

2 成長ホルモンと身長増加

成長ホルモンとは

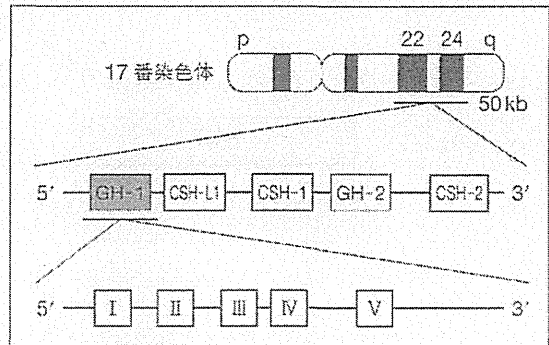
成長ホルモン (growth hormone : GH) は、hGH-N 遺伝子にコードされるペプチドホルモンである (❶)。hGH-N 遺伝子は下垂体前葉の somatotroph 細胞でのみ発現するので、GH の合成場所は下垂体前葉に限られる。下垂体の細胞の約 40% が somatotroph 細胞である。GH は 191 個のアミノ酸残基から成る 22kDa の一本鎖ポリペプチドであるが、血中 GH の 10% 程度は、alternative splicing により生じる、15 個のアミノ酸残基を欠く 20kDa GH である。両者の成長促進効果は同等であるとされている。

成長ホルモンの分泌

GH の合成と放出は、成長ホルモン放出ホルモン (growth hormone releasing hormone : GHRH) やソマトスタチン、グレリン (Ghrelin)、インスリン様成長因子 I (insulin-like growth factor I : IGF-I)、甲状腺ホルモン、グルココルチコイドなどの調節を受けている (❷)。

視床下部性の主要な調節因子は GHRH とソ

❶ 染色体 17q22-24 に位置する GH 遺伝子クラスター



まのおのの遺伝子は 90% 以上の相同性があり、5 つのエクソンと 4 つのイントロンをもつ。

GH-1 (または GH-N) : 下垂体のみで発現。

GH-2 (または GH-V) : 胎盤 syncytiotrophoblast で発現。

CSH-1, 2 [chorionic somatomammotropin hormone-1, 2 (または CSA, CSB)] : 胎盤 trophoblast で発現。

CSH-L1 [CSH-like-1] : 偽遺伝子。

マトスタチンである。GHRH を持続的に投与しても GH パルス (脈動的分泌) は維持されるので、ソマトスタチンがパルス生成に主要な役割を果たしていると考えられている。GHRH は、GH 遺伝子の転写と、GH の分泌を促進する。

