

小人症に関する統計学的研究

東京女子医科大学内科学教室 II (主任: 鎮目和夫教授)

吉 岡 和 子
ヨシ オカ カズ コ

(受付 昭和56年2月13日)

Statistical Study on Dwarfism

Kazuko YOSHIOKA, M.D.

Department of Internal Medicine (Director: Prof. Kazuo SHIZUME)
Tokyo Women's Medical College

This paper reports the statistical study on the epidemiology, etiology, symptoms, laboratory findings and the treatment of pituitary dwarfism, Turnur syndrome and chondrodystrophy which have been observed in our department between 1973 and 1978.

緒 言

昭和48年1月から昭和53年7月末日までの、5年7カ月の間に、東京女子医科大学病院、内科を受診した下垂体性小人症、ターナー症候群、軟骨発育不全症およびその類縁疾患について、疫学、病因、症状、検査所見、治療、などに関する統計学的研究を行なつたのでここに報告する。なお軟骨発育不全症およびその類縁疾患に関しては関東地区における実態調査も行なつたので、あわせて報告する。

1. 下垂体性小人症に関する研究

研究方法

昭和48年1月から昭和53年7月末日までの5年7カ月間に当科を受診した下垂体性小人症74例について検討した。下垂体性小人症の診断は身長が同性、同年齢の平均身長より $-2SD$ 以上低いものについて、成長ホルモン刺激試験としてインシュリン低血糖試験 (ITT), アルギニン負荷試験, L-DOPA 負荷試験, グルカゴン・プロプラノロール試験 (G-P 試験), のうち2つ以上また同一試験を2回以上行ない、成長ホルモン増加反応の極

値が前三者では $5ng/ml$ 以下、後者では $10ng/ml$ 以下の値を示すものとした。中には ITT で極値が正常範囲の値を示したものがあつたがその際も他の試験で殆んど無反応のものは低身長、骨年齢の低下などから下垂体性小人症と診断した。これら74例について疫学、病因、症状、検査所見、治療などの検討を行なつた。

研究結果

1) 疫学

表1は74例の年齢別内わけである。男女比は特発性下垂体性小人症では65例で♂:♀=49 (75.4%):16 (24.6%)で男性が多かつた。続発性下垂体性小人症では9例で♂:♀=6 (66.7%):3 (33.3%)であつた。

2) 病因

特発性下垂体性小人症は65例 (87.2%), 続発性下垂体性小人症は9例 (12.2%)であつた。

特発性下垂体性小人症65例の出生時胎位は正常位14例 (25.5%), 骨盤位40例 (72.7%), 足位1例 (1.8%), 不明10例であつた。また65例の出生時仮死の有無を調べたところ、仮死のあつたもの

表1 下垂体性小人症，年齢別分布 74例

3才	2例	16	3
∴		17	3
5	1	18	1
6	3	19	2
7	3	20	3
8	6	21	1
9	4	∴	
10	8	23	3
11	7	24	2
12	6	25	2
13	3	∴	
14	7	33	1
15	3		

表2 下垂体性小人症，骨年齢の暦年齢比

暦年齢	甲状腺機能正常例		低下例	
	例数	骨年齢	例数	骨年齢
3才			1	50.0%(1.5才)
∴				
5	1	30.0%(1.5才)		
6	2	70.8(3.5-5)	1	33.3(2)
7	1	85.7(6)	3	59.5(2.5-5)
8			4	40.6(2-5)
9	1	66.7(6)	3	50.0(3.5-6)
10	2	67.5(6.5-7)	5	62.0(2.5-10)
11	3	72.7(7-10)	1	72.7(8)
12			5	56.7(4-9)
13	1	92.3(12)	2	69.2(7-11)
14	2	96.4(13-14)	5	73.6(7-12.5)
15	2	83.3(10-15)	3	45.6(3.5-10)
16			2	62.5(8-12)
17	1	88.2(15)	2	70.6(12)
18才以上	4	91.7(14-18)	10	73.1(11-15)

36例(72.0%)，なかつたもの14例(28.0%)不明15例であった。

続発性下垂体性小人症の成因の内わけは頭蓋咽頭腫5例，異所性松果体腫2例，結核性髄膜炎1例，第三脳室腫瘍の疑い1例であった。

3) 症状

i) 骨年齢

表2に甲状腺機能が正常であるものと低下のあるものにおいて，骨年齢比を示した。甲状腺機能正常例では1例をのぞいて暦年齢の67~96%であり，一方甲状腺機能低下を伴った例では33~74%であった。

ii) 知能

知能は56例中，正常52例(92.9%)，低下例4例(7.1%)で低下していた4例のうち3例は甲状腺機能の低下を伴っていた。

iii) 体重

身長に対する体重は同身長の平均体重曲線表(45年度厚生省乳幼児身体発育値，文部省学校統計調査報告書により神奈川県立医療センター，諏訪，田中(敏)作製)により73例の平均値は+0.6SDであった。また特発性下垂体性小人症と続発性下垂体性小人症において肥満度を調べたところ図1のようでやや肥満が多かった。

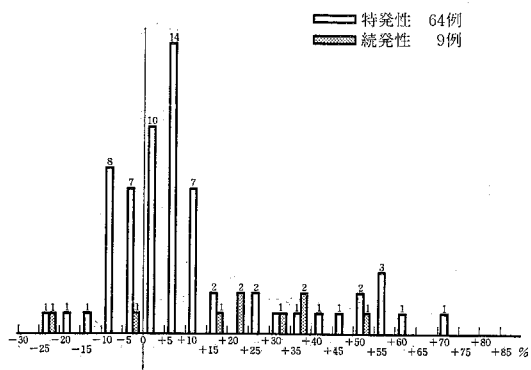


図1 下垂体性小人症，肥満度

4) 下垂体機能

i) 成長ホルモン系

ITTとG-P試験でGHの最高値が<2ng/mlを無反応，ITTで2≤~<5ng/ml，G-P試験で2≤~<10ng/mlを低反応とした。

a) ITT

74例中無反応48例，低反応17例，正常の反応を示したものの3例，施行しなかつたもの6例であった。

b) G-P試験

74例中無反応27例，低反応24例，正常の反応を示したものの3例，施行しなかつたもの20例であった。

c) 血清 Som.A 値

図2に示すように線で囲まれた部分が正常域であるが，40例中低値を示したのは25例(62.5%)

