

2. 治療の決定における成長ホルモン測定と身体計測値 (auxology) : オーストラリアの経験

Growth Hormone Measurements Versus Auxology in Treatment Decisions: The Australian Experience.

Werther G A

J Pediatr 1996;128:S47-51

抄録

成長ホルモン (GH) 療法はオーストラリアでは国の専門委員会で規制している。全国 database (OZGROW) は規則的な監査と合理的な指針の改訂を可能にしてきた。1988年に指針を改訂して、身体計測値による基準だけで適応の認定をすることにした、その理由は GHD の診断と非 GHD 小児の GH 分泌反応の判定が難しいためである。治療開始基準は身長 3rd%以下および骨年齢相当の成長速度 25th%以下であった。GH 分泌試験は大多数の児で続けられた。1988 年以来 3100 人以上の小児 (35%は GHD、12.5%は Turner 症候群、52%は非 GHD) が治療された。5 年間の反応 (身長 SD スコアの変化) は完全 GHD (+2) (GH の投与量は最低) が最もよく、他の群は部分的 GHD を含め同程度 (+1.5) であった。最終身長の増加は Turner 症候群の患者で 4~6cm だった。この data は他の非 GHD 患者ではまだ得られていない。1994 年に GH 療法の指針が改訂され、身長 1st%以下の患者に限定し、GH 療法の中止時期を骨年齢で女子 13.5 歳、男子 15 歳とした。思春期遅発患者は (適用から) 除外する、骨年齢が明らかに遅れている患者では身長予後が良いからである。新規患者の発生は 1992 年以来減少し、年間 100 人が 50 人以下になった。経費も 1994-1995 年には \$3,100 万 (米ドル) が \$1,600 万に下がった、これは患者数の減少と GH 価格の低下によるものである。オーストラリアの GH 使用は USA の 68.7%、スウェーデンの 42.4%で、国際的には中等度である。結論として、全国的な包括的 database と結びつけて作成した GH 計画は身体計測値を基本とするもので (auxology-based GH program)、低身長児に合理的かつ経済的な GH 使用を可能にした。

小児 GHD の確定診断は、適切な生理学的および薬理的 GH 分泌試験・適切な最低反応・GH 測定の変動を含み、幾多の問題がある。これらの問題は最近の報告で確認され、GHD 診断の代替手段として IGF-I と IGFBP-3 が用いられている。しかし、GHD 診断についてのコンセンサスは得ら

れていない。さらに多数の短期的および中期的 GH 効果の報告は GHD 典型例以外の種々の低身長で観察したものである。少なくともこれらの一つ、Turner 症候群では、合成 GH による長期的治療で最終身長は明らかに増加している。それ故に、低身長児に GH を用いる合理的手段として、治療の

開始、継続、終了基準に身体計測値による基準 (auxologic criteria) を採用した。(註：骨年齢を含む)

オーストラリア GH 計画の歴史

オーストラリアでは GH の使用は国の専門委員会で規制している。1988 年に上記の理由から、GH の使用指針は auxologic criteria だけを用いるように変更した。指針中の身体計測に係わる測定項目は次の通り：GH 療法の対象になるのは、身長 3rd% 未満、骨年齢相当の成長速度が過去 12 か月にわたり 25th% 未満である。後天性 GHD 児には一部例外を設け、GHD 典型例以外の成長の遅い低身長児にも治療を可能にした。治療継続の基準 (response criteria) は成長速度が骨年齢相当の 50th% 以上を維持すること、骨年齢が女子 15 歳、男子 17 歳に達した時点で強制的に中止した。

オーストラリア GH database (OZGROW)

新基準における GH の使用と効果を記録し評価するために 1988 年に全国 database、OZGROW を開始し、各治療センターで DATA 入力した。DATA はディスクで集め、Camperdown (シドニー) の小児病院で毎月集中管理した。ここでは収集した DATA を分析して調整と勧告を行い、OZGROW 報告書を作成した。収集した DATA を定期的に検討評価するほかに診断別のサブグループを作って、GH の思春期への影響、副作用などを検討した。これまでに 6 回にわたり OZGROW 報告書を作成した。このうち 2 つは印刷中である。オーストラリア GH 計画を行う Commonwealth Department of Health (日本の厚生省に相当すると考えれ

る)の OZGROW センターはキャンベラにある。OZGROW 計画は製薬会社と政府が設立した。

5 年間の治療効果分析

GH 療法適用決定に auxologic criteria を採用したが、大多数の患者は GHD 診断のために従来の生化学検査を受けていたので、GHD と非 GHD の比較が可能になった。

