

2019年1月12日

第12回ダウン症候群トータル医療ケア フォーラム

ダウン症者・児と内分泌代謝疾患

長崎大学病院 小児科

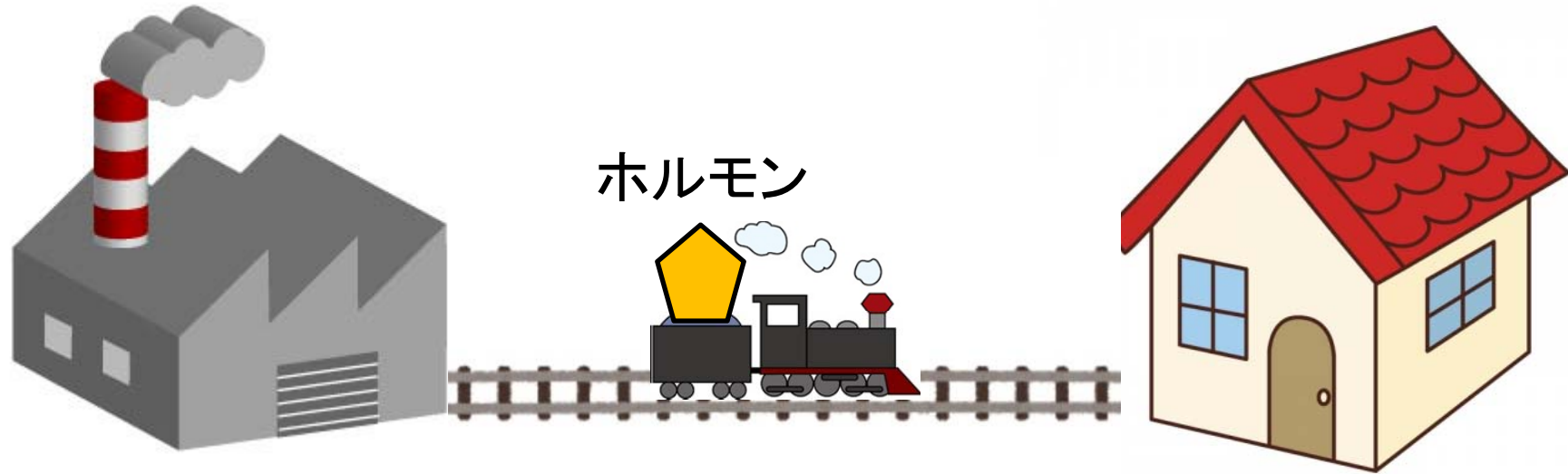
伊達木澄人

Take Home Messages

ダウン症者・児では、どの年代においても、**定期的な甲状腺機能のチェック**が必要である。

身長、体重の変化は、甲状腺機能異常の診断の契機になることがある。

内分泌・ホルモンとは・・・



ホルモン産生工場
(臓器)

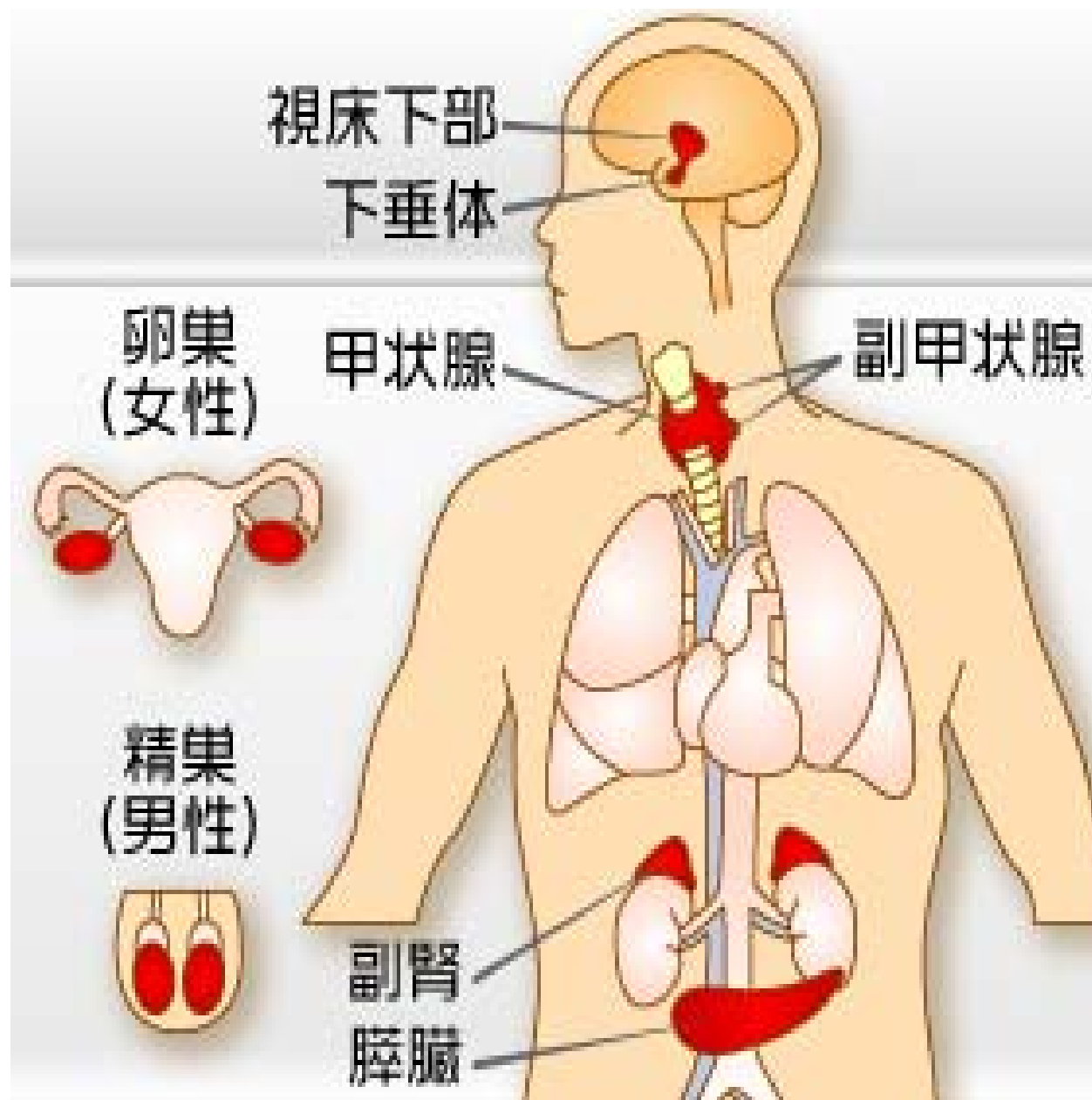
血流・リンパ
に乗って移動

標的組織



外分泌(唾液、消化液、汗など)

ホルモン産生臓器



ホルモン分泌異常と病気

	分泌亢進↑↑	分泌低下↓↓
成長ホルモン	巨人症、末端肥大症	成長ホルモン分泌不全 (低身長)
甲状腺ホルモン	甲状腺機能亢進症 (バセドウ病)	甲状腺機能低下症 (クレチン症、橋本病)
性ホルモン	思春期早発症	性腺機能低下症
副腎ステロイドホルモン	クッシング症候群	副腎機能低下症 (Addison病、副腎過形成)
副甲状腺ホルモン	副甲状腺機能亢進症 (高Ca血症、低P血症)	副甲状腺機能低下症 (低Ca血症)
インスリン(すい臓)	低血糖	糖尿病

