

成長ホルモン分泌不全性低身長症 (成長ホルモン欠損症) 患児の Quality of Life

(分担研究：長期療養児の心理的問題に関する研究)

河野 齊

要約：成長ホルモン治療は、主に成長(身長増加)に注意が向けられていた。しかし、成長ホルモンは脂質、糖質、蛋白質等の代謝に関与し、動脈硬化危険因子および Quality of Life (QOL) にも影響を及ぼすため、治療効果を代謝面から検討する必要がある。成長ホルモン治療は、小児でも肥満を改善し動脈硬化の危険因子を低減するため、患児の QOL の向上につながる。現在、成長終了時に GH 治療は中止されているが、中止後の患児の QOL の低下が懸念される。成長終了後の GH 補充の有用性に関する検討が必要と考えられる。

見出し語：成長ホルモン分泌不全性低身長症(成長ホルモン欠損症；GHD)、成長終了後の成長ホルモン補充治療、肥満、動脈硬化危険因子、Quality of Life

1. はじめに

成長ホルモン分泌不全性低身長症(成長ホルモン欠損症；GHD)では体脂肪の増加により肥満傾向となるが、成長ホルモン(GH)治療により改善する(1,2)。また、高コレステロール血症を伴う事が知られており(3,4)、動脈硬化症の罹病率が高く(4)、心血管系疾患による死亡率も高い(5)。このような健康障害因子の増加は、小児のGHDに於いて既に進行しはじめている事が推測され、また、GH治療中止後に増悪する事が懸念される。

今回、GHD患児の初回GH治療時の、体脂肪と動脈硬化指数との変化を検討した結果、GH補充後早期に体脂肪量は減少し動脈硬化危険因子は低減する事が確認された。GH治療が患児の成人病発症の危険を低下させるのに有用である事を示唆する所見である。現在、小児のGHDでは、成長終了の時点でGH治療は中止されている。しかし、将来の成人病予防および患児のQOLの向上の観点から、「成長終了後のGH補充治療の継続に関する検討」を行う事が重要と考えられる。また、治療継続に関するアンケート調査を、現在GH治療を受けているGHD患児を対象として行ったので、その結果も報告する。

2. 対象および方法

【対象】

I. 初回GH治療群

対象は12例のGHDの男児。年齢は7-14歳。いずれもTanner分類で前思春期であり、経過中思春期の進行を認めていない。成長ホルモン分泌検査は、通常のGH負荷試験(2種類以上)で行い、GH頂値が10ng/ml未満を分泌不全とした。腎機能や甲状腺機能に異常を認めていない。

II. アンケート調査群

現在GH治療中のGHD患児96例。GH治療歴1年以上。

【方法】

I. 初回GH治療群

成長ホルモン投与量は0.5 IU/kg/週で、週6-7回に分けて9カ月間皮下投与した。肥満度は村田等の方法(6)を用いて計算し、body mass index (kg/m²)は身体計測値より計算した。体脂肪はRJL社製体組成分析器(BIA 101, RJL Systems, Detroit, MI, USA)を用いて測定し(7)、体脂肪率(%FAT)、体脂肪量(kg FAT)および除脂肪体重(kg LBM)を検討した。

動脈硬化指数 (atherogenic index, AI) は、総コレステロール (TC) と高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) より $AI = TC / HDLC$ の式で計算した。TC は自動分析器 (JCA-RX 20, JOEL) を用い酵素法で、HDL-C は通常の測定キット (HDL-C・2「第一」) を用いて測定した。

治療効果の検定には分散分析法を用いた。F 値が有意差を示した場合 ($P < 0.05$)、治療前と治療後の有意差検定を Dunnett 法を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意差有りとした。

II. アンケート調査群

GH 治療による体組成や動脈硬化危険因子に関する初回 GH 治療群での代謝性変化を説明する前と後とで、成長終了後も GH 注射治療を継続する意志があるか、アンケート調査を行った。

