

平成10年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

成長ホルモン治療の現状と評価に関する研究

分担研究者 田中敏章（国立小児病院小児医療研究センター）
研究協力者 藤枝憲二（北海道大学小児科）
横谷 進（虎の門病院小児科）
立花克彦（神奈川県立こども医療センター-内分泌代謝科）
齋藤友博（国立小児病院小児医療研究センター）

平成10年2月より小児慢性特定疾患治療研究事業における成長ホルモン治療に対する公費負担の適応基準が変更された。このことにより、実際に成長ホルモン治療の現状がどのように変化したかを把握することは、行政上の評価として重要である。

本研究は、成長ホルモンの公費負担適応基準の変更の前後による成長ホルモン治療状況の変化を把握し、今後の公費負担基準の検討のための基礎データを得ることを目的とする。また給付申請のためのデータを解析することによって、成長ホルモン分泌不全症の診断および治療方法の改善に寄与することが期待される。

本研究を行うに当たり、その疫学的データの多くは、成長ホルモン治療に関して今まで多くの学問的な解析を行っている成長科学協会の成長ホルモン治療専門委員会・GH関連因子専門委員会に委託して得られたものである。

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の頻度¹⁾
- 1995年までに、成長科学協会に登録された全登録者数は28,846名（男19,432名、女9,414名）で、年度別の登録者数、原因別、生年別に頻度を検討した。
- 成長科学協会のヒト成長ホルモン治療適応判定基準は、厚生省の間脳下垂体機能障害調査研究班の「成長ホルモン分泌不全性低身長症（下垂体性小人症）の診断の手引き」を基にして、成長ホルモン測定系やIGF-Iの値などに具体的な値を明記し、スコアポイント制による基準を定めている。「診断の手引き」の改訂に伴い、適応判定基準も改訂されている。
- 1991年より、成長ホルモン測定キットにより判定が不公平にならないように、同一検体を全キットで測定し、補正式を作成してキット間の成長ホルモン測定誤差を補正した（「成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断上の問題点」で詳しく述べる）。
- 年度別登録者数は、成長ホルモン製剤と、適応判定基準の変化につれ登録者数が増えている。特に、成長ホルモンが遺伝子組み換えになり、判定基準にGH neuro-secretory dysfunctionの基準や尿中GH濃度が導入された1988年ごろより登録例数が増え、成長ホルモン分泌負荷試験の頂値が10 ng/mlに変更された1991年が3980名と最高の登録例数を示した（図1）。

しかし、以後は年間約3,000名前後とほぼ一定の登録数であった。男女比は、どの年度も約2:1であった。

1960年から1990年までの全出生数51,597,842人(男26,546,568人、女25,051,274人)にたいし、登録者数は28,458人(男19,169人、女9,289人)で、10万人あたりの頻度は55.2人(男72.2人、女37.1人)であった。1976年から1985年生まれでは、登録者数の10万人あたりの頻度は119.5人(男155.5人、女81.6人)であった。図2に出生年度別頻度を示した。1970年生まれは315人(男233人、女82人)が治療を受けており、その頻度は、10万人あたり男23.3人、女8.8人となる。最大頻度は1981年生まれが2,278名(男1,508名、女770名)で一番多く、10万人あたり男191.7人、女103.7人だった(図2)。

全体としては10万人あたり55.2人(男72.2人、女37.1人)という頻度は、低身長小児の頻度は定義上10万人あたり2,275人であるので、低身長児のうちの2.4%(男3.2%、女1.6%)がGH治療を受けていることになる。しかし最大頻度の1981年生まれは、低身長男子の約8.4%、低身長女子の約4.6%が成長ホルモン治療を受けていることになり、1981年以降の累積頻度も1981年に平行に増えており、81年に近づきつつある。小川ら²⁾は地域のスクリーニングシステムで、1歳半または3歳時の健康診断を受けた27,936人の小児のうち662人の低身長児を4~5歳まで経過観察し、23人の成長ホルモン分泌不全性低身長症を診断している。このスクリーニングによる成長ホルモン分泌不全性低身長症の頻度は、低身長児の3.4%であり、1981年生まれの成長ホルモン分泌不全性低身長症の

