

3. 小児を対象とする成長ホルモン使用指針 (アメリカ小児内分泌学会 : LWPEs)

Guidelines for the Use of Growth Hormone in Children J Pediatr 1995;127(6):857-67

はじめに

1983年、アメリカ小児内分泌学会 (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society: LWPEs) とアメリカ小児科学会 (American Academy of Pediatrics: AAP) の合同委員会は低身長児の成長ホルモン (GH) 療法についての見解を発表した。この発表以後 12年のうちに、遺伝子工学による合成 GH が豊富に供給されるとの予測は現実のものになった。その報告で予想したように、GH が潤沢に利用できるようになった結果、低身長に合併する様々な疾患に使用されるようになった。これにより GHD および一部の成長障害の治療が改善される一方で、不都合も生じた。GH の効果と安全性に関するデータがないままに GH が広く用いられてしまった。すでに報告したように、GH 療法は軽々しく行うべきではない。高価格 (遺伝子工学の進歩はこれを軽減することがなかった) に加えて、GH は投与方法が難しく、少ないとはいえ副作用がある。さらに、治療が成功しなかった際には心理的な障害を起し得る。このような問題を考慮して、一部には GHD 以外の小児に身長増加だけを目的として GH を使用することの倫理性を疑問視するものも一部にある。いずれにせよ、安全性と効

果が確認されていない疾患に GH を使用することは、正当とは言い難い。このような状況を考慮すると、最近の調査で小児内分泌専門医の 2/3 は GH 使用の指針を発表する意義をみとめていることも当然であろう。

これらの問題に答えるために、LWPEs は LWPEs 薬事委員会に対し小児に GH を使用するための指針と勧告をまとめるように諮問した。そこで薬事委員会は成長障害を来す個々の疾患について GH の効果と安全性に関して報告されたデータの展望を試みた。本委員会は、一部の小児とその親にとっては短期間の身長増加が意味を持つこと認めるものではあるが、この報告の目的として GH 療法そのものによって最終身長 (成人身長) が有意に増加した事実をもって有効と判定した。また、本委員会は報告された GH の有害事象 (副作用) のメカニズムについても検討した。安全性と有効性に関するもの以外は、GH の使用に関する広範な倫理問題については言及しなかった。

GH の有効性の評価は多岐にわたり複雑である。そこには個々の成長障害をおこす個々の疾患の命名法と定義の相違、GH の用量と投与方法の相違、最終身長のデータの

欠損、適切な対照の欠損という問題を含んでいる。このような問題点を整理して報告と勧告をまとめた。まず GH 療法は最終身長増加に有効と考えられる疾患について述べ、ついで GH 療法は最終身長に効果がないあるいは効果を証明できない疾患について述べ、最後に副作用情報に関して利用できるシステムについての展望を行う。

GH 療法が最終身長増加に有効と考えられる疾患

GH 療法は GHD 小児の最終身長増加および腎移植前の慢性腎不全小児の成長速度増加に有効であり、FDA は疾患に対する使用を認可している。GH は Turner 症候群女児の最終身長増加にも有効と考えられるが、これを証明するために必要な比較対照試験が完了しておらず、まだ FDA に認可されていない（訳者註：Turner 症候群は 1996 年 12 月 31 日認可された）。

成長ホルモン分泌不全 (GHD)

GHD による成長障害の治療が主要な GH 適応疾患である。GHD 確実例では、補償療法が内分泌不全を補正するのである。このような患児では、GH 療法（投与量 0.15～0.3 mg/kg/wk）により成長速度は最初の 1 年は治療前の 2～4 倍になる；翌年以降の成長速度は低下するがそれでも治療前の成長速度を上回る。連日皮下注射は従来の週 3 回の筋注よりも効果が大きい。治療は受容できる身長になるまであるいは成長速度が 2.5 cm/y 未満になるまで続けるべきである。生理学的に考えると生涯にわたる治療が良いと思われるが、成人のデータは限られているので、思春期以降の治療はま

