

分担研究報告書

「成長ホルモン治療の適正化に関する研究」

分担研究「血中成長ホルモン測定値のキット間較差の解消に向けての研究」

分担研究者 立花克彦

神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科部長

研究要旨

成長ホルモン（GH）分泌不全の診断には血中 GH 測定値が重要であるが、用いる測定キットによってその測定値が大幅に異なる。これは測定に用いる標準品を共通のリコンビナント GH にすることで解消できることを示した。しかし、リコンビナント GH を用いた測定では測定値がこれまでの測定値より大幅に低下する。現在の診断と大幅な食い違いを生じないようにするためにはカットオフ値を現在の 60%程度にするのが妥当かと考えられる。

A. 研究目的

成長ホルモン分泌不全（GHD）の診断は、現在のところ各種の成長ホルモン（GH）分泌刺激試験の際の血中 GH 濃度頂値のレベルによって行われている。血中 GH 濃度は、抗原抗体反応を利用して測定され、数種類の測定キットが市販されているが、その測定値は、用いる測定キットによってかなりの差がある。従って、同じ患者の同じ検体であっても、どの測定キットを用いて測定したかによってその測定値が異なり、その結果、診断が異なってしまう可能性がある。そのため、我々は成長科学協会 GH・関連因子測定検討専門委員会として、使用する測定キットによって診断や GH 治療適応判定の結果が異なることを防ぐことを目的に、平成 3 年度以降、市販されている各測定キットによる測定値の補正式を作成してきた。

またわれわれは、これまでに市販キットについて補正式を作成する一方、測定キットによって測定結果が異なる原因を追究した。その結果、用いる標準品の違いがその原因の大部分であり、共通の標準品を使用して検体を測定すれば、測定値がほぼ一致することを示した。

今回、現在市販されている 6 種の測定キットについて再度検討し、補正式を作成した。さらに標準品の違いが測定値の違いであることを再確認するとともに、キット販売各社の協力を得て、キットによる測定値の違いをなくすため共通の標準品を使用する方向での検討を開始した。

B. 研究方法

健常成人 10 人を対象に GRH 負荷を行い、血清を採取し-20°Cで保存した。この血清検体の GH 濃度を、現在市販されている 6 種の GH 測定キット、即ち栄研化学 immunoradiometric assay (IRMA)キット (Ab ビーズ HGH” 栄研”)、第一アイントープ研究所 IRMA キット (GH キット「第一」)、東ソーimmunoenzymometric assay (IEMA) キット (E テスト「TOSOH」・(HGH)、日立化成 chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) キット (ヒダザイム CL)、ヤトロン CLEIA キット (イムライズ hGH)、協和メデックス chemiluminescence immunoassay (CLIA)キット (アレグロライト HGH) を用いて測定した。同時に、日本ケミカルリサーチ (JCR) 社より入手したリコンビナント 22K ヒト成長ホルモンを希釈して標準品とし、それを用いた場合の各々の測定キットによる測定値を求め、比較した。この JCR 社製リコンビナント GH は国立衛生試験所(現在、国立医薬品食品衛生研究所)のヒト成長ホルモン標準品 (Control 951) 或いは NIBSC Code No. 88/624 を基準に同社の社内標準品を検定し、更にこの社内標準品を基準に定量されたものである。

C. 結果

キットごとに測定値が大きく変化した対象 1 名のと、各キットによる測定値の平均が 1ng/ml 以下、30ng/ml 以上のものを除外した 36 検体の結果を用いて検討した。各測定キットによる測定値間の相関を見るために、協和メデックス CL と各キットの測定値の相関を図 1 に、JCR 社製リコンビナント GH を標準品として用いて測定した場合の測定値についての結果を図 2 に示した。各キットによる測定値は付属標準品を用いた場合かなり大きく乖離する。しかし共通の標準品を用いて測定するとその測定値はほぼ一致した。各社の付属標準品を用いての測定結果から線形関係式を用いて作成した測定結果補正式を表 1 に示す。

D. 考察

GHD の場合、原則的にその診断によって GH 治療の適応が決定されるため、用いる測定キットによって診断が変わることは望ましいことではない。そのため、成長科学協会では平成 3 年度以降、各測定キットによる測定値の相関を検討し、補正式を作成して用いることで、この問題を便宜的に解消するよう対処してきた。実際には、平成 10 年度以降は、すべての測定キットによる測定値の平均を従属変数として線形関係式を求め、それを補正式としている。この補正により、用いる測定キットによる診断の差はなくなると思われる。しかし、これは時代をおっての不変の基準とはなりえず、過去と比較しての議論が不可能となる。また、測定キットによって同じ検体を測定しても大幅にその結果が異なるという事態は続いている。

現在、各測定キットの標準品は WHO の基準品を一次標品とし、それに対して各メーカーは二次標品を作成し、キット添付の標準品は二次標品に対して検定されている。しかし、同じ WHO 基準品といっても、全く同一の WHO 基準品が用いられているわけではない。現在日本で市販されている GH 測定キットで用いられている標準品は、2 種の WHO 基準品 (66/217、80/505) に準拠している。これら二種の基準品はいずれも下垂体抽出品であ

るが、GH 含有量に差がある。即ち、違う GH 含有量の基準を用いているのであるから測定値が異なるのは当然のことといえる。われわれは、リコンビナント GH を希釈したものを共通の標準品として用いると、同一検体の測定値は各測定キットによってほぼ一致することをしめし、今回の検討でも同様の結果であった。即ち現在市販されている GH 測定キット間の測定値の乖離の原因の（すべてではないにせよ）大部分は、この標準品の実際の GH 含有量の違いに起因すると思われる。

現在では GH 含有量を正確に知ることのできるリコンビナント GH が入手可能であり、このことは時代を超えて同じ標準品を用意することを可能にする。今回使用した JCR 社製リコンビナント GH はこの条件を満たすリコンビナント GH のひとつであるといえる。現在 WHO から供給されている基準品は、リコンビナント GH の 88/624 である。Growth hormone research society の小児の GHD の診断と治療についての提言でも、88/624 を基準として用い、モノクローナル抗体を用いた測定キットで測定することが推奨されている。

これらの結果をもとに、我々は、今後、各キットの一次標品・二次標品を、さらには実際のキットに添付する標準品をもリコンビナント GH にするのが望ましいと考え、各キットメーカーに対応を要請し、検討会を繰り返し行った。幸い、各キットメーカーとも積極的で、一次・二次標品、そして添付標準品もリコンビナント GH とする方向で一致を見た。そして、各社とも技術的には新しいリコンビナント GH の標準品をキットに添付することが可能で、これが実現すれば使用するキットによって測定値が異なるという事態はほぼ解消される。しかし現実には標準品を変更するとなると、安定性の検討、規制当局による認可の問題などなど、短時間では解決できない問題も多く、すぐに実現するには至っていない。今後、さらに各メーカーと協力して、測定値の乖離をなくす努力を続ける必要がある。又、今後の新規の GH 測定キットについても、働きかけを行う必要がある。