頻度は高すぎると考えられる。生年別の累積頻度で見ると、男子で1976年生まれ以降、女子で1981年生まれ以降の成長ホルモン分泌不全性低身長症の頻度は、低身長3.4%を越えると考えられる。成長科学協会に登録せずに治療されている患者が約2,000人はいると推察されるが、これらを含めて考えると今までの我々の臨床経験より高いと考えられ、成長科学協会では1998年11月より適応判定基準を厳しくした。

2. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断上の問題点

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、厚生省の間脳下垂体機能障害調査研究班の「成長ホルモン分泌不全性低身長症(下垂体性小人症)の診断の手引き」による基準では、確実例は身長・成長率・骨年齢などのauxological dataと、成長ホルモン分泌負荷試験の成長ホルモン頂値によって診断される。近年開発されたIGF-Iの測定値、IGFBP-3の測定値、尿中GH値などは、まだ参考値としてしか認められておらず、また疑い例の判定にしか使われていない。しかしながら、成長ホルモン分泌負荷試験は、正常小児においても反応が悪いというfalse negativeがどの負荷試験でも5~20%あるということや³⁾⁴⁾、再現性がない⁵⁾ということ、実際に正常と異常のカットオフポイントを決めるのは、非常に難しいといわれている⁶⁾⁷⁾。これらの問題点については、平成9年度厚生省心身障害研究報告書「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に関する研究」(主任研究者:奥野晃正)を参照されたい。

重大な問題点の1つは、成長ホルモンの測定キットにある。成長ホル

モンの測定値そのものが診断に直結するが、測定キットにより同じ血清検体でも、成長ホルモン値が異なるという点が以前より指摘されていた。日本アイソトープ協会は、毎年多くの施設でコントロール・サーベイを行っているが、成長ホルモンのキット間変動係数は、1997年の第19回サーベイの報告でも、低濃度検体20.5%、中濃度22.0%、高濃度22.6%と満足できる値からほど遠いと結論している。成長科学協会は1991年より毎年、用いているキットにより診断に差が出るのをさけるため、同一検体を総てのキットで測定し、その差を全キットの平均値に1次回帰式を用いて補正するという方法で補正值を求め、その値により適応判定を行ってきた。本研究では、1998年におけるGH測定値委員会の報告データを示す。

今年度は、ファルマシアとダイナボットの測定キットが販売中止にな

ったため、現在発売されている5キット（栄研[Abビーズ HGH 栄研]；EK-IRMA、第一[GHキット第一]；DI-IRMA、東ソー[Eテスト TOSOH II HGH]；TS-EIA、日立化成[ヒタザイム CL]；HT-CLEIA、日本 DPC[イムライズ hGH]；DPC-CL）を検討した。

5施設において、健常成人を対象にGRFテストを行って検体を採取し、現在発売されている5つのGH測定キットにて同時測定を行なった。頂値の判定に問題となる2-25 ng/mlの範囲で、相関を検討した。

図3に示すように、同一検体で約2倍の値を示しており、特に1キットの値が他の4キットの値との乖離が認められたている。

これらの値を基にして、以下の線形関係式（linear structural equation）により測定値を補正し、その補正值により適応判定を行った。

| Y: 成長科学協会での補正值 | X: キットでの測定値 |
|-------------------------------|------------------|
| 栄研[Abビーズ HGH 栄研];EK-IRMA | $Y=0.91X + 0.99$ |
| 第一[GHキット第一];DI-IRMA | $Y=0.66X - 0.14$ |
| 東ソー[Eテスト TOSOH II HGH]；TS-EIA | $Y=1.24X - 0.19$ |
| 日立化成[ヒタザイム CL]；HT-CLEIA | $Y=1.10X + 0.16$ |
| 日本 DPC[イムライズ hGH]；DPC-CL | $Y=1.35X + 0.26$ |

