

## 成長ホルモン治療の登録・評価に関する研究

研究分担者 神崎 晋 鳥取大学医学部周産期小児学教授

**研究要旨：**小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）で GH 治療を行っている GH 分泌不全性低身長症、ターナー症候群、Prader-Willi 症候群、軟骨無形成症を対象とし、小児慢性特定疾患医療意見書に記載された平成 10 年度から 22 年度までデータを解析した。また、日本小児内分泌学会代議員にアンケートを行い、本邦の GH 治療中の性腺抑制療法の併用の状況を検討した。

①GH 分泌不全性低身長症（約 1750 例）、Turner 症候群（約 130 例）、Prader-Willi 症候群（約 45 例）、軟骨無形成症（約 70 例）程度が毎年新規に登録されている。②Turner 症候群の継続投与数は、ほぼ一定の定常状態を示し、GH 分泌不全性低身長症はやや減少傾向にある。Prader-Willi 症候群の継続投与数は増加傾向にある。③約 2/3 の医師が GH 治療中に性腺抑制療法を併用しており、思春期発来時の身長、骨年齢を指標に適応症例を決定している。④性腺抑制療法は、多くの地域では小児慢性特定疾患として医療費を給付されている。しかし、一部では本治療が小児慢性特定疾患とは別に、保険診療としてなされている。

### 研究協力者：

伊藤 善也（日本赤十字北海道看護大学教授）

### A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）は平成 17 年度の法制化がなされた。これに伴い、成長ホルモン（GH）治療患者を含めた小慢事業への患者登録数が変化する可能性がある。しかし、それについて詳細な検討はなされていない。そこで本年度の研究では小慢事業の実施主体である各都道府県、政令指定都市と中核市より厚生労働省に提出された登録データを用いて GH 治療を受けている疾患について解析し、わが国の GH 治療の現状を明らかにすることを目的とした。

また、十分な期間、GH とゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)誘導体を用いた性腺抑制療法を併用すると、GH 分泌不全症児あるいは GH 分泌不全症を伴わない低身長児の成人身長を改善することが出来ると報告さ

れている。従って、現在かなりの医師が GH 治療中に性腺抑制療法を併用していると思われるが、その実態は明らかでない。また、各自自治体において、性腺抑制療法が小児慢性特定疾患の治療として認められているかも不明である。そこで、GH 治療の経験の深い小児内分泌学会代議員にアンケートを行い、GH 治療中の性腺抑制療法の併用の状況を検討した。

### B. 研究方法

#### 1. GH 治療の小児慢性特定疾患治療研究事業への登録状況

GH 治療を行っている GH 分泌不全性低身長症、ターナー症候群、Prader-Willi 症候群、軟骨無形成症を対象とした。下垂体機能低下症にも GH 分泌不全が含まれるが、GH 治療を行う場合、GH 分泌不全性低身長症として別に登録される。従って下垂体機能低下症として小慢事業に登録された症例で GH 治療

を行っている事は極めて希と考えられるため、今回の検討からは除外した。

登録患者数の年次的な変動も検討するため、平成10年度から22年度の登録データを解析対象とした。政令都市あるいは中核都市として独立して報告されている場合には、それぞれの属している都道府県にまとめて評価した。

## 2. GH治療と性腺抑制療法の併用

日本小児内分泌学会評議員158人を対象に、アンケートにより、①性腺抑制療法の併用、②性腺抑制療法を併用する指標、③性腺抑制療法を併用した場合の効果、④小児慢性特定疾患で性腺抑制療法が認められるについて調査を行った。回答者は57名(回答率36.1%)であった。

## C. 研究結果

### 1. GH治療対象疾患でGH治療を行っている登録患者数

#### 1) GH分泌不全性低身長症

GH分泌不全性低身長症の新規登録数は、平成10年度から17年度までは1,848名から2,492名の間で変動していた。小慢事業が法制化された18年度以降は、1703名～1857名程度で、登録数はやや減少していた。男女比(男/女)は1.67から1.86で男児に多い(図1A)。総投与対象数は平成17年度の10,384名を最高に、以後減少傾向にあり、平成21年度は8,538名であった(図1B)。

