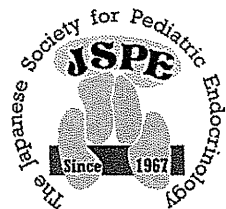


資料 第49回日本小児内分泌学会学術集会



第49回 日本小児内分泌学会学術集会

プログラム・抄録集

会期 ▶ 2015年10月8日(木)～10日(土)

会場 ▶ タワーホール船堀 (東京都江戸川区)

会長 ▶ 長谷川 行洋 (東京都立小児総合医療センター 内分泌・代謝科)

Towno

一般口演5 骨カルシウム代謝異常、骨系総疾患

10月10日(土) 11:35 ~ 12:05 第1会場(5F 大ホール)

座長 望月 弘(埼玉県立小児医療センター代謝内分泌科)

藤澤 泰子(浜松医科大学医学部小児科)

05-4 ○ LC-MS/MSを用いた3-epi-25水酸化ビタミンD₃の影響を排した25-水酸化ビタミンD₃およびD₂分画測定

○小山 雄平¹、和田 康裕¹、池田 一成²、長谷川 奉延²

¹株式会社LSIメディエンス、²慶應義塾大学医学部 小児科

05-5 ○ 単骨性線維性骨異形成症は体細胞モザイクGNAS機能亢進変異で生じる単一疾患である

○柴田 浩憲¹、鳴海 覚志¹、石井 智弘¹、坂本 好昭²、西村 玄³、長谷川 奉延¹

¹慶應義塾大学 医学部 小児科学教室、²慶應義塾大学 医学部 形成外科学教室、³東京都立小児総合医療センター 診療放射線科

05-6 FGF23関連低リン血症性くる病における心肥大、心機能の検討

○濱島 崇¹、西村 尚子¹、西門 優一¹、井澤 雅子¹、三井 さやか²、安田 和志²

¹あいち小児保健医療総合センター 内分泌代謝科、²あいち小児保健医療総合センター 循環器科

一般口演6 甲状腺疾患、腫瘍

10月10日(土) 11:05 ~ 11:25 第2会場(5F 小ホール)

座長 濱島 崇(あいち小児保健医療総合センター内分泌代謝科)

鳴海 覚志(慶應義塾大学医学部小児科)

06-1 小児甲状腺機能亢進症におけるリン代謝調節にはFGF23が重要である

○河野 智敬、和氣 英一、会津 克哉、望月 弘

埼玉県立小児医療センター 代謝・内分泌科

06-2 Epoprostenolを投与された肺動脈性肺高血圧症患者の約1/3が甲状腺中毒症を来す

○麻生 敬子、中山 智孝、佐藤 真理、佐地 勉

東邦大学医療センター大森病院 小児科

一般口演6 甲状腺疾患、腫瘍

10月10日(土) 11:25 ~ 11:55 第2会場(5F 小ホール)

座長 丸尾 良浩(滋賀医科大学小児科)

三善 陽子(大阪大学大学院医学系研究科小児科学)

06-3 健常幼児の尿中ヨウ素濃度の実態と甲状腺機能との関連

○田中 康子、千葉 悠太、寺田 有美子、水谷 和子、吉田 朋子、田中 裕之、菅原 大輔、

中尾 佳奈子、内田 登、高橋 千恵、内木 康博、堀川 玲子

国立成育医療研究センター 内分泌代謝科

06-4 ○ 本邦初のDUOXA2変異による先天性甲状腺機能低下症の1例

○杉澤 千穂^{1,2}、樋口 真司³、高木 優樹³、長谷川 行洋³、長崎 啓祐⁴、谷山 松雄²、

阿部 清美⁵、鳴海 覚志⁵、長谷川 奉延⁵

¹横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター、²昭和大学藤が丘病院 内分泌代謝科、³東京都立小児総合医療センター 内分泌・代謝科、⁴新潟大学大学院 医歯学総合研究科 小児科、⁵慶應義塾大学 医学部 小児科

単骨性線維性骨異形成症は体細胞モザイクGNAS機能亢進変異で生じる単一疾患である

¹慶應義塾大学 医学部 小児科学教室、²慶應義塾大学 医学部 形成外科学教室、³東京都立小児総合医療センター 診療放射線科

○柴田 浩憲¹、鳴海 覚志¹、石井 智弘¹、坂本 好昭²、西村 玄³、長谷川 奉延¹

【背景】単骨性線維性骨異形成症 (Monostotic Fibrous Dysplasia, MFD) は体細胞モザイクGNAS機能亢進変異で生じると考えられている。しかし、過去の報告ではMFD骨病変の直接シーケンシング (DS) によるGNAS変異検出の割合は52.5% (21/40例) である (Hum Pathol 2012; 43: 1234)。また、我々はMcCune-Albright症候群の末梢血GNAS変異を次世代シーケンシング (NGS) で高頻度に検出可能と報告した (PLoS One 2013; 8: e60525)。

【目的】骨病変DSおよび末梢血NGSを用い、MFD症例の体細胞モザイクGNAS変異検出の割合を再検討する。

【方法と結果】(表参照) 当院で削骨術を受けたMFD8例を対象とした。骨病変由来DNAをPCR-DSで、末梢血リンパ球由来DNAをPeptide nucleic acid (PNA) 法併用PCR-NGSで解析しGNAS変異を全例に検出した。