グレリンは胃粘膜などの末梢組織、および一部は視床下部で合成されるペプチドで、視床下部からの GHRH 分泌と下垂体からの GH 分泌

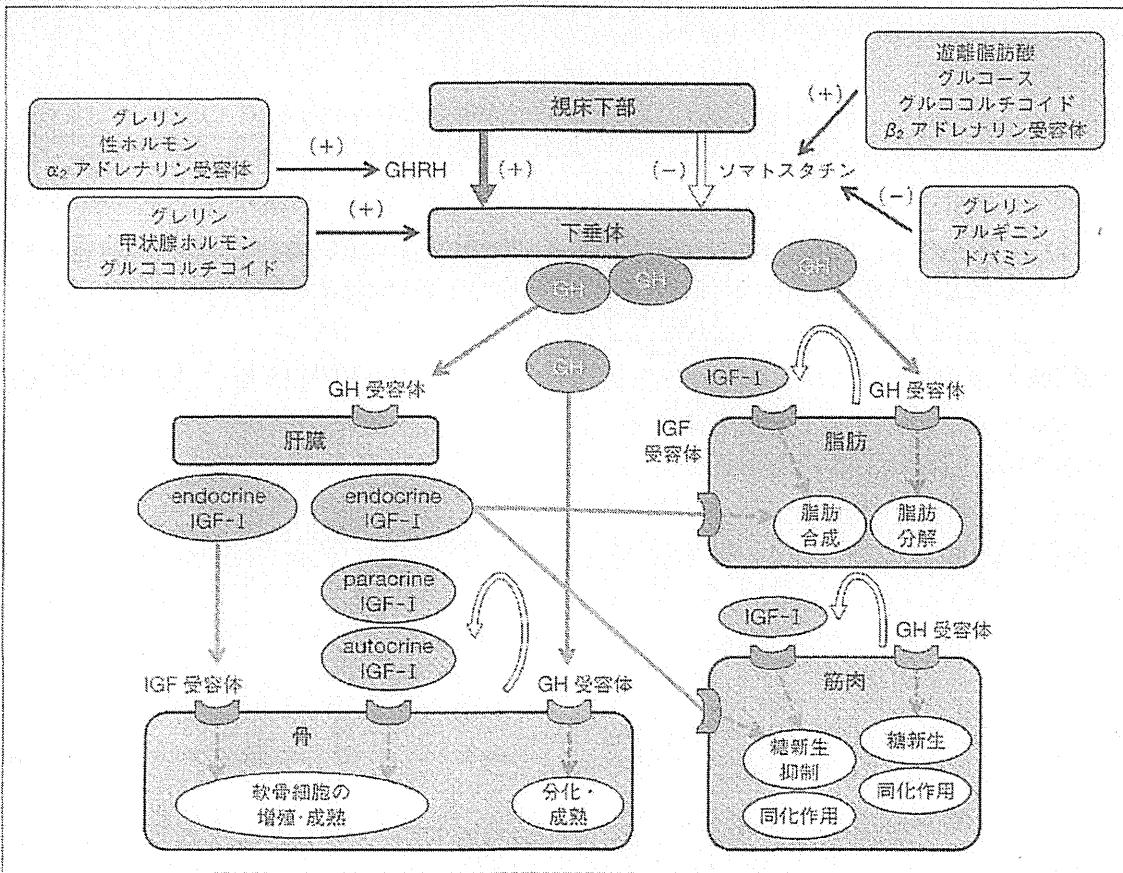


Consideration points

成長ホルモンは、骨の伸長以外にも多くの生理的役割をもつ

- ❶ 成長ホルモンの骨伸長には、IGF-1 を介する機序と、GH の直接作用の両方が関与する。
- ❷ 成長ホルモンは、筋肉においては筋量増加・糖新生促進に働き、脂肪組織では脂肪分解を促進するなど、骨伸長以外にも重要な生理的役割をもつ。
- ❸ したがって、成長が終了した成人期であっても、重度の成長ホルモン不足は治療の対象となる。

② 視床下部-下垂体での GH 分泌調節と、末梢組織での GH, IGF-I の作用



下垂体からの GH 分泌は、主として GHRH とソマトスタチンにより規定されており、グレリンや性ホルモンなど多くの因子により修飾される。

IGF-I は、肝臓で合成される endocrine IGF-I と、末梢由来の autocrine/paracrine IGF-I に区分される。GH と IGF-I は、骨・筋の同化作用において共同的に働く一方で、一部では拮抗的に作用する。

を刺激する。この作用は、GHS (GH secretagogue) 受容体を介して発揮される。GHRH 受容体と GHS 受容体とは、別個の細胞内情報伝達経路を利用しているため、飽和量の GHRH 投与後でも、GHS により GH 分泌はさらに増加する。GHS 受容体を刺激する人工ペプチドがいくつか合成され (GHSR-2 など)、GH 分泌不全症の診断に用いられている。

② 以外にも、情動、睡眠、食事、肥満、血糖変動などの多彩な因子が GH 分泌に関与している。

成長ホルモンと IGF-I

GH の生理作用は、成長および代謝の調節で

ある。GH 受容体 (GHR) は肝臓に豊富に存在するほか、筋肉や脂肪組織などの末梢組織にも認められる。GH 受容体は、cytokine/hematopoietin 受容体スーパーファミリーに属し、主として JAK/STAT カスケード (とくに STAT-1, 3, 5) のリン酸化により細胞内情報伝達を行っている。

