

(10/29 例)、手術例は 55.2% (16/29 例)、アイソトープ治療例は 10.3% (3/29 例)であった。

⑤再発群と寛解群の比較 (表 4)

診断時年齢、罹病期間、男女比、治療開始前および中止時の眼球突出および甲状腺腫の程度、TRAb、TSAb、freeT3、freeT4、治療中止回数に 2 群間でそれぞれ有意差は認められなかった。しかし、TRAb (%)は再発群で 35.4±30.3%、寛解群で 18.6±34.6%と再発群で高い傾向にあった。

II) 先天性甲状腺機能低下症

1) 解析症例 (図 9)

解析対象の選別を図 9 に示す。すなわち、治療継続にも関わらず、TH や高 TSH 血症と記載のあるものは除き、逆に治療中止にも関わらず CH と記載のある症例は除外した。また、中枢性甲状腺機能低下症は除外し、さらに、TSH 低値例は診断に疑問が残るため除外した。その結果、CH 73 例、TH 46 例、高 TSH 血症 12 例が解析対象となった。

2) CH の原因 (図 10) と原因未確定例の年齢分布 (図 11)

CH の原因は、未確定例を除いた頻度を算出すると、何らかの甲状腺形成異常が 79.5%、ホルモン合成障害が 20.5%であった。原因未確定例は非継続症例全体の 35.9%と高率であった。原因未確定例の年齢分布は多くが幼児期であった。3 歳未満では一般的に病型診断を行わないため、今回、原因未確定の割合が多くなった要因と考えられた。年齢要項による非継続症例においても、原因未確定が比較的多く存在していたが、病型診断の有無は調査しておらず、病型診断の上で原因不明であるのかどうかの判断はできなかった。

3) TH の原因 (図 12)

約 75%は原因不明であった。病因頻度の偏りはなかった。

4) CH、TH、高 TSH 血症の年齢分布 (図 13)

TH は病因の有無に関わらず、学童期前に治療を中止できている症例が多かった。

5) CH、TH、高 TSH 血症の男女比 (図 14)

CH では有意に女子の割合が高い ($p=0.009$) が、TH、高 TSH 血症では発症頻度に男女差は認められなかった。

6) CH、TH、高 TSH 血症の TSH および freeT4 (図 15, 16, 17)

マスキング (濾紙血) ならびに精密検査 (精検) 時の TSH を図 15 に示す。濾紙血において、CH の TSH 中央値は 50 μ U/ml であり、TH 原因不明の 12 μ U/ml、高 TSH 血症の 14 μ U/ml より有意に高値だった。TH 病因ありは、症例数が少ないものの、中央値 79 μ U/ml と高値だった。精検時も同様の傾向であったが、高 TSH 血症 (12 μ U/ml) は TH 原因不明 (33 μ U/ml) より有意に低値となっていた。精検時の freeT4 を図 16 に示す。TSH とは逆に、高 TSH 血症は中央値 1.41ng/dl と、CH (0.94ng/dl)、TH 病因あり (0.78ng/dl)、TH 原因不明 (1.06ng/dl) より有意に高値であった。CH と TH 病因ありの 2 群間では、TSH および freeT4 とも有意差は認められなかった。CH と TH 原因不明あるいは高 TSH 血症を診断する ROC 解析を行うと (図 17)、濾紙血 TSH 22.7 μ U/ml を cut-off 値とすると感度 0.719、特異度 0.767 で鑑別可能であった。精検時 TSH 65.7 μ U/ml を cut-off 値とすると、感度は 0.594 と落ちるが特異度は 0.833 とやや上昇した。freeT4 値は、両者の鑑別は困難であった。

7) TSH、freeT4 のいずれかの治療基準を満たす症例の割合 (図 18)

新生児マスキングで見つかる高 TSH 血症の治療基準の目安の一つとして、TSH 30 以上あるいは freeT4 1.5 以下が提唱されている。これらを満たす症例の割合は、CH および TH はいずれも約 90%であり、高 TSH 血症は 70%であった。

Ⅲ) 思春期早発症

1) 解析症例 (図 19, 20, 表 5)

解析対象は、図 19 に示す、データ欠損のない中枢性思春期早発症女性 84 例である。今回、男性は症例数が少なく、かつ、低身長思春期発来例も含まれていたため解析から除外した。

中枢性思春期早発症の原因として、特発性が 94%と、そのほとんどを占めた (図 20)。

治療開始前の臨床像、治療薬であるリュープリンの最大投与量、治療期間を表 5 に示す。暦年齢 (CA) は 7.8 ± 1.5 歳であった。骨年齢 (BA) は 10.0 ± 1.5 歳、身長 SDS は $+1.2 \pm 1.2SD$ 、Tanner stage Breast (B) 2.9 ± 0.7 、Pubic hair (PH) 1.5 ± 0.7 であった。治療中のリュープリン最大投与量は $45 \pm 16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ 、治療期間は 3.0 ± 1.6 年であった。

2) リュープリン治療の身長予後に対する効果 (図 21, 22, 23, 24, 表 6, 7)

治療開始時と中止時における骨年齢 (BA) に対する身長 SDS (Height SDS for BA) を両時期のデータとも存在した 45 例で解析すると、開始前の中央値は $-1.0SD$ であったが、治療中止時には $-0.8SD$ と有意に改善を認めていた (図 21)。

治療期間により、骨年齢の進行がどの程度抑えられたかを評価するために、 ΔBA (中止時 BA-開始前 BA) / ΔCA (中止時 CA-開始前 CA) を中止までの期間を 1 年毎に分けて解析した (図 22)。その結果、1 年以上 5 年未満治療した症例では、それぞれ $\Delta BA/\Delta CA$ がほぼ 0.7 で一定して進行が抑制されていた。