だ実験段階である。一部の GHD 患児、とくに年長になってから診断されたものは、治療によっても遺伝的に予想される身長に達しないこともあるが、大多数の成人身長は治療を受けなかった場合を明らかに上回る。

GHD 確実例では GH 療法の効果は明らかであるが、GHD の診断基準は未だ議論の余地を残している。GHD 診断の古典的な基準は、成長速度の低値、骨年齢遅滞、二つ以上の GH 分泌刺激試験低反応である。従来、GH 分泌低反応は GH 頂値 7ng/ml 未満と定義されていたが、最近では 10ng/ml レベルが広く受け入れられている。他の前葉ホルモン欠損、正中奇形、頭蓋照射歴があると診断の参考になる。これらの基準が全て満たされていれば、診断は容易である。

GHD の診断に関する議論は GHD を示唆する臨床所見を持つ低身長児についてである；成長速度と骨年齢は遅れているが、分泌刺激試験で GH レベルは当てはまらない場合である。これらは GHD の軽症型（部分的 GHD）、標準的な GH 分泌刺激試験では検出できない微妙な異常（neurosecretory dysfunction）、GH の成長促進効果に低反応（GH に比較的抵抗性）、あるいは構造異常による活性低下（生物学的非活性 GH）と推定されている。このような考えでは、標準的な GH 分泌刺激試験は内因性 GH の分泌あるいは活性の信頼できる指標にはならない。このような考えに対して、12 あるいは 24 時間にわたる頻回の GH 測定を勧めるものもあが、その臨床的価値にはまだ議論の余地がある。しかし、従来の GH

分泌能検査の信頼性が低いとする意見は、次の3点から支持される。①常用されているGH分泌能検査の年齢別・性別正常値の報告が少ない。それ故に検査で用いられているGHDを定義する上限は便宜的なものである。②使用されているGH測定法の正確な比較がなされておらず、相違が3倍になることさえある（訳者註：日本では比較と補正を行っている）。従って、各測定法で正常を設定しても、共通のカットオフを決める科学的根拠がない。診断は使用したGH測定法に依存することになる。③GH分泌刺激試験は特異性が低いために（内分泌学的に正常でも正常以下の反応を示す頻度が高い）、信頼性に限界がある。2種のGH検査を行うことでGHDの診断を誤ることは少ないと期待されるが、検査は通常短期間（通常、数時間から数日）の内に行われる；短期間であるが故に、一過性の条件でも検査の期間中持続し、GHDの診断を誤る可能性がある。

これらの理由からGH検査の結果判定には注意が必要であり、その結果だけで治療を決めるべきではない。これはGH検査を無益とか、止めるべきであるとか云うのではない。明らかに異常な結果（GHD典型例）では治療に良好な反応を示すと期待できる。さらに、異常な結果があれば、他のホルモン分泌についても検討して器質性疾患の可能性を探るからである。しかし、GH検査は臨床像と他の前葉ホルモン欠損、明らかにリスクファクター、臨床検査のIGF-IあるいはIGFBP-3の低値などを総合して評価されるべきである。これらの事柄は、GH療法の最低の基準として骨年齢相当成長速度が25th%未満で骨年齢がやや遅れて

いることを含めるべきことを示すものである。である。甲状腺機能低下、慢性非内分泌疾患、社会心理的deprivationによるGH分泌の抑制を除外し、成長速度を正確に知るために一定期間の観察が必要である。低身長の子供ではTurner症候群を除外するために染色体検査を行う。GH療法の最低基準が満たされる患児にはGH療法を試験的に行い、臨床的に適度の効果があることを確認して治療を継続すべきである。これには治療の第1年は治療前の成長速度の2倍になるか、治療前成長速度が極端に低い例では3cm/y以上の増加があるときに、適度な効果と判定する。