【考察】全例で骨病変と末梢血リンパ球のいずれかまたは両者にGNAS変異を認めたことは、MFDが体細胞モザイクGNAS変異で生じる単一疾患であることを示す。骨病変由来DNAのPCRでGNASが増幅されなかった4例は、GAPDHも増幅されなかった。その4例中3例はFFPEの脱灰処理時に使用したギ酸によりDNAが損傷したと考える。

【結論】MFDは体細胞モザイクGNAS機能亢進変異で生じる単一疾患である。

表：結果

症例	臨床情報		骨病変由来DNA PCR		検体/解析法		GNAS変異	
	年齢 (歳)	性別	検体種類	GNAS増幅	GAPDH増幅	骨病変/DS GNAS変異		末梢血/NGS GNAS変異
1	10	男	FFPE	なし	なし	ND	あり	R201H
2	14	女	FFPE	なし	なし	ND	あり	R201C
3	19	男	凍結骨	あり	ND	あり	なし	R201C
4	23	女	凍結骨	あり	ND	あり	あり	R201H
5	34	男	FFPE	なし	なし	ND	あり	R201H
6	41	男	凍結骨	あり	ND	あり	なし	R201H
7	42	女	凍結骨	あり	ND	あり	なし	R201H
8	67	女	凍結骨*	なし	なし	ND	あり	R201C

* 他の症例に比し検体が少量

FFPE: ホルマリン固定パラフィン包埋切片, ND: Not done

単骨性線維性骨異形成症は体細胞モザイク GNAS機能亢進変異で生じる単一疾患である

慶應義塾大学医学部 小児科学教室¹
慶應義塾大学医学部 形成外科学教室²
東京都立小児総合医療センター 診療放射線科³
柴田浩憲¹, 鳴海覚志¹, 石井智弘¹, 坂本好昭²,
西村玄³, 長谷川奉延¹



日本小児内分泌学会 COI 開示

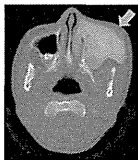
筆頭発表者名: 柴田 浩憲

日本小児内分泌学会の定める利益相反に関する
開示事項はありません

単骨性線維性骨異形成症 (Monostotic Fibrous Dysplasia, MFD)

- FDは骨や骨髄が線維性骨組織に置換する良性疾患
- 体細胞モザイクGNAS機能亢進変異が原因
- MFD骨由来検体の直接シーケンシングによるGNAS変異検出の割合は52.5%と報告

(Hum Pathol 2012; 43: 1234)



次世代シーケンシング(NGS)による 体細胞モザイクGNAS変異検出

- 我々はMcCune-Albright症候群の末梢血GNAS変異をPeptide nucleic acid(PNA)法を併用したNGSで高頻度に検出可能と報告

(第47回小児内分泌学会, PLoS One 2013; 8: e60525)



- MFDの末梢血GNAS変異をNGSで検出した報告なし

目的

骨病変直接シーケンシングおよび末梢血NGSを用い
MFD症例の体細胞モザイクGNAS変異検出の割合を
再検討する

直接シーケンシング: DS

対象

<対象基準>

- 当院で2012年4月から2015年7月までに
頭部削骨術を受けたMFD患者
- 病理でFDと診断

<除外基準>

- カフェ・オ・レ斑
- 内分泌障害
- 全身骨レントゲン写真で2箇所以上のFD病変

方法

1. DNA抽出検体

① 骨病変

凍結骨

ホルマリン固定パラフィン包埋切片: FFPE
(FFPEの脱灰時にギ酸を使用)

② 末梢血リンパ球

2. 体細胞モザイクGNAS機能亢進変異解析

① 骨病変由来DNA → DS

② 末梢血リンパ球由来DNA → PNA法併用NGS

結果: 対象 (N=8)

症例	年齢(歳)	性別	削骨術回数
1	10	男	1
2	14	女	1
3	19	男	1
4	23	女	1
5	34	男	2
6	41	男	1
7	42	女	3
8	67	女	6

結果: GNAS変異解析 (N=8)

症例	骨検体種	骨病変由来DNA-PCR	
		GNAS 増幅	GAPDH 増幅
1	FFPE	なし	なし
2	FFPE	なし	なし
3	凍結骨	あり	ND
4	凍結骨	あり	ND
5	FFPE	なし	なし
6	凍結骨	あり	ND
7	凍結骨	あり	ND
8	凍結骨*	なし	なし

*: 病変部が強く石灰化

ND: Not done

考察 1

全例で骨病変と末梢血リンパ球のいずれか
または両者にGNAS変異を認めた



MFDは体細胞モザイクGNAS変異で生じる
単一疾患である

考察 2

骨病変由来DNAのPCRでGNASが増幅されなかった
4例は、GAPDHも増幅されなかった

- 3例はFFPEの脱灰処理時に使用したギ酸によりDNAが損傷した
- 他1例は複数回の削骨術の2次性変化により病変部が強く石灰化し、DNAを抽出できなかった

Take Home Message

MFDは
体細胞モザイクGNAS機能亢進変異で生じる
単一疾患である

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の機能亢進型 GNAS 変異の検出に関する研究2：
機能性下垂体腺腫（先端巨大症）

