

成長ホルモン治療の登録・評価に関する研究

分担研究者 伊藤善也 日本赤十字北海道看護大学

研究要旨

平成 17 年度から小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）が法制化されて給付基準が変更された。また同時に自己負担制が導入された。そこで成長ホルモン療法中の患者の担当医がこれらをどのように受け止めているかについてアンケート調査を行った。基本的に薬物療法を行っているもののみ給付するという条件については担当医の 32.4%が、また成長ホルモン治療の開始、継続あるいは終了基準で用いられる身長および身長増加率の基準については、それぞれ 37.1%、72.1%、22.1%が妥当であるとした。加えて新たに導入された給付開始時の IGF-I 基準と分泌刺激試験頂値基準は約 5 割が妥当であるとした。

次に平成 10 年度以降の中央登録データを解析した。成長ホルモン分泌不全性低身長症として新規に治療を開始しているものは平成 13 年度をピークに減少傾向にある。また継続治療者も平成 12 年度から減少傾向にある。成長ホルモン分泌不全性低身長症とターナー症候群の新規登録者の年齢をみると若年化の傾向が認められた。都道府県別登録者数を年度ごとに見ても大きな変動はなかった。

A. はじめに

平成 17 年度より小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）が児童福祉法のなかに位置づけられた。それを期に給付基準の改定に加えて、自己負担制が導入された。成長ホルモン治療では治療開始時の身長基準値が改定され、成長ホルモン分泌不全性低身長症の給付開始基準にはすべての分泌刺激試験頂値が基準を下回る（すべての測定値が 10ng/ml（リコンビナント GH を標準品としているキットによる測定値の場合は 6ng/ml）と IGF-I 値が年齢群別の基準（5 歳未満は 150ng/ml 未満、5 歳以上は 200ng/ml 未満）を下回ることが条件として追加された。これらの改定によって成長ホルモン治療に係る小慢事業登録数が減少していると予想される。そこで本研究においては、登録情報の疫学的分析に加えて、改定された基準を担当医がどのように受け止めているのか、また改定により登録数がどの程度減少するのかを、平成 15 年度登録情報をもとに試算した。

B. 小児慢性特定疾患治療研究事業の法制化により変更された成長ホルモン治療基準等に関するアンケート調査

1) アンケート調査対象とアンケート調査内容

平成 17 年 9 月末日時点で日本小児内分泌学会事務局に登録されている日本小児内分泌学会会員 1,138 名を対象にアンケートを配付した。

以下のような質問項目に対して、妥当性を問う形でアンケートを構成した。

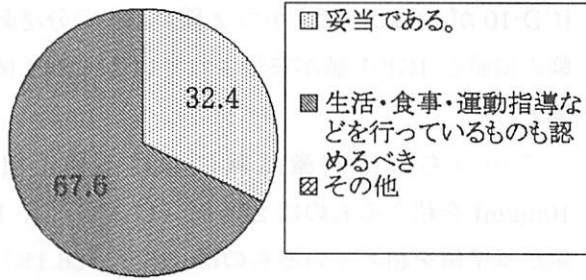
1. 基本的に薬物療法を行っているものを給付対象とする条件
2. 成長ホルモン治療者の給付（開始、継続、終了）に関する、身長および身長増加率の基準
3. 成長ホルモン治療開始時の IGF-I 基準と分泌刺激試験基準