ダウン症者・児で注意が必要な内分泌代謝異常

1. 低身長

2. 甲状腺疾患

甲状腺機能低下症

■ 先天性

■ 後天性

・橋本病

・萎縮性甲状腺炎

甲状腺機能亢進症

・バセドウ病

・橋本病急性増悪

3. 肥満

4. 高尿酸血症

5. 高脂血症

6. 糖尿病

1型糖尿病、2型糖尿病

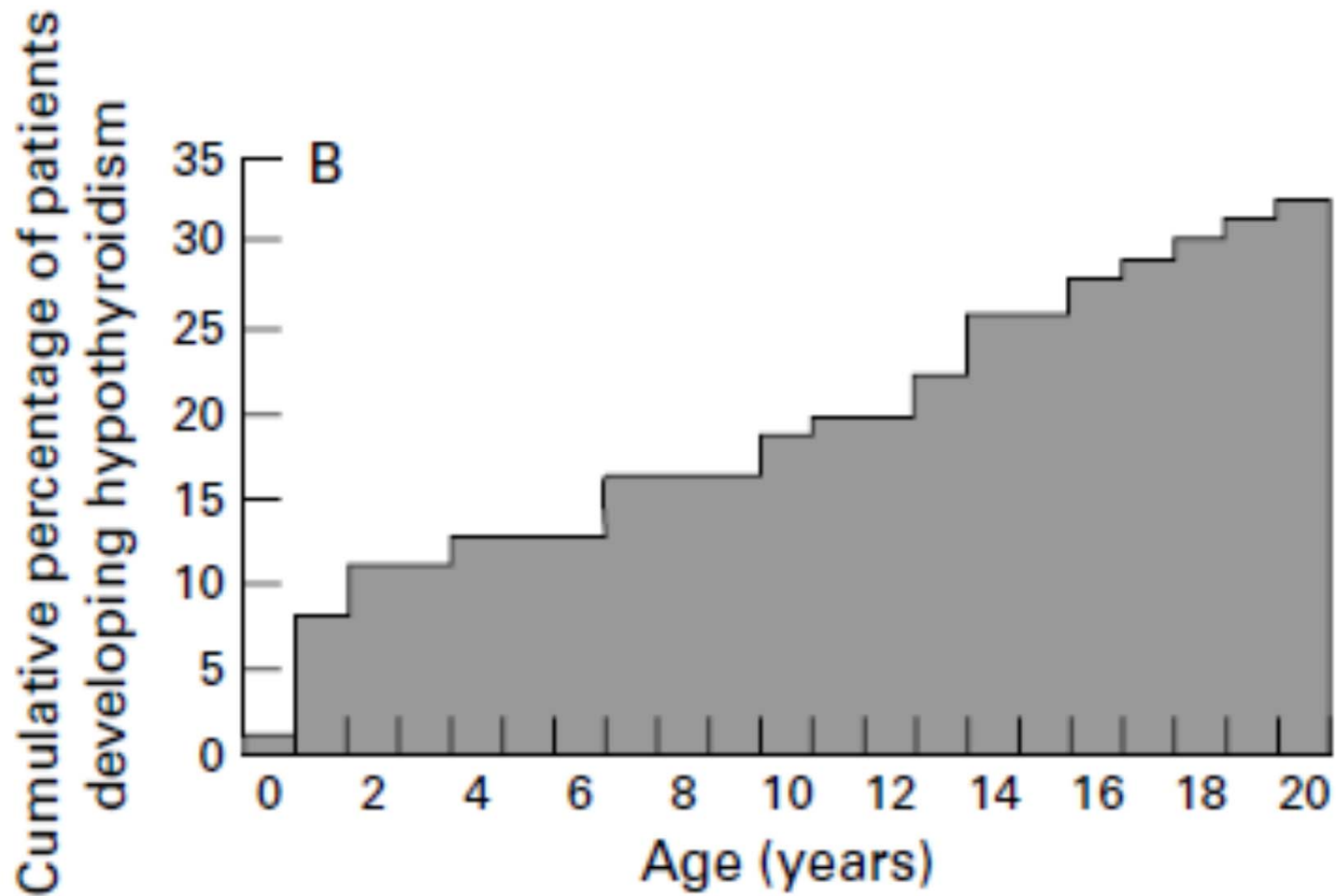
7. 性腺機能低下症

原発性性腺機能低下症

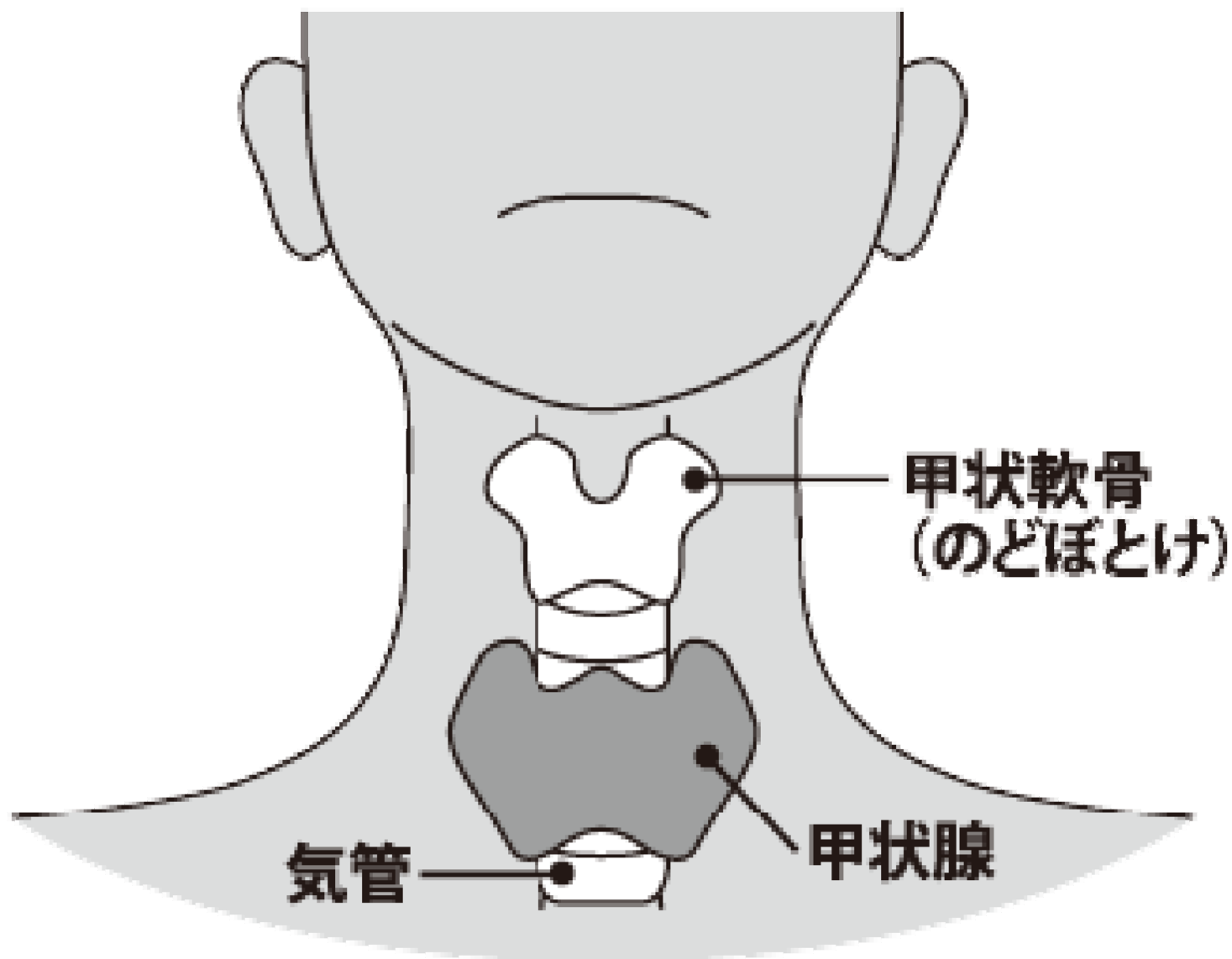
停留精巣、早発閉経

ダウン症と甲状腺疾患

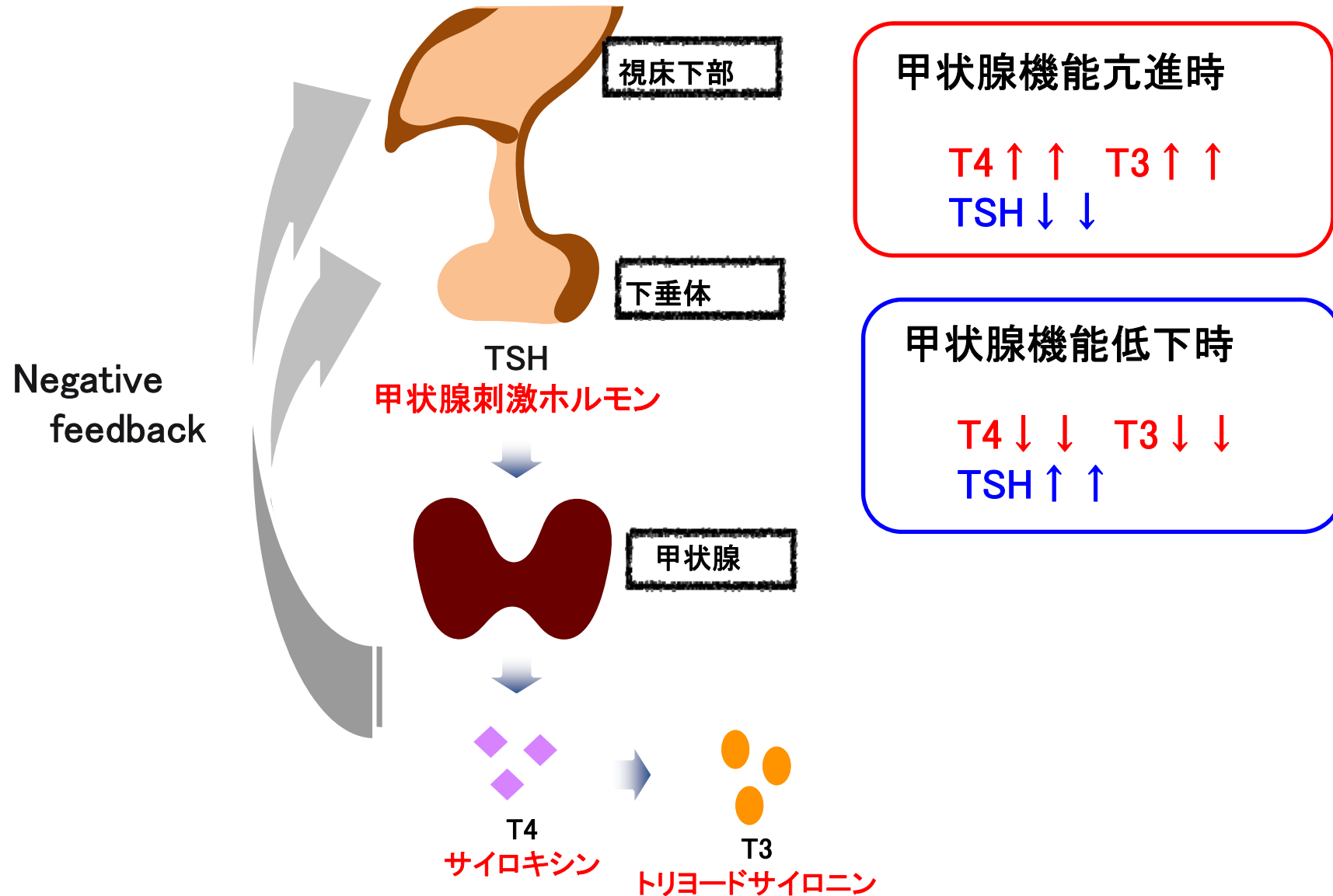
ダウン症者・児の30%は 甲状腺機能低下症を呈する。



甲状腺



甲状腺ホルモンの調節機構





甲状腺ホルモン

～代謝を盛んにする働き～



1. 細胞の新陳代謝を盛んにする

代謝: 脂肪や糖分を燃やしてエネルギーをつくる。

生体の熱産生を高める。

発汗を促す

2. 交感神経を刺激する

脈が速くなったり、手が震えたりする。

3. 成長や発達を促す

胎児や小児が正常に成長、発達するために不可欠

甲状腺機能異常による症状

- 徐脈
- 体重増加
- 活気不良
- 便秘
- 浮腫
- 成長障害(小児)
- 知的障害(小児)

機能低下

- 頻脈
- 体重減少
- 落ち着きのなさ
- 下痢
- 動悸
- 振戦(ふるえ)

機能亢進



甲状腺機能異常の分類

- 甲状腺機能低下症
 - ・ 先天性（生まれつき）
 - ・ 後天性（途中で発症）
 - 橋本病
 - 萎縮性甲状腺炎
- 甲状腺機能亢進症
 - バセドウ病
 - 橋本病 急性増悪

先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症)

生まれつき甲状腺機能が低い状態
(甲状腺無形成、異所性甲状腺、ホルモン産生障害)

3000～5000出生に1人

ダウン症児における合併頻度：約1%

30～50倍の頻度で発症

無治療のクレチン患児の主な症状

- 低身長
- 巨舌
- 便秘症
- 徐脈傾向
- 活動性低下
- 筋緊張低下
- 精神運動発達遅滞
- 高コレステロール血症等

新生児期に特徴的な症状

- 黄疸遷延
- 哺乳不良
- 腹部膨満

(WALES JKH, ROGOL AD, WIT JM
Color Atlas of PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY AND
