

A 14-Year-Old Boy with Recent Slowing of Growth and Delayed Puberty (Volume 352: 393-403 / Case 3-2005)

【骨成長の評価】 Greulich -Pyle 法によると、小児の骨年齢の評価は左手の X 線写真で行う。配置や発達、指骨の骨端の長さや手根骨を患者のものと標準骨年齢のものとを比較する。母指の手指骨の存在は重要な特徴で、これは女児では 11 歳まで、男児では 13 歳までに出現する。通常は骨年齢が暦年齢の±2SD 以内に収まるものであり、-2SD 以下なら骨年齢の未熟、+2SD 以上なら骨年齢の早熟と評価する。この症例では暦年齢 14 歳 2 ヶ月で骨年齢は 12 歳～12 歳 6 ヶ月を呈しており (SD : 10.7 月)、正常下限範囲で軽度の骨成長の遅延があるといえる。

【身長・体重の発育について】 この症例では体重と身長の増加傾向に若干の減衰が見られる。患児の身長・体重は正常範囲内に含まれており、成長率も思春期前の成長の停滞期に当たる思春期遅発の男児としては正常範囲である (思春期前の成長停滞期の第 3 パーセンタイルは 3.5 cm/年)。今回の診察時までの成長経過を見ると (Figure 1)、身長は以前よりも低いパーセンタイル内であったものの、成長スパートは正常に始まろうとしていた。体重増加の減衰は身長増加の減衰に先立っているが、最近の体重増加は正常であると評価できる (今回の初診までの 1 年間は 10～25 パーセンタイル内)。

【成長障害・低身長の鑑別診断】 (Table 2)

一般には内分泌障害の小児では、体重増加よりもむしろ身長増加が阻害される。それに対し、慢性疾患に罹患している小児では身長増加に先立って体重増加が阻害される。

<胎児期の問題> 特になく、否定的。

<家族性の成熟遅延・低身長> 低身長の家族歴はなく、否定的。

<骨・軟骨系の遺伝疾患> 疾患を思わせるような身体の不均衡・外見はない。

<薬剤性> 成長阻害を引き起こす薬剤歴はない。

<低栄養・慢性疾患> 以上の病態の可能性の除外により、この患児が成熟が遅い普通の男児なのか、慢性疾患を罹患しているのかの鑑別が問題となる。この症例では成長障害に加え、年齢不相応の軽度の貧血が見られ、IgA antiendomysial antibody が 1280 倍と強陽性であるので、セリアック病が示唆される (Figure 3)。

【診断的手技】 上部消化管内視鏡による小腸粘膜生検

【結果】 内視鏡所見で食道・胃は正常な外見を呈し、十二指腸の雛壁は軽度扁平化していた。病理標本上では、十二指腸粘膜の構造が破壊され、部分～全体の絨毛の萎縮、陰窩の低形成、上皮内のリンパ球の増加が見られた (antiendomysial antibody, anti-tissue transglutaminase antibody 陽性のセリアック病に矛盾しない所見)。Marsh の分類 type 3 (Table 5) に相当する。

【臨床診断】 セリアック病

【最終診断】 セリアック病

【治療】 無グルテン食を開始した。以後、Figure 1 のように成長が正常化し、思春期の発来も見ることができた。

【症例に関するコメント】

セリアック病の古典的な臨床像は下痢・腹部膨満・体重増加不良が 6 ヶ月～2 歳で食事にシリアルが加わって起こるものとされているが、今回の症例ではそれらの臨床像が明らかでなかった。ただし、antigliadin antibody, antiendomysial antibody, anti-tissue transglutaminase antibody の検査により、非典型的な臨床像であってもスクリーニングで見つけることが可能となった。

【セリアック病について】

<病態> 遺伝的素因をもつ患者がグルテン摂取により免疫性に腸炎を惹起することで発症する。Gladin に対する免疫反応は HLA-DQ2 (セリアック病の 90-95%) もしくは HLA-DQ8 (5-10%) を持つものに見られ、antigliadin antibody 産生を通じて組織障害を引き起こす。