#### 2) ターナー症候群

GH治療を行うターナー症候群の新規登録数は、平成12年度に212名と多い登録数が見られたが、それ以降は、小慢事業が法制化された18年度以降も含め、104名(平成21年度)から147名の間で変動していた(図2A)。総投与対象数は710名から775名でほぼ一定で平成21年度は697名に減少していた。これはまだ報告が完了していない自治体が有るためかもしれない(図2B)。

### 3) Prader-Willi 症候群

GH治療を行うPrader-Willi症候群の新規登録は、平成14年度から登録が始まり、平成17年度まで新規登録数が増加したが、それ以降は年間50名前後の登録数となっている。男女比(男/女)は0.7～1.0で、性差はない(図3A)。総投与対象数は登録が開始された平成14年度以降増加していたが、平成19年度頃から300名前後で一定になっている(図3C)。

### 4) 軟骨無形成症

GH治療を行う軟骨無形成症の新規登録数は、48名～77名で、平成17年度以降(図3B)70名前後の新規登録がある。総投与対象数は増加傾向にあり、平成20年度は482名であった。(図3D)。

## 2. 我が国のGH治療と性腺抑制療法の併用の現況

回答した57名中36名(63%)がGH治療中に性腺抑制療法を併用していた。しかし、全症例に行っている医師はおらず、全員症例を選択して性腺抑制療法を併用していた(図4)。性腺抑制療法を併用は、思春期が発来した時の暦年齢、身長および骨年齢を総合して判断する医師が最も多く20名(59%)を占めた。次いで思春期が発来した時の身長および骨年齢を判断の指標とする医師が12名(35%)を占めた(図5)。GH治療に性腺抑制療法を併用した効果については、26名(75%)の医師が症例によりその効果が異なるという印象を持っており、全例に効果があったと回答した医師は4名(11%)、全く効果は無いという意見も5名(14%)にあった(図6)。

小児慢性特定疾患で性腺抑制療法が認められるか否かについては、自治体によって対応が分かれており、小児慢性特定疾患事業として認められている(5名、14%)、小児慢性特定疾患事業として認められるが思春期早

発症の診断名の付記が求められる（25名、60%）、小児慢性特定疾患事業としては認められておらず、性腺抑制療法については保険診療扱いとなる（9名、26%）であった（図7）。

## D. 考察

### 1. GH治療対象疾患でGH治療を行っている登録患者数

今回の検討で、GH分泌不全性低身長症は、約1750例程度新規に小児慢性特定疾患として登録されていることが明らかになった。18年度以降新規登録数はやや減少しており、その結果、総投与対象数は平成17年度を最高に、以後減少傾向にある。新規登録数の減少が何に起因するかは明かでないが、一部の自治体で導入されている15歳までの医療費無料化により小児慢性特定疾患へ登録されなくなっている可能性が危惧される

Turner症候群の新規登録数は104名（平成21年度）から147名の間で変動しており、ほぼ一定の定常状態を示している。その結果、総投与対象数は710名から775名でほぼ一定であり、この程度の数我が国のGH治療を行っているTurner症候群の患者数と思われた。GH治療を行う軟骨無形成症の新規登録数も同様に、近年70名前後の新規登録があり、ほぼ一定している。しかし、総投与患者数は、Turner症候群と異なり増加傾向にある。軟骨無形成症は3-5歳から治療を始めて、ほぼ成人身長に至るまで治療を続けることが多く、まだ定常状態に至っていないものと考えることが出来る。

平成14年度から登録が始まったPrader-Willi症候群は、新規登録数の増加が止まり、定常状態になったように思われる。本疾患もGH治療の期間が長いこと、Prader-Willi症候群の継続投与数は増加傾向が持続している。