ここで新しい問題がある。図 1 と 2 を比較してもわかるように、リコンビナント GH を標準品として用いると、測定値はこれまでの測定値に比べてかなり低下する。そのため正常児でも負荷試験の際の GH 頂値がかなり低値となる。GHD の診断のための GH 分泌刺激試験における GH 頂値の 10ng/ml、5ng/ml といった現在用いられているカットオフ値は、二抗体法 RIA による測定が行われていた時代に経験的に設定されたものである。従って、リコンビナント GH を標準品として用いた測定値をこれにそのままあてはめることはできない。では、リコンビナント GH を標準にして測定した場合にはどのようなカットオフ値を用いればよいのであろうか。

多くの正常児で負荷テストを行い年齢別、性別、負荷試験の種類別に正常範囲を新たに設定できれば良いが事実上不可能である。とすれば、現在広く使用されている GH 分泌刺激試験における GH 頂値の 10ng/ml、5ng/ml といったカットオフ値をリコンビナント GH を用いての測定用に修正することとなろう。二抗体法 RIA での測定値との換算が行いえればそれが望ましいが、現在では不可能である。とすれば、現在行われている判定（診断）と大きく異ならないようにするのが混乱を避ける意味からも現状としては最善と思われる。表 2 に最近 3 年間の補正式の作成の資料から、補正值とリコンビナント GH を標準にした場合の測定値の相関式を示した。これを見ると、リコンビナント GH を用いての

測定値は補正值の約 0.6 倍である。したがって、リコンビナント GH を用いての測定の場合、現在の GHD 診断の手引きなどに見られる GH 頂値の 10ng/ml、5ng/ml といったカットオフ値は 6ng/ml、3ng/ml と読み替えるのが妥当かと思われる。この際混乱を避けるため、リコンビナント GH を標準にした場合の測定値については ng(rGH)/ml といった表示とすることを提案したい。

表 1：各社 GH 測定キットの補正式

栄研 IRMA (Ab ビーズ HGH 栄研)	$Y=0.88X+0.02$
第一 IRMA (GH キット第一)	$Y=0.64X+0.07$
東ソー IEMA (E テスト [TOSOH] II [HGH])	$Y=1.15X-0.49$
日立化成 CL (ヒダザイム CL)	$Y=1.16X+1.05$
ヤترون CL (イムライズ hGH)	$Y=1.21X+0.47$
住友 CL (アレグロライト HGH)	$Y=1.24X-0.30$

Y：補正值 X：各社キットでの測定値

表 2：リコンビナント GH を標準としての測定値と補正值の相関

	2000年6月測定	2001年12月測定	2002年12月測定
栄研	$Y=0.746X-0.085$	$Y=0.481X+0.143$	$Y=0.531X+0.104$
第一	$Y=0.672X+0.342$	$Y=0.535X+0.271$	$Y=0.722X-0.014$
東ソー	$Y=0.728X+0.807$	$Y=0.594X+0.155$	$Y=0.554X+0.271$
日立	$Y=0.843X+0.204$	$Y=0.582X+0.079$	$Y=0.521X-0.357$
ヤترون	$Y=0.730X-0.009$	$Y=0.691X-0.245$	$Y=0.594X-0.201$
協和		$Y=0.562X-0.195$	$Y=0.673X+0.137$
平均	$Y=0.745X+0.240$	$Y=0.568X+0.033$	$Y=0.600X-0.017$