GROWTH, MOSBY-WOLFE, 1996より)

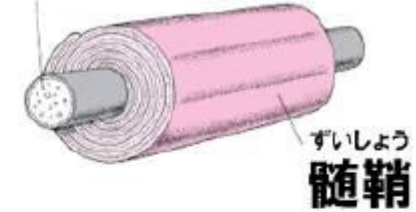
Agent K®



脳の発達と甲状腺ホルモン : 髄鞘化との関係

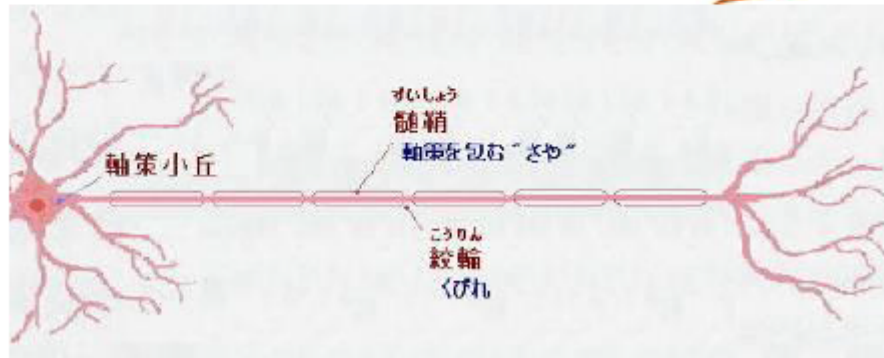
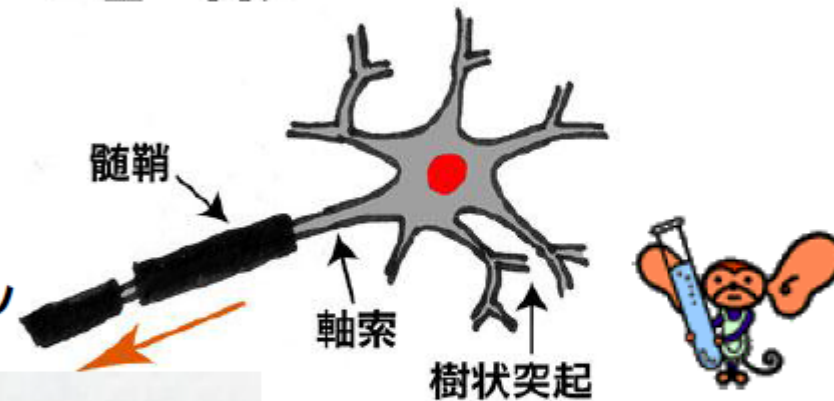
脳内の
配線工事

神経線維



適切な時期に
甲状腺ホルモンが
働かないと
髄鞘化が進みません

ニューロン



新生児～乳幼児期の 甲状腺機能低下症

治療が遅れると非可逆的な
知的障害の原因となる。



早期診断・治療が重要！！！！

新生児マススクリーニングとは

知らずに放置すると、数日後または数週間後に障害が発生するような先天代謝異常症を、新生児期の発症していないうちに見つけて治療介入して、障害を予防する事業

1977(昭和52年)より全国実施

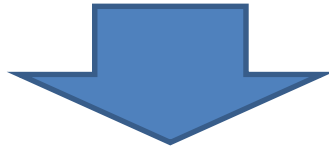
新生児マススクリーニングの歴史

- 1934 フェニルケトン尿症の同定 (Forling)
 - 1953 PKU治療ミルクの開発 (Bickel)
 - 1963 ガスリーテスト開発 (Guthrie)
 - 1964 小児代謝研究会 (現先天代謝異常学会)
 - 1973 代謝異常スクリーニング学会 (現マススクリーニング学会)
-

- 1977 新生児マススクリーニング事業開始 (5疾患)
 - 1979 対象疾患にクレチン病追加 (6疾患)
 - 1985 神経芽細胞腫NBスクリーニング (VMA~HPLC)
 - 1989 対象疾患に先天性副腎過形成症追加 (7疾患)
 - 1992 対象疾患からヒスチジン血症削除 (6疾患)
 - 1990~ タンデムマス法開発 (米国)
 - 1997 福井大学でタンデムマス法試験研究
-

- 2000頃~ タンデムマスの導入・世界的普及
- 2004 NBスクリーニング休止 (日本)
- 2004 厚労省タンデムマスマスクリーニング研究班発足
- 2011 厚労省母子保健課長通達 (タンデムマス法の導入)

新生児スクリーニングの導入、普及により、
先天性甲状腺機能低下症は早期の診断、治療
が可能となった。



現代において、典型的なクレチン症は、新生児ス
クリーニングが導入された国ではみられない。

症例提示

新生児スクリーニングで見逃されていた
ダウン症甲状腺機能低下症児

在胎38週、出生時体重2920 g にて出生(女児)