### 2. 我が国のGH治療と性腺抑制療法の併用

## の現況

GH分泌不全性低身長症を対象に、性腺抑制療法を併用した群と併用しない群で検討した結果、併用した方が有意に成人身長が改善が見られると報告された。従って、性腺抑制療法の併用は根拠のある治療法と考えられるようになった。それを反映して、今回のアンケート調査で、我が国ではかなり多くの医師がGH治療に性腺抑制療法を併用していることが明らかとなった。しかし、多くの医師は適応のある症例を選んで、併用しているようである。適応の基準としては、思春期発来時の身長とその時の骨年齢の進行を指標に用いている医師が多い。即ち思春期が発来した時の身長がかなり低い症例、あるいは骨年齢が進行している症例が対象で、これらはいずれもGH治療効果を妨げる要因であり、適応判定の指標として有効なものである。

GH治療中に併用する性腺抑制療法は、多くの地域で小児慢性特定疾患として医療費を給付されている。しかし、一部では本治療が小児慢性特定疾患とは別に、思春期早発症の保健病名により保険診療されている。GH分泌不全性低身長では一般に中枢性性腺機能不全が合併することは知られているが、思春期早発症の合併は希である。GH分泌不全性低身長と思春期早発症の病名を併記するのは臨床的には奇異な印象を与える。GH治療中の性腺抑制療法併用は小児慢性特定疾患として医療費給付の対象にするべきと思われる。

## E. 結論

1. GH分泌不全性低身長症（約1750例）、Turner症候群（約130例）、Prader-Willi症候群（約45例）、軟骨無形成症（約70例）程度が毎年新規に登録されている。
2. Turner症候群の継続投与数は、ほぼ一定の定常状態を示し、GH分泌不全性低身長症はやや減少傾向にある。Prader-Willi症候群

および軟骨無形成症の継続投与数は増加している。

3. 約2/3の医師がGH治療に性腺抑制療法を併用しており、思春期発来時の暦年齢、身長、骨年齢を指標に適応症例を決定している。性腺抑制療法併用の効果は一律ではなく、症例により異なる。

4. 性腺抑制療法は、多くの地域では小児慢性特定疾患として医療費を給付されている。しかし、一部では本治療が小児慢性特定疾患とは別に、保険診療としてなされている。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families.  
Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Z, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S,

Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT).  
Pediatr Diabetes. 13(1):33-44, 2012.

- 2) Familial short stature with IGF-I receptor gene anomaly [Review].

Kawashima Y, Takahashi SI, Kanzaki S.  
Endocr J. 59(2): 179-85, 2012.

- 3) Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants.

Fukami M, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T.  
J Clin Endocrinol Metab. 96(6): E1035-43, 2011.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 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

