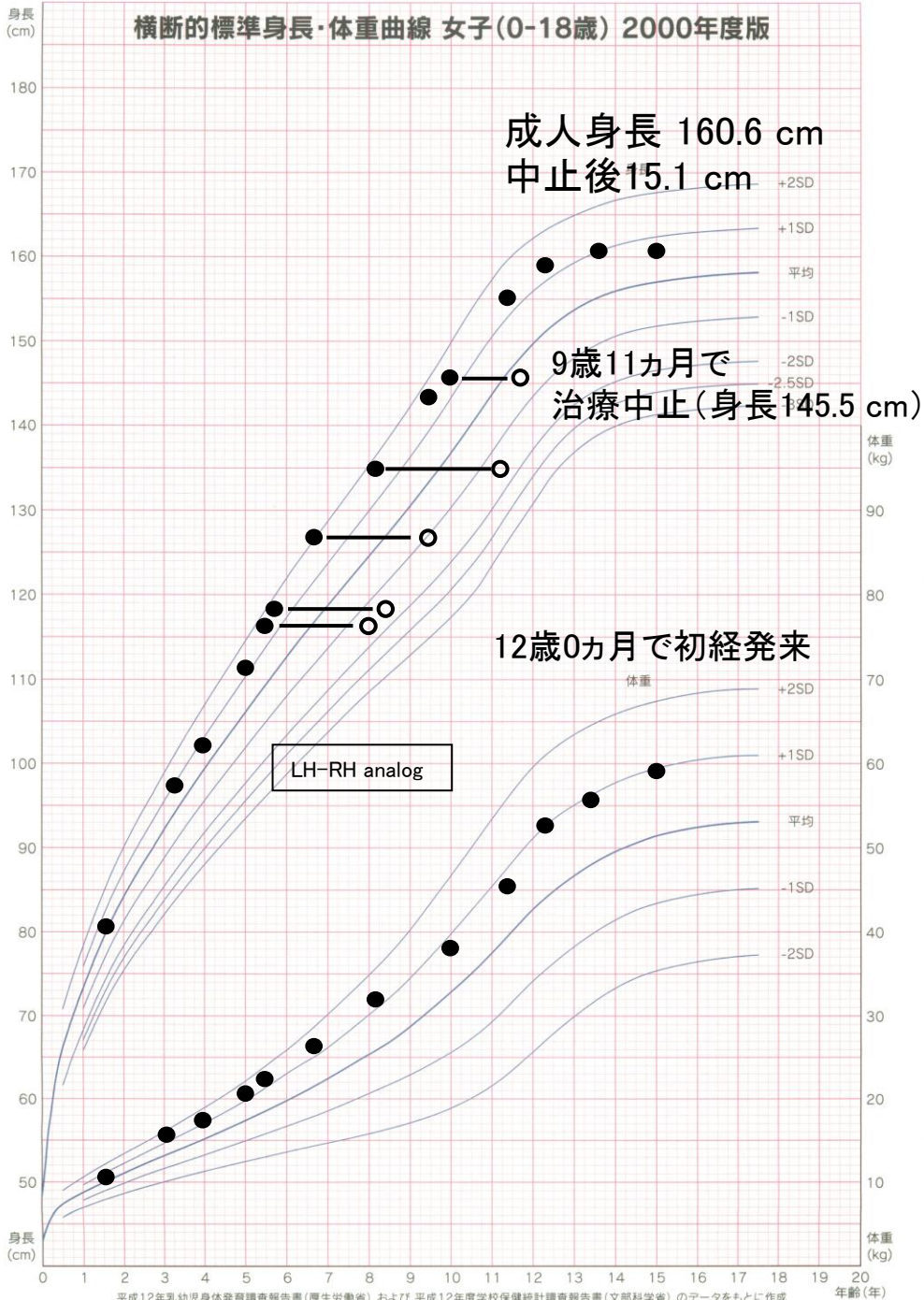
- 1) 7歳6ヶ月未満で乳房発育が起こる。
- 2) 8歳未満で陰毛発生、または小陰唇色素沈着等の外陰部成熟、あるいは腋毛発生が起こる。
- 3) 10歳6ヶ月未満で初経をみる。