研究分担者 高橋 裕・神戸大学糖尿病内分泌内科学・准教授

研究分担者 鳴海 覚志・慶應義塾大学医学部小児科学・特任助教

研究要旨

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつである機能性下垂体腺腫の代表である先端巨大症において、機能亢進型 GNAS 変異の検出を試みた。検討した先端巨大症 59 例 30 例で下垂体腺腫病変にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を同定した。30 例中 4 例において末梢血リンパ球においても機能亢進型 GNAS 変異を同定した。

A. 研究目的

本研究では機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつであり、今回の研究対象疾患の 1 つである機能性下垂体腺腫のうち、先端巨大症に着目し、先端巨大症における機能亢進型 GNAS 変異の陽性割合を算出することを目的とした。

B. 研究方法

次世代型遺伝子解析装置を用いて、散発性先端巨大症試料 59 例（末梢血および下垂体腺腫標本）における機能亢進型 GNAS 変異（R201H, R201C, Q227L）の検出を試みた。すなわちリンパ球から DNA を抽出した。機能亢進型 GNAS 変異の検出方法は、本報告書 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の機能亢進型 GNAS 変異の検出に関する研究1：単骨性線維性異形成 の研究方法と同様である。

（倫理面への配慮）

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会、神戸大学院医学研究科遺伝子解析研究倫理委員会、神戸大学医学部倫理委員会の承認のもとに行った。またヘルシンキ宣言、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠し

た。

C. 研究結果

59 例まで解析した結果は以下のとおりである。

1. 30 例において下垂体腺腫病変に機能亢進型 GNAS 変異を同定した。
2. 30 例中 4 例において末梢血リンパ球においてもモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を同定した。

D. 考察

散発性先端巨大症の少なくとも一部はモザイク機能亢進型 GNAS 体細胞変異によって発症する。

E. 結論

先端巨大症 59 例 30 例で下垂体腺腫病変にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を同定した。30 例中 4 例において末梢血リンパ球においても機能亢進型 GNAS 変異を同定した。

G. 研究発表

1. 論文発表

（英文）

1. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients

- with type 2 diabetes *Endocrine J.* 2015 62:53-9.
2. Taniguchi M, Hosoda K, Akutsu N, Takahashi Y, Kohmura E Endoscopic endonasal transsellar approach for laterally extended pituitary adenomas -Volumetric analysis of cavernous sinus invasion-. *Pituitary.* 2015 18:518-24.
 3. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary.* 2015 18 343-351.
 4. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Kawano S, Saitoh M, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Morinobu A, Kohmura E, Ogawa W, Takahashi Y. A diagnostic pitfall in IgG4-related hypophysitis: Infiltration of IgG4-positive cells in the pituitary of granulomatosis with polyangiitis. *Pituitary.* 2015 18 722-730.
 5. Nagai H, Fujiwara S, Takahashi Y, Nishigori C. Ameliorating effect of the novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin on psoriasis: A report of two cases *J Dermatology.* 2015 42: 1-4.
 6. Hirata Y, Fukuoka H, Iguchi G, Iwahashi Y, Fujita Y, Hari Y, Iga M, Nakajima S, Nishimoto Y, Mukai M, Hirota Y, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y. Median-lower normal levels of serum thyroxine are associated with low triiodothyronine levels and body temperature in patients with central hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2015 173(2): 247-56.
 7. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, Takahashi Y. The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL. *Pituitary.* 2015 18(6): 876-883.
 8. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Accelerated telomere shortening in Acromegaly; IGF-I induces telomere shortening and cellular senescence. *PLoS One.* 10 (10): e0140189 2015
 9. Iguchi G, Bando H, Takahashi Y Frontiers in Hormone Research Endocrine Immunology; A novel clinical entity of autoimmune endocrinopathy: Anti-PIT-1 antibody syndrome Karger 2015 in press
 10. Bando H, Iguchi G, Yamamoto M, Hidaka-Takeno R, Takahashi Y. Anti-PIT-1 antibody syndrome; a novel clinical entity leading to hypopituitarism. *Pediatr Endocrinol Rev.*2015 12 213-219
- (和文)
11. 今日の小児治療指針 下垂体性巨人症と先端巨大症 高橋 裕 医学書院 236-237, 2015
 12. 分泌代謝疾患 Update 下垂体成長ホルモン分泌亢進症 高橋 裕 診断と治療社 2015(in press)
 13. 高橋 裕 内分泌性高血圧 先端巨大症における高血圧と心血管リスク 最新医学, 71, 5, 2016(in press)
- ## 2. 学会発表
- (海外)
1. GH resistance under fasting conditions: the role of SIRT1 in endocrine adaptation. Takahashi Y. (Invited speaker) FASEB Scientific Research Conference Colorado2015
 2. The essential role of GH/IGF-I in liver. Takahashi Y. (Invited speaker) the 6th Annual European Meeting on the Management of Acromegaly Istanbul 2015
 3. Factors associated with quality of life in Japanese patients with acromegaly. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, Takahashi Y. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015
 4. The association of serum IGF-I levels between micro- and

