

成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニング法 (WHAMES 法) の考案

—その学校検診における応用と有用性に関する検討—

奈良県立医科大学第3内科学教室

岡 本 新 悟

A NEW METHOD (WHAMES) FOR THE FIRST SCREENING OF GROWTH-AFFECTING DISORDERS OF ENDOCRINE ORIGIN IN SCHOOL CHILDREN

SHINGO OKAMOTO

Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received January 31, 1989

Summary: It is necessary to make early diagnosis and proper treatment for every disease, and especially for endocrine diseases. Growth-affecting disorders will ensue, if such diseases are left untreated when young. I have seen many patients with serious disorders of endocrine origin who had been left untreated during their childhood. I examined why these patients were left untreated for long time. From these experiences, I devised a new screening method (WHAMES method) by which school nurses might find such patients among many school children. After the first screening performed by school nurses, potential patients were sent to me for diagnosis. WHAMES method is the first screening method for endocrine disease using symptom markers consisting of weight, height, appearance, mentality, emotion and sexual development. "WHAMES" is an acronym formed of the capital letters of the symptom markers. I performed mass-screening for endocrine diseases in cooperation with school nurses in Nara Prefecture from April, 1985 to April, 1987. School children (110,589) in 189 schools were examined. One hundred two children visited our university hospital. I examined them and found 10 cases of pituitary dwarfism, one case of diabetes insipidus due to pituitary tumor, 2 cases of Turner's syndrome, 2 cases of hyperthyroidism, one case of congenital adrenocortical hyperplasia due to 11 β -OHase deficiency (mild form), one case of Kallmann's syndrome, and others. It is concluded that screening for endocrine diseases is necessary for school children and that this new method will be useful for such screening as a routine periodic health check in school.

Index Terms

mass screening, endocrine disease, growth disorder

概 要

学校検診において成長障害を伴う内分泌疾患の早期発見を目的としたスクリーニング法を考案した。本法は小・中学校の養護教諭をスクリーナーとしたスクリーニング法で、Weight, Height, Appearance, Mentality, Emotion and Sexual development の異常を2段階評価でスクリーニングする。その有用性を検討すべく奈良県下の小・中学校児童・生徒を対象に2年間(1985年4月～1987年4月)を試験期間としてスクリーニングを行った。対象となった児童・生徒110,589名から102名が抽出され、その中から10名の下垂体性小人症をはじめ内分泌疾患を有する患児が発見され、本法の有用性と学校検診における内分泌疾患のスクリーニングの必要性が裏づけられた。

緒 言

あらゆる疾患にとって、予防と早期診断・早期治療は医療の基本であることは言うまでもない。とくに成長障害を伴う内分泌疾患は治療が遅れると一生涯精神的・身体的な障害を残すことがあるため、先ず早期診断が不可欠である。近年医学の各分野における診断技術ならびに治療法が著しく進歩し、早期診断・早期治療に大きく貢献している。現在甲状腺機能低下症や先天性副腎皮質過形成の新生児スクリーニング^{1)~6)}が充実されつつあり、多くの新生児がその恵に浴している。しかし一方、幼少時期から学童期さらに思春期前後にかけての内分泌疾患のスクリーニングは決して充実されているとは言えない。なぜならその時期に発見が遅れ、15歳を過ぎて内科医を訪れる頃には治療時期を逸し、十分な治療ができないということが決まって少なくないからである。しかるに思春期前後の内分泌疾患に対しては内科、小児科の領域をこえた各科からのアプローチが必要である。著者は発見が遅れ治療時期を逸したため十分な治療ができなかった数多くの内分泌疾患患者に接してきた。そこでそのような患者の発見が遅れた原因を調査し、その結果に基づいて成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニング法としてWHAMES (Weight, Height, Appearance, Mentality, Emotion and Sexual development) 法を考案した。本法により奈良県下の小・中学校の児童、生徒を対象にスクリーニングを行い、2年間(1985年4月～1987年4月)を試験期間とし、その結果と本法の有用性について検討を加えて報告する。

I 成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニングのための基礎的検討

1. 内分泌疾患が見逃される原因の調査

奈良医大第三内科・内分泌外来通院中の患者で成長障害を伴う例(132例)を対象に医療機関を受診するまでの経緯につき調査を行い、つぎの結果を得た。

- ① 心配はしていたが何処に相談に行けばよいか分からなかった。(102例)
- ② いずれ他の子供と同じように成長すると楽観的にみていた。(63例)
- ③ 家族の目に異常とはうつらなかった。(39例)
- ④ 本人、家族も生れつきの体質で治らないものと思っていた。(6例)
- ⑤ 以前医師に異常なしと言われ以後放置していた。(4例)

以上の調査から現在成長障害を伴う内分泌疾患のコンサルテーション機関が明確にされていない点と、親が心配して医療機関を訪れる例が意外と少ないことが明らかにされた。その点を考慮した内分泌疾患の早期発見・早期治療のためのスクリーニングシステムの充実と、受入れ医療機関側の理解が必要である。著者は学童期から思春期前後に発見が遅れる例が少なくないことから学校検診の現状につき調査をおこなった。