Y：リコンビナント X：補正值

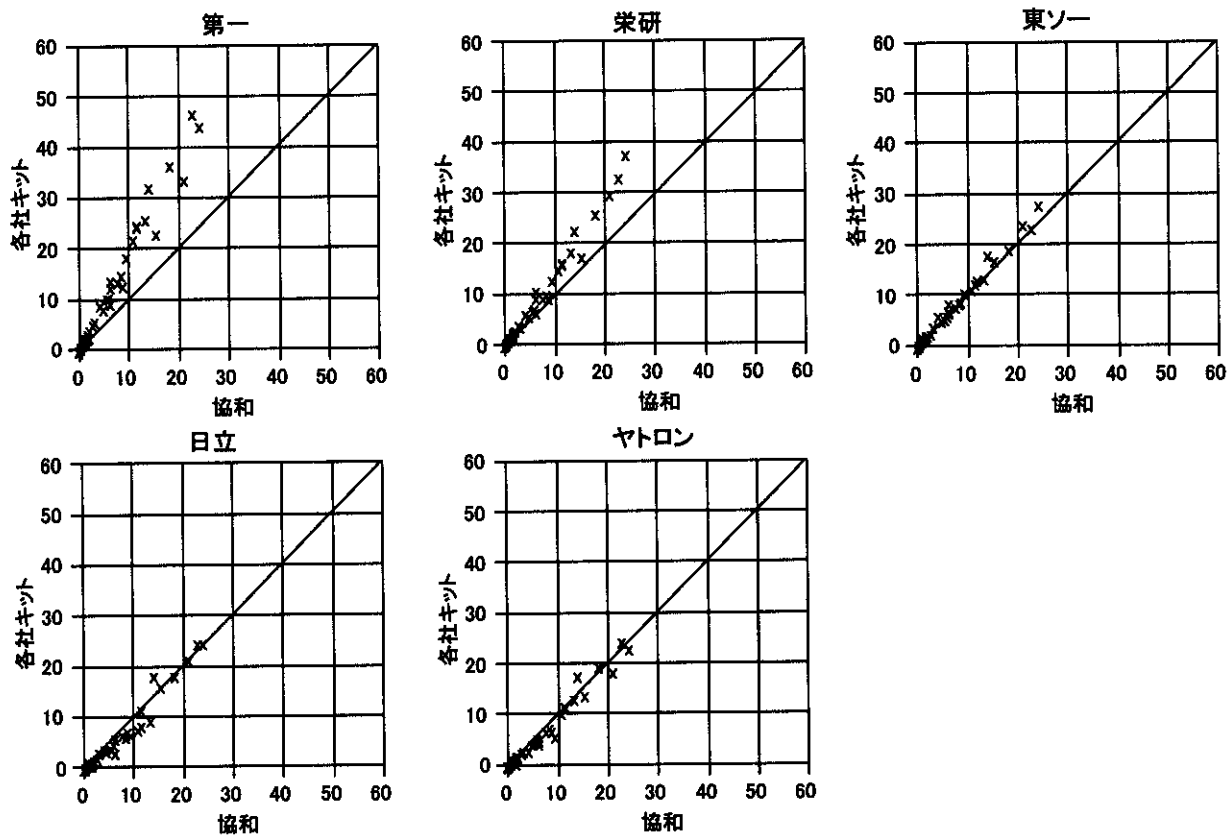


図1：付属標準品を用いての測定値のキット間相関

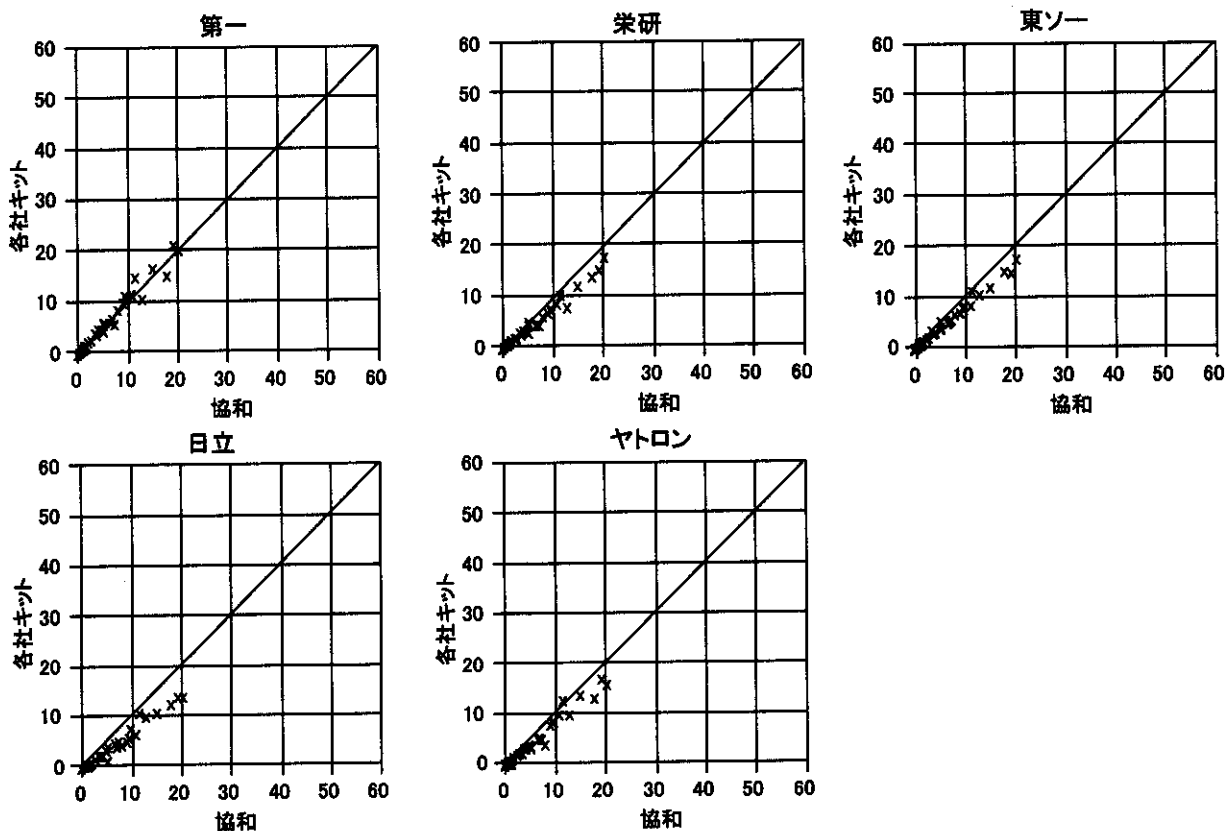


図2：リコンビナントGH標準を用いての測定値のキット間相関

「成長ホルモン治療の適正化に関する研究」

分担研究「Prader-Willi 症候群の診断と GH 治療基準に関する研究」

分担研究者 藤枝憲二 旭川医科大学小児科教授

研究要旨

Prader-Willi 症候群の成長ホルモン療法が保険適応となり、治療により身長増加が期待される一方過食、肥満に伴った糖尿病の発症が危惧される。このため真に治療対象となるべき患者のみを特定する必要がある。昨年度の研究で臨床徴候並びに染色体分析・遺伝子解析に基づく診断基準、さらには安全にかつ有効に治療をうけるための治療基準も作成した。今年度は、成長科学協会への成長ホルモン治療適応判定を申請した症例を対象に診断基準の妥当性を検討した。臨床徴候と染色体分析・遺伝子解析結果との関係についての解析から、作成した診断基準の有用性を確認した。

A 研究目的

Prader-Willi 症候群は、染色体 15q11-13 領域に存在する複数の父性発現遺伝子（刷り込み遺伝子）の発現が失われることにより発症し、筋緊張低下、低身長、肥満、性腺機能不全などの内分泌異常、精神遅滞、特異顔貌など種々の奇形徴候そして特徴的な行動障害を呈する遺伝性疾患である。本症は、小児慢性特定疾患として認定されており、また平成 14 年 1 月に成長ホルモン療法が保険適応となった。本症に対する成長ホルモン療法により身長増加、肥満度の改善などが期待される一方過食に伴った糖尿病の発症が危惧される。このため、有害事象の発生がなく安全にかつ有効に治療が行われるためには治療を受けるべき患者が適正に特定されることが望まれる。そのため、臨床徴候、染色体分析結果に基づき、治療適応となる本症確実例を特定するための診断基準を作成したが、この診断基準の妥当性を成長科学協会に本症成長ホルモン治療適応判定の依頼がなされた症例を対象に検討した。

B. 研究方法

成長科学協会に、平成 14 年 4 月から 11 月末までに成長ホルモン治療適応判定の依頼がなされた 54 例を対象にした。臨床徴候と染色体分析・遺伝子解析の検査結果との関係について解析した。また、治療適応となった症例の背景についても解析した。

C. 研究結果

平成 14 年 4 月から 11 月末までに成長科学協会に 54 例の成長ホルモン治療適応判定に関して申請がなされた。申請例全例診断基準の臨床徴候を有していた。このうち、染色体分析にて異常が認められたものは 47 例であり、その内訳は、欠失 35 例、DNA メチル化異常が 11 例、その他 1 例であった。Prader-Willi 症候群に特徴的な臨床徴候がありながら DNA メチル化試験で異常が認められなかった例が 7 例いた。また治療適応ありとされたものは 47 例中 44 例で残り 3 例は治療適応基準の食事、運動療法の指導が充分に行えていないことで、治療適応不可となった。染色体分析・遺伝子解析結果と臨床徴候との

関係を治療適応判定依頼時の年齢で 6 歳未満とそれ以上に分け解析したところ、本症にみられる臨床徴候の発現に関して Prader-Willi 確実例 (染色体欠失、DNA メチル化異常あり) と染色体異常・DNA メチル化異常がない群との間に有意な違いが認められなかった (表 1a, b, c)。

治療適応ありと判定された症例は男子 22 例、女子 20 例であった。年齢は平均 7.6 歳で、平均身長 SDS が -3.1、平均骨年齢/暦年齢比は 67%、平均肥満度 27% であった。両親の体格は日本人成人の平均にあったが、出生時の身長 47.1cm、体重は 2412gr とやや小さかった。(表 2a)。男女別に分けて解析した結果も同様であった (表 2b, c)