産婦人科にて21トリソミーが疑われ、

生後10日目に大学病院受診

心臓合併症なし、消化管合併症なし

Free T4 0.95ng/ml TSH 81.9 μ IU/ml (正常値<5.0)

※新生児マススクリーニング(生後5日目)では異常なし

生後17日より甲状腺ホルモン製剤を開始

(活気良好、やや腹部膨満)

ダウン症児では、新生児マススクリーニング検査
が正常でも、先天性甲状腺機能低下症
を否定できない。

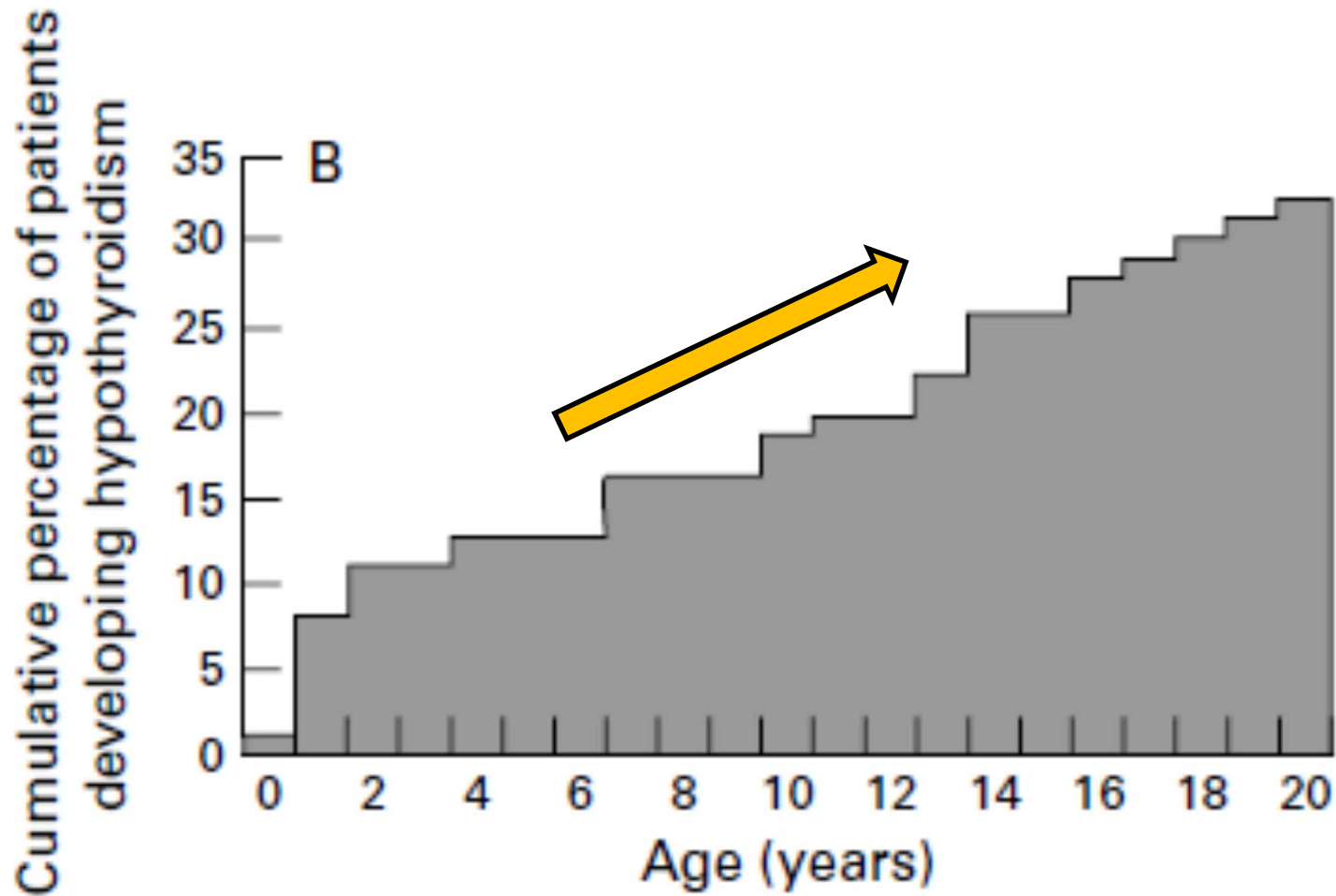


0歳～1歳の間は、
3か月～半年に1度の甲状腺機能のチェック
が望まれる。

甲状腺機能異常の分類

- 甲状腺機能低下症
 - ・ 先天性
 - ・ 後天性
 - 橋本病
 - 萎縮性甲状腺炎
- 甲状腺機能亢進症
 - バセドウ病
 - 橋本病 急性増悪

年齢とともに増加する 後天性甲状腺機能低下症



橋本病

(自己免疫性甲状腺炎、慢性甲状腺炎)

臨床症状： 甲状腺腫大
活気不良
浮腫
便秘
皮膚乾燥
寒気
体重増加

非特異的！！
疑わなければ診断につながらない



ダウン症者・児の橋本病の特徴

1. 圧倒的に女性に多いが、
ダウン症では男女差はない
2. 甲状腺腫大を伴わない場合が多い
3. 若年発症のことがある。
4. 甲状腺機能亢進と低下を交互の繰り返す
症例が多い。

症例提示

【症例】 10歳女児・ダウン症

【主訴】 むくみ、活気・食欲低下

【既往歴】 動脈管開存症

【現病歴】

1か月前より顔貌のむくみ、活気不良、食欲低下を認め、当科を受診した。

この4年間は元気であり、通院歴はなかった。

【現症】

体重 29.8 kg (肥満度+24.7%)

身長 124 cm (-2.5SD)

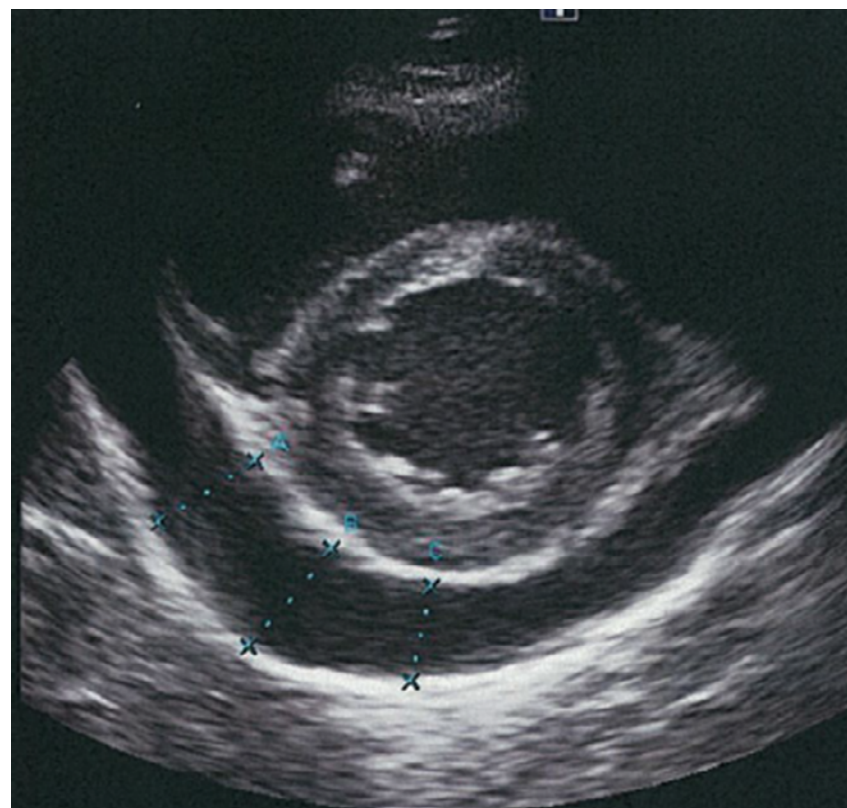
甲状腺機能検査

Free T3 <0.26 pg/ml [2.4-3.9]
Free T4 0.06 ng/dl [0.95-1.57]
TSH 638 μ IU/ml [0.48-5.08]

～診断～

甲状腺機能低下症
(萎縮性甲状腺炎)