2. 学校検診における内分泌疾患スクリーニングの現状に関する調査

現在学校検診の使命の一つとして、成長・発育障害を有する児童・生徒を早期に見付け出すという目的で、全員の身体計測を行っている。その目的がどの程度達成されているか、また現実にとどのような問題が存在するかを奈良県下の小・中学校養護教諭に意見を聞き次の点が確認された。

- ① 定期的身体計測が内分泌疾患のスクリーニングとして有効に使われていない。
- ② スクリーニングの指標が明確にされていないため、医療機関に紹介すべき異常かどうかの判断が困難である。

③ 受け入れ医療機関が不明

以上より現在の学校検診は成長障害を伴う内分泌疾患の系統的なスクリーニングシステムとしては不備であると結論される。

そこで著者は小・中学校の児童・生徒の構成年齢が満6歳から思春期前後という、成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニングにとって適切な年代であることと、義務教育下の小・中学校の養護教諭は次の点でスクリーナ

一として適していることに注目した。

- ① 成長期にある小児全員をスクリーニングできる。
- ② スクリーニングのためのデータ (身体計測値, 普段の健康状態, 運動能力, 学業成績) を入手できる。
- ③ 同じ地域の同年齢の小児をグループとして観察できる。
- ④ 成長期の小児を少なくとも 2 ~ 3 年経時的に観察できる。
- ⑤ 健康管理という立場から客観的に観察できる。

以上の理由から著者は学校検診の場で養護教諭をスクリーナーとした一次スクリーニング法と, そのデータに基づいて医師が二次スクリーニングを担当するスクリーニングシステムを考案した。

II 成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニング (WHAMES 法) の考案

成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニングにとっては, 発生頻度の高い疾患の指標となるホルモン測定を繰り返していくマス・スクリーニングが最も確実な方法である。現在新生児を対象に濾紙血の TSH 測定による甲状腺機能低下症や, 17 α -hydroxyprogesterone 測定による先天性副腎皮質過形成のスクリーニングが充実されつ

つあり, 7か月児を対象に尿 VMA 測定による神経芽細胞腫のスクリーニング⁹⁾¹⁰⁾が行政レベルで行われるようになってきた。しかし乳幼児期から幼児期さらに学童期にはそのようなスクリーニングはなく, もっぱら集団検診という身体的特徴をもってスクリーニングすることに重点が置かれている。今後この年代においても新生児のマス・スクリーニングと同様のスクリーニングが行われなければならない。しかしそれまでの間, まず軽い症状が現われた時点で発見できるスクリーニング法が是非必要となる。

特に低身長や, 新生児甲状腺機能低下症, 先天性副腎皮質過形成の実態調査結果¹⁾⁵⁾¹¹⁾が示すように, マス・スクリーニングが行われる以前には下垂体性小人症をはじめ多くの未発見例があるはずである。その頃の未発見例の一部であれ発見されていなければ彼等は現在学童期から思春期を迎えているはずであり, 早期の対策が必要である。著者はそのような疾患だけでなく, 学童期に是非発見しなければならない内分泌疾患を自験例の調査も参考に選択しスクリーニングの対象とした。スクリーニング法作成にあたっては, それらの疾患が呈する症状を指標とした。指標とする症状の選択は, その疾患にとっての重要性と, スクリーニングの指標として使えるかどうか

Table 1. Nine signs as the markers used in screening of endocrine diseases for school children

<p>(1) Short stature</p> <ul style="list-style-type: none"> • pituitary dwarfism • hypothyroidism • Cushing's syndrome • precocious puberty • Turner's syndrome <p>(2) High stature</p> <ul style="list-style-type: none"> • pituitary gigantism • Klinefelter's syndrome <p>(3) Obesity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cushing's syndrome • hypothyroidism • Frölich's syndrome <p>(4) Being emaciated or slim</p> <ul style="list-style-type: none"> • hyperthyroidism • IDDM • anorexia nervosa* <p>(5) Abnormal appearance</p> <ul style="list-style-type: none"> • acromegaly • hypothyroidism • Cushing's syndrome 	<p>(6) Impairment in mental ability</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypothyroidism • hyperthyroidism <p>(7) Emotional abnormality</p> <ul style="list-style-type: none"> • hyperthyroidism • precocious puberty • anorexia nervosa* <p>(8) Early sexual development</p> <ul style="list-style-type: none"> • true precocious puberty • pseudoprecocious puberty <p>(9) Delay or absence of puberty</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypogonadism due to abnormality of pituitary or hypothalamus • gonadal dysgenesis • Turner's syndrome • Klinefelter's syndrome
---	--

* disease which accompanies endocrine disorders

Table 2. Symbols of grades and characteristic used in WHAMES method

W; Weight (screening of obesity and emaciation)

	obesity	emaciation
Grade	W \uparrow : extremely over weighed	W \downarrow : extremely emaciated
	w \uparrow : slightly over weighed	w \downarrow : slightly emaciated
Characteristic	a: weight gain in a short period of time	a: weight loss in a short period of time
	b: abnormal proportion	b: abnormal proportion

W \uparrow , w \uparrow and W \downarrow , w \downarrow and a, b; each symbol indicates grading of such abnormalities and characteristics.

