

第57回日本小児保健学会 シンポジウム

成人した小児慢性疾患の課題

成人期の先天性内分泌疾患の問題点

～先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症について～

長 崎 啓 祐 (新潟大学医歯学総合病院小児科)

I. 要 旨

成人期の先天性内分泌疾患の問題点は、各々の疾患により全く異なるため疾患毎の対応が必要である。小児内分泌科と内分泌内科では通常診療している疾患の病因が全く異なり、一般的に先天性内分泌疾患の小児科から内科への移行は円滑とは言えない現状である。成人期21水酸化酵素欠損症患者は、小児内分泌科医を中心とした Multidisciplinary Team 管理が必要であるが、日本ではその診療体制は整備されていない。成人期先天性甲状腺機能低下症患者は、新生児マススクリーニング開始以後は、生活の質の改善がみられる。成人期の問題点として遺伝性の問題があることは認識すべきである。

II. 背 景

近年の治療法の進歩により、小児がん患者や先天性心疾患患者の多くが救命されるようになった。しかし成人に達した小児慢性患者の診療体制は十分に整っているとは言えず、循環器や血液腫瘍領域では診療体制の整備に関する研究が行われている。一方、先天性内分泌疾患は、ほとんどが生存する疾患であり、また疾患の重症度や予後などの多様性が大きい特徴がある。例えば、小児慢性特定疾患に登録されている内分泌疾患は112疾患にも及び、それぞれの疾患の重症度や成人期の合併症なども非常に多様性があるのが現状である。成人期の小児内分泌疾患を一括りに論ずるのは難しく、疾患毎の対応が必要である。

日本小児内分泌学会では、成人期の成長ホルモン

治療への移行ガイドライン¹⁾、やターナー症候群の Health Care Book など一部の疾患については、成人期への移行に関する取り組みを行っている。しかしながら先天性内分泌疾患に関して、成人期への移行が円滑にできているとは言えないと思われる。

小児内分泌疾患の中で、先天性甲状腺機能低下症(以下CH)と先天性副腎過形成症(以下CAH)はともに発症頻度の比較的高い疾患である。両疾患とも新生児マススクリーニング(以下MS)の対象疾患になっており、早期発見、早期治療が確立されている。これらの疾患は、新生児期にMSで見つかりその時点から小児(内分泌)科医により管理されるが、内科領域ではこれらの疾患に精通した医師は多くなく、小児科から内科への引き継ぎがうまく行われていない。今回この両疾患に関して、成人期の管理について解説する。

III. 小児科と内分泌内科の診療疾患の違い

同じ甲状腺疾患や副腎疾患であっても小児科と内分泌内科では通常診療している疾患が全く異なる(図1)。われわれ小児内分泌科医は先天的(多くは遺伝的な)な発生の異常や遺伝子異常によるCHや21水酸化酵素欠損症(21-OHD)を多く診療しているが、内分泌内科では多くは自己免疫疾患や腫瘍による内分泌疾患を診療している。従って、すべての内分泌内科医が先天性内分泌疾患に精通している訳ではない。