- macro-angiopathies in patients with type 2 diabetes. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Nisizawa H, Takahashi M, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015
5. Prevalence of *AIP* gene mutations in Japanese patients with sporadic acromegaly and the efficacy of cabergoline therapy. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Bando H, Kentaro S, Nishizawa H, Yoshida K, Takahashi M, Yamada S, Izawa M, Inoshita N, Ogawa W, Takahashi Y. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015
 6. A rapidly expanding immature teratoma originating from a neurohypophyseal germinoma Tanaka K, Taniguchi M, Nishihara M, Sasayama T, Takahashi Y. Kohmura E. The 4th International CNS Germ Cell Tumor Symposium 2015
(国内)
 7. GH, IGF-I とアンチエイジング(専門医教育プログラム) 高橋 裕 第 15 回日本抗加齢医学会総会 2015
 8. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念とその発症機序の解明(臨床神経内分泌シンポジウム) 高橋 裕 第 42 回日本神経内分泌学会 2015
 9. 下垂体前葉疾患診療のパールとピットフォール-症例から学ぶ- 高橋 裕 日本内分泌学会第 2 回生涯教育講習会 2015
 10. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念-「抗 PIT-1 抗体症候群」の発見とその発症機序の解明(特別講演) 高橋 裕 京都内分泌同好会 2015
 11. トランジション期の肝臓における GH の大切な役割 GH 分泌不全症の新たな合併症 NAFLD/NASH (特別講演) 高橋 裕 第 16 回熊本内分泌代謝フォーラム 2015
 12. 成長ホルモン、IGF-I の肝臓における新たな作用と臨床応用(特別講演) 高橋 裕 第 6 回中国肝・代謝疾患研究会 2015
 13. 成長ホルモン、IGF-I の肝臓における新たな作用と臨床応用(特別講演) 高橋 裕 第 37 回埼玉内分泌代謝研究会 2015
 14. ホルモンと NAFLD/NASH-肝臓における GH/IGF-I 系の本質的な役割-(特別講演) 高橋 裕 青森内分泌代謝学術講演会 2015
 15. 内分泌刺激試験の達人になろう(教育講演) 高橋 裕 第 15 回日本内分泌学会九州支部学術集会 2015
 16. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明(特別講演) 高橋 裕 第 15 回日本内分泌学会四国支部学術集会 2015
 17. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明(特別講演) 高橋 裕 第 15 回日本内分泌学会東北支部学術集会 2015
 18. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明(特別講演) 高橋 裕 大阪内分泌代謝疾患塾
 19. The essential role of GH and IGF-I in the liver (特別講演) 高橋 裕 Meet the specialist 2015
 20. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明(特別講演) 高橋 裕 第 73 回和歌山内分泌代謝研究会 2015
 21. 内分泌代謝疾患診療の醍醐味(特別講演) 高橋 裕 第 40 回岡山県研究医セミナー 2015
 22. 先端巨大症の病態と治療 Update (特別講演) 高橋 裕 千葉臨床内分泌代謝 FORUM 2015
 23. Acromegaly The Year(特別講演) 高橋 裕 アクロメガリーフォーラム 2015
 24. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明(特別講演) 高橋 裕 第 30 回 HONK 内分泌・代謝疾患セミナー 2015

25. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明（特別講演）高橋 裕 Special Seminar 第9回 神奈川 Adult GHD 講演会 2015
26. Bridging the Gap ~内科医から小児内分泌内科医へのメッセージ（特別講演）高橋 裕 Meet the Expert 2015
27. Bridging the Gap ~内科医から小児内分泌内科医へのメッセージ（教育講演）高橋 裕 第1回近畿内分泌疾患移行期医療を考える会 2016
28. 新たな病態：先端巨大症における老化の促進（教育講演）高橋 裕 先端巨大症治療 Update 博多 2016
29. 先端巨大症の新たな治療戦略（特別講演）高橋 裕 先端巨大症治療 Update 大阪 2016
30. 先端巨大症の診断と治療 Update（特別講演）高橋 裕 アクロメガリーウェブ講演会 2016
31. 症例から学ぶ 内分泌診療の醍醐味とエッセンス（特別講演）高橋 裕 木曾川内分泌カンファレンス 2016
32. ホルモンとアンチエイジング 成長ホルモン/IGF-I の役割（教育講演）高橋 裕 日本抗加齢学会専門医・指導士認定委員会主催講習会 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の機能亢進型 GNAS 変異の検出に関する研究3： 自律性卵巣嚢腫

研究分担者 安達昌功・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科・医長
研究分担者 鳴海覚志・慶應義塾大学医学部小児科学教・特任助教

研究要旨

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつである自律性卵巣嚢腫 1 例において、末梢血から機能亢進型 GNAS 変異を同定した。

研究連携者

室谷浩二・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科・医長
朝倉由美・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科

A. 研究目的

本研究では機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつであり、今回の研究対象疾患の 1 つである自律性卵巣嚢腫に着目し、自律性卵巣嚢腫における機能亢進型 GNAS 変異の陽性割合を算出することを目的とした。

B. 研究方法

次世代型遺伝子解析装置を用いて、自律性卵巣嚢腫 1 例（資料：自律性卵巣嚢腫 1 例の臨床経過 参照）の末梢血における機能亢進型 GNAS 変異（R201H, R201C, Q227L）の検出を試みた。すなわちリンパ球から DNA を抽出した。機能亢進型 GNAS 変異の検出方法は、本報告書 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の機能亢進型 GNAS 変異の検出に関する研究 1：単骨性線維性異形成 の研究方法と同様である。