中枢性思春期早発症の治療目的

1. 二次性徴の抑制あるいは進行を停止し、骨成熟の促進による成人身長の低減化を防止する。
2. 二次性徴が若い年齢で出現するために本人や親が社会的に困惑するなどの、心理社会的問題の改善をはかる。
3. 脳腫瘍などの器質性疾患が存在する場合には、それらに対する治療が優先。

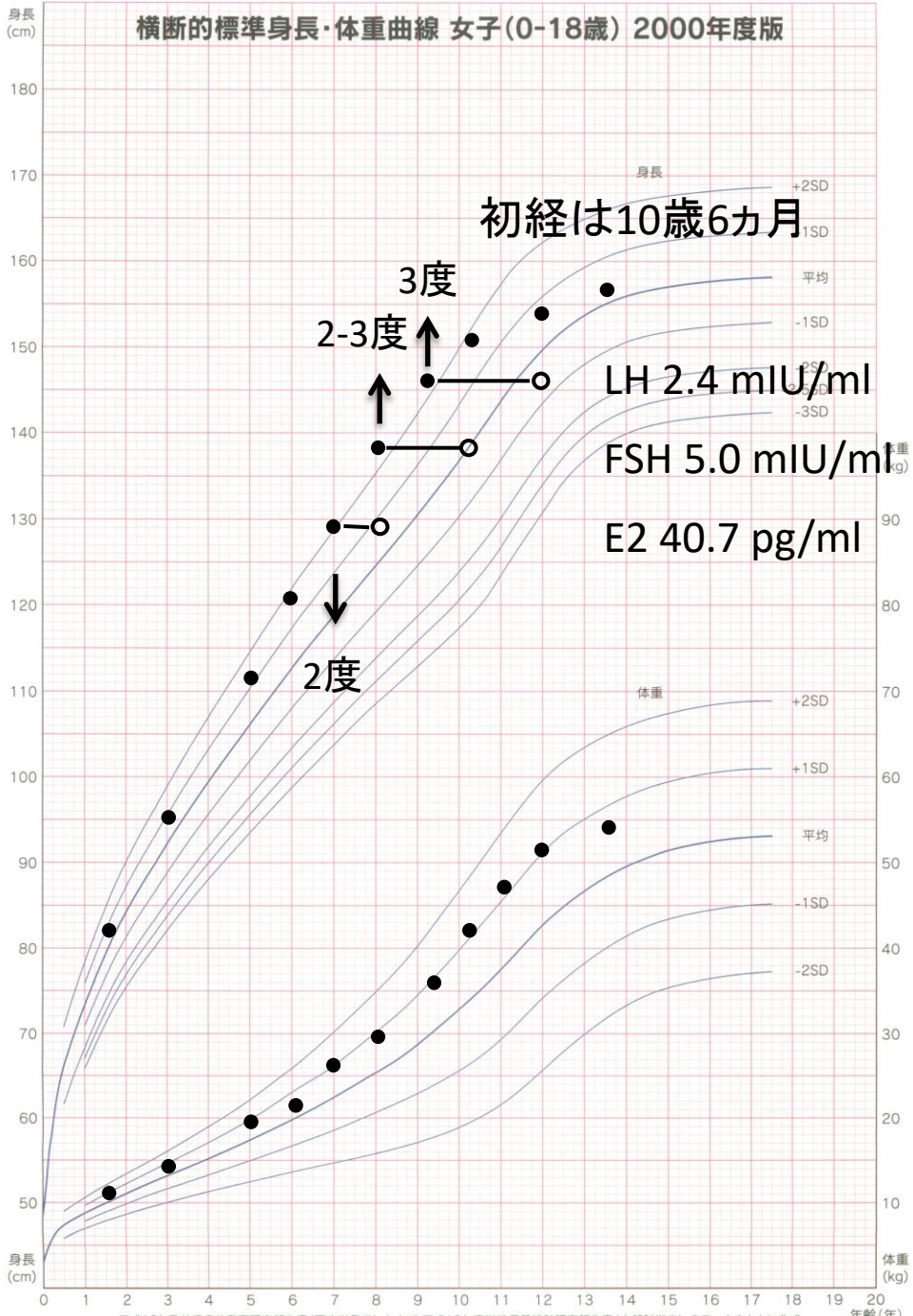
5歳5カ月、女児

- 主訴：乳房腫大
- 家族歴：父169 cm、母158 cm、初経11歳。
- 現病歴：4歳5カ月より、乳房腫大出現し以降増強。身長促進現症もあり、当科紹介受診。
- 現症：身長116.2 cm (+1.7 SD)、体重22.2 kg (+1.5 SD)、乳房Tanner 3度、年間成長率10 cm/年。
- 頭部MRI、腹部超音波では異常を認めず。骨年齢8歳0カ月と促進、LH-RH負荷試験で思春期の反応、5歳7カ月より治療開始。



