

第56回日本小児保健学会 会頭講演

親と子の対話を内分泌学からみてみると

大 藺 恵 一 (大阪大学大学院医学系研究科小児科学)

I. 内分泌学とは

ヒトが生きていくためには、内部環境の恒常性を維持しなくてはならない（ホメオスタシス）。このための、生体の2大調節機構が神経系および内分泌系調節である。内分泌系調節は、ホルモン産生臓器から分泌されたホルモンが血中を流れて、遠隔にある標的臓器の受容体に結びついて作用を発揮することで行われる。ホルモンは微量で作用を発揮するが、それには、ホルモンと高い親和性を持って結合する受容体が必要である。また、ホルモンの分泌自身も種々の因子により厳密に調節されている。ホルモンには、ペプチドホルモンとステロイドホルモンの2種類があり、その歴史は、1901年に高峰譲吉がアドレナリンを発見したことに始まり、100年以上にわたる。近年でも、レプチンやグレリンなどの重要なホルモンが発見されている。

ホルモンの産生調節は、主として上位ホルモンの刺激と下流あるいはそれ自身が分泌するホルモンからのフィードバック調節によりなされる（図1）。ホルモン作用が減弱すると、ホルモンの血中濃度が上がり、作用を維持しようとする。これを、ホルモンの代償機構と呼ぶ。すなわち、生体内で、産生臓器と標的臓器がホルモンを介してコミュニケーションをとっていると考えられる。ホルモン作用の減弱は、ホルモンの分泌不足の他、受容体の機能低下による場合もあり、受容体のないところにホルモン作用は発揮されない。内分泌学的な異常を分類する

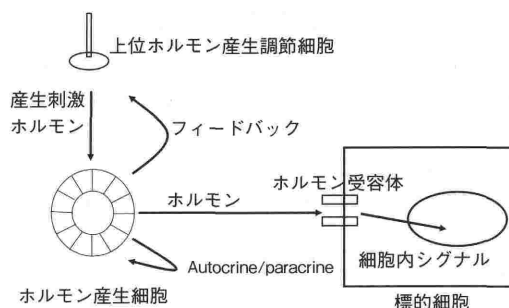


図1 ホルモン作用の流れ

上位ホルモン産生調節細胞（視床下部、下垂体などに存在）から分泌されたホルモン産生刺激ホルモンは、ホルモン産生細胞に働き、ホルモン産生を促す。分泌されたホルモンは、産生細胞に存在する受容体と結合して細胞内シグナルを介してあるいは直接的に作用を発揮する。ホルモンはまた、それ自身あるいは近傍の産生細胞に働いて、ホルモン産生を調節する（autocrine/paracrine作用）。また、上位ホルモン産生調節細胞に働いて刺激ホルモンの産生を調節する（フィードバック機構）。

と、ホルモン産生過剰、ホルモン産生不足、ホルモン受容体機能亢進、ホルモン受容体機能低下（ホルモン抵抗症）、内分泌腺の発生異常、障害、腫瘍化などに分けられる。

II. 親と子の対話と内分泌学

親と子の対話が成り立ちにくいとよく言われるが、対話が成り立たない理由の多くは、「聞く耳」を持たず、言葉のキャッチボールができないからである。言葉がホルモン、聞く耳が受容体に相当すると考えると、親と子の対話が成り立たないことは、内分泌学では、受容体異常

症に相当する。

それでは、親と子の対話が成り立たないことは、受容体の感受性が悪い子ども側の責任なのか？ 上述のように、受容体の感受性が悪い場合、ホルモンの分泌量を上げて刺激を強くする代償機構を用いることが多いのであるが、親と子の対話の場面では、声を大きくしても逆効果であることが多い。むしろ、子の感受性が悪くなっていることを感じない親側の要因も考える必要がある。すなわち、内分泌学的には、フィードバックメカニズムが破綻しているから、ホルモン産生側(親側)も制御がきかない状態に陥っていることになる。このフィードバックシグナルは言葉によってなされるとは限らず、子どもの態度等からもシグナルを受け取る必要があることに気づくべきである。

