

The effect of growth hormone (GH) therapy in prepubertal short children with GH deficiency

Toshiaki Tanaka^{1,2)}, Junko Ito^{1,3)}, Susumu Kannzaki^{1,4)}, Akita Shimatsu^{1,5)}, Hiroyuki Tanaka^{1,6)}
Akira Teramoto^{1,7)}, Toshiro Nagai^{1,8)}, Tomonobu Hasegawa^{1,9)}, Kunihiro Hanew^{1,10)}
Keinosuke Fujita^{1,11)}, Reiko Horikawa^{1,12)}, Tokuo Mukai^{1,13)}, Naohiro Wada^{1,14)}, Susumu Yokoya^{1,15)}

- 1) GH Treatment Study Group, The Foundation for Growth Science
- 2) Tanaka Growth Clinic
- 3) Toranomom Hospital
- 4) National Hospital Organization Kyoto Medical Center
- 5) Okayama Saiseikai General Hospital
- 6) Nihon Medical School Hospital
- 7) Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital
- 8) Keio University Hospital
- 9) Hanew Endocrine Clinic
- 10) Osaka City General Hospital
- 11) National Center for Child Health and Development
- 12) Asahikawa Medical College
- 13) Shizuoka Children's Hospital

Abstract

Database of growth hormone deficiency (GHD) at the Foundation for Growth Science registered from 1991 till 2000 were analyzed to standardize the growth hormone (GH) therapy effect in prepubertal short children with GHD. The data younger than 9 years at the GH therapy were collected from 999 patients with 3-year treatment, 365 patients with 4-year treatment and 89 patients with 5-year treatment. The treatment effect (accumulated Δ height SD score, growth velocity, Δ height SD score/year) was greater in younger group than the older groups, and in severe GHD group than moderate and mild GHD groups. When GH treatment was started between 3-6 years, the mean growth velocity was approximately 8.5 cm in the first year, 7 cm in the second year and 6 cm in the third year. The height gain during the 3-year treatment was approximately 21.5 cm on average. Δ height SD score/year was approximately 0.5 SD in the first year, 0.25 SD in the second year, 0.15 SD in the third year and 0.1 SD in the fourth year. Accumulated Δ height SD score was approximately 0.5 SD in the first year and 0.85 SD in three years.

Key words: growth hormone deficiency, prepuberty, GH effect, growth velocity

研 究

胎児期・新生児期の体重増加量と周産期指標の関連

遠藤 有里¹⁾, 櫻井 由美²⁾, 木村 真司¹⁾
 石原千絵子¹⁾, 鈴木 康江¹⁾, 南前 恵子¹⁾
 長石 純一³⁾, 神崎 晋³⁾, 花木 啓一¹⁾

〔論文要旨〕

将来の生活習慣病発症の危険因子となりうる周産期指標を明らかにするために、30名の正期産児とその母親について、周産期の母体・胎盤・児の各因子と、胎児期・新生児期それぞれの体重増加量の関連を検討した。胎児期体重増加不良群ではそうでない群に比して血中高分子アディポネクチンが有意に低値を示し、将来の生活習慣病発症との関連が示唆された。本邦では低出生体重児の出生が増加傾向であるので、ハイリスクと想定される母子に対して、今後必要とされる介入について検証していく必要がある。

Key words : 生活習慣病, 周産期, アディポネクチン, 母乳

I. はじめに

近年、糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病の増加が社会問題となっている。糖尿病などの生活習慣病は、不健康な生活習慣を続け、肥満に至ることで、発症率が高まるとされてきた¹⁾。ところが、1980年代にBarkerら²⁾は、出生時の体重が少ない、子宮内胎児発育不全（以後IUGRと略す）児の方が、肥満して成人後に生活習慣病に至る頻度が高いことを報告した。最近になりこの疫学的事実は、胎児期の低栄養とその後の急激な体重増加が成人後の生活習慣病発症リスクを高めるという成人病胎児期発症説として注目されている。その機序として、IUGR児では子宮内環境の悪化に対応するように、エネルギー代謝経路がプログラミングされ

る可能性が高いと想定されている³⁻⁵⁾ (図1)。

一般的に、胎児期から新生児期の身体発育は、母体・胎盤・児因子に区分される各種の周産期指標に影響を受けるとされている。本研究では、胎児期・新生児期の体重増加量と、これらの周産期指標、なかでも肥満やメタボリックシンドロームで低下するとされるアディポネクチンとの関連について明らかにすることを目的とし、得られた情報と将来の生活習慣病発症リスクについて考察した。

II. 対象および方法

1. 対 象

研究対象は、2008年4月～8月までに、妊婦健康診査受診時に同意が得られ、正常な経過で正期産に至った母30例と、その母より出生した

Correlation between Fetal/Neonatal Weight Gain and Other Perinatal Indices [2162]

Yuri ENDO, Yumi SAKURAI, Shinji KIMURA, Chieko ISHIMARA, Yasue SUZUKI, Keiko MINAMIMAE, 受付 09. 8. 10

Jun-ichi NAGAISHI, Susumu KANZAKI, Keiichi HANAKI 採用 10. 2. 24

1) 鳥取大学医学部保健学科母性・小児家族看護学講座 (教育/研究職)

2) 鳥取大学医学部保健学科検査技術学専攻 (臨床検査技師)

3) 鳥取大学医学部周産期小児医学 (教育/研究職)

別刷請求先: 遠藤有里 鳥取大学医学部保健学科母性・小児家族看護学講座 〒683-8503 鳥取県米子市西町86

Tel/Fax : 0859-38 6327

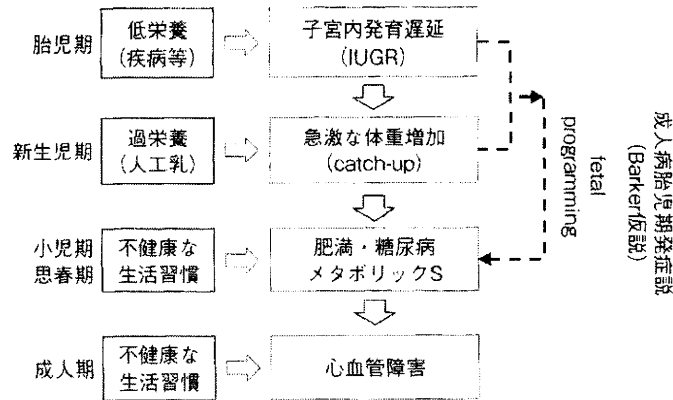


図1 胎児期からの生活習慣病発症に繋がる要因

新生児30例とした。対象の背景は、母年齢31.8 ± 6.1歳、分娩週数39.1 ± 1.1週、初産婦10例、経産婦20例、経膈分娩20例、帝王切開10例、出生時の性別は男児17例、女児13例、出生時体重 2,892 ± 373 g (2,182 ~ 3,480 g)、- 0.69 ± 0.87 SD、1か月時体重3,589 ± 632 g (2,240 ~ 4,745 g)、1日体重増加量37.7 ± 15.9 gであった。

2. 対象の群分け

対象をそれぞれ胎児期・新生児期の体重増加量により群分けして検討した。

1) 胎児期体重増加による区分

胎児期体重増加の指標として、出生時体重SDスコアを採用した。胎児期体重増加は、出生時体重SDスコア-1.5未満のIUGRを示した群を不良群(6例)、SDスコア-1.5以上を良好群(24例)とした。

2) 新生児期体重増加による区分

新生児期体重増加の指標は日齢2~1か月健診までの1日体重増加量を用いた。新生児期体重増加は、1日体重増加量が30g未満を不良群(10例)、30~45g未満を中間群(10例)、45g以上を良好群(10例)とした。

3. 調査項目

調査項目として母体因子は母のBMI(非妊時、妊娠時最大、産褥BMI減少量)、血清・母乳中総アディポネクチン(T-Ad)など、胎盤因子は胎盤重量など、児因子は出生時体重、1日体重増加量、血清アディポネクチンなどを評価した(表1)。

アディポネクチンの測定に関しては、産褥3

表1 調査項目一覧表

母体因子：非妊時BMI、妊娠時最大BMI、産褥BMI減少量(最大BMI-産褥1か月BMI)、希望する栄養法(母乳・人工)、母自身の栄養法、分娩様式、出血量、分娩・産褥経過の異常、母乳分泌開始日、総アディポネクチン 血清・初乳・成乳
胎盤因子：胎盤重量、胎盤異常
児因子：出生時体重(g)、出生時体重(SD)、性別、臍帯血pH、1か月健診時体重(g)、1日体重増加量(g/day):日齢2日~1か月健診、現在の栄養方法(母乳・混合・人工)、血清総アディポネクチン、高分子アディポネクチン比率

~5日の母、生後3~4週の新生児について通常の血液検査時に血液を採取した。検体を速やかに遠心し、得られた血清は測定まで-80℃で保存した。母乳については、分泌開始後の初乳と産褥4週の成乳を採取した。用手にて採取後速やかに測定まで-80℃で保存した。

4. 測定法

母血液・母乳では総アディポネクチンを、新生児血液では総アディポネクチンに加えて高分子アディポネクチン比率を測定した。総アディポネクチン、高分子アディポネクチンは、2量体を用いたELISA法によるヒト多量体アディポネクチン分別測定キット(第一化学薬品)を用いて測定した。高分子アディポネクチンの総アディポネクチンに対する比を高分子アディポネクチン比率とした。