症例：7歳1ヵ月、女児

- 主訴：乳房腫大
- 家族歴：父 174 cm、母 161 cm、初経12歳、第二子。12歳兄、まだ男性化していない。
- 現病歴：在胎38週1日、3172 g、50.0 cm。反復のため帝王切開で出生。もともと、+1.5 SD程度で身長が伸びていた。7歳0ヵ月から乳房腫大開始。以降増強あり、近医より紹介。
- 現症：129.5 cm (+2.06 SD)、体重26.0 kg (+0.64 SD)、breast Tanner 2度。Pubic hair Tanner 1度。
- LH 0.16 mIU/ml、FSH 1.84 mIU/ml、E2 < 10 pg/ml、IGF-1 182 ng/ml、骨年齢8歳0ヵ月。



思春期遅発症

体質性思春期遅発症

- 思春期年齢に低身長を主訴に外来受診する児の中に比較的多く存在。
- 男児で14歳、女児で13歳になっても二次性徴が発来しないが、思春期発来後は正常に進行して性成熟が完成する正常バリエーション。
- 成長スパートの時期が平均で発来する児より数年遅れるため、一時的に平均身長との差が拡大。
- 二次性徴が発来・進行すれば身長スパートが発来し、成人身長SDは二次性徴発来前よりも改善して正常範囲に入る児も認める。

