

愛情遮断性小人症の内分泌学的研究

諏訪 城 三

(神奈川県立こども医療センター)

研究計画

先年度の研究で、愛情遮断性小人症の成長ホルモン分泌は低下している例が多いこと、環境改善ないしは精神的情緒的状態の改善に伴い成長の促進と成長ホルモン分泌能の改善がみられることなどを研究、報告した。そこで、本症の成長ホルモン分泌低下のメカニズムについて、特に脳内アミンとの関連を中心に研究を行い、また他の脳下垂体ホルモン分泌能についても検討を加え、最後に本症の成長障害発現と精神的抑圧との関係について考察を加える計画をたてた。

研究経過

健康小児の成長ホルモンは脳下垂体前葉から分泌され、血中に放出される。血中に放出された成長ホルモンは主として肝に作用してソマトメジンと呼ばれる成長因子を産出させる。ソマトメジンは肝から血中に放出され、各臓器に運ばれ、ソマトメジン受容体を有する細胞膜に結合し、細胞内 cyclic AMP を減少させ、以後一連の化学的変化を介して代謝が進み細胞の成長や分裂促進を助ける。ソマトメジンは身体のほとんどの細胞に結合するが、最も重要な作用器管は骨で、骨端部成長帯を構成する軟骨細胞の増殖と成長の促進で、その結果として身長成長が起こる。最近の研究では、ソマトメジンを介さずに、成長ホルモンが直接骨の成長を促進することも分ってきた。成長ホルモンの分泌は睡眠、運動、食事、精神的影響を受けて変化し、いわゆる日内変動を示す。この成長ホルモンの分泌変動は上位中枢である視床下部の支配を受け、また一方では血中濃度による feedback 支配もうけている。主な上位中枢は視床下部の腹内側核と弓状核であり、もう一つの重要な神経支配路は大脳辺縁系 limbic system である。これらの上位中枢と脳下垂体との連りは神経線維末端から分泌される脳内アミンを介して SRF (成長ホルモン放出因子) によって行われ

ている。成長ホルモン分泌支配に関与する脳内アミンは、アドレナリン作動機構、ドーパミン作動機構そしてセロトニン作動機構の三つがある。脳内アミンの変動は睡眠や精神活動によって変動するものである。

以上の事実を踏えて、愛情遮断性小人症 32 例中ホルモン検査の行い得た 24 例を対象として成長ホルモン分泌能テストを行い、一部の例で経時的な分泌能の変化を、また一部の例ではアドレナリン作動機構の異常の様子を解明しようと研究をすすめた。

研究結果と考察

24 例の愛情遮断性小人症で二種目以上の成長ホルモン分泌能テストを行い(インスリン負荷テスト、グルカゴン負荷テスト、*l*-dopa 負荷テスト、睡眠中などの成長ホルモン分泌能)、その総合判定結果は表 1 の通りとなった。表 1 の判定は、患児が入院してから 10 日以内に行った結果のみについて行ったもので、これ以後のものは環境変化に伴う分泌能変化の可能性が大きいので除外した。

インスリン負荷テスト、すなわちアドレナリン作動機構の異常による成長ホルモン分泌低下が入院後に経日的に改善する様子(家庭環境よりも入院環境の方が患児にとっては良好な生活環境と考えられる)を示したのが図 1 である。本例ではアドレナリン機構を介する成長ホルモン分泌は入院 1 カ月では、その徴はあるとはいえ不十分(境界反応)であり、2 カ月で相当な回復を示しているが遅延反応型で、完全回復には数年を要した。

図 2 に示したのは他の例で、グルカゴン負荷テストによる成長ホルモン分泌の回復(1 カ月では入院時と同様)には 2 カ月を要し、睡眠中成長ホルモン分泌の回復には更に 2 カ月を要したことを示している。すなわちアドレナリン作動機構の回復に比しセロトニン作動機構(limbic system)