H; Height (screening for short stature or high stature)

	short stature	high stature
Grade	H \downarrow : extremely short	H \uparrow : extremely tall
	h \downarrow : slightly short	h \uparrow : slightly tall
Characteristic	a: impaired growth in body length during a short period	a: over growth in body length during a short period
	b: abnormal proportion	b: abnormal proportion

H \uparrow , h \uparrow and H \downarrow , h \downarrow and a, b; each symbol indicates grading of such abnormalities and characteristics.

A; Appearance (screening for abnormal or unusual appearance)

	abnormal or unusual appearance
Grade	A: extremely abnormal or unusual appearance
	a: slightly abnormal or unusual appearance

A, a; each symbol indicates grading of such abnormality.

M; Mentality (screening for evaluating mental abilities)

	impairment in mental abilities
Grade	M: extremely impaired in mental abilities
	m: slightly impaired in mental abilities

M, m; each symbol indicates grading of such abnormality.

E; Emotion (screening for emotional and behavioral abnormality)

	emotional and behavioral abnormality
Grade	E: extremely abnormal in emotion and behavior
	e: slightly abnormal in emotion and behavior

E, e; each symbol indicates grading of such abnormality.

S; Sexual development (screening for abnormal sexual development)

	precocious puberty	delayed puberty
Grade	S \uparrow : extremely early sexual development	S \downarrow : extremely late sexual development
	s \uparrow : slightly early sexual development	s \downarrow : slight late sexual development
Characteristic	a: isosexual precocity b: heterosexual pubertal development	

S \uparrow , s \uparrow and S \downarrow , s \downarrow ; each symbol indicates abnormality patterns in sexual development. a, b reveals such characteristics.

かによって決定した。指標とした9症状からスクリーニングされると判断した疾患を表1に示す。

そして9症状を6項目 (Weight, Height Appearance, Mentality, Emotion and Sexual development) に整理し、それぞれに表2のような2段階の程度評価 (grade) と特徴評価 (characteristic) を加えた。症状を2段階評価とした根拠は、複雑な基準による混乱を避け、語学の最上級・比較級による程度評価を参考に即座に判断できることを第一の目的としたためである。そして各項目の程度評価と特徴に相応する記号 (symbol) を6項目の頭文字 (W, H, A, M, E, S) と a, b で表記し、その記号をスクリーニング時の記載に用いた。日本語での記載では個人の尊厳を損なう表現になることと、スクリーニングの内容がスクリーナーにしか分からないようにとの配慮からアルファベットによる表記を採用した。

以上のスクリーニング基準により、学校検診の場で一人一人を観察しながら、『異常ではないか』と疑えば6項目についてチェックする一次スクリーニング法として位置づけた。そしてスクリーナーにとって記憶しやすいうように、6項目の頭文字をとって WHAMES 法と名付け、疑いがあればその項目の頭文字からとった記号で程度評価と特徴を名簿に記載する。W, H, A, S の項目については身体検査の時に、一方 M, E については面接と担任の教諭の意見を総合して判断する。スクリーナーが実際の判定を行う際の参考として著者が作成したガイドブック¹²⁾ (成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニング法—WHAMES 法—; 奈良医大第3内科発育異常研究会発行) と症例スライドを用意した。そして地域ブロックごとに養護教諭との研究会を開き、各指標ごとに症例スライドを示しながらスクリーニングのしかたを指導した。以上のスクリーニング法で抽出された児童・生徒は二次スクリーニングにかけるべく、① WHAMES 法の評価、② 身長・体重の成長曲線、③ 学業成績の写し、④ 学校生活の評価 ⑤ 母子手帳の写し、⑥ 全

身の写った写真を郵送してもらい、著者が内分泌検査を受けるべきかどうかの判定を下した。そして要検査と判断した児童・生徒の両親と養護教諭あてに検査の必要性について説明書を送り、受診日程を決め来院させた。

以上成長障害を伴う内分泌疾患の早期診断を目的とした、学校検診から医療機関までを一つのシステムとし、相互に協力し情報交換をおこなうこのシステム全体を著者は WHAMES システムと称した。

Ⅲ WHAMES 法による奈良県下小・中学校生徒のスクリーニングとその結果

1985年4月から1987年4月までを試験期間とし、奈良県下の小・中学校の児童・生徒を対象にスクリーニングを行った。奈良県下の小・中学校 (全校数: 小学校254校, 中学校116校) のうち189校 (小学校140校, 中学校49校) の110,589名が今回のスクリーニングの対象となった。

この2年間のスクリーニング期間に WHAMES 法の一次スクリーニングにより抽出された児童・生徒は118名、そのなかで二次スクリーニングにより内分泌検査が必要と判断し来院させた児童・生徒数は102名 (男子54名, 女子48名) であった。要検査を指示した全例が来院した。来院不要となった16名は1年後に再検したうえで最終判定を下した。102名が抽出されることになった WHAMES 法の指標と人数を Fig. 1 に示した。低身長 (H \downarrow) は男子46名, 女子34名と全体の80%を占めた。低身長でスクリーニングされた児童・生徒の年齢分布は Fig. 2 に示すように、二次性徴発来前の10歳頃から急に増加している。二次性徴発来遅延 (S \downarrow) を指標としたスクリーニングでは男子16名, 女子7名と低身長の次に多かった。S \downarrow の半数に H \downarrow との重複がみられた。一次スクリーニングで抽出された102名のうち診断が確定できた例と今後も追跡が必要な例を Table 3 に示した。下垂体性小人症10例, Rathke's tumor による尿崩症に下垂