1988 年以来、3100 人以上の患児が治療を受けた：その内訳は GHD (35%)、Turner 症候群 (12.5%)、非 GHD (52%) である。さらに分けると、GHD 1100 人、Turner 症候群 388 人、非内分泌 740 人、家族性 66 人、特発性 148 人、診断なし 67 人 (合計 3109 人) である。非内分泌性の内訳は表に示した。非内分泌の部では症候群が最も多く、その内の半数は Russel-Silver 症候群と Noonan 症候群である。GHD の部は悪性疾患 (23%)、頭蓋咽頭腫 (6%)、特発性完全 GHD (GH 頂値 < 5 ng/ml > (27%)、特発性部分 GHD (GH 頂値 5~10 ng/ml) (21%)、その他の特定されない GHD (23%) である。

GH 療法開始の平均年齢は、完全 GHD が最低 (8.35 歳)；部分 GHD 9.5 歳、頭蓋咽頭腫 10.3 歳、悪性疾患 11 歳である。非 GHD の部では、非内分泌性 10 歳、特発性 10.3 歳、Turner 症候群 10.6 歳、家族性 10.8 歳である。

治療開始前の身長 SD スコア平均値は、頭蓋咽頭腫 (-2.1)、悪性疾患 (-1.9) を除き、ほとんどの診断群でほぼ同じであった。すなわち、-3.3~-2.8 の間にあり、完全 GHD -3.3、Turner 症候群 -3.1 が最低であった。

5年間の治療効果を身長 SD スコアの変化でみると図 2 のようになる。最大反応は完全 GHD (1.96SD の増加) である。部分 GHD、非内分泌性、家族性はほぼ同じであった (それぞれ 1.59, 1.55、1.45)。これに対し、悪性疾患、頭蓋咽頭腫、Turner 症候群は増加が少なかった (それぞれ 1.02, 1.08、0.93)。3 年の時点の調査でも同様の成績だったが、最初の 2 年間の増加は、Turner 症候群では用量が多いにも係わらず、部分 GHD・非内分泌性と同等だった。治療開始時の投与量は Turner 症候群 (0.4 mg/kg/wk=1.2U/kg/wk) を除き、0.24~0.28 mg/kg/wk=0.72~0.842U/kg/wk とすべて同じである。この用量は 5 年間の内に効果に応じて 0.08~0.12 mg/kg/wk の範囲で増量した、ただし完全 GHD の増量は 0.03 mg/kg/wk に過ぎなかった。

治療第 1 年に GH 療法の費用-利益比を身長 SD スコアと GH 用量を比較して算定した。最も良いのは特発性 GHD (0.050)、次は悪性疾患 (0.026)、非 GHD (0.029)、Turner 症候群 (0.020) の順であった。

完全 GHD の診断以外で、初期効果を予測できるのは、年齢が若い、骨年齢対応の成長速度 SD スコアが低いことであった。骨年齢が遅れていれば良好な初期効果を低下させることになる。

最終身長

最終身長に関しては、GH と少量エストロゲン療法を比較検討した Turner 症候群を除き適切な DATA がない。GH 単独療法で 13 歳からエストロゲン微量療法を受けた Turner 症候群の身長は 5.5cm 増加した。一方、11 歳でエストロゲン微量単独投与

を開始した群はわずか 3.7cm だった。

思春期への影響

GH 療法の思春期への影響はやや詳しく調査した。思春期にはほとんどの群で GH を増量した。他の報告とは異なり思春期の開始が早くなったり、期間が短縮する傾向はなかった。

その他の診断について

次の疾患について GH の効果を検討した：腎不全、ステロイド依存性喘息、骨形成障害、奇形症候群、タラセミア、SFD。適切な量を用いれば、初期 (1~3 年) の効果は良好である。例外は、タラセミア、Noonan 症候群、神経線維腫症で反応が悪く、骨形成障害は疾患の種類により効果が異なった。

副作用

GH 使用による副作用は少なく (全体で年間 2.3%)、ほとんどが軽微なものだった。最も多いのは腫瘍の再発、脊椎側後湾、大腿骨頭すべり症 (GHD で 9 例、年間 0.15%) である。耐糖能の変化、リンパ浮腫/一過性浮腫、その他の軽微な副作用が少数あった。Pseudotumor cerebri はわずかに 3 例である。

