

A. 諸外国における成長ホルモン分泌不全性低身長症等の診断と治療の現況

奥野 晃正、伊藤 善也

要旨:わが国でヒト下垂体由来の成長ホルモン(GH)製剤が薬価基準に収載され、成長ホルモン分泌不全性低身長症(GHD 低身長症)の治療に用いられるようになったのは昭和 50 年(1975 年)初頭である。当時は供給量が極端に少なかったため、治療を受ける患者は厳選され GH 治療の適応判定に問題を生じることは少なかった。昭和 61 年(1986 年)に至りわが国でも遺伝子組換え GH の使用が認可され、GH の供給不足は解消された。その後、GH 療法が急速に普及し、成長ホルモン分泌不全(GHD)の診断基準および GH 治療の適応基準が議論されるようになった。同時に、GHD 低身長症にかかわる小児慢性特定疾患治療研究事業の費用が増加し、総事業費の 4 割を越える額を占めるに至った。

諸外国においても同様な問題が指摘され、主として小児内分泌専門医による見解が報告されている。主なものをあげると次のようになる。我々の調査した範囲で明解かつ詳細に GH 療法に関するガイドラインを提示しているのはオーストラリアで、法令(National Health Act)による給付の対象を明示している[1]。アメリカでも小児内分泌学会が小児を対象とする GH 治療のガイドラインを発表しているが、概念的である[3,4]。その理由は、GH 治療は原則として医師の裁量に任されているが、費用の負担に関しては患者の持つ公的あるいは営利的医療保険の種類により大きく異なるからである[5,6]。ドイツでは小児科学会と内分泌学会が合同で低身長の診断と治療ならびに GH 治療についての見解を示している[7]。先進諸国はいずれも何らかの形で GH 使用にかかわるガイドラインを出しているが、その内容は上記 3 か国(オーストラリア、アメリカ、ドイツ)のガイドラインに集約できる。

見出し語 : 成長ホルモン分泌不全性低身長症、成長ホルモン治療、小児慢性特定疾患、
ガイドライン

1. 成長ホルモン治療の適応疾患

GH 治療が最終身長増加に有効であることが確認されている疾患として、a. 成長ホルモン分泌不全性低身長症(GHD 低身長症)、b. Turner 症候群、c. 慢性腎不全が挙げられている。軟骨異栄養症では、GH は成長速度を増加するが、最終身長まで長期観察した報告がない。非内分泌性低身長症(非 GHD 低身長症)、体質性思春期遅発症、子宮内発育遅滞、Down 症候群、Noonan 症候群、Prader-Willi 症候群などにも GH 療法が試みられているが、1995 年ないし 1997 年現在パイロット・スタディないし治験段階である。

a. 成長ホルモン分泌不全性低身長症(GHD 低身長症)

GHD 低身長症が GH 治療の適応疾患になることは、内分泌学の立場からも当然と考えられる。事実、適応疾患の大多数を占めている。診断には GH 分泌低下と低身長の双方を考慮することが求められるため、診断基準は国によって多少の違いがある。

オーストラリア[1,2]

身長 3 パーセントイル未満を治療の対象としていたが、1994 年から次のように基準を変更した。低身長の程度を 1 パーセントイル未満(-2.57SD 相当)とし、さらに成長率が低いこと(性別・骨年齢別標準値の 25 パーセントイル未満)および骨年齢が男子では 15.5 歳未満、女子では 13.5 歳未満であることを付帯条件としている。GH 分泌能の検査結果は問わないとしているが、検査を行っているのが実状である。但し、上の条件を満たしても思春期遅発症で最終身長が正常域にはいると予想される場合は適応外である。

2 種の GH 分泌能の検査で血漿 GH の頂値が 10 mu/l (訳者註: rGH 1 mg = 3 u と計算すると 3.3 ng/ml に相当する。下垂体由来 GH の力価は 1 mg = 2 u に相当したので、これで計算すると 5 ng/ml に相当する。明らかな GHD を指しているとは解釈できる。)未満で、低身長の程度が 1~10 パーセントイルの患児については、諮問委員会の判定により適応とすることがある。

治療終了または中止の基準は、①適切な量の GH を 6 カ月使用しても患者の成長率が骨年齢相当の 50 パーセントイルに達しなかったとき、②骨年齢が男子では 15.5 歳、女子では 13.5 歳に達したとき、③身長が成人身長の 10 パーセントイル(-1.64SD 相当:男子 169cm、女子 156cm)に達したときである。GH 治療の対象と判定された場合の治療費は原則として全額国費補助の対象である。

アメリカ[3-6]

アメリカ小児内分泌学会の勧告では、GHD 典型例は GH 治療の適応であるとし、GHD 疑い例には GH 療法を試みて良いが、注意深く反応を観察し、明らかな効果があった時のみ治療を継続するとしている。しかし、具体的な基準は提示されていない。診断は医師の裁量に任されているが、GH 治療を医療保険の給付対象とするか否かは保険会社の判定に任せられ、統一されていないのが実情である。