今回の解析において、成人身長到達例で縦断的データの得られた例は 6 例で (表 6)、成人身長未到達例では 11 例において、最終受診時のデータが得られた。(表 7)。成人身長到達例は、治療開始前の CA および BA は全体より約 1 年若く、治療開始年齢は約 1 年長かった。リュープリン最大投与量は同等であった。治療開始前、中止時、成人身長到

達時の Height SDS for BA を図 23 に示す。治療開始前は $-0.9SD$ であったが、段階的に上昇し、成人身長時には、 $+0.5SD$ と有意に改善を認めていた。成人身長未到達例においても、治療中止後 1.6 ± 0.7 年までの経過ではあるが、Ht SDS for BA は段階的に改善し、開始前 $-1.4SD$ から $-0.4SD$ に有意に改善していた (図 24)。

D. 考察

今回、2 年前に非継続症例となった症例の調査により、その臨床像および短期的な予後を明らかにすることを試みた。回収率は 50% を超えたものの、未記入の項目が多く、解析には限界があった。未記入が多かった理由は明らかにすることはできなかったが、中止 2 年後で有り、フォローされていない可能性、主治医の変更により詳細が不明で未記入となった可能性等が推測された。

しかし、データ量は少なかつたものの、これまで不明であったそれぞれの疾患における予後の実態を明らかにすることができた意義は大きいと思われる。以下、疾患毎の考察を述べる。

I) 甲状腺機能亢進症 (バセドウ病)

非継続例でも実際には治療継続例が半数以上であり、かつ、年齢要項での非継続例が多いことから長期にわたる治療が必要な症例が多いことが示唆された。一方、治療中止例の寛解率は比較的高いことも明らかとなった。再発例においては、手術を選択する例が最も多かったが、治療継続例においてのそれ以前の再発の有無は検討できておらず、実際には薬物療法を続けている症例が多い可能性はある。また、アイソトープ治療が行われている症例は、全例 18 歳以上であり、治療ガイドラインが遵守されていた。今回、再発に関与する要因を治療開始前および中止時の症状、データで比較したところ、TRAb

高値は再発例で高い傾向ではあったが、明らかな違いは見いだせなかった。

また、小慢意見書のデータベースからは明らかにすることはできない、バセドウ病の所見である眼球突出の頻度、甲状腺腫の程度を明らかにすることができた。眼球突出の頻度は約30%と、ヨーロッパのコホートからのデータ (Eur J Endocrinol. 2005 153: 515-21) と同様に、頻度は高いものではなかった。

II) 先天性甲状腺機能低下症

新生児マススクリーニングでみつかる高TSH血症の中には永続的なCHに加え、TH、高TSH血症が知られている。これまでもCHとの鑑別が試みられているが、治療開始に当たっては、TSHおよびfreeT4の治療基準が示されているもののその判断は主治医にゆだねられているのが現状である。今回の解析では、原因不明のTHおよび高TSH血症群は、CHより有意にTSHは低かった。しかし、オーバーラップが多く、ROC解析では感度、特異度はともに約70%にとどまり、診断時の鑑別は困難であることがわかった。しかし、治療においては、CH以外においてもおおむね治療基準に則っており、全国的にアンダートリートメントにはなっていないものと推測された。THの78%は原因不明であった。しかし、その他とされた病因の中には、近年、報告が散見されるDUOX2変異も存在していた。従って、原因不明例での遺伝子解析状況を調査しなかったため、原因不明例の中にDUOX2変異が存在している可能性はある。

今回、治療が行われたTHおよび高TSH血症の特徴を明らかできた一方、無治療のTHあるいは高TSH血症のデータとの差異についての検討できていない。治療介入基準を提唱するには、両者のデータおよび予後の検討が必要である。

III) 中枢性思春期早発症

小慢において治療中止後の身長予後については、非継続症例の解析に寄らなければ知り得ない。思春期早発症における治療目的の一つが成人身長の改善であることから、治療が適切であったかを評価するためには成人身長の評価が不可欠である。今回、中止後のデータを得られた症例は少なかったが、成人身長到達例および未到達例の両者ともにリュープリン投与量、約50 μ g/kg/doseにてHt SDS for BAの改善を認めていた。両者において、治療中止時においてもHt SDS for BAが改善傾向であったこと、治療中止時のデータが存在した45例において治療中止時のHt SDS for BAが改善していたことを勘案すると、成人身長到達例は非継続症例を代表したものとして考えることが可能と思われ、治療効果は得られているものと考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

鈴木滋、横谷進：小児慢性特定疾患治療研究事業における21水酸化酵素欠損症の解析、第45回小児内分泌学会学術集会、2011年10月6-8日、大宮

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

表 1 2008 年度非継続者の個別質問票対象疾患と非継続症例の割合

個別質問票表記	例数	(%)	疾患名		
先天性甲状腺機能低下症	903/5784	(15.6%)	先天性甲状腺機能低下症	先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)	異所性甲状腺 甲状腺形成不全
プラダーウィリ症候群	80/452	(17.7%)	プラダーウィリ症候群		
ターナー症候群	210/1196	(17.6%)	ターナー症候群		
下垂体機能低下症	133/664	(20.0%)	ゴナドトロピン分泌低下(欠乏、欠損)症 下垂体機能低下症	副腎皮質刺激ホルモン分泌低下(欠乏、欠損)症 甲状腺刺激ホルモン分泌低下(欠乏、欠損)症	汎下垂体機能低下症 シモンズ病
先天性副腎過形成	138/929	(14.9%)	先天性リポイド過形成 18 水酸化酵素欠損症	先天性副腎(皮質)過形成 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	先天性副腎リポイド過形成 21 水酸化酵素欠損症 17α 水酸化酵素欠損症
先天性副腎低形成	25/208	(12.2%)	先天性副腎皮質刺激ホルモン不応症 アジソン病	副腎形成不全	副腎低形成 ACTH 不応症
中枢性尿崩症	69/367	(18.8%)	真性尿崩症	中枢性尿崩症	下垂体性(真性)尿崩症 下垂体性尿崩症
成長ホルモン分泌不全性低身長症	2295/11005	(20.9%)	成長ホルモン分泌低下(欠乏、欠損)症		成長ホルモン分泌不全性低身長症
思春期早発症	449/1760	(25.5%)	真性思春期早発症	性早熟症	中枢性思春期早発症 思春期早発症
甲状腺機能亢進症	820/4440	(18.5%)	バセドウ病	甲状腺機能亢進症	甲状腺腺腫 橋本病
高インスリン血症	19/76	(25.0%)	特発性低血糖症	ロイシン過敏性低血糖症	高インスリン血症
合計	5141/26881	(19.1%)			