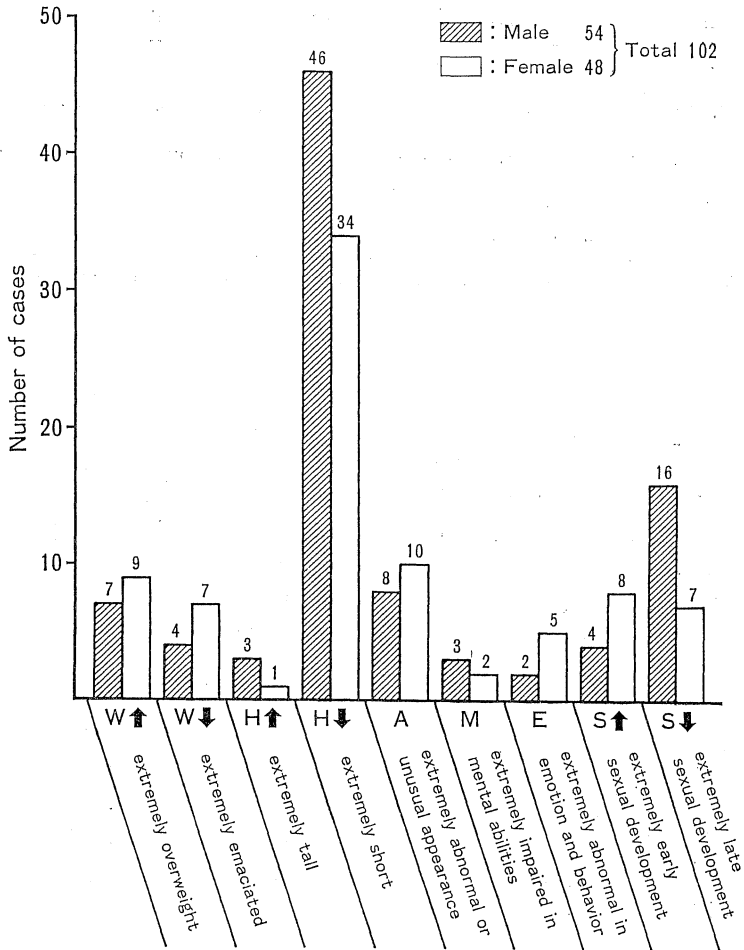


Fig. 1. Cases screened from April, 1985 to April, 1987 by WHAMES method and markers used in this method.

体前葉機能低下症を伴う例が1例、思春期早発症では真性思春期早発症7例、先天性副腎皮質過形成11β-hydroxylase 欠損症によるもの1例、性腺機能低下症ではカルマン症候群1例、ターナー症候群（モザイク型）2例、さらに甲状腺機能亢進症2例、インスリン抵抗性糖尿病1例、低身長で思春期遅発によるかあるいは体質性低身長で定期的な追跡を要する例29例、思春期遅発で追跡を要する例14例が今回のスクリーニングで新たに発見された。さらに内分泌疾患ではないが今回のスクリーニングで発見された疾患として、神経性食思不振症4例、進行性筋ジストロフィー症（FSH type）1例はその専門の医師に紹介した。以前に診断を受けていた胎児性軟骨異栄養症3名は内分泌疾患の合併がないことを確認した。以上よりこの2年間の試験期間に110,589名の小・中学校生徒から102名がスクリーニングで抽出され、その中で治療

を要する例32例、要追跡例46例であった。しかし試験期間後も本スクリーニングの対象をさらに拡大して継続中であることから、この母集団からスクリーニングされる有疾患数はさらに増加するはずである。

IV 確定診断例の検討

(1) 下垂体性小人症 (Table 4)

診断にあたってはグルカゴン-プロプラノロール試験（GPT）を含む2種以上の負荷試験で何れもGHのピーク値が10ng/ml以下をA群とし、GPTが10ng/ml以上15ng/ml以下の例で、他の2種のGH負荷試験のピークが共に10ng/ml以下の例をB群とした。身長が-4SD以下で、GPTが15ng/mlを越えるが他の2種の負荷試験がいずれも10ng/ml以下の例は、睡眠時GH分泌ピークを測定してGHの分泌不全を証明しB群に入