の回復が、成長ホルモン分泌という面でみる限り、遅れていることを示したものである。

次に本症のアドレナリン作動機構による成長ホルモン分泌障害のメカニズムを、もう一步詳しくしらべてみることにした。アドレナリン作動機構は α 受容体を介する成長ホルモン分泌促進経路と、 β 受容体を介する抑制経路のあることが知られている。 α 受容体はノルアドレナリンで賦活されて成長ホルモン分泌を高めるが、フェントラミン投与では α 受容体は抑制されるために成長ホルモン分泌は低下する。他方 β 受容体刺激(イソプロテルノール投与)下のインスリン負荷テストでは成長ホルモン分泌は抑制され、 β 受容体抑制(プロプラノロール投与)下では成長ホルモン分泌は促進することが分っている。そこで2例について、入院10日以内にインスリン単独負荷テストおよびプロプラノロール投与下でのインスリン負荷テストを行った結果を図3に示した。すなわち、ある例(MM例)では β 受容体をブロックしてもインスリンによる成長ホルモン分泌は正常にはならず、 β 受容体優位によるアドレナリン作動機構の障害というよりは、 α 受容体の異常を思わせる結果であった。他の1例(AM例)ではプロプラノロール併用時にインスリン負荷成長ホルモン分泌は正常化しており、 β 受容体優位による成長ホルモン分泌不全の可能性を思わせる結果であった。

TRH(TSH放出ホルモン)負荷はTSH分泌とプロラクチン分泌を促進し、成長ホルモン分泌は起こらないのが正常反応である。図4はTRH負荷のTSH反応を愛情遮断性小人症でしらべた結果である。3例にsubnormalな反応(16.7%)を示した。過剰ないしは遷延反応を示す例はなかった。図5は血中 T_4 値と ^{131}I 甲状腺摂取率

を示したものである。 T_4 は22例中2例に高値を示し、 ^{131}I 摂取率は18例中2例に(特に1例で)高値を示した。臨床的には何ら甲状腺機能亢進症状を示すものはなかった。すなわち、ホルモン動態のみにおいて、間脳下垂体甲状腺系に何らかの異常を示す例が少数認められたが、外国の報告例の如き甲状腺機能低下を示すものはないと言えた。3例のみについてはあるが、TRHテストにおける成長ホルモン分泌能をしらべてみた結果が図6である。1例は成長ホルモン分泌はなく(正常)、2例では明らかな成長ホルモン分泌促進を示し、異常所見を示した。TRHにおける成長ホルモン分泌は、末端肥大症、下垂体性巨人症、神経性食欲不振症、慢性腎障害などでみられる所見であるが、愛情遮断性小人症でも高率にみられる可能性があり、間脳下垂体系の調節障害を暗示するものと考えられた。

結 語

愛情遮断性小人症では約半数に成長ホルモン分泌低下がみられ、そのメカニズムは脳内アミン異常動態によると推定された。ある例ではアドレナリン作動機構の α 受容体に、他の例では β 受容体に機能的障害があり、またセロトニン作動機構にも異常のあることが分った。これらアミン動態異常の回復は可能である(可逆性)が、必ずしも同時に回復するものではなく、しかも回復には数ヶ月から数年を要するものと考えられ、それは発症後の期間や年齢、程度によりさまざまであることが予測された。

愛情遮断性小人症の成長障害を成長ホルモン分泌の面からのみでは十分に説明はできず、総合的な説明として、図7に示す如き機構を想定した。

表1. 愛情遮断性小人症における成長ホルモン分泌能の総合判定結果

無反応(2種以上で)	5/24	(20.8%)
低下反応(境界反応)	6/24	(25.0%)
正常反応	13/24	(54.2%)

○間○也 男 (6才4ヶ月)