4. 自己負担制

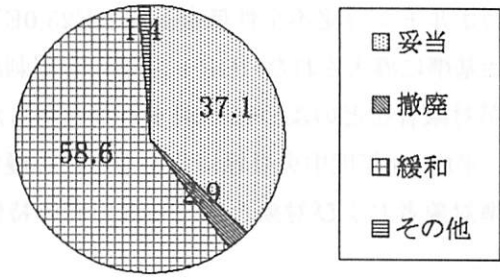
2) 結果

約 1 か月の回収期間に得られた、有効回答数は 73（回収率 6.4%）であった。各質問項目に対する回答率を以下に示す。

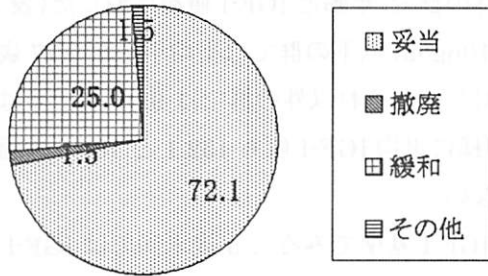
基本的に薬物療法を行っているものであるという条件



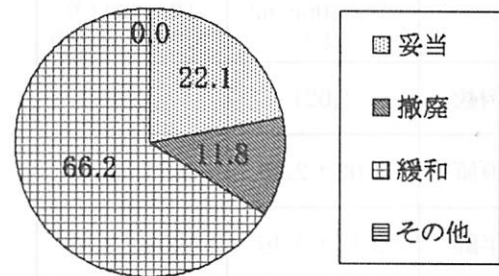
成長ホルモン治療について A)開始基準



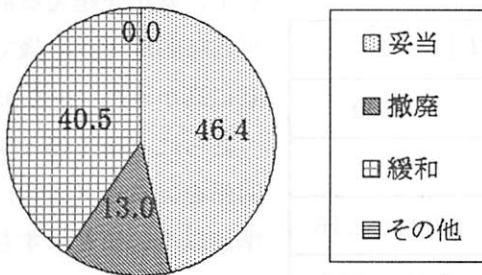
成長ホルモン治療について B)継続基準



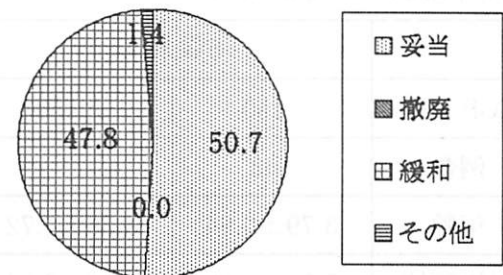
成長ホルモン治療について C)終了基準



成長ホルモン治療について D)IGF-I基準



成長ホルモン治療について E)負荷試験基準



自己負担制の導入

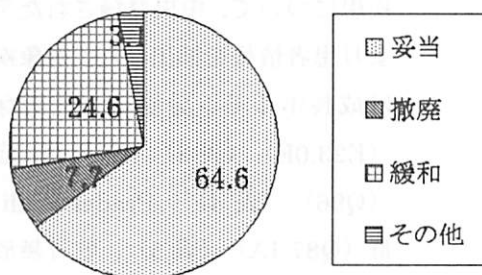


図1. 小慢事業アンケート調査結果

C. 小慢事業法制化時に導入された新基準について

成長ホルモン分泌不全性低身長症（E23.0E）の給付開始基準に導入された IGF-I 基準と分泌刺激試験基準が対象者をどのように弁別するかを明らかにすべく、平成 15 年度中央登録情報をもとに小慢事業給付基準対象者および対象とはならない者の特性を検討した。

表1. 分泌刺激試験頂値別年齢とIGF-I値

	分泌刺激試験頂値	
	全て10ng/ml以下	10ng/mlより大きいものあり
例数	1,021	224
頂値	5.02±2.20	9.84±3.46
年齢	9.17±3.46	9.09±3.32
IGF-I値	152.1±103.5	165.4±97.9

表2. 年齢別IGF-I値と頂値

IGF-I値	5歳未満		5歳以上	
	<150	≥150	<200	≥200
例数	143	11	777	314
年齢	3.79±0.84	3.36±1.72	9.06±2.78	12.04±2.16
平均頂値	5.96±2.86	6.62±3.24	5.93±3.22	5.71±2.87