GH使用の増加で副作用に関しては良い評価が得られ、GHDの治療に用いられる合成GHの量では安全と考えられる。下垂体由来のGHはGHD患者の一部でCJDの原因になっているので、使用してはならない；しかし、この問題は合成の製剤には当てはまらない。GH療法はインスリン感受性を低下させるが、糖尿病の発症は稀である。GH療法の開始時には浮腫を見ることがあるが、軽微であり自然消褪する。GHを投与された患者で偽脳腫瘍（pseudotumor cerebri）の報告があり、糖質コルチコイドを併用しているもの、Chiari奇形のような脳圧亢進になり易いものではさらにその危険が大きい；通常はGHを中断すれば回復するが、治療を再開すれば再発の可能性もある。大腿骨頭すべり症と側弯症は、稀ではあるが、GH療法の患者で頻度が高い。膝炎も僅かながら報告があり、1例で因果関係が証明されている。免疫機能には明らかな変化はない。

GHは同化作用が強いので、活動期の悪

性腫瘍患者には禁忌であり、また治療終了後も最低1年はGHの使用を慎むべきである。近年、GH療法と腫瘍とくに脳腫瘍の再発との関連が取り沙汰されている。これについては患者が少なく、同様の疾患でGH療法を受けていない患者の再発率がこの成績がないことから評価は困難である。ある研究でこの事実を検討したが、現在のところ関連性を支持する報告はない。中枢神経系以外の脳腫瘍、神経繊維腫がGH療法の患者で大きくなったとの報告があるが因果関係を支持する事実はない。Gorlin症候群で基底細胞癌の報告があるが、この疾患で腫瘍はしばしば認められるので、原因は不明である；これらの小児ではGH使用に注意を要する。

GHと白血病についても報告がある。これまでにGH療法中あるいは終了後に白血病あるいは骨髄異形成症になった患者は全世界で39名いる。内半数は白血病のリスクファクターを1項目以上持っている；放射線療法、化学療法、免疫抑制療法あるいは疾患素因（Fanconi症候群、Bloom症候群など）。GH療法による白血病リスクを知ることは次ぎの理由から困難である；①GH療法を受けた患者数とその内容および②GHDでGH療法を受けていない患者でリスクの有無による白血病発症率の正確な情報がない。これまでに得られた情報では特発性GHDでGH療法を受けた患者の急性白血病発症率は一般人口と異なるところはない。現在のところ白血病リスクのあるGH依存性患者にGHを使用するとリスクが増大するか否かについては不明である。

慢性腎不全

前回の報告の際には考慮されなかったのが小児のCRIである。成長障害は小児CRIの最重要所見の一つである。15歳以前に発症したCRI患児のほぼ半数は成人身長が平均 $-2.5SD$ 以下である。このような患児でGH療法の効果が検討され、いずれの検討においても骨年齢を過剰に促進することなく成長速度の増加が認められ、成人身長の改善が期待されている。GHの成人身長に対する効果をはっきりさせるだけの十分な期間を観察した報告はないが、FDAは腎移植前のCRI患児の治療にGHを認可した。GHの効果を得るためには、CRI患児は良好な代謝状態にあり、適切な栄養摂取を維持する必要がある。

GH療法はCRI児にも安全と思われるが、長期間にわたるDATAはない。血清インスリン・グルコースに残存効果はない、クレアチニンクレアランスにも悪影響はない。一部の小児で血清クレアチニンレベルの増加が認められているので、注意深い観察が必要であり、原因を同定できない腎機能低下を生じたときは治療を再考するべきである。

Turner症候群

Turner症候群は出生2500人に1人の頻度で女性の低身長の原因として最も多いものの一つである。Turner症候群女性のGH分泌は比較的正常に保たれていることから、成長障害は内因性の骨形成障害の結果と思われる。エストロゲン欠乏によるGH分泌の微妙な変化は思春期の成長スパートの欠損をもたらす。

