



ビギナーのための

小児内分泌 診療ガイド

編集●有阪 治 獨協医科大学

中山書店

1 ホルモンの作用機序

内分泌疾患が発症する代表的なメカニズムを①に示す。これらを理解するためには、ホルモンの作用機序の概略を知っておく必要がある。

ホルモンとは

内分泌腺から分泌され血液を介して運ばれ、全身あるいは特定の臓器組織（標的器官）に情報伝達して、その生理機能を発揮する物質をホ

① 内分泌疾患が発症するメカニズム

タイプ	メカニズム	疾患例
ホルモン欠乏（分泌低下）	発生学的に内分泌腺が欠損 ホルモン合成酵素の欠損 自己免疫疾患 感染 外傷 放射線 外科的切除	甲状腺形成不全 先天性副腎皮質過形成症 自己免疫性甲状腺炎 髄膜炎菌感染による副腎皮質機能不全 頭部外傷後下垂体機能低下症 放射線照射後下垂体機能低下症 脳外科手術後下垂体機能低下症
ホルモン抵抗性	遺伝子変異	アンドロゲン不応症、偽性副甲状腺機能低下症（Ia型）、Laron型小人症
ホルモン過剰	外因性 自己免疫機序による刺激 腫瘍 調節異常	アンドロゲン塗布 Basedow病 Cushing症候群 新生児持続性高インスリン血症性低血糖症
ホルモン受容体の活性化	遺伝子変異	McCune-Albright症候群 家族性男性思春期早発症（テストキシコーシス）

インスリン抵抗性は最も頻度の高いホルモン抵抗性状態であるが、ホルモン受容体の異常だけではなく、受容体以降のシグナル伝達障害が原因である場合が多いので、この表でのホルモン抵抗性には含めていない。
(Westwood M. 2009⁴⁾)



Consideration points

ホルモンによるシグナル伝達

- ① ペプチドホルモンなどの水溶性ホルモンは細胞膜受容体に、ステロイドや甲状腺ホルモンなど脂溶性ホルモンは細胞膜を通過して、核や細胞質内にある受容体に結合する。
- ② 血中ホルモンという細胞外シグナルは、特異的受容体に結合することにより細胞内シグナルに変換される。
- ③ 細胞内シグナルは、いくつかの経路をたどって標的タンパク質に到達し、細胞機能を調節することで生理作用を発揮する。
- ④ サイトカイン受容体は、リガンドの受容体結合後に Janus kinase (JAK kinase ともいう) とよばれるチロシンキナーゼの一種を活性化することにより Stat とよばれる転写因子をリン酸化し、細胞内での作用を発揮する。

■文献

- 1) 安達昌功. 病態理解に必要なホルモンの作用機序の基本知識. 小児科診療 2007; 70: 1605-13.
- 2) 神崎晋. ホルモンの作用機序. 日本小児内分泌学会編. 小児内分泌学. 東京: 診断と治療社; 2009. p.4-8.
- 3) 山本一彦ほか. VII 血液・免疫・内分泌. 坂井建雄ほか編. 人体の正常構造と機能. 東京: 日本医事新報社; 2012. p.58-69.
- 4) Westwood M. Principles of hormone action. In: Brook C, et al, editors. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p.24-39.
- 5) Fuqua JS, Bethin K. General concepts and physiology. In: Kappy MS, et al, editors. Pediatric Practice Endocrinology. New York: McGraw-Hill; 2010. p.1-21.
- 6) Nesbit MA, et al. Mutations affecting G-protein subunit α 11 in hypercalcemia and hypocalcemia. N Engl J Med 2013; 360: 2476-86.

(有坂 治)

♂ Keyword

リガンド: 特定の受容体に特異的に結合する物質のこと.

受容体機能獲得型変異: 受容体遺伝子変異により受容体が常に機能亢進状態になること.

受容体機能喪失型変異: 受容体遺伝子変異により受容体が常に機能低下状態になること.

