

症例報告

成長ホルモン補充療法開始後に甲状腺機能低下が進行した中隔視神経形成異常症の3歳女児例

田上裕司^{1, 2}, 森西洋一², 永井悠太², 桑原 殿^{1, 2}, 奥田麻里², 鈴木秀一¹, 今井耕輔¹

防医大誌 (2024) 49 (3) : 74–79

要旨：中隔視神経形成異常症 (Septo-optic dysplasia:SOD) は、視神経低形成による眼科的異常や下垂体機能低下による低身長を契機に診断されることが多いが、下垂体機能の障害の程度は様ではない。症例は、右外斜視の既往歴があり、3歳児健診で低身長を指摘された3歳女児。成長ホルモン (GH) 分泌不全症を伴うSODと診断し、GH補充療法を開始したが、徐々に甲状腺刺激ホルモン (TSH) が上昇した。下垂体前葉機能の再評価を行い視床下部性の甲状腺機能低下症及び副腎皮質機能低下症として甲状腺ホルモン及びコルチゾールの補充を開始した。GH製剤による中枢性甲状腺機能低下症の顕在化に加えて、生物学的活性の乏しいTSH産生により、TSH上昇を伴う中枢性甲状腺機能低下症を呈したと考えられた。

索引用語： 低身長 / 中隔視神経形成異常症 / 成長ホルモン分泌不全症 / 中枢性甲状腺機能低下症 / 成長ホルモン補充療法

緒 言

中隔視神経形成異常症 (Septo-optic dysplasia: SOD) は、透明中隔欠損、視神経低形成、下垂体機能低下症の内、2つ以上を伴う先天性異常である¹⁾。脳と眼と下垂体の3症状を来す典型例は30%のみで、視覚障害、てんかん発作や脳性麻痺などを併発する例があるなど臨床像は多彩である。SODの原因としては、*HESX1*、*SOX2*などの遺伝子変異が一部指摘されているが、多くは孤発例である。他にも若年出産や母体の薬物、アルコール曝露による環境因子が推測されている。筆者らは、外斜視があり低身長を主訴に紹介され成長ホルモン (GH) 分泌不全を伴うSODと診断し、GH補充療法後まもなく汎下垂体機能低下症を認めた症例について、文献的考察を加えて報告する。なお、論文掲載について代諾者から文書で同意を得た。

症 例

症例：3歳、女児。

主訴：低身長。

出生歴：在胎40週4日、正常分娩、仮死なし、出生体重3,042 g (−0.43SD)、身長49.5 cm (−0.13SD)

既往歴：間欠性右外斜視。

発達歴：1歳6か月健診で言語発達遅延を指摘された。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：近医を低身長症で定期受診していた。3歳児健診で低身長を指摘され、精査目的で当院を紹介受診した。

初診時現症：身長83.5 cm (−2.94SD)、体重12.0 kg, arm span 77.0 cm。低身長及び間欠性の右外斜視を認めた。その他甲状腺腫大等の異常は認めなかった。性的成熟度はTanner Stageで乳房I度、陰毛I度であった。

初診時検査所見 (表1)：インスリン様成長

¹ 防衛医科大学校病院小児科
Department of Pediatrics, National Defense Medical College
Hospital, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

² 自衛隊福岡病院小児科
Department of Pediatrics, Japan Self-Defense Forces Fukuoka
Hospital, Kasuga, Fukuoka 816-0826, Japan

令和6年2月28日受付
令和6年5月1日受理

因子-1 (IGF-1) と遊離サイロキシン (FT₄) は軽度低下していた。低血糖, 電解質異常は認めなかった。骨年齢は2.3歳相当であった。G分染法による染色体検査に異常は認めなかった。

臨床経過

初診後, 著明な成長速度の低下を認め (図1), 脳MRI検査 (図2) を施行したところ, 異所性後葉, invisible stalk, 下垂体低形成および右視神経の低形成を認めた。透明中隔は正常

表1. 初診時血液検査所見

〈生化学的検査〉		〈血液学的検査〉		〈染色体検査〉
TP	6.6 g/dL	WBC	6,200 / μ L	46, XX
Alb	4.5 g/dL	RBC	433万 / μ L	
AST	32 U/L	Hb	11.4 g/dL	
ALT	17 U/L	Ht	32.9 %	
LDH	336 U/L	Plt	32.1 g/dL	
ALP	187 U/L			
CPK	114 U/L	〈内分泌学的検査〉		
BUN	12.2 mg/dL	TSH	3.70 μ IU/mL	
Cre	0.32 mg/dL	FT ₃	3.73 pg/dL	
Na	140 mmol/L	FT ₄	0.75 ng/dL	
K	3.8 mmol/L	IGF-1	17.0 ng/mL	
Cl	103 mmol/L	抗TPO抗体	10.4 IU/mL	
Ca	9.6 mg/dL	抗Tg抗体	17.0 IU/mL	