図4に示すように、補正值は同一検体はほぼ同一の値を示し、キットによる適応判定の不平等は避けられる。しかしながら、本当の成長ホルモンの濃度は不明である。

今回の測定時に、同一の標準品（治療用の成長ホルモン製剤）をスタンダードとして血清検体を測定したところ、図5のごとく主に測定法の違いによる近い2つの値に収束する傾向が見られた。このことは、各キットによる測定値の差を生み出し

ている大きな原因の一つは、キットについているスタンダードの濃度の違いがあることを表している。また別の検討で、スタンダードの濃度の差がだんだん大きくなっていることを示唆しているデータもある（GH関連因子専門委員会）。

現在世界的に認められている標準品は、遺伝子組み換え成長ホルモンでWHO 88/624で、各社もそれに合わせたin house standardを用いていると主張しているが、今回の検討で、in

house standard 自体に問題があることが明らかになった。このスタンダードの差を解消するには、スタンダードだけを別に製造して、各社がその同じスタンダードをキットに添付するようなことを考える必要がある。

日本アイソトープ協会のコントロール・サーベイの結果は、成長ホルモンだけでなく、他のホルモンの測定キットも同様にキットにより同一検体の測定値に大きな差が見られている。厚生省は、キットの承認だけでなく、その後の品質管理にまで監視をする必要があるのではないか。

3. わが国における成長ホルモンを受けた成長ホルモン分泌不全性低身長症の最終身長

成長ホルモン治療は、わが国において1975年より承認されており、今までに20年以上の治療経験を重ねているが、多数例の最終身長の報告はあまり多くない。1989年国立小児病院内分泌代謝科と成長科学協会⁹⁾、1994年成長科学協会¹⁰⁾、1995年神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科¹¹⁾、1998年 ICGS¹²⁾ (International Cooperative Growth Study; 住友製薬による post marketing survey のデータベース) の報告を表1にまとめた。

表1. 成長ホルモン治療を受けた成長ホルモン分泌不全性低身長症の最終身長

| | Hibi (1989) | Takano (1994) | 立花 (1995) | Tanaka (1998) |
|----------|-------------|---------------|-----------|---------------|
| 男 | N=132 | N=175 | N=56 | N=111 |
| 単独 GH 欠損 | 157.8 (108) | 157.1 (129) | 160.9 | 162.7 (100) |
| 性腺抑制 (-) | 151.8 (91) | | | 162.5 (76) |
| 性腺抑制 (+) | 157.9 (17) | | | 163.3 (24) |
| 多発ホルモン欠損 | 163.7 (23) | 161.8 (46) | 165.8 | 169.7 (11) |
| 女 | N=30 | N=139 | N=26 | N=73 |
| 単独 GH 欠損 | 143.2 (24) | 144.0 (46) | 148.6 | 150.8 (60) |
| 性腺抑制 (-) | 141.4 (17) | | | 151.1 (52) |
| 性腺抑制 (+) | 147.5 (7) | | | 148.8 (8) |
| 多発ホルモン欠損 | 151.0 (6) | 150.5 (93) | 148.6 | 152.3 (13) |

最終身長は、最近の報告ほど改善されている。Hibiらの1989年の報告とTanakaらの1998年の報告では、男では最終身長が5～6 cm、女では単独GH欠損では7.5cm高くなっているが、多発ホルモン欠損ではあまり改善が見られなかった。最終身長SDスコアが-2SDを越えた割合は、1995年の報告では約60%であったのが、1998年の報告では約75%である。

これらの報告による最終身長改善の解釈は、次のような点が考えられる。

- ・成長ホルモン療法の改善（治療回数、治療量の改善）
- ・成長ホルモン製剤の改善（pituitary hGHからrecombinant hGHへ：力価に差があると考えられる。）
- ・治療開始身長SDSの改善（低身長の程度がひどくならないうちに治療開始）
- ・専門医による治療（1989年と1994年の報告は、専門医と専門医以外の治療成績が混ざっており、1995年と1998年の報告は、主に専門医によつての治療結果）
- ・昔は、完全型成長ホルモン分泌不