（倫理面への配慮）

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認のもとに行った。またヘルシンキ宣言、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

に準拠した。

C. 研究結果

患児の末梢血リンパ球にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異 R201H を同定した。

D. 考察

自律性卵巣嚢腫の少なくとも一部は機能亢進型 GNAS 体細胞変異によって発症する。

E. 結論

自律性卵巣嚢腫 1 例の末梢血リンパ球にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異 R201H を同定した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料：自律性卵巣嚢腫 1 例の臨床経過

【症例】 H17 年生まれの女兒

【主訴】 乳房腫大

【家族例】 特記事項なし。母親の初経年齢は 11 歳。

【現病歴】 在胎 38 週 4 日、頭位・経膈分娩で出生。体重 3,065g。仮死なし。1 歳頃に両側の乳房腫大を家庭医に指摘され、1 歳 5 ヶ月時に他院の内分泌科を受診。Tanner 2-3 度の乳房腫大を認めた。2 歳 7 ヶ月時から経過観察中であり、最終観察時は 9 歳 11 ヶ月。カフェオレ斑および線維性骨異型性は認めていない。自閉症と診断され小学校では個別級に在籍。

乳房サイズは 3 歳時に Tanner 4 度となったが、その後は 3 度未満で経過し、8 歳 6 ヶ月から恥毛の出現とともに再度増大した。最終観察時は乳房 Tanner 4 度であるが、初経は認めていない。

2 歳まで-1SD 前後の身長であったところ 3 歳時には+1SD まで増加したが、以後+1SD で推移。最終観察時は+1.3SD (144.1cm) で、思春期スパートと思われた。

2 歳 7 ヶ月時の骨年齢が 3 歳 6 ヶ月と促進していたが、以降の骨年齢／暦年齢比は、ほぼ 1.35 で一定であり、9 歳 11 ヶ月時の骨年齢が 12 歳 5 ヶ月であった。

血中ゴナドトロピン濃度は 8 歳までは正常域の値を示し、8 歳 6 ヶ月以降、漸増傾向を認めた。

3 歳時の卵巣画像評価では、両側とも多卵胞性の形態 (polycystic) であったが、8 歳 0 ヶ月および 8 歳 6 ヶ月時の検討では、ともに microcystic な卵巣形態であった。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高橋 裕	下垂体性巨人症と先端巨大症	水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘	今日の小児治療指針	医学書院	東京	2015	236-237
柴田浩憲, 長谷川奉延	小児期のクッシング症候群	平田結喜 緒, 成瀬光 栄	クッシング症候群診療マニュアル	診断と治療社	東京	2015	231-234

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, <u>Takahashi Y</u>	The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes.	Endocrine J	62	53-59	2015
Taniguchi M, Hosoda K, Akutsu N, <u>Takahashi Y</u> , Kohmura E	Endoscopic endonasal transsellar approach for laterally extended pituitary adenomas -Volumetric analysis of cavernous sinus invasion-	Pituitary	18	518-524	2015
Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, <u>Takahashi Y</u>	The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study.	Pituitary	18	343-351	2015
Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Kawano S, Saitoh M, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Morinobu A, Kohmura E, Ogawa W, <u>Takahashi Y</u>	A diagnostic pitfall in IgG4-related hypophysitis: Infiltration of IgG4-positive cells in the pituitary of granulomatosis with polyangiitis.	Pituitary	20	722-730	2015

Hirata Y, Fukuoka H, Iguchi G, Iwahashi Y, Fujita Y, HariY, Iga M, NakajimaS, Nishimoto Y, Mukai M, Hirota Y, Sakaguchi K, Ogawa W, <u>Takahashi Y</u>	Median-lower normal levels of serum thyroxine are associated with low triiodothyronine levels and body temperature in patients with central hypothyroidism.	Eur J Endocrinol	173	247-256	2015
Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, <u>Takahashi Y</u>	The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL.	Pituitary	18	876-883	2015
Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, <u>Takahashi Y</u>	Accelerated telomere shortening in Acromegaly; IGF-I induces telomere shortening and cellular senescence.	PLoS One	10	e0140189	2015

IV. 研究成果の刊行物・別冊

ディトロピン注、グロウジェクト注など)
0.23 mg/kg/週(週6~7回)で開始 皮下注。
反応が悪ければ0.47 mg/kg/週(週6~7回)まで増量してもよい

注意事項を次に示す。

a) GH 分泌不全性低身長や Turner (ターナー) 症候群でないこと [Russell-Silver (ラッセル-シルバー) 症候群は適応]。

b) SGA 児では将来のメタボリック・シンドロームとの関連が指摘されているので、耐糖能、脂質代謝などを、特に注意して経過を観察する。

c) SGA 児では肝芽腫の発生率が高いことが報告されているので血清 α フェトプロテインの測定などを考慮する。

II 軟骨異栄養症(軟骨無形成症, 軟骨低形成症)

病態

- 本症に対して、思春期年齢になる前(特に幼児期)から GH 治療を始めた場合、成人の身長をおよそ 5~7 cm 程度改善することができるといわれている。
- GH 治療適用基準：骨端線の閉鎖がなく、現在の身長が同性、同年齢の -3 SD 以下。

