

1 3. 小児における成長ホルモン治療：いつ中止すべきか？

Growth Hormone Therapy in Children : When to Stop ?

M.B. Ranke

Horm Res 1995;43:122-125

抄録

低身長に対する成長ホルモン（GH）の開始、および終了時期に関して未だ一定の見解が得られていない。現在は成長速度や身長増加予備力（growth potential）がどの程度残っているかが治療を継続するかどうかの実際的な指針となっている。また治療終了時期は社会・財政環境が許す範囲のなかで、基礎疾患や患者個人の事情によって異なっている。治療を終了したことによる結果についても考慮する必要がある。GH 分泌不全症（GHD）では思春期発達段階が内分泌学的に正常な場合とはその発現過程が異なっており、正常な身長を獲得しても GH に依存した性腺や骨形態・機能はその成熟が遅延していることが多い。GH が持つ生物学的役割は日々その全貌が明らかにされているところだが、GH 治療を終了するかどうかは従来の方法にとらわれることなく、そのような役割を十分に認識して決定されねばならない。

はじめに

歴史的に見ると天然型ヒト下垂体抽出 GH は供給が不十分であったため、GHD の小児に使われる量は制限されていた。このように供給量が少なかったために治療後の最終（成人）身長を正常化するための治療方法を開発する余裕もなかった。遺伝子組み替えヒト GH（rhGH）が 1980 年代はじめに臨床場面で使われるようになってからは、その様々な代謝効果が明らかにされ、GHD の有無にかかわらず、低身長を呈する小児や、成人のいくつかの疾患に使われ始めた。

しかしながら、GH の効果にしても、その副作用にしてもその全貌は未だ明らかではない。加えて治療の目標は基礎疾患によ

って異なるため、医師や患者によって判断が異なる可能性もある。本稿では小児における GH 治療終了に関する基準について検討を加えたい。

治療終了基準としての成人身長

低身長の治療は低身長による心理社会的、そして生活上の不利益を予防することを目的としている。しかし身長の正常化をいつ達成するか、小児期、思春期、あるいは成人期に入ってからでもよいのかについてまだ議論が続いている。小児期の self-experience がその後の人生に影響を及ぼすことはよく知られた事実であり、可能な限り早い時期に身長を正常化することが好ましいこともある。成人身長を正常化するこ

とが GH 治療が成功したかどうかの判断尺度であったとしても、問題は残る。すなわちさらに治療をすれば身長が伸びうる状況でどの段階で治療を止めるべきか。ある専門家は治療終了時期を正常成人身長の3パーセントイルと言うこともあるし、10パーセントイルとすることもある。また個々の目標身長範囲 (target range) に入れば良いとする専門家がいる一方で、最大限伸びるまで治療すべきとすることもある。このように現段階では合理的な同意は得られていない。

3パーセントイルや5パーセントイルと言うのは統計学的に妥当な値であるが、GHD の場合身長の低減化 (height loss) は健常児よりも顕著であり、かつ早い時期に起こっている。従って 10パーセントイルはおそらく適当な妥協点であろう。ガイドラインとして個々人の身長を基にした target height を用いることは一般的には認められてはおらず、経済的な重荷を負わせることになる。治療を終了する身長を決めることによって GH 治療を最適化することは最大限可能な限り高い身長となるまで治療するかどうかについて議論することである。GHD 患者の場合 growth potential は残存しているが、正常成人身長の3パーセントイルに達した時に治療を終了すべきかについて同意を得る必要がある。

治療しない場合の growth potential が正常以下である低身長では終了基準は多少異なる。たとえば Turner 症候群では薬理的な GH 投与量により多くの同症候群患者が成人身長の正常下限に入る。また5年間の治療により成人身長で平均約 10cm の身長増加が現実のものとなっている。しかし治