全性低身長症の割合が多かったが、最近では、不完全型成長ホルモン分泌不全性低身長症が多く治療されている。

その他、次のような検討がなされている。

- ・多発ホルモン欠損であまり改善が見られないが、思春期開始のための性腺補充療法（男のテストステロン療法、hCG-hMG療法、女のエストロゲン療法）の開始時期が早くなっている。これは、早期に身長が高くなっているためと考えられた。
- ・単独GH欠損症の思春期の伸び（思春期開始身長から最終身長までの伸び）では、1989年と1998年の報告に差が認められていないため、1998年の報告で最終身長が高いのは、思春期開始身長が高くなっているためである。
- ・治療開始年齢と思春期開始年齢のあいだに、有意な正の相関が見られている。このことは、GH治療を早く開始すると、早く思春期にはいることを示している。
- ・性腺抑制療法を受けた単独GH欠損症は、受けなかった群に比べてGH治療開始時年齢が若く、思春

期開始時年齢が若く、思春期開始時身長が低い群であった。

- ・性腺抑制療法を受けた群は受けなかった群に比べて、思春期の伸びが男では有意に大きかった。女も、1989年の報告では性腺抑制療法を受けた群の思春期の伸びが長かったが、1998年の報告では有意差がなかった。
- ・最終身長とGH治療開始年齢には、有意の相関が見られなかった。
- ・最終身長とGH治療開始時身長SDスコア、思春期開始時身長とは有意な正の相関が見られた。

これらの検討より、単独GH欠損症の最終身長を正常にするには、低身長の程度がひどくならないうちにGH治療を開始し、十分量のGH治療により思春期開始時身長をなるべく高くしておくことが必要であると結論できる。まだ成長ホルモン治療自体が確立されたものではなく、今後さらに改良する必要がある。

4. 公費助成基準変更前後の成長ホルモン治療者数の変化

成長科学協会の登録より、1997年と1998年の登録数の変化を検討した。

表2. 1997年と1998年の適応数の比較

| | 1月 | 2月 | 3月 | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 合計 |
|-------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| 1997年 | 216 | 154 | 179 | 414 | 248 | 183 | 164 | 441 | 643 | 277 | 192 | 153 | 3,264 |
| 1998年 | 246 | 103 | 120 | 251 | 145 | 138 | 85 | 198 | 294 | 159 | 66 | 70 | 1,875 |
| 比(%) | 114 | 66.8 | 67.0 | 60.6 | 58.5 | 75.4 | 51.8 | 44.9 | 45.7 | 57.4 | 34.4 | 45.8 | 57.4 |

成長ホルモン分泌不全性低身長症の申請数は、1997年の4,124件に比較して1998年は2,243件と前年比54.3%であった。適応総数の月別数は、表1に示すごとく小児慢性特定疾患の成長ホルモン治療の助成適応が変更された1998年2月以降は、前年比

は100%を下回り、特に成長科学協会の適応基準が変更された1998年11月以降は34.4%、45.8%と50%を下回り、全体として約60%であり、1月を除いた件数では53.4%であった。今後も、1997年の適応数の約50%程度の適応数が予測される。

表3 . ターナー症候群、軟骨異栄養症、慢性腎不全性低身長症の
1997年、1998年の申請数、適応数の比較

| | 申請数 | | | 適応数 | | |
|------------|-------|-------|------|-------|-------|------|
| | 1997年 | 1998年 | 前年比 | 1997年 | 1998年 | 前年比 |
| ターナー症候群 | 142 | 97 | 68.3 | 123 | 84 | 68.3 |
| 軟骨異栄養症 | 212 | 107 | 50.5 | 202 | 98 | 48.5 |
| 慢性腎不全性低身長症 | 128 | 84 | 65.6 | 120 | 83 | 69.2 |

ターナー症候群は、表3に示すように前年比68.3%であった。1991年以降の適応数は、1991年374人、1992年177人、1993年149人、1994年141人、1995年106人、1996年136人と変化しており、1998年の適応数は減少している。

軟骨異栄養症と慢性腎不全性低身長症は、1997年に成長ホルモン治療適応が認可されており、成長科学協会ではそれぞれ1997年7月、1997年9月より登録を始めている。初年度は申請数・適応数が多いため、適応患者数の変化は判定できなかった。

