

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基準が施行された。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、事業の適正化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基準の施行の前後による成長ホルモン治療状況の変化を把握し、今後の適正な事業の推進の検討のための基礎データを得ることを目的とする。さらに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。

本研究は、成長科学協会成長ホルモン治療専門委員会および適応判定委員会の協力を得て行った。

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する公費負担基準施行による患者の実態調査

成長ホルモン治療の小児慢性特定疾患研究事業の助成基準が、以下のように示された。(平成10年1月29日母子保健課長通達)

開始基準

新たに治療を開始するものについては、現在の身長が同性、同年齢の標準身長の-2.5SD以下の低身長であること。

ただし、成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち脳腫瘍等器質的な原因によるもので1種の負荷試験で成長ホルモン頂値が5ng/ml以下(プロプラノロール併用試験では7.5ng/ml以下)のものおよびターナー症候群は標準身長の-2.0SDまたは年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下、軟骨異栄養症にあたっては標準身長の-3.0SD以下の低身

長であること。

なお、乳幼児で成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合は低身長を認めなくても良いこと。

継続基準

成長ホルモン分泌不全性低身長症については、初年度は、年間成長速度が6.0cm/年以上または治療中1年間の成長速度と治療前1年前の成長速度の差が2.0cm/年以上であること。治療2年目以降は、年間成長速度が3.0cm/年以上であること。

ターナー症候群、軟骨異栄養症及び慢性腎不全による低身長については、初年度は、年間成長速度が4.0cm/年以上または治療中1年間の成長速度と治療前1年前の成長速度の差が1.0cm/年以上であること。治療2年目以降は、年間成長速度が2.0cm/年以上、治療3年目以降は、年間成長速度が1.0cm/年以上であること。

終了基準

男 156.4cm、女 145.4cm に達したとき。

(17歳6ヶ月の同性の標準身長の-2.5SD相当)

1) 開始基準の変更に伴う患者数の変化

成長科学協会に登録された成長ホルモン分泌不全性低身長症の数の変化を、表1に示した。

表1. 平成9年, 平成10年, 平成11年の成長ホルモン分泌不全性低身長症登録数の比較

	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
H9年	216	154	179	414	248	183	164	441	643	277	192	153	3,264
H10年	246	103	120	251	145	138	85	198	294	159	66	70	1,875
H11年	70	60	50	149	78	84	78	175	222	96	85	59	1,206

平成9年の登録数に比較して、平成10年および平成11年はそれぞれ57.4%、36.9%と著明な減少を示した。これは基準の施行によると思われる。

2) 成長科学協会の治療成績報告書の検討

成長科学協会への成長ホルモン分泌不全性低身長症の治療成績報告書の判定結果を、表2に示した。

表2. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の継続申請

	継続申請数	継続適応数	中止・終了	否
H9年	14684	12725	1632	327
H10年	12708	10443	2035	230
H11年	8855	7201	1540	114

新規患者数の減少に伴い、継続申請数も減少している。各年度の治療者数を(新規適応数+継続適応数)で推定すると、平成9年は15,989人、平成10年は12,318人、平成11年は8,407人と著明な減少が見られている。継続申請数にたいする(中止・終了+否)の割合は、13.3%、17.7%、18.6%と年々増えており、その中でも中止・希望なしの割合が増えている(それぞれ、10.9%、16.0%、17.4%)。前年の(新規適応数+継続適応数)に対する、継続申請数の割合は、1997年は96.4%、1998年は79.5%、1999年は71.9%と減少しているが、継続申請を出さない例は、中止した例が多いことを考え合わせると、新規症例だけでなく、継続症例の中で、成長ホルモン治療を中止または終了する例も増えていることが明らかである。

3) 治療中止症例の検討

成長科学協会の成長ホルモン分泌不全性低身長症の治療成績報告書の中から、継続希望なしまたは治療を中止した例の理由を検討した。表3に、年別、中止理由別分類して示した。

小児慢性特定疾患研究事業の助成基準が変更された平成10年より、公費(小児慢性特定疾患研究事業助成金)適応外による成長ホルモンの中止または終了患者が増加している。また、患者サイドの希望(本人・家族の希望、希望身長に達した)、中止(骨端線閉鎖・効果なし等)の理由による中止、終了が減ってきている。

表 3. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の希望なし・中止等の理由分類

		例数	年度%
公費適応外	1997年	1	0.1
	1998年	381	18.7
	1999年	506	32.9
患者サイドの希望 (本人・家族の希望、 希望身長に達した等)	1997年	818	50.3
	1998年	759	37.3
	1999年	571	37.1
中止 (骨端線閉鎖・効果なし、等)	1997年	436	26.8
	1998年	428	21.0
	1999年	204	13.2
未治療 (申請したが、治療しなかった)	1997年	113	6.9
	1998年	91	4.5
	1999年	42	2.7
その他 (理由記入なし・不明、等)	1997年	258	15.9
	1998年	376	18.5
	1999年	217	14.1
合 計	1997年	1,626	
	1998年	2,035	
	1999年	1,540	