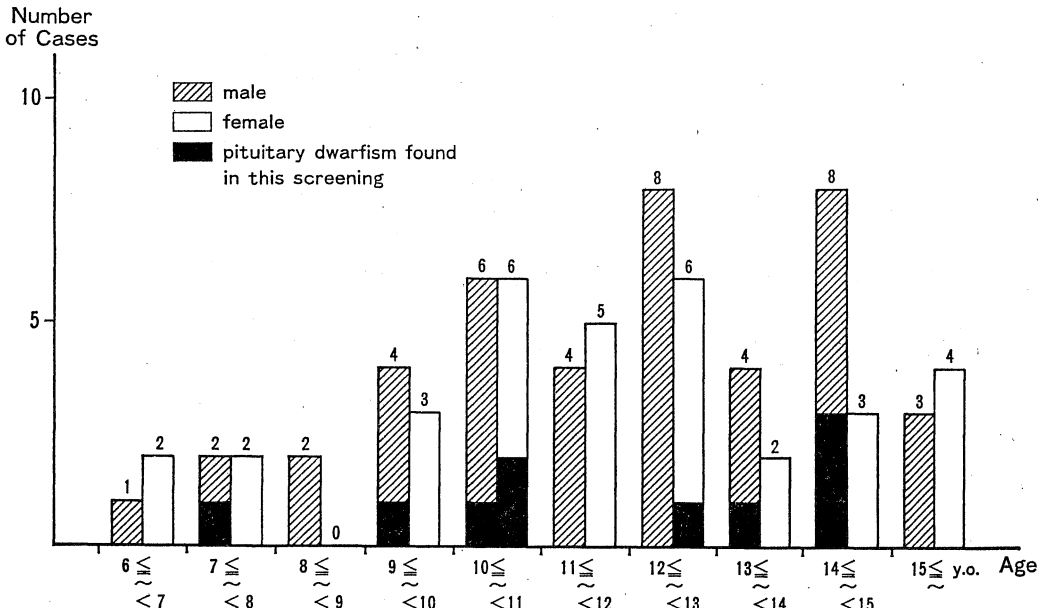


Fig. 2. Short stature children screened by WHAMES method and their age.

Table 3. The cases as assessed by WHAMES method and made final diagnosis

Endocrine diseases	Male	Female	Total
1) Pituitary dwarfism	7	3	10
2) Diabetes insipidus with hypopituitarism due to Rathke's tumor	1		1
3) Precocious puberty	3	5	8
• True precocious puberty	(2)	(5)	(7)
• Congenital adrenocortical hyperplasia (mild form 11β-OHase deficiency)	(1)		(1)
4) Hypogonadism	1	3	4
• Kallman's syndrome	(1)		(1)
• Turner's syndrome (mosaic type)		(2)	(2)
• Gonadal dysgenesis		(1)	(1)
6) Hyperthyroidism	1	1	2
7) Diabetes mellitus (Insulin resistant diabetes)		1	1
8) Cases with short stature probably due to constitutional or delay of puberty	16	13	29
9) Delayed puberty (probably)	11	3	14
Non endocrine diseases found by this screening			
1) Anorexia nervosa		4	4
2) Achondroplasia		3	3
3) Progressive muscular dystrophy (Facil-Scapulo-Humeral type)		1	1

Table 4. 10 Cases of pituitary dwarfism found by WHAMES method

No.	Name	Age (Y. m)	Sex	Height (S.D.)	$\Delta H/\text{year}$ (cm)	Bone age	Birth weight & condition	Somat. C U/ml	GH provocation test (peak GH ng/ml)			$\Delta H/\text{year}$ after HGH therapy (cm)
									(AT)	(GPT)	(ITT)	
1*	M.N.	13.4	M	-2.8	3.8	10.0	2,740 g breech prs.	0.12	0.4	0.48	—	9.2
2*	H.H.	10.9	F	-2.3	4.0	8.0	3,600 g head prs.	0.26	5.8	4.1	—	7.8
3*	T.Y.	7.7	M	-3.0	3.9	6.0	2,700 g head prs.	0.61	5.8	9.8	9.6	2.6/6M
4*	M.T.	9.9	M	-4.1	4.1	5.0	1,930 g breech prs.	0.12	2.3	6.9	9.6	8.0
5†	O.H.	14.8	M	-3.9	3.0	10.0	2,170 g head prs.	0.45	7.0	14.0	—	11.3
6†	T.T.	14.4	M	-4.5	4.0	11.6	3,000 g head prs.	0.55	8.3	11.7	8.8	3.1/3M
7†	Y.M.	12.7	F	-4.0	4.3	8.6	3,360 g head prs.	0.36	8.2	19.1	2.5	3.6/6M
8†	U.R.	14.4	M	-4.0	3.3	11.0	1,630 g head prs.	0.33	5.3	21.5	3.1	6.0/6M
9†	K.Y.	10.2	F	-2.9	2.9	7.0	3,480 g head prs.	0.57	2.9	11.4	—	6.9
10†	K.H.	10.4	M	-2.8	3.8	7.0	3,200 g head prs.	0.33	10.0	16.5	7.0	7.2