図1 個別質問票（甲状腺機能亢進症）

1. 甲状腺機能亢進、または、甲状腺中毒症の原因をご記入ください

バセドウ病以外（以下から一つを選択してください）→これで質問は終了です

無痛性甲状腺炎（橋本病を含む）

亜急性甲状腺炎

腺腫様甲状腺腫

プランマー病

その他：_____

バセドウ病 →以下の質問にもお答えください

2. 診断時のデータについて、分かる範囲でご記入ください

TRAb () IU/l あるいは () % TSSAb () %

TSH () μ U/ml free T3 () pg/ml free T4 () ng/dl

眼球突出 (あり なし 不明)

甲状腺腫大：七條分類 (0 1 2 3 4 5)

3. 非継続となった時（平成20年）に、抗甲状腺剤（MMI、または、PTU）は継続していますか？

継続中 →これで質問は終わりです。

中止した → 中止した時期 平成____年____月

→ 中止したのは何回目ですか (初回 2回目 3回目)

→ 中止した理由を一つ選択してください

抗甲状腺剤のみで寛解

アイソトープ治療

手術

抗甲状腺剤の副作用：_____

その他：_____

4. 抗甲状腺剤を中止した時期のデータについて、分かる範囲でご記入ください

TRAb () IU/l あるいは () % TSSAb () %

TSH () μ U/ml free T3 () pg/ml free T4 () ng/dl

眼球突出 (あり なし 不明)

甲状腺腫大：七條分類 (0 1 2 3 4 5)

5. 最近受診時の時期をご記入し、その時の状態について一つを選択してください

最近受診時期：平成____年____月

抗甲状腺剤なしで寛解中

再発し抗甲状腺剤内服中

再発し手術を施行した

再発しアイソトープ治療を施行した

その他：_____

図2 個別質問票（先天性甲状腺機能低下症）

1. 新生児マススクリーニングと精密検査における測定値をご記入ください。

初回検査時	TSH 値 (μ IU/mL)	} マススクリーニングでの測定値 ※測定していた場合に記入
	fT4 値※ (ng/dL)	
精密検査時	TSH 値 (μ IU/mL)	} 医療機関での測定値
	fT4 値 (ng/dL)	

2. 現在、甲状腺機能低下症の治療は継続していますか？

継続中

中止した → 中止した時期 平成_____年_____月

3. 最終診断について、以下から一つを選択して下さい。

先天性(原発性)甲状腺機能低下症 (クレチン症) → 質問 4.にお答えください

一過性甲状腺機能低下症 → 質問 5.にお答えください

いわゆる一過性高 TSH 血症 → これで質問は終了です

中枢性甲状腺機能低下症 → これで質問は終了です

診断未確定 → これで質問は終了です

甲状腺ホルモン不応症 → これで質問は終了です

正常 → これで質問は終了です

4. 先天性甲状腺機能低下症の原因について、以下から一つを選択して下さい。

甲状腺欠損

甲状腺低形成

異所性甲状腺

合成障害 (→以下の各質問にも回答下さい)

- ・ 甲状腺ヨード摂取率 (施行せず 低値 正常 高値)
- ・ パークロレイト放出試験 (施行せず 陰性(正常) 陽性)
- ・ 遺伝子診断 (施行せず 施行→結果を下に記載して下さい)

遺伝子診断の結果：

原因未確定

5. 一過性甲状腺機能低下症の原因について、以下から一つを選択して下さい。

ヨード大量曝露 (その状況：_____)

母親が持つ抗甲状腺抗体 (抑制性抗 TSH 受容体抗体) の経胎盤移行

母親に投与された抗甲状腺剤の経胎盤移行

その他 (_____)

原因不明

表2 バセドウ病診断時データ

	N	平均±SD	中央値	範囲	陽性率
TRAb (IU/l)	29	45.2±62.2	27.2	0~304	89.7% (26/29) [cut off 1.0]
TRAb (%)	156	54.5±24.6	56.3	0~96	96.2% (150/156) [cut off +10%]
TSAb (%)	68	700.6±734.8	363.5	3~3316	85.3% (58/68) [cut off 180%]
TSH (mU/ml)	223	0.21±0.81	0.01	0~7.44	
ft3 (pg/ml)	203	16.58±9.64	16.5	1.02~49.0	
ft4 (ng/dl)	220	5.24±3.58	4.74	0.51~24.0	

※ 測定感度以上あるいは以下はその測定限界数字として、算出した。

※ はずれ値 (±5SD) を除外した。

表3 バセドウ病診断時所見の陽性率

	あり / (あり+なし)
眼球突出	30.5% (62/203)
甲状腺腫 (七条分類 1 以上)	94.1% (129/137)
七条分類 0	5.8% (8/137)
1	11.0% (15/137)
2	24.8% (34/137)
3	40.9% (56/137)
4	16.1% (22/137)
5	1.5% (2/137)