血液については、血清を5,151倍に希釈し、母乳については、12,000gで2回遠心した後の中間層を93倍に希釈し、ELISA法による測定

に供した。母乳の希釈倍率は髄液での測定報告に準拠した⁶⁾。

5. 統計解析

解析はSPSS 13.0J for Windowsを用いた。結果は平均±SD, 箱ひげ図で示した。箱ひげ図は中央値(中央線), 25~75パーセンタイル区間(box), 10~90パーセンタイル区間(ひげ線)で示した。2群間の比較にはt検定またはMann-Whitney検定, 3群間の比較にはANOVAまたはKruskal-Wallis検定, 2変量間の相関関係の検定にはPearsonの積率相関係数またはSpearmanの順位相関係数を使用した。1標本における差の比較はWilcoxon符号付順位検定を使用した。すべての統計処理の有意水準は $p < 0.05$ とした。

6. 倫理的配慮

対象者には, 研究の趣旨および方法, 研究への自由参加, 同意の随時撤回, プライバシーの保護について文書を用いて説明し同意を得た。本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施した(平成20年2月, 承認番号978)。

III. 結 果

1. 胎児期と新生児期体重増加量の関連

胎児期・新生児期体重増加の両者に相関は見られなかった。

2. 胎児期・新生児期体重増加と周産期指標の関連

胎児期・新生児期体重増加と母体・胎盤・児因子である周産期指標との関連を表2に示す。母体因子の1つ非妊時BMI・妊娠時最大BMI・産褥のBMI減少量は, 胎児期・新生児期体重増加と有意な関連はみられなかった。胎盤因子の1つ, 胎盤重量は胎児期体重増加不良群で有意に軽量だったが($p < 0.05$), 新生児期体重増加との関連は見られなかった(表2)。

3. 胎児期・新生児期体重増加と血中アディポネクチン

産褥期の母血中総アディポネクチン値とその母から生まれた新生児の血中総アディポネクチン値には, 有意な相関は見られなかった。母血中総アディポネクチン値は, 胎児期・新生児期体重増加と有意な関連は見られなかった(表2)。新生児のアディポネクチン値(26.7±

表2 胎児期・新生児期体重増加と周産期指標との関連

因子	胎児期体重増加		新生児期体重増加		
	不良群 (IUGRあり) (n=6)	良好群 (IUGRなし) (n=24)	不良群 (n=10)	中間群 (n=10)	良好群 (n=10)
母体					
非妊時BMI	20.8±3.3	21.2±3.9	20.9±2.5	21.5±4.3	20.9±4.5
妊娠時最大BMI	25.1±2.6	24.9±3.5	24.9±2.5	24.7±3.4	25.2±4.1
産褥BMI減少量	2.6±0.5	2.7±0.9	2.6±0.9	2.5±1.1	2.8±0.5
母乳分泌開始日	3.2±0.4	4.0±1.5	4.3±1.7	3.5±0.9	3.6±1.4
血中T-Ad (μg/ml)	2.4±0.9	2.2±1.1	1.9±1.0	2.9±1.3	2.0±0.5
初乳中T-Ad (ng/ml)	4.1±2.1	5.6±3.5	5.3±4.1	6.6±3.3	4.1±2.2
成乳中T-Ad (ng/ml)	6.2±1.7*	10.9±6.4*	9.9±4.0	12.0±8.5	7.1±2.4
胎盤					
胎盤重量	423.3±51.7*	589.9±96.3*	556.4±112.3	513.4±91.0	600.0±122.3
児					
出生時体重 (g)	2,392±194	3,017±293	2,808±295	2,896±437	2,971±394
[range]	[2,182~2,725]	[2,489~3,480]	[2,330~3,325]	[2,235~3,425]	[2,182~3,480]
(median)	(2,372)	(3,032)	(2,809)	(2,842)	(3,038)
出生時体重 (SD)	-1.98±0.35	-0.37±0.63	-0.51±0.88	-0.92±0.86	-0.65±0.92
[range]	[-2.53~-1.55]	[-1.47~0.66]	[-2.09~0.66]	[-2.15~0.02]	[-2.53~0.59]
(median)	(-1.96)	(-0.17)	(-0.66)	(-0.98)	(-0.47)
1ヵ月時体重 (g)	3,015±531*	3,732±579*	3,118±235*	3,565±685*	4,084±492*
1日体重増加量 (g/day)	45.3±18.0	35.8±15.2	20.4±7.4	38.2±5.2	54.4±9.6
臍帯血pH	7.24±0.07	7.29±0.67	7.28±0.07	7.28±0.09	7.29±0.07
血中T-Ad (μg/ml)	28.7±8.0	26.2±9.8	25.5±9.3	29.9±12.0	24.9±6.6
血中高分子Ad比率	0.60±0.2*	0.72±0.13*	0.71±0.12	0.74±0.18	0.61±0.14

* $p < 0.05$

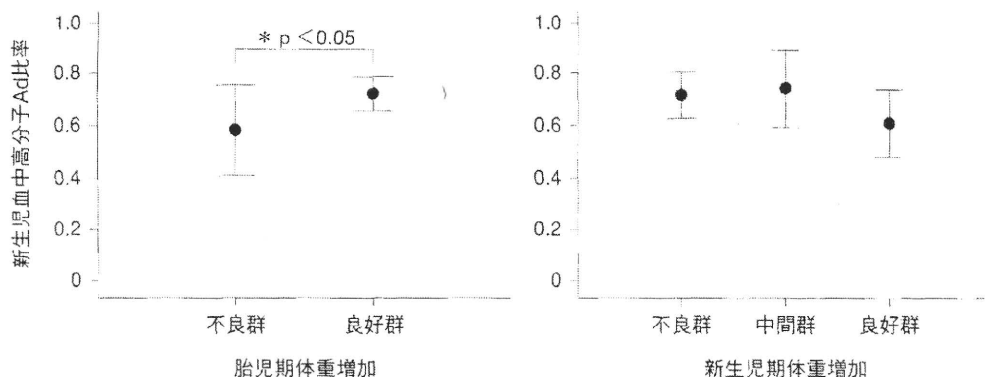


図2 胎児期・新生児期体重増加と新生児血中高分子アディポネクチン比率

9.4 μg/ml) は成人よりも著しく高値だった。新生児血中総アディポネクチン値は、胎児期・新生児期体重増加量と有意な関連はみられなかった(表2)。

血中高分子アディポネクチン比率は、胎児期体重増加不良群 (0.60±0.2) では良好群 (0.72±0.13) に比べて、有意に低値を示した (p < 0.05, 図2)。新生児体重増加では有意な関連は見られなかった。

4. 胎児期・新生児期体重増加と母乳中アディポネクチン

母乳中総アディポネクチンは、初乳中 (5.3±3.3ng/ml) より成乳中 (10±6.1ng/ml) で高く (図3), 母血中濃度の約1/300だった。同一対象の初乳中と成乳中アディポネクチン値は有意な相関は見られなかった。初乳中総アディポネクチン値は胎児期・新生児期体重増加と有意な関連は見られなかった。成乳中総アディポ

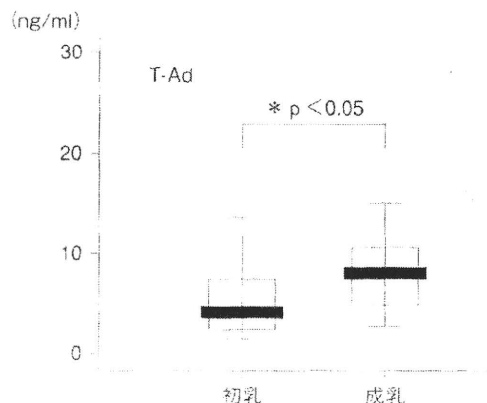


図3 母乳中総アディポネクチン

ネクチン値は、胎児期体重増加不良群 (6.2±1.7ng/ml) で良好群10.9±6.4ng/ml) に比べて有意に低値を示した (p < 0.05, 図4)。新生児期体重増加では関連は見られなかった。

IV. 考 察

生活習慣病は、不健康な生活習慣を続け肥満に至ることで発症率が高まるとされてきたが、胎児期の発育の不十分な IUGR 児の方が、むしろ成人後に生活習慣病に至る頻度が高いことが報告された。この疫学的事実を踏まえ、本研究では周産期において将来の生活習慣病発症に繋がる指標はないかどうかを検証した。

最も注目されるのは、胎児期体重増加不良群では血中高分子アディポネクチン比率が低値を示したことである。アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの1つであり、12~18量体の高分子型、6量体の中分

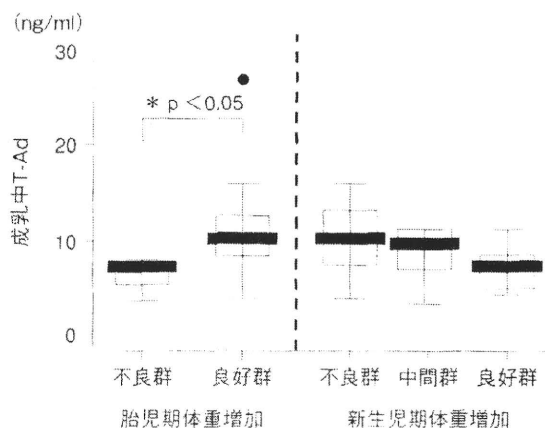


図4 胎児期・新生児期体重増加と成乳中総アディポネクチン

子型, 3量体の低分子型の多量体分画として血中に高濃度で存在する。中でも高分子アディポネクチンは活性型であり, 生活習慣病発症に強い関連を示すことが知られている。高分子アディポネクチンは, 成人のメタボリックシンドロームの診断指標の1つでありBMIと逆相関することが示されている⁷⁾。ところが, 臍帯血中のアディポネクチン値はBMIと順相関しており, 胎児期体重増加による血中アディポネクチン値の上昇は, 在胎週数が長いことによる脂肪細胞の増加と機能成熟に起因する可能性がある⁸⁾とされている⁸⁾。三浦ら⁹⁾は, 出生時体重と高分子アディポネクチン比率は正の相関を認め, 正期産のsmall for gestational age児ではappropriate for gestational age児に比して, 臍帯血高分子アディポネクチン比率が低値を認めたと報告しており, 今回私たちの研究でも同様の結果を得た。血中アディポネクチンが低値であることは, 将来の生活習慣病発症に繋がる可能性を示唆している。