3. 結果

I. GH 治療による対組成、動脈硬化危険因子の変化

身長、体重は共に直線的な増加を認め、特に体重は治療前より 11% 増加したものの、肥満度および BMI は有意な変化を示さなかった。しかし、%FAT と kg F.A.T. は治療 2 カ月目に、それぞれ 16.1 から 13.2% (18.5% 減)、4.2 から 3.5kg (16.7% 減) へと有意な低下を示しその後安定した (図 1)。

kgLBM は治療経過中ほぼ直線的に増加し、この結果、LBM/FAT 比は治療 2 カ月目で有意に増加した (図 2)。

HDL-C は徐々に上昇し、治療 3 カ月目で 52.5 から 59.7 mg/dl (13.7% 増) へと有意に増加したが、治療中 TC は変動しなかった。この結果、AI は治療 5 カ月目で有意に低下し、その後の変動はみられなかった (図 3)。

II. アンケートによる治療継続 (注射続行) に関する意識調査

初回 GH 治療群での GH 治療の代謝面での改善作用を説明する前と後とで、患児の対応に変化が認められた。治療効果を知った後の患児での治療継続希望は、9.6 から 31.9% へ、また親の希望は 26.4 から 65.8% に上昇した (表)。

表. GH 治療継続に関するアンケート調査, 初回 GH 治療群の結果を説明する前後の結果

1. 説明前の結果 (%)		n = 96		
対象	継続したい	継続したくない	解らない	
親	26.4	62.3	11.3	
患児	9.6	56.7	33.7	