G タンパク質共役型受容体 (GPCR): 細胞膜を 7 回貫通する特徴的な構造から, 7 回膜貫通型受容体ともよばれる. 2012 年米国の 2 名の研究者が GPCR の研究でノーベル化学賞を受賞した.

チロシンキナーゼ: タンパク質のチロシン残基を特異的にリン酸化する酵素. リガンドが受容体に結合してチロシンキナーゼが活性化され, 受容体自身の自己リン酸化が起こると, このリン酸化部位を認識するさまざまなシグナル伝達因子が受容体に結合し, そこから細胞内下流へシグナル伝達を開始される.

11 外性器と脳の性分化のメカニズム

性分化と 4 つの性

ヒトの性は、通常 4 つ存在する (①)。

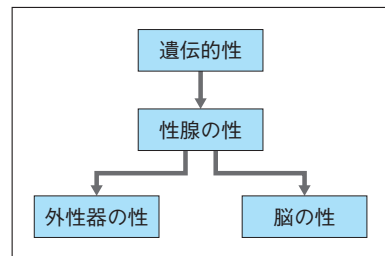
- ① 遺伝的性であり、受精時の性染色体構成の違い (Y 染色体の有無) で決定される。すなわち、Y 染色体 (SRY) が存在すれば男性へ、存在しなければ女性へと分化する。
- ② 性腺の性であり、遺伝的性に従って、男性では精巣、女性では卵巣が形成される。
- ③ 外性器の性であり、胎児精巣由来ホルモン (とくに男性ホルモン) の作用があれば男性型へ、作用がなければ女性型へと分化する。
- ④ 脳の性であり、外性器同様、男性ホルモンの作用があれば男性型へ、作用がなければ女性型へと分化する。

これらの臓器・組織は、脳も含め明瞭な男女差を有し、この構造の性差が、性的機能の性差と密接に関連している。

社会的性の決定は、従来、外性器の形態が重

視されてきたが、脳の性分化 (性自認) が最も重要な因子として注目されている。たとえば、内外性器の発達や妊娠性の有無は、社会的性の決定において考慮すべきではあるが、自身の性自認と異なる性や違和感のある性のもとでは、身体的性発達や妊娠性が存在しても、その性的機能を十分に発揮することは期待しがたい。むしろ、性分化疾患ではない性同一障害患者にみられるように、ヒトは、身体的性の特性よりも脳の性分化状態に応じた性のもとで、より安定して存在しうると考えられる。

① 性分化における 4 つの性



Consideration points

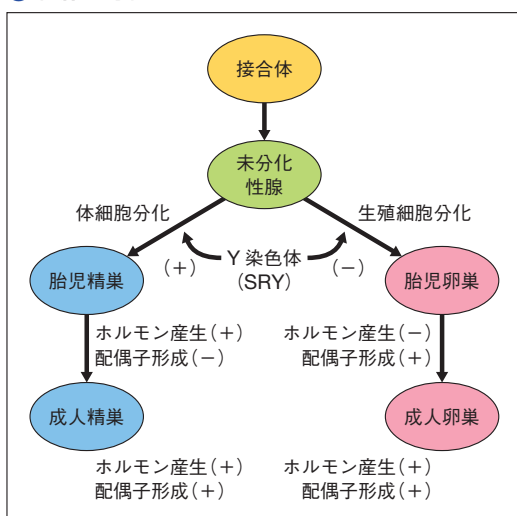
ヒト胎児期における性分化の要諦

- ① ヒトの性分化において、性腺は、Y 染色体上の SRY 遺伝子が作用すると精巣へ、作用しないと卵巣へ分化する。
- ② 外性器や脳の性は、胎児精巣由来ホルモンが作用すると男性型へ、作用しないと女性型へ分化する。
- ③ 女性は default phenotype であり、そのための遺伝的プログラムが存在し、男性は induced phenotype であり、SRY や胎児精巣由来ホルモン作用を中核とするプログラムが存在する。
- ④ 男性では体細胞分化が先行し、女性では生殖細胞分化が先行する。すなわち、胎児精巣はホルモン分泌細胞 (Leydig 細胞や Sertoli 細胞) を有し、一方、胎児卵巣は減数分裂細胞 (卵母細胞) を有する。