Prenatal causes	Undernutrition Intrinsic fetal disorders
Postnatal causes	Familial delayed maturation Familial short stature Undernutrition Genetic abnormality affecting growth of bone and cartilage Chronic illness Medications, including glucocorticoids and stimulant drugs for attention deficit-hyperactivity disorder Endocrine disorders (hypothyroidism, hypopituitarism, cortisol excess)

Study or Assay	Possible Findings or Rationale
Bone-age radiography	Height prediction, genetic diagnosis, growth-arrest lines
Complete blood count	Anemia associated with chronic illness
Erythrocyte sedimentation rate	Inflammatory process (inflammatory bowel disease)
Biochemical screening	Renal or hepatic disease, bowel disease, disorder of calcium or phosphorus metabolism, nutritional or metabolic disorder
Free thyroxine, thyroxine, thyroid-stimulating hormone	Hypothyroidism, hypopituitarism
Insulin-like growth factor, insulin-like growth factor binding protein 3	Growth-hormone deficiency
Prolactin	Hypopituitarism, pubertal disorder
Luteinizing, follicle-stimulation hormone, testosterone or estradiol	Pubertal disorder
Tissue transglutaminase or anti-endomysial antibodies	Celiac disease
Chromosomes (in a girl) or short stature homeobox (SHOX) gene screening	Turner's syndrome, SHOX gene haploinsufficiency (dyschondrosteosis)

Feature	Type 0, Preinfiltrative	Type 1, Infiltrative	Type 2, Hyperplastic	Type 3, Destructive	Type 4, Hypoplastic
Villi	Normal	Normal	Normal	Injured	Absent
Crypts	Normal	Normal	Hypertrophic	Hypertrophic	Normal
IEL (no./100 enterocytes)	≤40	>40	>40	>40	≤40

* The data are adapted from Marsh.²³ IEL denotes intraepithelial lymphocytes.

<臨床像>

[吸収障害による症状] 若年者では反復性の腹痛・貧血・成長障害・思春期遅発などが起こりうる。Subclinical なセリアック病患儿の30%が前駆症状として低身長を呈している。成人例でもっとも多いのが鉄欠乏性貧血であり、中には発作性もしくは夜間の下痢を呈するものもある。葉酸もしくは時に Vit.B12 の吸収障害による巨赤芽球性貧血を呈することもあり、Vit.K 吸収障害による凝固障害、Vit.D 吸収障害による低カルシウム血症・骨痛・骨折などもある。骨軟化症による背痛・脚痛を呈した例もある。

[自己免疫疾患としての症状] 疱疹状皮膚炎、関節炎、糖尿病、肝炎 などがありうる。1 型糖尿病の30%で臨床症状を呈さないセリアック病が見つかった。セリアック病での自己免疫疾患の有病率はセリアック病以外のものよりも高く、しかもグルテンへの暴露期間に比例している。これは、早期にセリアック病を発見して無グルテン食を始めることで予防が可能である可能性を示唆している。

<血清学的検査> antigliadin antibody (健常人でも検出されうる)、antiendomysial antibody (蛍光抗体法では感度・特異度 95%以上)、anti-tissue transglutaminase antibody (ELISA 法にて測定可能)

<診断手順>(→Figure 3)

<病理>特に十二指腸上皮内でリンパ球浸潤が多数見られたら、鑑別として挙げるべきである。組織分類では Marsh の分類が用いられる(Table 5)。

<治療>生涯にわたる無グルテン食にて発症を抑えることができる。時に乳糖除去食や鉄・葉酸・Vit.D・Vit.K などのサプリメントを併用することもある。anti-tissue transglutaminase antibody が病勢把握に有用である。

<合併症>時に絨毛障害による一過性の乳糖不耐症を併発することがある。難治性のセリアック病はリンパ腫の合併を起こすことがある。Enteropathy-type T-cell lymphoma・小腸腺癌・食道扁平上皮癌がセリアック病に合併することがある。グルテン除去によりこれらのリスクを軽減できると考えられる。