治療方針

Px 処方例

ヒト成長ホルモン(ノルディトロピン注またはビューマトロップ注) 0.35 mg/kg/週 週6~7回 皮下注

合併症として、GH 治療により、脊柱の変形、O脚が悪化する危険がある。GH はリンパ組織を増殖させ、アデノイドや扁桃肥大による睡眠時無呼吸症候群の注意が必要である。GH 治療により増悪した報告はないが、本症の合併症である水頭症、大孔狭窄(脊髄や延髄を圧迫する)、環・軸椎の亜脱臼には注意する。

下垂体性巨人症と先端巨大症

pituitary gigantism, acromegaly

高橋 裕 神戸大学大学院准教授・糖尿病・内分泌内科学

Q 治療のポイント

- 手術は経験豊富な脳神経外科医に依頼する。
- 薬物療法において単剤で効果不十分な際には併用療法が有効なことがある。

病態

- 成長ホルモン(GH)過剰により、特有の顔貌および代謝異常、予後の悪化をきたす疾患である。骨端線閉鎖前には下垂体性巨人症、閉鎖後には先端巨大症となる。
- 98%は GH 産生下垂体腫瘍が原因で、70%はマクロアデノーマである。特に小児、若年性はマクロアデノーマが多い。
- GH、インスリン成長因子(IGF)-I の過剰分泌と過成長、先端巨大症様顔貌、手足の容積の増大、発汗過多、月経異常、睡眠時無呼吸症候群、耐糖能異常、高血圧、咬合不全、頭痛、視野障害などの症状、下垂体 MRI 所見より診断する。
- コントロール不良の場合には予後が悪化するため、手術・薬物・放射線療法によって GH、IGF-I を正常化させることが重要である。

治療方針

下垂体腫瘍の除去(あるいは退縮)、GH 分泌過剰に起因する症候の是正と合併症の罹病率減少、死亡率の改善を目指す。また分泌障害に陥った下垂体ホルモンに対して適切なホルモン補充療法を行う。

A 手術療法

治療の第1選択は、経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術である。術前のソマトスタチンアナログ投与により腫瘍縮小が期待されることがある。

B 薬物療法

手術のみでコントロールができない場合に行う。

① ソマトスタチンアナログ(標準療法)

Px 処方例 下記①(酢酸オクトレオチド徐放性製剤), ②(ランレオチド酢酸塩徐放性製剤)のいずれかを用いる。

① サンドスタチン LAR 筋注用 1回 10~40 mg 4週間に1回 殿部筋注

② ソマチュリン注 1回 60~120 mg 4週間に1回 殿部深部皮下注

② GH 受容体拮抗薬

Px 処方例 ペグビソマントを用いる。

ソマバート注 1回 10~30 mg 1日1回 皮下注

③ ドパミンアゴニスト

Px 処方例 下記①(メシル酸プロモクリプチン), ②(カベルゴリン)のいずれかを用いる。最近では主に②が用いられている。

① パーオデル錠 1日 2.5~15 mg 1日 2~3 回に分けて 食直後(嘔気が強いときには少量を就寝前から開始する)

② カバサル錠 週 1~2 mg 1~2 回に分けて 就寝前(注:保険適用は高プロラクチン血性下垂体腺腫)

C 定位的放射線治療

手術, 薬物療法でコントロールできない場合に行う。

中枢性尿崩症

central diabetes insipidus

有阪 治 獨協医科大学教授・小児科学

病態

- ・ 中枢性尿崩症(CDI)は抗利尿ホルモンであるアルギニンバソプレシン(AVP)の分泌障害により, 口渇, 多飲, 多尿(小児では 3,000 mL/m²/日以上)をきたす病態である。
- ・ 病因としては, 視床下部・下垂体領域の器

質的異常(腫瘍, 炎症, 頭部外傷, 脳外科手術など), AVP 遺伝子変異, および特発性がある。

- ・ MRI 検査により下垂体後葉の高信号の消失(T₁強調画像)と腫瘍病変の有無を必ず確認する。

治療方針

渇中枢が保たれている場合には, 自由飲水により脱水[高ナトリウム(Na)血症]は回避できる。渇中枢が障害された場合や新生児・乳児期には, 定期的に強制飲水させる必要がある。

治療の基本は, AVP アナログであるデスマプレシン(1-desamino-8-D-arginine vasopressin: DDAVP)を用いて尿量をコントロールし, 多尿による生活の不便が生じないようにすることである。

A 急性期治療

脱水による循環不全が強い場合は通常初期輸液から開始するが, 尿崩症では尿中への Na 喪失がないので, 通常は自由水を補うために 5%ブドウ糖液を輸液して高 Na 血症を改善させる。脳浮腫予防のために, 血清 Na 濃度の低下速度が 0.5 mEq/L/時を超えないこと。進行する多尿の抑制には, 輸液に水溶性ピトレシンの持続静注(0.1~0.3 mU/kg/時)を併用する。

B 維持治療

DDAVP 点鼻液・スプレー・口腔内崩壊錠(ミニリンメルト OD 錠)を用いる。低 Na 血症予防のために尿量や口渇に応じて飲水し, 1日に1回は DDAVP の効果が切れて尿量が増加するような投与量に調整する。

