歯の発育に及ぼす成長ホルモンの影響
——成長ホルモン分泌不全性低身長症と体質性発育遅延、
ターナー症候群との対比——

草野 雅章・北山 理恵・森 杉敏明・馬場 雅渡
杉村 正仁・岡本 新悟*・西山 利正*

Effects of growth hormone on dental development:
a comparative study

Masaaki KUSANO・Rie KITAYAMA・Toshiaki MORISUGI・Masato BABA
Masahito SUGIMURA・Shingo OKAMOTO*・Toshimasa NISHIYAMA*

Abstract: Effects of growth hormone on dental development were studied by comparing dental development and skeletal development between patients with endocrine and non-endocrine diseases. We examined 25 patients with growth hormone deficiency, 43 patients with constitutional growth delay, and 8 patients with Turner's syndrome during the 6-year period between October 1985 and September 1991. As control, we examined Japanese subjects with normal height between November 1990 and June 1991. In growth hormone deficiency, the degree of dental retardation was less than that of skeletal retardation. It seems that growth hormone may be essential to dental development in growth hormone deficiency. In patients with non-endocrine developmental delays of constitutional growth, the development of the teeth was delayed, but to a lesser extent than that of the skeleton. This dental retardation may be caused by non-endocrine factors. Patients with Turner's syndrome, tended to have delayed dental development, considered to arise primarily from genetic factors. These results indicate that the effect of growth hormone on dental development was less marked than that on skeletal development.

Key words: effect of growth hormone (成長ホルモンの影響), dental development (歯の発育), growth hormone deficiency (成長ホルモン分泌不全性低身長症), short stature (低身長)

奈良県立医科大学医学部口腔外科
(主任: 杉村正仁教授)

*奈良県立医科大学医学部第三内科
(主任: 福井 博教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Nara Medical University (Chief: Prof. Masahito Sugimura)

*The 3rd Department of Internal Medicine, Nara
Medical University (Chief: Prof. Hiroshi Fukui)
受付日: 平成7年8月23日

緒 論

成長ホルモン (Growth hormone: GH) の、歯の発育および骨成長に与える影響を比較する目的で、成長ホルモン分泌不全性低身長症と他の低身長症において、治療前の歯の年齢、骨年齢、身長年齢、暦年齢とを比較検討した。さらに、歯の年齢からの骨年齢の推定可能性についても検討し、興味ある知見が得られたので報告する。

対象と方法

1. 最終身長予測としての Final height index

本研究では、初診時での、骨年齢、身長年齢、暦年齢から最終身長を予測するための方法として Final height index (図 1) を使用した。Final height index は、Lenko (Finland) ¹⁾ の骨年齢から最終身長を予測する法に準じた指標で、最終身長の予測を標準偏差値で表現している。

2. 正常身長群の対象

まず、本研究を行うにあたり、正常身長日本人の歯の発育と骨の成長を検討した。正常身長群の対象として、1990年11月から、1991年6月までの期間に奈良県立医科大学医学部口腔外科を受診した患者の中から、身長が標準身長の±1SD 内にいること、および基礎疾患のないことという条件を満たす30名の日本人を抽出した。

3. 低身長群の定義

成長ホルモン分泌不全性低身長症とは、「下垂体からの成長ホルモンの分泌不全により、骨をはじめとする各種組織の成長の障害が生じ、著明な小人症を呈する疾患」と定義される。

体質性発育遅延は、「骨年齢の遅延を伴い、正常の思春期発来時期を越えても思春期発来の徴候を認めず、その原因となる内分泌疾患や慢性疾患が否定され、成長と思春期の発来が体質的に遅延するもの」と定義される。体質性発育遅延については、“constitutional delay in growth and adolescence” という新しい表現が最近よく使われ、この表現と同義語である。

ターナー症候群は、「低身長、先天的翼状頸、外反肘症候群、女子の性腺発育障害を主徴候とし、人体の細胞の一部または全部において、二つの x 染色体のうちの、一つの、全部または一部が欠損したり種々の染色体異常を生じる症候群」と定義される。

4. 低身長群の対象

1985年10月から1991年9月までの6年間に、奈良県立医科大学医学部第三内科を受診した低身長例の中から、25名の成長ホルモン分泌不全性低身長症 (Growth hormone deficiency : GHD 群)、43名の体質性発育遅延 (Constitutional growth delay : CGD 群)、8名のターナー症候群 (Turner’s syndrome: TS 群) を対象とした。

5. 低身長群の臨床的特徴 (表 1)

Standard deviation score of height (身長

図 1 最終身長予測としての Final height index.

