

# 3、SFDの発生原因並に予后に関する研究

## ② SFD出生歴を有する小人症の 治療に関する研究(第一報)

浜松医科大学小児科学教室  
五十嵐 良 雄

東京大学医学部小児科学教室

江 木 晋 三 竹 広 晃  
大 塚 晨 大 関 武 彦

### 研究目的

前年度までの本研究においては、我々は小人症として診療した患者の臨床的事項、特にその成長曲線、原因別頻度、主として脳下垂体機能(成長ホルモンGH、甲状腺刺激ホルモンTSH、ゴナドトロピンFSHならびにLH)および甲状腺機能などについて、これをSFD出生歴を有するものとAFD出生歴を有するものとに分け、それぞれの特徴を把握するとともに、その病因につき報告して来た。その結果、いわゆる特発性下垂体性小人症の出生歴は多くはAFDであり、しかも骨盤位分盤の頻度が有意に高かったが、例外的にSFD出生歴と神経系合併症を有するものも存在した。SFD出生歴を有する後者について、従来の臨床的な診断基準からは、原発性小人症(primordial dwarfism)に分類されがちなものである。一方SFD出生歴を有するものの大部分は、非内分泌性で、Turner症候群がゴナドトロピン高値、エストロゲン値を示すのを除けば、内分泌機能検査は正常であり、特に身体奇型や変質徴候などがなくいわゆる原発性小人症とよばれるもの他、染色体異常を有するもの、染色体異常は証明されないが身体奇型、変質徴候を有するものがあり、また全般的に何らかの神経系合併症を伴う場合が多い。従来これらの小人症の治療は、蛋白同化ステロイド、甲状腺ホルモンの単独または併用による場合が多かったが、昭和50年度から、下垂体性小人症については、人成長ホ

ルモン(HGH Crescormon KABI)が限られた量ながら使用可能となった。以上の経過をふまえて、本年度研究では、主として身長および体重の増加に対する効果を中心として、以下のことから検討した。

1. HGHによる下垂体性小人症の治療について、AFD出生歴を有する典型例と、SFD出生歴、神経系合併症を有する例の間に効果の差が存在するか。
2. HGH自体を使用可能量が限られたものである点から、HGH用量を標準量より減量しても治療効果が得られるか否か。
3. SFD出生歴を有する小人症に対する蛋白同化ステロイド、甲状腺ホルモン剤による治療効果

### 研究方法

1. 下垂体性小人症のHGH療法における目的、
  - 1., 2に対応して、AFD出生歴を有する典型的な特発性下垂体性小人症9例(図2症例1, 3, 5~11)、SFD出生歴、神経性難聴、言語遅滞を伴い、インスリン低血糖、 $l$ -アルギニン、 $l$ -DOPA負荷のいづれに対しても、血漿HGH 5ng/ml以下、TRH、LH-RH負荷に対して、TSH、FSH、LHの増加をみない内分泌学的には下垂体性小人症と診断される例(図2症例2)出生歴はおそらくSFDと推定されるHGH単独欠損症(図2症例4)

計11例を対象として、HGH-KABI (Crescormon)を標準量を0.5 unit/Kg (体重)/週として、症例2,5,6,1,0,1,1に、標準量の1/2量(0.25 u/Kg/w)を症例1,3,4,7,8,9に投与した。蛋白同化ステロイド、甲状腺ホルモンの投与は原則としてHGH投与前の使用量を継続し、HGHは週2~3回筋内に筋注投与した。

目的3の検討のため、SFD出生歴(在胎34週、生下時体重980g)のてんかんを伴う下垂体性小人症(H.T.例)および非内分泌性小人症で、SFD出生歴を持つもの8例、すなわちK.K(Noonan症候群、在胎40週、2550g)、A.T.(Turner症候群、TriplonXとのモザイク、40週、2550g)および原発性小人症6例、S.S.(40週、2470g)、M.I.(38週、2200g)K.S.(37週、2380g)、K.T.(42週、2300g)、T.I.(42週、2000g)、I.M.(37週、2250g)を対象として、K.K., A.T., K.S., K.T.にはStanozolol(Winstrol)1~2mg/day単独使用、M.I.にはEthynandrol(Orgabolin)1mg/day単独、S.S.にはStanozolol(Winと略)1mgとTrijodthyronine(T<sub>3</sub>と略)25μgを使用、T.I., I.M.には乾燥甲状腺末と種々の蛋白同化ホルモンを併用投与した。

治療開始時期はM.I., T.I.例は、1才時であるが、他の例は6~16才で多くは5~10才の間にある。

定期的に身長、体重を計測し、原則として6ヶ月毎に骨年齢を判定し、骨年齢促進の度著しい場合は投薬の減量または中止を行った。

## 研究結果

### 1. HGH(Crescormon)による下垂体性小人症の治療結果

SFD出生歴、神経系合併症を有する症例2の身長、体重の変化を図1に示す。HGH投与前1年間の身長増加は5.1cmであったが、HGH投与後7ヶ月の身長増加は8cmであり、年間