Deprivation Dwarfism

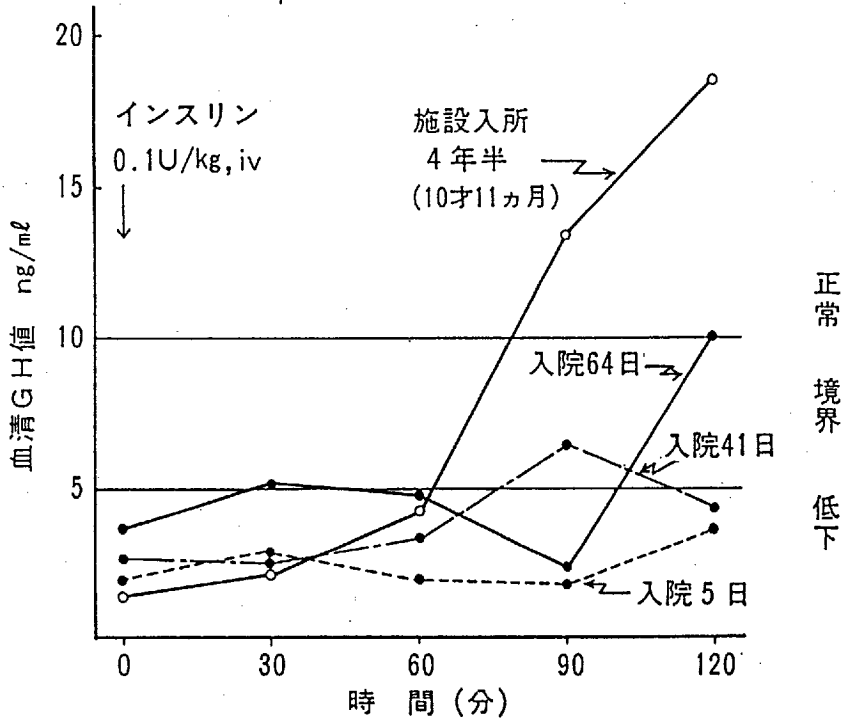


図1. 成長ホルモン分泌能の変化

deprivation dwarfism ○橋○江 女 4歳

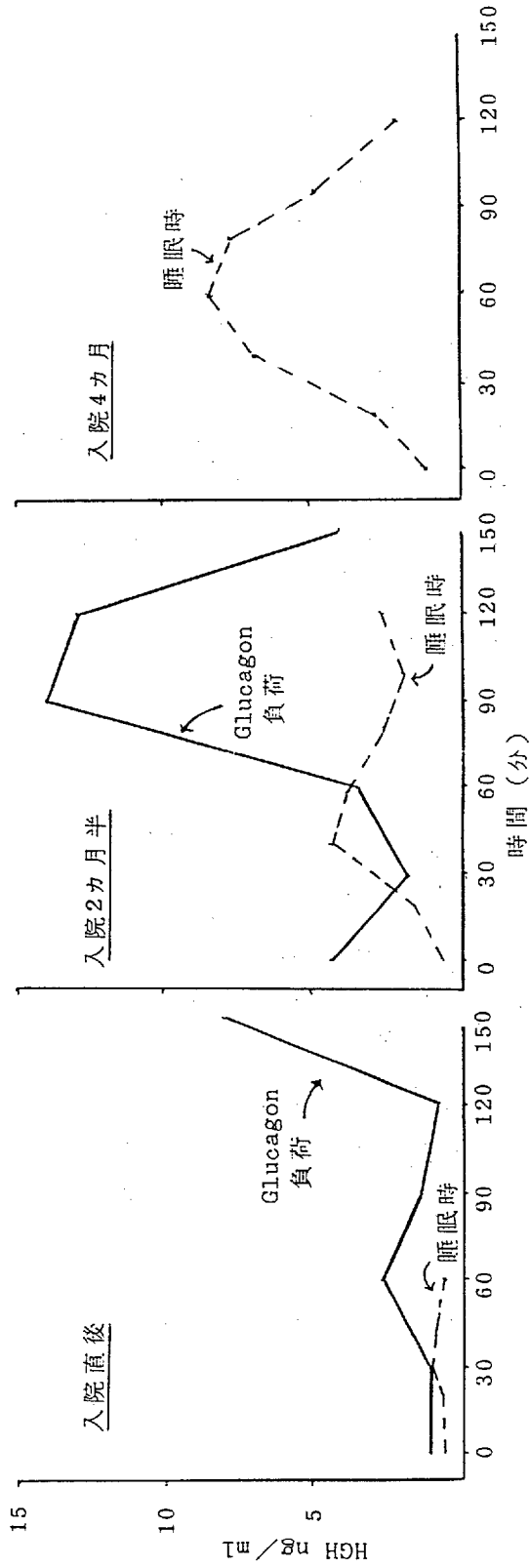


図2 成長ホルモン分泌能の経日的回復

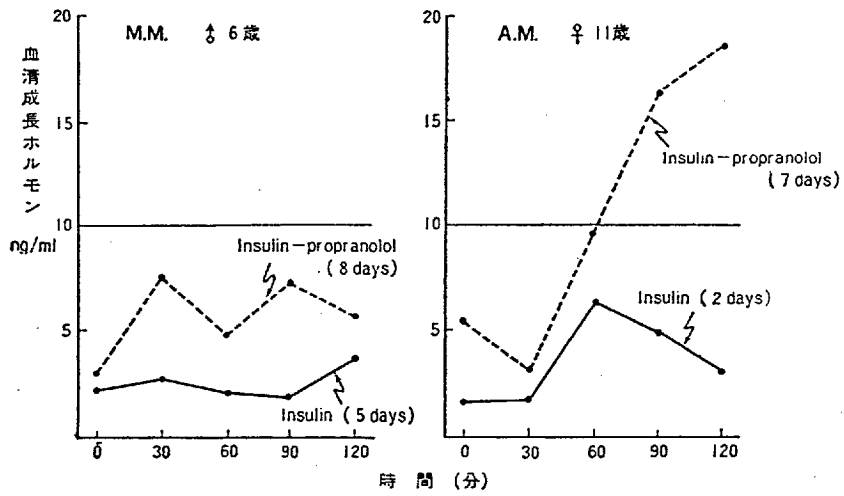


図3 愛情遮断性小人症 — 成長ホルモン分泌不全のメカニズム

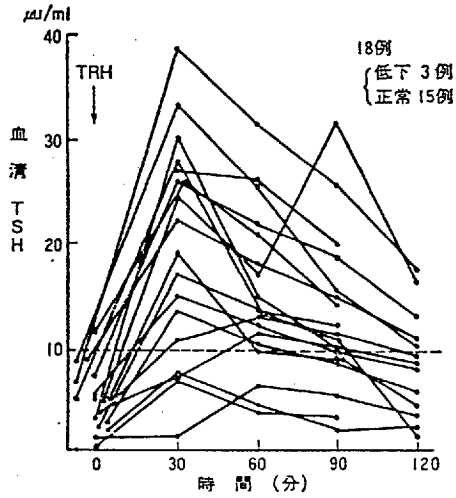