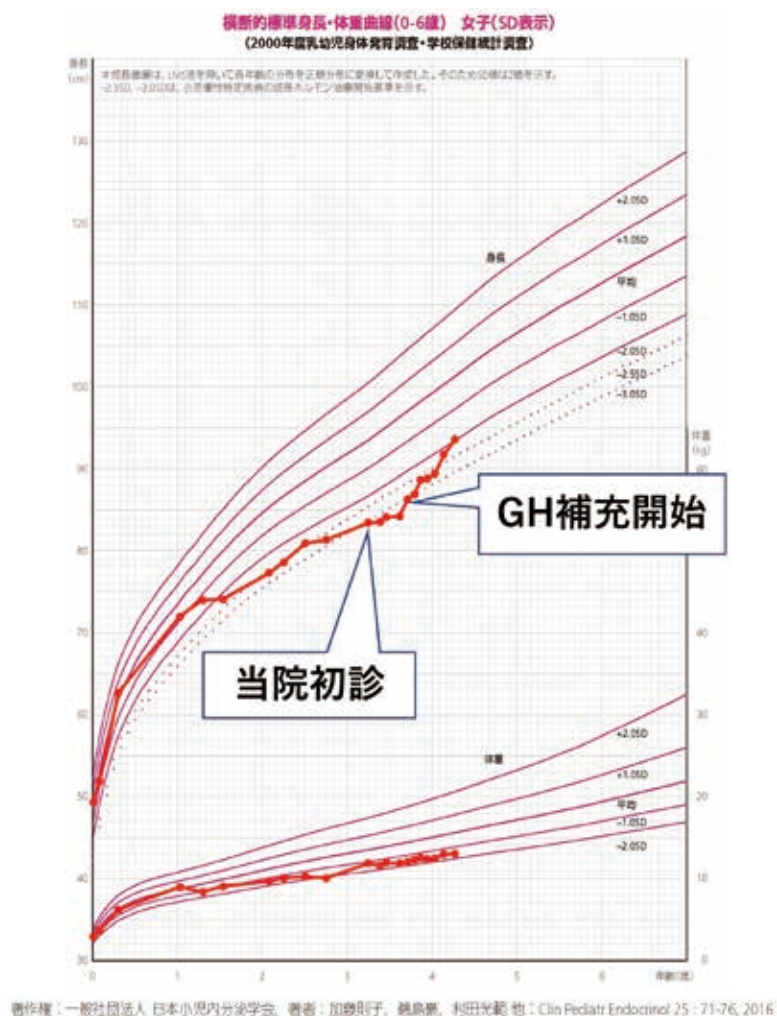


図1. 成長曲線

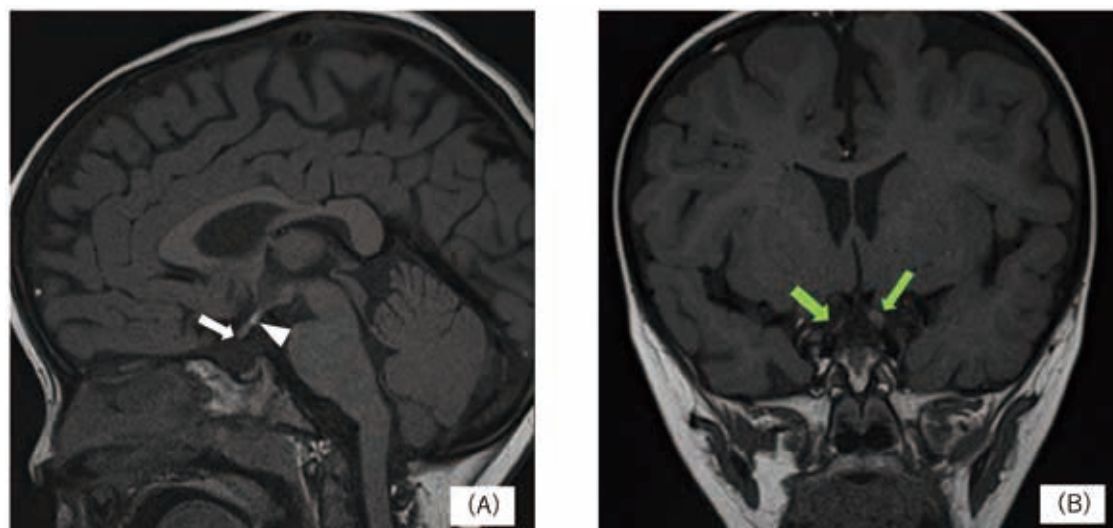


図2. 脳 MRI 画像 (A) T1 強調像 矢状断 (B) T1 強調像 冠状断
 (A) Invisible stalk (矢印) 及び異所性後葉 (矢頭) を認める
 (B) 右視神経の低形成を認める