Turner症候群女性のGH治療効果について

て数件の検討があるが、最終身長を含めているのは1件だけである。いずれの検討でもGH療法を受けた際の成長率は、未治療の患者で予想されるものよりも、明らかに増加している。この増加は正常な骨年齢促進を伴うので、成人身長は増加すると思われる。最終身長を報告した研究では多施設・無作為・前向き試験で、GH単独およびoxandrolone併用療法を行なっている。6年後、30人が治療を終了し、身長151.9cmに達した、これは予測最終身長143.8cmを8.1cm上回るものである。この成績は、GH療法はTurner症候群女性の最終身長増加に有効とする考えを支持するものである。しかし、この研究には長期間の未治療対照がない、それは従来報告をもとにした予測最終身長の信頼性を知る上に必要である。この予測身長は正しいと思われるが、対照群のないことはおおきな欠点である。現在、無作為抽出した未治療対照をおいた検討が進行中である。

GH療法を受けたTurner症候群女性でおこり得る副作用をモニター中である。白血病はGH療法を受けたTurner症候群での報告はない。色素母斑の増大は報告されているが、悪性転化は認められていない。浮腫はあっても一過性である。高血圧、脂質代謝異常の報告もない、また臨床上問題になる免疫、甲状腺機能の変化もない。

インスリン抵抗性はTurner症候群女性でよく認められる。これはGH療法によりさらに増強するが、代償性の高インスリン血症により糖尿病の発症は抑えられている。しかし、高インスリン血症がTurner症候群女性に循環器疾患の素因を作る可能性がある。従って、GH療法の有無に係わらず

長期間わたりこの問題の追跡調査が必要である。

比較対照試験による成人身長のdataがでるまでは、Turner症候群女性GH療法の効果は完全に解決したとはいえない。しかし、得られたdataは成人身長を増加することを示し、副作用も少ないことを示している。Turner症候群女性のGH療法についてはGH分泌試験の結果によって判定すべきではない、GH分泌に異常があるとの事実がないからである。

GH療法の有効性が確認されていない疾患

GHの供給が潤沢になって、低身長を伴う種々の状態に使えるようになった。すなわち、非GHD低身長、体質性思春期遅発症、糖質コルチコイドによる成長障害、腎移植、その他低身長を伴う遺伝性疾患および染色体異常である。これらの一部では短期間の検討で良好な成績が得られているが、長期間あるいは比較対照試験は少なく、さらにGHの有効性と安全性については確立されていない。従って、これらの疾患に対するGH療法は研究的なものと考えべきである。これらの疾患のGH療法について報告された成績をまとめると次のようになる。

非GHD低身長

(Non-GH deficient Short Stature)

低身長児の大多数はGHDあるいは基礎疾患をもたない。多くの患者は非GHD低身長あるいは体質性成長遅滞あるいは両者の合併である。非GHD低身長のグループは正常低身長および遺伝性低身長である。

詳細な定義は異なるが、多くの研究者は健康な低身長児で成長速度正常、骨成熟正常、薬物刺激に対する GH 反応正常、予測最終身長は mid-parental height よりも明らかに低い（通常 10cm 以上）ものに正常低身長なる語を用いている。遺伝性（ときに家族性）低身長児は予測最終身長が mid-parental height の範囲に入ることを除き、上と同じである。これら 2 つのグループは GH に異なる反応を示すとする理論的根拠はあるが、多くの研究では両者を区別できない。このような小児の多くは体質性成長遅滞（すなわち骨年齢遅滞）を伴う故に、問題はさらに複雑になる。

非 GHD 児でも GH の効果は短期間で検討されているが、長期間治療後の最終身長の成績は少ない。Moore らの検討では GH 療法で治療中の成長率は促進したが、治療前の予測身長を超えた例はないという（*J Pediatr* 1992;120:702-8）。Loche らの報告でも同様の成績である（*J Pediatr* 1994;125:196-200）。すなわち、GH 療法は短期間では成長率を促進するが、成人身長を伸ばすものではない。しかし、これも非治療対照群をおいた検討ではない故に、結論は明快な定義で患者を分け、対照をおいた検討の結果に待つべきである。