その他の内訳
 ・自己中断：13例
 ・怠薬：1例
 ・TSH 上昇：1例

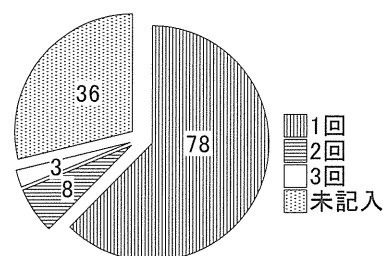
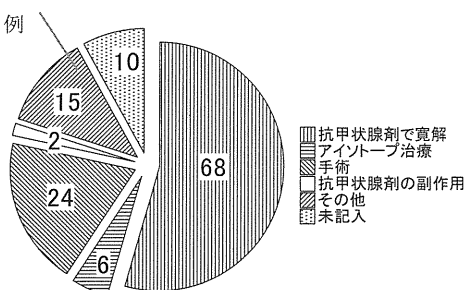


図4 バセドウ病治療中止例の中止理由

図5 バセドウ病治療中止例の中止回数

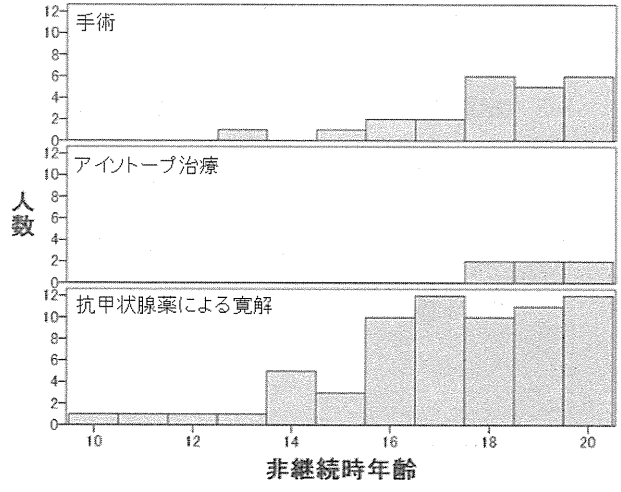


図6 バセドウ病治療中止例の理由別年齢分布

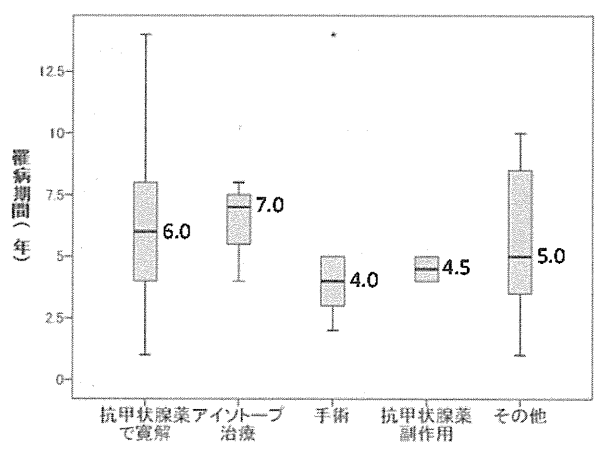


図7-1 バセドウ病治療中止例の罹病期間

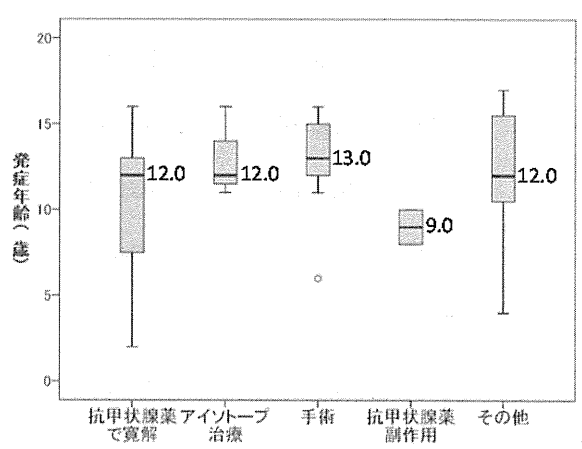


図7-2 バセドウ病治療中止例の発症年齢

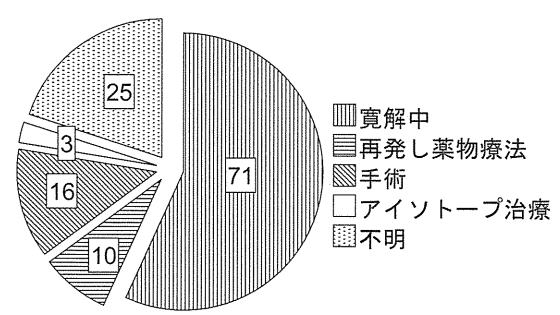


図8 バセドウ病治療中止後の転帰

表4 バセドウ病治療中止後の再発群と寛解群の比較

	再発群 (総数=27)	N	寛解群 (総数=71)	N	P 値
発症年齢 (歳)	11.9±3.4	13	11.1±3.5	45	0.536
罹病期間 (年)	7.0±3.5	13	5.5±2.6	45	0.154
男の割合	19.2% (5)	26	18.6% (13)	70	0.941
診断時					
眼球突出の割合	36.8% (7)	19	32.7% (16)	49	0.743
甲状腺腫 (七条分類)	2.1±1.1	12	2.7±1.2	37	0.102
TRAb (IU/l)	67.6	1	29.5±25.6	5	-
TRAb (%)	54.9±20.3	14	52.4±25.5	37	0.745
TSAb (%)	530±416	4	862±841	17	0.654
Free T3(pg/ml)	15.45±10.08	19	16.29±8.87	47	0.738
Free T4(ng/dl)	4.93±3.45	19	6.02±7.72	53	0.779
中止回数	1.2±0.4	17	1.1±0.4	55	0.349
中止時					
眼球突出の割合	16.7% (3)	18	16.0% (8)	50	0.947
甲状腺腫 (七条分類)	1.4±1.3	10	1.3±1.0	41	0.941
TRAb (IU/l)	3.4±3.8	5	7.7±11.6	14	0.635
TRAb (%)	35.4±30.3	11	18.6±34.6	35	0.055
TSAb (%)	9.4	1	143±53	20	-
Free T3(pg/ml)	3.11±1.01	22	3.23±1.21	59	0.750
Free T4(ng/dl)	1.28±0.53	22	1.20±0.37	66	0.435
TSH (μU/ml)	4.69±12.0	23	3.66±11.3	66	1.000