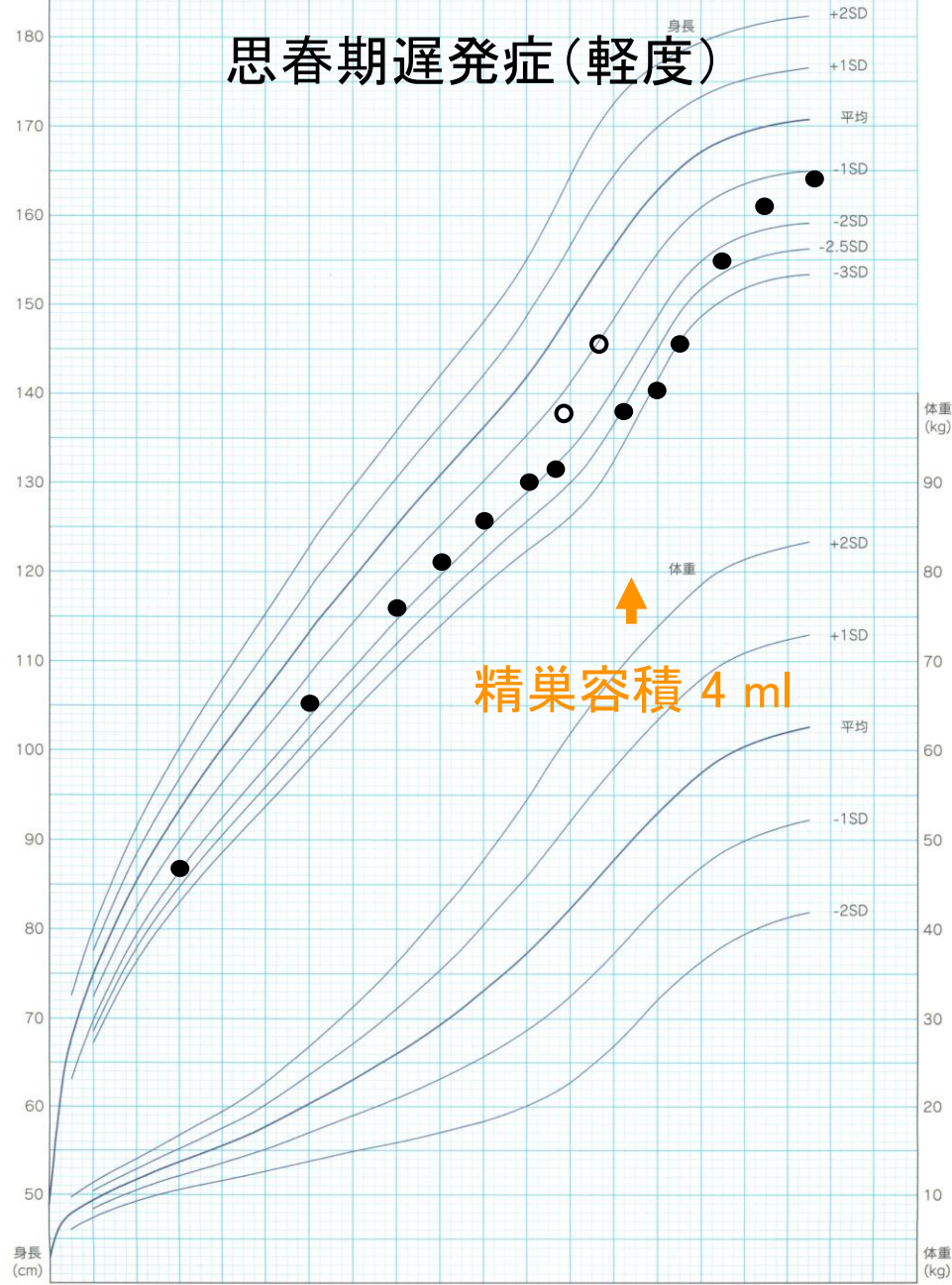
体質性思春期遅発症

- 女兒<<男児
- 実際の臨床現場では、思春期の遅れではなく、むしろ低身長を主訴に受診することが多い。
- この際の全身の診察で、二次性徴の遅れに気がつき本症が疑われる。成長曲線を作成すると、幼児期～学童期前半までは比較的成長曲線に沿う。
- 学童期後半頃から、経年的に成長率の悪化をみとめるようになり、思春期年齢で-2 SD以下となり受診。

身長 (cm)