2. 説明後の結果				
対象	継続したい	継続したくない	解らない	
親	65.8	10.8	23.4	
患児	31.9	44.4	24.1	

図 1. 成長ホルモン治療中の体脂肪の変化

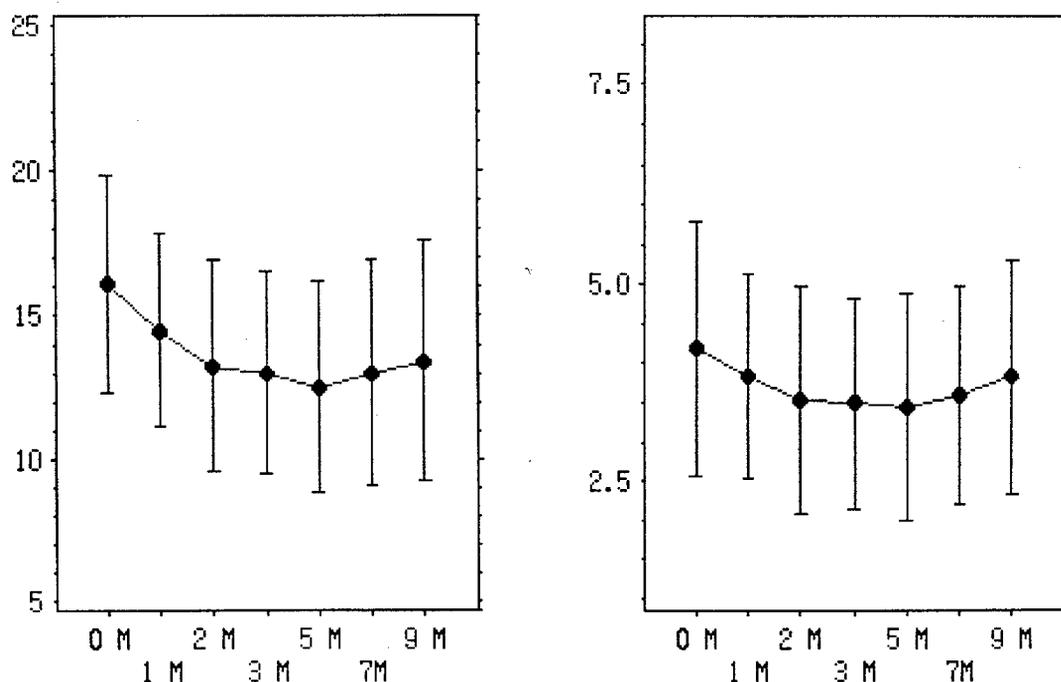


図2. 成長ホルモン治療中の除脂肪体重および除脂肪体重/脂肪量比の変化

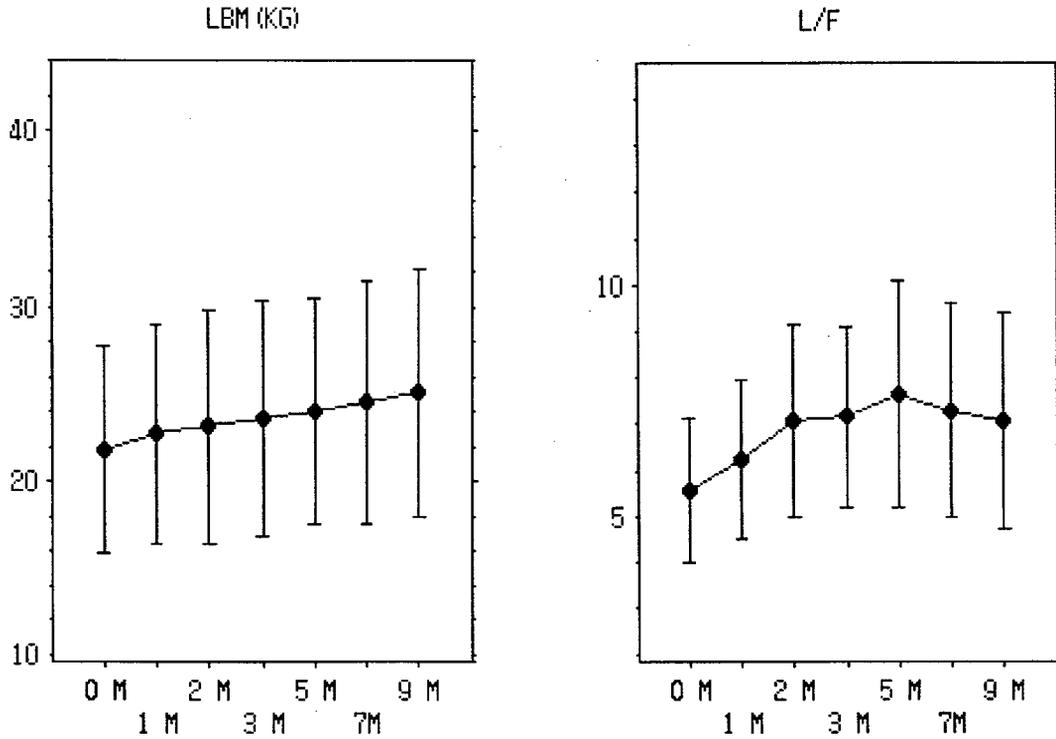
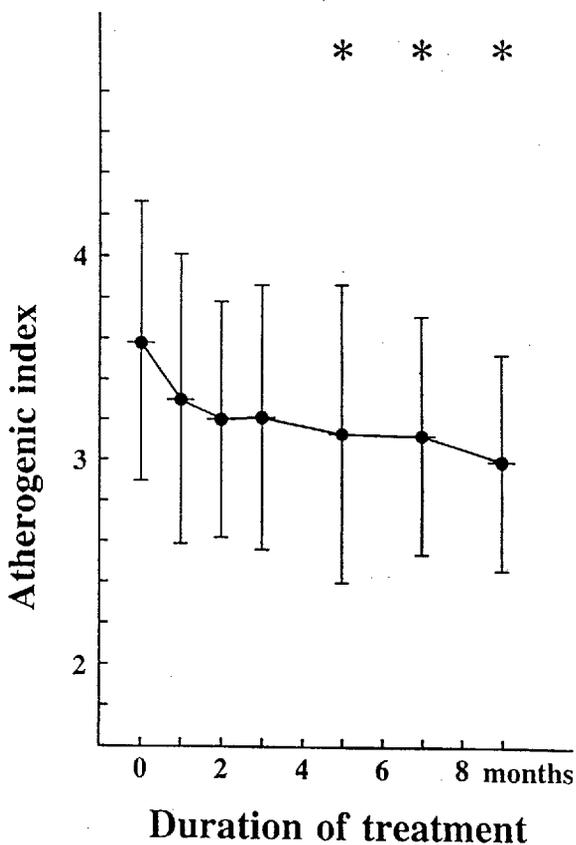