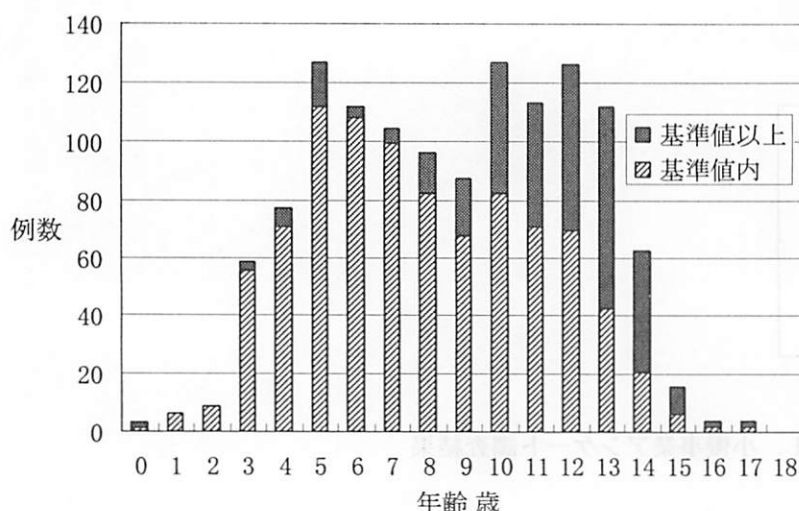


図2. IGF-I 基準と年齢

平成 15 年度に中央登録された患者情報のうち、ICD-10 が E23.0E で、かつ 2 種類以上の分泌刺激試験の頂値と IGF-I 値が登録されている 1,245 例を対象とした。

このうち分泌刺激試験における補正頂値が 10ng/ml を超えるものは 224 例（17.8%）で、IGF-I 値が基準値を超えているものは 325 例（26.1%）であった。上記のどちらかが基準を超えているものは 417 例（33.5%）である。

分泌刺激試験頂値のすべてが 10ng/ml 以下の群とそれ以外の群で、年齢と IGF-I 値を比較した（表 1）。頂値が 10ng/ml 以下の群では平均年齢が 9.17 歳であるのに対して、それ以外の群では 9.09 歳で差はなかった。同様に平均 IGF-I 値も 152.1 と 165.4 で両群間に差はない。

次に IGF-I 基準で見ると 5 歳未満では IGF-I 値が基準内と基準をはずれる群の間に年齢と負荷試験頂値で差は認められなかった。それに対して 5 歳以上では基準内である群は平均年齢が 9.06 歳であるの対

して、基準を超える群では平均年齢が 12.04 歳で、有意に高かった（ $p<0.05$ ）。

さらに IGF-I 値と年齢の関係を見ると（図 2）、基準値以上の値を示すものは年長者に多い。

D. 統計資料：登録状況

成長ホルモン治療の適応を有する疾患について、中央登録されたデータより患者情報を抽出した。対象疾患群は成長ホルモン分泌不全性低身長症（E23.0E）（表 3）、ターナー症候群（Q96）（表 4）、Prader-Willi 症候群（Q87.1A）（表 5）、軟骨無形成症（Q77.4）（表 6）と慢性腎不全性低身長症である（表 7）。また最も登録数の多い成長ホルモン分泌不全性低身長症については都道府県別登録数

の推移を示した(表8)。なお、政令指定都市と中核市はそれぞれが属する都道府県に含めて登録数を求めた。

成長ホルモン分泌不全性低身長症をみると平成13年度が最も登録数が多く、以後は減少傾向にある。また成長ホルモン分泌不全性低身長症とターナー症候群については新規登録者の年齢が年度とともに若年化している傾向が見られた。

D. 考察

小慢事業が法制化されたと同時に給付基準の改定と自己負担制の導入が図られた。その結果、成長ホルモン分泌不全性低身長症として成長ホルモン治療を受けられる対象者が大幅に減少することが予想される。そのような状況下で日本小児内分泌学会会員が法制化をどのように捉えているかを調査した。