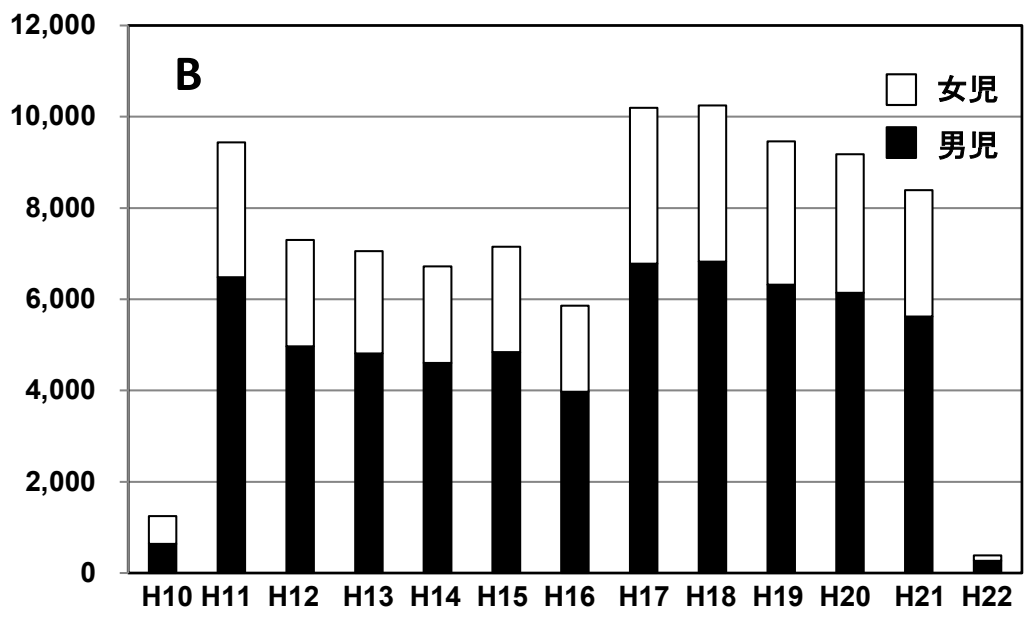
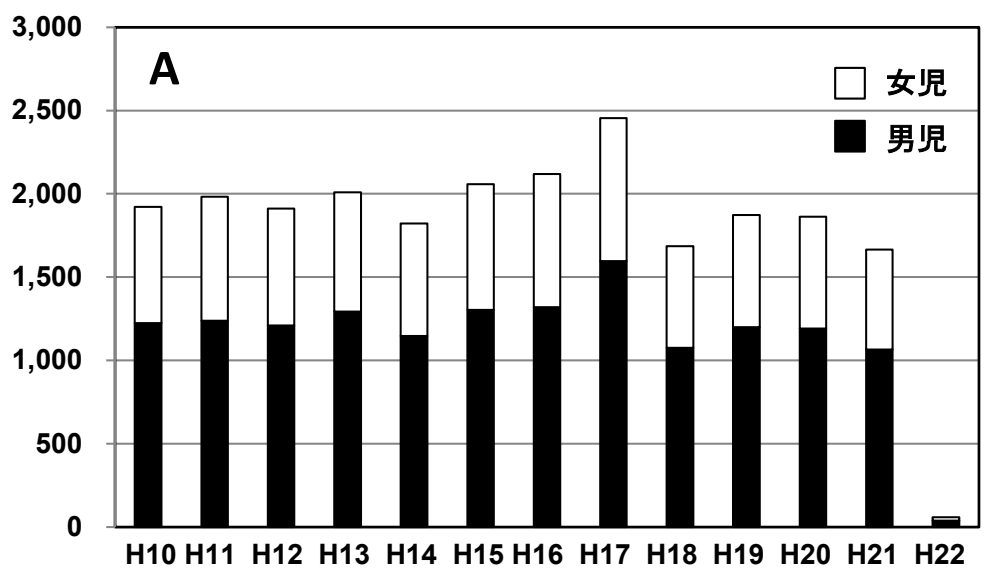


図1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の年度別新規登録数(A)と継続登録患者数(B)