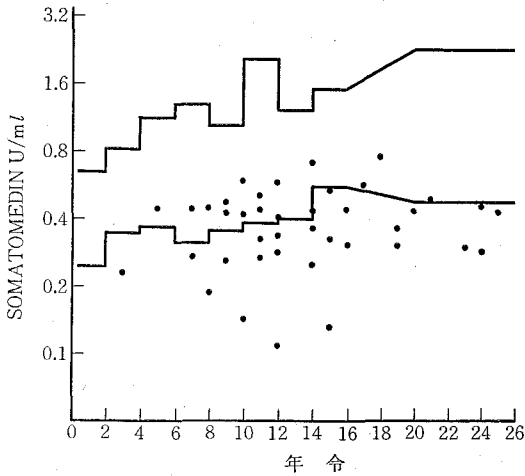


図2 下垂体性小人症, 血中 Som. A 値40例

であつた。正常値を示したものが15例 (37.5%) あつたが、これらの例も正常範囲の比較的低い値であつた。

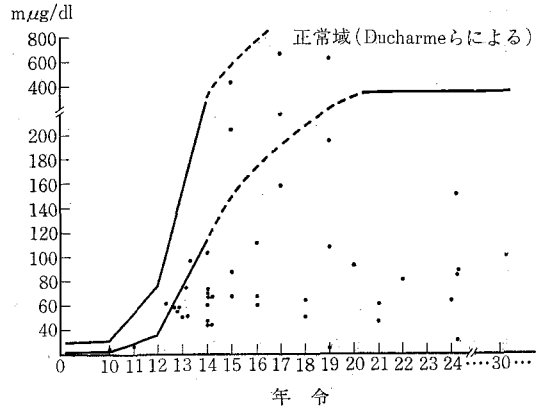


図3 下垂体性小人症, 未治療時におけるテストステロン45例

ii) 尿崩症の有無

特発性下垂体性小人症では55例中4例 (7.3%) に、続発性下垂体性小人症では9例中6例 (66.7%) に尿崩症を認めた。

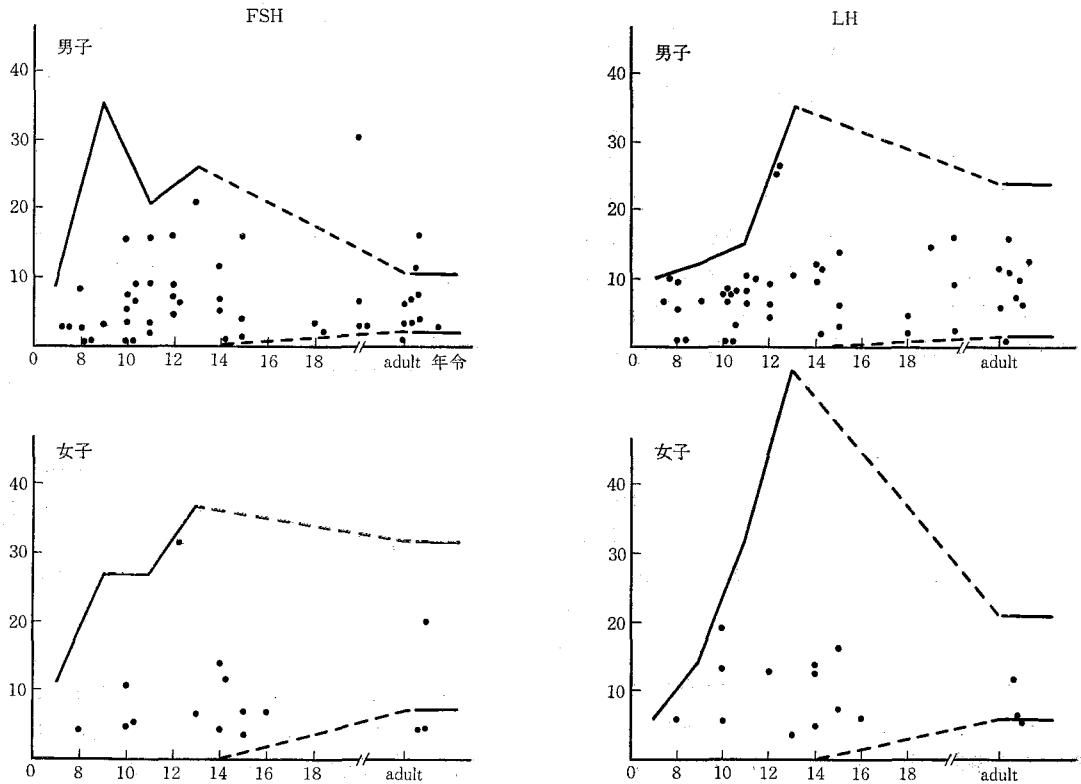


図4 下垂体性小人症, 血中 FSH, LH 値 62例 (男子47例, 女子15例)

iii) 下垂体甲状腺系

74例につき T_3 , T_4 , TSH 値, TRH 負荷試験などで甲状腺機能を調べたところ, 49例 (66.2%) で低下を認めた. このうち成長ホルモンによる治療開始前より低下があつたものは35例, 治療開始後に低下がおきてきたものは9例, どちらか不明であるが低下のあるもの5例であつた.

iv) 下垂体副腎系

61例につき血中コルチゾール値や ITT における極値により, 少数例では血中コルチゾール値, ACTH 値の日内変動, 尿中17-OHCS 値, 17-KS 値, あるいはメトロピン試験, ACTH 試験の反応なども参考にして下垂体副腎機能を調べたところ, 32例 (52.5%) に機能低下を認めた. その他の29例は正常であつた.

v) 下垂体性腺系

男子45例のテストステロン値を Ducharme らによる正常域にしたがつて図3に示した¹⁾. 45例中37例 (82.2%) に低下を認めた. 残りの8例は正常域にあつた. 図4は男子47例, 女子15例, 計62例の血中 FSH, LH 値を示したものである. 正常域は興水らの報告によつた²⁾. 高値を示した3例をのぞいた男子 FSH 値, 男子 LH 値, 女子 FSH 値, 女子 LH 値はいずれも正常あるいは低下を示していた. 図5は男子46例の, 図6は女子12例の LH-RH 投与試験時における血中 FSH, LH 値の基礎値と極値を示したものである. FSH 値は, 58例中41例 (70.7%) が低反応又は無反応を示した. 他の17例は極値が基礎値の2倍以上となつたが, うち14例は70分以降に極値のみられる遅延反応を示した. LH 値は58例中55例 (94.8%) が低反応または無反応を示した. 他の3例は極値が基礎値の5倍以上となり正常反応を示した. FSH, LH 値ともに基礎値が正常で刺激試験にも正常の反応を示した例はなかつた.