図3. 成長ホルモン治療中の動脈硬化指数の変化



4. 考 案

今回の検討で、小児のGHDに対するGH治療は、治療早期に体脂肪と血清脂質に影響を及ぼし、患児の体脂肪蓄積状態を改善し、更に、血清脂質からみた動脈硬化危険因子の低減をもたらす事を明らかにし得た。

GHDではGH治療により体脂肪が減少する事が報告されていたが(1, 2)、最近、脂肪の体内分布にも影響を及ぼし、腹部の脂肪減少をきたす事が報告された(8)。腹部脂肪の減少は、腹部肥満で高頻度に認められる高血圧、糖尿病、脳卒中、虚血性心臓病の危険を低減させる事が知られており(9, 10)、GHの脂肪分布への作用は、小児GHDに於ける成人病予防につながると考えられる。我々の結果は、GHD患児では既に小児期から脂肪蓄積が進行している事、また、GH治療はこの状態を改善し、成人病発症の危険因子の一つを低減する事を示す。

一方、成人GHDでは体脂肪量は増加しており、GH治療はこの状態を改善する事が報告されている(11, 12)。反対に、GH治療中止9-12カ月後には、体脂肪の増加、筋肉量の減少および筋力の低下がおこる(13)。また、骨密度、筋力、運動容量が減少しており就職率や結婚率が一般と比較して低い、などQOLの低下が指摘されているが(14, 15)、GH治療により著明な改善が認められている。

血清脂質では、TC に変化を認めなかったものの HDLC は有意に増加し、動脈硬化指数は5カ月で低下し以後安定した。成人GHDでは動脈硬化症の罹患率が高く(4)、心血管系疾患による死亡率が高い事が知られているが(5)、我々の結果は、小児期から既に動脈硬化危険因子の増悪を伴っている事、GH治療によりこの状態は改善される事を示す。

以上に述べた結果から見て、GH補充治療を身長増加終了後も継続した場合、GHDでの成人病発症の危険因子は改善され、患児のQOLは向上する事が示唆される。しかし、この場合の問題点として、

- 1) GHDの再診断
- 2) GH補充量
- 3) 成人および高齢者でのGH治療期間
- 4) 小児から成人までの診療体系の確立

等が挙げられる。第一のGHDの診断については、GH治療を受けた患児の中で、治療終了後のGH分泌能の再検査で約20%が正常GH分泌を示したとする報告がみられる(16)。治療中止後の厳密なGH分泌能検査を実施した後に、GH補充の適応を決める事が必要である。第二はGH補充量の問題である。我々は、小児GHDでの尿中GH排泄量を正常化するGH補充量を0.7-1.0 IU/kg/週と報告したが(17,18)、最小有効量は0.03 IU/kgの週3回注射とする報告も認められる(19)。一方、成人GHDでは、当初約0.5 IU/kg/週が使用されたが(11,12)、最近IGF-I値より検討すると0.25 IU/kg/週かこれ以下が適当とする報告もみられる(20)。いずれにしても、GH分泌量は加齢とともに減少する事は明かであり(21)、年齢を考慮したGH投与量の検討が行われなければならない。第三は成人GHDでのGH補充期間の問題である。GH補充を成長終了後引き続き行うとしても、成人や高齢者のGH補充をいつ中止するかを検討も必要であろう。第四は診療体系の問題である。GH補充期間が長期にわたる為、小児から成人、高齢者までの診療体系の確立が重要である。

成長終了後のGH治療継続に関するアンケート調査では、初回GH治療群の治療結果を説明した後、患児および親の双方で、治療継続を希望する頻度が高くなった。GHの代謝面での効果を詳細に検討し、かつ患児および親に正確な情報を提供する事が必要と思われる。