今回の調査は日本小児内分泌学会学術集会の開催に合わせて実施した。また調査項目に主要な内分泌疾患の施設症例数調査を加えた。そのために回収率が6.4%と低かった。しかしながら、回答者の多くが学会評議員で所属施設では外来患者の多くに主治医として対応していると判断されることから、集計結果の信頼性には問題はないと考えている。

今年度を実施された給付基準の改定のなかで影響が大きいと考えられるものは、給付対象者を基本的に薬物療法が施行されているものに限定した点である。回答者の7割は小児の慢性疾患を長期的に見守って予後を明らかにするために食事指導、生活指導や運動指導を行っているものにも適応すべきであるとした。しかしながら、これらの指導が現行の保険医療制度のなかで保険点数が低い、あるいは認められていないことを考えると、仮にそれらの指導を行っているものに給付を認められたとしても患者の負担は軽減しないとも指摘された。すなわち、患者負担の軽減という観点で小慢制度給付基準を議論するならば、自己負担制の是非、あるいは自己負担額上限の検討をそこに含めなければ実質的な意味はない。

成長ホルモン治療については開始基準がより高度の低身長に限定され、終了基準が設けられてから、5

年以上が経過した。時間が経過したにもかかわらず、現在でも回答者の58.6%が開始基準を、66.2%が終了基準を緩和すべきであるとしている。今後は中央に登録された患者情報をもとに身長予後の推定などを行って、現行の開始基準あるいは終了基準の妥当性を検討していくべきであろう。特に脳の器質的な疾患による完全型成長ホルモン分泌不全性低身長症では経済的な理由から治療中止を余儀なくされて予後が悪化することも予想されるので、十分な検討を行うべきであると考えられる。

今回の法制化で新たに導入された、給付開始時のIGF-I基準と分泌刺激試験の頂値基準については約5割が妥当としていた。これは身長基準を妥当とするものの割合を大きく超えている。より科学的に、かつ正確に診断した上で治療を開始すべきという判断が働いていると推測される。今後、登録状況がどのように変化するかを解析し、さらにこの基準によって不利益を被る患者が発生しないか、quality of lifeに及ぼす影響があるかを見きわめていく必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表3 成長ホルモン分泌不全性低身長症 E23.0E 登録状況

内分泌疾患群登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	10,825	7,260	3,472	2.09	11.1±3.3	1,769	99	8,863	94	0
H11年度	12,469	8,363	4,023	2.08	11.1±3.2	1,845	117	10,429	77	0
H12年度	12,664	8,419	4,122	2.04	11.1±3.2	2,157	92	10,305	75	0
H13年度	12,542	8,344	4,089	2.04	10.9±3.4	2,150	76	10,170	68	85
H14年度	11,952	7,966	3,892	2.05	10.9±3.3	2,005	65	9,464	70	2,884
H15年度	11,314	7,473	3,765	1.98	10.9±3.4	2,231	75	8,930	72	7,292
H16年度	1,608	1,102	502	2.20	10.9±3.4	334	7	1,260	7	1,590

成長ホルモン治療用意見書(新規)登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	1,937	1,224	697	1.76	9.9±3.5	1,430	38	424	45	0
H11年度	1,995	1,239	743	1.67	9.4±3.5	1,677	44	265	8	0
H12年度	1,930	1,209	703	1.72	9.3±3.4	1,777	40	99	13	0
H13年度	2,032	1,294	716	1.81	9.2±3.5	1,871	33	116	12	44
H14年度	1,848	1,146	675	1.70	9.2±3.5	1,745	21	73	9	500
H15年度	2,047	1,283	745	1.72	9.4±3.5	1,761	39	184	23	1,112
H16年度	376	245	130	1.88	9.1±3.6	362	4	8	2	351