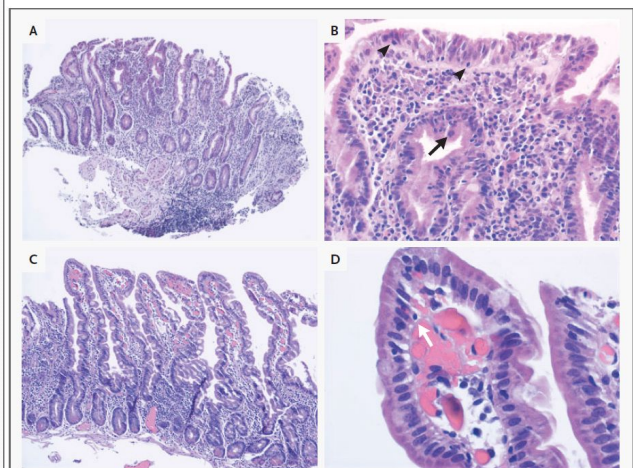
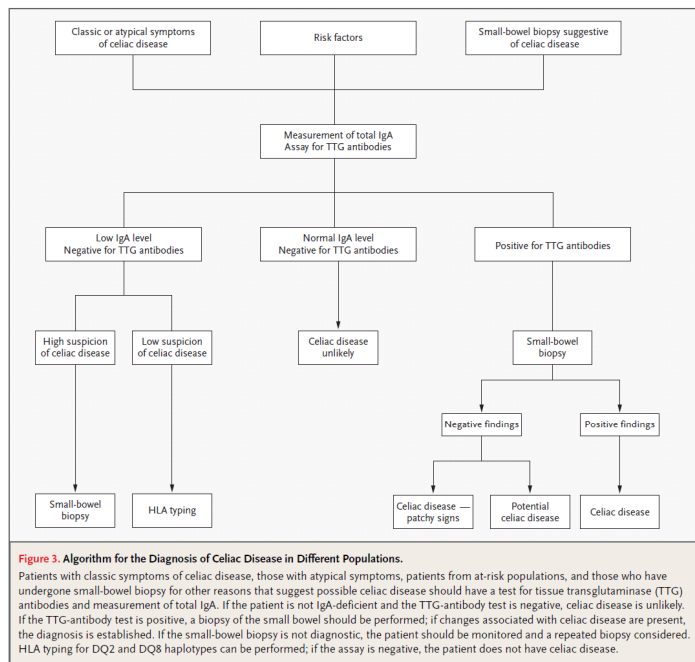


Figure 4. Duodenal-Biopsy Specimen (Hematoxylin and Eosin).

In Panel A, the duodenal mucosa shows villi that are markedly atrophic to absent, with hyperplastic crypts and extensive intraepithelial lymphocytosis — findings that are typical of the destructive stage of celiac disease (Marsh type 3). Panel B shows a higher-power version of the same image, in which damaged cuboidal enterocytes, mitotic figures in the hyperplastic crypts (arrow), and many intraepithelial lymphocytes (arrowheads) are evident. An image of normal duodenal mucosa from another patient (Panel C) shows tall, thin villi, with no crypt hyperplasia, a normal crypt-to-villus ratio of 1:3, and only a few intraepithelial lymphocytes. Panel D shows a higher-power image of the normal mucosa, in which tall columnar enterocytes and a few widely scattered intraepithelial lymphocytes (arrow) are evident.

【セリアック病と低身長】

セリアック病で低身長を呈する割合は、選択の基準や対象の年齢・低身長の定義にもよるが、2~8%の範囲である。小児の低身長、特に体重増加障害を伴う場合はセリアック病を鑑別としてあげる必要があるが、慢性的な消化器系障害と成長障害の因果関係は不明である。必ずしも低栄養が原因とはならず、低栄養でないセリアック病患儿でも著しい成長障害を示すことも多く、やせていても普通によく伸びる患児も多い。重度の低栄養の小児では末梢 IGF-I が低値となり、これによって成長障害を呈する可能性がある。消化管の炎症性サイトカインが細胞レベルで成長因子の産生や作用を阻害する可能性もあり、これが成長障害に寄与しているかもしれない。そのほか、炎症性腸疾患などの消化器系障害では体重減少や自覚症状が出る前に成長障害を呈する可能性もある。