甲 状 腺 性 侏 儒 症 に つ い て

益田赤十字病院整形外科

大 橋 清 秀

鳥 取 大 学 整 形 外 科

上 平 用

Clinical Studies of Hypothyroid Dwarfism

By

K. Ohashi

Orthopedic Clinic, Masuda Red Cross Hospital

M. Kamihira

Department of Orthopedic Surgery, Tottori
University School of Medicine

The present report offers the result of our studies on various clinical observations and the effect of treatments about 23 cases diagnosed as hypothyroid dwarfism, including 5 cases of acquired hypothyroidism. Endocrine function test; In each of the cases of hypothyroid dwarfism, there is a tendency of serum cholesterol to increase and for protein-bound iodine to decrease. The ^{131}I uptake level is lower than control in many cases, while that of primary hypothyroid dwarfism remarkably goes down with no response to T. S. H-test. Through the electroencephalography, the blood sugar test, the water test and the insuline test, abnormal signs and hypofunction were found. About pituitary-adrenocortical function, the measurements of urinary 17-KS and 17-OHCS tell us that in hypothyroid dwarfism it is far below normal. Those clinical observations suggest that hypothyroid dwarfism may be influenced by functional hypofunction of pituitary gland.

Roentgenograms; The retardation in skeletal growth is found in all cases, but the structure of skeleton is not seen morphologically.

In addition to the very slow development in bone age, hypothyroid dwarfism shows punctuated epiphyseal dysgenesis symmetrically on both sides, which is typically noted in the hip. This dysgenesis, which helps us diagnosis of hypothyroidism, is observed on the patient who has fallen ill before the epiphyseal ossification centers appear.

By the fact, we can conclude chronological age of the patient who has fallen ill.

Treatments and results; The effect of treatments with thyroid hormone were excellent in relieving hypothyroid dwarfism. The first finding of the effect remarkably appeared in bone age and following to it is weight age and height age but not so much as bone age. Mental development was far below normal.

The effect of treatments were influenced by the age who has fallen ill (congenital or acquired), degree of hypofunction of thyroid gland, functional hypofunction of pituitary gland, and various devices of the treatments.

近年、内分泌機能検査法が発達し、今まで原因不明とされていた骨系統疾患のなかには、明らかに内分泌機能異常をみだすばかりか、Radioimmunoassayにより、ホルモンの定量も可能になったことなどから、内分泌障害による骨成長異常も骨系統疾患として重要

な位置を占めるようになったといえる。われわれは発育期に甲状腺機能低下を確認し得た症例について、治療効果を検討した結果、若干の知見を得たので報告する。

昭和46年12月末までにわれわれの教室に登録され

た骨系統疾患々は229例に達した。内分泌機能障害に基因する症例は88例で、このうち甲状腺機能低下症を確認し得たのは23例であった。男女別にみると、男13例、女10例、年齢別では5才未満2例、5～9才9例、10～14才7例、15～19才4例、20才以上1例であった。甲状腺機能低下症患者の内分泌機能検査成績を比較する目的で、ほぼ同じ年齢層に該当し、通常の内分泌機能検査や血液生化学的検査にて異常が認められず、しかも骨成長が障害されているAchondroplasia 14例、Spondylo-Epiphyseal Dysplasia 10例及び正常短軀者3例、計27例を対照とした(図1)。

外 観

甲状腺性侏儒症の特徴は、特有な顔貌、外観を呈し、粘液水腫、低身長及び知能低下である。一般に軀幹、四肢の均衡は保たれているが、Wilkinsのいう恥骨結合を境界として身体を上節と下節に分けた比は、むしろ乳幼児期に近いことがわかる。

検査成績

検査項目は、病歴、生体の計測、精神年齢の判定及び血液生化学的検査はもとよりであるが、今回は主として内分泌機能検査、レ線検査所見について検討し

た。

おもな内分泌検査成績を表に示した(表1)。甲状腺機能成績をみると、PBIは $4 \sim 8 \mu\text{g/dl}$ を正常範囲とすれば、本症の平均値は $1.86 \pm 0.95 \mu\text{g/dl}$ 、分布 $2.0 \sim 4.8 \mu\text{g/dl}$ で対照群の $3.83 \pm 1.42 \mu\text{g/dl}$ 、分布 $2.1 \sim 8.0 \mu\text{g/dl}$ に比べて明らかに減少している。カイ自乗検定法によって両群を比較しても有意の差が認められた。血清コレステロールは $130 \sim 220 \text{mg/dl}$ を