D. 考察

Prader-Willi 症候群の臨床像は年ごとに変化し、哺乳障害を特徴とする筋緊張低下の乳児期の後に食欲亢進、過食、肥満が出現する 2 相型の経過が典型的である。このうち、遺伝子検査で同定された症例での症状の出現率をみると必ずしもすべての症状が同定される訳ではなく従来の臨床診断基準では見逃される可能性が示唆される。一方臨床徴候だけからでは over-diagnosis になる可能性も示唆される。従って、患者である可能性があるものを見落としなく同定するためには必要最小限の臨床徴候と染色体分析・遺伝子解析結果に基づき確実例を把握する診断基準の策定が必要である。今回の検討で臨床徴候の発現に関して染色体分析・遺伝子解析にての PWS 確実例と遺伝子異常が同定されない群との間には統計学的に有意差が認められなかった。このことは臨床徴候だけからは PWS と診断することが難しいことが示唆される。従って、臨床徴候と染色体欠失・遺伝的異常の同定により確定診断を行い成長ホルモン療法の適応となる患者の同定を行うこ

との妥当性が認められたと考える。

染色体・遺伝子異常の割合は染色体欠失が 74%、DNA メチル化異常が 23% で認められた。この割合は従来の報告と一致していた。このことは本症を確実に同定するために DNA メチル化試験は必須であることを示している。そのため保険適応となっていない本検査が早急に保険適応となることが望まれる。

成長ホルモン治療適応となった Prader-Willi 症候群の臨床的特徴は、日本人成人の平均身長を呈する両親から出生し、ほぼ満期産で出生するが、出生時身長、体重とも小さく、また骨年齢が遅れている特徴を有していた。

E. 結論

必要最小限の臨床徴候と染色体分析・遺伝子解析を組み合わせた診断基準の妥当性を検討しその有用性を確認した。

F. 研究発表

1. 藤枝憲二：性分化異常症の治療、薬物療法、小児、新女性医学大系、第 17 巻 性の分化とその異常、藤本征一郎担当編集、中山書店、pp301-310, 2002
2. 藤枝憲二：成長ホルモン治療までの手続き、成長障害のマネジメント、藤枝憲二編集、医薬ジャーナル社、pp18-22, 2002
3. 藤枝憲二：Prader-Willi 症候群、研究の歴史と今後の課題、Prader-Willi 症候群-臨床からケアまで、診断と治療社、pp1-4, 2002
4. 藤枝憲二：性の分化と性成熟異常-分子メカニズムから臨床へ、藤枝憲二著、メディカルレビュー社、pp1-135, 2002

G. 知的所有権の取得状況 なし

表1-a 染色体分析結果と徴候

PWS確定				遺伝子異常なし			
	有	無	不明		有	無	不明
筋緊張低下 新生児期				筋緊張低下 新生児期			
申請時年齢：乳幼児	16	0	3	申請時年齢：乳幼児	2	0	1
申請時年齢：学童	23	0	5	申請時年齢：学童	1	2	1
筋緊張低下 乳児期				筋緊張低下 乳児期			
申請時年齢：乳幼児	10	0	9	申請時年齢：乳幼児	3	0	0
申請時年齢：学童	22	0	6	申請時年齢：学童	1	2	1
哺乳障害 新生児期				哺乳障害 新生児期			
申請時年齢：乳幼児	16	0	3	申請時年齢：乳幼児	2	0	1
申請時年齢：学童	21	2	5	申請時年齢：学童	1	2	1
哺乳障害 乳児期				哺乳障害 乳児期			
申請時年齢：乳幼児	7	0	12	申請時年齢：乳幼児	1	1	1
申請時年齢：学童	21	2	5	申請時年齢：学童	2	2	0

表1-b 染色体分析結果と徴候

PWS確定				遺伝子異常なし			
	有	無	不明		有	無	不明
過食				過食			
申請時年齢：乳幼児	6	12	1	申請時年齢：乳幼児	1	2	0
申請時年齢：学童	11	11	6	申請時年齢：学童	1	3	0
特異顔貌				特異顔貌			
申請時年齢：乳幼児	17	2	0	申請時年齢：乳幼児	2	1	0
申請時年齢：学童	22	4	2	申請時年齢：学童	4	0	0
低色素症				低色素症			
申請時年齢：乳幼児	17	2	0	申請時年齢：乳幼児	0	3	0
申請時年齢：学童	15	10	3	申請時年齢：学童	1	2	1
行動障害				行動障害			
申請時年齢：乳幼児	3	11	5	申請時年齢：乳幼児	0	2	1
申請時年齢：学童	13	12	3	申請時年齢：学童	4	0	0

表1-c 染色体分析結果と徴候

PWS確定				遺伝子異常なし			
	有	無	不明		有	無	不明
精神運動発達遅延				精神運動発達遅延			
申請時年齢：乳幼児	15	1	3	申請時年齢：乳幼児	3	0	0
申請時年齢：学童	23	2	3	申請時年齢：学童	4	0	0
性腺機能不全				性腺機能不全			
申請時年齢：乳幼児	1	0	18	申請時年齢：乳幼児	0	0	3
申請時年齢：学童	9	2	17	申請時年齢：学童	0	0	4
二次性徴早発				二次性徴早発			
申請時年齢：乳幼児	0	1	18	申請時年齢：乳幼児	0	0	3
申請時年齢：学童	1	6	21	申請時年齢：学童	1	0	3

表2-a 患者背景

			n	平均	SD	中央値	範囲	
性別	(男/女)		22 / 20					
申請時	年齢	(歳)	42	7.6	4.3	6.9	0.8	- 17.8
	身長SDS (*)		42	-3.1	1.1	-2.9	-4.9	- 1.2
	身長SDS (**)		41	-1.0	1.0	-1.1	-3.1	- 2.7
	成長速度SDS (*)		30	-1.7	1.9	-1.9	-5.8	- 3.6
	青年期/歴年齢	(%)	42	67%	23%	71%	10%	- 111%
	肥満度 (#)	(%)	29	27%	39%	12%	-8%	- 148%
申請1年前	肥満度 (#)	(%)	19	29%	39%	19%	-12%	- 147%
出生時	体重	(g)	42	2412	454	2435	1480	- 3580
	身長	(cm)	36	47.1	2.8	47.0	42.0	- 53.5
	在胎週数	(週)	42	38.8	2.0	39.0	35.0	- 42.0
父の身長	(cm)	38	168.5	5.8	168.0	157.0	- 183.0	
母の身長	(cm)	38	157.4	5.7	157.0	145.0	- 170.0	
目標身長SDS		38	0.2	0.9	0.0	-1.7	- 2.3	