5) 治療

75例中57例に対して成長ホルモン療法を行なつた. 治療の方法は体重 1kg 当り, 0.25~0.5IU 国際単位を1週間の投与量として週2回から3回にわけて筋肉注射した. なお甲状腺の機能低下を合

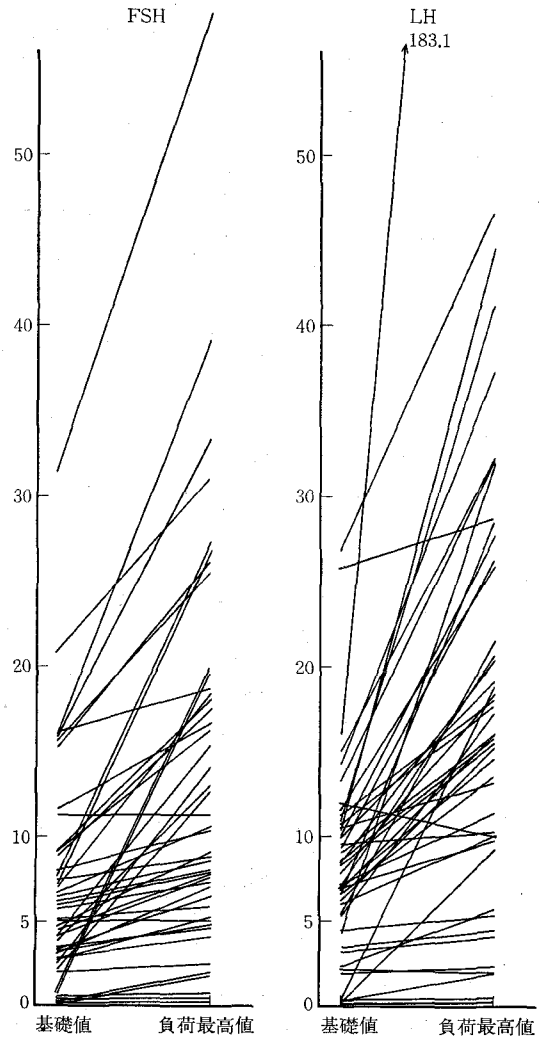


図5 下垂体性小人症, LH-RH 投与試験における血中 FSH, LH 値の極値 (男子) 46例

併していたもの, あるいは成長ホルモン治療中に甲状腺機能低下を合併してきたものには T_4 の適量50~150 γ を併用し, また副腎不全を合併しているものはなるべく少量, 5mg のハイドロコチゾンの投与を行なつた. 治療成績は表3のこく治療開始1年目には平均8.1cm, 2年目には6.2cm, 3年目には5.0cm, 4年目以後は3.9~4.7cmの増加が認められた. 男子8例では身長が154cm以上, 女子1例では身長が148cmになつたので薬剤を他の患者にゆずるため治療を中止した. 57例

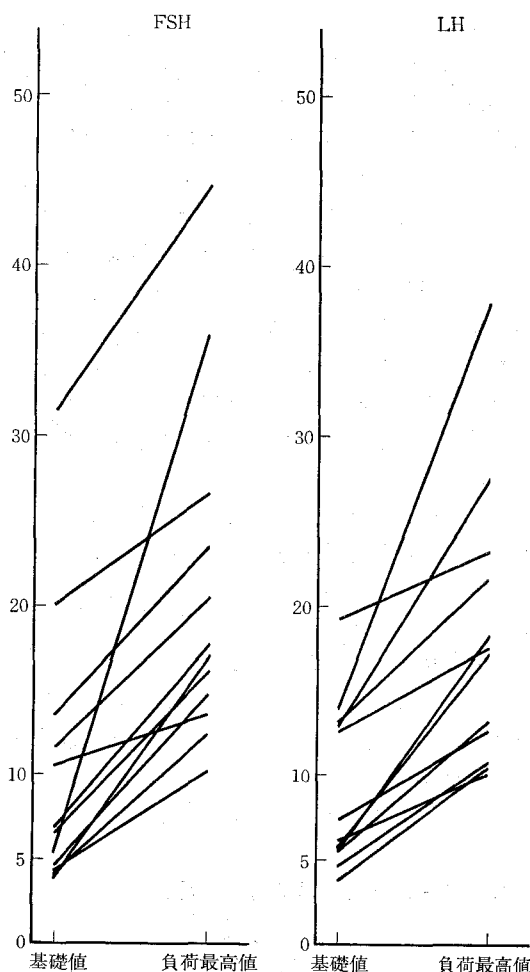


図6 下垂体性小人症, LH-RH 投与試験における血中 FSH, LH 値の極値 (女子) 12例

表3 下垂体性小人症, 成長ホルモン療法による身長伸長の伸長

		平均
1年目の伸長	55例	8.1cm
2年目の伸長	50	6.2
3年目の伸長	40	5.0
4年目の伸長	17	4.7
5年目の伸長	7	4.2
6年目の伸長	2	4.2
7年目の伸長	2	3.9

中14例(24.6%)では成長ホルモンによる治療中に第二性徴が出現し, うち2例では骨端線が閉鎖し身長が伸びなくなったため, 低身長であるに

もかわらず治療を中止した。他の12例についても第二性徴が出現してきており, 計14例(24.6%)はゴナドトロピン系の不全はないものと思われた。

考 按

厚生省特定疾患下垂体機能障害調査研究班で行なった全国592症例についての検査結果では, 特発性下垂体性小人症の男女比は3.2:1, 続発性下垂体性小人症の男女比は1:1であった。われわれの調査結果では特発性下垂体性小人症の男女は4:1で上記研究班の結果とほぼ一致した。続発性下垂体性小人症の男女比は2:1であったが, これは例数が少ないためとも考えられる⁹⁾。

本研究では特発性は全体の88%であった。上記研究班の報告では84%でほぼ一致する結果であった。

特発性の患者で胎位の判明した55例中40例は骨盤位, 1例は足位であり, また出生時仮死の有無の判明した50例中36例は仮死状態にあつた。上記研究班の成績では特発性下垂体性小人症について胎位異常のあるもの56.1%, 仮死状態にあつたものの47.5%であつたが, 本調査では胎位異常の頻度や仮死状態頻度がさらに高く, 本症の成因としての周産期異常の関与が強うかがわれた。続発性下垂体性小人症の原因としては頭蓋咽頭腫, ついで異所性松果体腫であつたが, これも上記研究班の結果と同じであつた。

骨年齢は甲状腺機能低下を伴わないものは1例をのぞき同年齢の骨年齢に比し, 58~100%(平均82%)で甲状腺機能低下を伴つたものは23~100%(平均61%)であつた。甲状腺機能低下を伴う例の方が骨年齢の歴年齢比もはるかに低下していることが認められた。なお甲状腺機能低下を伴つても骨年齢が低下していなかつた例は甲状腺機能低下の発症がごく最近のためと思われる。

知能は93%が正常であつた。4例(7%)に低下が認められた。この4例中3例では甲状腺機能の低下を合併していた。一般に本症では知能は正常であるといわれている。知能の低下する原因としては出生時の周産期異常により, 脳への血流が

障害されて脳の機能が低下する場合と甲状腺機能の低下が合併するためとされているが、われわれの症例は1例は前者にぞくし、3例は後者にぞくするためと考えられる。

下垂体性小人症は一般にやや太りぎみといわれているが、われわれの症例でも平均 $+0.6SD$ でやや太りぎみであった。しかしばらつきが多く、特発性下垂体性小人症64例中18例、続発性下垂体性小人症9例中2例は平均体重以下であった。

下垂体機能検査ではITTで極値が $5ng/ml$ 以上の反応を示したものが3例、G-P試験で極値が $10ng/ml$ 以上の反応を示したものが3例あった。これらの例は臨床所見や他の検査所見から下垂体性小人症であることが確かな例であった。すなわちこのような例においても低血糖などの非生理的な刺激に対しては成長ホルモン分泌反応を示すものがあると考えられる。

