

第 29 回東京小児医学研究会 プログラム

～内分泌・代謝～

令和 5 年 2 月 18 日(土)

東京大学医学部附属病院 入院棟 A 15 階大会議室

(原則として 1 題発表 6 分、討論 4 分)

■開会の挨拶 (14:00－14:05)

加藤 元博 教授(東京大学小児科)

■セッション 1 (14:05－14:35)

座長 (足立 夏帆 先生)

① 低身長症の鑑別に注意を要した一例

(国立成育医療研究センター 内分泌・代謝科 鹿島 健幹 先生)

② ALP 低値と家族歴を契機に ALPL 遺伝子変異を発見した一例

(焼津市立総合病院 小児科 井田 紘人 先生)

③ L-dopa 反応性の眼球運動異常発作を呈し、SPR 新規変異の同定により、セピアブ テリン還元酵素欠損症と診断された一例

(大阪公立大学 ウイルス・寄生虫学 中釜 悠 先生)

■ミニレクチャー(14:35－15:05)

座長 (千葉 有美子 先生)

「日常診療で遭遇する小児内分泌代謝疾患」

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 小児科
部長 磯島 豪 先生

■セッション 2 (15:05－15:35)

座長 (佐藤 綾美 先生)

④ 成長率が低下して低身長となり診断に至った内分泌疾患の 2 例

(茅ヶ崎市立病院 小児科 中川 万理恵 先生)

⑤ 頭痛を契機に診断された小児 IgG4 関連下垂体炎の一例

(虎の門病院 小児科 向山 祐理 先生)

⑥ 幼児期発症 Basedow 病男児の 1 例

(青梅市立総合病院 小児科 神田 珠莉 先生)

■休憩 (15:35－15:45)

■特別講演(15:45－16:45)

座長 (田中 裕之 先生)

「先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学」

国立成育医療研究センター 分子内分泌研究部 基礎内分泌研究室
室長 鳴海 覚志 先生

■セッション 3 (16:45－17:25)

座長 (五十嵐 瑞穂 先生)

⑦ 光線療法中の進行性色素沈着で気づかれた先天性副腎低形成の一例

(東京女子医科大学病院 母子新生児科 桐野 万起子 先生)

⑧ 6q24 関連新生児一過性糖尿病寛解中の縦断的血糖プロファイル

(帝京大学 小児科 佐藤 恭弘 先生)

⑨ 高インスリン高アンモニア血症症候群の 1 例:タンパク質負荷試験はロイシン負荷試験よりも安全である

(太田総合病院附属太田西ノ内病院 小児科 山口 修平 先生)

⑩ 糖尿病性ケトアシドーシスを初期症状とした急速進行性の非 1 型糖尿病の一例

(東京大学医学部附属病院 小児科 中村 甫 先生)

■閉会の挨拶(17:25－17:30)

張田 豊 准教授(東京大学小児科)

共催 なし

低身長症の鑑別に注意を要した一例

鹿島 健幹、宇治田 凧紗、今野 裕章、藤岡 晶子、宮城 元、五十嵐 瑞穂、土井 響、
Noordin Mazidah、吉井 啓介、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

生来健康な 13 歳男子。9 歳から成長率の低下を認め、身長が $-3SD$ を下回ることから精査目的に当院へ紹介となった。頭痛と下痢の訴えも認めた。出生歴、発達歴、既往歴に特記事項は認めなかった。13 歳 7 か月時の身体所見は身長 $-3.29SD$ 、体重 $-4.01SD$ であった。Tanner stage は P1、PH1、精巣容積は両側 3mL であり思春期は発来していなかった。低身長症に対して精査を行った。GHRP2 負荷試験で GH 頂値 43.4 ng/mL と上昇を認めたが、アルギニン負荷試験で GH 頂値 5.33 ng/mL と低下を認めた。思春期が発来していない影響を考慮し、テストステロンをプライミングしアルギニン負荷試験を再検したところ、GH 頂値は 26.1ng/mL と上昇を認めた。頭部造影 MRI 検査では下垂体病変を含め、明らかな異常所見は認めなかった。軽度の貧血と血小板の上昇を認め、持続的な出血も疑われた。下痢の訴えと出血を疑わせる所見から、炎症性腸疾患を鑑別に便検査を提出したところ、便潜血が陽性であった。消化器科により下部消化管内視鏡が施行され、クローン病の診断となった。クローン病の治療後に成長率の改善を認め、思春期が発来した。 $-2.5SD$ 以下の低身長症では内分泌疾患が想起されやすいが、心疾患や消化器疾患などの慢性疾患の合併も報告されており注意を要する。