予測値に換算すると有意の増加があり、同時に体重の増加も認められた。

全治療例、11例の歴年齢、出生歴年間身長増加予測値(12ヶ月に換算)を図2に示す。治療効果を出生歴別にみると、SFD、AFDの間に差は認めがたい。またHGH投与量0.5 u/Kg/w群と0.25 u/Kg/w群を比較すると、0.25 u/Kg/w投与群でも有効と考えられる例(症例1,3,4,8)があり、一方症例6のように0.5 u/Kg/w投与群にも無効と思われる例があった。骨年齢10才以下の群にはいずれも良好な効果が認められた。

従ってHGHの効果は、出生歴や、臨床像の異なるもの間では差がなく、むしろ対象の骨成長の程度により左右され、また適応例には投与量を基準量の1/2としても有効な例のあることが判った。

### 2. 蛋白同化ステロイド並に甲状腺ホルモンによるSFD出生歴を有する小人症の治療効果

GH分泌能がインスリン低血糖刺激により、最高値7.6 ng/mlでpartial GH deficiencyと考えられるH.T.例ではWinと乾甲未併用で、身長増加傾向が認められたが、骨年齢の促進がいちじるしいため、Win.の投与を中止した。Noonan症候群K.K.例(図3)Turner症候群A.T.例でも、治療後1年半には著明な効果が認められた。原発性小人症のうちS.S.は6才よりWin.とT<sub>3</sub>併用で、身長体重に若干の効果が認められたが、12才頃より思春期のGrowth spurtが起り、また跛行が現われ、整形外科的にペルテス病または大腿骨頭のavascular necrosisとの診断名の病変が下されたため、治療を中止した。M.I.例も、骨年齢促進の傾向が認められたので、約2年間の投与後治療を中止した。K.S., K.T.の両例はWin.1mg単独で、まだ治療期間が1年にみえないが、身長、体重ともに著明な増加が認められた。J.I.例は乳児期にすでにDurobolinの連続筋注の行われていた例であるが、併用療法、約1年で(正常平均値)-2(標準偏差)を上廻った。骨年齢促進の傾向が認められ、投与を中止した。

I.M 例は来診時すでに16才で、身長143.9cm手根骨X線像では骨年令と歴年令と略等しく、骨端線も閉鎖直前と考えられた。希望により乾甲末50~80mg, Oxymethrone 5~10mg(ついで、Nandrolone decanoate 50mg, 4週毎筋注)を行ったが、治療開始1ヶ月後に初潮があり、1年後には身長144.5cmで増加が停止した例である。

以上の原発性小人症に関する両剤の治療効果については、日本人についての十分な longitudinal study による最終身長予測表(height prediction chart)がないため、明確な評価は出来ないが、治療初期には有効であるが、次第にその効果の減づる傾向が認められる。

## 考 察

1. 下垂体性小人症のHGH療法に関しては、SFD, AFD, 出生歴の間に差がなく、骨年令10才以下の群においては、著明な治療効果の認められることより、SFD出生歴を有し、従来しばしば原発性小人症と臨床診断されていたものの中に、頻度は少いとは云え、本症が存在し、かつHGH療法を適切に行えば、正常人に近い最終身長の期待されることを示唆するものである。従ってSFD出生歴や神経系合併症を有する小人症であっても、下垂体機能、とくにGH分泌能を精査し、本症を発見することは、HGH適応決定の上から極めて重要である。

HGHは人下垂体より抽出されるため、その使用可能量には限度があり、もし基準量よりも少い量で有効ならば、治療可能な患者数の増加が期待される。0.25u/Kg/wの基準量の1/2でも、有効例のあったことは、今後の検討が必要とは云え、この可能性を示唆するものである。しかし骨年令の比較的進んでいる症例9のような例で0.25u/Kg/wで、期待される効果の得られない場合、これを基準量に増量すれば効果が現われるか否かは今後の検討が必要であろう。今年度の報告ではHGH治療が1年にも満たないため、引きつづき治療を行って経過を観察する必要がある。

2. 蛋白同化ステロイド、甲状腺ホルモン剤を用いる治療法は、本来、理論的に支持されるものでないため、その適応の定め方自体に問題が残っている。本報告で示したように治療初期には有効のことが多い。一般に小人症の小児は「身長が伸びないこと」に強い劣等感を持っているため、一時的にもせよ身長が増加することは心理的に良い結果が得られる。しかし、真の適応の結果は予測最終身長との対比で考案さるべきであり、そのためには日本人に関する従断の方法に基く、身長予測表の完成されることが必要である。

1, 2とも骨年令との更に詳細な比較が必要であるが、一般に骨年令の促進は身長の増加に遅れて出現するため、今回の短期投与例からは除いた。今後の検討が必要である。

## 要 約

1. 下垂体性小人症のHGH治療成績よりSFD出生歴を有し、臨床的には原発性小人症のものであっても、下垂体GH分泌能を精査し、本症であればHGH分泌能を精査し、本症であればHGH療法が、最も正しく良い治療法であることが示唆された。
2. SFD出生歴を有する非内分泌性小人症に対する蛋白同化ステロイド、甲状腺ホルモン療法は、治療初期には有効なものが多く、低身長に対する劣等感には良い心理的影響が期待される。しかし真の適応決定のためには日本人に関する最終身長予測表の整備をまたねばならない。