興味深いことに, 胎児期体重増加不良群では母乳中総アディポネクチン濃度が同様に低値を示した。Savinoら¹⁰⁾は, 泌乳期に伴いアディポネクチンが低下することを報告しているが, IUGR児を出産した母についての報告はない。IUGRと成乳中アディポネクチン低下との関連, 母乳中のアディポネクチン動態については未解明であり, 今後その意義についての解明が待たれる。

新生児期体重増加は母体・胎盤・児因子である周産期指標と有意な関連は見られなかった。Stettlerら¹²⁾によると, 生後4か月間の体重増加が大きい程, 7歳時に肥満化するリスクが高いと報告されている。また出生後早期の体重増加は, 体重増加しはじめてからの値を評価することが重要とされている¹²⁾。Singhalら¹³⁾は生後2週間の身長, 体重の増加量の大きい新生児では, 思春期の血清LDL-Cが高値であったという報告もされている。これらのことから, 乳児期の急激な体重増加は成人後の生活習慣病発症の危険因子となることを十分に考慮して, 単に体重増加量のみを視野にいれることなく, 発育・発達などを含めた総合的な評価, 継続的なアプローチが重要と思われる。今回の研究では

新生児期体重増加を評価対象としたが, 新生児期の体重増加だけでは十分な評価指標とは言えず, 今後乳児期を通じた長期の追跡調査により, 詳細な検討が可能になると思われる。

V. ま と め

本研究ではBarker仮説を基盤として, 胎児期からの生活習慣病発症リスクを検証するために, 周産期指標である母体・胎盤・児因子と, 胎児期・新生児期体重増加との関連について検討した。その中で胎児期体重増加不良群について, 血中・母乳中のアディポネクチンが将来の生活習慣病発症とつながる変化を認め, Barker仮説と矛盾しない結果となった。女性の妊娠前からのやせ傾向, 喫煙率の上昇, 妊娠中の栄養摂取が十分でないことなどが低出生体重児の増加につながる, という報告があることから, 「小さく産んで大きく育てる」という社会の風潮は, 児の生活習慣病発症リスクを高める可能性があると考えられる。このようなハイリスク群の母子について将来の児の生活習慣病発症リスクを軽減するためには, どのような介入が可能であり必要とされるのかについて今後検証していくことが重要であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 本研究にご指導, ご協力いただいた母と子の長田産科婦人科クリニック, 鳥取大学医学部附属病院女性診療科, 鳥取大学医学部附属病院小児科の諸先生方, スタッフの皆様方に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 船橋 徹. メタボリックシンドロームの基本概念, 診断と治療 2008; 96 (2): 210-220.
- 2) Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr. 2000; 71: 1344S-1352S.
- 3) 由良茂夫. 胎生期子宮内環境の悪化に起因する出生後の肥満, 生活習慣病発生機序の解析—脂肪細胞ならびに胎盤由来因子によるエネルギー代謝調節の視点から—. 日本産科婦人科学会雑誌 2004; 56 (9): 1162-1170.
- 4) 福岡秀典. 成人病胎児期発症点を考える. 産婦

- 人科の世界 2005 ; 57 (9) : 815-817.
- 5) 福岡秀興, いわゆる成人病胎児期発症説 (Barker 説) とは, 小児科臨床 2006 ; 59 (6) : 1195-1199.
 - 6) Hiroyuki Ebinuma, Tosimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki, et al. Improved ELISA for Measurement of Adiponectin Multimers and Identification of Adiponectin in Human Cerebrospinal Fluid. *Clinical Chemistry*. 2007 ; 53 (8) : 1541-1548.
 - 7) 山内敏正, 門脇 孝, アディポネクチンとメタボリックシンドローム, 診断と治療 2008 ; 96 (2) : 271-278.
 - 8) 小谷裕美子, 横田一郎, 北村聖子, 他. 胎児の血漿 adiponectin 濃度は高く, 体脂肪と正相関を示す. *ホルモンと臨床* 2004 ; 52 (10) : 947-951.
 - 9) 三浦真澄, 長石純一, 神崎 晋, 他. 早産, 正期産における臍帯血アディポサイトカインの研究 : 子宮内発育と臍帯血多量体アディポネクチン, レプチン値の検討. *米子医学雑誌* 2007 ; 58 (2) : 50-62.
 - 10) Savino F, Liguori SA. Update on breast milk hormones : leptin, ghrelin and adiponectin. *Clin Nutr*. 2008, 27, 42-47.
 - 11) 板橋家頭夫, 母乳栄養と生活習慣病, 周産期医学 2008 ; 38 (10) : 1285-1290.
 - 12) Stettler N, Zemel BS, Kumanyika, et al. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*. 2002 ; 109 : 194-199.
 - 13) Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease. Is there unifying hypothesis?. *Lancet*. 2003 ; 363 : 1642-1645.
 - 14) 大関武彦, 中川祐一, 藤澤泰子, 小児肥満の発症要因, 小児科臨床 2003 ; 56 (12) : 2253-2267.
 - 15) 大関武彦, 中川祐一, 中西俊樹, 他. 小児におけるメタボリックシンドロームの実態, 診断と治療 2008 ; 96 (2) : 351-357.
 - 16) 荒木俊介, 土橋一重, 久保和泰, 他. 分子量別アディポネクチンレベルと小児メタボリックシンドロームとの関連性, *ホルモンと臨床* 2007 ; 55 (12) : 1167-1170.
 - 17) 荒木俊介, 土橋一重, 久保和泰, 他. 肥満小児における分子量別アディポネクチン分画の変動と合併症との関連性, *日本小児科学会雑誌* 2007 ; 111 (9) : 1150-1154.
 - 18) 佐藤祐子, 板橋家頭夫, 中野有也, 他. 生後6ヵ月までの栄養とアディポサイトカイン, 血清コレステロール, 身体発育に関する検討, *肥満研究* 2007 ; 13 (3) : 238-243.
 - 19) 長石純一, 花本啓一, 神崎 晋, 他. 健常小児と肥満児における血中多量体 adiponectin 値の検討, *ホルモンと臨床* 2007 ; 55 (12) : 1189-1195.
 - 20) 船田裕昭, 長石純一, 神崎 晋, 他. 小児における血中多量体 adiponectin の研究 : 健常小児と肥満児における血中多量体 adiponectin 値の検討, *米子医学雑誌* 2006 ; 57 (2) : 77-88.
 - 21) Savino F, Petrucci E, Manni GE. Adiponectin : an intriguing hormone for paediatricians. *Acta Paediatr*. 2008 ; 97 : 701-705.
 - 22) Weyermann M, Beermann C, Brenner H, et al. Adiponectin and Leptin in Maternal Serum, Cord Blood, and Breast Milk. *Clin Chem*. 2006 ; 52 (11) : 2095-2102.
 - 23) 佐藤美紀子, 高橋恒男, 平原史樹, 非肥満女性の妊娠, 産褥期における血中 Adiponectin 値の推移と乳汁分泌ホルモン Prolactin の役割, *糖尿病と妊娠* 2008 ; 8 (1) : 38-42.
 - 24) 洲脇尚子, 舩本明生, 墨田由美, 他. アディポサイトカインと妊娠耐糖能異常妊婦や preeclampsia でのアディポサイトカインの動態と発症への関与, *糖尿病と妊娠* 2008 ; 8 (1) : 43-48.
 - 25) 前田和寿, 岡藤真功, 加地 剛, 他. 妊娠時のインスリン抵抗性の評価, 耐糖能正常妊婦の評価, *糖尿病と妊娠* 2006 ; 6 (1) : 80-85.

[Summary]

Focusing on possible risk factors in the perinatal period for future life-style related diseases, we investigated a correlation between fetal/neonatal weight gain and other perinatal factors comprising maternal, placental and neonatal indices in 30 term newborns and their mothers. Serum high molecular adiponectin level was significantly lower in the new-

borns with decreased weight gain than with normal weight gain in the fetal period, suggesting a link with future development of life-style related diseases. A recent trend of increase in the number of low birth-weight infants in Japan hereby prompts us to provide an appropriate health guidance to these par-

ents and children with the risk.

[Key words]

lifestyle-related disease, perinatal period, adiponec-
tin, breast milk

症例報告

非血縁者間臍帯血移植で救命しえた治療抵抗性 ランゲルハンス細胞組織球症の乳児例

橋田祐一郎¹, 上山 潤一¹, 佐野 仁志¹, 奥野 啓介¹,
呉 彰¹, 辻 靖博¹, 西川 健一², 神崎 晋¹

鳥取大学医学部 ¹ 周産期・小児医学分野, ² 同 保健学科

Successful Treatment with Unrelated Cord Blood Transplantation in an Infant with Treatment-Resistant Langerhans Cell Histiocytosis (LCH)

Yuichiro HASHIDA,¹ Jun-ichi UHEYAMA,¹ Hitoshi SANO,¹ Keisuke OKUNO,¹
Akira KURE,¹ Yasuhiro FUZI,¹ Ken-ichi NISHIKAWA² and Susumu KANZAKI¹

¹ Division of Pediatrics and Perinatology and ² Department of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University

Abstract We report a case of effective unrelated cord blood transplantation (CBT) in a 6-month-old female with treatment-resistant Langerhans cell histiocytosis (LCH). The diagnosis of LCH was based on histologic examination of the skin lesion and the rectal lining. Though she was treated with the chemotherapy regimen of the Japan LCH Study Group (JLSG)-02, the disease responded poorly. Despite additional treatment with ciclosporin (CyA), prednisolone (PSL), etoposide (VP-16) and multiagent chemotherapy including carboplatin (CBDCA), her disease rapidly progressed with massive splenomegaly and severe dyspnea. She was then treated with unrelated CBT (transplanted cell count, $7.34 \times 10^7/\text{kg}$) at the age of 16 months. For pretreatment we used busulfan ($600 \text{ mg}/\text{m}^2$) p.o., fludarabine ($150 \text{ mg}/\text{m}^2$) and melphalan ($200 \text{ mg}/\text{m}^2$). To prevent GVHD, tacrolimus (FK506) and short-term methotrexate (sMTX) were employed. Though she had acute GVHD (Grade III) and chronic GVHD (extensive type), complete remission was maintained for 42 months after transplantation. We conclude that hematopoietic stem cell transplantation may be successful as salvage therapy for treatment-resistant LCH.