SDS (*): 標準: 健常児
 SDS (**): 標準: PWS
 肥満度 (#): 標準体重: 2000年度の身長に対する平均体重

表2-b 患者背景(男児)

			n	平均	SD	中央値	範囲	
性別	(男/女)		22 / 0					
申請時	年齢	(歳)	22	8.4	4.0	7.5	2.9	- 16.8
	身長SDS (*)		22	-3.1	0.9	-2.9	-4.8	- -1.8
	身長SDS (**)		22	-1.1	0.8	-1.0	-3.1	- -0.1
	成長速度SDS (*)		15	-1.6	1.7	-1.5	-5.8	- 0.5
	青年期/歴年齢	(%)	22	72%	22%	77%	16%	- 109%
	肥満度 (#)	(%)	18	24%	35%	10%	-8%	- 133%
申請1年前	肥満度 (#)	(%)	12	33%	44%	21%	-12%	- 147%
出生時	体重	(g)	22	2253	503	2253	1480	- 3580
	身長	(cm)	19	46.2	2.8	46.0	42.0	- 51.0
	在胎週数	(週)	22	38.2	2.0	39.0	35.0	- 41.0
父の身長	(cm)	20	167.7	4.8	167.0	160.0	- 176.0	
母の身長	(cm)	20	156.1	5.4	156.0	145.0	- 170.0	
目標身長SDS		20	0.0	0.8	-0.1	-1.7	- 1.8	

SDS (*): 標準: 健常児
 SDS (**): 標準: PWS
 肥満度 (#): 標準体重: 2000年度の身長に対する平均体重

表2-c 患者背景(女児)

			n	平均	SD	中央値	範囲	
性別	(男/女)		0 / 20					
申請時	年齢	(歳)	20	6.7	4.5	5.0	0.8	- 17.8
	身長SDS (*)		20	-3.0	1.3	-2.9	-4.9	- 1.2
	身長SDS (**)		19	-0.9	1.2	-1.1	-2.8	- 2.7
	成長速度SDS (*)		15	-1.7	2.1	-2.0	-5.1	- 3.6
	青年期/歴年齢	(%)	20	62%	24%	63%	10%	- 111%
	肥満度 (#)	(%)	11	31%	46%	15%	-1%	- 148%
申請1年前	肥満度 (#)	(%)	7	21%	27%	19%	-3%	- 77%
出生時	体重	(g)	20	2586	323	2601	2035	- 3164
	身長	(cm)	17	48.1	2.5	48.5	44.0	- 53.5
	在胎週数	(週)	20	39.5	1.8	39.5	36.0	- 42.0
父の身長	(cm)	18	169.4	6.7	168.3	157.0	- 183.0	
母の身長	(cm)	18	158.8	5.8	158.0	146.0	- 170.0	
目標身長SDS		18	0.3	1.0	0.1	-1.4	- 2.3	

SDS (*): 標準: 健常児
 SDS (**): 標準: PWS
 肥満度 (#): 標準体重: 2000年度の身長に対する平均体重

分担研究報告書

「成長ホルモン治療の適正化に関する研究」

分担研究「成長ホルモン治療の現状と評価に関する研究」

主任研究者 田中 敏章 国立成育医療センター内分泌代謝科医長

研究要旨

非内分泌性低身長症に対する成長ホルモン治療が、最終身長を改善するかどうか、成長科学協会の治療データを用い、対照として秋田県の疫学的データによる低身長児を用いて検討した。GH 治療群の治療開始時と未治療群の6歳時身長 SDS は未治療群が有意に高かったが、最終身長までの SDS の変化には差が無く、また GH 治療群の最終身長が 1cm 高かったとしても、同様の結果であった。また、GH 治療群の治療開始時と未治療群の6歳時身長 SDS をあわせたケースコントロール・スタディーでも、身長 SDS の変化に差はなく、非内分泌性低身長症に対する成長ホルモン治療は、現在の定義で現在の治療量を用いている限りにおいては、最終身長を改善しないと考えられた。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患研究事業の助成による成長ホルモン分泌不全性低身長症の新規登録数は毎年約 2000 人であるが、平成 13 年の製薬会社の新患把握数は約 2200 人である。このことは、小児慢性特定疾患研究事業の基準を満たさない症例が約 200 人いることになる。この中には、身長の基準が $-2.5SD$ 以下という小児慢性の基準にあわない（ $-2 \sim -2.5SD$ ）例もいるが、成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）でないが成長ホルモン（GH）治療を行っている症例も含まれていると考えられる。

GHD でない低身長児（非内分泌性低身長症：非 GHD）は、未治療でも約 60%は思春期遅発傾向を示し、最終身長も正常化（ $>-2SD$ ）する事が知られている。従って、これら低身長児に GH 治療を行って最終身長 SD が治療前より改善したからといって GH 治療効果があったとは言えない。

本研究は、GHD でない低身長児（非内分泌性低身長症：非 GHD）にたいする GH 治療が、最終身長に対して効果があるかどうかを、秋田県の疫学調査による低身長児の自然発育とと比較検討した。

B. 研究方法

GH 分泌刺激試験のうち1つでも GH 頂値が 10ng/ml を越えた者を、ここでは非 GHD

と定義した。対象は成長科学協会で GH 治療の適応ありと判定されたもののうちの非 GHD で、遺伝子組換えヒト成長ホルモン (rhGH) による GH 治療を 11 歳以前に開始した男子 64 名、女子 76 名である。成長率が 2cm/年となった以降の最高値を最終身長とした²⁾。また、成長率 2cm/年としたため、その後にもう少し伸びる可能性もあるので、1cm 高い最終身長の場合も検討した。

対照は、秋田の疫学調査で、6 歳時の身長 SDS が -2SD 以下の男子 119 名、女子 127 名で、17 歳時の身長を最終身長とした。

ケースコントロール・スタディーとして、GH 治療群の治療開始身長 SDS と秋田疫学調査の低身長無治療群の 6 歳時身長 SDS が一致する症例を選び出し、比較検討した。

2 群の比較は、Student の t 検定を用いた。

C. 結果

表 1 に、GH 治療群、無治療群 (秋田) の治療開始時または 6 歳時身長 SDS、最終身長、最終身長 SDS、身長 SDS の変化 (GH 治療群においては、GH 治療開始から最終身長までの身長 SDS の変化、未治療群においては 6 歳時より 17 歳時までの身長 SDS の変化) を示した。GH 治療群の治療開始時の身長 SDS と無治療群の 6 歳時身長 SDS の比較では、男女とも有意に ($p < 0.0001$) GH 治療群の方が低かった。

表 1. GH 治療群と無治療群の比較

	男子		女子	
	GH治療群	無治療群	GH治療群	無治療群
例数	64	119	76	127
治療開始時または6歳時身長 SDS	-2.68±0.36	-2.36±0.36	-2.87±0.63	-2.39±0.43
最終身長	159.2±4.8	161.1±4.3	146.0±6.0	148.8±4.4
最終身長 SDS	-2.01±0.86	-1.66±0.76	-2.38±1.20	-1.83±0.88
身長 SDS の変化	0.67±0.77	0.71±0.80	0.49±0.85	0.56±0.68