OZGROW と他の database との比較

OZGROW に対応する大きな database は Kabi International Growth Study database (KIGS : ヨーロッパ、アジア、オーストラリアを含む) である。両者を比較するといくつかの相違はあるものの、全体として同様の結果である。例えば、思春

期に関する効果が異なること、副作用の報告は OZGROW が少ない。OZGROW は一か国の少数の医師による database である。全患者が共通の厳格な開始、終了基準、投与量指針を適用している。OZGROW の対象は国際的な KIGS database よりも均質で信頼性が高い。

評価による開始および終了基準の変更

この database を用いて定期的な評価を行うと、開始・継続・終了の指針を規則的かつ合理的に変更できる。初期の変更は用量の計算の基礎を体重から体表面積にしたことである。1994 年には大きな変更を行った。GH 療法を身長 1st%未満に制限し、終了を骨年齢で女子 13.5 歳、男子 15 歳にした。思春期遅発の患者は、骨年齢が明らかに遅れていれば GH 療法を行わなくても身長予後がよいことから選択的に除外した。この最後の変更は、成長促進効果が期待できない 10 歳代の肥満児に大量の GH を使用することを避ける効果があった。

GH 経費の経過

上記の変更によってオーストラリアでは GH の費用が年間 3,100 万米ドル (1990-91) から年間 1,600 万米ドル (1994-95) に減少した。これは GH 処方を減少し、指針が厳しくなったためであり、新規患者の減少 (1994-95 年 : 50/年、1992 年 : 100/年) と終了が早くなったためである。さらに、製薬メーカーがマーケットに参入して競争の結果、GH の単位あたりの価格が 30%低下した。1992 年以来オーストラリアでは 4 社が GH を販売している。

GH 使用に関するオーストラリアと他国の比較

オーストラリアは低身長児の GH 治療に関して他の国よりも自由であると考えられていたが、事実は国際的に見ると中等度の使用である。オーストラリアでは 20 歳未満人口 100 万に対し 424 人に GH が使用されている。これに対応する数字はフランス 616、USA617、日本 710、スウェーデン 1000 であり、UK、ニュージーランド、カナダではこれよりも低い。20 歳未満人口で比べるとオーストラリアはスウェーデンの 42.4%、USA の 68.7%に過ぎない (註 : 日本の 59.7%)。我々の評価法と指針の変更手段は、適応判定に GHD 診断条件が入っていないが、低身長児の GH 療法に合理的かつ有効であると考えている。

結論

オーストラリアの auxology-based criteria は、全国 database とともに、低身長児の治療に合理的、効果的、経済的な GH 治療を可能にした。今後、完全 GHD 患児を診断することが、病態と他のホルモン分泌障害の解明だけでなく、最小量の GH で最大の効果を予測するために重要である。



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



抄録

成長ホルモン(GH)療法はオーストラリアでは国の専門委員会規制している。全国 database(OZGROW)は規則的な監査と合理的な指針の改訂を可能にしてきた。1988年に指針を改訂して、身体計測値による基準だけで適応の認定をすることにした、その理由はGHDの診断と非GHD小児のGH分泌反応の判定が難しいためである。治療開始基準は身長3rd%以下および骨年齢相当の成長速度25th%以下であった。GH分泌試験は大多数の児で続けられた。1988年以来3100人以上の小児(35%はGHD、12.5%はTurner症候群、52%は非GHD)が治療された。5年間の反応(身長SDスコアの変化)は完全GHD(+2)(GHの投与量は最低)が最もよく、他の群は部分的GHDを含め同程度(+1.5)であった。最終身長の増加はTurner症候群の患者で4~6cmだった。このdataは他の非GHD患者ではまだ得られていない。1994年にGH療法の指針が改訂され、身長1st%以下の患者に限定し、GH療法の中止時期を骨年齢で女子13.5歳、男子15歳とした。思春期遅発患者は(適用から)除外する、骨年齢が明らかに遅れている患者では身長予後が良いからである。新規患者の発生は1992年以来減少し、年間100人が50人以下になった。経費も1994-1995年には\$3,100万(米ドル)が\$1,600万に下がった、これは患者数の減少とGH価格の低下によるものである。オーストラリアのGH使用はUSAの68.7%、スウェーデンの42.4%で、国際的には中等度である。結論として、全国的な包括的databaseと結びつけて作成したGH計画は身体計測値を基本とするもので(auxology-based GHprogram)、低身長児に合理的かつ経済的なGH使用を可能にした。