要 旨 私たちは、治療抵抗性ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の乳児に対して、非寛解期に臍帯血移植 (CBT) を施行し、救命しえたので報告する。症例は6カ月女児で、皮膚と直腸粘膜生検にてLCHと診断した。JLSG-02 protocolにて治療を開始するが効果乏しく、CyA, PSL, VP-16, さらにCBDCAを含む大量化学療法も行ったが、脾腫の増大、呼吸状態の急速な悪化をきたした。そのため、生後16カ月時に非血縁者間臍帯血移植を施行した。有核細胞数は $7.34 \times 10^7/\text{kg}$ であった。前処置は内服BU ($600 \text{ mg}/\text{m}^2$), fludarabine ($150 \text{ mg}/\text{m}^2$) とL-PAM ($200 \text{ mg}/\text{m}^2$) で行った。GVHD予防にはFK506とsMTXを使用した。急性GVHD (Grade III), 慢性GVHD (extensive type) を認めた。現在、移植42カ月を経過しているが、原病の再発は認めていない。造血幹細胞移植は、治療抵抗性LCHに対する有効な治療法になりうると思われた。

Key words: Langerhans cell histiocytosis, cord blood transplantation, reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation

I. はじめに

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は、比較的まれな疾患で、本邦における小児の年間発症頻度は10万人当たり0.15人 (年間推定発症数: 34例) といわれている¹⁾。病変は、皮膚、骨、リンパ節、肺、肝臓、造血器、中枢神経などあらゆる臓器に発症し、臨床経過もさまざまである。一般的にLCHの生命予後は良好といわれて

2009年11月30日受付, 2010年4月18日受理
別刷請求先: 〒683-8504 米子市西町36-1 鳥取大学
医学部周産期・小児医学分野 橋田祐一郎
Reprint requests to Yuichiro Hashida, Division of
Pediatrics and Perinatology, Faculty of Medicine, Tottori
University, 36-1, Nishi-cho, Yonago, 683-8504 Japan

いるが、多臓器病変 (multiple system, multiple site: MM) を有する 1 歳未満の症例や初期治療への反応不良例は予後不良である。

私たちは、種々の化学療法に抵抗性の乳児期発症 LCH (MM) に対して非寛解期に臍帯血移植 (CBT) を施行し、救命しえた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例：6 カ月女児。

主訴：下痢，血便，発疹，血小板減少，低蛋白血症。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母方曾祖父に第 X 因子欠乏症あり。

現病歴：周産期・新生児期に特記事項なし。生後 1 カ月頃より下痢と少量の血便が出現，生後 3 カ月頃より体幹に発疹が出現した。その後，活動性が低下してきたため，生後 6 カ月に近医を受診し，血小板減少と低蛋白血症を認め，当科に紹介となった。

入院時現症：顔色不良，腹部では肝脾腫を認め，体幹を中心に湿疹様皮疹と点状出血斑を認めた。眼瞼結膜は貧血様であった。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血では貧血と血小板減少を認め，また凝固異常，とくに第 X 因子の低下を認めた。生化学検査では，低蛋白血症，CRP の上昇，sIL2-R の上昇を認めた。感染症検査では，血中抗 CMV-IgM と IgG がともに陽性で，便の CMV-PCR も陽性であった。しかし，血中 CMV antigenemia は陰性であった。便の検査では，潜血と好酸球染色がともに陽性であった。骨髓検査では異常細胞を認めず，画像検査でも肺・骨・頭蓋内に異常所見を認めなかった。

入院後経過：先天性凝固第 X 因子欠乏症，CMV 腸炎，ミルクアレルギー症も疑われた。しかし，確定診断には

至らず，皮膚と直腸粘膜の生検を施行した。その結果，腎型の切れ込みを示す核と，淡好酸性で豊富な細胞質を有する細胞が増生していた。これらの細胞は免疫染色で，S-100，CD1a 陽性で，lysosome 陰性であったことから LCH と診断した。直腸粘膜には，CMV 感染における典型的な所見は認められなかった。

皮膚・粘膜型 LCH と診断し，JLSG-02 protocol special C で治療を開始した (Fig. 1)。治療開始後，prednisolone (PSL) への反応性は良好で皮疹と汎血球減少の改善を認めたが，PSL 終了とともに脾腫の増大，汎血球減少が進行したため，Induction A を開始した。その後，若干の反応を認めたため，B1，Maintenance B による治療を継続したが，再び脾腫の増大を認めた。このためプロトコール継続を断念し，PSL，etoposide (VP-16)，ciclosporin (CyA)，さらには進行神経芽腫のプロトコールによる治療も行った。しかし，無効で，脾腫の増大，急速な呼吸状態の悪化をきたし，生後 16 カ月時 (診断後 10 カ月) に，造血幹細胞移植 (HSCT) による治療を行った (Fig. 2)。

臍帯血バンクから一座不一致の臍帯血で，有核細胞数は $7.34 \times 10^7/\text{kg}$ であった。前処置には内服 busulfan (BU: $600 \text{ mg}/\text{m}^2$)，melphalan (L-PAM: $200 \text{ mg}/\text{m}^2$)，fludarabine (FLU: $150 \text{ mg}/\text{m}^2$) を用い，移植片対宿主病 (GVHD) 予防は sMTX と FK506 で行った。

移植後，巨大肝脾腫には著変ないものの呼吸状態は徐々に改善し，sIL2R も改善傾向を認めた。移植 30 日経過後に，骨髓検査を施行したところ，有核細胞数は $0.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ で，100%がドナータイプであった。CMV，HHV-6，HHV-7，EBV，パルボウイルスなどの感染症に関しては PCR がすべて感度以下であった。末梢血所見が改善しないのは，巨大脾腫による生着遅延と考え，対症療

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	14,500 / μl	AST	14 IU//	CRP	3.8 mg/dl
Neu	24 %	ALT	6 IU//	sIL2-R	4,140 U/ml
Lym	58 %	LDH	153 IU//	Ferritin	27.5 ng/dl
Mono	10 %	T-Bil	0.5 mg/dl	IgG	644 mg/dl
Eos	3 %	D-Bil	0.1 mg/dl	IgA	44 mg/dl
Blast	0 %	TP	3.8 g/dl	IgM	14 mg/dl
Hb	8.8 g/dl	Alb	1.9 g/dl		
Plt	$8.7 \times 10^4 /\mu\text{l}$	BUN	7 mg/dl		
Coagulation test		Cr	0.17 mg/dl	Bone marrow	
PT	47.2 %	Na	135 mEq//	NCC	171,500 / μl
APTT	64.4 sec	K	4.1 mEq//	Mgk	62.5 / μl
HPT	42.5 %	Cl	106 mEq//		
D-dimer	1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$	UA	2.7 mg/dl		
Factor X activity	34 %				

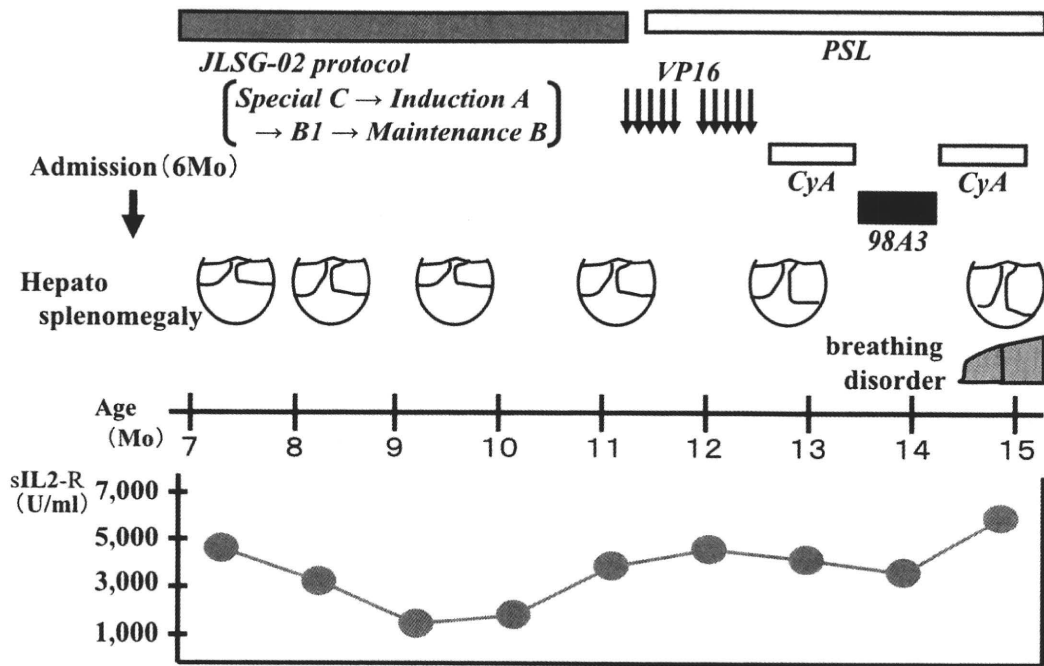


Fig. 1 Clinical course I
 PSL: prednisolone, VP-16: etoposide, CyA: ciclosporin.