では、どうすれば良いのか？ 内分泌学の分野でも、受容体の親和性を増す＝感受性を上昇させるという問題は難しく、簡単な解決方法はない。おそらく、日頃から信頼感を養うことが一番確かな方法である。例えば、子どもの細かな変化に気づく親側の受容体の感度の良さは、子どもから信頼される大きな要因となる。また、親が子どものロールモデルとなって尊敬の念を勝ち得ることが大事である。

Ⅲ. 親と子の対話と思春期

親と子の対話が成立しにくい時期の代表が思春期である。まず、内分泌学的な思春期の定義は、二次性徴の出現に始まり急速な身長増加の時期を経て生殖能力の獲得に至る小児から成人への移行期のことである。この移行期に、身体的および精神的に大きく変化するので、一種の変態 (metamorphosis) であると言える。ヒト以外では成獣へは幼獣から直接移行する。しかし、ヒトでは思春期という移行期があることが特徴で、社会生活を営むうえで、思春期には不安と自立心が交錯し、ともすれば成人の言うことを聞かず既存の社会から逸脱しがちな時期となる。すなわち、生物として身体は成熟するが、社会性からみると精神は未熟で、そのギャップが問題を生んだり、当人に悩みを与えたりする。ヒトといえども生物なので、この時期、行動面で性ホルモンの影響を大きく受ける。極論

すれば、性ホルモンの刺激のまま行動しないように、いろいろな社会のルールが決められていると言っても過言ではない。思春期の子どもたちは、自分の身体および脳に起こる変化についていけないのが普通なので、親は人生の先輩としてこの時期にある子どもをサポートする必要がある。

思春期の開始の内分泌学的な説明としては、視床下部からゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) の脈動的分泌が始まり、下垂体から卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモンの分泌を促す時期である (図2)。これらの性腺刺激ホルモンは、男性ではテストステロン、女性ではエストラジオールの分泌を促して、二次性徴(男らしさ、女らしさの身体的特徴)を発現させる。最近では、GnRH 分泌を促す神経ホルモンとしてキスペプチンなどが判明している。このような思春期徴候の出現は、そのパターンおよび時期が人種においてだいたい一定で、日本人の場合、思春期発来年齢は、男児で10～11歳、女児で9～10歳であり、欧米諸国に比べると半年から1年程度早い。思春期の発来が病的に早い場合を思春期早発症と呼ぶ。思春期早発症では、脳腫瘍などの器質的疾患が原因である可能性があること、年齢不相応な二次性徴が心理的・社会的問題を引き起こすこと、成人期の身長が低くなる可能性があることなどから、専門医への

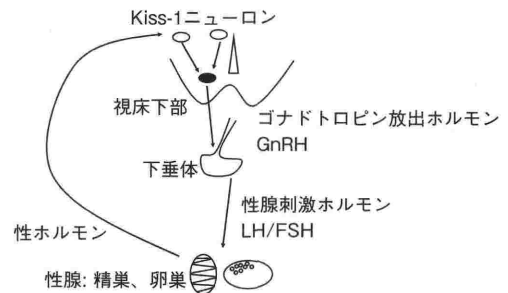


図2 性ホルモンの分泌調節

Kiss-1ニューロンから刺激を受けた、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 産生細胞はGnRHを分泌し、下垂体前葉に働いて性腺刺激ホルモン (LH/FSH) の分泌を促進する。LH/FSHは、性腺(精巣あるいは卵巣)に働いて性ホルモン(テストステロンあるいはエストラジオール)の産生を促し、二次性徴を引き起こす。性ホルモンはまた、視床下部に働いて、GnRHの産生を正または負に制御する。