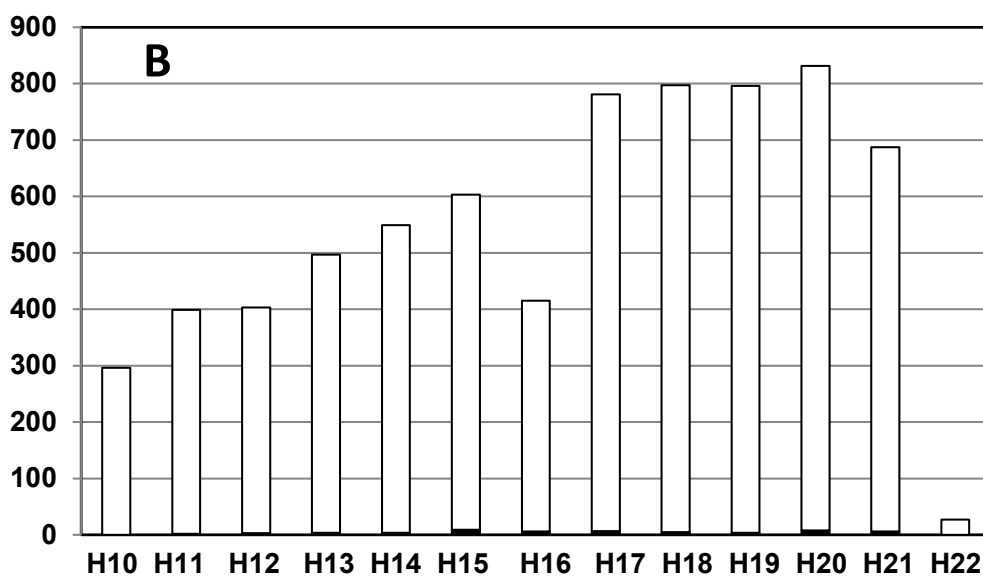
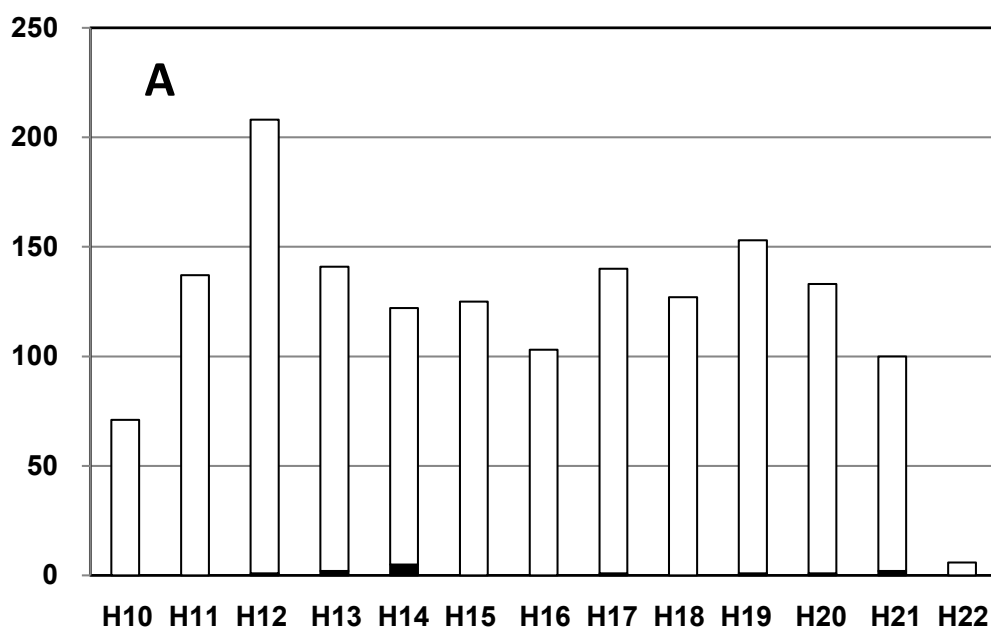


図2. 成長ホルモン治療を行っているTurner症候群の年度別新規登録数(A)と継続登録患者数(B)