IV. CAH(特に21-OHD)の成人期の問題点

CAHは、ステロイドホルモン合成に必要な副腎の酵素を先天的に欠損している疾患である。最も頻度の

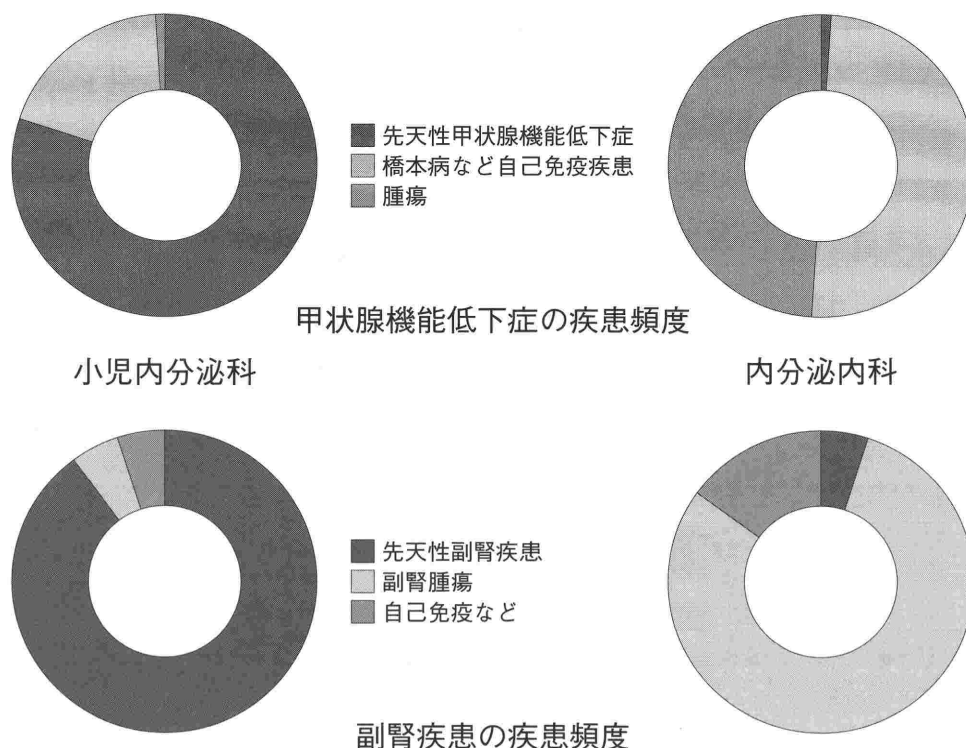


図1 小児内分泌科と内分泌内科での疾患頻度の違い

高い21-OHDは、MS実施以降出生約18,000人に対して1人の割合で発見されている²⁾。21-OHDの治療は、1. 不足ホルモン（糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド）の補充。2. 過剰な副腎アンドロゲンを抑制することである。従って、副腎アンドロゲンを抑制するためには、生理的補充量より多くの糖質コルチコイドを補充しなければならない。糖質コルチコイドが過剰だと、肥満、低身長、骨粗鬆症、インスリン抵抗性をきたし、不足すると高アンドロゲン血症による思春期早発、低身長、多毛、無月経や不妊をきたしうる。治療の目標は、小児期の長期的な目標として、1. 肥満をきたさず良好な成長を得ること。2. 女兒における男性化の防止。3. 重症な副腎不全を予防すること。があげられる³⁾。一方成人期の目標は、1. 妊孕性の獲得、2. 肥満など代謝異常症をおこさない。3. 重症な副腎不全の予防などが挙げられる。

現在当科では30名程のCAH患者を経過観察しており、18歳以上の患者さんは6名（女性2名、男性4名）である。成人期における21-OHD患者の問題点を表1に示す。妊孕性の低下の問題に関しては、女性の場合には膣口狭小化などによる性活動の問題や性心理の問題（Gender identityの障害）、副腎アンドロゲン過剰に伴う卵巣機能低下などがあげられている。男性の生殖能低下の主な原因は、精巣に副腎残存腫瘍が存在す

表1 21-OHDの成人期の問題点

男 性	女 性
1) 低身長	1) 低身長
2) 肥満	2) 肥満
3) 多毛	3) 多毛
4) 不妊	4) 不妊
5) 骨粗鬆症	5) 骨粗鬆症
6) 精巣腫瘍(adrenal rest tumor)	6) 膣入口狭小
	7) Gender identity 障害
	8) 生理不順

ることや副腎アンドロゲン高値による下垂体性性腺機能低下症があげられる⁴⁾。21-OHD女性とGender identityに関してMoneyら⁵⁾は、アンドロゲン受容体異常症やRokitansky症候群では、28人のうち2人（7%）がbisexualであったが、21-OHD女性30人のうち11人（37%）がbisexualであったと報告している。この差は外性器異常のためだけでなく、胎生期におけるアンドロゲン曝露がGender identityに関与していると考えられる。またFrisenら⁶⁾は、21-OHDの遺伝子変異別にBi/homosexualの頻度を検討し、残存酵素活性0%のNull変異ではBi/homosexualの頻度が50%、残存活性0～1%のI2splice変異は30%、残存活性2%のI172N変異は5%、残存活性20%のV281L変異では0%であり、重症度に応じてBi/homosexualの頻度が増加していると報告してい

る。アンドロゲン曝露の量が関与していると推測される。

成人21-OHD患者は、疾患を熟知した小児内分泌科医または内分泌内科医が中心になり精神科医や臨床心理士による精神的サポート、外性器の問題や妊孕性を考慮した泌尿器科医、産婦人科医の診療など Multi-disciplinary Team 管理が必要であるが⁴⁾、日本では follow 体制はまったく整備されていない現状である。

V. CHの成人期の問題点

CHは、先天性な甲状腺ホルモンの欠乏によって起こる疾患である。甲状腺ホルモンは、小児においては成長発育や神経系の発達に重要なホルモンであり、その欠乏によって非可逆的な成長障害や知能障害をきたしうる。現在では、MSでTSH高値として生後1か月以内に発見され、早期治療が行われ予後は著明に改善している。出生約3,000人に対して1人の割合で発見されている。病因としては、甲状腺形成不全と甲状腺ホルモン合成障害に大別されるが、軽症例では分類不能の例も少なくない。CHの治療は、必要量に応じた甲状腺ホルモン（チラーチン®S, Levothyroxine sodium hydrate）の内服である。この治療はCHでも、橋本病などの後天性甲状腺機能低下症でも同じである。従って内科への移行も21-OHDと比べると大きな問題はないと思われる。