一般演題抄録②

ALP 低値と家族歴を契機に ALPL 遺伝子変異を発見した一例

井田 紘人、熊谷 淳之、浅井 佑哉、弥富 茅野、谷口 智城、申 俊鎬、西岡 篤史、
藤本 万友佳、中野 克俊、増井 礼子
焼津市立総合病院 小児科

低ホスファターゼ症(HPP)は骨の低石灰化やくる病様変化、血清アルカリホスファターゼ(ALP)低値を特徴とする遺伝性骨疾患であり、ALPL 遺伝子変異に伴う組織非特異型アルカリホスファターゼの活性低下が原因とされる。近年、酵素補充療法が可能となり、早期診断と治療が患者の予後改善のために重要となった。小児型や歯限局型では歩容異常や4歳未満での乳歯脱落など特徴的な症状が診断の契機となり得るが、より早期に診断することで症状出現を見据えたフォローアップが可能となるはずである。本症例は出生数日で偶発的に血清ALP低値を認めた。父親に骨痛など骨粗鬆症症状の出現とALP低値が判明し、兄の遺伝子検査からALPL遺伝子の変異を検出した。2歳3ヶ月の時点で運動発達の遅れや乳歯早期脱落を認めないが、将来の症状出現を懸念して定期的な外来観察を継続している。小児においてALP低値を認めた際には家族歴も踏まえてHPPを鑑別に含め、必要に応じて遺伝子検査をすることで症状出現前からフォローアップを開始できる症例もあると考えられる。

一般演題抄録③

L-dopa 反応性の眼球運動異常発作を呈し、SPR 新規変異の同定により、セピアプテリン還元酵素欠損症と診断された一例

中釜 悠¹⁾、濱中 耕平²⁾、新宅 治夫³⁾、松本 直通²⁾、廣畑 晃司⁴⁾、三牧 正和⁵⁾

1)大阪公立大学 ウイルス・寄生虫学

2)横浜市立大学 遺伝学

3)大阪公立大学 障がい医学・再生医学

4)東京大学 小児科学

5)帝京大学 小児科学

【序文】セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症は、治療可能な疾患であるが、兆候が多彩なうえスクリーニングが難しく、診断が容易でない。確診例が少なく、SPR 遺伝子変異型と表現型の連関も明らかでない。

【症例】生後 5 mo で出現した、強直肢位／眼球運動異常発作の頻度が増加(1-2/wk)し、生後 8 mo に初診。ルチン検体検査、脳波、脳画像に所見を認めず。髄液アミン(HVA、5-HIAA)の異常低値が判り、さらに活性型 BH4 は検出感度未満、血中 Phe は正常域。L-dopa/carbidopa(生後 10 mo から漸増)がジストニア発作を抑制。臨床像は BH4 異常の一型「SR 欠損症」に合致し、SPR 各アレルにレアバリエント(c.512G>A、c.304+1_304+12del)を同定。タンパク機能への影響の強いミスセンスバリエントと、スプライシングパターンに影響するイントロン 1 の 5'-スプライス部位の病的バリエントを、複合ヘテロ接合性に保有。