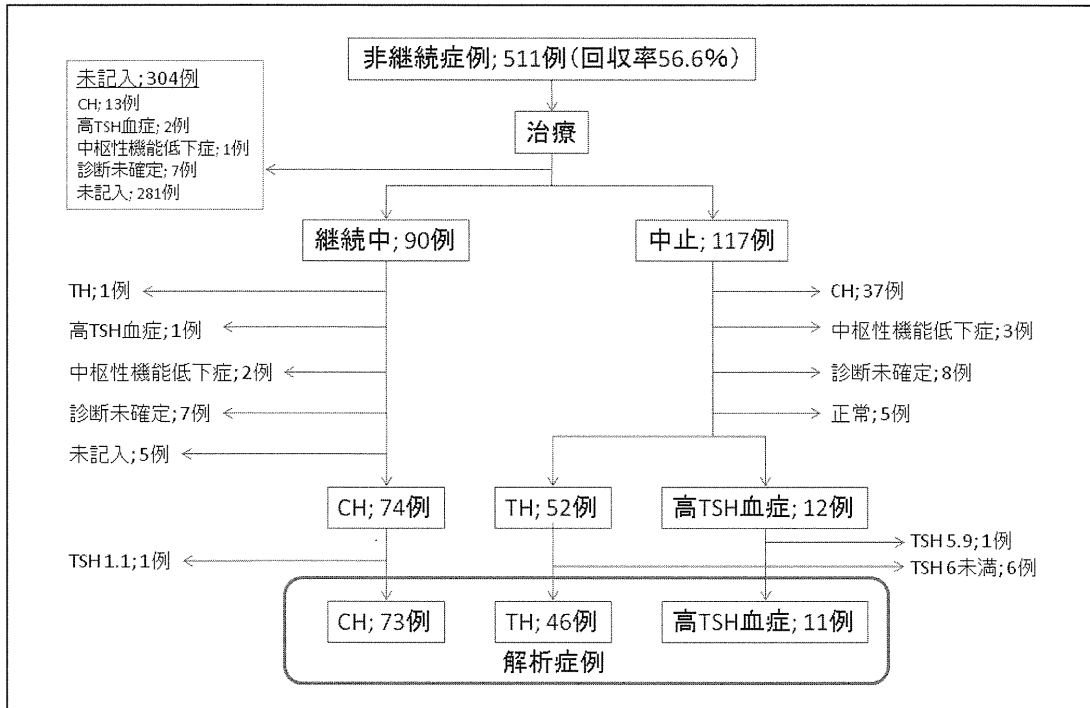


図9 先天性甲状腺機能低下症 解析症例

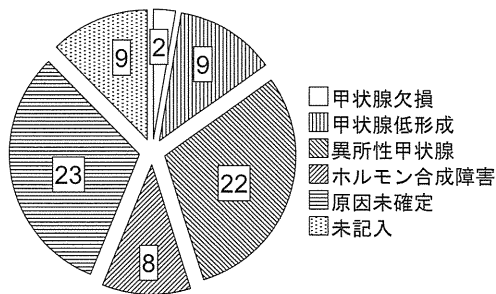


図10 先天性甲状腺機能低下症 (CH) の原因

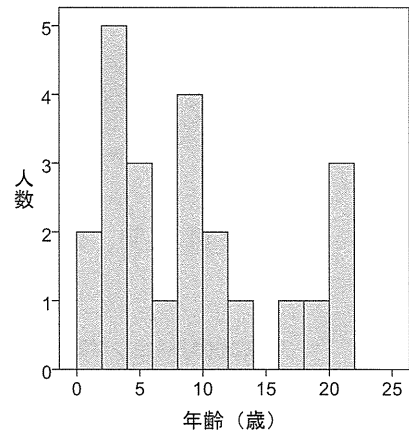


図11 CH (原因未確定) の年齢分布

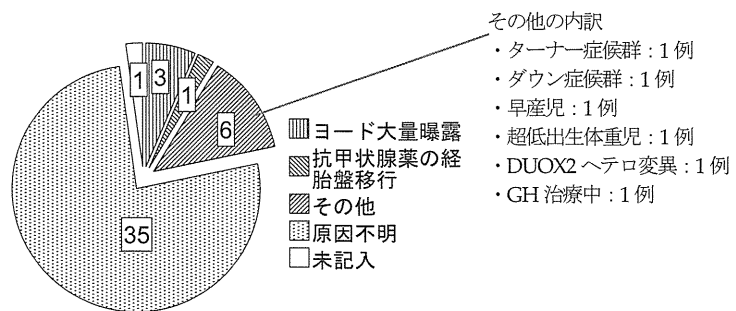


図12 一過性甲状腺機能低下症 (TH) の原因

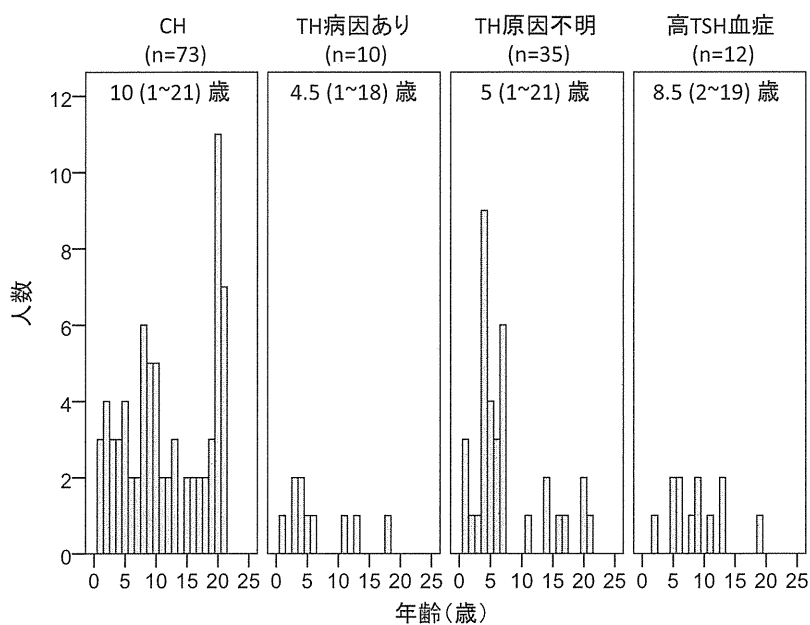


図 13 CH、TH、高 TSH 血症の年齢分布

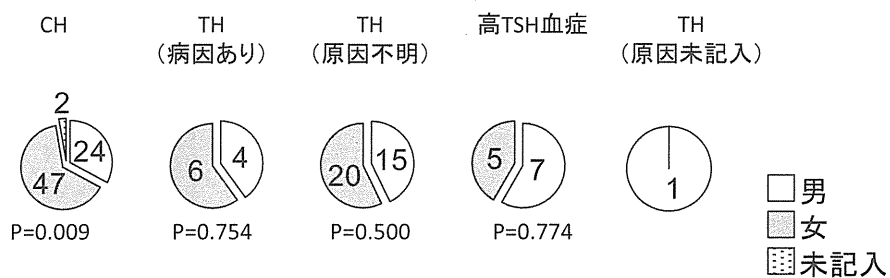


図 14 CH、TH および高 TSH 血症における男女比