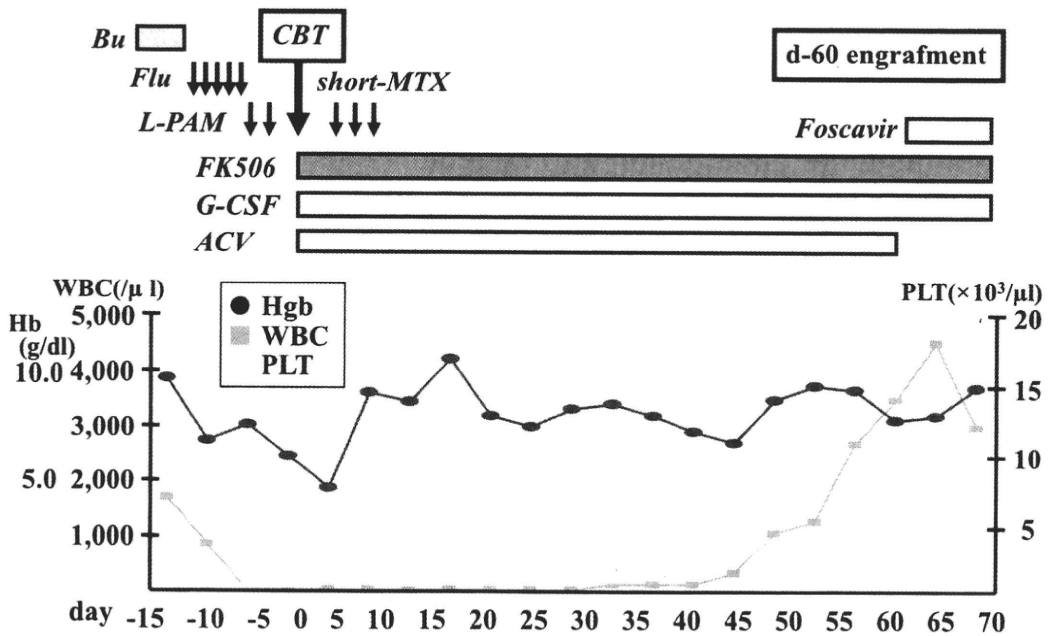


Fig. 2 Clinical course II
 Bu: busulfan, Flu: fludarabine, L-PAM: melphalan, MTX: methotrexate, FK506: tacrolimus, ACV: aciclovir.

法のみで経過観察とした。その後、好中球が上昇し、移植60日で生着を確認した。

移植90日頃より下痢と皮疹が出現した。原病の再燃も疑い、皮膚生検を行ったが急性GVHD (Grade III)の所見であった。そのため、PSL (2 mg/kg/day) の治療を開始した。また、慢性GVHD (extensive type) による慢性下痢、広汎な皮膚症状、肝機能障害を認めたが、それ

らも改善を認め、FK506は移植30カ月で中止し、PSLも移植41カ月で漸減中止した。

移植7カ月で退院となり、移植前の脾腫も徐々に縮小し、移植15カ月で消退した。

現在、移植53カ月を経過しているが寛解を維持している。

III. 考 察

LCH の病態は、以前は非腫瘍性増殖性疾患と考えられていたが、最近では病変部での LCH 細胞の clonality が証明され、LCH 細胞が単クローン性に増殖する疾患と考えられている²⁾。しかし、いまだに腫瘍性か、反応性かの結論は出ておらず、不明な点が多い。

LCH の予後は、一般的に良好といわれているが、1) 2 歳未満、2) 多臓器病変（とくに肝・脾・骨髄・肺への浸潤）、3) 早期治療への反応不良例は予後が不良である。とくに、乳児期発症の MM 型では、いまだ治療に難渋することが多い。日本 LCH 治療研究グループ (JLSG) による 1996 年から 2001 年までの前方視的臨床研究では³⁾、乳児期発症で、治療開始 6 週時点での反応不良例は、予後不良で死亡率が高いとされている。そのため、salvage therapy として、2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA) と cytarabine (Ara-C) を併用した化学療法、CyA による免疫抑制療法や HSCT などが試みられている。本症例も乳児期発症の MM 型で、JLSG-02 protocol の化学療法に抵抗性を示し、急速に病勢の悪化をきたし

たため HSCT を選択した。

1995 年に Stephan⁴⁾ が、化学療法に抵抗性を示し、急速に増悪する症例では HSCT を考慮すべきと報告して以来、移植症例が増加している。

1992 年から 2004 年までの間に LCH (MM) に対して HSCT が施行された小児報告例は、調べた限りでは 37 例あり⁵⁻¹⁸⁾、経過観察期間や病勢などは不明であるが、生存例は 24 例 (65%) であった。そのうち、2 歳未満の発症例は 25 例あり、生存例は 15 例 (60%) であった (Table 2)。移植時年齢は 3~59 カ月 (中央値 22 カ月) であった。移植予後として年齢因子が挙げられているが、これらの報告でも、移植時年齢が 2 歳以下では 19 例中 13 例 (68%) が生存していたことから、治療抵抗例に対しては早期移植が望ましいと思われた。

移植方法としては、骨髄移植 (BMT) が 14 例、末梢血幹細胞移植 (PBSCT) が 4 例、臍帯血移植 (CBT) が 7 例であった。BMT では 14 例中 8 例が、PBSCT では 4 例中 1 例が生存した。CBT は、近年 LCH (MM) への症例が報告されている。拒絶症例はなく全例が生着し、7 例中 6 例が生存している。CBT の利点として、急

Table 2 Reported HSCT cases for LCH (MM) less than 2 years old between 1992 and 2004

Author	Age at diag	Age at SCT	Donor	Source	Conditioning	Outcome	
Grenix ⁵⁾	1992	17m	18m	MSD	BM	TBI/CY	Alive, CR
Conter ⁶⁾	1996	16m	27m	MSD	BM	BU/CY/L-PAM	Alive, CR
Frost ⁷⁾	1996	4m	16m	MSD	BM	TBI/VP16/CY	Alive, CR
Ayas ⁸⁾	1999	3m	NA	MSD	BM	BU/VP16/CY	Alive, CR
Kinugawa ⁹⁾	1999	7m	16m	MSD	BM	TBI/CY	Dead, sepsis
		11m	59m	NSD	BM	TBI/VP16/CY	Dead, sepsis
		21m	51m	haplo (brother)	BM	BU/CY/L-PAM	Alive, CR
Suminoe ¹⁰⁾	2001	8m	17m	MUD	CB	TBI/VP16/L-PAM	Alive, CR
Nagarajan ¹¹⁾	2001	2m	21m	MUD	CB	BU/VP16/CY	Alive, CR
Akkari ¹²⁾	2003	10m	20m	MSD	BM	BU/VP16	Alive, CR
		5m	14m	MSD	BM	BU/VP16/CY	Dead, sepsis
		8m	29m	MSD	PBSC	BU/CY	Dead, sepsis
		12m	19m	MSD	PBSC	BU	Alive, CR
		3m	21m	MUD	BM	BU	Alive, CR
		10m	17m	MUD	BM	BU/CY	Dead, relapse
		8m	26m	MUD	PBSC	TBI/VP16/CY	Dead, relapse
Kinugawa ¹³⁾	2002	8m	17m	MUD	CB	TBI/VP16/L-PAM	Alive, CR
		9m	21m	1-Ag MMUD	CB	TBI/CY	Dead, sepsis
		6m	14m	1-Ag MMUD	CB	TBI/ATG/CY	Alive, CR
Takahashi ¹⁴⁾	2003	5m	23m	MUD	CB	TBI/Flu/L-PAM	Alive, CR
Miwa ¹⁵⁾	2004	0m	14m	haplo (mother)	PBSC	Flu/L-PAM	Alive, CR
Seki ¹⁶⁾	2003	4m	33m	MUD	BM	TBI/Flu/ATG	Dead, MOF
Hale ¹⁷⁾	2003	NA	3m	MUD	BM	TBI/AraC/CY	Dead, MOF
		NA	21m	MMUD	BM	TBI/AraC/CY	Alive, CR
Meyer ¹⁸⁾	2004	1m	15m	1-AgMMUD	CB	NA	Alive, CR

diag: diagnosis, MSD: matched sibling donor, haplo: haploidentical donor, MUD: matched unrelated donor, MMUD: mismatched unrelated donor, Ag: antigen, TBI: total body irradiation, CY: cyclophosphamide, BU: busulfan, L-PAM: melphalan, VP-16: etoposide, ATG: antithymocyte globulin, Flu: fludarabine, CR: complete remission, NA: not available.