表2. L-Dopa 負荷試験, 四者負荷試験 (アルギニン, TRH, LH-RH, CRH)
 GH1: L-Dopa 負荷 GH2: アルギニン負荷

四者負荷試験 (初回)	前値 (0 分値)	30分値	60分値	90分値	120分値
GH1 (ng/mL)	1.53	0.55	1.33	1.28	1.00
GH2 (ng/mL)	0.71	1.67	3.88	2.58	1.22
TSH (μ IU/mL)	4.41	17.15	17.12	19.04	16.87
FT ₃ (pg/mL)	2.7				
FT ₄ (ng/dL)	0.72				
ACTH (pg/mL)	12.5	39.2	47.3	15.5	20.4
コルチゾール (μ g/dL)	11.0	22.1	23.3	20.0	18.9
FSH (mIU/mL)	5.9	18.0	24.8	28.2	28.0
LH (mIU/mL)	< 0.12	3.7	5.1	4.5	3.6
E2 (pg/mL)	≤ 10.0				

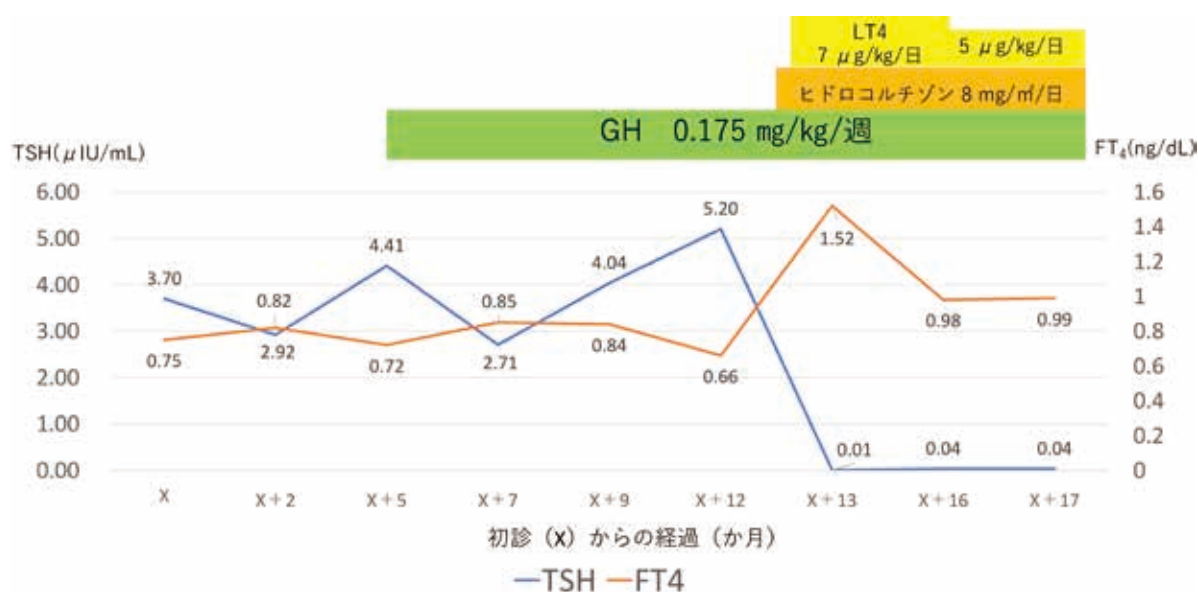


図3. 甲状腺機能と治療経過

表3. 二者負荷試験 (TRH, インスリン)

二者負荷試験	前値 (0分値)	30分値	60分値	90分値	120分値
TSH (μIU/mL)	5.20	18.90	19.85	24.21	25.37
FT ₃ (pg/mL)	2.95				
FT ₄ (ng/dL)	0.66				
ACTH (pg/mL)	10.7	< 1.5	< 1.5	3.3	4.1
コルチゾール (μg/dL)	3.8	4.1	3.7	3.3	4.1
血糖値 (mg/dL)	80	48	69	82	83