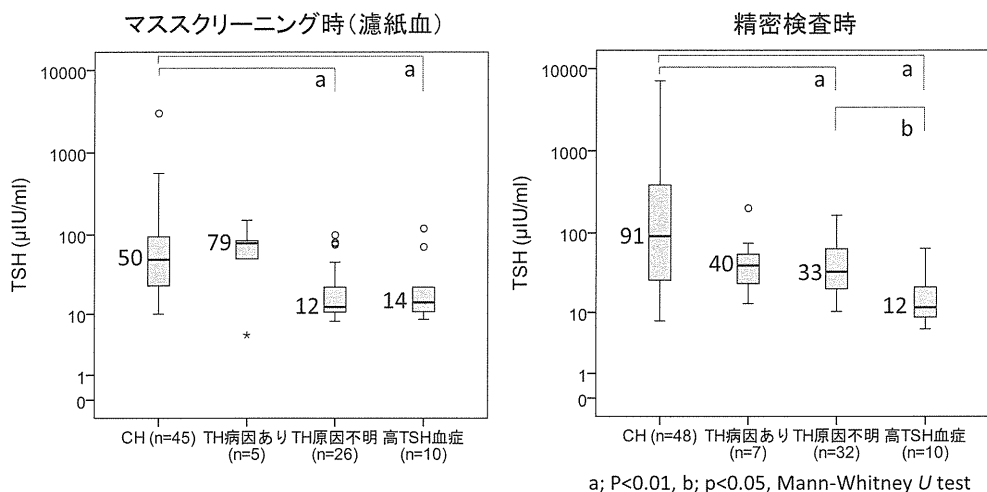


図 15 CH、TH および高 TSH 血症における TSH 値の比較

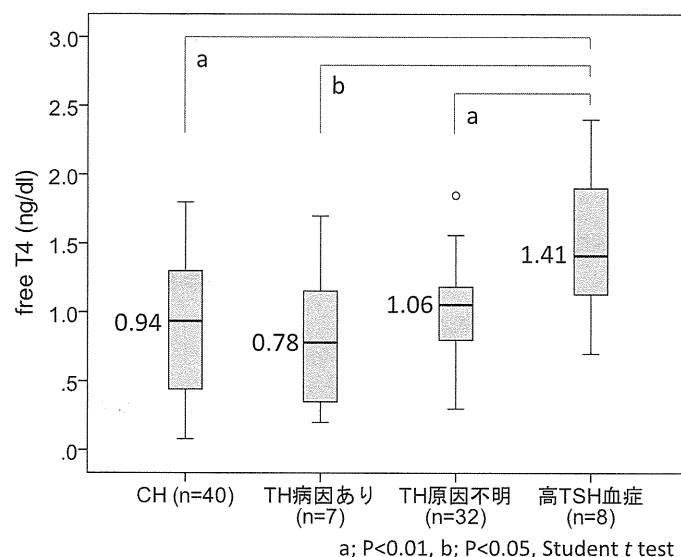


図16 CH、THおよび高TSH血症における精検時 freeT4 値の比較

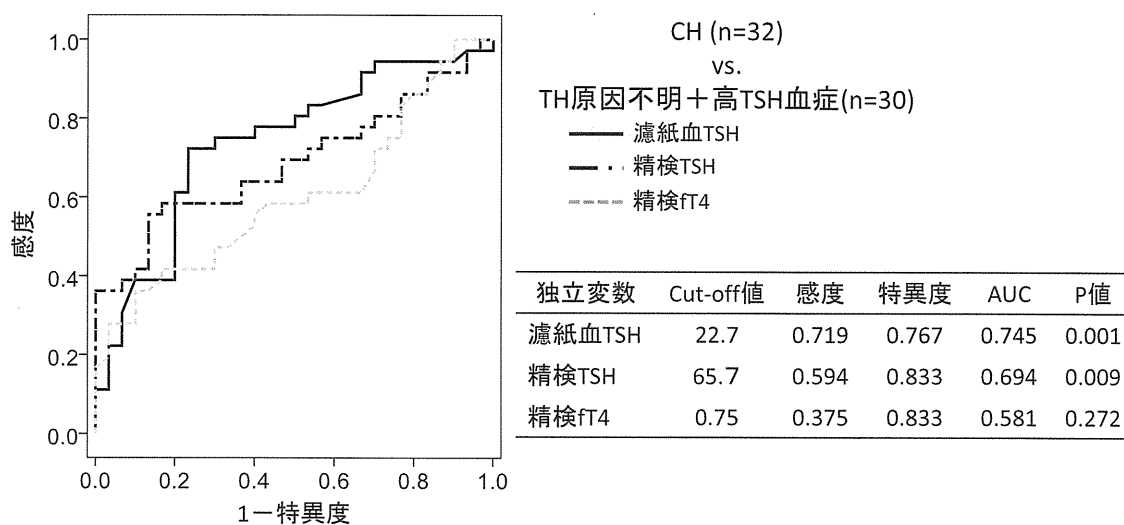


図17 CHとTH原因不明あるいは高TSH血症を診断するROC解析

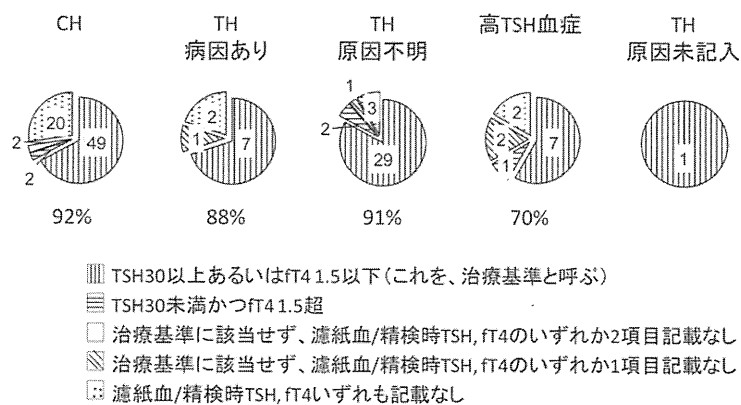


図18 TSH、freeT4 のいずれかの治療基準を満たす症例の割合

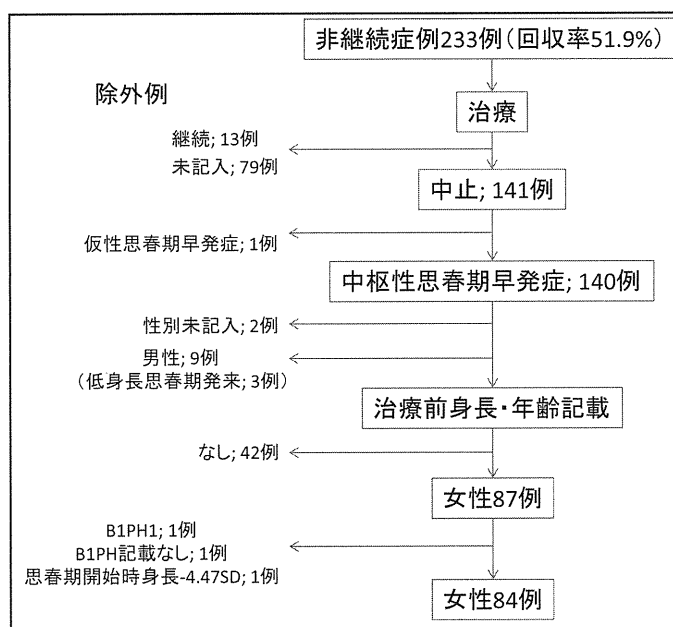


図 19 治療中止した中枢性思春期早発症解析症例

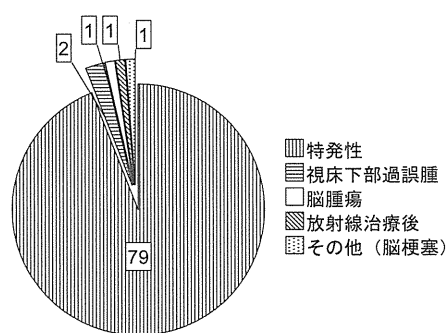


図 20 中枢性思春期早発症の原因

表 5 治療を中止した中枢性思春期早発症例の背景

	治療開始前					リュープリン 最大投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	治療 期間 (年)
	暦年齢 (歳)	骨年齢 (歳)	身長 SDS	Breast stage	Pubic hair stage		
症例数	84	74*	84	80**	69**	70***	83**
平均 \pm SD	7.8 \pm 1.5	10.0 \pm 1.5	+1.2 \pm 1.2	2.9 \pm 0.7	1.5 \pm 0.7	45 \pm 16	3.0 \pm 1.6
中央値	8.2	10.0	+1.2	3	1	41	2.6
(範囲)	(2.1~10.8)	(6.0~13.0)	(-1.7~+4.6)	(2~4)	(1~3)	(25~100)	(0.3~8.0)