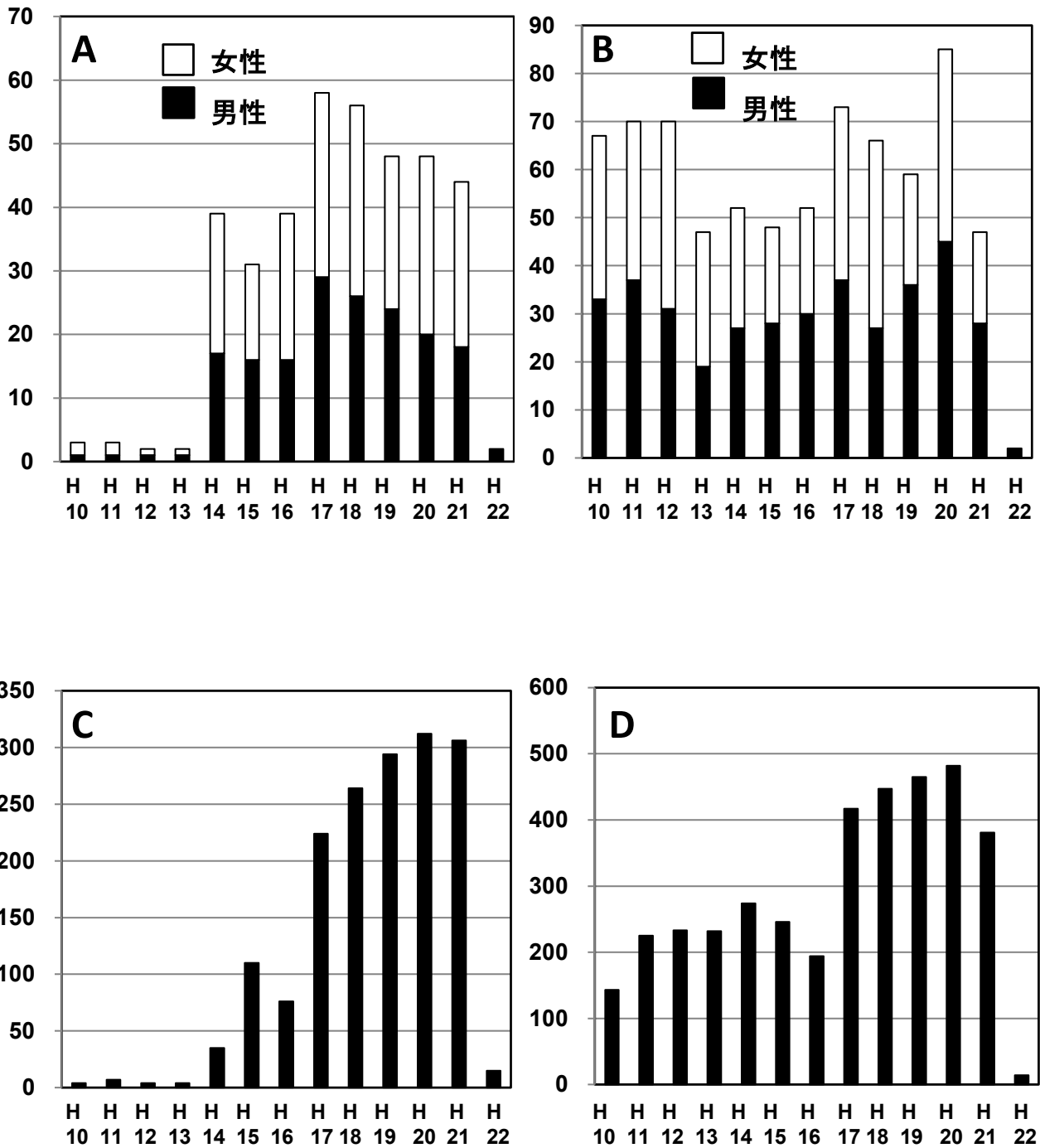


図3. 成長ホルモン治療を行っているPrader-Willi症候群(A)と軟骨無形成症(B)の年度別新規登録数と継続登録患者数(C) (D)