*; Group A, †; Group B

AT; Arginine test, GPT; Glucagon-Propranolol test, ITT; Insulin tolerance test

れ、両者を比較検討した。男子7例、女子3例の計10例の下垂体性小人症が新たに発見され、そのうちA群が4例、B群が6例であった。

—4SD以下の低身長児が4例あり、全例今回のスクリーニングで抽出されるまで低身長に関して検査を受けたことは無かった。歴年齢と骨年齢の差はA群では平均3.2歳、B群で3.6歳の遅れが見られ、両者に有意な差はみられなかった。生下時体重が2,500g以下の例が2例、骨盤位分娩が2例あった。ヒト成長ホルモンに対する治療効果についてA群とB群に差は無く、共に有効であった。さらにこれらの下垂体性小人症例と体質性小人症については、NMRにより下垂体の大きさと形について検討した。A群とB群、さらに体質性小人症の間に、下垂体の大きさと形態に有意な差は見られなかった¹³⁾¹⁴⁾。

(2) 尿崩症 (Rathke 嚢腫が疑われる例)

尿崩症で治療中の10歳の児童、本スクリーニング法では身長伸びの低下で抽出されてきた。GH分泌刺激試験では完全型のGH分泌不全を示した。さらに従来のCT検査では下垂体の腫瘍を描出できなかったが、NMRでは下垂体後葉に腫瘍陰影を確認し、開頭術により腫瘍

が嚢腫であることが確認された。嚢包切開を行っているが、嚢包の組織を摘出できず、その発生原基を検索できなかった。Rathke 嚢腫が疑われた。なお術後6か月のGH分泌反応も完全型GH分泌障害を呈し、改善が見られなかったためヒト成長ホルモン治療を開始した。

(3) 真性思春期早発症

真性思春期早発症例のうち、3名の女兒が—3SDの低身長で既に骨端線が閉鎖していた。その他の例は最終身長が±1SD以内と予測されるため無治療で経過観察中である。

(4) 先天性副腎皮質過形成 11 β -hydroxylase 欠損症 (mildform)

9歳男児、生下時に両親が皮膚の色素沈着と陰茎肥大に気付いていたが、その後の発育が順調なため医療機関を訪れることはなかった。今回のスクリーニングでは、年間の身長伸びが急であること、痤瘡と声がわりが発見のきっかけとなった。身長122cm、骨年齢10歳、陰茎・陰毛の成熟度はTanner III度であった。血圧100/40mmHgと高血圧は見られず、電解質異常もみられなかった。ACTH 25.3pg/ml、11-デオキシコルチゾール

Table 5-a. Plasma ACTH, steroids and PRA levels before and after provocation tests (Y.S.9y)

		Basal level	DX-suppl. test (4mg/day; 2days)	ACTH test (ACTH-Z; 3days)	Metyrapone test (1g; over night)	HCG test (3000U; 3days)
Plasma	ACTH	25.3 pg/ml	<20.0	—	96.9	—
	17 α -OH-P	0.4 ng/ml	0.1	3.8	5.1	0.7
	11-Deoxycortisol	1.26 ng/ml	0.07	27.6	103	—
	Cortisol	7.9 μ g/dl	0.6	43.8	11.5	—
	Progesterone	<0.5 ng/ml	<0.5	2.4	—	<0.5
	DOC	0.225 ng/ml	0.059	9.190	44.300	—
	Aldosterone	106.7 pg/ml	46.6	139.7	32.5	—
	PRA	3.62 ng/ml/h	4.06	0.80	—	—
	DHEA-S	431 ng/ml	<200	1220	1140	1280
	Androstenedione	0.2 ng/ml	<0.1	—	2.2	0.7
	Testosterone	5.6 ng/ml	3.3	1.8	2.1	8.3
	E ₁	20.0 pg/ml	<5.0	29.8	—	9.4
	E ₂	<25 pg/ml	<25	<25	<25	<25

Table 5-b. Urinary steroids excretion before and after provocation tests (Y.S.9y)

		Basal level	DX-suppl. test (4mg/day; 2days)	ACTH test (ACTH-Z; 3days)	Metyrapone test (1g; over night)	HCG test (3000U; 3days)
Urine	17-OHCS	6.8 mg/day	1.8	81.2	15.2	6.6
	17-KS	3.6 mg/day	1.1	14.9	4.9	3.0
	17-KGS					
	11-Deoxy	1.31 mg/day	0.29	14.30	11.40	1.59
	11-Oxy	5.45 mg/day	0.45	35.0	5.6	5.6
	Pregnanetriol	0.308 mg/day	0.099	1.810	—	—

(S) 1.26 ng/ml, DOC 0.225 ng/ml, コルチゾール (F) 7.9 μ g/dl, 尿 17-OHCS 6.8 mg/day, 17-KS 3.6 mg/day と基礎値に著しい異常を示さず, testosterone は 5.6 ng/ml と高値を示した。診断の根拠となったデータは Table 5 にしめす。ACTH 試験で S と DOC の著しい上昇がみられ, デキサメサゾンにより ACTH, S, DOC, F は抑制された。LH-RH 試験で LH, FHS は低反応であり, 24時間の LH, FSH の分泌パターンにピークはみられなかった。以上より 11 β -hydroxylase 欠損症 (mild form) と診断し, デキサメサゾンと酢酸シプロテロン治療を開始した。