図 2 人成長ホルモン, HGH(CRESCORMON) 治療成績

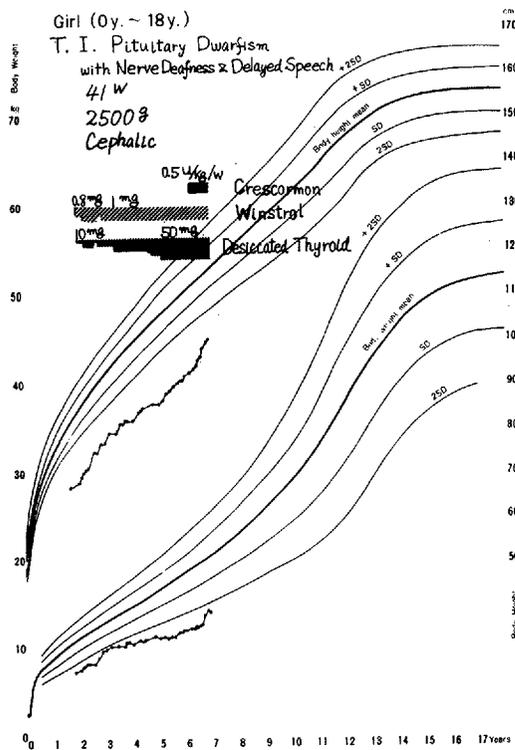
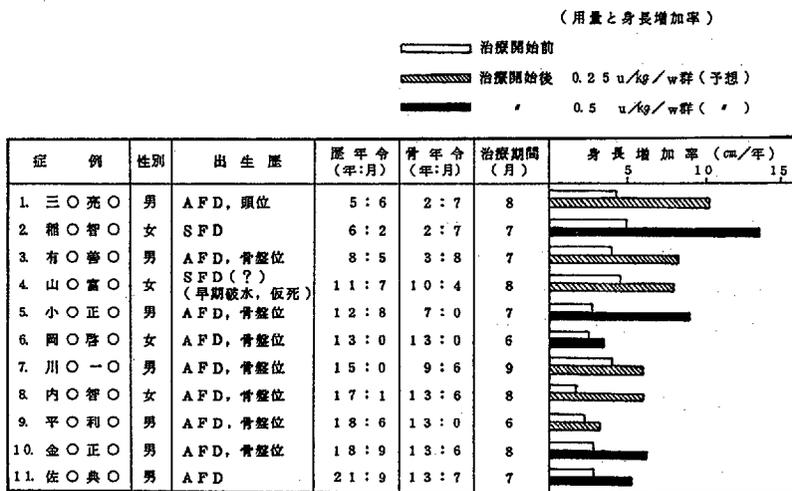


図 1 SFD 出生歴, 神経性難聴, 言語遅滞を伴う特発性下垂体性小人症(症例 2)の治療経過

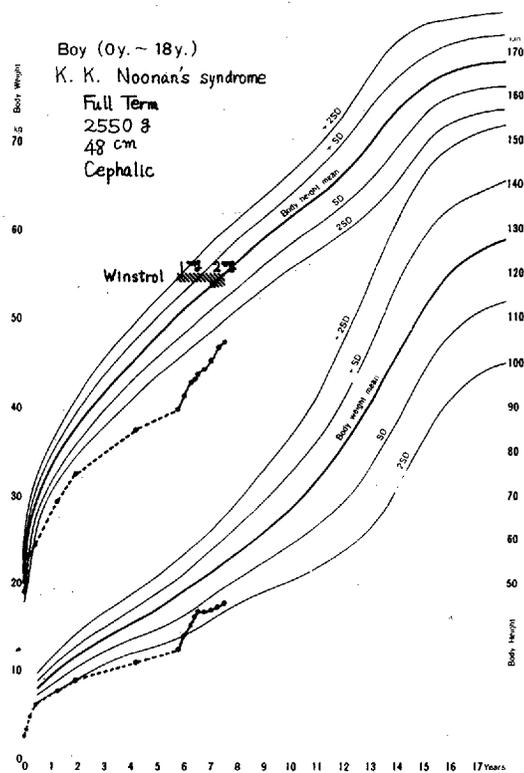
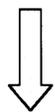


図 3 SFD 出生歴を有する小人症の蛋白同化ステロイドによる治療 (K. K. Noonan 症候群)



## 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



### 研究目的

前年度までの本研究においては、我々は小人症として診療した患者の臨床的  
事項、特にその成長曲線、原因別頻度、主として脳下垂体機能(成長ホルモン GH、  
甲状腺刺激ホルモン TSH、ゴナドトロピン FSH ならびに LH)および甲状腺機能な  
どについて、これを SFD 出生歴を有するものと AFD 出生歴を有するものに分  
け、それぞれの特徴を把握するとともに、その病因につき報告して来た。その結  
果、いわゆる特発性下垂体性小人症の出生歴は多くは AFD であり、しかも骨盤位  
分盤の頻度が有意に高かったが、例外的に SFD 出生歴と神経系合併症を有する  
ものも存在した。