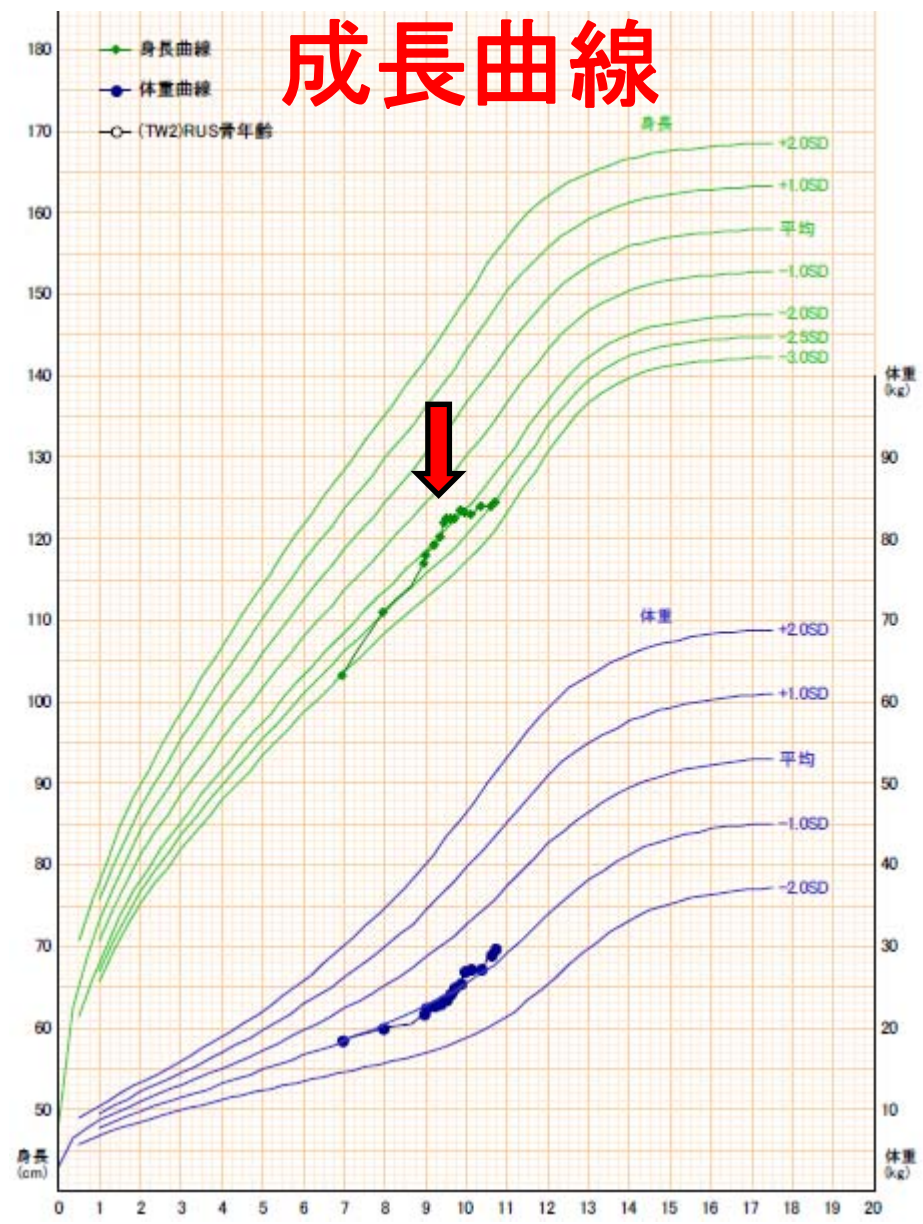
心臓エコー検査



著明な心嚢水の貯留

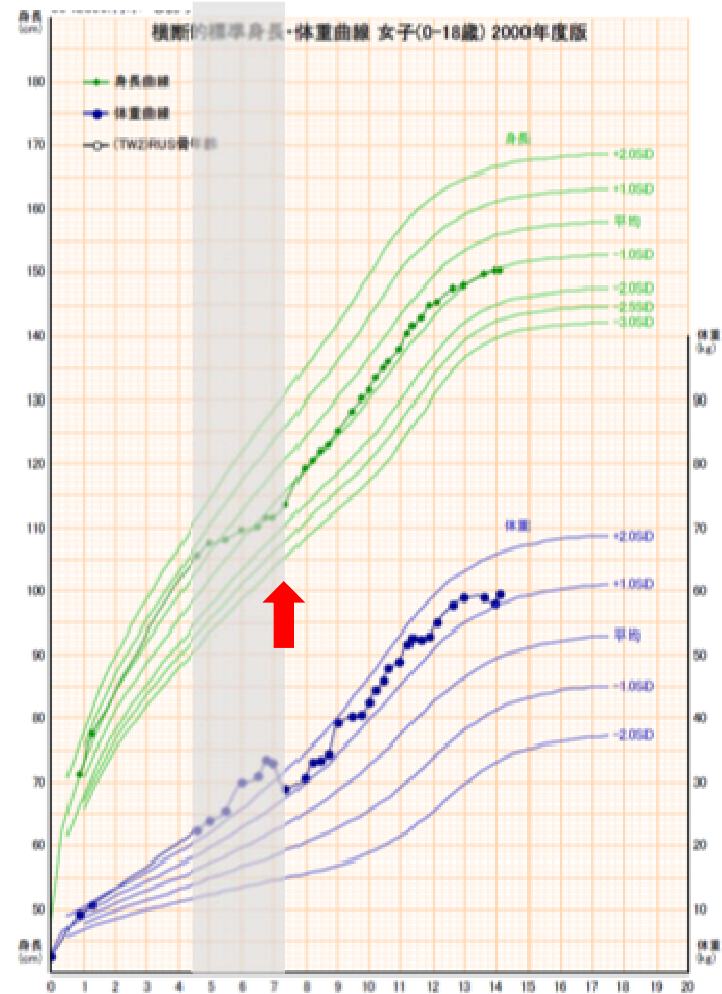
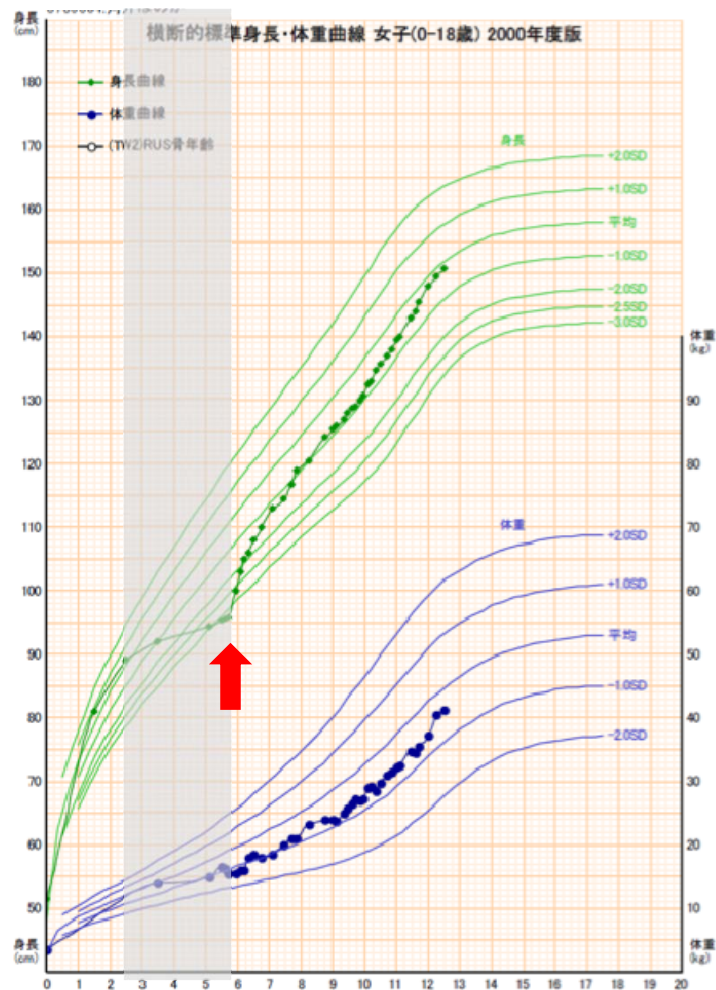
後天性甲状腺機能低下症:二つのタイプ

橋本病	萎縮性甲状腺炎
甲状腺腫大	甲状腺萎縮
緩やかな経過	急激かつ著明な経過
思春期以降に多い	幼児、小児から起こりうる
甲状腺機能は変動する	不可逆的 (生涯にわたる補充が必要)
抗サイログロブリン抗体 抗ペルオキシダーゼ抗体陽性	左に加えて、一部に TSH受容体阻害型抗体陽性



1年前から成長率低下と肥満傾向を認める

～萎縮性甲状腺炎と成長曲線～



当院で経験した他の萎縮性甲状腺炎2例の成長曲線

学校保健安全法施行規則の一部改正 (平成28年4月施行)