血中Som, A値は25例(61%)で低値、16例(39%)で正常範囲内の比較的低値であった。したがってSom, A値が低値を示す場合は本症の診断に有用であるが正常範囲内にあるものもかなり多く、その際に本症の診断を除外することにならない。

尿崩症は特発性下垂体性小人症では8.8%、続発性下垂体性小人症では66.7%に認められた。これは従来の成績とほぼ一致し、原因の性質上当然と思われる。前記調査研究斑の集計では特発性では4.7%、続発性では22.8%に認められており、その結果より高い頻度であった。

下垂体甲状腺系では70.7%に機能低下が認められた。前記研究斑の報告では約20%に認められるにすぎないが、これは当時の検査が不充分であったためではないかと思われる。甲状腺機能低下の発現時期が明らかな44例中9例(20.5%)は成長ホルモンによる治療中に出現したものであり、これは前記研究斑の結果とほぼ同様であった。本症の治療に際し甲状腺機能の低下に特に注意する必要があることが考えられた。

下垂体副腎系では52.3%に機能低下が認められた。

下垂体性腺系では男子では82%に血清テストステロン値の低下を認め、またLH-RH負荷試験では70.7%でFSH値が低あるいは無反応を示し、94.8%でLH値が低あるいは無反応を示した。ところが成長ホルモンのみの治療によつて14例(24.6%)では第二次性徴が出現したので成長ホルモンの不足は第二次性徴の発現を遅延させていたものと思われる。したがって下垂体性腺系の不全を伴わない例では早期に治療開始する必要が痛感される。しかし幼年期において下垂体性腺系不全の有無を診断することは現時点では困難であり、このためのよい診断法の確立が急務と思われる。

57例に成長ホルモン療法を行なつたところ、うち55例に著明な効果が認められた。これは従来の報告と一致する所見である。なお1例では殆んど効果が認められず、1例では効果わずかであったが、投与量の不足、投与時期がおそすぎたこと、などが考えられる。57例中14例では治療中に第二次性徴が出現し、うち2例では骨端線が閉鎖し身長が伸びなくなつた点に注目すべきである。残りの43例中16例は14歳以下であり、その中から今後第二次性徴が出現する可能性が考えられる。

2. ターナー症候群に関する研究

研究方法

昭和48年1月から昭和53年7月末日までの5年7カ月間に当科を受診したターナー症候群は52例であった。これらについて受診の理由、気づいた年齢、同胞の異常の有無、同胞中の出産順位、妊娠、出産時の状況、染色体、内分泌学的検査所見、初診時の身長、体重、骨年齢、第二次性徴の有無、知能、身体的な特徴、その他の合併症、治療等の検討を行つた。

研究結果

1) 受診の理由

受診の理由は低身長27例、低身長と無月経21例、無月経4例で大部分が低身長であった。

2) 異常に気づいた年齢

異常に気づいた年齢は図7のごとくで12例、約30%が満1歳以内に気づかれており、32例(76

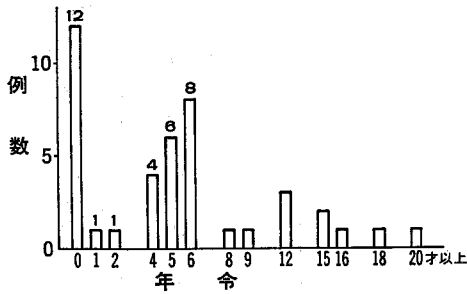


図7 ターナー症候群，気づいた年齢

表4 ターナー症候群，同胞中の出産順位

	昭和51年全国 出生者の内訳	
第1子	50.0%	45%
2	34.1	40
3	13.6	12
⋮		
7	2.3	

%)は6歳までに気づかれていた。

3) 同胞の異常の有無

52例中2例は双子児の姉妹であった。32例についてはその同胞に異常がなく、14例についてその同胞は不明であった。

4) 同胞中での出産時順位

表4は同胞中での出産順位を全国出生者の百分比(昭和51年)に比較したものであるが有意差を認めない。

5) 妊娠，出産時の状況

i) 分娩

出産時，状況の明らかであった31例中14例は異常分娩であった。異常のなかでは未熟児が過半数を占めていた。

ii) 出生時胎位

胎位は正常位26例，骨盤位2例，不明24例であった。

iii) 出生時の身長，体重

出生時の平均身長は47.25cm，平均体重は2.52kgで昭和45年の全国平均身長は49.7cm，体重は3.1kgであるから，身長，体重，共に平均を下まわっていた。

	例数	%
45X	5	12.2
46X i(Xq)	4	9.8
45X/46X i(Xq)	15	36.8
45X/46X r(X)	7	17.0
45X/46XX	3	7.3
45X/46X+mar	2	4.9
45X/46X i(Xq)/47X i(Xq) i(Xq)	2	4.9
45X/46XXq-	1	2.4
45X/47XXX	1	2.4
44/45X/46XX/47XXX	1	2.4
計	41	

図8 ターナー症候群，染色体異常の種類

6) 染色体

染色体の異常について図8に示した。45Xは12.2%，46X i(Xq)は9.8%で残りの78%はモザイクであった。モザイクの中では45X/46 i(Xq)のモザイク型が15例で多かつた，また染色体の型と低身長の程度には相関関係は認められなかつた。

7) 内分泌代謝検査所見

i) 血清 LH, FSH 値, LH-RH 負荷試験

血清 LH, FSH 値は43例について図9に示し

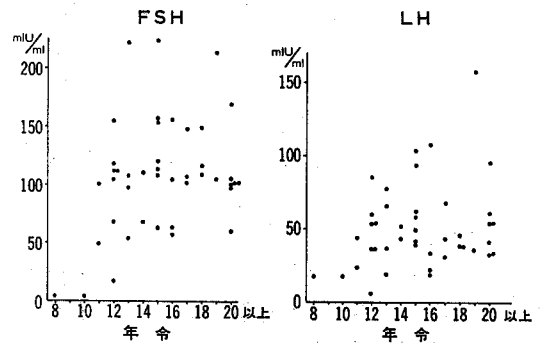


図9 ターナー症候群の LH, FSH 値，自験例

た。11歳以上ではこの平均値は血清 LH 値 51，血清 FSH 値 114で共に正常者より高く，特に血清 FSH 値が著明に高値を示した。LH-RH 負荷試験は13例に施行した。図10に示すように反応が強く出ており，血清 FSH 最高値は平均で239，