Px 処方例 下記のいずれかを用いる。

① デスマプレシン点鼻液(0.01%) 1回 0.5~10 μg 1日2回(最大3回) 点鼻

② デスマプレシン・スプレー 2.5(2.5 μg/0.1 mL/1 噴霧) 2.5の倍数の用量を鼻腔内噴霧

③ ミニリンメルト OD 錠(60・120 μg) 1回 60~120 μg 1日2回 登校前・就寝前



クッシング症候群 診療マニュアル

改訂第2版

●編集

平田結喜緒

公益財団法人先端医療振興財団・先端医療センター 病院長

成瀬 光栄

国立病院機構東京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部 部長

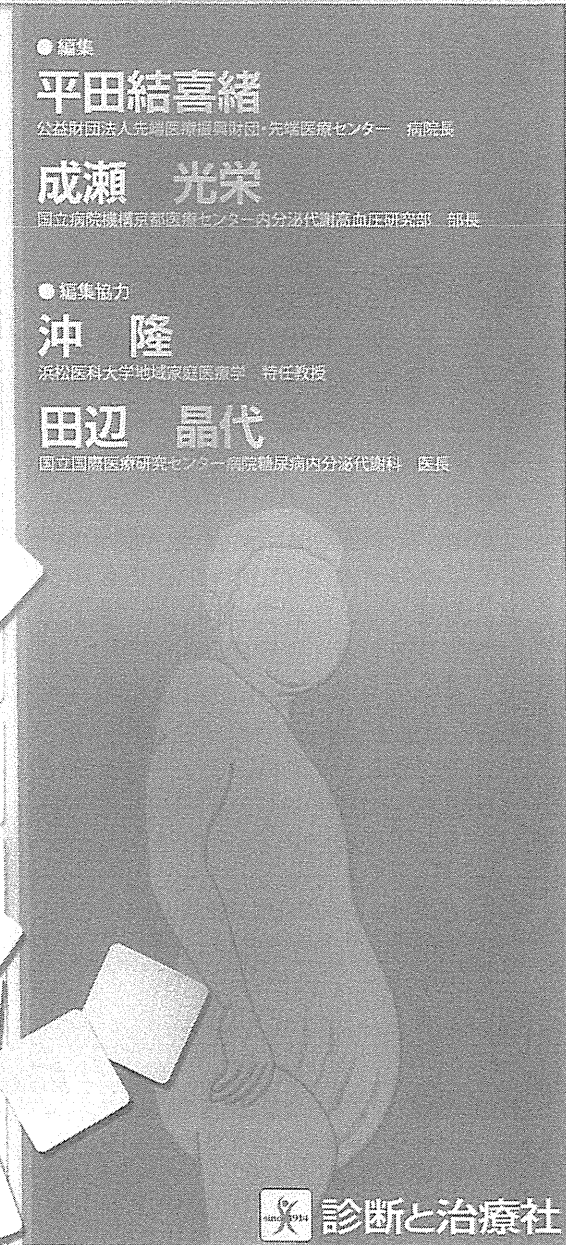
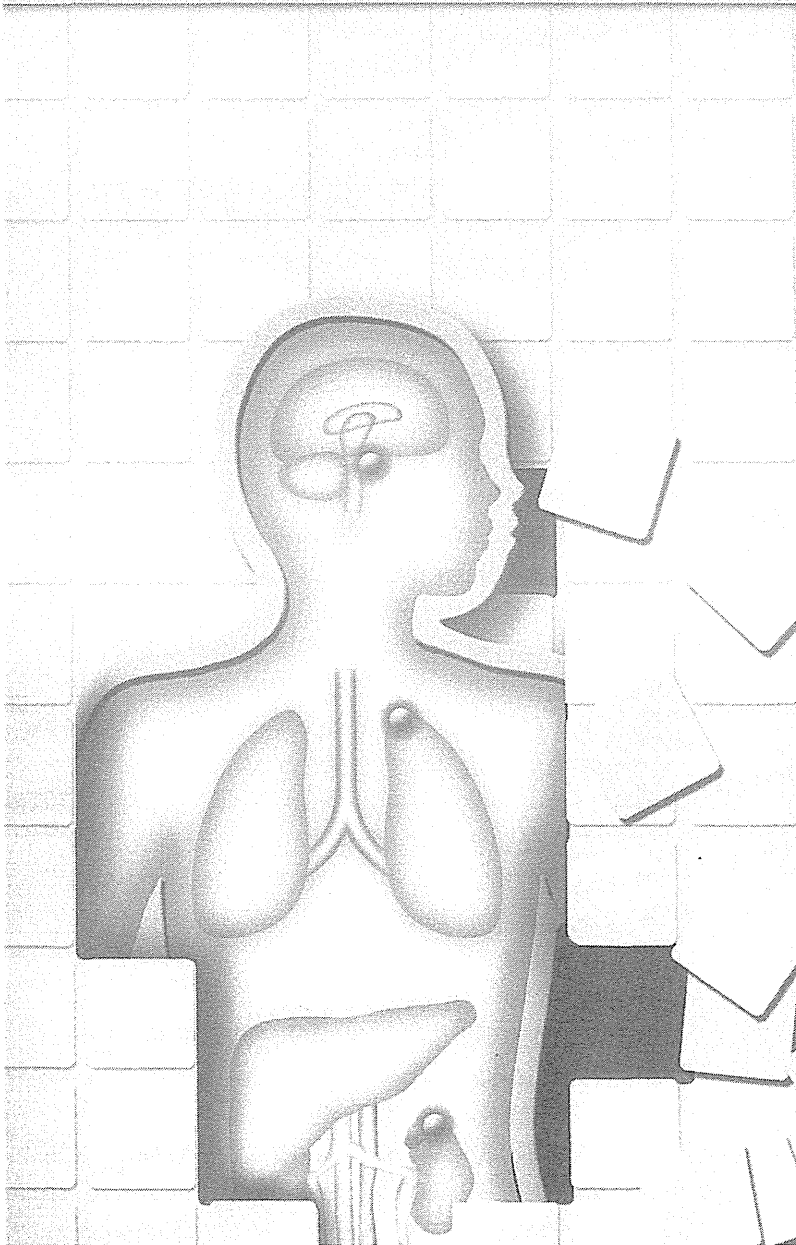
●編集協力