1. **座高測定**が必須項目から除外

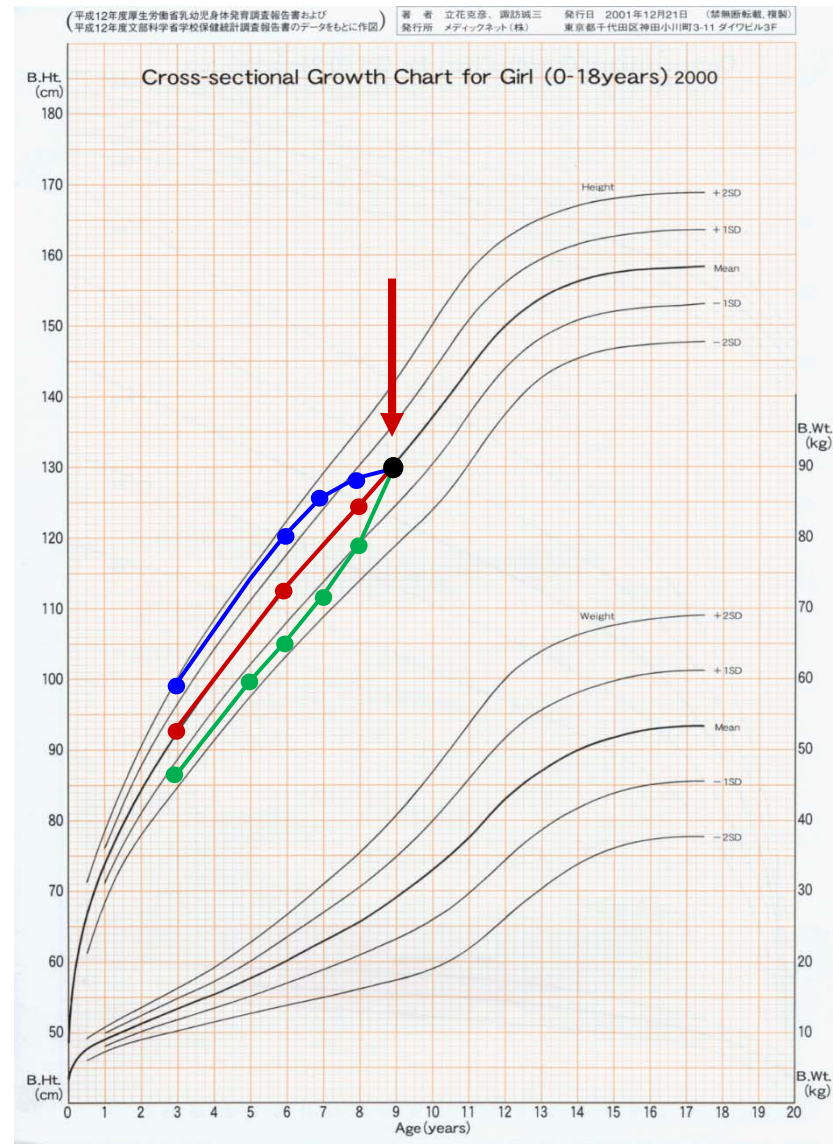
2. **身長曲線・体重曲線**を積極的に活用

なぜ、座高の測定を削除して 成長曲線を積極的に活用するのか



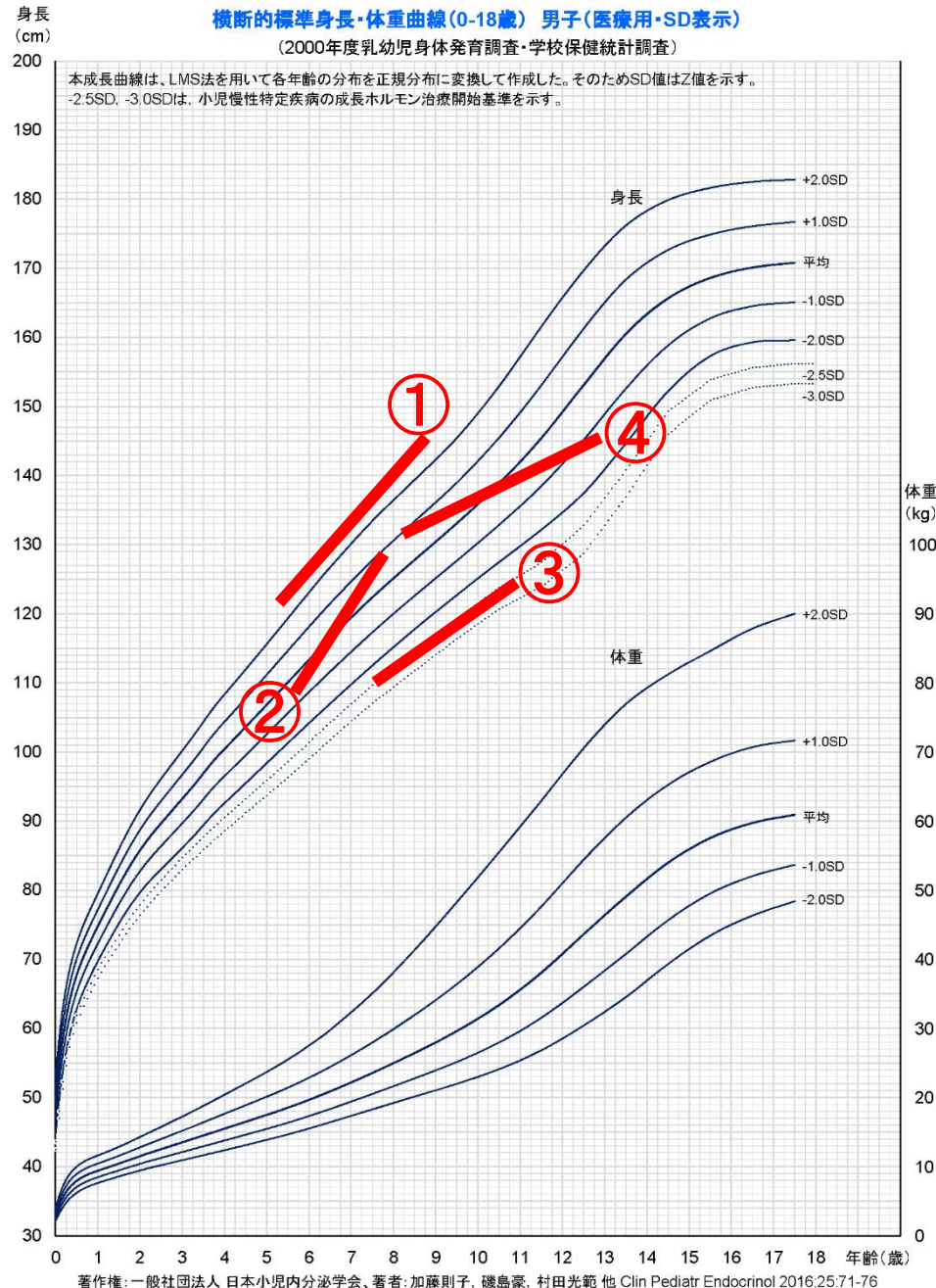
- 座高が学校健康診断に導入されたのは昭和12年
- 座高が高い者は内臓が頑強であるという戦争中の誤った考えから導入された。
- 座高の測定値だけでは、児童生徒の成長評価ができない。