3) 終了基準を越えた患者の検討

もともと小児慢性特定疾患研究事業による助成は、医療保険の自己負担分を補助するものであり、今回の基準の施行は保険医療を制限するものではないことは明らかである。そのため、終了基準の身長を超えた場合でも健康保険制度により治療を継続することは可能である。しかしながら、そのような患者さんがどの程度いるかを把握することはできない。本研究では、成長科学協会の成長ホルモン治療研究委員会の協力を得て、平成10年の継続申請のうち、身長が小児慢性特定疾患研究事業の終了基準を越えた症例の以後の経過を、主治医を通じてアンケートした。表4は、平成10年の継続申請の内訳と平均身長を示す。

表 4. 1998年の継続申請の内訳と平均身長

性		例数	平均身長 (cm)
男	治療継続希望なしまたは中止	1 3 8 0	1 5 8 . 5
	治療継続希望あり	7 4 6 7	1 3 6 . 3
	終了基準以上で継続適応あり	1 0 3 9	1 6 1 . 1
	終了基準以上で継続適応なし	5 6	1 6 1 . 6
	終了基準未満で継続適応あり	6 3 1 5	1 3 2 . 6
	終了基準未満で継続適応なし	5 7	1 3 1 . 5
	計	8 8 4 7	1 3 9 . 8
女	治療継続希望なしまたは中止	6 9 1	1 4 5 . 5
	治療継続希望あり	3 1 9 5	1 3 0 . 4
	終了基準以上で継続適応あり	5 1 3	1 4 9 . 5
	終了基準以上で継続適応なし	4 1	1 5 0 . 0
	終了基準未満で継続適応あり	2 5 8 1	1 2 6 . 7
	終了基準未満で継続適応なし	6 0	1 3 3 . 3
	計	3 8 8 6	1 3 3 . 1

身長が終了基準以上で、継続適応のある男子 1,039 名、女子 513 名の主治医に対して、成長科学協会の学術運営委員会委員長より、それ以降の経過について、附のような調査票を送って調査を依頼した。

1552 名の調査票のうち、990 名(64%)の回答があった。成長ホルモンを中止したのは 789 名(79.7%)、一部自己負担で治療を継続しているのが 182 名(18.4%)で、不明・その他が 19 名(1.9%)であった。

中止・終了した人の理由を表 5 に示した。最終身長に達した 37.2%、経済的理由(公費適応外)41.1%が主な、治療中止・終了理由であった。希望最終身長に達したのは 7.2%だった。経済的理由以外は、終了基準がなくても治療を終了すると考えられるので、終了基準ができたことにより約 25%(256/990)の成長ホルモン治療中止者が増えたことになる。

表 5. 終了基準身長を超えて、成長ホルモン治療を中止した人の中止理由

	例数	(%)
最終身長に達した	232	(37.2)
成長が不十分	11	(1.8)
希望身長に達した	45	(7.2)
コンプライアンス不良	56	(9.0)
経済的理由 (公費適応外)	256	(41.1)
有害事象のため	3	(0.5)
その他	20	(2.5)
計	623	

成長ホルモン治療を中止した人の中止理由と中止時身長の分布を表 6 に示す。

表 6. 中止理由と中止時身長の分布

男	最終身長	成長不十分	希望身長	コンプライアンス	経済的理由	有害事象	その他	計
	に達した			不良				
155-159cm	39	4	4	16	64		3	103
160-164cm	95	6	20	28	126	1	9	225
165-169cm	69	5	24	9	44		5	116
170cm 以上	9		7	1	6			18

女	最終身長	成長不十分	希望身長	コンプライアンス	経済的理由	有害事象	その他	計
	に達した			不良				
150cm 未満	29	6	4	14	48	2	6	80
150-154cm	48	4	18	6	53	2	6	109
155-160cm	15	2	8	2	15			31
160-164cm	1		3		3			6

成長ホルモン治療中止理由が、最終身長に達した、希望身長に達した、経済的理由の 3 つを比較してみると、中止時身長が男子で 160cm に、女子で 150cm に達していた例の割合は、男子がそれぞれ 81.6%、92.3%、73.3%、女子が 68.8%、87.9%、59.7%と、希望最終身長に達したために治療中止した人の中での割合が高かった。

経済的理由で中止した人も、男子約 4 分の 3 が 160cm 以上に、女子で約 60%が 150cm 以上に達していた。しかしながら、今回は終了基準が決められて最初の年であり、すでに終了基準を越えている人が多かったと考えられ、今後経済的理由で成長ホルモン治療を中止する人の最終身長は、低くなることが予想される。

2. 成長ホルモン治療に関わる医師に対する今回の小児慢性特定疾患研究事業の助成基準についてのアンケート

今回の小児慢性特定疾患研究事業の成長ホルモン治療に対する助成基準の施行について治療現状を把握するために、前項の患者さんを治療している主治医に対して、以下のようなアンケートをおこない、205 名の主治医から回答を得た。回答の中で、主なものを掲載する。()内は、人数。