療に対する反応性は個人差が大きく、予測成人身長からみて何ら改善しない場合もある。したがって治療終了は患者個々に決めなければならないし、身長増加の可能性があるかどうかによって決まるものであろう。osteochondrodysplasia の患者の場合自発的な height potential は通常正常身長の下限である。このような疾患群に対する GH 治療を行うと薬理的量を用いているにもかかわらず、身長増加は Turner 症候群ほどではない。このような疾患群では治療目標は成人身長を正常化することだけではなく、不均衡な体格を矯正し、個人生活および社会生活をよりうまく過ごせるようにすることである。

一般的に低身長で height potential が少ない患者では GH に対する反応性があるかもしれないという限界のなかで治療をすべきであろうし、GH 治療の可能性を全体的に解析していかねばならない。

治療終了基準としての成長および growth potential

効果的治療は副作用を避け、費用を最小化し、予期せぬ事象を起こさぬために可能な限り早く終了すべきである。したがってこの場合 GH 治療がもはや無効であると、また目標に到達することができないと決める時期が問題となる。ヒト下垂体由来 GH しか使えなかったときは GHD の患者が成長速度が 2cm/年以下になったときに治療を終了するのが普通であった。身長増加は、しかしながら、年齢と思春期発達段階から評価しなければならない。前思春期で成長が鈍化する時期には身長増加が 2cm/年ということはあり得ることであり、これに引

き続いて思春期が発現し、身長増加は大きくなる。対照的に思春期を完成した 10 代後半の患者にとっては身長増加 2cm/年というのはむしろ大きい。他の成長障害を呈する疾患でも成長速度 2cm/年は思春期発達段階と年齢が同じ対照群に比しても大きいであろう。したがって 2cm/年は特にこの基準自体が現在の標準的な治療方法からみて適切というにはほど遠い時期に提唱されたものであるので、治療終了の唯一の基準とはなり得ない。

個々の患者にどの程度 height potential が残っているかはもう一つの合理的な指針となりうる。骨年齢は height potential がどの程度残っているかの指標として使うことができる。しかし骨年齢によるアプローチには本質的な問題が潜んでいることは強調しておかねばならない。骨年齢はしばしば誤って判定されるし、骨年齢からみた height potential も個々の患者で異なる。また骨年齢の進行の仕方や骨年齢からみた height potential は基礎疾患によっても異なる。たとえば慢性腎不全では骨年齢からみると potential はあまりにも過大評価されてしまうし、他の疾患群では逆のことが言える。

したがって身長増加や骨年齢は GH 治療を終了するときの指針として適当なものではあるが、最終的には治療を続行するリスク、目標や費用を個々の患者で勘案して決定しなければならない。実際には骨年齢が男子では 16 歳、女子では 14 歳になり、身長増加率が 2cm/年となったところで終了するというのが妥当な妥協案であろう。

GH による身長増加と反応性

治療期間中における身長増加量は身長増加率と成長の期間によって決まる。成長する期間は骨端が閉鎖するまでである。身長増加は GH 投与量、週当たりの注射回数や組織の反応性に依存している。最近になって低身長患者の治療への反応性を予測する数学的なモデルが考案された。このモデルには治療に関する特性や年齢、身長、target height、体重など反応性に影響ある、いくつかの auxological な要素が組み込まれている。実際の身長と予測身長との差は行われた治療に対する反応性を表すものと解釈できる。もし実際の反応が予測を下回れば、反応性が低いということになる。また実際の身長の伸びが予測と同等であるが、身長増加が低い場合患者は GH によく反応しているものの治療方法が不十分であることが考えられる。このような場合には GH 治療を終了せずに治療方法を適正化させねばならない。将来的にはさまざまな疾患において治療過程の各段階に対応した予測モデルが開発され、より合理的な GH 終了基準が可能となるであろう。

代謝効果

GH 効果が単に成長促進に留まるものではないことは次第に明白になっている。特に成人 GHD においては GH 分泌の低下は様々な器官系に障害を起こしうるし、それらは GH の補償により改善しうる。したがって小児において身長について目標を達成したかどうかにかかわらず GH 治療を継続すべきかどうかは十分に議論されねばならない。