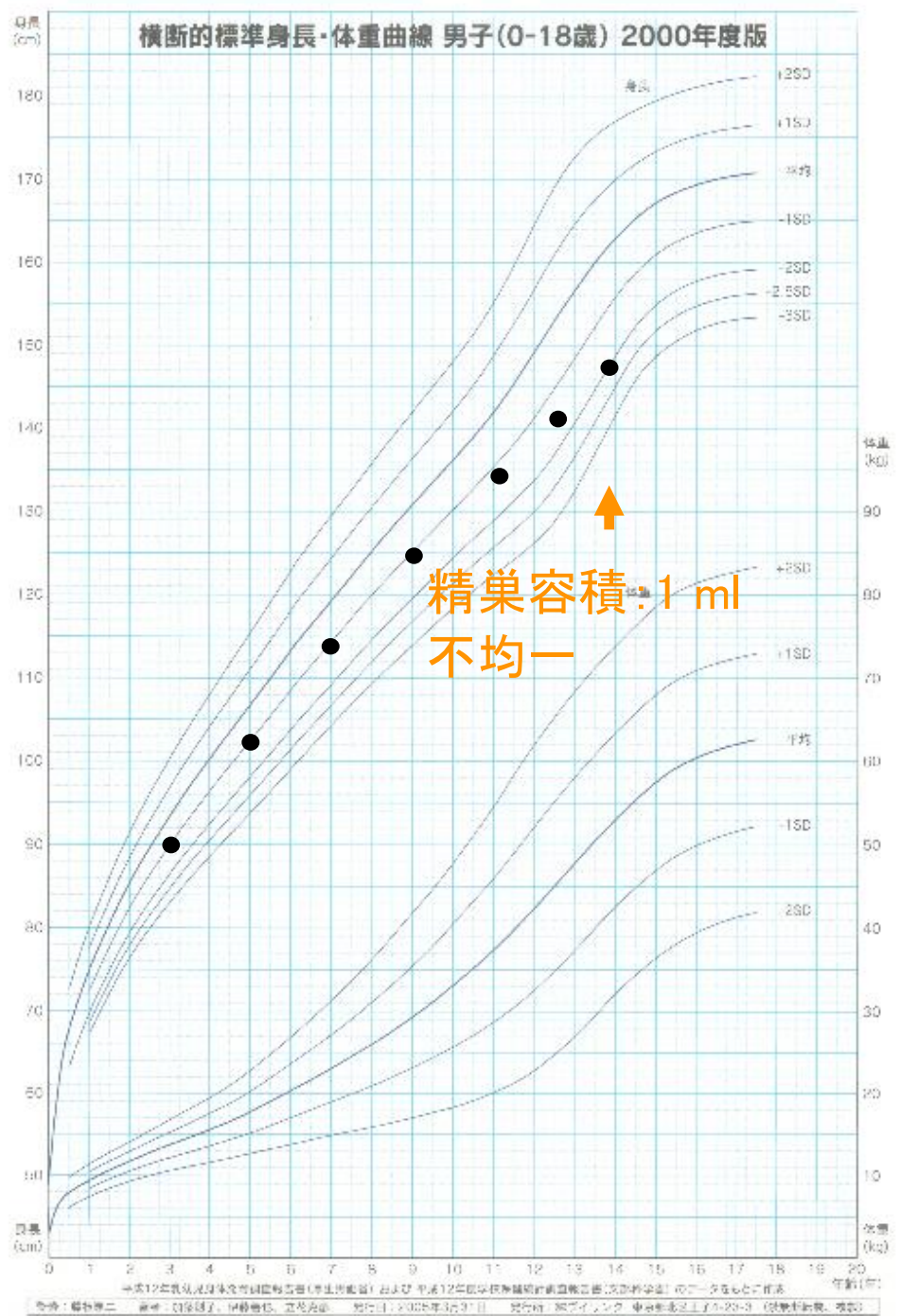
横断的標準身長・体重曲線 男子(0-18歳) 2000年度版

思春期遅発症(軽度)