5 . 低身長外来患者の公的助成基準変更前後の変化

国立小児病院・内分泌代謝科、神奈川県立こども医療センター・内分泌代謝科、北海道大学医学部小児科、虎の門病院小児科の外来における低身長を主訴として来院した患者の背景および成長ホルモン分泌負荷試験の頻度などについて、小児慢性特定疾患の成長ホルモン治療助成基準変更に伴う前後の変化について検討した。

外来を訪れた患者背景を、表4にまとめた。

表4 . 低身長外来を初診した患者の背景

| | 性別 | 人数 | 初診時年齢 | 初診時身長 SDS |
|-------|----|------|--------------|-----------------|
| 1997年 | 男 | 202人 | 8.78 ± 4.38歳 | -2.29 ± 0.90 SD |
| | 女 | 149人 | 7.96 ± 4.00歳 | -2.27 ± 0.91 SD |
| 1998年 | 男 | 235人 | 9.13 ± 4.58歳 | -2.14 ± 0.85 SD |
| | 女 | 169人 | 9.06 ± 4.67歳 | -2.33 ± 0.82 SD |

低身長外来を初診した患者数は、1997年352人、1998年404人と、1998年のほうが多かった。平均年齢は、1998年の方がやや高くなっているが、身長SDスコアは有意差が見られない。しかし低身長を主訴として来院した小児のうち、1997年は135人(38.4%)、1998年は168人(41.6%)は、身長SDスコアが-2SDを越えており、正常身長の範囲であった。

低身長小児のうち、確定診断がで

きたものを表5に示した。

確定診断をした人数は、1997年79人、1998年39人と約半数に減った。Turner症候群とNoonan症候群、および軟骨異栄養症の確定診断は、必ずしも成長ホルモン分泌刺激試験を必要としないが、成長ホルモン分泌不全性低身長症と非内分泌性低身長(体質性低身長)の確定診断のためには、成長ホルモン分泌刺激試験を必要とする。成長ホルモン分泌不全性低身長症と非内分泌性低身長の人数も、

表5 . 確定診断を行った症例

| | 1997年 | | 1998年 | |
|------------|-------|--------------------|-------|--------------------|
| | 人数 | (身長 SDS の範囲) | 人数 | (身長 SDS の範囲) |
| GHD | 9 | (-2.07 ~ -4.29 SD) | 6 | (-2.6 ~ -6.7 SD) |
| 非内分泌性低身長 | 50 | (-2.06 ~ -5.17 SD) | 18 | (-2.23 ~ -4.62 SD) |
| Turner 症候群 | 12 | (-2.02 ~ -4.51 SD) | 9 | (-2.44 ~ -4.66 SD) |
| Noonan 症候群 | 3 | (-2.26 ~ -5.00 SD) | 3 | (-2.42 ~ -3.42 SD) |
| 軟骨異栄養症 | 1 | | 1 | |
| その他 | 3 | | 2 | |

GHD : 成長ホルモン分泌不全性低身長症

1997年59人、1998年24人と半分以下に減っている。確定診断を行った成長ホルモン分泌不全性低身長症と非内分泌性低身長身長を合わせた低身長症のSDスコアの平均は、1997年 -2.92 SD から1998年 -3.17 SD と低くなっている。負荷試験をした低身長の身長SDスコアの上限の値も低くなっていることより、小児慢性特定疾患の成長ホルモン治療の助成基準を変更したことにより、成長ホルモン分泌負荷試験を行って確定診断をする患者の人数も減少したものと考えられた。

5 . 今後の検討課題

今後、公費助成基準変更が、実際に成長ホルモン治療の中止または終了にどのように影響を与えたかを来年度調査し、今後の公費負担基準の検討のための基礎データを得たい。また、成長ホルモン分泌不全症の診断および治療方法の改善に寄与するために、給付申請のためのデータをどのように解析すればよいか検討する。