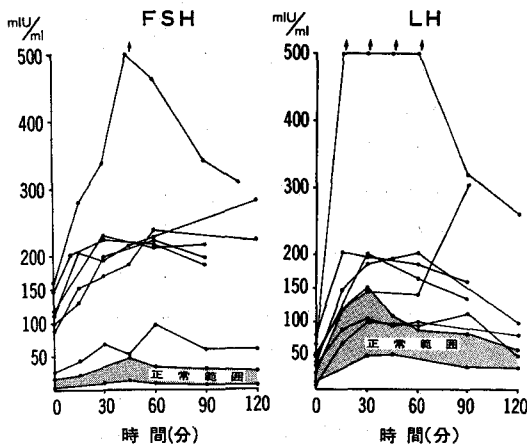


図10 ターナー症候群における LH-RH 負荷試験

血清 LH 最高値は平均で242であった。

ii) 甲状腺機能

T₃ は34例の平均値が199.9, T₄ は35例の平均値が9.39, TSH 値は14例の平均値が2.9であった。TRH 負荷試験施行の2例の TSH 負荷最高値は平均値が9.2であった。甲状腺機能低下を示す例はなかった。自己抗体検査では24例中サイロイドテスト, ミクロゾームテストともに陽性であったもの8例, サイロイドテスト陽性, マイクロゾームテスト陰性であったもの2例, サイロイドテスト陰性, マイクロゾームテスト陽性であったもの0, サイロイドテスト, ミクロゾームテストともに陰性であったもの14例であった。

iii) 成長ホルモン, Som. A 値

GH 分泌能および血清 Som. A 値には異常が認められなかった。

iv) 糖代謝

17例に50g GTT, 3例に100g GTT を施行した。日本糖尿病学会の判定基準により, 糖尿病域1例, 境界域2例であった。

8) 初診時の身長, 体重, 骨年令

表5に示したように症例の平均身長は16~19歳で-3.7SD, 20歳以上では-3.3SD で低身長である。身長に対しての平均体重は16~19歳で+1.3SD, 20歳以上では+1.1SD で軽度肥満であった。骨年齢は表6に示したように12歳位までは1年位

表5 ターナー症候群, 低身長の程度

年令	例数	身長 cm	S D
8	1	113	-2.1
9	1	110	-3.1
10	1	120	-2.2
11	2	120	-3.1
12	8	122	-4.5
13	5	126	-4.6
14	3	130	-4.3
15	8	134	-3.8
16~19	11	137	-3.7
20以上	9	139	-3.3

表6 ターナー症候群, 初診時骨年令

暦年令	骨年令
9	8
10	8
11	9才3カ月
12	9才11カ月
13	10才1カ月
14	12
15	12才10カ月
16	12才6カ月
17	12才6カ月
18	13才2カ月
19	13才7カ月
∴	
21	16
∴	
23	20
24	13才7カ月
25	15
26	20
27	15

の遅延であったが13歳以後では第二性徴が発現しないため著明な遅延が認められた。

9) 知能

知能は優秀1例, 正常19例, やや低下2例, 低下2例, 不明28例で正常であることが多かった。

10) 第二性徴の有無

15歳以上の症例, 31例のうち月経が1回だけ認められたものが2例あった。29例では第二性徴が認められなかった。

11) 身体的な特徴

身体的な特徴としては表7に示したように母斑55%, 外反肘44%, 翼状頸17%, 第4中手骨短少

表7 ターナー症候群, 身体的な特徴

	+	±	-
母斑	22 (55%)	4	14
外反肘	20 (44%)	7	19
翼状頸	8 (17%)	13	26
第4中手骨短少	6 (12%)	7	37

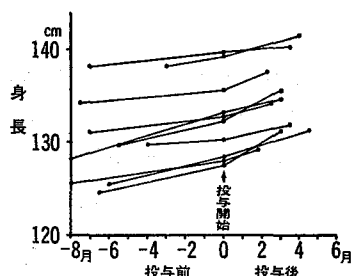


図11 ターナー症候群に対する蛋白同化ホルモンの効果 (スタノゾール 1~2 mg/日) 10例

12%に認められた。

12) その他の合併症

その他の合併症では心疾患は39例中2例(大動脈絞窄)に認められ, 腎奇形は腎盂撮影を行つた3例では認められなかつた。

13) 治療

治療は身長増加を目的として蛋白同化ホルモンを使用し, 第二性徴発現を目的として卵胞ホルモン, 黄体ホルモン, 男性ホルモン等を使用した。図11に示したように蛋白同化ホルモンを使用した10例に治療効果を認めた。卵胞ホルモンと黄体ホルモンを使用した4例に月経発来をみた。

考 按

著者は昭和48年1月から昭和53年7月までの5年7カ月間に東京女子医大病院内科を受診したターナー症候群52例について種々の統計学的調査を行つた。その結果52例中48例は低身長を主訴としており, 本症の主訴は大部分が低身長であることが明らかにされた。

異常を気づいた年齢は約30%が満1歳以下で76%は6歳以下に気づかれていた。

出生時身長の平均は10例で47.25cm (全国平均の95%), 体重の平均は28例で2.52kg (全国平均の81%)と出生時からすでに体型が小さく従つて比較的早期に気づかれるものと思われる。同胞に

異常があつたのは双生児の姉妹のみである。本症について1卵性双生児例, 同胞例などが報告されているが⁴⁾⁵⁾, その頻度は少ないのでこれらの家族例が偶然によるものか否かは不明と思われる。

同胞中の出産順位についても全国出生者の百分比と有意差が認められない。

本症の頻度は母親との年齢は無関係で父親との年齢もまだ確定していないといわれているが⁶⁾, われわれの調査の結果からもこの点を明らかにすることはできなかった。

出産時31例中14例は異常分娩であつたが, その大部分は未熟児であつた。本症ではしばしば自然流産するといわれているが⁷⁾, 流産にはいたらないでも早産するものが多いようである。

出産時の胎位は28例中26例は正常位で特に異常の率が高いことは認められなかつた。染色体の異常については45X は12.2%, 46X i(Xq) は9.8%で残りの78%はモザイク型であつた。以前は本症においては45X が多いといわれていたが染色体を詳細に検査するとモザイク型のものが非常に多いようである。

内分泌代謝検査所では11歳以上では血清 LH, FSH 値は高値を示すことが多く, 特に FSH 値は著明な高値を示していた。これは性腺の無形成による当然の結果と考えられるが血清 LH, FSH 値の測定がラジオイムノアッセイによつてルーチン化した現在では11歳以後の第二性徴を伴わない小人症においてターナー症候群であるか否かをスクリーニングするために都合のよい検査方法を思われる。

甲状腺についてはウィリアムズらは本症で25例中2例に橋本病, 1例に原発性甲状腺機能低下症がみられ, 13例に抗甲状腺抗体が認められたというが, われわれの例では甲状腺機能低下を示したものはなく, 抗甲状腺抗体は24例中10例で認められた。

血中成長ホルモンはインシュリン投与に正常に反応するといわれているが⁸⁾⁹⁾, われわれも同様の結果を得た。

なお Forbes らは41例中6例に糖尿病が認めら

れたと報告しているが、われわれが17例についてブドウ糖負荷試験を行なった結果でも、うち1例に糖尿病型曲線、2例に境界型曲線が認められた。

身長は11歳位までは-3SD位に低い程度であるがその後正常との差が著明になり、成人しても9例平均139cmであつた。

一方体重は同身長平均体重曲線表により、16~19歳で+1.3SD、20歳以上で+1.1SDと軽度肥満が認められた。本症においては肥満傾向にあることが認められておりその成因が問題になっているが今後に残された問題である。