受診が必要である。

日本小児科学会は「小児科医は子どもたちが成人するまで見守ります」というキャンペーンを行い、小児科の対象年齢を中学生までから20歳くらいまでに広げようとしている。ライフステージの重要な時期であるにもかかわらず、とすれば医療的な配慮の少なかった思春期を取り上げるのは大事なことと思われる。しかし、多感な時期である思春期について専門家として診るのは大変な覚悟が必要であることは言うまでもない。成人は、思春期に達した子どもたちからの批判を適切に対処し、目標とすべきロールモデルとなる必要があるが簡単なことではない。思春期の子どもたちに有言、無言の励ましと人生の大切さを教えることができるか、私たちは自問自答する必要がある。同時に、自立を前提とするならば、ロールモデルとなるキーパーソンは誰なのかを決めるのは、子ども自身であることを成人は忘れてはならない。

日頃からの私の疑問は、ちびまる子ちゃんは何年を取らないのかということである。のび太君も、クレヨンしんちゃんも年をとらない。いつまでも子どものままである。理由としては、思春期はかわいくない、思春期はトラブルが多い、子どもにはいつまでも子どものままだしてほしい、作者の手に負えない、人気がなくなるなどであろう。日本社会は基本的に過保護で、自立を促すよりも、いつまでも子どもであることを奨励しているかのようである。成人の役目は保護と自立の援助を同時に行うことである。また、良い生活習慣を身につけさせることが重要となる。

IV. 肥 満

肥満症は世界的に発症増加が問題となっており、小児においても同様である。インスリン抵抗性という、より代謝異常に力点を置いた考え方であるメタボリック症候群は人口に膾炙されるようになった。肥満症の多くは生活習慣病と位置づけられ、生活習慣と食行動に主因がある。たとえば、高カロリー食、野菜不足、一人での食事、朝食を食べない、運動不足、睡眠不足、親の肥満などはリスクファクターである。従来、成人の病気であった生活習慣病が、近年、低年

齢化して小児においても大きな問題となっている。一方、胎児期の低栄養環境が将来の生活習慣病発症率の上昇につながるとのBarker仮説が、大規模試験でも証明されつつあり、肥満症発症要因には胎児期および乳幼児期の環境要因も考慮する必要がある。出生体重の平均値が低下している日本は、生活習慣病の発症率の上昇に、今後十分注意しなければならない。

食欲のコントロールは中枢においては視床下部外側野に摂食中枢があり、腹内側核に満腹中枢があることが知られている。レプチンやグレリンなどのホルモンをはじめとして摂食のコントロールメカニズムの解明とその制御は医学における重要な研究分野である(図3)。摂食抑制ホルモンであるレプチンは脂肪細胞から分泌され、脂肪量が増えるとレプチンが分泌され摂食中枢に働いて摂食を抑制する。ある意味、脂肪という末梢組織が摂食という高度な中枢機能をコントロールしていると言える。ヒトの肥満症においては、レプチンの摂食抑制機構が働かないことが知られ、レプチン抵抗状態といえる。

肥満症についてより理解するためには、ヒトにおける情動と行動の相関を考える必要がある。生存に不可欠な生理的三大欲求は食欲、睡眠欲、性欲であり、これらの本能的な欲求に関わる感情が情動で、平易に表現すると、快、不快と感じるこころの動きである。レプチンによる摂食抑制の解除は、レプチン受容体の感受性低下の面もあるが、食欲に関する快シグナルの亢進も原因として考えられる。快シグナルの亢進というのは、一般的に依存症においてみられる状態である。依存症とは精神に作用する化学物質の摂取やある種の快感・高揚感を伴う特定の行為を繰り返し行った結果、それらの刺激を求める抑えがたい欲求が生じ、その刺激を追い求める行動が優位となり、その刺激がないと不快な精神的・身体的症状を生じる状態のことである。例としてアルコール依存やギャンブル依存があり、ドーパミン神経が関与する、いわゆる脳内報酬系による快の感覚である。依存症は当然、病的であり、一般生活でも過度の摂食やゲームのし過ぎは依存症と考えられるようになってきている。

依存症の治療は簡単ではないので、重要なこ