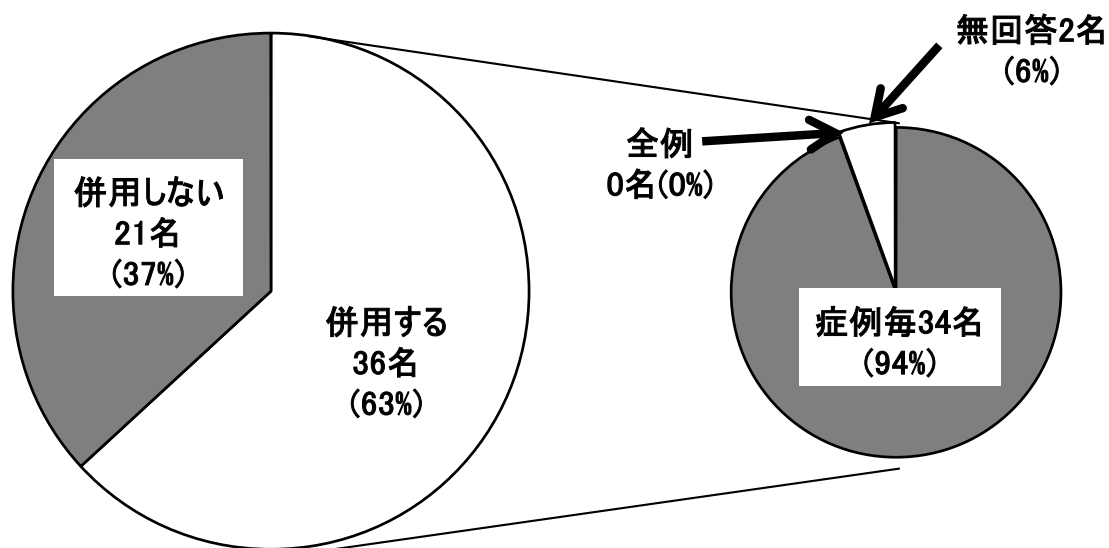


図4. 成長ホルモン治療中に性腺抑制療法を行う医師数(左)と症例の選択(右)