最終身長、最終身長 SDS は、男女とも無治療群が有意に ($p < 0.01$) 大きく、身長 SDS の変化には、有意差が見られなかった。無治療群においても 6 歳時より 17 歳時まで、平均としては身長 SDS の改善が認められる。

最終身長が 1 cm 高かった場合を、図 1、2 に示した。

図1. 男子のGH治療群、無治療群の比較

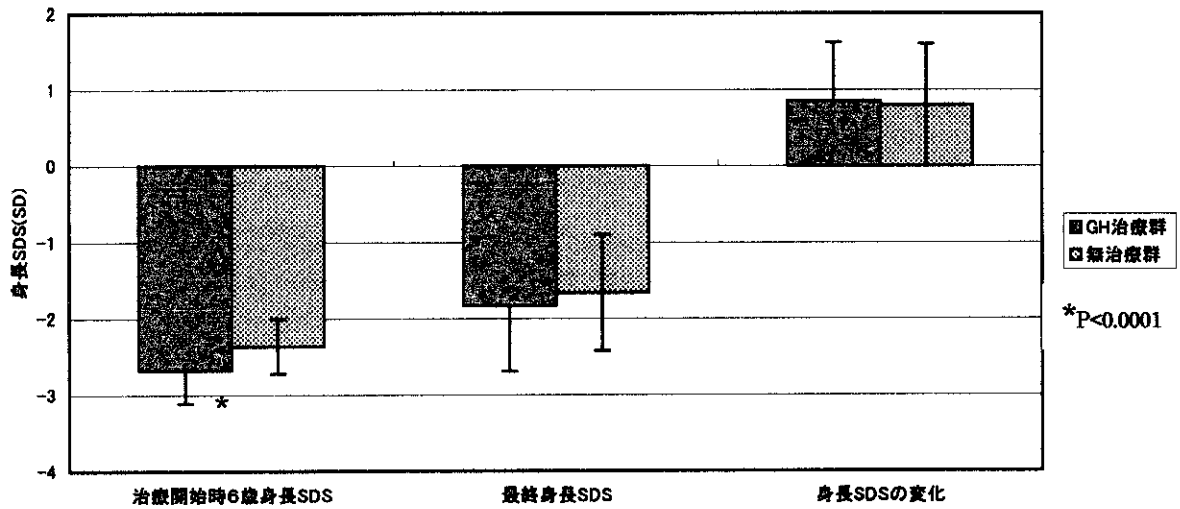


図2. 女子のGH治療群、無治療群の比較

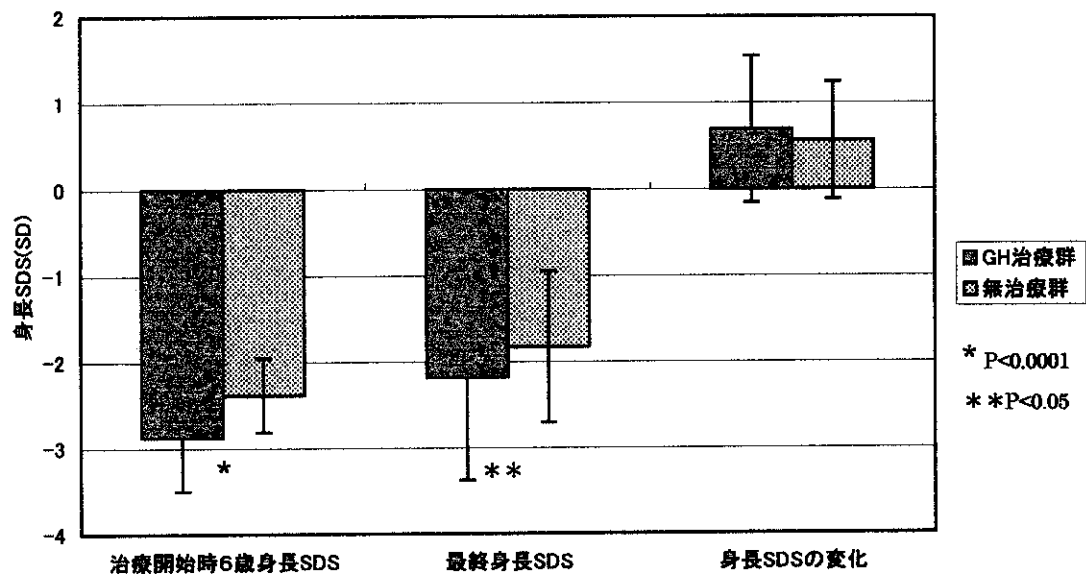


図1に示すように、男子では治療開始時・6歳時身長 SDS には有意差があるが、最終身長 SDS、身長 SDS の変化には差が認められない。女子は (図2)、治療開始時・6歳時身長 SDS と最終身長には有意差があるが、身長 SDS の変化には有意差がなかった。

治療開始時・6歳時身長 SDS に有意差が見られたため、ほぼ同じ身長 SDS になる対の症例を選んで、ケースコントロール・スタディーを行った。

表2. ケースコントロール・スタディーによる GH 治療群と無治療群の比較

	男子		女子	
	GH治療群	無治療群	GH治療群	無治療群
例数	57	57	57	57
治療開始時または6歳時身長 SDS	-2.61±0.39	-2.60±0.39	-2.68±0.47	-2.68±0.49
最終身長	159.8±4.8	161.1±5.1	147.4±5.1	146.8±4.4
最終身長 SDS	-1.90±0.81	-1.66±0.91	-2.11±1.02	-2.21±0.95
身長 SDS の変化	0.71±0.77	0.94±0.93	0.57±0.85	0.47±0.68

男女とも、GH 治療群の治療開始時と無治療群の6歳時身長 SDS は、当然の事ながら有意差が見られず、最終身長 SDS、身長 SDS の変化にも有意差が認められなかった。

D. 考案

非内分泌性低身長症は、グループとしてみると無治療でも身長 SDS の改善がみられる。従って、非内分泌性低身長症に対する GH 治療の厳密な評価をするには、多数の症例をランダムに2群に分けたコントロールスタディーをする必要があるが、現実的には不可能なので、秋田県の疫学調査により低身長児を対照として検討した。

GH 治療後の最終身長は、GH 開始時の身長 SDS と強く相関することが知られているので、ただ最終身長だけを比較しても正確ではない。そこで、GH の治療効果をみるときは、1) 身長 SDS の変化を比較する、または2) 治療前の身長 SDS が同じ2群を比較する、の方法を用いる必要がある。

成長科学協会では、治療継続報告書が必ずしも最終身長までの報告がないので、ここで非 GHD と定義した GH 治療群においては、2cm/年の成長率以下になった以後の最高身長を最終身長と定義した。2cm/年の成長率では、まだ1cm ぐらい伸びる可能性があるので、最終身長に1cm 加えたものも検討した。無治療群も低身長児の傾向として思春期遅発傾向があり、17歳では特に男子では必ずしも最終身長に達しているとはいえない。しかし、思春期遅発の症例でもほとんどが成長率2cm/年以下の成長率であるので、平均最終身長はもう少し高い可能性はあるが、1cm も高くはないと考えられるので、17歳の値をそのまま用いた。