骨年齢は12歳位までは約1年のおくれを示す程度であつたが12歳以後では著明な遅延が認められた。これは第二次性徴が発現しないためと考えられる。

知能はほぼ正常であるといわれているが、われわれの症例でも同様の結果を得た。

第二次性徴では15歳以上の31例中29例では第二

次性徴が認められなかつた。2例では1回だけ月経が認められたという、この2例はいずれも染色体がモザイク型であつたので卵巣機能がある程度存在していたのではないかと考えられる。

本症で身体的特徴とされているもののうちでは母斑が55%に認められ最も多かつた。外反肘は30%以下とも80%をこえるともいわれるが⁹⁾。われわれの例では44%に認められた。翼状頸は20%程度に認められるといわれているが⁹⁾。われわれの例では17%に認められた。特徴的とされている第4中手骨の短少が認められたのは12%にすぎず、従つて本症でもこれが認められる例はあまり多くないようである。

その他の合併症としては循環器系の奇形がかなり認められ、特に大動脈絞窄の合併が数%にみられるというが¹¹⁾¹²⁾。われわれの例では39例中2例、約5%に認められた。腎奇形の合併も多く、馬蹄腎、腎盂の重複などの変化がかなり認められ

謹啓

時下益々御清祥のこととお慶び申し上げます。さて当協会では成長疾患患者の救済のための研究を行っておりますが、その1つの対象疾患として軟骨発育不全症及びその類縁疾患の実態調査を行い全国の患者数を推計したいと存じます。つきましては貴病院又は貴科で過去5年間に診察なさいました患者数を同封薬書に御記入の上7月20日迄に御返信いただければ誠に有難いと存じお願い申し上げます。それに基づいて調査用紙をお送りして第二次調査に御協力お願い申し上げます。なお、第二次調査の際には記入のための協力謝金をお送りすることになっております。

敬 具

昭和53年5月

財団法人 成長科学協会

理事長 坂 元 貞 一 郎
理 事 武 見 太 郎
" 熊 谷 洋
" 日 野 原 重 明
" 日 比 逸 郎
常任理事 銀 目 和 夫

過去5年間にける患者数

	男	女
(1)軟骨発育不全症	例	例
(2)類縁疾患		

記入責任者 _____

御所属 _____

御氏名 _____

昭和53年 月 日 現在

図12 第一次アンケート

るというが¹¹⁾¹³⁾、われわれが腎盂撮影を行つた3例では認められなかつた。

治療としては蛋白同化ホルモンの投与が有効であり、これは文献的にも示されていることであり、その結果、結婚した症例も経験した。身長に対しては現在のところ多くの治療効果は望めないが、性ホルモン療法は有用なものと思われる。

3. 軟骨発育不全症およびその類縁疾患に関する研究

研究方法

関東地区における一般病床数80以上を有する557病院に図12のような方法でアンケートを送り調査したところ、218病院(39%)から計180名存在するという回答をえた。そこでこれらの病院に

表8 軟骨発育不全症及びその類縁疾患調査個人表

施設名		科名		記入者氏名		記入年月日		年	月	日
所在地										
患者氏名			性		生年月日		年	月	日	
患者現住所					気づいた年令 才 カ月、初診時年令 才 カ月					
診断名 (ぼゞ確診例には○印を、疑い例には△印をつけてください。)										
1. 軟骨発育不全症 (Achondroplasia) 2. 類縁疾患 1. Chondrodystrophia punctata (優性型、劣性型) ×. Thanatophoric dwarfism ロ. Multiple epiphyseal dysplasia 〃. Chondroectodermal dysplasia ハ. Spondyloepiphyseal dysplasia (先天型、遅発型) (Ellis-van Creveld) ニ. Pseudoachondroplasia オ. Hypochondroplasia ホ. Diastrophic dwarfism ヲ. Metaphyseal chondrodysplasia ヘ. Metatropic dwarfism (Jansen 型, Schmidt 型, McKusick 型) ト. Kniest disease カ. Acrodysplasia (型) チ. Achondrogenesis (I 型, II 型) コ. Cleidocranial dysplasia リ. Hypophosphatasia (先天致命型、遅発型) タ. その他 ()										
血族内発症			1. あり (名、患者との続柄)		2. なし		3. 不明			
血族結婚			1. あり (イ. 両親 ロ. 男方祖父母)		ハ. 母方祖父母)		2. なし		3. 不明	
妊娠・出産時の状況										
分娩			1. 正常		2. 異常 ()		3. 不明			
体位			1. 正常		2. 異常 ()		3. 不明			
出生時			身長 cm、体重 kg							
			胸囲 cm、頭囲 cm							
出産時の父の年令			才		不明					
母の年令			才		不明					
患児は第()子										
身体発育記録 (1~2年毎)										
年令	才	カ月	身長 cm	体重 kg	坐高 cm					
骨 X P 所見										
血液生化学所見										
内分泌検査所見										
初診時 (才) の身長 cm、坐高 cm、 体重 kg、頭囲 cm、 青年令 才 カ月										
現在 (才) の身長 cm、坐高 cm、体重 kg										
第2次性徴 1. あり (発現時期 才、身長 cm)										
2. なし 3. 不明										
知能 1. 優秀 2. 正常 3. やゝ低下 4. 低下										
水頭症 1. あり 2. なし 3. 不明										
その他の合併症										
1. 骨格奇形 ()										
2. 眼異常 ()										
3. 心疾患 ()										
4. 腎異常 ()										
5. 聴力異常 ()										
6. 皮膚異常 ()										
7. その他 ()										
治療 (行なわれた例について)										
1. 薬物療法 [] 才より 才まで										
2. 外科療法 (整形外科, 形成外科, 脳外科など) [] 才										

表8のような調査個人表を送り、回答を依頼したところ133例につき回答をえた、そこでこの調査表に基づき、患者の年齢および性、気づいた年齢、家族性の有無、低身長程度の程度、出産時の状況、同胞中のお産順位、知能、出生時の身長、体重、胸囲、頭位、水頭症の有無について検討を行なった。

研究結果

1) 患者の年齢および性

133例中死亡した2例をのぞき131例についての昭和53年12月31日現在の年齢および性別を表9に示した。男女の比は57:76で女性にやや多く認め

表9 軟骨発育不全症、関東地区実態調査の結果

	♂	♀
0～9才	38例	53例
10～19	13 "	13 "
20～29	2 "	8 "
30～39	1 "	1 "
40～49	2 "	0 "
50～59	1 "	0 "
60才以上	0 "	1 "
計	57 "	76 "

合計 133例

このうち13例は家族性(9家系)

られたが有意の差とは考えられなかつた。年齢的には9歳以下のものが過半数を占めていたが、これは昭和48年以前に診療したものは今回の調査対照となつておらず、従つて10歳以上のものは大部分がそれ以前に診断され治療の方法がないためこの調査期間には診療を受けなかつたため、患者が特に10歳以下のものに多いことを示すことにはならないと思う。

2) 気づいた年齢

気づいた年齢は図13のごとくである。更にこの1年以内のもの80例を気づいた月齢別に示したものが表10である。この結果からわかるように73例中51例(70%)は3ヵ月査診までに気づかれていた。