6 . まとめ

成長ホルモン分泌不全性低身長症の頻度は、成長科学協会の登録数から検討すると、全体としては低身長

児のうちの2.4% (男3.2%、女1.6%) がGH治療を受けていることになる。しかし、男子で1976年生まれ以降、女子で1981年生まれ以降の成長ホルモン分泌不全性低身長症の頻度は、地域のスクリーニングシステムによる頻度の低身長3.4%を越えると考えられ、今までの我々の臨床経験からみると高すぎると考えられる。

しかし、診断上の問題点もあり、特に成長ホルモン測定キットの測定値は約2倍の開きがあって、使用した測定キットにより診断が異なるということが起こっている。少なくとも、測定キットによる診断上の不公平をなくすために、成長科学協会のGH・測定値検討専門委員会が毎年行っているクオリティコントロールによる補正式を使うことが望ましい。

成長ホルモン治療を受けた成長ホルモン分泌不全性低身長症の身長は改善されてきているが、専門家に治療された単独GH欠損症の25%は正常身長に達しておらず、単独GH欠損症の最終身長を正常にするには、低身長の程度がひどくならないうちにGH治療を開始し、十分量のGH治療により思春期開始時身長をなるべく高くしておくことが必要である。まだ成長ホルモン治療自体が確立さ

れたものではなく、今後さらに改良する必要がある。

成長科学協会のデータベースを用いて小児慢性特定疾患の成長ホルモン治療の助成基準変更前後における成長ホルモン分泌不全性低身長症の治療適応判定数を検討したが、1998年は前年に比較して57.4%の適応判定数で、助成基準変更の影響によるものと考えられた。また、低身長外来を訪れる新患のうち成長ホルモン分泌負荷試験を行う数も半減しており、これも助成基準変更の影響によるものと考えられた。

謝辞

本報告書作成のために協力して下さいました成長科学協会成長ホルモン治療研究専門委員会、GH・関連因子検討専門委員会に深謝いたします。

文献

- 1) 田中敏章、高野加寿恵、羽二生邦彦、他．成長ホルモン分泌不全性低身長症の成長ホルモン治療の頻度 - 成長科学協会における登録の解析 - ホルモンと臨床 46:1017-1023, 1998.
- 2) 小川正道、矢澤 武、森 理．幼児低身長児のマススクリーニング法に関する研究。厚生省心身障害研究「小児の心身障害予防、治療システムに関する研究」平成4年度研究報告書 pp291-293.
- 3) Kaplan SL, Abrams CAL, Bell JJ, et al. : Serum growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in disorders of growth. J Pediatr 67:956, 1965.
- 4) Frohman LA, Aceto Jr T, MacGillivray MH: Studies of growth hormone secretion in children; Normal, hypopituitary and constitutionally delayed. J Clin Endocrinol Metab 27: 1409, 1967.

5) Zadik Z, Chalew SA, Gilula Z, et al. : Reproducibility of growth hormone testing procedures; A comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. J Clin Endocrinol Metab 71:1127, 1990.

6) Rosenfelt RG, Albertsson-Wikland K, Cassoria F, et al. : Diagnostic controversy; The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab 80: 1532, 1995

7) Vandershueren-Lodeweyckx M: Assessment of growth hormone secretion; What are we looking for practically? Horm Res 33 (suppl4):1, 1990.

8) 第19回 RI インピトロ検査全国コントロールサーベイ(1997年)成績報告書。社団法人日本アイソトープ協会医学・薬学部会インピトロテスト専門委員会。

9) Hibi I, Tanaka T, Tanae A, et al. The influence of gonadal function and the effect of gonadal suppression treatment on final height in growth hormone (GH)-treated GH-deficient children. J Clin Endocrinol Metab 69:221, 1989.

10) Takano K, Tanaka T, Saito T. Psychosocial adjustment in a large cohort of adults with growth hormone deficiency treated with growth hormone in childhood; summary of a questionnaire survey. Acta Paediatr Suppl 39 9:16, 1994.

11) 立花克彦．成長ホルモン分泌不全性低身長症の治療．ホルモンと臨床 43:989, 1995.

12) Tanaka T, Takano K, Igarashi Y. Growth hormone (GH) treatment and puberty in GH-treated GH deficient children. Clin Pediatr Endocrinol (in press)