性腺の分化

性腺は、まず精巣・卵巢のいずれにも分化できる未分化性腺として出現し、その後、遺伝的性 (SRY の有無) に従って、胎児精巣あるいは胎児卵巢が形成される (2)。胎児精巣はホルモン産生機能を有し、胎児卵巢は減数分裂細胞 (卵母細胞) を有する (3)。また、組織的には SRY で誘導される胎児精巣の形成が早く、卵巢

2 性腺の分化

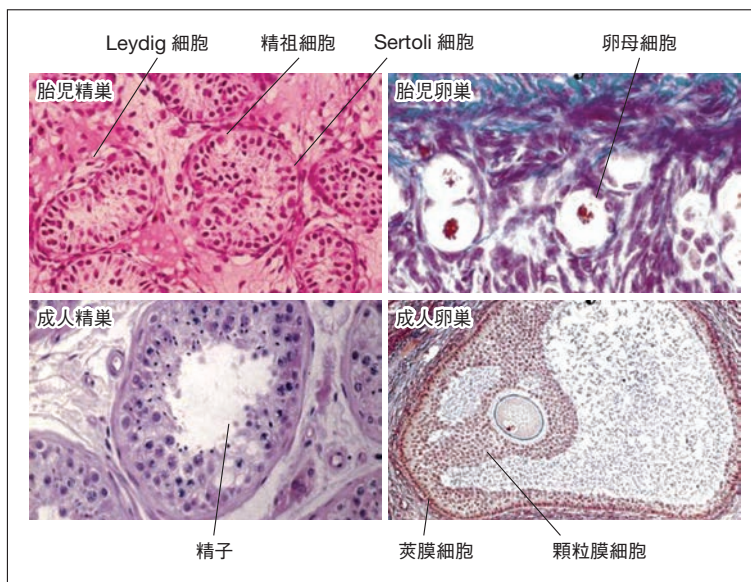


は、SRY 効果がなかった後の default pathway で形成され、そのため胎児精巣形成より遅れて認識される。

未分化性腺は、未分化体細胞成分 (前駆支持細胞, 前駆ステロイド産生細胞, 結合組織細胞など) と原始生殖細胞から成る。未分化体細胞成分はホルモン産生細胞の分化や性腺の形態保持に必須であり、この成分の形成障害は、完全な場合には性腺無形成を生じ、不完全な場合にはその後の体細胞分化を障害してさまざまな程度の性腺形成障害を招く。この過程が男女共通であることに一致して、性腺無形成は XX と XY の同胞発症が報告されている。一方、原始生殖細胞成分は配偶子形成能の獲得に必須であり、この成分の欠落は、体細胞成分のみから成る未分化性腺形成を招き、その結果、雄では体細胞成分の分化を経て生殖細胞を欠く胎児精巣が形成され、雌では卵母細胞への分化およびその後の体細胞成分形成が起こらないため完全性腺異形成となる。

胎児精巣は、精子形成能を欠くがホルモン産生能をもつ Sertoli 細胞や Leydig 細胞を有し、精巣下降, 性管・外性器・脳の男性化を引き起こす。したがって、外性器や脳の性分化は、胎

3 胎児精巣・卵巢と成人精巣・卵巢の組織像



12 低身長

身長の評価

日本では、10年ごとの小児全年齢の身体計測値が入手可能であり、最新のものは2010年度のものである。しかし、身長と体重の評価には、2000年度のデータから算出した基準値を用いることが妥当と考えられている¹⁾。この理由として、2010年度データでは肥満例の増加による影響がより大きくなっていること、および1990年度データでは成熟の secular trend の影響がまだ残っているためである。

secular trend (長期の傾向) とは、世代間の差異を意味し、成人身長に関する secular trend は1990年代前半に終了し、成熟に関する secular trend は2000年にほぼ終了したと考えられている。すなわち、日本人の最終身長は1990年代前半以降ほとんど変化しておらず、またその伸び方についても2000年以降はほぼ一定のパターンとなっていると推定されている (①)。