図 1

表 1 おもな内分泌機能検査成績

おもな甲状腺機能検査成績

		PB $\mu\text{g/dl}$	血清コレステロール mg/dl	^{131}I 摂取率 24 h %	TSH 試験 24 h %
甲状腺性侏儒症	検査例数	18	16	14	13
	分布	0.2~4.8	139 ~389	1 ~13	1 ~15
対 照		24	24	21	11
対 照	検査例数	24	24	21	11
	分布	2.1 ~8.0	118 ~246	7 ~44	7 ~46
		3.83±1.42	182.4±33.4	18.4±8.7	28.4±12.5

間脳一下垂体前葉機能検査成績

		脳 波	空腹時血糖値	ブドウ糖負荷試験	インシュリン負荷試験
甲状腺性侏儒症	検査例数	5	13	3	3
	正常例数	2	6	2	3
	異常例数	2	7	1	0
	異常率 (%)	40	53.8	(33.3)	
対 照	検査例数	18	21	19	18
	正常例数	11	19	18	15
	異常例数	7	2	1	3
	異常率 (%)	38.9	9.5	5.3	16.7

下垂体一副腎皮質機能検査成績

		ソ ー ン 試 験	17 KS	17 OHCS
甲状腺性侏儒症	検査例数	7	10	2
	正常例数	4		
	異常例数	3	10	2
	異常率 (%)	42.9	100	(100)
対 照	検査例数	20	24	5
	正常例数	17	4	3
	異常例数	3	20	2
	異常率 (%)	15	80.8	40

正常範囲とした。本症の平均値は $232.2 \pm 54.8 \text{ mg/dl}$ で、対照群の $182.4 \pm 33.4 \text{ mg/dl}$ に比べて増量している。 ^{131}I 摂取率は 24 時間 10 % 以上を正常とした。本症の平均値は $5.4 \pm 3.6 \%$ で対照群の $18.4 \pm 8.7 \%$ に比べて明らかに摂取率の低下を示し、しかも TSH 試験では本症の平均値 $6.2 \pm 4.5 \%$ に対して、対照群は $28.4 \pm 12.5 \%$ と上昇を示した。すなわち TSH 試験にて、 ^{131}I 摂取率は対照群では反応して上昇するが、甲状腺機能低下症では反応し得ないということが出来る。下垂体一副腎機能検査成績をみると、ソーネ試験では 50 % 以下の落下率を示したのは、本症 7 例中 3 例にみられ、対照群の 20 例中 3 例に比して異常例が多いといえよう。また 17—KS は本症 10 例に検査を行なったが、その分布は $0.5 \sim 4.0 \text{ mg/day}$ 、平均値 1.4 mg/day 、標準偏差は $\pm 1.2 \text{ mg/day}$ であり、対照群の平均 $2.9 \pm 1.4 \text{ mg/day}$ に比して統計的に低値を示し、17—OHCS も症例は少ないが本症の測定値は対照群に比して低い傾向である。間脳一下垂体前葉機能検査成績で、脳波異常は本症 5 例中 2 例であったが症例が少なく統計的な意義は少ない。空腹時血糖値は 70 mg/dl 未満の低血糖値を示したものが本症中 7 例、53.8 % に認められ、対照群の 9.5 % に比べて有意の差を認めた。ブドー糖負荷試験、インシュリン負荷試験をも 3 例ずつ施行したが症例が少なく結論とならなかった。下垂体前葉そのものの機能検査として、Human Growth Hormone (HGH と略す) の Radioimmunoassay による測定が役立つことが報告されている。われわれの HGH 測定は 1 例のみであるが、空腹安静時の HGH は $3.1 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ であり、インシュリン低血糖に対する HGH は最大値 $3.2 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ で上昇しなかった。岡田は甲状腺性侏儒症 8 例について検査した結果、インシュリン低血糖に対する HGH の上昇反応は健康人より有意に低く、このうち 4 例には治療後も同様の測定を行なって、HGH は増加したと述べている。このことから本症では機能的な HGH 分泌障害すなわち機能的な下垂体前葉機能低下が潜在しているといえよう。

レ線学的所見

レ線学的検査成績では、骨年令の遅延と分節状骨端核 Punctuated Epiphyseal Dysgenesis (PED と略す) が特徴的である。手関節をみると、相当の年令に達しているのかかわらず、手根骨々核や長管骨々端核が出現しておらず、骨年令は著明に遅延している。