スコア) は、GHD 群、CGD 群、TS 群ともに -2SD 以下であった。ソマトメジン C 値は GHD 群、CGD 群、TS 群ともに 0.4~2.0U/ml の範囲内であった。成長ホルモン分泌刺激試験ピーク値は、アルギニン負荷試験においては、GHD 群では 5~10ng/ml の範囲内にあり、CGD 群、TS 群では 10ng/ml 以上であり、インスリン負荷試験においては、GHD 群男性では 5ng/ml 以下で、GHD 群女性と TS 群では 5~10ng/ml の範囲内であった。CGD 群では、ソマトメジン C 値とアルギニン負荷試験で成長ホルモン不全低下のないことを確認し、インスリン負荷試験は行わなかった。骨年齢は GHD 群、CGD 群、TS 群では暦年齢より遅延していた。Final height index は GHD 群および CGD 群では ±1 の範囲内にあったが、TS 群では -2 未満であった。

6. 歯の年齢と骨年齢の測定方法

歯の年齢は歯の発育をモニターするものである。本

表1 低身長群の臨床的特徴.

低身長群	性別	N	年齢	Standard deviation score of height	ソマトメジン C (U/ml)	成長ホルモン分泌刺激試験ピーク値 (ng/ml)		(骨年齢 / 暦年齢) × 100 (%)	Final height index
						アルギニン 負荷試験	インスリン 負荷試験		
成長ホルモン分泌不全性低身長症	男	16	11.80 ±2.78	-2.71 ±0.91	0.51 ±0.25	6.8 ±2.1	4.0 ±3.0 (N=15)	72.96 ±13.30	0.15 ±1.96
	女	9	10.27 ±2.53	-3.16 ±0.69	0.71 ±0.50	7.0 ±3.0	6.6 ±2.3 (N=8)	72.15 ±13.89	-0.31 ±2.08
体質性発育遅延	男	34	11.65 ±2.52	-2.52 ±0.46	0.98 ±0.55 (N=32)	19.3 ±7.4 (N=19)	No examination	72.02 ±13.49	0.49 ±1.67
	女	9	10.01 ±2.52	-2.66 ±0.63	0.67 ±0.31	14.6 ±5.3 (N=5)	No examination	76.04 ±6.41	-0.40 ±0.63
ターナー症候群	女	8	11.57 ±2.61	-2.81 ±0.61	1.24 ±0.49	14.9 ±10.2	8.9 ±6.8	91.24 ±7.00	-2.09 ±0.80

* : p<0.05 by unpaired t-test

研究では、歯の年齢は Schour と Massler の方法²⁾を用いて評価した。この方法は歯の萌出と構造面での歯の発育をモニターするものである。骨年齢は、Greulich-Pyle のアトラスを用いた G-P 法³⁾によって評価した。

7. 低身長群と正常身長日本人における歯の発育と骨の成長の比較 (表2)

Unpaired t-test によって、第一に、低身長群と正常身長日本人の平均値間の、第二に、男女間の統計学的有意差の有無を判定した。

結 果

1. 正常身長日本人における歯の発育と骨の成長

男女合計では、歯の年齢と身長年齢は、ほぼ暦年齢に一致していた (表2, 図2)。

2. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の歯の発育と骨の成長

男女合計、および男女別々で、歯の発育は、暦年齢と比較して、平均およそ5~15パーセント遅延していた (表2, 図3)。一方、骨成熟度と身長においては、暦年齢と比較して男女合計、および男女別々で、約30パーセント遅延していた (表2, 図3)。

3. 体質性発育遅延の歯の発育と骨の成長

歯の発育は、暦年齢と比較して約15パーセント遅延

していた (表2, 図4)。骨の成熟度と身長は、暦年齢と比較して、男女合計および男女別々で、約25~30パーセント遅延していた。歯の発育遅延の程度は、骨の成長遅延の程度よりは低かった。歯の発育遅延は、男女合計および男女別々で、骨の成熟度と身長の遅延のおよそ1/2であった (表2, 図4)。

4. ターナー症候群の歯の発育と骨の成長

歯の発育は暦年齢と比較して、平均約5パーセントの遅延が認められた (表2, 図5)。骨成熟度は暦年齢と比較して約10パーセント遅延し、身長は暦年齢と比較し約30パーセント遅延していた (表2, 図5)。

5. 低身長群と正常身長日本人における歯の発育と骨の成長の比較

GHD 群と CGD 群においては、正常身長日本人と比較して、比 DA/CA の平均値と差 DA-CA の平均値は、男女合計および男女別々で統計学的に有意に小さく (p<0.01~0.0001)、TS 群においては、正常身長日本人の女性グループと比較して、比 DA/CA の平均値と差 DA-CA の平均値は、有意に小さかった (p<0.01~0.0001) (表2, 図6)。

また、GHD 群、CGD 群、TS 群において、正常身長日本人と比較して、比 HA/CA の平均値と差 HA-CA の平均値は、男女合計および男女別々で有意に小さかった (p<0.0001) (表2, 図6)。

歯の発育と骨の成長を比 DA/HA と差 DA-HA で

表2 低身長群と正常身長日本人における歯の発育と骨の成長の比較.