であった。SODを疑い、各種内分泌負荷試験 (表2) を実施した。GH分泌についてはL-Dopa負荷試験、アルギニン負荷試験ともに頂値が6.0 ng/mLを下回り、分泌不全を認めた。甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 負荷試験では、甲状腺刺激ホルモン (TSH) は90分で頂値を認め、遅延反応を認めた。その他黄体化ホルモン放出ホルモン (LH-RH) 負荷試験及び副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 負荷試験に異常は認めなかった。斜視、視神経低形成、下垂体/下垂体茎の異常、GH分泌不全性低身長を認め、SODと診断した。中等症GH分泌不全性低身長症に対して、GH補充療法を開始し、甲状腺機能は、慎重に経過観察した (図3)。GH補充により、身長は改善傾向であったが、TSHは上昇傾向であった。GH補充開始から3か月後、食事の欠食を機に無熱性けいれんを認め、他院に搬送された際、血糖値29 mg/dLと低血糖を指摘され補液等で回復した。その後、当科を再診しケトン性低血糖症であった可能性を考えたが、基礎疾患を考慮し副腎皮質機能、併せて甲状腺機能の再評価のため、GH補充療法開始から6か月後にTRH及びインスリン負荷試験 (表3) を行った。TSHは120分値で頂値を認め、遅延反応であったことから視床下部性甲状腺機能低下症と診断した。副腎系に関しては、インスリン負荷に対して、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、コルチゾールともに反応を示さなかった。前回のCRH負荷試験と併せて、視床下部性副腎機能低下症と診断し、低血糖発作の原因と考えた。ハイドロコルチゾン内服を開始し、後日L-サイロキシン (L-thyroxine:LT₄) 内服を開始した。LT₄開始後、TSHが感度未満まで低下したため、適宜内服量を調整した。以後、低血糖発作は認めず、初診後2年経過し成長速度も改善している。

考 察

SODの下垂体ホルモン分泌障害は進行性であることが知られており¹⁾、負荷試験から中枢性甲状腺機能低下症と診断されるにも関わらず、TSH上昇を認めることがある²⁾。また、GH製剤による、甲状腺機能低下症が惹起されることが知られている³⁻⁶⁾。

本症例は、斜視及び低身長を契機にGH分泌不全を伴うSODと診断し、GH補充療法開始3か月後に低血糖によるけいれんを呈した児である。この間にTSHの経時的な上昇がみられ、視床下部性の副腎皮質機能低下症及び甲状腺機能低下症として更なるホルモン補充療法を開始している。

本症例の甲状腺機能低下が進行した原因として、①下垂体ホルモン分泌不全の進行、②生物学的活性の低下したTSHの上昇、③GH製剤による甲状腺機能低下の3つの可能性について文献的考察を行う。

① 下垂体ホルモン分泌障害の進行性について、Koizumiら¹⁾は14例のSOD患者について、下垂体機能の経時変化を評価している。14例のうち、10例で甲状腺機能低下症を認め、さらに7例についてTRH負荷試験の結果を示している。4例はFT₄が正常または正常低値で負荷試験では遷延または遅延反応を示した。3例は遊離トリヨードサイロニン (FT₃)、FT₄ともに正常値であり負荷試験でもTSHは正常反応であったが、経時的にTSH基礎値が上昇し、LT₄補充療法が開始となった。また、3例はいずれもGH補充療法を受けていた。

② について、SODでは中枢性甲状腺機能低下症が示唆されるにも関わらず、TSH基礎値上昇を認めることがある¹⁾。TRHノックアウトマウスを使った研究²⁾では血清甲状腺ホルモン値は軽度低下するが、血清TSHは軽度高値を

示すことが報告されている。これはTRH欠損によりTSHの生物学的活性が低下した結果と考えられている。

③ SOD患者におけるGH製剤と甲状腺機能低下を評価した研究は見つけることはできなかったが、GH製剤投与による甲状腺機能低下症についての報告は多くある。Kucharskaら³⁾は、GH補充療法中の甲状腺機能の変化に関する文献30件についてレビューしており、TSHが上昇したとの報告は、Yaoら⁴⁾とSatoら⁵⁾の2件のみである。Yaoら⁴⁾は、GH製剤を投与された思春期前のGH単独欠損44例に関して、投与開始後6か月でTSHの上昇を認め、開始後24か月までの経過中にGH治療開始前の値に復することはなかったと報告している。この報告では、3例のみTSHの基準値を超えていた。一方、van Ierselら⁶⁾は、GH補充療法を受けた456例の小児について、GH補充以前から(i)下垂体ホルモン治療中の汎下垂体機能低下症の群(89例)、(ii)GH補充療法開始後に中枢性甲状腺機能低下症と診断された群(23例)、(iii)GH分泌不全単独の群(344例)に分けて、甲状腺機能を評価し、(ii)群では、平均TSH及びFT₄値は低下しており、また、脳MRIが実施された21例中16例に異常が指摘された。このことから、複合型下垂体ホルモン分泌不全症に対するGH補充療法により、中枢性先天性甲状腺機能低下症が顕在化することが示唆される。(i)群については、80例は既にLT₄補充療法を開始しており、GH補充療法開始前後のFT₄、TSHの変化には言及していなかった。