1) 今回の小児慢性特定疾患研究事業の GH 治療にたいする助成基準の変更によって、GH 治療の助成を受けられない患者さんが出ていますが、学問的に GH 治療の助成を継続すべきという理由がある症例があれば(具体例がなくてもよい)、それを書いて下さい

・助成を継続すべき症例とその理由

完全型成長ホルモン分泌不全性低身長症(47)、汎下垂体機能低下症(9)頭蓋内器質的疾患による GHD(3)

- ・ GH の投与無しには、成長率の正常化は得られない。
- ・ 全体的な代謝のために、-2.5SD 以下でなくても治療が認められるべき。
- ・ 脂質・糖代謝など、骨成長以外にも生涯にわたり治療が必要な疾患である。
- ・ GH 投与で、QOL、病状、病態生理の改善につながる。

終了基準の身長を越えていても、骨年齢が若い症例(48)

- ・ GH 中止により、それまでの治療が無駄になる。
- ・ 経済的理由での GH 中止は、本人にとって精神的ダメージが大きい。
- ・ 治療する以上は、男 160cm、女 150cm(-2SD 程度)までにするのが、将来の社会的適応には必要。
- ・ 若いほど 1 年目の治療効果が大きいので、-2.5SD まで待つことにより、早期治療の効果も最終身長にたいする効果も悪くなる。

2) 特殊な低身長症で、成長ホルモン治療が有効と考えられる、今までの成長ホルモン分泌不全性低身長症の基準では治療が受けられない例を挙げて下さい。

- ・ GH 分泌正常のターナー症候群(32)注平成 11 年 12 月より適応が認められた
- ・ 胎内発育不全性低身長症(22)
- ・ GH 分泌不全でない極端な低身長(14)
- ・ 生物学的不活性型成長ホルモンによる低身長(9)

3) 小児慢性特定疾患の助成基準(身長 SDS や GH 分泌能)に達しないが、保険診療にて 1 部負担で成長ホルモン治療を行う例が増えると思いますか。

- ・ 思わない(88)
- ・ 思う(77)
- ・ 少しは増える(13)
- ・ 増える可能性はある(9)
- ・ わからない(4)
- ・ どちらともいえない(3)
- ・ 主治医の説明方法による(2)

4) その他、小児慢性の助成基準に関してご意見があれば、書いて下さい。

治療開始基準

- ・ 全国で基準を統一してほしい。(補正式を使うところと使わないところがある)
- ・ 成長科学協会の判定書が不要になると、かえって GH の乱用につながる。
- ・ 治療開始基準が $-2.5SD$ 以下となったことによって治療期間が短縮され、治療効果が得られない。
- ・ 開始基準を $-2.5SD$ 以下とすると新規症例は著しく減少すると思われる。助成の総数は、年々減ってゆくはずであるから「減りすぎ」にならないよう長期的なバランスの上に基準を再考してほしい。

継続基準について

- ・ 思春期における分泌能再評価を義務づけるべき。
- ・ 開始基準に比べ継続基準が甘い。間口を広げ、有効でなければやめるようにする。

終了基準

- ・助成中止の根拠をはっきりしてほしい。(科学的、医学的立場からの議論がなされていない)
- ・昨今の状況から厳しくなるのは仕方がない。
- ・-2.5SD 以下で治療を開始し、-2.5SD で治療をうち切るなら治療を行う意味がない。
- ・終了基準は、低すぎる。

薬価について

- ・薬価を下げて元の基準に戻す。医療費の総額をあまり変わらないように。
- ・GH の薬価が高すぎる。低くして保険診療だけでもできるように。

なお、回答した 205 名の主治医の内、日本小児内分泌学会員は 83 名であった。

3. まとめ

小児慢性特定疾患研究事業の成長ホルモン治療に対する助成基準の施行により、成長科学協会の登録では新規の成長ホルモン分泌不全性低身長症患者数は、以前の半分以下に減少し、継続患者も平成9年と平成11年の治療成績報告の検討では、約6,000人減少しており、小児慢性特定疾患研究事業の助成基準の施行による影響が明らかに認められている。終了基準の身長を超えた例のうち、約20%は自己負担により治療を継続しているが、約80%は治療を中止または終了しており、そのうち約40%が経済的理由(公費の適応外)を中止理由に挙げている。経済的理由で中止した例の身長は必ずしも低くはないが、今後この助成基準が続くと、最終身長も低くなることが予想される。

患者を治療している主治医に対する小児慢性特定疾患研究事業の助成基準の施行についてのアンケートでは、治療終了基準の見直しを求める声が、約7割の主治医から出された。

謝辞

本研究に協力していただきました、成長科学協会適応判定委員会・成長ホルモン治療研究専門委員会に深謝いたします。