比較項目	性別	低身長群									正常身長日本人			備考	
		成長ホルモン分泌不全性低身長症			体質性発育遅延			ターナー症候群							
		N	平均	標準偏差	N	平均	標準偏差	N	平均	標準偏差	N	平均	標準偏差		
歯の発育	比 DA/CA	男+女	25	0.87* ⁴	0.11	43	0.87* ⁴	0.09	8	0.94	0.09	30	0.99	0.09	コントロール： 正常身長日本人
		男	16	0.83* ³	0.10	34	0.87* ²	0.08	0	—	—	18	0.94	0.07	
		女	9	0.94* ²	0.08	9	0.87* ⁴	0.07	8	0.94* ²	0.09	12	1.06	0.07	
	差 DA-CA (歳)	男+女	25	-1.61* ⁴	1.39	43	-1.49* ⁴	0.95	8	-0.82	1.00	30	-0.19	0.98	
		男	16	-2.12* ³	1.37	34	-1.56* ²	1.05	0	—	—	18	-0.71	0.86	
		女	9	-0.71* ³	0.93	9	-1.23* ⁴	0.36	8	-0.82* ³	1.00	12	0.59	0.53	
骨の成長	比 BA/CA	男+女	25	0.73	0.13	43	0.73	0.12	8	0.91	0.07	—	—	—	コントロール： 正常身長日本人
		男	16	0.73	0.13	34	0.72	0.14	0	—	—	—	—	—	
		女	9	0.72	0.14	9	0.76	0.06	8	0.91	0.07	—	—	—	
	差 BA-CA (歳)	男+女	25	-2.89	1.09	43	-2.92	1.07	8	-0.97	0.69	—	—	—	
		男	16	-2.96	1.09	34	-3.06	1.09	0	—	—	—	—	—	
		女	9	-2.77	1.15	9	-2.39	0.81	8	-0.97	0.69	—	—	—	
歯の発育と骨の成長	比 HA/CA	男+女	25	0.71* ⁴	0.07	43	0.73* ⁴	0.07	8	0.71* ⁴	0.09	30	0.98	0.07	コントロール： 正常身長日本人
		男	16	0.73* ⁴	0.06	34	0.73* ⁴	0.08	0	—	—	18	0.96	0.08	
		女	9	0.68* ⁴	0.09	9	0.72* ⁴	0.05	8	0.71* ⁴	0.09	12	1.01	0.06	
	差 HA-CA (歳)	男+女	25	-3.18* ⁴	1.01	43	-2.93* ⁴	0.60	8	-3.24* ⁴	1.00	30	-0.27	0.79	
		男	16	-3.20* ⁴	1.18	34	-3.00* ⁴	0.59	0	—	—	18	-0.51	0.89	
		女	9	-3.14* ⁴	0.67	9	-2.70* ⁴	0.51	8	-3.24* ⁴	1.00	12	0.09	0.43	
歯の発育と骨の成長	比 DA/BA	男+女	25	1.26	0.40	43	1.24	0.35	8	1.04	0.17	—	—	—	コントロール： 正常身長日本人
		男	16	1.20	0.40	34	1.26	0.38	0	—	—	—	—	—	
		女	9	1.37	0.39	9	1.14	0.10	8	1.04	0.17	—	—	—	
	差 DA-BA (歳)	男+女	25	1.28	1.77	43	1.42	1.36	8	0.15	1.46	—	—	—	
		男	16	0.84	1.89	34	1.49	1.47	0	—	—	—	—	—	
		女	9	2.06	1.31	9	1.16	0.79	8	0.15	1.46	—	—	—	
歯の発育と骨の成長	比 DA/HA	男+女	25	1.23* ⁴	0.25	43	1.20* ⁴	0.16	8	1.35* ⁴	0.30	30	1.02	0.10	コントロール： 正常身長日本人
		男	16	1.13* ²	0.13	34	1.20* ⁴	0.18	0	—	—	18	0.99	0.10	
		女	9	1.42* ³	0.30	9	1.20* ³	0.08	8	1.35* ²	0.30	12	1.06	0.08	
	差 DA-HA (歳)	男+女	25	1.56* ⁴	1.20	43	1.44* ⁴	1.04	8	2.41* ⁴	1.71	30	0.08	0.81	
		男	16	1.08* ³	1.10	34	1.43* ⁴	1.12	0	—	—	18	-0.20	0.76	
		女	9	2.42* ⁴	0.85	9	1.47* ²	0.71	8	2.41* ²	1.71	12	0.50	0.70	