ドイツ[7]

治療対象となるのは、①すでに低身長を認め、②成長速度が年齢別・骨年齢別標準値の 25 パーセントイル未満であり、③予想される最終身長が、遺伝的な目標身長を著しく下回り、④2 つの刺激試験(例えばインスリン試験、アル

ギニン試験)で GH の頂値が 10 μ g/l 以上に増加しない小児である。

上記の条件が満たされれば、GH 治療を行うための申請書や理由書は不要で、健康保険組合に照会せずに GH を処方できる。

治療終了の基準は、適切な治療を行っても成長速度が年間 2cm 以下に低下した場合である。これはとくに、骨年齢から成長が期待できない場合を指している。

その他

フランス、台湾では低身長を -2SD としている、イスラエルでは身長そのものではなく、成長速度を判定の条件(成長速度が標準値の -1.5SD)にしている。

生化学的な検査による成長ホルモン分泌不全の診断は二つ以上の GH 分泌刺激試験で低値を示すとしている点でほぼ一致しているが、具体的な GH の頂値は 8~10 ng/ml としている国が多い。アメリカ、イギリスでは具体的な数値を示していない。

b. Turner 症候群

Turner 症候群に対する GH 療法は染色体分析によって診断の確定したものとする。GH 分泌能は考慮に入れていない。Turner 症候群の低身長の原因は GH との関係がないからである。この点は調査した諸外国で共通している。但し、オーストラリアでは身長が Turner 症候群の成長曲線上(Arch Dis Child 1985; 60:923-935 参照) 95 パーセントイル以下であり、しかも明らかなキャッチアップが認められない場合に限定している。この付帯条件で除外される Turner 症候群患者はごく少数と考えられる。

c. 慢性腎不全

成長障害は小児期に発症した慢性腎不全の重要な所見の 1 つである。GH は骨年齢を過剰に促進することなく成長を促進する。GH の効果を得るためには、慢性腎不全患児が良好な代謝状態にあり、栄養摂取量も適切であることが必要条件である。

腎移植前の慢性腎不全の小児で成長障害を呈していることが基本条件である。アメリカ、ドイツではこれ以上に特別の規定はない。オーストラリアは身長 25 パーセントイル以下、成長率も骨年齢相当の 25 パーセントイル以下と規定し、腎不全を GFR 30 ml/min/1.73m² 未満と定義している。

d. その他

上記以外の疾患として、軟骨異栄養症、子宮内発育遅滞、成人 GHD 等が GH 治療の対象として検討されているが、諸外国の足並みはそろっていない。オーストラリアでは GHD 低身長症の項に記載したように身体計測値で適応を決めているので、軟骨異栄養症、子宮内発育遅滞も適応疾患に含まれるが、除外規定として悪性疾患のリスクがあるもの、および Down 症候群・Bloom 症候群のような染色体異常を指定している。ドイツでは成人 GHD を治療対象として明記しているが、1995 年の公式文書に軟骨異栄養症は含まれていない。

2. GH 投与量

GH の投与量は諸外国でほぼ同等である。すなわち、GHD 低身長症については 0.5~0.7 単位/kg/週(14~22 単位/m²/週)と幅を持たせている国が多い(オーストラリア、カナダ、イギリス、)。ドイツでは 0.5 単位/kg/週で開始し、効果不十分の例には増量すると

している。アメリカでは 0.5~1.0 単位/kg/週で使用する研究者が多い。

Turner 症候群でも同様であるが、ドイツ、カナダ、イギリス、フランスでは 1.0 単位/kg/週までの使用を認めている。

慢性腎不全についてはオーストラリア、ドイツ、カナダ、イギリスで 1.0 単位/kg/週までの使用を認めている。

3. 治療担当医

医師であれば GH 療法を行って差し支えないとされている。しかし、小児内分泌専門医の指示を受けて治療を行う、あるいは小児内分泌専門医自身が治療を行っているのが実情のようである。

4. 医療費

a. GH の薬価

GH 1 単位当たりの価格を表 1 に示した。価格は国により大きな違いがある。また製剤によって多少異なる。日本円換算でみると、オーストラリアは 1,622 円で最も安く、ドイツは 3,345 円で最も高い。わが国では 4,657 円とドイツよりもさらに高値である。

b. 医療保険または医療給付

オーストラリアでは GH 療法の適応と判定された患者に対して、GH 製剤にかかる費用は全額政府の負担としている。その際、最も安価な GH 製剤を使用することが求められ、これを越える場合の差額は処方した医師の責任で処理することが求められている。GH 治療に要する経費は、1994 年の適応基準の変更によって、年間 3,100 万米ドル(1990-91 年)から年間 1,600 万米ドル(1994-95 年)に減少している[2]。