成長ホルモン治療用意見書(継続)登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	7,498	5,112	2,320	2.20	11.3±3.0	410	56	6,977	54	0
H11年度	9,508	6,483	2,955	2.19	11.4±2.9	202	71	9,178	56	0
H12年度	7,387	4,971	2,329	2.13	11.3±3.0	232	41	7,069	43	0
H13年度	7,139	4,809	2,245	2.14	11.2±3.1	157	54	6,886	42	150
H14年度	6,781	4,605	2,115	2.18	11.2±3.1	153	26	6,557	45	2,257
H15年度	7,118	4,789	2,280	2.10	11.2±3.1	199	35	6,857	27	4,273
H16年度	743	532	209	2.55	11.5±3.0	23	3	713	4	739

表4 ターナー症候群 Q96 登録状況

内分泌疾患群登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	614	5	596	0.01	12.1±4.0	121	6	469	18	0
H11年度	854	5	843	0.01	12.1±4.0	173	7	658	16	0
H12年度	1,029	10	1,013	0.01	12.0±4.1	242	9	764	13	0
H13年度	1,115	9	1,096	0.01	11.7±4.2	180	9	909	6	9
H14年度	1,093	9	1,075	0.01	11.7±4.2	149	11	872	8	236
H15年度	1,018	12	998	0.01	11.7±4.3	146	5	858	7	641
H16年度	188	3	185	0.02	11.8±3.6	21	1	166	0	179

成長ホルモン治療用意見書(新規)登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	72	0	70	0.00	10.2±3.9	46	2	21	3	0
H11年度	137	0	137	0.00	11.0±3.8	103	2	30	2	0
H12年度	212	1	207	0.00	9.8±3.7	176	2	30	3	0
H13年度	143	2	139	0.01	8.9±4.0	120	5	18	0	4
H14年度	124	5	117	0.04	9.3±4.1	114	0	9	1	25
H15年度	124	0	124	0.00	9.4±3.5	101	5	14	4	67
H16年度	18	0	18	0.00	9.2±3.8	18	0	0	0	18

成長ホルモン治療用意見書(継続)登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	299	0	296	0.00	12.9±3.1	21	1	276	1	0
H11年度	401	2	397	0.01	12.9±3.1	14	3	378	6	0
H12年度	405	3	400	0.01	12.6±3.3	16	1	382	6	0
H13年度	503	4	493	0.01	11.9±3.6	19	5	476	3	13
H14年度	554	4	545	0.01	11.9±3.7	20	3	528	3	156
H15年度	605	9	588	0.02	11.7±4.1	8	5	591	1	360
H16年度	57	2	55	0.04	11.6±3.4	1	1	55	0	56

表5 Prader-Willi症候群 Q87.1A 登録状況

内分泌疾患群登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	263	156	105	1.49	8.6±5.4	49	3	195	16	0
H11年度	323	179	140	1.28	8.4±5.3	51	6	261	5	0
H12年度	367	208	151	1.38	8.5±5.0	75	2	284	6	0
H13年度	401	221	174	1.27	8.0±5.1	80	1	309	8	3
H14年度	457	246	205	1.20	8.1±5.2	113	1	319	5	95
H15年度	471	265	205	1.29	8.2±5.0	90	3	368	10	281
H16年度	83	41	42	0.98	9.0±4.9	15	2	66	0	83

成長ホルモン治療用意見書(新規)登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	3	1	2	0.50	7.3±4.4	3	0	0	0	0
H11年度	3	1	2	0.50	4.1±2.9	2	0	1	0	0
H12年度	2	1	1	1.00	9.5±7.4	0	0	2	0	0
H13年度	2	1	1	1.00	10.3±8.5	0	0	2	0	0
H14年度	38	16	22	0.73	6.2±3.8	27	0	11	0	15
H15年度	29	15	14	1.07	6.7±4.9	23	1	5	0	18
H16年度	9	4	5	0.80	3.8±2.9	9	0	0	0	9

成長ホルモン治療用意見書(継続)登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	4	4	0		6.9±7.3	0	0	4	0	0
H11年度	7	6	1	6.00	8.5±6.3	2	0	5	0	0
H12年度	4	3	1	3.00	8.8±3.5	0	0	4	0	0
H13年度	4	4	0		12.0±4.3	0	0	3	1	0
H14年度	35	16	19	0.84	8.2±4.1	5	0	30	0	5
H15年度	110	55	55	1.00	8.0±4.4	9	0	101	0	75
H16年度	12	8	4	2.00	9.4±4.3	1	2	9	0	12