なぜ、成長曲線の導入が必要か



異常ととらえられる 身長曲線パターン

- ① 身長が+2.0 SD以上
- ② 身長の伸びが異常に大きい
- ③⑤ 身長が-2.0 SD以下
特に-2.5 SD以下
- ④ 身長の伸びが異常に小さい

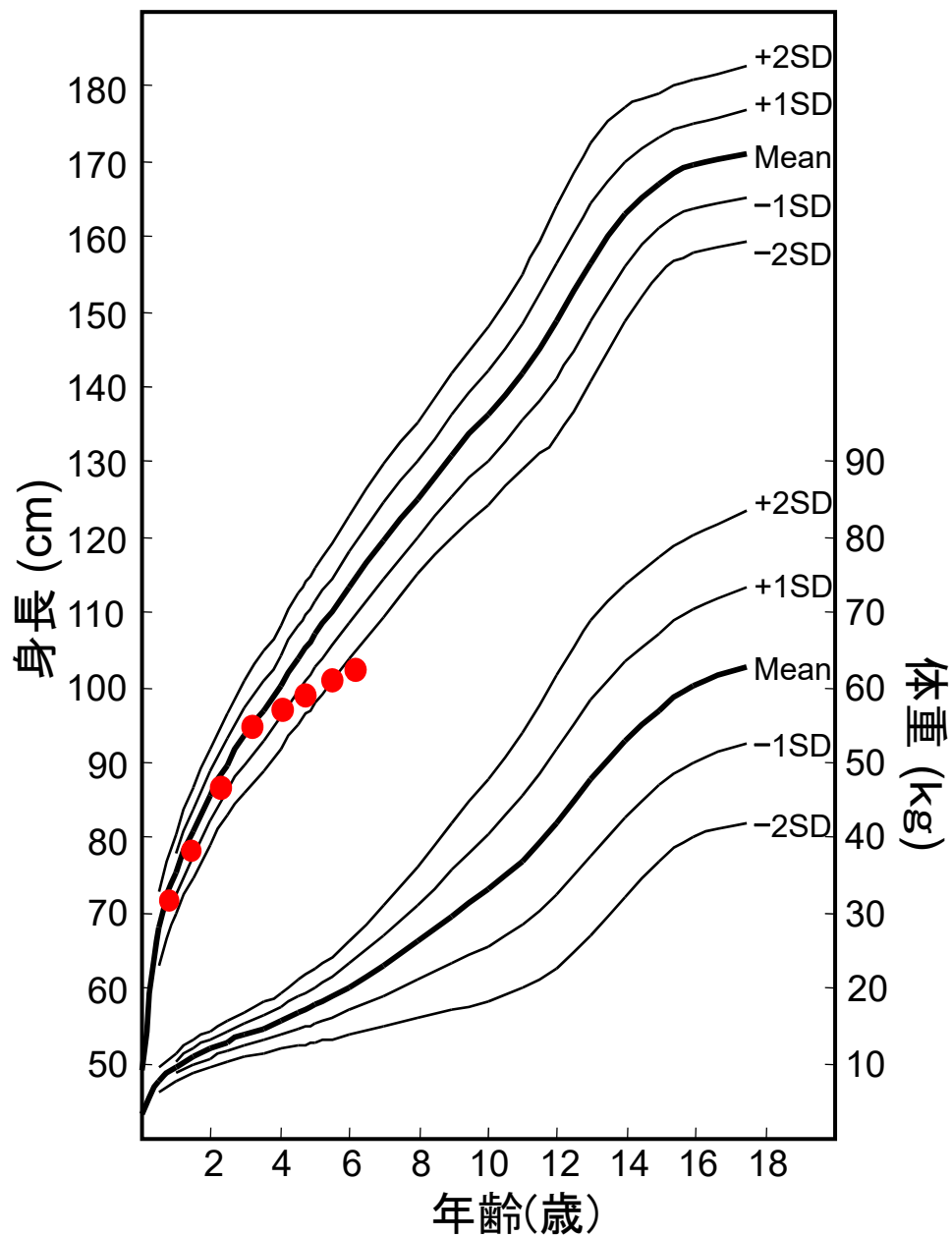


①～⑨群の自動検索条件

統計学的異常も含むので、必ずしも病的異常とはいえないが、

②、④、⑤、⑦、⑨には注意が必要

- ①身長の最新値が97パーセンタイル以上
(統計学的な高身長)
- ②過去の身長Zスコアの最小値に比べて最新値が1Zスコア以上大きい
(身長の伸びが異常に大きい)
- ③身長の最新値が3パーセンタイル以下
(統計学的な低身長)
- ④過去の身長Zスコアの最大値に比べて最新値が1Zスコア以上小さい
(身長の伸びが異常に小さい)
- ⑤身長の最新値が-2.5Zスコア以下
(極端な低身長)
- ⑥肥満度の最新値が20%以上 (肥満)
- ⑦過去の肥満度の最小値に比べて最新値が20%以上大きい (進行性肥満)
- ⑧肥満度の最新値が-20%以下 (やせ)
- ⑨過去の肥満度の最大値に比べて最新値が20%以上小さい (進行性やせ)



鑑別診断

甲状腺機能低下症

脳腫瘍

腎疾患

愛情遮断症候群

など

ダウン症と甲状腺機能低下症(まとめ)

- ダウン症には甲状腺疾患(とくに低下症)が合併しやすい。

甲状腺機能低下に伴う症状

- ・活気不良 ・食欲低下 ・浮腫 体重増加
- ・便秘 ・低体温 寒がり ・徐脈 ・皮膚乾燥
- ・成長障害(小児期) ・精神発達異常(小児期)

ダウン症者・児では、これらの症状がわかりづらい!!

→ 体重増加、むくみ、成長率の低下には注意!!

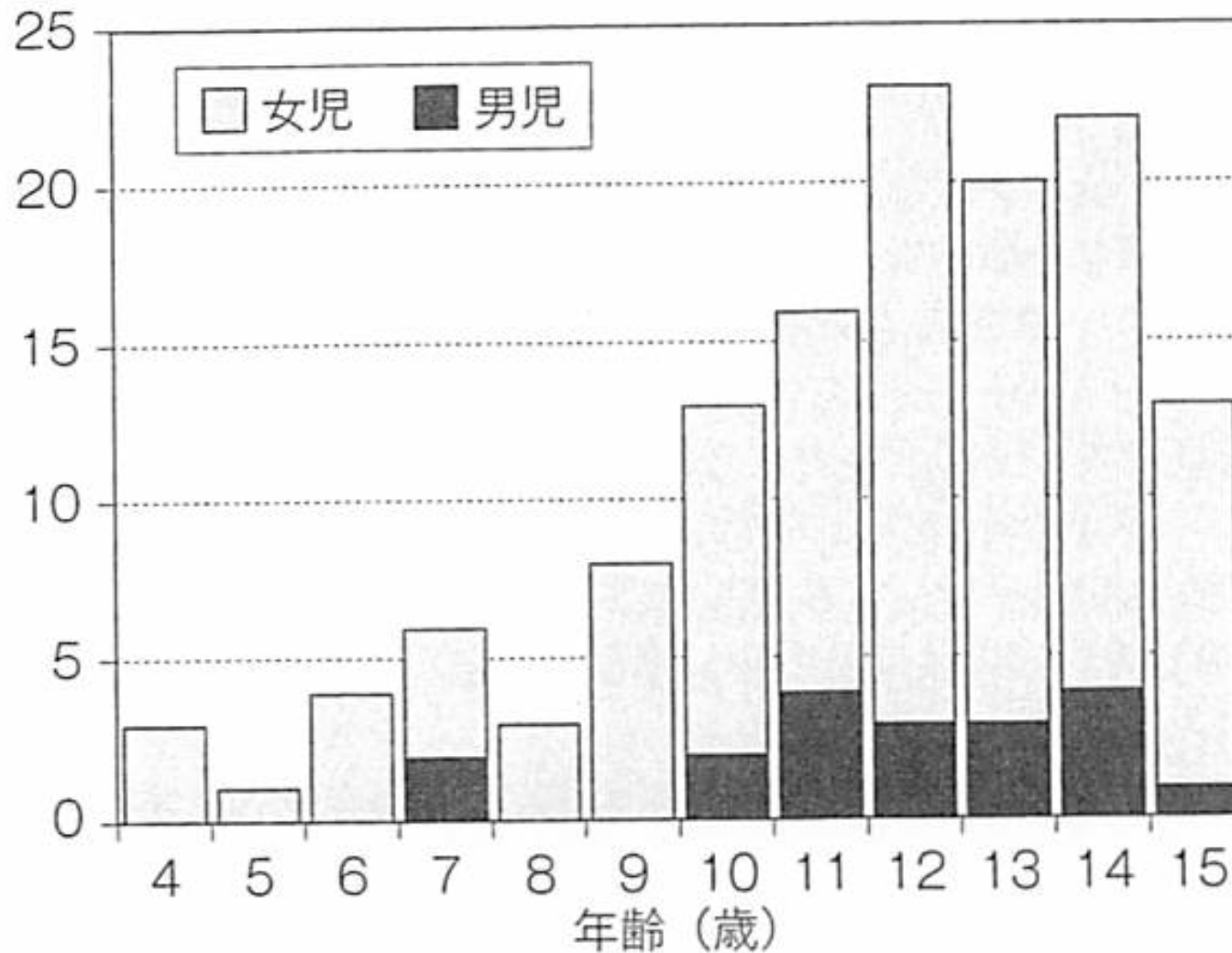
→ 定期的な甲状腺機能検査が重要

甲状腺機能亢進症

バセドウ病

橋本病の一部
(破壊性甲状腺炎)

小児バセドウ病の発症年齢と性別



小児バセドウ病の臨床症状と発現頻度

甲状腺腫	68.4%	頻脈	33.8%
多汗	53.4%	動機	24.8%
易疲労感	50.4%	学業成績低下	15.0%
落ち着きがない	47.4%	暑がり	12.0%
手のふるえ	45.1%	下痢	11.3%
眼球突出	38.3%	微熱	10.5%
体重減少	36.1%		
食欲亢進	35.3%		