Table 3 Transplant characteristics and outcome of pediatric LCH patients who underwent RIST²⁰⁾

	Age at diag	Age at RIST	Donor	Source	Conditioning	Chimerism	GVHD prophylaxis	GVHD	Outcome
①	1m	15m	1-Ag MMUD	CB	TLI/Flu/L-PAM/ATG	Complete	CyA/MMF/PSL	Acute chronic	Alive, CR
②	12m	30m	MSD	BM	TLI/Flu/L-PAM	Complete	CyA/MMF	No	Alive, CR
③	1m	22m	MUD	BM	TLI/Flu/L-PAM/ATG	Mixed	CyA/MMF	No	Alive, CR
④	12m	16m	MSD	BM	Flu/L-PAM/Camp	Mixed	CyA/MMF/PSL	No	Alive, CR
⑤	9m	21m	1-Ag MMUD	PBSC	TBI/Flu/L-PAM/ATG	Complete	CyA/MTX	No	Dead, ARDS
⑥	11m	18m	MSD	BM	Flu/L-PAM/Camp	Complete	CyA/MTX	No	Alive, CR
⑦	4m	21m	haplo (mother)	PBSC	BU/Flu/ATG	Auto-recovery	CyA/MMF/PSL	No	Dead, sepsis
		24m	haplo (father)	PBSC	TLI/Flu/L-PAM/ATG	Mixed	CyA/MMF/PSL		
⑧	22m	26m	haplo (father)	PBSC	TLI/Flu/L-PAM/ATG	Auto-recovery	CyA/MMF/PSL	No	Alive, CR
		27m	haplo (father)	PBSC	TBI/Flu/Camp	Auto-recovery	CyA/MMF/PSL		
⑨	5m	14m	haplo (mother)	PBSC	TLI/Flu/L-PAM/Camp	Auto-recovery	CyA/PSL	No	Alive, CR
		22m	1-Ag MMUD	BM	Flu/L-PAM/ATG	Complete	CyA/MMF/MTX		

diag: diagnosis, RIST: reduced intensity stem cell transplantation, Ag: antigen, MMUD: mismatched unrelated donor, MUD: matched unrelated donor, MSD: matched sibling donor, haplo: haploidentical donor, TLI: total lymph node irradiation, Flu: fludarabine, L-PAM: melphalan, ATG: antithymocyte globulin, Camp: Campath 1H, TBI: total body irradiation, BU: busulfan, Auto-recovery: full autologous recovery, CyA: ciclosporin, MMF: mycophenolate mofetil, PSL: prednisolone, MTX: methotrexate, CR: complete remission, ARDS: acute respiratory distress syndrome.

性 GVHD の発症率が低いので HLA 適合率が低くてもドナー選択が可能で、比較的早く入手できることが挙げられる。また、LCH (MM) の移植症例は、2歳未満の乳幼児が多いため、細胞数としても十分に確保することが可能である¹⁰⁾。以上より、臍帯血移植は本症例のような非寛解期においても十分選択肢になりうると思われた。

一方、3例で自家移植が試みられていたが、2例で原病の再発を認めており、混在 LCH 細胞の再注入リスクが危惧され、同種移植が望ましいとされている¹¹⁾。

前処置については、病変部位での LCH 細胞の clonality が証明され、抗腫瘍薬による治療が効果を上げ始めているため、TBI を含む前処置、あるいは BU+CY ± VP-16 などを中心とした骨髄破壊的前処置の報告例が多い。また、最近では、難治例・再発例に対して 2-CDA の有効性が報告され、これの異性体である FLU が前処置に用いられている。本症例は、BU、L-PAM と FLU による骨髄破壊的前処置を行った。しかし、骨髄破壊的前処置は、移植関連合併症による治療関連死の割合が高く、晩期合併症、とくに小児における成長障害・内分泌障害なども問題視されている。

そのため最近では、臓器毒性のより少ない reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) を用いた報告がなされている^{19, 20)}。Steiner らの報告²⁰⁾では (Table 3)、前処置として L-PAM (140 mg/m²)、BU (8 mg/kg)、TBI or TLI (5Gy 未満) に FLU (150~180 mg/m²) を加えて行い、9例中7例で生存を得ている。また、彼らは、LCH 細胞に発現する CD52 に対するモノクローナル抗

体の抗 CD52 抗体 (Campath-1H, Alemtuzumab) を4例に使用し、全例が生存しており、抗 LCH 効果への有用性を述べている。

また、本症例で興味深かったのは、移植前に認めていた著明な脾腫が時間とともに徐々に縮小、消失していったことである。過去にも Nagarajan ら¹⁰⁾が同様の症例を報告しており、その報告では graft versus LCH (GVL) の影響が考察されている。本症例においても GVL が原病の抑制に働いた可能性はあると考えている。また、最近 Steiner らは²¹⁾、RIST 後に混合キメラで寛解を維持している症例を報告し、ここでは、LCH 細胞そのものの完全排除よりも GVL 効果による原病のコントロール、治癒を目指すことが重要と述べている。今後、GVL 効果を期待した臓器毒性のより少ない RIST は、難治性 LCH に対する salvage therapy の1つになりうると思われた。

本稿の内容は第49回日本小児血液学会 (2007年、仙台) で発表した。

引用文献

- 1) Imashuku S, Hibi S, Todo S, et al: Langerhans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan; Epidemiological studies. *Int J Pediatr Hematol Oncol* **1**: 241-246, 1994
- 2) Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al: Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosisX)-a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* **331**: 154-160, 1994

- 3) Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al: Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer* **107**: 613-619, 2006
- 4) Stephan JL: Histiocytosis. *Eur J Pediatr* **154**: 600-609, 1995
- 5) Grenix HT, Strob R, Sanders JE, et al: Marrow transplantation for treatment of multisystem progressive Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplant* **10**: 39-44, 1992
- 6) Conter V, Reciputo A, Arrigo C, et al: Bone marrow transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis. *Haematologica* **81**: 468-471, 1996
- 7) Frost JD, Wiersma SR: Progressive Langerhans cell histiocytosis in an infant with Klinefelter syndrome successfully treated with allogeneic bone marrow transplantation. *J Pediatr Haematol Oncol* **18**: 396-400, 1996
- 8) Ayas M, Mustafa M, Al-Mahr M, et al: *Bone marrow transplantation as a salvage therapy for refractory disseminated Langerhans histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* **32**: 238, 1999
- 9) Kinugawa N, Imashuku S, Hirota Y, et al: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for Langerhans cell histiocytosis (LCH) in Japan. *Bone Marrow Transplant* **24**: 935-938, 1999
- 10) Suminoe A, Matsuzaki A, Hattori H, et al: Unrelated cord blood transplantation for an infant with chemotherapy-resistant progressive Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* **23**: 633-636, 2001
- 11) Nagarajan R, Neglia J, Ramsay N, et al: Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis with unrelated cord blood transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* **23**: 629-632, 2001
- 12) Akkari V, Donadieu J, Piguet C, et al: Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe Langerhans cell histiocytosis and hematological dysfunction: Experience of the French Langerhans Cell Study Group. *Bone Marrow Transplant* **31**: 1097-1103, 2003
- 13) 衣川直子: *幼小児 Multiple-system Multiple-site 型のランゲルハンス細胞組織球症における非血縁臍帯血移植例. 第 25 回日本造血細胞移植学会総会抄録集 146, 2002
- 14) 高橋宏暢, 今西宏之, 荻野芽子, 他: *血縁者間臍帯血移植を施行し良好な経過をとっている難治性 LCH の一例. *日小血会誌* **17**: 313, 2003
- 15) 三輪恭裕: *治療抵抗性の Langerhans cell histiocytosis の 1 例. *日小誌* **2**: 217, 2004
- 16) 関 満, 金澤 崇, 宇都宮朋宏, 他: *Ful+ATG +TBI の前処置にて非血縁者間骨髓移植を施行した Langerhans cell histiocytosis. *日小血会誌* **17**: 314, 2003
- 17) Hale GA, Bowman LC, Woodard JP, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for children with histiocytosis disorders: Use of TBI and omission of etoposide in the conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* **31**: 981-986, 2003
- 18) Meyer-Wentrup F, Foell J, Wawer A, et al: Unrelated cord blood transplantation in an infant with severe multisystem Langerhans cell histiocytosis: Clinical outcome, engraftment and culture of monocyte-derived dendritic cells. *Bone Marrow Transplant* **33**: 875-876, 2004
- 19) Hatakeyama N, Hori T, Yamamoto M, et al: Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis with pulmonary aspergillosis by reduced-intensity conditioning cord blood transplantation. *Pediatr Transplant* **14**: E4-E10, 2010
- 20) Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A, et al: Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* **36**: 215-225, 2005
- 21) Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A, et al: Importance of allogeneic T- cells for disease control after stem cell transplantation for high-risk Langerhans cell histiocytosis. *Haematologica* **92**: e3-4, 2007

奇形症候群と低身長

—Prader-Willi 症候群と Noonan 症候群を中心に—

花木啓一* 宮原直樹** 西村 玲**
 鞍嶋有紀** 長石純一** 神崎 晋**

はじめに

奇形症候群とは、複数の特徴的な奇形が一個体に共存することで識別される先天性の病態である。その原因は、遺伝子の異常によるものと、それ以外の原因によるものに分けられる。遺伝子の異常による奇形症候群は、染色体の異常として検出可能なものから、遺伝子の 1 塩基置換まで、広いスペクトラムをもつ。これらの遺伝子異常が、身体の機能や形態に影響を与えて、身体の複数の場所に視覚的に把握可能な形態異常をひき起こすことで、奇形症候群が形成される。また、染色体上で近傍に位置する複数の遺伝子が同時に障害(隣接遺伝子症候群)されて複数の奇形を生じることによっても、奇形症候群の表現型となる。一方、遺伝子に異常がなくても、子宮内で、母体からの薬物や感染症の伝播、物理的圧迫などの胎内環境の異常によっても胚・胎児が障害を受けて、奇形症候群が発症する。

本稿では、低身長が主要な徴候として取り上げられている代表的な奇形症候群として、Prader-Willi 症候群、Noonan 症候群を中心に略述する。

I 奇形症候群と低身長

奇形症候群を形成する徴候のなかで、低身長は最も頻度の高いもののひとつである。成人身長約 80%は遺伝要因によって規定されていると考えられていて、それは、骨の成長にかかわる主要成長遺伝子の異常から、正常範囲の身長を規定し、または体質性低身長症の表現型をとるような微小成長遺伝子まで、さまざまであると考えられている。遺伝子異常による奇形症候群では、これらの成長に関連する 1 つあるいは複数の遺伝子の機能が障害されることにより低身長の表現型をとるとされている。Turner 症候群に代表されるように奇形症候群のなかのいくつかは、原因となる遺伝子異常による奇形発症機序に加えて、身長増加が抑制される機序も同時に明らかにされている。