【考察】症候学と遺伝学の相互補完的アプローチが、SR 欠損症疾患スペクトラムの理解を拡大する可能性がある。

成長率が低下して低身長となり診断に至った内分泌疾患の 2 例

中川 万理恵、古賀 健太郎、梅山 有里子、大石 紗也乃、矢野 瑞貴、吉田 賢弘、
堀江 豪、佐々木 元、片山 暢子、小田 洋一郎
茅ヶ崎市立病院 小児科

【背景】平成 28 年 4 月の学校保健安全施行規則の改正により、学校で低身長を指摘され医療機関を受診する生徒が増加している。【症例 1】低身長のため紹介された 12 歳男児。4 年前から成長率の低下があり、2 年前にいじめを契機に食欲が減ってからは成長率の低下が顕著となっていた。精査の結果、鞍上部腫瘍を認め、汎下垂体機能低下症、仮面尿崩症を合併しており高次医療機関へ転院となった。【症例 2】低身長のため受診した 7 歳男児。2 年半前から成長率の低下を認めていた。精査の結果、著明な甲状腺機能低下症、甲状腺超音波で甲状腺の腫脹なく、萎縮性甲状腺炎の診断となり甲状腺剤を開始した。【考察】2 例とも低身長で受診勧告される前から、明らかな成長率の低下を認めていた。教育現場では成長率の低下は見逃されがちである。早期発見は、予後の改善につながる。低身長だけでなく成長率の低下のスクリーニングも必要である。

頭痛を契機に診断された小児 IgG4 関連下垂体炎の一例

向山 祐理¹⁾、磯島 豪¹⁾、清水 優人¹⁾、小川 敦¹⁾、滝沢 文彦¹⁾、小川 哲史¹⁾、
矢野 瑞貴²⁾、堀江 豪²⁾、小田 洋一郎²⁾、西岡 宏³⁾、伊藤 純子¹⁾

1)虎の門病院小児科

2)茅ヶ崎市立病院小児科

3)虎の門病院間脳下垂体外科

【背景】下垂体炎は炎症による下垂体の構造変化や機能低下を伴う病態で、小児例は非常に稀である。【症例】先天性難聴で人工内耳装着中の 13 歳女児。2 月から頭痛、6 月に微熱と倦怠感、7 月に食思不振あり近医受診。頭部 CT 施行も異常なく、前医紹介。血液検査上、慢性炎症所見あり、各種画像検査施行されたが原因不明であった。頭痛や倦怠感は改善せず、頭部 CT 再検にて下垂体腫大が判明。下垂体前葉ホルモン基礎値低下があり当院に転院。転院後、中枢性尿崩症を発症、血中 IgG4 234 mg/dL と高値。原因検索のため下垂体生検を行った。前葉は高度のリンパ球、IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め、IgG4 関連下垂体炎と確定診断、ステロイド加療を開始した。開始後、頭痛、倦怠感は著明に改善し、前葉ホルモンの基礎値も回復した。【考察】IgG4 関連疾患は、血中 IgG4 高値に加え IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化により異時性・同時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患で、下垂体炎の小児例の報告は数例のみである。診断に病理検査が必須であり、診断が治療方針に影響するため、治療前の生検が重要と考えられた。

幼児期発症 Basedow 病男児の 1 例

神田 珠莉¹⁾、田中 裕之^{1), 2)}、西畑 綾夏¹⁾、高橋 顕一郎¹⁾、山本 櫻子¹⁾、有路 将平¹⁾、
下田 麻伊¹⁾、小野 真由美¹⁾、神田 祥子¹⁾、横山 晶一郎¹⁾、高橋 寛¹⁾