体質性成長遅滞 (Constitutional Delay)

先進国では、低身長の原因として最も多いものである、とくに男児に多い。低身長、骨年齢遅滞があるが、成長率および骨年齢の進行のバランスは正常である。思春期の発達は遅れるが、成人身長は通常正常域に入る。成長率の低い時期は GH の一過性分泌低下の可能性があるが、証明されていない。

この状態は非常に多いので、成長障害と云うよりも正常な成長パターンの変異型と考えるべきである。

体質性成長遅滞児の成人身長は正常であるが故に、治療は成人身長に達するまでの期間を短縮することを目的とする。骨年齢 12~13 歳で男性ホルモンを短期間すれば成人身長を損なうことなく、成長率と思春期の発達を促進することができる。GH も男性ホルモンと同様の効果があるが、成人身長は増加しない。蛋白同化ステロイドは同様の効果があり、費用は安く GH よりも使用し易いので、これが選択薬剤である。

子宮内発育遅滞

(Short Children with IUGR)

IUGR の小児は、その多くが 1 歳までにめざましい catch-up growth を示すが、約 1/3 は 1 歳時の身長が -2SD に達しない。その後の成長速度は次第に平均以下にまで低下し、遺伝的に期待される身長には達しないのが普通である。このグループ、IUGR の原因になる様々な疾患で構成され、Russel-Silver 症候群の特徴を持つものが多い。

IUGR は GH 療法で第 1 年は成長速度が増加する。その特徴は、成長増加は用量依存性で、正常の成長率を得るに必要な GH は GHD よりも多い。また GHD にくらべて成長障害の程度と GH の効果との相関は低い。この相違は、GHD では生理的な catch-up growth をしめし、IUGR では薬理的な反応とする考えに一致する。長期間の反応については情報が少なく、成人身長の data はない。

これまでの data は、GH 療法は成人身

長に達する年齢を短縮するが、成人身長を増加するものではないことを示唆している。

糖質コルチコイドによる成長障害

糖質コルチコイド過剰が小児の成長障害の原因になることはよく知られている。外因性糖質コルチコイドは少量でも成長を抑制し、隔日投与あるいは吸入でも成長を抑制することがある。GH 分泌は糖質コルチコイド療法を受けている小児で、常にではないが、しばしば抑制されている。

喘息、炎症性腸疾患、リウマチ性疾患などの慢性・糖質コルチコイド依存状態で成長の遅れている小児でも、GH 療法の効果が検討されている。比較的少量の下垂体由来 GH をもちいた初期の検討では効果不十分だったが、0.3mg/kg・週（1 単位/kg・週）を用いた最近の短期間検討では正常な骨年齢発達を伴う成長促進が認められる。しかし、疾患の活動期にあつて大量の糖質コルチコイド（prednisone > 0.35 mg/kg/day）投与下では GH の効果が抑制される。長期間の効果および成人身長におよぼす影響は不明である。

糖質コルチコイドと GH の併用療法でおこりうる副作用として、糖代謝異常、水分貯留、基礎疾患の再燃、発癌性リスクの増加が指摘される。空腹時および刺激時の高インスリン血症の報告があるが、血糖上昇は稀である。おそらく水分貯留に関連した偽性脳腫瘍が増えると予想されるが、実際は稀である。GH による慢性疾患の悪化の報告はないが、患者数と観察期間が少ない。

腎移植を受けたもの

腎移植後に GH の効果を見た報告がある。

多くは少量の糖質コルチコイド（prednisone 0.1-0.2 mg/kg/day）と免疫抑制剤を使用している。GH 療法で初年度の成長率は 2、3 倍に増加し、その後遞減しても前値より高値を維持する。骨年齢の促進は正常範囲内にあり、成人身長を増加するものと推定される。しかし、長期および成人身長の DATA はない。