奇形症候群には低身長を呈するものが多いため、ある奇形症候群を特徴づける徴候として低身長を採用しても、そのほかの奇形症候群との鑑別に役立たないため、徴候としての低身長が強調されることは少ない。しかし実際には、奇形症候群の多くは種々の程度の低身長を伴っていることが多い。奇形症候群の原因となる染色体異常では染色体不均衡がみられることが多いが、この不均衡による多数の遺伝子発現の変動が個体発生の恒常性に影響を及ぼして、低身長・知能障害などの広汎で非特異的な症状を呈するものと想定されている。

Hanaki Keiichi Miyahara Naoki Nishimura Rei
 Kawashima Yuki Nagaishi Jun-ichi Kanzaki Susumu
 * 鳥取大学医学部保健学科
 〒683-8503 米子市西町 86
 TEL/FAX 0859-38-6322
 E-mail: hanaki@med.tottori-u.ac.jp
 ** 鳥取大学医学部周産期小児医学分野

II Prader-Willi 症候群

1. 概念, 定義

父親由来の染色体 15q11-13 領域の異常によって発症する疾患である。外表奇形として、アーモンド様の目, 小さな手足, 中心性肥満, 色素低下が特徴的であるが, 同時に, 低身長, 性腺機能低下症, 知的障害を呈する。主要な徴候である hypotonia, hypomentia, hypogonadism, obesity から HHHO 症候群ともよばれる。

2. 病因

発症頻度は, 10,000~15,000 人に 1 人とされる¹⁾。正常では, 染色体 15q11-13 の母親由来アリルはメチル化されて機能せず, 父親由来のアリルが発現してその機能を発揮する。Prader-Willi 症候群のなかで, 約 70% の患者に父親由来の 15q11-13 に欠失などの異常, 20~25% の患者に

15q11-13 の部位での母親由来の片親性ダイソミー, 2~5% の患者にメチル化異常, 1% に転座が認められる²⁾。

3. 症状

新生児期には, 著明な筋緊張低下による哺乳障害や体重増加不良を認める。同時に, 小陰茎, 陰嚢低形成, 停留精巣を認める。乳児期には, 知的障害と行動異常が明瞭化してくる。この頃から, 過食が目立つようになり, 低身長であるにもかかわらず肥満傾向となる。思春期になると, 性腺機能低下の診断が明確となり, 高度肥満と耐糖能異常や糖尿病を呈することが多い。

4. 身長発育

低身長と肥満が本症候群の大きな特徴である。身長発育の評価については, Nagai ら³⁾が日本人の Prader-Willi 症候群患者についての成長曲線を作成し報告している (図 1)。それによると, 本

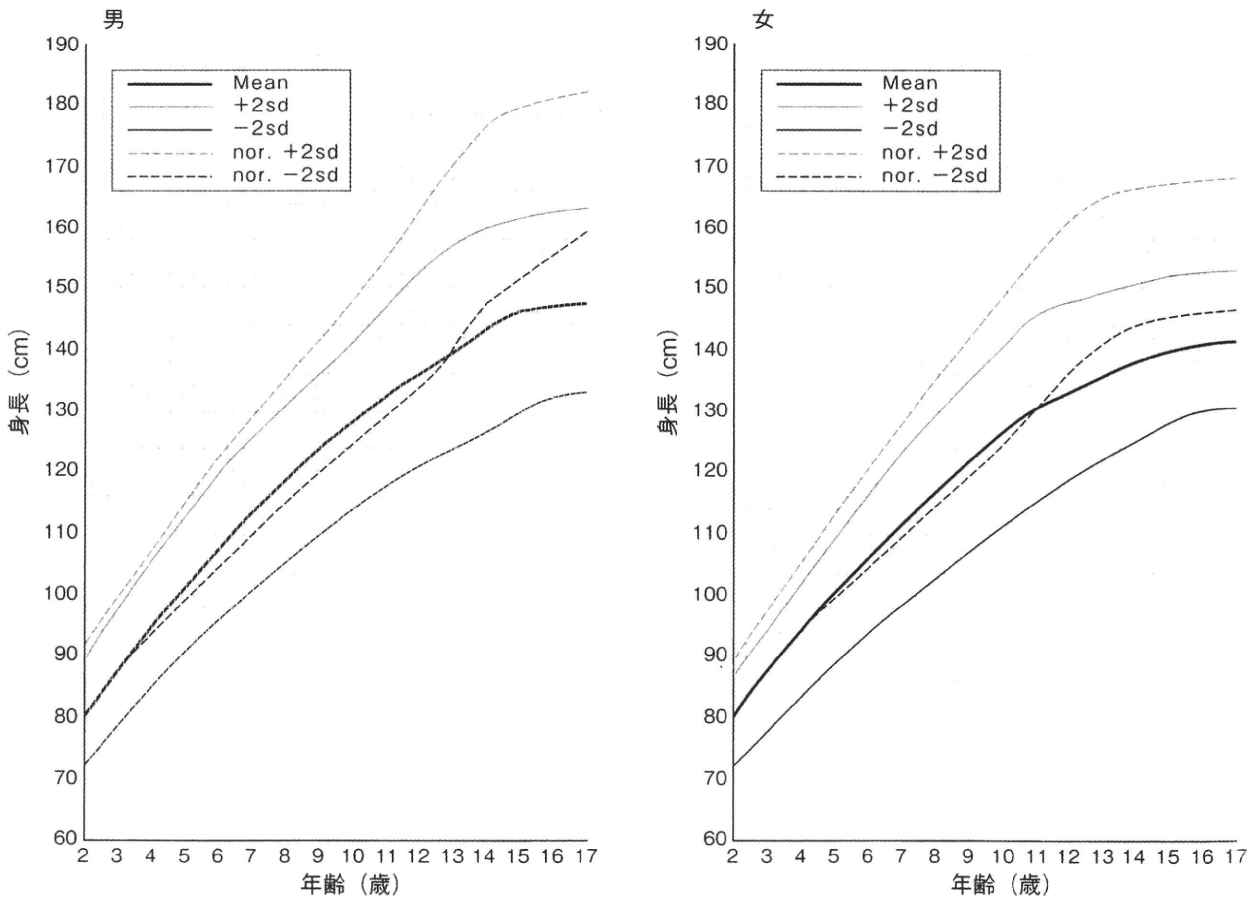


図 1 日本人 Prader-Willi 症候群患者の成長曲線 (身長) (Nagai ら³⁾, 2000)

症候群患児の身長は、出生後から思春期までは、ほぼ健常者の -2.0 SD 程度であるが、合併する性腺機能低下症のため、思春期での身長増加が少なく、最終身長は、男で 147.7 ± 7.7 cm、女で 141.2 ± 4.8 cm とされる。

5. 内分泌異常

本症候群で GH 分泌不全が存在するか否か、また、それが低身長の発症にどの程度寄与しているかについて、多くの研究者が報告している^{4,5)}。本症候群では、刺激試験での GH 反応が低値であること、24 時間の GH 分泌が低値であることが報告されている。しかし、高度肥満では、視床下部下垂体に器質的病変がなくても、刺激試験での GH 反応は低値をとることが知られている。そこで、本症候群で認められた GH の反応低値が、本症候群の原因に由来するのか、あるいは、付随する高度肥満に伴う視床下部の変調に由来するのかの問題になる。本症候群で肥満のある群とない群を比較した結果などから、本症候群の GH 分泌低値は、本症候群自体に由来するもので、高度肥満の結果ではないというのが、現時点での結論となっている^{4,5)}。

本症候群の主徴でもある性腺機能低下症は、生直後には小陰茎、陰囊低形成、停留精巣として発現し、思春期相当年齢以後では、思春期発来が遅延が明確になる。ほとんどの報告では、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症とされているが、一部に原発性性腺機能低下症の所見を示すものもあるとされ、一様ではない。

6. 治療

本症候群の低身長に対して GH 補充療法が行われる。GH の効果は、低身長の改善だけでなく、脂肪を減少させ筋量をふやすような体組成の改善としても認められる。わが国では、2001 年から本症候群に対する成長ホルモン治療が保険診療で認可されている。本症候群では、GH 分泌不全性低身長症で用いられる量よりも多い、 0.245 mg/kg/週の投与量で治療される。Nagai⁶⁾らの報告によれば、3 年間の GH 治療により、身長 SDS が -0.99 SD から $+0.23$ SD へ改善した。現状で

は、わが国での GH 治療は、低身長 (-2 SD など) に至ってから開始されている。

GH 治療によりアデノイドなどのリンパ組織を肥大させる可能性が指摘されていることから、高度な肥満、重篤な呼吸器障害または睡眠時無呼吸の例には GH の投与をひかえる。GH 投与中には、上気道閉塞やいびきの出現に十分に留意すべきである。GH は脂肪を減少させ筋量を増やすとはいえ、本症候群では糖尿病を伴う例が多いので、GH 治療前と治療後には定期的に血糖値、HbA_{1c}を測定する必要がある。GH の治療中には、本症候群で頻度の高い脊柱変形 (側彎) の進行に留意が必要である。

III Noonan 症候群

1. 概念

特徴的顔貌、低身長、心奇形により特徴づけられ、常染色体優性遺伝形式をとる。骨髄増殖性疾患を合併しやすいことも特徴のひとつである。発症頻度は、約 1,000~2,500 人に 1 人である。

2. 病因

本症候群の責任遺伝子として、PTPN11 (protein-tyrosine phosphatase, non-receptor type 11) が同定された。PTPN11 蛋白は、受容体以後の情報伝達経路のなかで、RAS/MAPK カスケードに作用するとされている⁷⁻⁹⁾。成長ホルモン受容体後の RAS/MAPK カスケードが障害されて成長障害を、血管内皮増殖因子受容体後の同カスケードの障害でリンパ管低形成を、GM-CSF 受容体後の同カスケードの障害で JMML (juvenile myelomonocytic leukemia) を発症すると想定されている。また、本症候群では、RAS/MAPK カスケードに作用する PTPN11 以外の蛋白の異常も報告されている。