なお、GH製剤による甲状腺機能低下症の機序として、GH製剤の直接的なTSH及びTRHの分泌抑制やTSH受容体の抑制、脱ヨウ素酵素2(Deiodinase 2:DIO2)増加によるトリヨードサイロニン(T₃)上昇に伴うTRH及びTSHの分泌抑制の報告がある³⁾。

本症例はGH補充開始後6か月以内の甲状腺機能低下の増悪であり、GH製剤による中枢性甲状腺機能低下症の顕在化に加えて、視床下部-下垂体軸の障害により生物学的活性が低下したTSH産生により、TSH上昇を伴う中枢性甲状

腺機能低下症を呈したと考えられる。また、LT₄開始後のTSH低下に関しては、元々甲状腺機能は保たれていたことから原発性甲状腺機能低下症治療量ではLT₄が過量投与であった可能性と、FT₄は基準値内で推移していたことから、補充量は適正であったが、生物学的活性が低下したTSHの分泌が減少し本来のTSH分泌不全が顕在化した可能性がある。

結 語

SODにおける視床下部-下垂体軸の機能障害は進行性であるが、本症例のようにGH補充開始後比較的早期にTSH上昇を伴う、中枢性甲状腺機能低下症を示すことがある。これは、TRH作用が不十分なために、TSHの生物学的活性が低下したことによる可能性があり、慎重な甲状腺機能のモニタリングの必要性を示唆する。

利 益 相 反

本論文に利益相反はありません。

文 献

- 1) Koizumi M, Ida S, Shoji Y, et al.: Endocrine status of patients with septo-optic dysplasia: fourteen Japanese cases. *Clin Pediatr Endocrinol*. 26: 89-98, 2017.
- 2) Yamada M, Saga Y, Shibusawa N, et al.: Tertiary hypothyroidism and hyperglycemia in mice with targeted disruption of the thyrotropin-releasing hormone gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 94: 10862-10867, 1997.
- 3) Kucharska AM, Witkowska-Sedek E, Rumińska M, et al.: Thyroid hormone changes related to growth hormone therapy in growth hormone deficient patients. *J Clin Med*. 10: 5354, 2021.
- 4) Yao Q, Zheng D, Liang Y, et al.: The effects of recombinant human growth hormone therapy on thyroid function in pediatric patients with growth hormone deficiency. *Transl Pediatr*. 10: 851-859, 2021.
- 5) Sato T, Suzukui Y, Taketani T, et al.: Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine during hGH therapy in GH deficient children. *J Clin Endocrinol. Metab*. 45: 324-329, 1977.
- 6) van Iersel L, van Santen HM, Zandwijken GRJ, et al.: Low FT₄ Concentrations around the start of recombinant human growth hormone treatment: Predictor of congenital structural hypothalamic-pituitary abnormalities? *Horm Res Paediatr*. 89: 98-107, 2018.

A 3-year-old girl diagnosed with septo-optic dysplasia due to short stature and exacerbated hypothyroidism during growth hormone replacement therapy

Yuji TAGAMI^{1,2}, Yoichi MORINISHI², Yuta NAGAI², Den KUWABARA^{1,2},
Mari OKUDA², Shuichi SUZUKI¹ and Kohsuke IMAI¹

J. Natl. Def. Med. Coll. (2024) 49 (3) : 74 – 79

Abstract: Diagnosis of septo-optic dysplasia (SOD) is often indicated by the occurrence of ophthalmologic abnormalities caused by optic nerve hypoplasia or short stature due to hypopituitarism. However, the degree of pituitary dysfunction is not uniform. In this case, a 3-year-old girl was diagnosed with SOD with growth hormone (GH) deficiency. During physical examination, right external strabismus and short stature were noted. GH replacement therapy was initiated. However, central hypothyroidism was induced by the treatment and by elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) levels due to the production of biologically inactive TSH.

Key words: Short stature / Septo-optic dysplasia / Growth hormone deficiency / Central hypothyroidism / Growth hormone replacement therapy