*: 未記入あるいは暦年齢測定日と骨年齢測定日が半年以上異なる場合は除外

**: 未記入は除外

***: 外れ値 ; 0.067, 1.880, 600 および未記入は除外

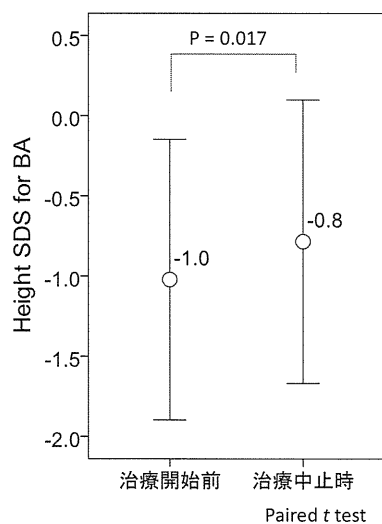
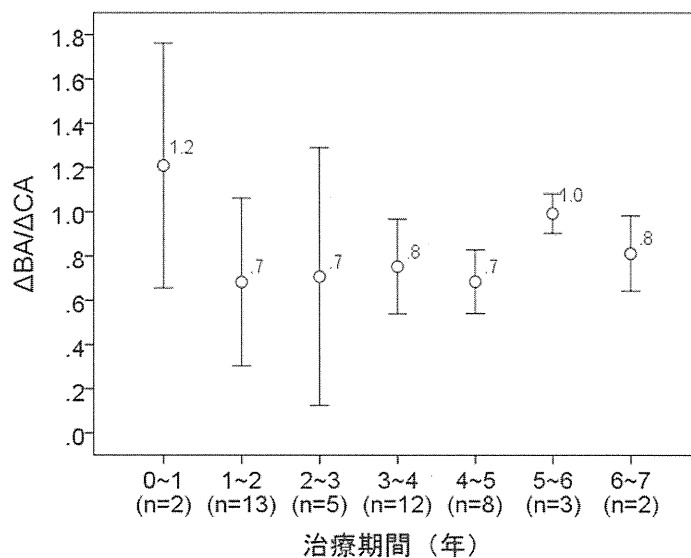


図 21 治療開始時と中止時の BA に対する身長 SDS (n=45)



中止時骨年齢の未記入は除外
 暦年齢と骨年齢の測定日が半年以上異なる場合は、解析から除外

図 22 治療期間別、治療中止時の $\Delta BA/\Delta CA$

表6 中枢性思春期早発症における成人身長到達例 (n=6) の背景

	治療開始前					リュープリン 最大投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	治療 期間 (年)
	暦年齢 (歳)	骨年齢 (歳)	身長 SDS	Breast stage	Pubic hair stage		
平均 \pm SD	6.9 \pm 1.0	8.9 \pm 0.8	+1.3 \pm 0.3	3.2 \pm 0.4	1*	46 \pm 16**	4.1 \pm 1.7
中央値 (範囲)	6.9 (5.3-8.3)	9.3 (7.8-9.8)	+1.3 (-0.8~+1.7)	3 (3-4)	1 (1)	40 (30~72)	4.0 (1.4~6.5)

*n=3, **n=5

表7 中枢性思春期早発症における成人身長未到達例 (n=11) の背景

	治療開始前					リュープリン 最大投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	治療 期間 (年)
	暦年齢 (歳)	骨年齢 (歳)	身長 SDS	Breast stage	Pubic hair stage		
平均 \pm SD	7.4 \pm 1.4	9.3 \pm 2.2	+0.7 \pm 0.8	2.8 \pm 0.6	1.6 \pm 0.8	49 \pm 15*	3.5 \pm 1.5
中央値 (範囲)	7.3 (5.3-9.3)	9.4 (5.8-12.4)	+0.8 (-0.7~+1.7)	3 (2-4)	1 (1-3)	45 (30~70)	3.3 (1.4~6.2)

*n=5

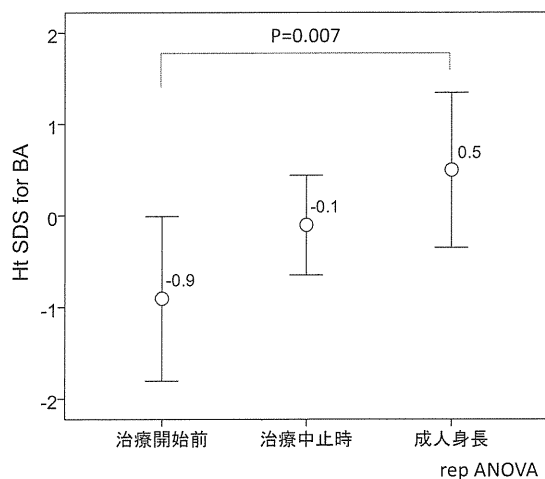


図23 成人身長到達例のBAに対する身長 SDS (n=6)

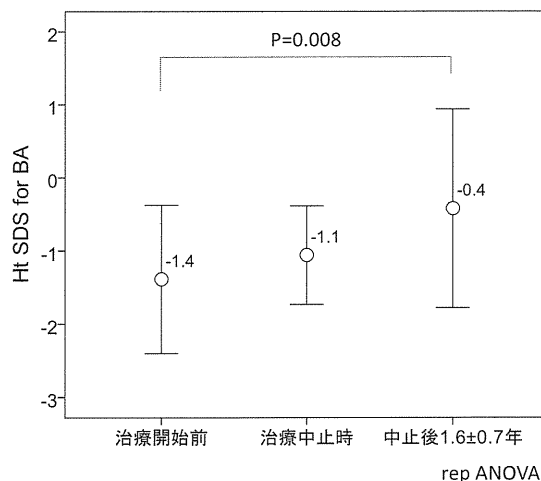


図24 成人身長未到達例のBAに対する身長 SDS (n=11)

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、1,703名～1,857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あ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、この程度の数が我が国の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の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