類縁疾患として、NF-1 遺伝子の異常による neurofibromatosis-Noonan 症候群、異なる機能をもつ PTPN11 変異による多発性黒子が特徴的な LEOPARD 症候群、PTPN11 下流の HRAS などの異常による Costello 症候群、同じく PTPN11 下流の KRAS などの異常による CFC (cardio-facio-

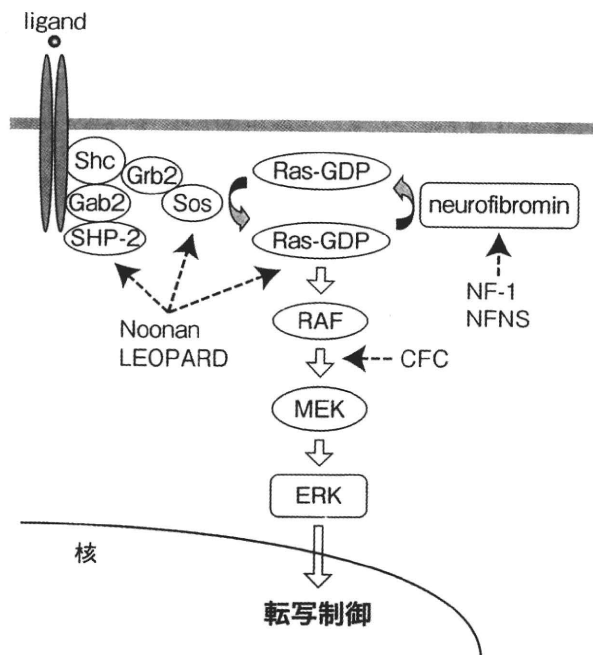


図2 RAS/MAPK カスケードを介する情報伝達と Noonan 症候群 (Gelb ら⁹⁾ 2006 より改変)

cutaneous) 症候群がある。

3. 症状

臨床症状による本症候群の診断は、van der Burgt ら¹⁰⁾の提唱した診断基準によりなされる(表)。

特徴的な顔貌、心疾患、胸郭異常は、リンパ管低形成によってもたらされる一連の徴候である。新生児期に全身や頸部の浮腫がみられたのち、乳児期以降に特徴的な顔貌を呈することが多い。顔貌では、眼間乖離、内眼角贅皮、眼瞼下垂、鼻根部平坦、耳介異常、高口蓋、項部毛髪線低位、翼状頸が特徴的である。心奇形では、右心系奇形が多く、肺動脈狭窄、心房中隔欠損、肥大型心筋症の頻度が多い。漏斗胸、鳩胸などの胸郭異常、側彎、二分脊椎などの脊柱の異常、外反肘、関節過伸展、筋緊張低下などの四肢の異常も多い。外性器では、停留精巣や尿道下裂の頻度が高い。思春期発来は遅延することが多い。精神運動発達遅延を呈する頻度も高い。骨髄増殖性疾患の合併が特徴的で、JMML を伴うことがあるが、本症候群に合併した場合には、その予後は比較的良好である。

出生身長・体重は、正常のことが多いが、乳幼児期より低身長が明瞭になってくる。本症候群の

表 Noonan 症候群の診断のためのスコアリングシステム

徴候	A (major)	B (minor)
1. 顔貌	典型的顔貌	疑わしい顔貌
2. 心臓	肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症 and/or 典型的心電図所見	左記以外の心奇形
3. 身長	3 パーセントイル以下	10 パーセントイル以下
4. 胸郭	鳩胸/漏斗胸	広い胸郭
5. 家族歴	1 親等に確実例	1 親等に疑い例
6. その他	知的障害、停留精巣、リンパ管形成異常	左記のどれか 1 つ

確実例の診断

1A と 2A~6A の 1 つ以上、1A と 2B~6B の 2 つ以上
1B と 2A~6A の 2 つ以上、1A と 2B~6B の 3 つ以上

(van der Burgt ら¹⁰⁾, 1994)

約半数では GH 分泌が低下しているとの報告もある一方、*PTPN11* 変異陽性例では、むしろ夜間 GH 分泌は亢進しているとの報告がある。

4. 治療

根本的な治療法はないので、それぞれの症状に対しての対症療法が行われる。GH 分泌不全を伴う例での低身長に GH 補充療法も行われている。GH 分泌不全の合併にかかわらず長期的な身長予後の改善効果については懐疑的な報告が多い。*PTPN11* 遺伝子異常を伴う例では伴わない例に比して、GH による IGF-1 反応性と身長増加効果が低値であったとの報告がある^{11,12)}。

本症候群に併発する JMML の予後が良好であることから、JMML 症例では、本症候群の有無を、表現型だけでなく遺伝子型によっても確認することが望まれる。

おわりに

ヒトゲノム解析の進展に伴って、本稿で紹介した Prader-Willi 症候群や Noonan 症候群だけでなく、多くの奇形症候群の病因遺伝子とその機能が解明されつつある。そのなかのいくつかは、徴候としての低身長の発症機序までも明らかにされてきている。

今までは奇形症候群患者の診療の多くは診断の

レベルにとどまっていたが、今後は、分子レベルで解明された機序に基づいた治療を念頭においた診療を実施できる時代が近づきつつある。奇形症候群の低身長はその端緒になりうる徴候のひとつといえる。

Key Points

- ① Prader-Willi 症候群の GH 分泌は低下していることが多い。
- ② Prader-Willi 症候群の GH 治療に際しては、上気道閉塞による呼吸障害の発生に留意する。
- ③ JMML の症例では、Noonan 症候群に併発したものかどうかの判断が重要である。
- ④ Noonan 症候群への GH 治療効果は、遺伝子異常のタイプによって差がある。

文 献

- 1) Burd L, Vesely B, Martsolf J, et al : Prevalence study of Prader-Willi syndrome in North Dakota. *Am Med Genet* **37** : 97-99, 1990
- 2) Horsthemke B, Wagstaff J : Mechanisms of imprinting of the Prader-Willi/Angelman region. *Am J Med Genet* **146A** : 2041-2052, 2008
- 3) Nagai T, Matsuo N, Niikawa N, et al : Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* **95** : 130-134, 2000
- 4) 神崎 晋, 花木啓一, 長石純一 : Prader-Willi 症候群の内分泌・代謝学的特徴 (成長ホルモン-IGF 系の異常と成長障害). 藤枝憲二編 : Prader-Willi 症候群, 診断と治療社, 東京, pp37-43, 2002
- 5) Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC : Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome : a review with special reference to GH. *Endocr Rev* **22** : 787-99, 2001
- 6) Nagai T, Sakazume S, Yoshino A, et al : Growth hormone therapy in patients with Prader-Willi syndrome in Japan. *International Symposium GH and Growth factors in Endocrinology & Metabolism, Valletta-Malta, April 17-28, 2001*
- 7) Tartaglia M, Mehler EL, Gelb BD, et al : Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nature Genet* **29** : 465-468, 2001
- 8) Gelb BD, Tartaglia M : Noonan syndrome and related disorders : dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Hum Mol Genet* **15** : R220-226, 2006
- 9) Yoshida R, Hasegawa T, Ogata T, et al : Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocr Metab* **89** : 3359-3364, 2004
- 10) van der Burgt I, Berends E, Mariman E, et al : Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* **53** : 187-191, 1994
- 11) Ferreira LV, Souza SA, Jorge AAL, et al : PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocr Metab* **90** : 5156-5160, 2005
- 12) Binder G., Neuer K, Wittekindt NE, et al : PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocr Metab* **90** : 5377-5381, 2005

* * *

出生時体重が母親の育児に及ぼす影響：0～12歳児を 持つ保護者への調査

鳥取大学医学部保健学科 母性・小児家族看護学講座（主任 花木啓一教授）

鈴木康江, 前田隆子, 遠藤有里, 藤田小矢香,
池田智子, 南前恵子, 西村正子, 木村真司, 花木啓一

Effects of low birthweight babies on the child care of mothers:
A survey of females raising children between 0 and 12 years old

Yasue SUZUKI, Takako MAEDA, Yuri ENDOU, Sayaka FUJITA,
Tomoko IKEDA, Keiko MINAMIMAE, Masako NISHIMURA,
Sinji KIMURA, Keiichi HANAKI

*Department of Women's and Children's Family Nursing, School of Health Science,
Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago 683-8503, Japan*

ABSTRACT

In recent years, the number of low birthweight babies has been increasing. We conducted a survey to examine the relation between the weight of babies at birth and their mothers' child-raising methods and daily life activities, and discuss what support should be provided for them. We sent a questionnaire to 6,000 randomly selected females living in Yonago who were raising children between 0 and 12 years old. We collected 2,638 (43.9%) responses, 2,599 (98.5%) of which were valid. There was an association between the incidence of a low birth weight and the number of single mothers. The rate of single mothers whose baby weighed less than 1,500 g at birth was 3.75 times higher (95%CI: 1.05 - 13.46) than that of those who gave birth to a normal-weight baby, and the rate was 5.63 times higher (95%CI: 1.45 - 21.46) for single mothers of babies with a birth-weight of less than 1,000 kg. No association was observed between the weight of a baby and the function of the family. Regarding leaving their job following childbirth, the ratio of females who gave birth to normal- (2,500 g or heavier) and low-weight (less than 2,500 g) babies was 1:1.34 (95%CI: 1.01 - 1.78), indicating a marked difference. Although no relation was observed between the weight of babies and a feeling of satisfaction, fulfillment, and pleasure experienced by their mothers, females with low-birth-weight babies felt a higher level of anxiety over child raising. More females who gave birth to an underweight baby felt that their daily life was restricted than those with normal-weight babies. It is important to provide consultation services to help them achieve a balance between work and child-raising, while taking their circumstances into careful consideration based on the above-mentioned results.