(5) カルマン症候群

14歳の男児, 二次性徴の欠如で本スクリーニングで発見されるまで医療機関を訪れることはなかった。身長 161cm, 類宦官様体型を呈し, 外性器の成熟度は Tanner I 度両側の睾丸は触知せず, 嗅覚異常を伴う。LH, FSH 及び testosterone は共に低値であり, LH-RH の連続負荷試験で LH, FSH の段階的上昇反応をみた。本例は左側尿管形成不全を伴っており, 摘出術を施行し

た。HCG, HMG 療法を行い1年後に両鼠経部の睾丸は二次性徴の発来とともに自然に陰嚢内に降下した。

(6) ターナー症候群

14歳の女児で性発育不全に低身長を伴う 45X0/46XX のモザイクターナー症候群と, 14歳で性発育不全に低身長を伴わない 45X0/47XXX のモザイクターナー症候群であった。いずれも二次性徴発現の遅延で発見された例で, 低身長を伴う例は女性ホルモンの補充療法にヒト成長ホルモン治療を併用した。

(7) 甲状腺機能亢進症

12歳の男児と13歳の女児でいずれも急激な体重減少と学業成績の低下でスクリーニングされてきた。特に男児例は1~2年前から学力が著しく低下し, 筋症状による筋力の低下から運動能力も低下し学業成績はクラスで最下位となった。治療により体重, 筋力は急速に改善したが, 学力が以前のレベルにもどるのに2年を要した。

(8) 糖尿病

14歳女児, 肥満でスクリーニングされてきた。尿糖陽性で, 糖負荷試験をおこなったところ, 糖尿病型を示

し、インスリン分泌反応はむしろ過剰反応を呈した。若年の NIDDM でインスリン抵抗性糖尿病と診断した。

以上は診断確定例であるが、その他思春期遅発かあるいは体質性低身長と考えられる例は年一回の追跡中である。

V 考 案

内分泌疾患が生下時から思春期前後のいずれかの時期に発症し放置された場合、成長障害を伴い一生涯身体的あるいは精神的な障害を残すことが少なくない。現在成長障害を伴う内分泌疾患は新生児期にまず婦人科医や新生児を扱う小児科医によってスクリーニングがなされており、クレチン症や先天性副腎皮質過形成などの早期発見・早期治療²⁾³⁾⁶⁾⁸⁾が充実されつつある。その後は3歳まで地域単位で乳幼児検診が実施されており、そこで異常が指摘されればその専門の小児科医に紹介され治療を受けることになっている。しかし現在、3歳以降から学童期までの内分泌疾患による成長障害のスクリーニングは行政レベルでは行われておらず、その時期に発症した例や新生児期に見落とされた例の中に発見が遅れる例が少なくない。その後学童期になると学校検診があり、校医や養護教諭に異常が指摘されれば医療機関に紹介されることになっている。しかし調査の結果が示すように、学校検診では成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニングシステムは確立されておらず、定期的に行われている身体計測も各学校の学年単位の平均値を算出するのみに留まっている。その原因として、低身長や肥満、性発育異常などが診断のきっかけとなる内分泌疾患の場合には、正常と異常の区別が困難であり、スクリーニングの指標や基準が完備されていないことが挙げられる。この時期に発見が遅れ、15歳を過ぎて内科を受診する頃には治療可能な時期を逸していることがあり、早期発見のためのスクリーニング法の開発と地域におけるそのシステム化が望まれる。さらに思春期の内分泌疾患は小児科と内科にまたがるが多く、科を超えたアプローチが是非必要である。著者はまず内分泌疾患が長らく見逃される原因の調査を行ったうえで学校検診の現状の調査も併せて、成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニング法を考案し、スクリーニングの指標となる症状の頭文字をとって WHAMES 法と命名した。スクリーニング法の考案にあたっては、① 簡単であること、② 可能性のあるものを逃さない、③ 正常の混入をできるだけ少なくする、の3点を念頭に作成した。本法の実際の使用にあたっては、各ブロックごとに養護教諭との研究会を開き、症例スライドを使いながらスクリーニングの方法を会得

してもらった。そして2年間(1985年4月から1987年4月)を試験期間として本法の有用性を検討した。その間にスクリーニングされてきた102名のうち有疾患例32例、要追跡例は46例と計78例に問題があった。スクリーニングの対象となった母集団110,589の大きさからみて、本法が成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニングとして有用であると共に、養護教諭がスクリーナーとして適している事を示すものでもある。さらに今回のスクリーニングで下垂体性小人症が10例、下垂体腫瘍による尿崩症1例、ターナー症候群2例、パセドウ病2例と、比較的稀な先天性副腎過形成の11 β -hydroxylase 欠損症とカルマン症候群が新に発見されてきたことは著者にとって驚きであり、学童期を対象とした内分泌疾患のスクリーニングの必要性を痛感した。現在学童期の内分泌疾患で低身長を対象としたスクリーニングで下垂体性小人症や集団検尿で糖尿病などを積極的に見付け出し早期治療に結びつけようとする試みがなされている¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし成長期の内分泌疾患全般をスクリーニングの対象とする試みはなされておらず、著者の考案した WHAMES 法が初めてである。本法は特に臨床症状をスクリーニングの指標とするため、スクリーナーの主観と理解度による差が出てくることは避けられない。この点を補うためには身体計測値との組み合わせによるスクリーニング法の工夫が必要である。またスクリーニングの精度については対象となった母集団の全員を検討し直し比較する必要はあるが、本法が充分理解されスクリーナーの能力がほぼ均質化した時点で調査する予定である。著者はこの2年間の結果から、臨床症状を指標としたスクリーニング法が一次スクリーニング法として学校検診に組み入れられ、未発見の患者の一人でも発見され治療が受けられることを願うものである。最後に現代医療が出生前から生涯を通しての健康管理に取り組もうとしているなかで、本法はその中の小さな試みではあるが成長障害を伴う内分泌疾患の早期発見・早期治療に資するものであると考え報告した。