また副作用として、移植腎の機能異常と拒絶のリスクがある。GH 療法の有無で、GFR および拒絶に差は認められないと報告されている。しかし、少数ながらクレアチニン濃度の上昇、クリアランスの低下の報告があり、GH による拒絶の可能性も残っている。通常は免疫抑制剤を使用しているので、悪性疾患のリスクがあり、注意深い観察を要する。

染色体異常および遺伝性疾患

Turner 症候群の治療に有効であったことに刺激されて、Down 症候群、Noonan 症候群、Prader-Willi 症候群、骨形成障害などの染色体異常や先天性疾患にも GH 療法を試みるようになった。いずれも有効性と安全性は確立されていない。

Down 症候群では GH 分泌異常があるとする報告があるが、常に認められるものではない。GH の効果にも議論がある。短期間では成長速度を増加するが、長期効果と成人身長については明らかでない。初期に頭圍の増加（さらに知能についても好転を推定）が報告されたが、確認されていない。Down 症候群で副作用の頻度が高いとは報告されていないが、DM と白血病のリスクが GH 療法でさらに高くなる可能性がある。Down 症候群の GH 療法は研究段階である。

Noonan 症候群の成長パターンは体質性成長遅滞に似ているが、target height は低く、平均成人身長は男で 162.5cm、女で 151cm である。GH 分泌動態に異常はないと報告されている。GH 療法の効果に関する data は少ない。短期間では効果があるが、効果は持続せず成人身長の改善も僅かである。また、効果には個人差が大きく、一部の患者で骨成熟の異常な促進を認める。副作用が多いとの報告はないが、心機能とくに肥大型心筋症に対する GH の影響はまだ検討されていない。

Prader-Willi 症候群で GH 分泌動態の異常が認められるが、肥満があるため評価が難しい。短期の GH 療法で骨年齢をとくに促進することなく成長率が増大する。一部で、肥満度の低下と食行動に好影響があるとの報告がある。GH の代謝効果によるものと思われる。糖代謝に変化はない。3 例で脳圧の亢進があった。長期比較対照試験は行われていない。Prader-Willi 症候群では GH 実験段階であり、比較対照試験に限定すべきである。

骨形成障害の報告も少ない。Achondroplasia と hypochondroplasia で GH は成長速度を増加するが、効果は持続しない。長期観察の報告がなく、効果は不明である。一部で、体幹と四肢の成長の均整が悪い可能性が指摘されている。

GH 療法についての心理社会的視点

心理学的研究では低身長それ自体が心理社会的な適応を阻害することはないとの結果が得られている。これらの研究では、社会経済状態を補正すると過去の研究で見られたバイアスが補正されている。しかし、

低身長の精査のために紹介される患者は体格に起因する心理的な問題を代表するグループかも知れない。最も多い問題行動は、幼稚である、社会的に孤立している、依存性がある、学習能力が劣る、集中力が劣るなどである。これらは生物学的または心理学的原因に依るのであろう。この問題については、GH 療法の効果を想定するよりも、適切な心理学的あるいは行動学的介入を行うことの重要性を評価すべきである。

GH 療法にはプラスとマイナスの心理学的側面がある。① 患児が治療を望んでいるのではない、あるいは治療の結末と目的を知らされていないことがある。低身長児の多くは、とくに低年齢の患児は、自分が友達と違うこと、あるいは治療を要する問題があるとは考えていない。② 内分泌検査から期待される治療後の身長はしばしば両親が期待する身長よりも低いために、患児あるいは両親は GH 療法の結果について非現実的な期待を持っているかも知れない。非現実的な希望であることが説明されていなければ、後の失望感が大きい。③ 治療について云えば、医療者は心理的な問題に適切に対処していない可能性がある。これに対し、GH 療法による身長の変化は、学業成績や情緒の成熟のような領域にもよい効果をもたらす可能性もある。GH 療法を受けた患児の多くが治療開始とともに問題行動が改善したとの報告がある。注意力問題、怒りと抑うつ、社会問題の評価に変化があった。この所見は、低身長の評価に心理および教育の検討を含めることの重要性を示すものである。上に述べたプラスの短期的結果に対し、小児期を通して GH 療法を受けた患者の追跡調査は芳しくない。す