表6 軟骨無形成症 Q77.4 登録状況

先天代謝異常疾患群登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	509	236	267	0.88	9.0±4.5	97	9	377	26	0
H11年度	642	317	320	0.99	9.0±4.8	135	8	494	5	0
H12年度	732	349	372	0.94	9.3±4.8	119	5	601	7	0
H13年度	753	361	382	0.95	9.4±4.9	94	7	632	10	5
H14年度	763	370	381	0.97	9.2±5.1	99	5	628	9	204
H15年度	730	361	359	1.01	9.6±5.1	112	3	605	10	474
H16年度	119	57	58	0.98	10.4±4.6	12	0	107	0	114

成長ホルモン治療用意見書(新規)登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	69	33	34	0.97	6.4±3.5	44	3	19	3	0
H11年度	70	37	33	1.12	6.4±3.6	51	1	17	1	0
H12年度	71	31	39	0.79	7.0±4.2	50	5	15	1	0
H13年度	48	19	28	0.68	7.1±3.6	27	0	18	2	2
H14年度	54	27	25	1.08	5.8±3.8	34	1	18	1	14
H15年度	49	27	20	1.35	7.1±4.6	40	2	6	1	26
H16年度	10	7	3	2.33	6.4±3.5	8	0	2	0	10

成長ホルモン治療用意見書(継続)登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	143	63	80	0.79	9.2±3.4	18	0	124	1	0
H11年度	225	110	112	0.98	9.2±3.4	8	3	212	2	0
H12年度	233	120	109	1.10	9.3±3.4	12	0	219	2	0
H13年度	232	106	124	0.85	9.6±3.5	4	2	223	3	3
H14年度	274	129	141	0.91	9.5±3.7	7	1	263	3	80
H15年度	244	126	114	1.11	9.6±3.7	6	0	237	1	165
H16年度	35	15	17	0.88	9.5±3.4	0	0	35	0	34

表7 慢性腎不全性低身長症 登録状況

成長ホルモン治療用意見書(新規)登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	27	14	12	1.17	9.0±4.7	19	0	5	3	0
H11年度	34	20	14	1.43	8.6±5.3	18	0	15	1	0
H12年度	37	23	13	1.77	10.0±4.2	14	1	20	0	0
H13年度	24	13	11	1.18	11.6±3.9	8	1	15	0	0
H14年度	25	16	9	1.78	9.0±5.7	8	2	12	3	5
H15年度	25	16	9	1.78	9.2±5.1	14	0	10	1	10
H16年度	4	3	1	3.00	9.3±6.3	2	0	2	0	3

成長ホルモン治療用意見書(継続)登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	15	10	4	2.50	13.2±2.9	3	0	12	0	0
H11年度	28	21	7	3.00	10.3±4.5	3	0	25	0	0
H12年度	27	19	7	2.71	10.7±4.3	3	0	24	0	0
H13年度	21	17	4	4.25	10.3±4.0	1	1	18	1	0
H14年度	29	20	9	2.22	11.1±4.8	1	0	28	0	3
H15年度	28	17	11	1.55	10.6±4.0	3	0	25	0	16
H16年度	2	2	0		1.8±0.9	1	0	1	0	2

表8 成長ホルモン分泌不全性低身長症(E23.0E)