GH 治療群と無治療群では、平均最終身長は無治療群の方が高かったが、これは治療開始時または6歳時の身長 SDS を反映していると考えられた。そこで、身長 SDS の変化を比較したが、男女とも有意差が認められなかった。また、GH 治療群の最終身長を1cm 高くしても結果は同じであった。

第2の方法として、治療前の身長 SDS が同じになるように症例を対にして選んだグループで比較してみたが、前思春期の身長 SDS、最終身長 SDS、身長 SDS の改善度にも有意差がなかった。

これらの結果は、この定義による非内分泌性低身長児に現在の治療量による GH 治療を行っても、最終身長の改善が望めないということである。その理由は、GH が思春期

を早くするためと考えられる³⁾。最終身長が思春期開始時身長に強く相関があるということは、GHD、非GHDにおいて認められている⁴⁾。従って、最終身長を改善するためには、思春期開始時の身長を高くする必要があるが、GHが思春期を早めるということは、思春期が低い身長で始まるということで、GH治療により初期に認められたcatch-upが相殺された形になり、思春期開始時身長という面からみると無治療群と差が無くなってしまふ。そのため、GH治療しても最終身長の改善が認められないと考えられた。

欧米のデータでは、Hintzら⁶⁾は80名の非GHDに対しGH治療を行い、平均開始時身長SDS -2.7 SDが、平均最終身長SDSが -1.4 SDまで改善したと報告している。開始時の予測身長に比較し、最終身長は男子で平均 $+5.0$ cm、女子で平均 $+5.9$ cmであり、対照群と比べても男子で平均 $+9.2$ cm、女子で $+5.7$ cmと有意の改善が認められたとしている。しかし、用いた治療量は 0.3 mg/kg/週 (0.9 IU/kg/週) とほぼ日本の倍の治療量であった。またWitら⁷⁾は、53名のGH治療群と34名の無治療群を比較し、最終身長はそれぞれ平均 -2.1 SD、 -2.4 SDと有意差はなかったが、身長SDSの変化はGH治療群が $+1.3$ SD、無治療群が -0.7 SDと有意差が認められ、GH治療の効果があったとしている。特に 2.7 IU/m²/週 (約 1.0 IU/kg/週) の高用量を用いた群の平均最終身長は -1.3 SDで、身長SDSの変化も $+1.7$ SDと大きく、治療効果は用量依存性であったと述べている。

今回の報告と欧米の報告と大きく異なるのは、治療量である。わが国では、GHDに対しても 0.175 mg/kg/週 (0.5 IU/kg/週) と世界でも一番低い治療量しか認められておらず、治療量がGHDにおいても最終身長が世界と比較して一番低く、また薬価が世界で一番高いことは良く知られている⁸⁾。この状態の改善が期待できない現状では、非GHDのGH治療は、最終身長の改善に寄与しないと考えられる。しかし、まだ検討する課題は2つあり、1つは非GHDの定義の妥当性である。今回の症例の中には、昔の成長科学協会のGHD適法判定基準で、1つのGH分泌刺激試験だけがGH頂値が 10 ng/ml以下だが他のIGF-I値や骨年齢で6ヶ月の試行治療が認められた症例⁹⁾と、現在の間脳下垂体障害調査研究班の「成長ホルモン分泌不全性低身長症 診断の手引き」¹⁰⁾で中等症と診断されている症例が含まれているので、その2つの群に差があるのかどうかの検討が必要である。2番目は、対照とした無治療群は、疫学調査による低身長児であり、低身長を主訴に病院を訪れる群とは異なっていることが指摘されている¹¹⁾。従って、対照を病院を訪れる低身長児にして比較する必要がある。

GH治療の目的は、最終身長の改善だけではなく、短期的でも低身長が改善することにより低身長による心理社会的問題の改善を計ることにある。近年これらQOLに対する重要性が指摘されており、評価の試みが行われているがまだ十分でない。今後、QOLの改善という面からのGH治療の有用性についての評価も行われる必要があると思われる。

文献

1. 小松和男、岡村敏弘、田中敏章、他：前思春期低身長児または最終身長低身長者の縦断的成長の解析 第1編 秋田県健常小児における検討. 日本小児科学会雑誌 101(3):610-616,1997
2. Tanaka T, Hanew K, Nishi Y, et al.: Final height of growth hormone (GH)-treated short children registered at the Foundation for Growth Science in Japan: Comparison between the pituitary human GH era and the recombinant human GH era. Clin Pediatr Endocrinol 10(1):53-62,2001
3. Tanaka T. Pubertal aspects of idiopathic growth hormone deficiency. In: Ranke MB, Gunnarsson (eds) Progress in Growth Hormone Therapy - 5 years of KIGS. Edition J & J Verlag, Mannheim, pp. 112-128, 1994.
4. Tanaka T, Suwa S, Yokoya S, Hibi I. Analysis of linear growth during puberty. Acta Paediatr Scand Suppl 347:25-29, 1988
5. Toshiaki T, Yoshizawa A, Tanae A, et al.: Relationships between puberty and growth at adolescence in growth-hormone-deficient males: Effect of growth hormone and of associated gonadal suppression therapy. Hormone Research 33(suppl 4):102-105,1990.
6. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A : Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. N Engl J Med 340(7):502-7, 1999
7. Wit JM, Rekers-Mombarg LT : Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. J Clin Endocrinol Metab 87(2):604-11, 2002
8. Tanaka T : Global situation of growth hormone treatment in growth hormone-deficient children Horm Res 51(suppl 3):75-80,1999.
9. Tanaka T, Takano K, Hanew K, et al.: Registration system for growth hormone (GH) treatment with standardized immunoreactive GH value in Japan. Endocr J 45:459-465,1998
10. 間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き(2001)厚生労働省厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業、間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 平成13年度総括研究事業報告書(主任研究者 加藤 譲)
11. 田中敏章、佐藤真理、石川美香、他：前思春期低身長児または最終身長低身長者の縦断的解析 第2編 病院における経過観察の検討. 日本小児科学会雑誌 101(3):617-623, 1997

III 研究成果の刊行に関する一覧表

田中紀子、佐藤直子、田中敏章、松岡尚史、村田光範、安蔵 慎、松尾宣武、大槻文夫、佐藤亨至、塚越克己：成長ホルモン分泌不全性低身長症における骨年齢自動測定法と日本人標準TW2法の比較。日本小児科学会雑誌 106(6)：734-738, 2002

Maesaka A, Horikawa R, Nagasaki K, Tsukada H, Tanaka T : Disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis caused by overdosed anti-allergic drug: a case report. Clin Pediatr Endocrinol 11(suppl 17):27-33,2002