なわち、多くの患者は、社会的に孤立している、職業あるいは学業成績が劣る、仕事の満足度と就業度が悪い、家族に依存しているなど、QOL が劣っている。そのような結果は、幼児期に解決されなかった、あるいは治療されなかった行動と学習障害に根ざすものかも知れないが、その可能性についての科学的事実を示されていない。このような行動は、GHD そのものの結果かも知れないと言う報告もある。このような行動パターンは、Social phobia の若年成人と類似している； Social phobia は debilitating form of anxiety で GH 分泌低下に伴って認められることが知られている。ある研究では、成人発症 GHD は GH 補償療法で QOL と心理状態が改善したと言う。このような観察から、GHD 患者を障害にわたり症状と治療効果を観察する必要性が指摘される。このような観察事実が正しいならば、GHD 患者に生涯 GH を使用することが支持される。

最後に成人身長は望ましいことではあるが、それだけが QOL に関する治療効果を判定する有効な尺度ではないことを認識すべきである。一時期身長を伸ばすことが、大人になったときの本人の満足感と充足感をもたらすならば、治療の適応であろう。それ故、GH の治験に、この可能性を評価する手段を加えるべきである。

下垂体由来の GH

下垂体由来 GH を使用した患者のうち、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) が世界で約 60 例報告されている。このような製剤は使用すべきはない。

GH 副作用報告と監視

本委員会は GH 療法の副作用の報告と監視をするシステムを検討した。副作用を製薬会社または FDA に報告するのは GH を処方している医師の責任である。MEDWATCH システムは健康管理に携わるものが直接 FDA に報告できるようになっている。National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Disease は 1985 年以前に National Hormone and Pituitary Program で下垂体由来 GH を使用した患者のうち、CJD と白血病症例を追跡調査する事になっている。FDA の薬剤評価研究センターは GH メーカー医師に対し、研究目的で使用した GH の関するすべての副作用を FDA に報告するよう求めた。合衆国で GH 副作用をまとめている最大の非政府組織は Genentech の Study グループであり、国外では Kabi のグループである。GH 療法を受けた患者は副作用情報を Freedom of Information Act を通して入手できる。しかし、この情報を GH に使用している医師に知らせる常設のシステムがない。GH 療法で起こりうる副作用の情報を報告、評価、通知する中央システムを設立する必要があることは、本委員会の共通の認識である。

GH 療法に関する小児内分泌専門医の役割

GH 療法は小児内分泌専門医が、また慢性腎不全の小児では GH の使用に習熟した腎疾患専門医が開始・指導すべきである。上記の考察で明らかのように患者が GH に反応する状態であるとの判断にはしばしば特殊なトレーニングと熟練を必要とする。さらに、成長障害を持つ小児の多くが、他にも内分泌の問題を抱え、その一部は治療効果に影響するものである。GH 療法はや

や面倒で、不便で、高価であるため、患者の反応を注意深く観察し、反応が満足できるものでなければ直ちに適切な手段をとるべきである。大多数の医師はこれに必要な設備と経験を持っていない。最期に、副作用は時として経験の浅いものは見逃すような、はっきりしない症状で出現する。それ故、GH療法は可能な限り経験のある医師の指導のもとに行うのが適当である。

まとめ

GH療法が安全で最終身長増加に有効と考えられる疾患はGHDとTurner症候群だけである。GHは慢性腎不全患児の成長速度を増加し、最終身長も増加せしめると思われる。糖質コルチコイドによる成長障害、腎移植を受けたもの、Prader-Willi症候群など少数の疾患にも短期間の検討で有効とされているが、長期間の検討がなされていない。その他の多数の疾患では効果が明らかではないあるいは無効である。後二者について、GH療法は試験段階と考え、倫理的と考えられる臨床試験として行うべきである。