3) 家族性の有無

133例中、家族に本疾患の認められたものは、9家系13例であつた。

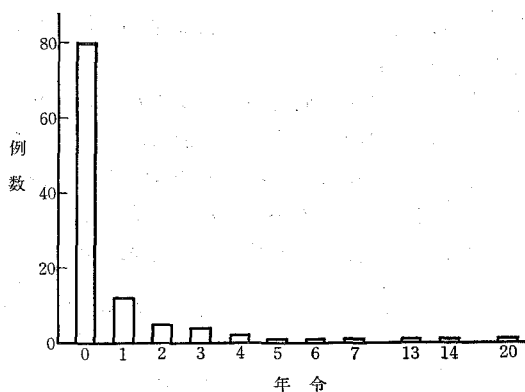


図13 軟骨発育不全症、気づいた年齢

表10 軟骨発育不全症気づいた年齢0才の内わけ

0カ月	19例
1	9
2	6
3	17
4	2
5	4
6	4
7	5
8	2
9	2
10	1
11	2
計	73例

4) 低身長程度の程度

表11および図14は低身長程度の程度を示したもので、成人男子6例の平均身長は138cmで平均身長 $-5.5SD$ であり、成人女子10例の平均身長は125cmで $-6.0SD$ であつた。

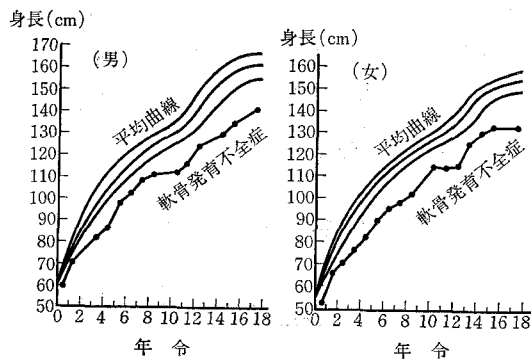


図14 軟骨発育不全症、低身長程度の程度

表 11

軟骨發育不全症，低身長の程度（女）

年 令	例 数	身長cm	S D
0	22	51	-6.0
1	5	65	-6.0
2	4	71	-5.0
3	6	79	-4.2
4	3	86	-4.0
5	7	88	-4.4
6	2	83	-4.8
7	1	105	-2.8
8	3	102	-4.1
9			
10	3	103	-5.0
11	3	123	-2.6
12	3	123	-4.0
13	1	123	-5.2
14			
15	1	130	-4.8
16~19	2	132	-4.2
20以上	10	125	-6.0
計	76		

軟骨發育不全症，低身長の程度（男）

年 令	例 数	身長cm	S D
0	13	57	-3.8
1	4	70	-3.5
2			
3	2	78	-4.8
4	6	85	-4.3
5	3	92	-3.8
6	2	96	-4.0
7	4	100	-4.3
8	4	99	-5.5
9			
10	2	107	-5.3
11	1	110	-4.9
12	3	125	-3.0
13			
14	1	122	-5.8
15	5	130	-5.6
16~19	1	140	-4.8
20以上	6	138	-5.1
計	57		

表12 軟骨發育不全症，出産時異常

正 常	80 例
異 常	30 例
帝王切開	14
仮死	4
吸引分娩	2
早期破水	2
鉗子分娩	2
臍帯巻絡	2
その他	4
不明	29例
計	139例

昭和51年全国
出生者の内訳

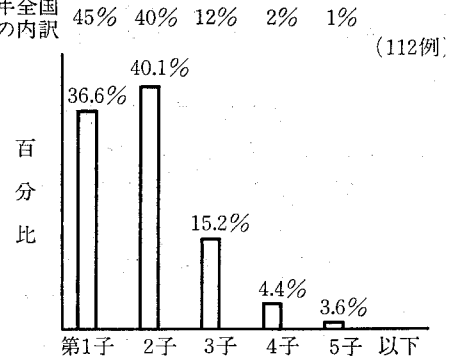


図15 軟骨發育不全症，患児は第（ ）子

5) 出産時の状況

異常例の内わけは表12のごとくで帝王切開が多かつた。

6) 同胞中での出産順位

図15は同胞中での出産順位を示したもので第1子36.6%，第2子40.1%，第3子15.2%，第4子4.4%で全国出生者の百分比に比較し，第2子以

下に多い傾向がみられた。

7) 知能

知能は優秀2，正常66，やや低下11，低下6，不明48でありほぼ正常であつた。

8) 出生時の身長，体重，胸囲，頭囲

表13 軟骨發育不全症，出生時身長・体重・胸囲・頭囲

身長 (cm)		体重 (cm)		胸 囲 (cm)		頭 囲 (cm)	
男	女	男	女	男	女	男	女
48.0 (41~53)	48.0 (41~55)	3.1(2.3~4.3)	3.1(2.4~3.8)	31.8 (28~36)	32.2(27~36)	35.0(32~38)	34.8(31~47)
正常 50.2	49.7	3.2	3.1	32.8	32.6	33.5	33.1

本症患者の出生時身長、体重、胸囲、頭囲を正常者のそれらと比較してみると表13のように身長で約2cm 低く、頭囲で1.6cm 多かつた。なお66例中10例に水頭症が認められた。

考 按

著者は軟骨発育不全症の実態を推測するため、そのサンプルとして関東地区における本症患者の実態を調査した。その結果180例の存在が認められ、うち133例について詳細な調査を行うことができた。

133例中現在生存しているものは131例のうち72例は9歳以下のものであつた。しかし前述のように9歳以下に多かつた理由はこの年齢の患者が特に多いわけではなく、過去5年間に受診した患者がこの年齢に多かつたことを示したもので、本症患者は幼少時に受診することが多いことを示すものといえよう。本症患者は胎生期または生後まもない時期に死亡しない限り、生命に関する予後は良いといわれているので、10歳以上のものにおいても9歳以下とほぼ同率に患者が存在することが考えられる。

そこで以上のような結果から本症患者の全国に存在する数を推計すると次のように計算できる。

1) 関東地区における0～9歳の患者数

$$72 \times \frac{180}{131} = 99$$

2) 関東地区における全年齢の患者数

$$99 \times 6 = 594$$

(0～9歳のは全人口の1/6であるから)

3) 全国における患者数

$$594 \times \frac{3}{10} = 1980$$

(関東地区の占める人口は全国の30%であるから)

すなわちこの調結果からも約2,000名の患者がいることが推測される。さらにこの関東地区についての調査ではアンケートで回答されなかつた例や80床以下の病院や診療所で受診された患者は含まれていないので実数はこの2,000名をはるかに上廻るものと考えられる。

本症の頻度については

Maroteaux (米国) 100万人に15人

Stevenson (ノースアイランド) 100万人に28人
 三谷 (日赤産院) 100万人に124人
 高橋 (東大, 産婦人科) 100万人に33人の報告がある。