甲状腺機能亢進症（バセドウ病）

甲状腺にあるTSH受容体を刺激する自己抗体が原因

常に自己抗体により甲状腺が刺激され、ホルモン産生過剰となる。

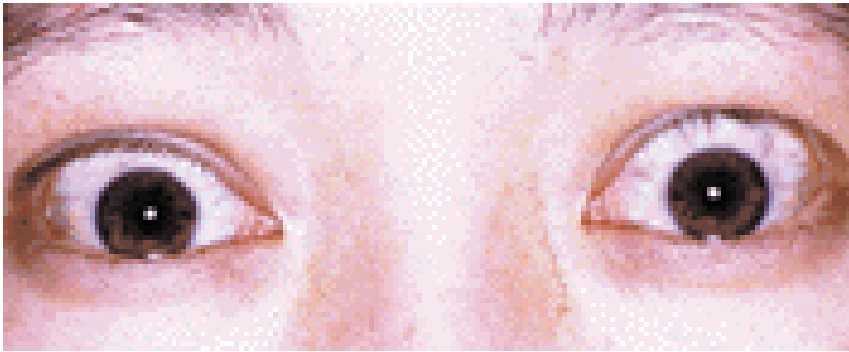
臨床症状： 頻脈、動悸
落ち着きのなさ
手の震え
発汗過多
体重減少
下痢
眼球突出
甲状腺腫大

非特異的！！
疑わなければ診断につながらない

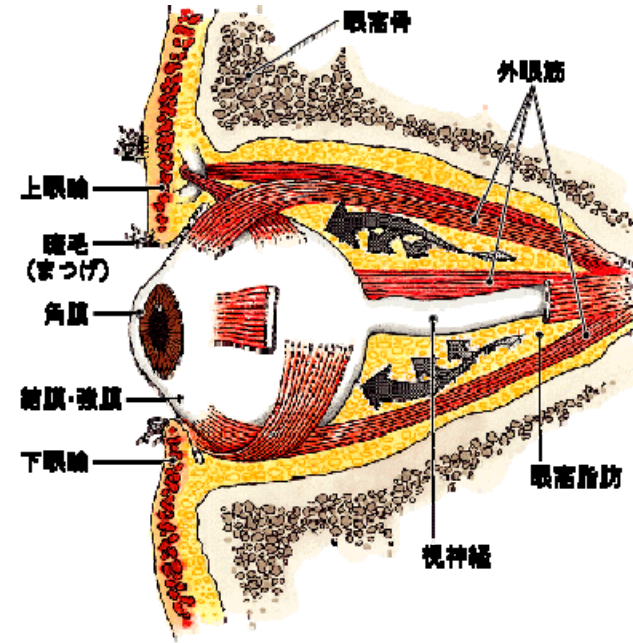
ダウン症では症状にでにくい

ダウン症における合併頻度： 1000例に対して6~7例

バセドウ病の眼球突出



正面を見たとき、本来ならまぶたに隠れるはずの上方の白目が見える。



眼窩組織に炎症が起きてその体積が増えると、眼窩内圧が高まり眼球が前方へ押し出されたり、視神経が障害されて視力低下や視野の異常が起きたりする。

ダウン症者・児のバセドウ病の特徴

1. 症状がわかりにくい。
体重減少のみが主要症状であることも
2. 甲状腺腫大を伴わない場合が多い
3. 男女差がない
4. 橋本病、他の自己免疫疾患の合併も多い。

ダウン症者・児で注意が必要な内分泌代謝異常

1. 低身長

2. 甲状腺疾患

甲状腺機能低下症

■ 先天性

■ 後天性

・橋本病

・萎縮性甲状腺炎

甲状腺機能亢進症

・バセドウ病

・橋本病急性増悪

3. 肥満

4. 高尿酸血症

5. 高脂血症

6. 糖尿病

1型糖尿病、2型糖尿病

7. 性腺機能低下症

原発性性腺機能低下症

停留精巣、早発閉経

1型糖尿症

自己免疫機序によるインスリン分泌細胞の障害

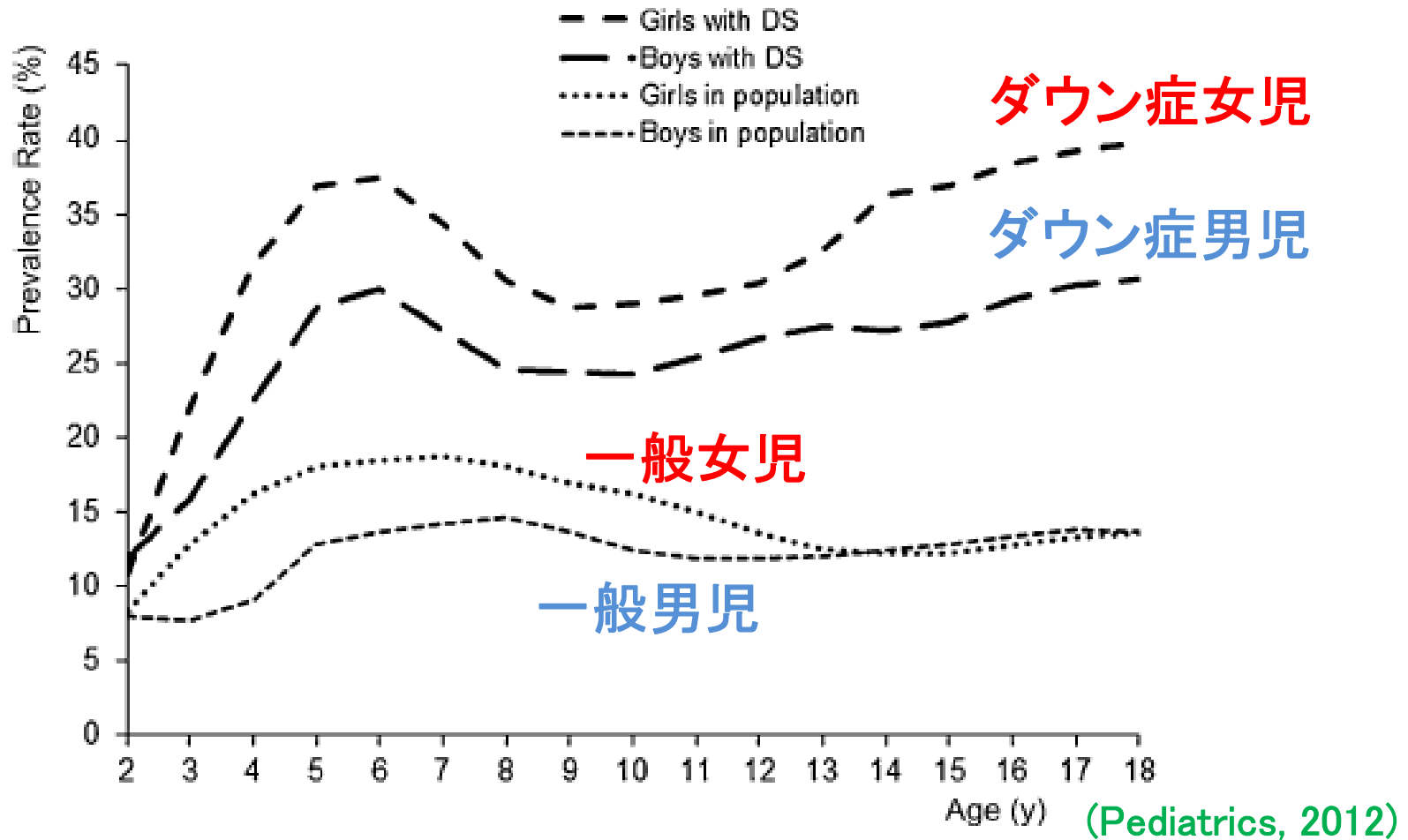
ダウン症では・・・

- 一般人口に比して**4～5倍の発症率**
- **若年**での発症傾向（平均6歳）
- その他の自己免疫疾患、とくに甲状腺疾患と合併することも多い。

初期症状：**多飲、多尿**

- **夜尿**が出現。**飲水量が増えた**。は注意すべき症状
- 口渇が訴えられない児では、脱水になりやすく重症化しやすい。

ダウン症児と肥満



肥満合併症：高脂血症、脂肪肝、高尿酸血症、2型糖尿病
睡眠時無呼吸

ダウン症者・児に対するトータルケアの重要性

“かかりつけ医”への定期的な健診により、
合併症の早期発見や管理を含めたトータルケア
を受けることは、ダウン症者・児にとって重要