若年性甲状腺性侏儒症の手関節をみると、3 才の時甲状腺の手術を受けて以来成長が停止した症例では、骨年令は 3 才に止り、これから手術時の歴年令を推定できる。従って骨年令を調べれば逆に本症の発症時期が知れる。股関節 A は 9 才の先天性甲状腺性侏儒症で、大腿骨々核に両側性に明瞭な PED を認める。骨頭核は生後 6 カ月で出現するので、この症例は生後 6 カ月以前に甲状腺機能低下症が発症していなければならない。このことから先天性甲状腺性侏儒症ではほぼ全例に PED を認め得る。これに対し B は 16 才の若年性甲状腺性侏儒症の股関節及び膝関節である。7 才の時の甲状腺手術を契機として発症したため、大腿骨々頭核は正常に発達しているが、6 ~ 7 才に出現する膝蓋骨々核に PED の所見が認められる。従ってこれらレ線所見からも本症も発症時期を知ることができる(図 2)。

図 2 Punctuated epiphyseal dysgenesis のレ線所見

- A. 先天性甲状腺性侏儒症 9 才
- B. 若年性甲状腺性侏儒症 16 才

治療成績

長期間観察できたのは 5 例である。甲状腺剤の投与量や投与方法は幼児と比較的年令児とは幾分異なるが、チラージン末 1 日 0.01 g から開始し、2 ~ 3 週間おきに増量して、最終的には 1 日 0.1 g を維持量としている。症例によっては蛋白同化ホルモンを併用した。治療効果は当然、身長・体重の増加、知能の改善、レ線学的な骨形成の正常化などに関して検討すべきである。5 症例について、身長・体重・骨年令を相対的に比較してみると、治療によりまず骨年令の促進、ついで体重、身長年令の促進が認められた。初診時 9 才 2 カ月の先天性甲状腺性侏儒症の治療効果を示す(図 3)。

図3 治療効果

歴年令	9才2カ月	11才5カ月	19才4カ月
身長年令	2才9カ月	7才1カ月	10才3カ月
骨年令	1才	9才	12才6カ月

治療によりまず1才であった骨年令が急速に促進され、治療前には出現していなかった大腿骨々頭核も治療後5カ月で Punctuated ながら現われ、この Dysgenesis も急速に改善され、治療後5年では正常な形態に修復されている。体重年令、身長年令の経時的な推移を見ても、ともに比較的順調に促進されているが、治療後5年の14才4カ月で身長年令はなお全国平均にはかなり劣っている。治療により顔貌、体型はかなり改善されるが知能の改善は一般に困難であり、先天性のものは若年性に比べて治療効果は劣る傾向であった。

考 按 と 結 語

甲状腺機能低下症に対するチラージン末の治療効果は著じるしいものがあるが、本症の発症時期、機能低下の程度、これに関連した下垂体機能の変化、治療開始時期、更に治療法の工夫など多くの因子により治療効果は左右される。甲状腺ホルモンの作用機序として、Chondrogenesis と Osteogenesis の両者が一般に報告され、甲状腺機能低下症においては機能的な HGH 分泌障害が存在し、甲状腺ホルモンの投与によって HGH 分泌を促進せしめるとの報告がある。Rayらは実験的甲状腺摘出ラットの骨成長に及ぼす影響を観察し、成長ホルモンと、甲状腺剤の併用療法がもっとも効果的であったと報告している。甲状腺機能低下症では Chondrogenesis, Osteogenesis とともに障害さ

れていることは事実であるが、臨床例から潜在性下垂体機能低下が証明されることから、Chondrogenesis の作用は下垂体を介した、いわば2次的作用と考えられる。

主 要 文 献

- 1) Wilkins, L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 1965.
- 2) Ray, R. D. et al.: Growth and differentiation of the skeleton in thyroidectomized hypophysectomized rats treated with thyroxine, growth hormone, and the combination. J. Bone & Joint Surg., 56-A, 94-103, 1954.
- 3) 原田: 臨床内分泌学. 南山堂, 1968.
- 4) 山本: 内分泌機能の協同. 協同医書出版社, 1966.

発 言 九州労災病院整形外科 川島 真人

こういう症例では骨年令が重要な指標となるが骨年令の判定法は、日本に於てもまだ完全なものがないわけであり、私も Tanner-Whitehouse-Healy 法を導入して従来の方法との比較検討を行なってきたが、やはり、まず正常な発育のレントゲン像を多く対照にとり、いくつかの骨年令判定法を行なつてのち論ずるべきと思う。

骨の発育年令は、正常でもかなり variation があるので、正確な判定を行なう必要がある。

解 答 益田日赤病院 大橋 清秀

今回は大和田法を用いて骨年令を測定した。2～3の異なった測定法を併用して、総合的に骨年令を判定することは特に乳幼児期の骨年令を正確に決めるのに役立つと思う。今後検討したい。

発 言 九州労災 天児 民和

骨系統疾患は病名に人名のついているものが多いので記憶し難く、種々な移行列も別の疾患として取扱われることもあり、命名法を考えたり、それには多くの症例を集めて整理するより解決の路はなく、地味な努力が大切と思う。