結 語

著者は小・中学校の児童生徒を対象とした内分泌疾患のスクリーニング法(WHAMES法)を考案し、奈良県下の小中学校の児童生徒を対象にスクリーニングをおこなった。2年間の試験期間に10名の下垂体性小人症をはじめターナー症候群、カルマン症候群、パセドウ病、先天性副腎皮質過形成が新たに発見され治療を開始した。以上は学童期を対象とした内分泌疾患のスクリーニングが必要であることを示すものであるとともに、本法の有

用性をも示すものである。

稿を終わるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った辻井 正教授に深甚の謝意を捧げるものである。

本論文の要旨は第8回国際内分泌学会(京都)に報告した。

文 献

- 1) 中島博徳, 牧野定夫: 本邦におけるクレチン症の実態調査成績(マススクリーニング以前). 小児科 **21**: 65-71, 1980.
- 2) 厚生省・小児慢性疾患・慢性甲状腺機能障害の疫学と予後に関する研究班(中島博徳, 入江 実・他): マスクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の治療・追跡に関する全国調査成績(昭和56年9月). 日児誌. **86**: 1485-1491, 1982.
- 3) Alm, J., Hagenfeldt, L. and Lundberg, K.: Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. Br. Med. J. **289**: 1171-1175, 1984.
- 4) 宮井 潔: 新生児マススクリーニング検査の現状と将来. 臨床病理 **34**: 658-665, 1986.
- 5) 諏訪城三, 五十嵐良雄, 加藤精彦, 楠 智一, 田苗綾子, 新美仁男, 矢田純一: 先天性副腎皮質過形成症の実態調査報告 第一編 頻度に関する検討. 日児誌. **85**: 204-210, 1981.
- 6) 下澤和彦, 斎藤喜親, 桜田則之, 矢田純一, 五十嵐良雄, 竹広 晃, 疋田良典, 川浪和子, 入江 実, 伊藤裕美子, 岡田和親, 神戸川明: 先天性副腎皮質過形成(21-hydroxylase 欠損症)の新生児マス・スクリーニング—静岡県西部地区における1年間の成績. 第16回日本小児内分泌学研究. 1982.
- 7) Wallace, A.M., Beastall, G.H., Cook, B., Currie, A.J., Ross, A.M., Kennedy, R. and Girdwood, R.W.A.: Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: a programme based on a novel direct radioimmunoassay for 17-hydroxyprogesterone in blood spots. J. Endocr. **108**: 299-308, 1986.
- 8) Pang, S., Wallace, M.A., Hofman, L., Thuline, H.C., Dorche, C., Lyon, I.C.T., Dobbins, R.H., Kling, S., Fujita, K. and Suwa, S.: Worldwide experience on newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatr. **81**: 866-874, 1988.
- 9) 澤田 淳, 平山宗宏(斑長): 乳児期神経芽細胞腫のマススクリーニング—グループ研究中間報告. 日本医事新報 **3105**: 28-30, 1983.
- 10) 澤田 淳: 副腎疾患とマススクリーニング. 小児医学 **19**: 476-494, 1986.
- 11) 谷 長行: 新潟県における小人症の実態調査. 日内分泌誌. **61**: 1295-1309, 1985.
- 12) 岡本新悟: 成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニング法—WHAMES 法. 奈良医大第3内科発育異常研究会, 1988.
- 13) 北村康治, 岩崎 聖, 内田日出夫, 細川彰子, 岡本新悟, 富永謙一郎, 辻井 正: MRI による下垂体性小人症の下垂体の検討—I. 正常群との対比. 日磁気共鳴医学会誌. **8**: 66, 1988.
- 14) 細川彰子, 岡本新悟, 富永謙一郎, 辻井 正, 北村康治, 岩崎 聖, 内田日出夫: MRI による下垂体聖性小人症の下垂体の検討—II. 成長ホルモン分泌障害と形態についての検討. 日磁気共鳴医学会誌. **8**: 67, 1988.
- 15) 真野敏明, 小島知彦, 北川照男: 学童集団検尿より発見された小児糖尿病の経過と病態について. 糖尿病 **19**: 42-52, 1976.
- 16) 真野敏明, 大和田操, 小島知彦, 北川照夫, 山内邦昭, 村上勝美: 学童集団検尿で発見された尿糖陽性者について. 糖尿病 **19**: 9-21, 1976.
- 17) 藤田英廣: 尿糖スクリーニングで発見された小児 slowly progressing IDDM の臨床的研究. 日児誌. **88**: 599-609, 1984.