CA : 暦年齢 (Chronological age)

DA : 歯の年齢 (Dental age)

BA : 骨年齢 (Bone age)

HA : 身長年齢 (Height age)

* 1 : p<0.05

* 2 : p<0.01

* 3 : p<0.001

* 4 : p<0.0001

* 1 ~ * 4 : Unpaired t-test

図2 正常身長日本人における歯の発育と骨の成長の比較。

図は、歯の発育と骨の成長の経年的変化をみるために、暦年齢をx軸にとり、暦年齢に対する歯の年齢、身長年齢両者の関係を、個人別に、y座標にプロットして、それぞれの回帰直線で結合した。歯の発育および身長は、男女合計、および男女別々で、遅延はみられなかった。

図3 成長ホルモン分泌不全性低身長症における歯の発育と骨の成長の比較。

図は、歯の発育と骨の成長の経年的変化をみるために、暦年齢をx軸にとり、暦年齢に対する歯の年齢、骨年齢、身長年齢三者の関係を、個人別に、y座標にプロットして、それぞれの回帰直線で結合した。歯の発育は、男女合計、および男女別々で、約15パーセント遅延していた。一方、骨成熟度と身長においては、男女合計、および男女別々で、約30パーセント遅延していた。

図4 体質性発育遅延における歯の発育と骨の成長の比較。

図は、歯の発育と骨の成長の経年的変化をみるために、暦年齢をx軸にとり、暦年齢に対する歯の年齢、骨年齢、身長年齢三者の関係を、個人別に、y座標にプロットして、それぞれの回帰直線で結合した。歯の発育は、男女合計、および男女別々で、約15パーセント遅延していた。一方、骨成熟度と身長の遅延の程度は、歯の発育遅延の程度のおよそ2倍であった。

図5 ターナー症候群における歯の発育と骨の成長の比較。

図は、歯の発育と骨の成長の経年的変化をみるために、暦年齢をx軸にとり、暦年齢に対する歯の年齢、骨年齢、身長年齢三者の関係を、個人別に、y座標にプロットして、それぞれの回帰直線で結合した。歯の発育は、約5パーセント遅延していた。一方、骨の成長の遅延の程度は、骨成熟度で表現すると約10パーセントであり、身長で表現すると約30パーセントであった。

図6 低身長群と正常身長日本人における歯の発育と骨の成長の比較。

図は、暦年齢に対する歯の年齢、骨年齢、身長年齢の比を表現したものである。全般的傾向を表すものとして、GHD群、CGD群、正常身長日本人では男女合計、TS群では女性グループのデータを示した。歯の発育は、GHD群とCGD群では約15パーセント、TS群では約5パーセント遅延し、正常身長日本人では遅延はみられなかった。骨成熟度は、GHD群では、約30パーセント遅延し、CGD群では歯の発育遅延のおよそ2倍の遅延度を示し、TS群では約10パーセント遅延していた。身長は、GHD群では、約30パーセント遅延し、CGD群では歯の発育遅延のおよそ2倍の遅延度を示し、TS群では約30パーセント遅延し、正常身長日本人では遅延はみられなかった。

比較する。低身長群においては、正常身長日本人と比較すると骨の成長は、歯の発育よりも有意に低かった ($p < 0.01 \sim 0.0001$) (表2)。

歯の発育または骨の成長に関して、GHD群と正常身長日本人の男女間において統計学的有意差が存在する ($p < 0.05 \sim 0.0001$) (表2) が、低身長群と正常身長日本人における歯の発育と骨の成長を男女合計および男女別々に比較して得られる傾向には影響を与えなかった。

考 察

GHD群においては、歯の発育は、遅延していた。GHDの発症原因は成長ホルモンの分泌不全である。

したがって、成長ホルモンの分泌不全が歯の発育遅延の一因となっていると考えられる。一方、GHD群においては骨の成長は顕著に低かった。GHD群における骨の成長遅延は、成長ホルモンの分泌不全によるものである。歯の発育に対する成長ホルモンの影響は、骨の成長に対する成長ホルモンの影響よりは顕著ではないということが言える。この理由としては次のことが考えられる。第一に、歯の発育の一つの段階—たとえば、歯根の形成段階—は顕著に、成長ホルモンを含む特定のホルモンに影響を受けるが、他の段階—たとえば、歯冠の形成段階—は、特定のホルモンの影響を受けにくい可能性がある⁴⁾ということであり、第二に、成長ホルモンに対する感受性が、歯の発育においては、骨の成長における場合よりは低い可能性があるという