ドイツでは GH 療法の適応疾患と診断されれば、健康保険組合が全額を負担している。

アメリカでは、診断した医師が意見書を患者の加入している医療保険会社(公的あるいは営利的)に送り、医療保険会社が判断している。従って、国内で一定の基準がないのが現状である。

5. わが国との比較

a. 診断と適応判定

GHD 低身長症

厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班による診断の手引きが標準的診断基準である。その詳細は省略するが、主症候として低身長(標準値の-2SD 以下)、検査所見として 2 種以上の検査で反応低下(頂値 10ng/ml 以下)を指定し、参考所見として器質的障害、GH 自然分泌の低下、成長因子(IGF-I、IGFBP-3)の低値、骨年齢遅滞をあげている。これは諸外国と比べてとくに異なるものではなく、平均的な内容である。

GH 治療の適応疾患として、医薬品添付文書の用法用量には「骨端閉鎖を伴わない下垂体性小人症」、使用上の注意には「本剤の下垂体性小人症(成長ホルモン分泌不全性低身長症)の適応は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断基準確実例とすること」となっている。

一方、GHD 低身長症(下垂体性小人症)は小児慢性疾患治療研究事業(小慢事業)の対象疾患に指定され、患者は医療費の自己負担を免除されている。医師の意見書が小慢事業適用判定の資料になるが、平成 9 年度までは明瞭な判定基準が示されていなかった。

表 1. 成長ホルモン製剤の価格

国名 製剤	単価 1単位	日本円換算 1単位	備考	交換レート
日本				
	¥	¥4,657		
オーストラリア				
Genotropin	Aus\$ 19.03	¥1,703		89.49
Humatrope	Aus\$ 18.12	¥1,622		
Norditropin	Aus\$ 18.62	¥1,666		
Saizen	Aus\$ 18.12	¥1,622		
アメリカ				
	\$ 21.67	¥2,769	患者負担額	127.80
Humatrope	\$ 14.00	¥1,789	出荷価格	
Norditropin	\$ 14.00	¥1,789	出荷価格	
ドイツ				
KabiQuick	DEM 45.37	¥3,345		73.73
Genotropin	DEM 45.59	¥3,362		
Humatrope	DEM 45.59	¥3,362		
Norditropin	DEM 45.37	¥3,345		
イギリス				
KabiQuick	£ 9.40	¥2,051		218.2
Genotropin	£ 8.95	¥1,955		
Humatrope				
フランス				
KabiVial	Fr 86.74	¥1,927		22.22
Kabipen	Fr 84.56	¥1,879		
スウェーデン				
KabiVial	SEK 150.75	¥2,591		17.19
Kabipen	SEK 115.25	¥1,981		

平成 10 年度から GHD 低身長症の GH 治療について小慢事業の適応範囲が指定された。その詳細は省略するが、要点はヒト成長ホルモン製剤の適用があるものうち、身長が標準値の $-2.5SD$ 以下であるものを治療開始の基準とし、成人の標準値の $-2.5SD$ に達した時を終了とするものである。

これを諸外国のうちで最も厳しく基準を定めているオーストラリアと比較すると、開始基準は同等である。しかし、終了の基準はオーストラリアの定めた成人の標準値の 10 パーセント($-1.6SD$ 相当)よりもさらに厳しいものになっている。

Turner 症候群

診断については問題にするべき点はない。

GH 治療の適応が「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全を示す Turner 症候群」となっている。諸外国では、いずれも成長ホルモン分泌不全を付帯条件とはしていないことが異なる点である。

軟骨異栄養症および慢性腎不全

諸外国と比べてとくに問題となる点はない。

b. 患者数

とくに GHD 低身長症について

GHD 低身長症は人種によって発病率・有病率に差のある疾患とは考え難い。また日本国内において発病率・有病率に地域差があるとも考え難い。GHD 低身長症の有病率を知るのは困難であるが、オーストラリアの Werther GA[2] が GH 治療を受けている患者数について国際比較を行っている。すなわち、20 歳未満人口千人当たり患者数は、スウェーデン 1.000、日本 0.710、アメリカ 0.617、フランス 0.616、オーストラリア 0.424、以下イギリス、ニュージーランド、カナダの順に少なくなっている。わが国の頻度はスウェーデンに次いで多いものである。この数値の算出根拠は示されていないが、われわれが小慢事業の対象患者数から求めた日本の患者数 0.696(1995 年) および 0.740(1996 年) とほぼ一致している。

日本国内の頻度を都道府県で比較すると、20 歳未満人口千人当たり患者数は、最も少ない県で 0.23、最も多い県で 1.55 と約 7 倍の違いがある。GH 治療の適応判定が一定していないことが原因と思われる。この地域差が平成 10 年度から施行される新基準でどのように是正されるか、興味を持たれる。