新規診断

	H10年度	H11年度	H12年度	H13年度	H14年度	H15年度	H16年度
北海道	305	206	85	90	77	74	28
青森県	11	12	13	16	14	17	
岩手県	22	25	18		30	23	
宮城県	72	55	71	73	41	166	
秋田県	3	7	15	15	15	28	
山形県	18	25		20	28	14	
福島県	26	16	28	32	38	45	30
茨城県	40	31	38	27	37	4	
栃木県	25	39	21	30	11	25	10
群馬県	12	16	18	12		13	
埼玉県		63	71	56	52	71	17
千葉県	59	63	62	52	73	2	
東京都	105	90	113	120	120	152	162
神奈川県	50	30	69	72	56	88	
新潟県	27	26	34	46	38	51	
富山県	16	26	17		22	14	
石川県		2		1	6	15	19
福井県	9	9	14	16	1	2	
山梨県	26	12	16	23	21	24	
長野県	30	33	29	27	30	42	
岐阜県	32	50	48	36	39	46	
静岡県	109	130	100	136	15	127	35
愛知県	139	181	180	200	145	191	
三重県	33	46	54	52	70	53	
滋賀県		21	39	38		36	
京都府	41	55	24	53	4		
大阪府	197	245	62	79	219	23	
兵庫県	20	4	124	131	145	136	
奈良県	26	21	27	27	41	58	
和歌山県	13	15	21	16	33	36	
鳥取県	10	3		2	13	6	
島根県	5	4	15			17	
岡山県	55	69	89	111	37	58	
広島県	56	57	63	63	67	21	
山口県	58	34	36	66	61	65	
徳島県		1	9	23	2	9	
香川県	24	20	30	34	22	23	
愛媛県	25	23	10	28	32	5	13
高知県	14	11	17	11	10	10	5
福岡県	67	62	69	21	54	44	36
佐賀県	12	12		14	13	16	
長崎県	34	24	29	24	30	25	12
熊本県	14	14	25	27	33	32	
大分県	30	13	20	22	22	19	9
宮崎県	13	0	25	19	21	22	
鹿児島県	7	22	15	15	10	16	
沖縄県	47	72	67	56		83	
合計	1,937	1,995	1,930	2,032	1,848	2,047	376

継続

	H10年度	H11年度	H12年度	H13年度	H14年度	H15年度	H16年度
北海道		329	267		17	209	165
青森県	131	118	108	92	85	77	
岩手県	135	137	125		119	120	
宮城県	322	331	316	300	159	190	
秋田県	15	110		111	102	66	
山形県	96	118		116	106	110	
福島県	110	41	95	142	147	142	34
茨城県	65	159	234	213	180		
栃木県	121	37	54	146		129	
群馬県			2		113	1	
埼玉県		335	357	251	246	223	47
千葉県	255	368	335	227	324	90	
東京都	744	645	701	438	441	519	
神奈川県	229	102	451	534	294	438	
新潟県	141	224	192	170	172	164	
富山県	204	63	141		66	167	
石川県		35	29	30	64	53	25
福井県	102	87	77	78	62	24	
山梨県	82	88	79			87	
長野県	130	20	118	131	118	125	
岐阜県	336	271	188	218	220	212	
静岡県	531	508	201	221	257	277	134
愛知県	361	1,168	716	69	78	610	
三重県	210	69	223	223	244	243	
滋賀県		149	159	153	164		
京都府	227	211		159	42		
大阪府	983	934	86	94	905	624	
兵庫県	5	177	177	538	176	144	
奈良県	152	178	139	155	155	165	
和歌山県	125	112	102	90	105	110	
鳥取県	30	31	24		26	29	
島根県	56	41	40		25		
岡山県	236	255	273	301	203	300	
広島県	2	142	249	256	258	3	
山口県	182	190		202	226	249	
徳島県	31	34	32	37	32	18	
香川県	190	172	157	157	93	141	
愛媛県	182	167	41	45	45	43	22
高知県	112	110	93	87	61	70	39
福岡県	144	387	97	460	117	201	210
佐賀県		45		22	40		
長崎県	1	162	145	139	131	133	42
熊本県	105	149	94	147	166	148	
大分県	94	87	86	86	78	21	25
宮崎県		97	42		41	88	
鹿児島県	46	56	74	37	78	76	
沖縄県	275	259	268	264		279	
合計	7,498	9,508	7,387	7,139	6,781	7,118	743