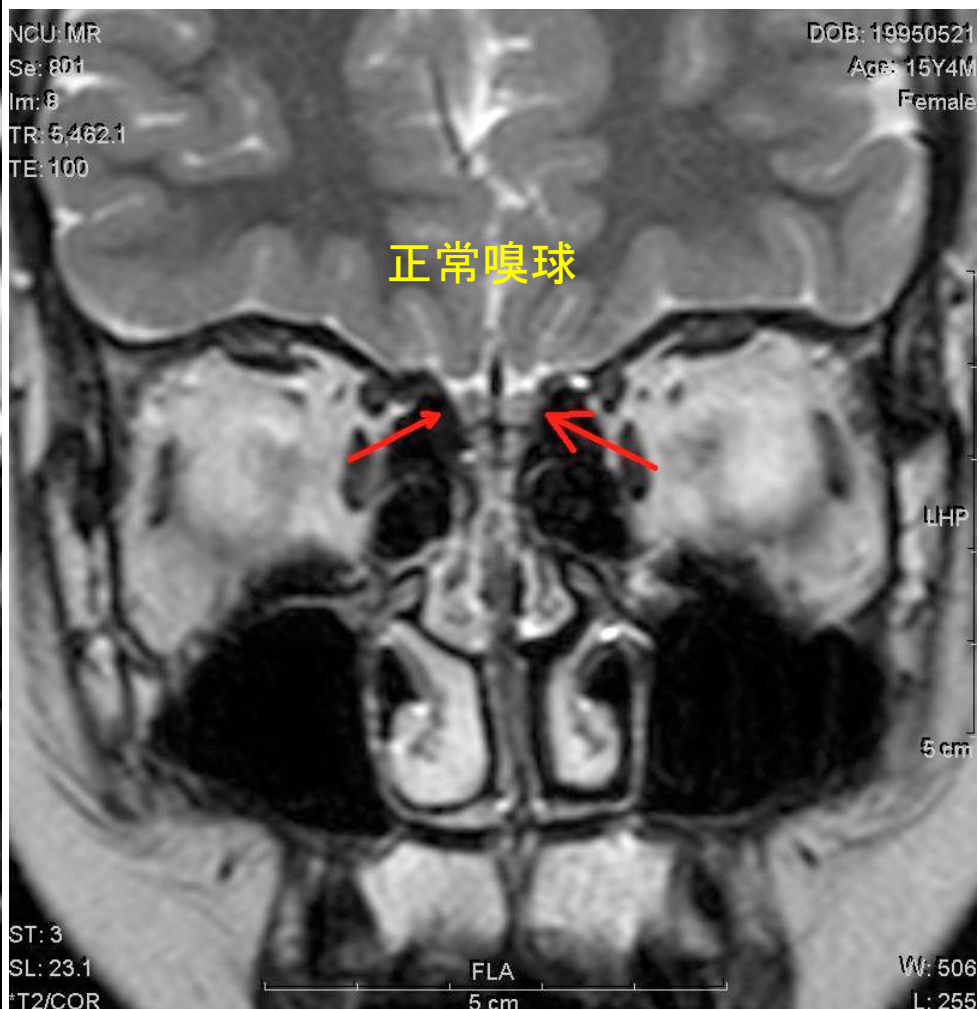
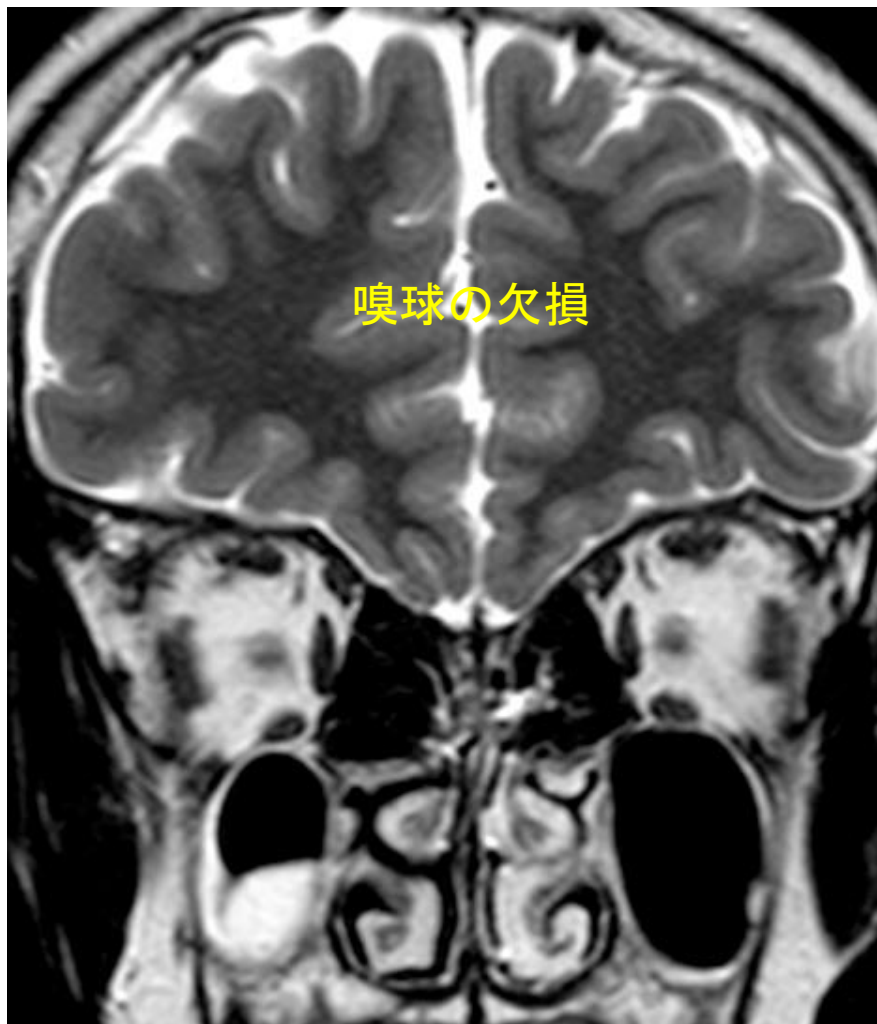


小学校高学年から中学生では・・・

- 思春期発来・進行は身長スパートに密接に関係しているため、その個人差の大きさゆえに、**健康な児**においても、同姓・同年齢児でも、成長に大きな個人差が生まれる時期であることことを認識しなければならない。
- ただし・・・
- 思春期遅発児の中には、永続的に二次性徴が発来しない、あるいは進行していかない**病的な性腺機能低下症**の児が存在する。



Kallmann症候群



まとめ

1. 健常小児の発育パターンを十分に理解することが重要。
2. 成長の評価を行い、SDスコアから**低身長**の程度の強い**と思われる児、年間成長率の低下を認める児**は要注意。
3. 成長率の悪化が、思春期年齢前後であれば遅発症の可能性はあるが、**病気の否定は必要！**)については、たとえ他の症状が明らかでなくても、何らかの病気が隠れている可能性を考える。
4. 身長の**伸びすぎ**が問題になることもある。
5. 定期的な健診での計測データから**成長曲線を作成することがきわめて重要**で、時期を逃さずに医療機関を受診することに役立つと思われる。