1)青梅市立総合病院小児科

2)東京大学医学部附属病院小児科

【背景】診断が遅れ著明な眼球突出と骨年齢促進を呈した幼児期発症の Basedow 病の 1 例を報告する。【症例】6 歳男児。無熱時・有熱時痙攣重積の既往あり。父に Basedow 病の家族歴あり。多動傾向を園医に相談した際、甲状腺機能亢進症を疑われ、小児科受診を勧められていたが未受診だった。上気道炎で小児科を受診した際、眼球突出、甲状腺腫大に気付かれ、採血にて TSH 0.016 μ IU/mL, FT4 7.1 ng/dL, FT3 $\geq$ 25pg/mL, TRAb $\geq$ 40.1 IU/L であったため、Basedow 病と診断した。診断時点で多動、食欲増進、頻脈、高血圧、骨年齢促進、肝機能障害を認めた。抗甲状腺薬開始後は甲状腺機能の正常化とともに明らかに多動が改善した。成長曲線からは診断より約 2 年前の発症が推測された。診断までの 1 年間に下痢、鼻出血、痙攣重積などで複数回当院を受診していたが、甲状腺機能が測定されることはなかった。【考察】幼児期発症の Basedow 病は稀であり、自覚症状を訴えられず、多動傾向も年齢から経過観察とされることも多く、診断が遅れやすい。小児の親から多動など行動面の問題に関して訴えがあった際、甲状腺機能異常も鑑別に入れた全身診察、成長曲線の確認、家族歴の聴取を行うことが大切である。

光線療法中の進行性色素沈着で気づかれた先天性副腎低形成の一例

桐野 万起子¹⁾、垣内 五月¹⁾、小川 優里子¹⁾、森島 直子¹⁾、森 有以¹⁾、磯島 豪²⁾

1)東京女子医科大学病院

2)虎の門病院

先天性副腎低形成の症状は非特異的であり疑わないと診断が困難である。今回、光線療法中の進行性色素沈着から診断に至った新生児を経験したので提示する。母は日本人初産婦、父はネパール系ハーフ、家族歴に特記事項はない。児は男児で、分娩停止のための吸引分娩にて在胎 39 週 6 日、出生体重 2886g で仮死なく出生。日齢 3 に黄疸に対する光線療法のための入院となったが、哺乳不良と低血糖もあり点滴治療を要した。もともと皮膚色調は褐色で、人種によるものと考えていたが、光線療法中に経時的に高度のブロンズベビーを呈し、びまん性色素沈着を疑った。日齢 6 の血液検査で ACTH 2650 pg/mL と高値、コルチゾル 0.8 μ g/dL と低値、アルドステロン感度未満であった。超音波・MRI では副腎を同定できず、先天性副腎低形成と診断した。ヒドロコルチゾン投与開始後臨床症状は改善したが、のちに高 K 血症が顕在化し、フルドロコルチゾンを追加し退院となった。哺乳不良・低血糖・遷延性黄疸・皮膚色素沈着などは先天性副腎低形成の診断の契機となることがある。

6q24 関連新生児一過性糖尿病寛解中の縦断的血糖プロファイル

佐藤 恭弘¹⁾、磯島 豪²⁾、高宮 聖実¹⁾、遠海 重裕¹⁾、三牧 正和¹⁾

1)帝京大学 小児科

2)国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

はじめに: 新生児一過性糖尿病 (TNDM) は生後 6 ヶ月までに糖尿病を発症し、生後 18 ヶ月までに寛解することを特徴とするまれな疾患である。一般的に平均 14 歳で再発すると言われている。再発時に β 細胞機能が損なわれることが報告されているが、TNDM 患者の寛解中の血糖プロファイルの臨床経過についての報告はない。症例: 父方の 6q24 重複による TNDM 患者の寛解から再発までの長期的な血糖プロファイルを経口耐糖能試験で追跡した。患者の β 細胞機能およびインスリン感受性は、インスリン産生指数、 β 細胞機能のホメオスタシスモデル評価 (HOMA- β)、インスリン抵抗性のホメオスタシスモデル評価 (HOMA-IR)、定量的インスリン感受性チェック index および Matsuda index で評価を行った。初期のインスリン分泌は寛解後も低下傾向であり、空腹時インスリンおよび β 細胞機能の評価を HOMA- β で行ったところ、寛解後の最初の数年間で徐々に増加し、その後機能が徐々に低下していることがわかった。一方 HOMA-IR は変動し、6.5 歳でピークに達した。結論: 寛解中の 6q24 関連 TNDM 患者における年次縦断血糖プロファイルとしては初めての報告である。寛解中の β 細胞機能とインスリン抵抗性の変動が確認された。