現在当科では18歳以上のCH患者25名を経過観察している。男性5名（平均年齢23.3歳）の平均身長は 175 ± 4.9 cm, 平均BMIは 21.6 ± 1.5 , 5人とも就労または就学中であり内訳は、消防士1人、製造業1人、調理師1人、大学生2人であった。結婚は1人で挙児2人であったが、2名ともCHの診断で当科管理中である。女性は20名（平均年齢23.2歳）の平均身長は 156.4 ± 5.8 cm, 平均BMIは 21.3 ± 3.8 , 20人のうち就労または就学中は16人（80%）であり内訳は、事務職員6人、サービス業等4人、保育士1人、パート3人、専門学生2人であった。その他は、主婦1人、無職または不定期アルバイト3人であった。結婚は2人で、1人は挙児3人、もう1人は現在妊娠中である。挙児3名のうち2名がCHの診断で当科管理中である。当科での成人CH患者は、身体発育や就労・就学状況は健常人と差がなかった。Satoら⁷⁾は、若年成人期CH患者51人のQOL調査において、健常対象と有意差がなかったと報告しており、MSで見つかったCH患者

の長期予後は明らかに改善している。

一方、CHの遺伝性に関しては、まだまだ不明な点が多い。甲状腺形成異常はほとんどの症例が散発例であるが、フランスから2%に家族集積性を認めることが報告されている⁸⁾。また甲状腺発生異常は女兒に多いこと、奇形を伴うことが少なくないことから遺伝的背景の存在が強く示唆されている。一方、ホルモン合成障害の多くが常染色体劣性遺伝形式をとり、近親婚を認める家系に集約される傾向が強いとされている。日本では、CH全国調査（1976～1987年）でCHの家族歴を有する頻度は19/843（2.2%）との報告があり⁹⁾、その後北海道の調査ではCH202例中同胞例は20例（9.9%）と報告されている¹⁰⁾。われわれの検討でも家族性CHの頻度はCH全体では12.5%、正所性に甲状腺を認める症例では18.4%であり、遺伝性CHは稀ではないと考えられる¹¹⁾。このような遺伝性CHの病態は、多くの内分泌内科医には認識されていないと思われる。

当科で経過観察中のCHの中で挙児を得ているのは2名であり、2名とも一部の児が同じCHであった。また母児ともにMS陽性の一過性高TSH血症を呈した家系例も存在した。遺伝性CHの病態を解明していくためには、われわれ小児科医は成人期CH患者を診療している（内分泌）内科医とも連携をとりながら管理していくことが望ましいと思われる。

VI. 最 後 に

成人期の先天性内分泌疾患の問題点は、疾患により全くことなるため疾患毎の対応が必要である。成人期21-OHD患者は、小児内分泌科医を中心とした Multi-disciplinary Team 管理が必要である。成人期CH患者は、MS導入によりQOLの改善がみられる。成人期の問題点として遺伝性の問題があることは認識すべきである。

謝 辞

本論文の要旨は、第57回小児保健学会シンポジウム4「成人した小児慢性疾患の課題」で発表した。発表の機会を与えていただいた第57回小児保健学会会長内山 聖先生、ならびに座長の労をおとりいただいた白石 公先生、浅見恵子先生に感謝致します。

文 献

- 1) 横谷 進, 依藤 亨, 田中敏章, 他. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1475-1479.
- 2) 長崎啓祐, 浅見 直, 野村道代, 他. 新潟県における21水酸化酵素欠損症スクリーニング20年間のまとめ. 日本マス・スクリーニング学会雑誌 2010; 20: 193-197.
- 3) 楠田 聡, 立花克彦, 税所純敬, 他. 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性副腎過形成症 (21水酸化酵素欠損症) の治療指針 (1999年改訂). 日本小児科学会雑誌 1999; 103: 698-701.
- 4) Bachelot A, Chakthoura Z, Rouxel A, et al. Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. Horm Res. 2008; 69: 203-211.
- 5) Money J, Schwartz M, Lewis VG. Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46, XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46, XY androgen-insensitivity syndrome compared. Psychoneuroendocrinology 1984; 9: 405-414.
- 6) Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 3432-3439.
- 7) Sato H, Nakamura N, Harada S, et al. Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism. Pediatr Int. 2009; 51: 126-131.
- 8) Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, et al. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. N Engl J Med. 2000; 343: 441-442.
- 9) 中島博徳, 佐藤浩一. マスクリーニング 新しい展開: クレチン症. 小児医学 1989; 22: 323-335.
- 10) 原田正平, 市原 侃, 松浦信夫, 他. クレチン症マスクリーニングで発見された同胞例甲状腺機能異常者の23家系. ホルモンと臨床 1993; 41 (増刊号): 120-125.
- 11) 長崎啓祐, 鳴海覚志, 浅見 直, 他. 家族性先天性甲状腺機能低下症の臨床的・分子遺伝学的検討. ホルモンと臨床 2009; 57: 1001-1005.