性腺機能の発達と機能

思春期に GH と IGF-I 分泌は亢進し、テストステロンとエストロゲンもそれに合わせて増加する。これらは相互的に作用して思春期成長加速現象を形成する。GHD と性腺刺激ホルモン欠損症を合併した男児の場合男性徴候の出現は GH の存在に依存している。男性の妊孕性の獲得が同様に GH や IGF-I に依存しているのかどうかはまだわかっていない。しかしながら subfertile な男性に GH を治療として用いた場合 GH と性腺機能・構造はお互いに相互依存的に作用していることが判明している。性腺が成熟する過程において GH が存在しなければ、将来的に睾丸機能を維持していくことができないのかどうかは未だ不明である。女性において GH (IGF-I) は卵巣の卵胞発育に関して性腺刺激ホルモンを補助する機能を持っている。しかし GH が成熟が適切に進むために、さらには卵巣機能を将来にわたって維持していくために必須であるのかどうかはわかっていない。しかし性腺機能を維持するためには永続的に必要なものであると思われる。したがって GHD の患者では身長がどの程度になったかには関係なく、GH 治療は少なくとも性腺の発達が完成するまで続けるべきである。

骨発育

骨組織の発達と維持は細胞性因子や GH や IGF-I といったホルモン性因子が関与した複雑なプロセスである。骨量は主として思春期に増大し、身長増加が終了した後にそれは頂値に達する。その後は年齢とともに減少するが、性腺機能が高度に低下 (gonadopause) してからはその減少は顕

著である。GH 分泌不全患者では骨量が減少していることが知られている。

ここに骨発育に GH が重要な役割を担っていることを教えてくれる症例があるので、紹介する。

複合型下垂体 ホルモン欠損症と精神的ハンディキャップを有した女児が 12 歳のときに来院した。彼女は thyroxine、hydrocortisone 10mg/m²/day、GH とエストロゲン (成長が止まってから) による補償療法を受けていた。GH 治療は社会的な理由で連続しては行われていない。20 歳で身長 141cm となったときに GH に対する反応性が不十分と考えられたため GH 治療を中止した。24 歳のときに身長は 134 cm まで低下したが、その時脊椎のレントゲン撮影で fish vertebrae を伴った骨粗鬆が明らかとなった。また血圧低下と末梢循環不全を合併していた。0.3 IU/kg/週による GH 治療を再開したところ、6 か月後には身長が 2.5 cm 伸びて、血圧と末梢循環も正常化した。患者は脊椎骨折の危険性が高く、それにより重度の、半永久的な障害を残す可能性があったことをこの経験は物語っている。

このような症例は GHD においては正常骨組織を維持するために GH 治療を継続する必要があることを示唆している。

結論

GH 治療をいつやめるかという問いに対して単純明快な答えはない。基礎疾患や治療目標とも関連したものである。GHD は生涯にわたる疾患であり、身長以外の目標を考慮した長期間の治療を必要とする。したがって GH 治療をいつ終了するかは小児

における GH 治療はそもそも終了すべきなのかという問いでもある。GHD を有した小児においては“否”と言わざるをえない。



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

低身長に対する成長ホルモン(GH)の開始、および終了時期に関して未だ一定の見解が得られていない。現在は成長速度や身長増加予備力(growth potential)がどの程度残っているかが治療を継続するかどうかの実際的な指針となっている。また治療終了時期は社会・財政環境が許す範囲のなかで、基礎疾患や患者個人の事情によって異なっている。治療を終了したことによる結果についても考慮する必要がある。GH 分泌不全症(GHD)では思春期発達段階が内分泌学的に正常な場合とはその発現過程が異なっており、正常な身長を獲得しても GH に依存した性腺や骨形態・機能はその成熟が遅延していることが多い。GH が持つ生物学的役割は日々その全貌が明らかにされているところだが、GH 治療を終了するかどうかは従来の方法にとらわれることなく、そのような役割を十分に認識して決定されねばならない。