5. まとめ

GHDの治療に関しては、現在行われている成長促進効果に関する検討と平行して、「将来の成人病の予防とこれに伴う患者のQOLの向上のために、成長促進効果が終了した後もGH補充治療を継続する必要があるか」、を検討する時期に来たと考えられる。同時に、前述した問題点を明らかにする事、および、GH治療を中止した後の動脈硬化危険因子等の健康障害因子の変動を詳細に検討する事、が急務である。

文 献

1. Tanner JM, Hughes PCR, Whitehouse RH. Comparative rapidity of response of height, limb muscle and limb fat to treatment with human growth hormone in patients with and without growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 84: 681-96.
2. Collip PJ, Curti V, Thomas J, Sharma RK, Maddaiah VT, Cohn SH. Body composition changes in children receiving human growth hormone. *Metabolism* 1973; 22: 589-95.
3. Merimee TJ, Hollander W, Fineberg SE. Studies of hyperlipidemia in the hGH-deficient state. *Metabolism* 1972; 21: 1053-61.
4. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaidis AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* 1992; 340: 1188-92.
5. Rosen T, Bengtsson B-A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336: 285-88.
6. 村田 光範. ポケットコンピューターによる肥満度の計算について. *小児科診療* 1985; 48: 979-82.
7. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Hall MC. Validity of bioelectric impedance for body composition assessment in children. *J Appl Physiol* 1989; 66: 814-21.

8. Rosenbaum M, Gertner JM, Leibel RL. Effects of systemic growth hormone (GH) administration on regional adipose tissue distribution and metabolism in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 69 : 1274 – 81.
9. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 ; 54 : 254 – 60.
10. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death : 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984 ; 288 : 1401 – 4.
11. Jorgensen JOL, Pedersen SA, Thuesen L, Jorgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989 ; ii : 1221 – 25.
12. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *New Engl J Med* 1989 ; 321 : 1797 – 803.
13. Rutherford OM, Jones DA, Round JM, Buchanan CR, Preece MA. Changes in skeletal muscle and body composition after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults. *Clin Endocrinol* 1991 ; 34 : 469 – 75.
14. Dean HJ, McTaggart TL, Fish DG, Friesen HG. The educational, vocational, and marital status of growth hormone-deficient adults treated with growth hormone during childhood. *Am J Dis Child* 1985 ; 139 : 1105 – 10.
15. Takano K, Tanaka T, Saito T and the Members of the Committee of the Study Group for Adult GH deficiency, Foundation for Growth Science in Japan. Quality of life in growth hormone treated adults. *Clin Pediatr Endocrinol* 1994 ; 3 (Suppl 4) : 47 – 53.
16. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Mandini M, Cicognani A, Balsamo A. Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 1284 – 89.
17. Kohno H, Murakami Y, Kodaira T. Urinary human growth hormone measurement using a highly sensitive sandwich enzyme immunoassay : diagnostic and therapeutic uses in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71 : 1496 – 50.
18. Kohno H, Honda S. Low urinary growth hormone values in patients with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 619 – 622.
19. Frasier SD, Aceto T, Hayles AB, Mikity VG. Collaborative study of the effects of human growth hormone in growth hormone deficiency. IV. Treatment with low doses of human growth hormone based on body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1977 ; 44 : 22 – 31.
20. Bengtsson B-A, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, Bosaeus I, Tolli J, Sjostrom L, Isaksson OGP. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 309 – 17.
21. Ho KKY, Hoffman DM. Aging and growth hormone. *Morm Res* 1993 ; 40 : 80 – 86.



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



要約:成長ホルモン治療は,主に成長(身長増加)に注意が向けられていた。しかし,成長ホルモンは脂質,糖質,蛋白質等の代謝に関与し,動脈硬化危険因子および Quality of Life(QOL)にも影響を及ぼすため,治療効果を代謝面から検討する必要がある。成長ホルモン治療は,小児でも肥満を改善し動脈硬化の危険因子を低減するため,患児の QOL の向上につながる。現在,成長終了時に GH 治療は中止されているが,中止後の患児の QOL の低下が懸念される。成長終了後の GH 補充の有用性に関する検討が必要と考えられる。