身長が同性同年齢の平均値の $-2SD$ を下回っている場合を低身長とする。欧米では3パー

センタイル値 ($-1.88SD$ に相当) が用いられるが、これは $-2SD$ に相当する 2.27 パーセンタイルを丸めたものである。 $-2SD$ を基準とするのは慣例的限界であり、これ以下であれば病的なものである可能性があるというほどの意味である (②)。実際に病的な低身長児は、 $-2SD$ よりさらに低いことが多い。

両親の身長と比して不相応に低い場合は、 $-2SD$ 以上であっても精査対象と考えてよい。この

① 日本人各年齢平均身長の年次推移

	17.5 歳平均身長		13.5 歳 平均身長	11.5 歳 平均身長
	男性	女性	男児	女児
1980 年	169.7	157.0	156.9	144.9
1985 年	170.2	157.6	157.7	145.5
1990 年	170.4	157.9	158.8	146.3
1995 年	170.8	158.0	159.6	146.7
2000 年	170.8	158.1	160.0	147.1
2005 年	170.8	158.0	159.9	146.9
2010 年	170.7	157.9	159.7	146.8

17.5 歳の平均身長は、日本人成人身長の近似値と考える。最大の成長速度を過ぎた年齢 (男児 13.5 歳、女児 11.5 歳) での身長を、成熟の指標とする。



Consideration points

成長ホルモン分泌刺激試験を行う前に、評価しておくべきことは多い

- ① 2000 年度の基準値を用いて、長期的な身長の推移を評価する。両親の身長とも比較する。
- ② 生理的な身長 catch-down, 思春期遅発を伴う成長の遅れ, SGA (small for gestational age) 性低身長を含む体質性低身長, などが低身長の原因として頻度が高い。
- ③ 特発性の成長ホルモン (growth hormone : GH) 単独欠損の診断には、現在でも薬理学的 GH 分泌刺激試験を必要とする。
- ④ 長期にわたる GH 治療では、コンプライアンスの維持が重要である。
- ⑤ 現時点では、GH 治療の長期的な安全性に関する懸念は少ない。

性低身長症における GH 治療の実施上の注意.
<http://jspe.umin.jp/pdf/SGA.GH2010.10.4.pdf>

- 7) Bell J, et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 167-77.
- 8) Ergun-Longmire B, et al. Growth hormone treat-

ment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 3494.

(安達昌功)

Keyword

isolated GHD (IGHD) : 単独 GH 欠乏の大部分は特発性であり, 文献上の発生頻度は 3,500~10,000 出生に 1 人となっている. この頻度の幅は, 使用する診断基準の違いによるところが大きいと思われる. GH 分泌低下も永続性とは限らず, GH 治療が終了した後は, GH 分泌能が回復している場合も多い.

遺伝性 IGHD : IGHD の 5% 程度は遺伝子異常によるものである. GH-1 遺伝子の大きな欠失によるものは劣性遺伝形式を示し, 外因性の GH には抗体が形成され治療効果が発揮されず, これを IA 型とよぶ. GH-1 遺伝子の点変異や GHRH 受容体遺伝子の異常によるものも劣性遺伝形式であるが, 抗体は形成されず, 区別して IB 型とする. GH-1 遺伝子のスプライス変異などにより優性遺伝形式をとるものは II 型, SOX3 遺伝子変異などで X-linked の遺伝形式をとるものは III 型と称する.

multiple pituitary hormone deficiency (MPHD) : 先天性と後天性に大別され, 後者は脳腫瘍, ヒストサイトーシス, 頭蓋照射, 下垂体炎などに続発するものである. 先天性なものには, 下垂体茎断裂症候群 (一部は分娩障害を伴う), 口蓋裂に伴うもの, septo-optic dysplasia などがあり, まれには下垂体の発生に関わる遺伝子異常によるものも見いだされる (POU1F1, PROP1, HESX-1, OTX2 など).