沖 隆

浜松医科大学地域家庭医療学 特任教授

田辺 晶代

国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科 医長



4

クッシング症候群の関連疾患

i 小児期のクッシング症候群

慶應義塾大学医学部 小児科学教室 柴田浩憲, 長谷川奉延

臨床医のための Point

- ① 小児クッシング症候群の最も多い原因は医原性クッシング症候群であり、内因性クッシング症候群はまれである。
- ② 内因性の小児クッシング症候群は、原因疾患により好発年齢が異なる。
- ③ 最も早期に現れ、かつ頻度が高い小児クッシング症候群の症状は、体重増加と成長率低下である。

● はじめに

クッシング症候群は、内因性または外因性のグルココルチコイドの過剰により生じる、多因子疾患である。内因性の小児クッシング症候群はまれであり、非特異的な症状を呈するため、しばしば診断が困難である。本稿では、小児クッシング症候群の原因、疫学、症状、診断、治療および予後について概説する。

● 原因疾患

小児クッシング症候群の原因疾患は表1に示したように多岐にわたる。その原因疾患はその病態により、ACTH依存性クッシング症候群と、ACTH非依存性クッシング症候群に大別される(表1)。

クッシング病はACTH産生下垂体腫瘍により、グルココルチコイド過剰分泌をきたす疾患である。小児クッシング病の多くは、前思春期から思春期に発症する。小児期では男性に、成人では女性に多いとされるが、その理由は不明である。ACTH産生下垂体腫瘍は、ほぼすべてマイクロアデノーマである。マクロアデノーマは多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)の早期症候である可能性がある。

表1 小児クッシング症候群分類

ACTH 依存性
クッシング病
異所性 ACTH 症候群
医原性(ACTH 投与)
ACTH 非依存性
医原性(グルココルチコイド投与)
副腎腫瘍(癌および腺腫)
原発性色素沈着結節性副腎皮質病(PPNAD)
ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成(AIMAH)
McCune-Albright 症候群

[文献1より改変引用]

異所性 ACTH 症候群は、下垂体外の腫瘍から産生された過剰な ACTH により、グルココルチコイド過剰分泌をきたす疾患である。小児異所性 ACTH 症候群の原因腫瘍として多いのは、カルチノイド腫瘍である。その他にも、神経芽腫、褐色細胞腫、明細胞肉腫、睪島細胞癌や Wilms 腫瘍が原因腫瘍として報告されている。

医原性クッシング症候群は、生理量を超えて投与された ACTH やグルココルチコイドにより、グルココルチコイド過剰をきたす。ACTH は West 症候群の治療として、グルココルチコイドは様々な非内分泌疾患の治療として用いられている。問診から医原性クッシング症候群を疑うことは比較的容易である。ただし、時にグルココルチコイドを含む薬剤を服用または処方していることを、患者だけではなく医師も気づいていないことがあり、注意深く問診することが必要になる。

副腎腫瘍(癌および腺腫)は、自律的にグルココルチコイドを過剰分泌することにより、クッシング症状を引き起こす。小児副腎腫瘍の多くは4歳未満に発症する。副腎癌は、男性化のみ(56%)を起こすことが多い。グルココルチコイドを含む複数ホルモン過剰分泌(29.2%)が次に続き、グルココルチコイドのみの過剰分泌(5.5%)は少ない。副腎腺腫はほとんどの場合、グルココルチコイド過剰分泌のみをきたす。副腎腫瘍は Beckwith-Wiedemann 症候群や Li-Fraumeni 症候群に伴って発症することがあるため、副腎皮質ホルモン過剰分泌症状以外の症候にも注意が必要である。

原発性色素沈着結節性副腎皮質病(primary pigmented nodular adrenocortical disease: PPNAD)の多くは、MENの一型である Carney complex と関連している。Carney complex は皮膚色素沈着性病変、粘液腫機能亢進型の内分泌腫瘍や神経鞘腫を主徴とする。PPNAD は Carney complex の 25 ~ 60% に認められる。乳幼児期にも発症しうが、10代の発症が多い。小児 PPNAD の多くは典型的

Ⅲ 臨床編(各論)