田中敏章、横内かおり、前坂明子、長石純一、池間尚子、堀川玲子、佐藤直子、勝又規行、佐藤真理：Growth potential法と日本人標準Bayley-Pinneau法を用いた低身長児の予測最終身長の比較。日本小児科学会雑誌 106(11):1630-1635,2002

田中敏章、堀川玲子、安田敏行、大山宜秀、大山建司、東野博彦、甲田直也、藤枝幹也、荒木久美子、森谷直樹、久具宏司：中枢性思春期早発症女児における性腺抑制療法後の排卵性月経の評価。ホルモンと臨床 50:1139-1144,2002

堀川玲子、長崎啓祐、長石純一、前坂明子、田中敏章：若年者におけるグレリン血中濃度の検討。ホルモンと臨床 50:1191-1196,2002

Katsumata N, Ohtake M, Hojo T, Ogawa E, Hara T, Sato N, Tanaka T : Compound heterozygous mutations in the cholesterol side-chain cleavage enzyme (CYP11A) cause congenital adrenal insufficiency in humans. J Clin Endocrinol Metab 87(8):3808-3813,2002

田中敏章：成長ホルモン治療の現状と展望。日本小児科学会雑誌 106:451-458, 2002

田中敏章：思春期早発症の系統的診断法。日本産科婦人科学会雑誌 54:1186-1199, 2002

佐藤真理、田中敏章：成長ホルモンとソマトスタチン<特集・内分泌治療薬の使い方> クリニカ 29:412-415, 2002

Tanaka T, Cohen P, Clayton P, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC : Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence Part 2: Growth hormone treatment in growth hormone deficient children Growth Hormone & IGF Research 12:323-341, 2002

田中敏章：成長ホルモン分泌不全性低身長症（8. 成長ホルモン分泌不全とGH不応症） 内分泌・糖尿病科 15(suppl. 1):236-243, 2002

立花克彦：GH測定キット間の測定値の較差とその是正。ホルモンと臨床 50:915-920

Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, Miyasaka K, Sawamura Y: Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors J Clin Oncology 20:857-865, 2002

Tajima T, Kobayashi Y, Abe S, Takahashi M, Konno M, Nakae J, Okuhara K, Satoh K, Ishikawa T, Imai T, Fujieda K: Two novel mutations of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (TSC) gene in two sporadic Japanese patients with Gitelman syndrome. Endocrine J 49:91-96, 2002

Sato K, Hasegawa Y, Nakae J, Nanao K, Takahashi I, Tajima T, Shinohara N, Fujieda K: Hydrochlorothiazide effectively reduces urinary calcium excretion in two Japanese patients with gain-of-function mutations of the calcium-sensing receptor gene. J Clin Endocrinol Metab, 87:3068-3073, 2002

Mukai T, Kusaka M, Kawabe K, Goto K, Nawata H, Fujieda K, Morohashi K: Sexually dimorphic expression of Dax-1 in the adrenal cortex, Genes to Cells 7:717-729, 2002

Nonomura K, Kakizaki H, Fukuzawa N, Fujieda K, Niikawa N, Koyanagi T: Monozygotic twins with discordant sexual phenotypes due to different ratios of mosaicism of 47,X, idic(Y), idic(Y)/46,X, idic(Y)/45,X. Endocrine J 49:497-501, 2002

上田修、伊藤善也、菅原順子、中野康子、大見広規、石井琢磨、奥野晃正、藤枝憲二：居住地区別肥満者頻度：北海道別海町における検討、小児保健研究 61:440-444, 2002

鈴木節、作田英成、安田浩子、藤枝憲二、向井徳男、松熊晋、大道雄一郎、三上篤、藤崎誠、山森俊治、伊東貞三：無症候性21-hydroxylase部分欠損症の1例、医学と薬学47(5):821-829, 2002

木下英一、猪股弘明、岡田泰助、小川英伸、楠田聡、税所純敬、田島敏広、立花克彦、田中敏章、西美和、藤枝憲二：先天性副腎皮質過形成症の出生前診断・治療に関するアンケート調査 ホルモンと臨床 50:1157-1163, 2002

向井徳男、諸橋憲一郎、藤枝憲二：マウス副腎におけるDax-1の発現制御
ホルモンと臨床 50:1177-1184, 2002

奥原宏治、阿部修司、田島敏広、向井徳男、中江淳、藤枝憲二：StAR, LH β 遺伝子プロモーターを用いた変異DAX-1の機能解析
ホルモンと臨床 50:1185-1190, 2002

沖潤一、宮本晶恵、雨宮聡、山本美智雄、藤枝憲二、橋詰清隆、林恵充、三井宣幸、田中達也:手術によりてんかん発作がコントロールされた左前頭葉の focal cortical dysplasia の臨床経過、画像所見、知能検査、脳波所見の推移について 日本薬物脳波学会雑誌 4:70-72, 2002

林憲一、佐藤順一、梶野浩樹、津田尚也、秀毛範至、真鍋博美、藤枝憲二:肺動脈分枝狭窄のカテーテル治療に伴う局所肺血流量変化-Dynamic 肺血流 SPECT による検討 日本小児循環器学会雑誌 18:382-387, 2002

林憲一、梶野浩樹、津田尚也、真鍋博美、林時伸、藤枝憲二:先天性門脈循環シャントに対する0.052 インチ Gianturco コイルを用いた塞栓術 日本小児循環器学会雑誌 18:577-580, 2002

田島敏広、藤枝憲二:男性性早熟症 , ホルモンと臨床 50:11-16, 2002

藤枝憲二、伊藤善也:LH 受容体不活性化型変異による男子仮性半陰陽および活性化型変異による家族性男性思春期早発症、日本臨床、60:265-271, 2002

村下真理、田島敏広、中江淳、藤枝憲二:インスリン受容体遺伝子異常による妖精症 (Leprechaunism)、日本臨床、60:344-349, 2002

藤枝憲二:5 α レダクターゼ欠損症、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症とその分子病態、Pharama Medica 20:101-105, 2002

藤枝憲二:アロマトラーゼ欠損症、エストロゲン受容体異常症とその分子病態、Pharama Medica, 20:107-111, 2002

藤枝憲二:先天性副腎過形成症新生児マススクリーニング検査の実績、産科と婦人科, 69:206-211. 2002

藤枝憲二:思春期早発症、思春期遅発症、検査計画法、総合臨床 51 (Suppl):565-572, 2002

藤枝憲二:いつ、どのように性腺疾患を疑うか、medicina 39:1286-1289, 2002

藤枝憲二:副腎皮質機能異常症、日本内科学会雑誌 91:1172-1178, 2002

藤枝憲二:早熟傾向、内分泌疾患診療マニュアル、関原久彦、高見博、西川哲男、藤枝憲二、金澤康徳、村勢敏郎監修・編集、日本医師会雑誌 127:S128-S129, 2002