図4 愛情遮断性小人症におけるTRHテスト

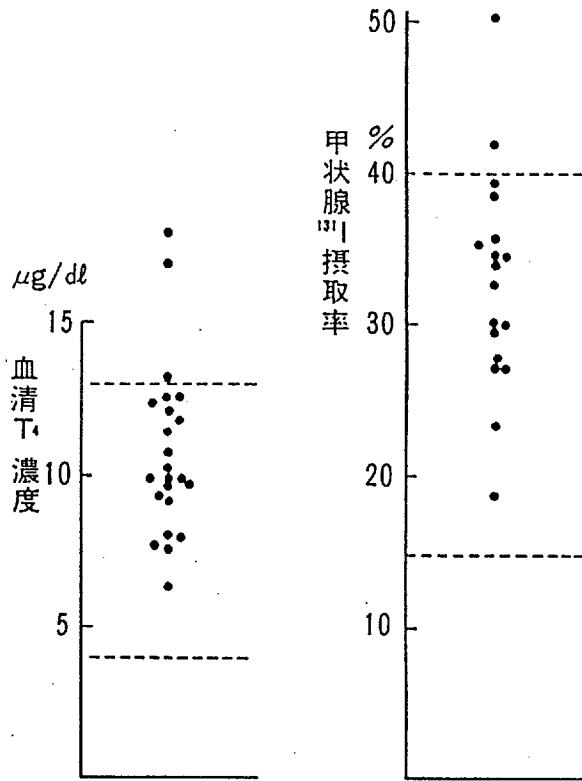


図5 愛情遮断性小人症

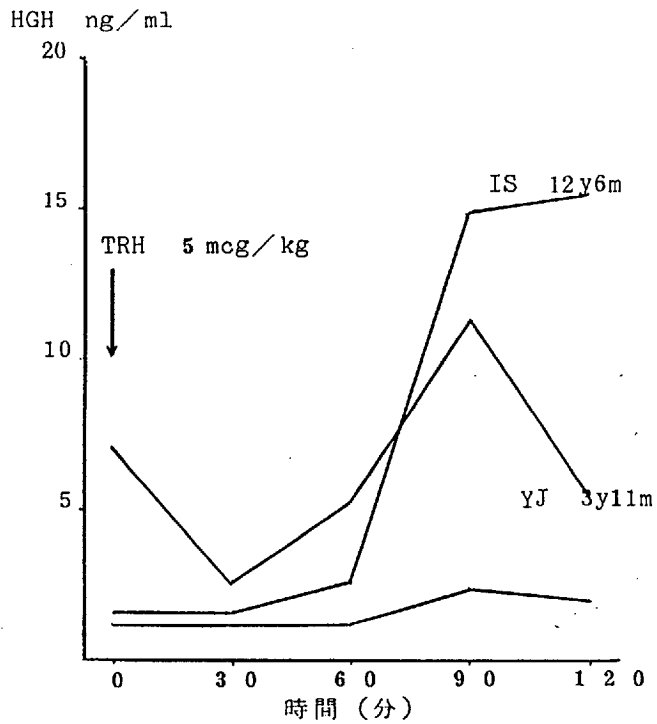


図6 TRHに対するGHの反応

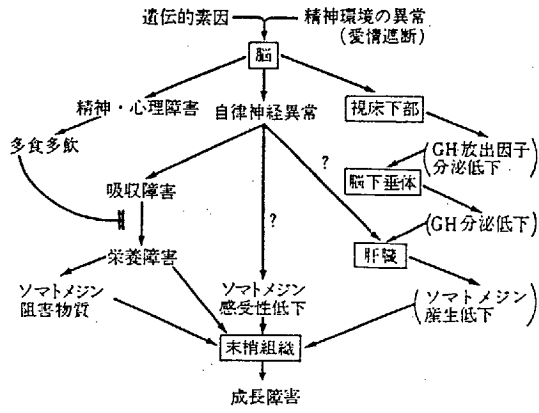
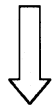
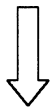


図7 愛情遮断性小人症での成長障害発生のメカニズム



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究計画

先年度の研究で、愛情遮断性小人症の成長ホルモン分泌は低下している例が多いこと、環境改善ないしは精神的情緒的状态の改善に伴い成長の促進と成長ホルモン分泌能の改善がみられることなどを研究、報告した。そこで、本症の成長ホルモン分泌低下のメカニズムについて、特に脳内アミンとの関連を中心に研究を行い、また他の脳下垂体ホルモン分泌能についても検討を加え、最後に本症の成長障害発現と精神的抑圧との関係について考察を加える計画をたてた。