6. まとめと提言

成長ホルモン分泌不全性低身長症

診断については大筋で一致しているが、低身長の程度の設定、GH 分泌不全の定義には多少の差異がある。低身長を標準値の $-2SD$ とすることは統計学の概念から正当化される。これに成長速度も考慮に入れることについては検討を要する。GH 分泌不全を 2 種以上の検査を行うことについては一致しているが、頂値を 10 ng/ml とすることの正当性を示すものはない。診断基準は身体計測値と GH 分泌能の両面から再検討されてしかるべきである。

GH 治療に要する医療費が高額になることは、諸外国で共通の問題である。オーストラリアではこの問題に積極的な取り組み、1994 年に治療の適用基準を詳細に定め効果をあげている。わが国でも平成 10 年から小児慢性特定疾患治療研究事業の適応基準を定めたが、その治療終了基準は諸外国と比べて最も厳しいものになっている。終了基準については再検討が望まれる。

Turner 症候群

GH 治療の対象であることは世界共通の認識である。GH 治療の適用について、GH 分泌不全の付帯条件は撤廃することが望まれる。

軟骨異栄養症および慢性腎不全

最終身長に関する資料の集積が不十分である。長期間にわたる資料の収集と解析が望まれる。

成長ホルモン製剤の薬価

成長ホルモン製剤が高価であることは各国共通の問題ではあるが、同一メーカーの製剤

でありながら、国際間で薬価に大きな開きがある。わが国の薬価は飛び抜けて高額である。薬価を下げる努力が望まれる。

文献

オーストラリア

1. Guidelines for the availability of human growth hormone as a pharmaceutical benefit. 1997; Nov. 1. (日本語訳あり、p25)
2. Werther GA: Growth hormone measurements versus auxology decisions: The Australian experience. J Pediatr 1996;128:S47-51 (日本語訳あり、p30)

アメリカ

3. Guidelines for the use of growth hormone in children. A report by the Drug and Therapeutic Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. J Pediatr 1995; 127: 857-867 (日本語訳あり、p34)
4. Committee on Drugs and Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics: Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children. Pediatrics 1997; 99: 122-129 (日本語訳あり、p45)
5. Cutler L, Silver JB, Singh J, Marrero U, Finkelstein BS, Tannin G, Neuhauser D: 低身長と成長ホルモン療法: 医師の提言に関する全国調査
JAMA 1996;276:531-537 (抄録の日本語訳あり、p55)

6. Finkelstein BS, Silver JB, Marrero U, Neuhauser D, Cutler L: 保険適用範囲、医師の勧告および現実の治療に対する支払い: 低身長児に対する成長ホルモン療法. JAMA 1998;279:663-668 (抄録の日本語訳あり、p56)

ドイツ

7. Willig RP: Diagnostik und Therapie von Kleinwuchs sowie Verschreibung von Wachstumshormon. Endocrinologie Informationen 1995; 125-127 (日本語訳あり、p58)

日本

8. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班: 平成7年度総括研究事業報告書、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引き. pp201-203



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨:わが国でヒト下垂体由来の成長ホルモン(GH)製剤が薬価基準に収載され、成長ホルモン分泌不全性低身長症(GHD 低身長症)の治療に用いられるようになったのは昭和 50 年(1975 年)初頭である。当時は供給量が極端に少なかったため、治療を受ける患者は厳選され GH 治療の適応判定に問題を生じることは少なかった。昭和 61 年(1986 年)に至りわが国でも遺伝子組換え GH の使用が認可され、GH の供給不足は解消された。その後、GH 療法が急速に普及し、成長ホルモン分泌不全(GHD)の診断基準および GH 治療の適応基準が議論されるようになった。同時に、GHD 低身長症にかかわる小児慢性特定疾患治療研究事業の費用が増加し、総事業費の 4 割を越える額を占めるに至った。

諸外国においても同様な問題が指摘され、主として小児内分泌専門医による見解が報告されている。主なものをあげると次のようになる。我々の調査した範囲で明解かつ詳細に GH 療法に関するガイドラインを提示しているのはオーストラリアで、法令(National Health Act)による給付の対象を明示している [1]。アメリカでも小児内分泌学会が小児を対象とする GH 治療のガイドラインを発表しているが、概念的である [3,4]。その理由は、GH 治療は原則として医師の裁量に任されているが、費用の負担に関しては患者の持つ公的あるいは営利的医療保険の種類により大きく異なるからである [5,6]。ドイツでは小児科学会と内分泌学会が合同で低身長の診断と治療ならびに GH 治療についての見解を示している [7]。先進諸国はいずれも何らかの形で GH 使用にかかわるガイドラインを出しているが、その内容は上記 3 か国(オーストラリア、アメリカ、ドイツ)のガイドラインに集約できる。