高インスリン高アンモニア血症症候群の 1 例:タンパク質負荷試験はロイシン負荷試験よりも安全である

山口 修平¹⁾、長尾 美香¹⁾、生井 良幸¹⁾、足立 夏帆²⁾、田中 裕之²⁾、小田 洋一郎³⁾

1)太田総合病院附属太田西ノ内病院小児科

2)東京大学医学部附属病院小児科

3)茅ヶ崎市立病院小児科

高インスリン高アンモニア血症症候群(HI/HA)は主にグルタミン酸脱水素酵素遺伝子(*GLUD1*)の機能獲得型変異によりロイシン過敏性の高インスリン性低血糖と持続的な高アンモニア血症をきたす疾患である。診断にはロイシンやタンパク質の負荷が行われてきたが両者の安全性が比較された報告はない。症例は2歳男児。無熱性けいれんを起こし救急搬送された。その後も無熱性けいれんを繰り返した。持続的な高アンモニア血症と食後の低血糖を認めHI/HAを疑ったが、高インスリン性低血糖が確認できていなかった。タンパク質経口負荷を行うと3時間後に無症候性の高インスリン性低血糖が誘発され、HI/HAと臨床診断しジアゾキシドを開始した。後に、*GLUD1*の遺伝子解析で既報の変異が確認された。タンパク質負荷後、血糖が緩やかに降下して無症候性低血糖を誘発できたので、両負荷試験の安全性について既報例を収集し自験例を加え解析した。タンパク質負荷は最低血糖到達時間が有意に長く症候性低血糖の頻度が有意に低いことが判明し、より安全な方法と考えられた。また発酵食品で増加する遊離ロイシンがタンパク質負荷に与える影響についても考察した。

糖尿病性ケトアシドーシスを初期症状とした急速進行性の非 1 型糖尿病の一例

中村 甫、足立 夏帆、田中 裕之、梶保 祐子、絹巻 暁子、神田 祥一郎

東京大学医学部附属病院 小児科

糖尿病(DM)は自己免疫性に発症する 1 型 DM、インスリン抵抗性で発症する 2 型 DM に大別される。小児の糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)のほとんどは 1 型 DM が原因である。今回我々は 2 型糖尿病に伴い DKA を発症した症例を経験したため報告する。半年以内の学校検尿で異常の指摘がない 14 歳男子。体重 80kg と肥満だった。数日前からの kussmaul 呼吸を認め当院に救急搬送され、来院時血糖 670mg/dL、pH 7.026、3-ヒドロキシ酪酸 8795 μ mol/L、尿ケトン 3+であり DKA と診断した。スポーツ飲料の多飲歴はなく、1 型 DM 関連の自己抗体は陰性であり、腋窩に黒色表皮腫も認めたため 2 型 DM と考えた。DKA 改善後もインスリン自己分泌能低下が持続したためインスリン皮下注を行い、インスリン抵抗性に対してメトホルミンの内服を開始した。外来フォローでインスリン分泌の改善を確認したためインスリンを減量している。誘因なく DKA を発症するが、1 型 DM の表現型を持たず 2 型 DM にあてはまる疾患として KPD(ketosis prone diabetes)がある。KPD はアフリカ系での発症が多く、日本での報告は成人例が散見される程度である。本症例は KPD の可能性がある。KPD は報告が少なく解明できていない部分もある疾患である。小児糖尿病診療でも鑑別する必要がある。