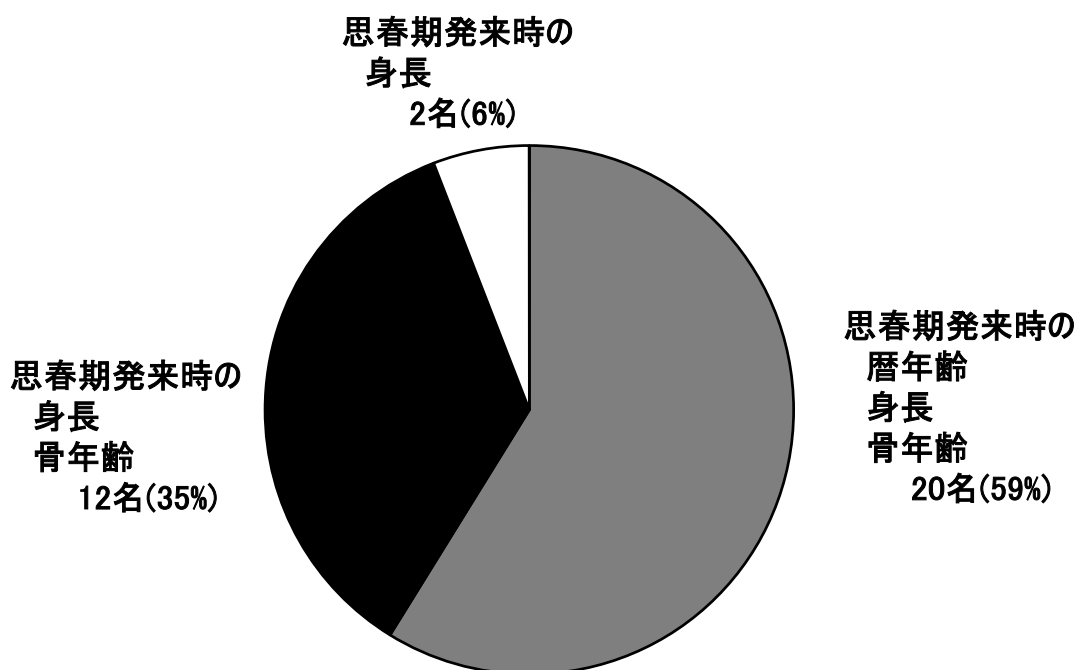


図5. 成長ホルモン治療中に性腺抑制療法を行う時の指標



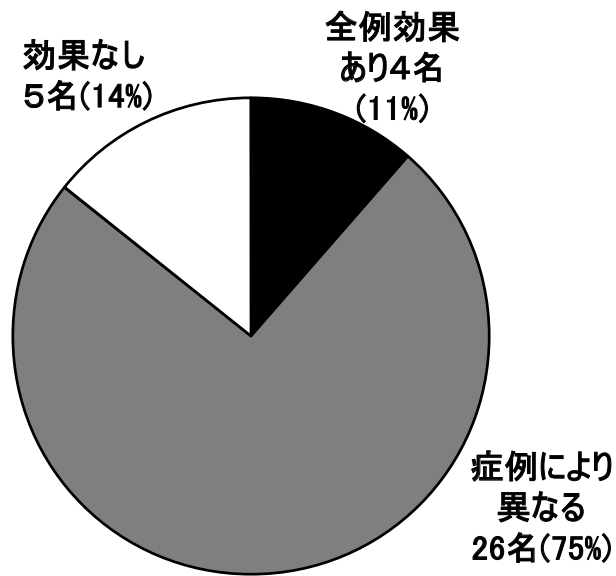


図6. 成長ホルモン治療中に性腺抑制療法を併用した効果

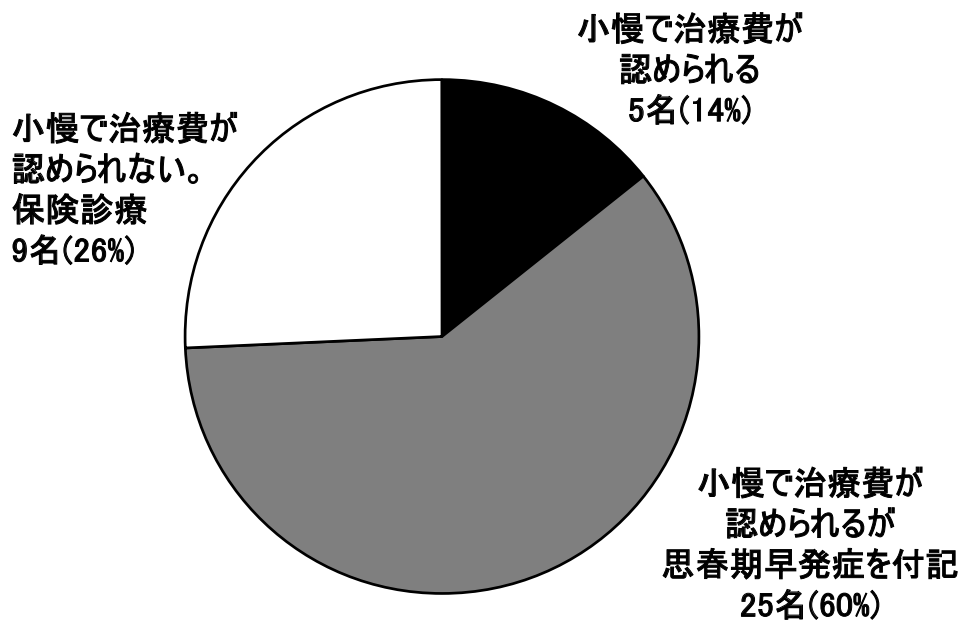


図7. 小児慢性特定疾患として成長ホルモン治療と性腺抑制療法の併用がみとめられているか

## 付録

### 成長ホルモン治療時の性腺抑制療法アンケート

1. 診療されている患者様の主な所在地都道府県(あるいは政令指定都市名)  
( )
2. 性腺抑制療法の併用(○をつけて下さい)
  - ①している ( ) 質問3以降にお進み下さい。
  - ②していない ( ) ありがとうございました。これで終了です。
3. 性腺抑制療法を行う対象(○をつけて下さい)
  - ①思春期が発来した症例全て ( ) 質問5へ
  - ②思春期発来時の状況によって決めている ( ) 質問4へ
4. 性腺抑制療法を併用する指標(用いられている指標を全てを選んで下さい)
  - ①思春期発来年齢 ( )
  - ②思春期発来時の身長 ( )
  - ③思春期発来時の骨年齢 ( )
  - ④その他の指標を用いておられれば、下に御記入下さい  
( )
5. 性腺抑制療法を併用した場合の効果(○をつけて下さい)
  - ①全例に有効 ( )
  - ②有効な例とそう出ない例がある ( )
  - ③あまり効果が無い ( )
6. 小児慢性特定疾患申請・更新時に性腺抑制療法が認められますか。
  - ①問題なくみとめられる ( )
  - ②思春期早発症などの診断名を付記する ( )
  - ③性腺抑制療法は認められていない ( )  
(別に保険診療で施行している)
  - ④その他  
( )