気づいた年齢では1歳以下が約60%を占め、しかもその70%は3カ月未満に診断されており、本症の半数は生後3カ月までに気づかれていることが認められた。

高橋らの報告では家族内発生は23例中8家系であつたがわれわれの結果からすれば、本症の大部分は突然変異により発症するものと考えられる。

低身長の程度は18歳以上の男子において -5.1 SD, 18以上の女子において -6.0 SDと著しく低く、精神身体的苦悩の著しいことが推察される。

出産時の状況では27%が異常分娩であり、特に帝王切開による出産が多かつたのは頭が大きいためではないかと思われた。

同胞中のお産順位では第2子以後比較的多い傾向が認められたが例数が少ないので結論を出すことは不可能であると思う。

出産時の体重および胸囲は正常児と差は認められなかつたが身長は正常児よりすでに2cm低く、頭囲は約1.6cm多いことが認められた。

結 語

下垂体性小人症74例について統計学的研究を行なつた。その結果、特発性下垂体性小人症65例では男子75%、女子25%であつた。続発性下垂体性小人症9例では男子67%、女子33%であつた。

病因として特発性では出生時、骨盤位40例(72.7%)、足位1例(1.8%)、仮死36例(72.0%)が認められ、本症の病因としての周産期異常の関与がうかがわれた。続発性的原因としては頭蓋咽頭腫5例、異所性松果体腫2例、結核性髄膜炎1例、第三脳室腫瘍の疑い1例であつた。

骨年齢は甲状腺機能低下を伴つた例では歴年齢の平均61%、甲状腺機能正常例では歴年齢の平均82%であつた。

知能は52例(92.9%)が正常であつた。

体重は平均が $+0.6$ SDでやや肥満傾向が認められたが20例(27%)は平均体重以下であつた。

成長ホルモン分泌機能では ITT で3例, G-P 試験で3例, 正常反応を示したものがあつた。

血清 Som. A 値は低値を示したものの25例 (62.5%, 正常域15例 (37.5%)) であつた。

尿崩症は特発性で4例 (7.3%), 続発性で6例 (66.7%) 認められた。

74例中49例 (66.2%) に甲状腺機能の低下を認めた。このうち9例 (20.5%) は成長ホルモン治療開始後におこつてきた。

61例中32例 (52.5%) に副腎機能の低下を認めた。

下垂体性腺系では男子45例中37例 (82.2%) でテストステロン値が低下していた。

血中 FSH 値では男子3例が高値であつたのを除き男子44例, 女子15例, とともに低値あるいは正常域にあつた。LH-RH 投与試験で FSH 値は58例中41例 (70.7%) が低反応又は無反応を示した。極値が正常範囲まで上昇した17例中14例は遅延反応を示した。LH 値は58例中55例 (94.8%) が低反応又は無反応を示した。

74例中57例に成長ホルモン治療を行なつた。うち55例に明らかな効果が認められた。14例 (24.6%) では性ホルモンを投与しないにもかかわらず治療中に第二次性徴が出現した。

次にターナー症候群52例について検討したが, その結果から比較的早期に家族により発見されることが認められた。また同胞に異常が多いということは認められず, 出産順位にも有意差は認められなかつた。出産時, すでに未熟児のものが多く, 出生時の身長, 体重も正常児よりかなり下まわつていた。

染色体異常については41例中32例, 78%がモザイク型であり, モザイク型の多いことが認められた。内分泌, 代謝検査では11歳以上では血清 LH, FSH 値が著明に増加しており, 特に FSH 値の増加は著明で診断上も有用な検査と思われた。

慢性甲状腺炎を合併する例は半数近くに認められた。

成長ホルモン分泌能には特に異常は認められな

かつた。

一部の例では糖代謝障害が認められており, これらの所見は従来の報告とはほぼ一致した。身長は11歳までは $-3SD$ 程度であつたがその後正常との差がひどくなり, 成人でも140cm 以下のものが多かつた。一方軽度の肥満が認められた。

骨年齢は12歳位までは1年位の遅延であるが13歳以後は著明な遅延が認められた。

知能にはあまり異常は認められなかつた。

中には月経を経験したものがあつた, これはモザイク型のためと考えられた。

身体的な特徴としては母斑55%が認められた。

軟骨發育不全症については本調査の結果からわが国は2,000名以上の患者が存在することが推測された。

男女比には有意の差はないようである,

約10%が遺伝性である。

低身長の程度は著しく, 18歳以上男子で平均 $-5.1SD$, 18歳以上女子では平均 $-6.0SD$ であつた。

出産時には異常分娩によるものが多い。

知能は大部分の例では正常である。

稿を終るに臨み, 御懇切な御指導および御校閲を賜りました鎮目と夫教授に心から謝意を捧げるとともに, 御協力いただきました本教室の先生方, 各位に深く感謝の意を表します。

(本論文は第20回日本医学会総会において発表されたものに加筆したものである。なお本研究の一部は成長科学協会研究助成金によるものである)。

文 献

- 1) 井林 博・牟田和男: 日本臨床 453 (1980年 春季臨時増刊号) 398~411 (1980)
- 2) 奥水 隆・大山宣秀・三原武彦・工藤良子・藤沢洋子・寺山百合子・佐藤誠也: ホルモンと臨床 23 (12) 75~83 (1975)
- 3) 鎮目と夫: 視床下部・下垂体疾患. 最新医学 32 (5) 868~873 (1977)
- 4) Josso, N., J. de Grouchy, J. Frezal and M. Lamy: Le syndrome de Turner familial. Etude de deux familles avec caryotypes XO et XX. Ann Pediat Paris 39 755 (1963)
- 5) Decourt, J. Lejeune, J.P. Michard and M. Petrover: Syndrome de Turner haplo-X typique chez deux jumelles monozygotes. Ann

- Endocr Paris **21** 438 (1964)
- 6) 中込弥男: Turner 症候群. 新内科学大系 **44**, 内分泌疾患 V 中山書店 452~470 (1974)
 - 7) **Carr, D.H.:** Chromosome studies in spontaneous abortions. *Obstet Gynec* **26** 308 (1965)
 - 8) **Donaldson, P.H.:** Growth hormone studies in Turner's syndrome. *J Clin Endocr* **28** 383 (1968)
 - 9) **Meadow, S.R., B.J. Boucher, K. Mashiter, M.N.R. King and L. Stimmler:** Growth hormone secretion in subjects with ovarian dysgenesis and Turner's syndrome. *Arch Dis Child* **43** 595 (1968)
 - 10) **Forbes, A.P. and E. Engel:** The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis, and their close relatives. *Metabolism* **12** 428 (1963)
 - 11) **Lindsten, J.:** The nature and origin of X chromosome aberrations in Turner's syndrome. Almquist Wiksell, Stockholm (1963)
 - 12) **Ranier-Pope, C.R., R.D. Cunningham, A.S. Nadas and J.F. Crigler Jr.:** Cardiovascular malformations in Turner's syndrome. *Pediatrics* **33** 919 (1964)
 - 13) **Palma, L.D., C. Cavina and A. Borghi:** Radiological aspects of the urinary tract in Turner's syndrome. *Radiol Clin Basel* **36** (1967)