ことである。

さらに、CGD 群においてもまた、歯の発育は遅延していた。したがって、歯の発育遅延は GHD 群にのみ特徴的なものではなかった。CGD 群における歯の発育遅延は、体質的、遺伝的要因のような成長ホルモン以外の要因によって生じている。TS 群における歯の発育遅延は、主として、遺伝的要因のような成長ホルモン以外の要因によって生じたものである。

歯の年齢より骨年齢を推定できるかに関して、検討してみる。GHD 群、CGD 群においては、歯の年齢の平均値は、骨年齢の平均値の1.14から1.37倍であり、また、歯の年齢の平均値は、骨年齢の平均値より1歳から2歳程度大きく、TS 群においては、歯の年齢の平均値は、骨年齢の平均値にほぼ等しかった。これらのことより、GHD 群、CGD 群においては、一定の係数を乗ずることによって歯の年齢より骨年齢を推定でき、TS 群においては、歯の年齢が骨年齢にほぼ等しく、歯の年齢より骨年齢を推定できると思われる（表2）。

1941年に、Schour と Massler は、歯の萌出の観念を用いて、暦年齢を図式的に表す図表を開発した。本研究においては、現在の正常身長日本人の歯の年齢をこの図表によって評価したが、この歯の年齢は、暦年齢にほぼ一致した。したがって、Schour と Massler の図表による方法は、現在の日本人の暦年齢を推定する方法として有用であると思われる。

成長ホルモン分泌不全性低身長症に対しては、ヒト成長ホルモン治療を行う。体質性発育遅延に対しては、本学では、最終身長が決して低くないことを説明して定期的に成長を見守る。ターナー症候群における、成長障害に対しては、成長ホルモン療法を行い、最終身長をできるだけ伸ばせるように考慮しながら骨年齢13歳頃から性腺機能不全に対する治療としてエストロゲン投与の後に Kauffman 療法に移行する。

結 論

成長ホルモン分泌不全性低身長症と他の低身長例の歯の発育と骨の成長を比較することによって、歯の発育に与える成長ホルモンの影響を検討した。結果は次のとおりであった。

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD 群）においては、歯の年齢と骨年齢はともに暦年齢より遅延してはいたが、骨年齢より歯の年齢の方が遅延の程

度が低かった。すなわち、歯の発育は遅延してはいたが、その遅延の程度は骨成長の遅延の程度よりは低かった。

2. GHD 群においては、成長ホルモンは、歯の発育に影響を与える。

3. 成長ホルモンの歯の発育に及ぼす作用は骨成長に及ぼす作用と比べて低い傾向を示した。

4. 体質性発育遅延（CGD 群）においても、歯の発育は遅延してはいたが、その遅延の程度は骨成長の遅延の程度よりは低かった。CGD 群における歯の発育遅延は、成長ホルモン以外の要因によって生じている。

5. ターナー症候群（TS 群）では、歯の発育は遅延傾向を示した。TS 群における歯の発育遅延は、主として、遺伝的要因のような成長ホルモン以外の要因によって生じている。

6. GHD 群、CGD 群においては、一定の係数を乗ずることによって歯の年齢より骨年齢を推定でき、TS 群においては、歯の年齢が骨年齢にほぼ等しく、歯の年齢より骨年齢を推定できる。

7. 1941年に開発された Schour と Massler の図表による方法は、現在の日本人の暦年齢を推定する方法として有用である。

本論文の要旨は、第65回日本内分泌学会総会（1992年5月28日～30日、徳島）および、日本米国口腔外科学会合同学術会議（1992年9月14日～19日、ホノルル、ハワイ）にて発表した。

引 用 文 献

- 1) Lenko, H.L.: Prediction of adult height with various methods in Finnish children. *Acta Paediatr Scand* 68: 85-92 1979.
- 2) Schour, I. and Massler, M.: The development of the human dentition. *J Am Dent A* 28: 1153-1160 1941.
- 3) Greulich, W.W. and Pyle, S.I.: *Radio-graphic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd ed., Stanford University Press, Stanford, 1959.
- 4) Garn, S.M., Lewis, A.B., et al.: *Endocrine Factors in Dental Development*. *J Dent Res Supplement to No.1* 44: 243-258 1965.