GHが安全で有効と考えられる根拠のあることがGHの使用を決める前提条件である。個々の患児に使用する際には、さらに他の因子が重要になる。GHに対する反応性の他に、患児の年齢、情緒の成熟度、家族構成と力関係、さらには経済的な配慮が必要である。同様に、患児と家族の低身長についての考え、治療効果についての期待を考慮しなければならない。GH療法の適応判定は患児の現在と将来のQOLを考慮し個別に行うべきものである。

指針と勧告

1. GHはGHDによる成長障害の治療には有効かつ安全である。GHDの診断にあたり、GH分泌能試験の結果は臨床像の全てを勘案して判定するべきである。GHD典型例の患児において、GH療法は真の内分泌障害を補正するものであり、標準的な治療である。GHD疑い例の場合は、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にのみ治療を継続する。
2. GH療法は有効かつ安全に腎移植前の慢性腎不全患児の成長を正常化する。
3. 無作為・比較対照試験は終了していないが、最近のデータによるとGH療法は有効かつ安全にTurner症候群女児の最終身長を改善すると思われる。患者に対する治療の決定はGH分泌能試験によるべきではない。
4. GH療法は体質性成長遅滞児の最終身長改善には効果がないので、使用するべきではない。
5. 上記以外の成長障害児の最終身長については、GH療法の効果は証明されていない。これにはGH分泌低下ない低身長、遺伝性低身長、IUGR、糖質コルチコイドによる成長障害、腎移植を受けたもの、Down症候群、Noonan症候群、Prader-Willi症候群が含まれる。これらの疾患に対する治療は、倫理的とされる比較対照試験の一部として行われるべきである。
6. 遺伝子工学による合成GHを使用する。下垂体由来GHの使用による危険性は排除するべきである。
7. GH療法による有害事象（副作用）に関する情報の報告、評価、頒布を行う集中

的に行うシステムを確立するべきである。

8. GH 療法は小児内分泌専門医または GH 療法の効果と副作用の評価について経験のある医師の指導の基に行うべきである。

9. 治療の開始あるいは継続に関する決定は個別に行い、患児と家族の希望、不安、期待を尊重し、児の QOL と最終身長を改善を目標とする。

10. 成長障害の診断と治療の改善、心理社会的機能と QOL に対する有効性の評価を目指した研究は重要である。GH 測定法の標準化、個々の GH 分泌能試験の年齢別・性別正常域の設定が必要である。治験は倫理的であり、適切な対照が必要である。このような研究に要する費用は、小児の健康保持に責任をもつ国家機関と GH を製造する製薬会社の双方が負担するべきである。



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



はじめに

1983年、アメリカ小児内分泌学会(Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society:LWPES)とアメリカ小児科学会(American Academy of Pediatrics:AAP)の合同委員会は低身長児の成長ホルモン(GH)療法についての見解を発表した。この発表以後12年のうちに、遺伝子工学による合成GHが豊富に供給されるとの予測は現実のものになった。その報告で予想したように、GHが潤沢に利用できるようになった結果、低身長に合併する様々な疾患に使用されるようになった。これによりGHDおよび一部の成長障害の治療が改善される一方で、不都合も生じた。GHの効果と安全性に関するデータがないままにGHが広く用いられてしまった。すでに報告したように、GH療法は軽々しく行うべきではない。高価格(遺伝子工学の進歩はこれを軽減することがなかった)に加えて、GHは投与法が難しく、少ないとはいえ副作用がある。さらに、治療が成功しなかった際には心理的な障害を起し得る。このような問題を考慮して、一部にはGHD以外の小児に身長増加だけを目的としてGHを使用することの倫理性を疑問視するものも一部にある。いずれにせよ、安全性と効果が確認されていない疾患にGHを使用することは、正当とは言い難い。このような状況を考慮すると、最近の調査で小児内分泌専門医の2/3はGH使用の指針を発表する意義をみとめていることも当然であろう