GH の成長促進作用は、軟骨細胞に対する GH の直接作用と、IGF-I が介在するものに大別される (②)。さらに IGF-I は、肝臓で合成されて血液中を循環する endocrine IGF-I と、末梢組織で産生され局所で作用する autocrine/paracrine IGF-I に区分される。IGF-I 遺伝子を肝臓特異的に欠失したマウスでは、血中 IGF-I 濃度は対照の 25% に低下するが、成長は正常

であったことから、成長促進作用には auto-crine/paracrine IGF-I の関与が大きいと考えられている²⁾。

③に示すように、軟骨細胞増殖に対しては、GH と IGF-I は共同的に作用するが、骨外での代謝作用では一部逆に作用することもある³⁾。たとえば脂肪組織では、GH が脂肪分解を促進するのに対し、IGF-I は脂肪合成に働く。筋組織でも、GH が糖新生促進に作用し、IGF-I は糖新生抑制方向に働いている。

GH 分泌不全を有する成人 (adult GHD) では、除脂肪体重 (lean body mass) の低下、体脂肪の増加、血中総コレステロールと LDL コレステロールの上昇、骨密度の低下などが認められる⁴⁾。

■ 血中での存在様式

■ GH

循環血中の 22kDa GH の約 50% は、60kDa high-affinity GHP (GH 結合タンパク) と結合している。この GHP は、GH 受容体の細胞外ドメインと同一である。20kDa GH のほうは、20kDa low-affinity GHP と優先的に結合する。GHP の生理的役割として、腎からの喪失の抑制による半減期の延長や、急激な血中濃度変動の防止などが想定されている。

■ IGF-I

血中では、IGF-I は IGF 結合タンパク-3 (IGFBP-3) および acid-labile subunit (ALS) とともに三量体を形成している。このような形態をとることで、IGF-I 半減期の延長、IGF 受容

④ 日本人小児における血清 IGF-I 濃度基準値 (ng/mL)

年齢 (歳)	男性					女性				
	-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD	-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
0	11	35	67	105	149	15	38	69	107	154
1	14	38	69	106	148	23	49	85	130	186
2	18	42	74	111	154	32	60	99	150	213
3	24	50	82	120	164	40	69	108	161	227
4	32	60	93	132	176	48	77	116	169	238
5	44	73	108	148	193	56	86	126	181	252
6	55	86	124	166	215	69	102	147	207	287
7	63	99	142	192	247	89	129	183	257	357
8	72	114	165	225	292	111	159	224	314	438
9	84	134	195	267	350	133	188	264	370	517
10	99	159	233	321	423	155	217	302	422	588
11	113	184	272	377	499	175	241	333	460	638
12	125	203	301	419	557	188	255	348	476	654
13	133	214	315	436	579	193	259	349	473	643
14	138	217	315	433	570	193	257	344	463	625
15	141	217	310	422	552	192	256	341	456	614
16	142	216	307	416	543	192	255	340	455	611
17	142	216	306	414	540	191	252	335	447	599
18	142	214	301	405	526	188	247	326	431	574
19	143	210	292	389	501	182	238	311	408	539
20	142	204	280	368	470	175	226	293	381	499

(Isojima T, et al. 2012⁵⁾)

体との結合の調節、IGF-Iの組織への浸透などに役立っているものと考えられる。

③に日本人小児でのIGF-I基準値を示す²⁾。

成長ホルモン-IGF-I系の疾患

低身長：Part 2「12 低身長」の項参照。

高身長：厳密な定義はないが、奇形症候群に伴う高身長を過成長症候群（overgrowth syn-

④ 過成長および高身長を呈する疾患

過成長症候群

- Beckwith-Wiedemann 症候群
- Sotos 症候群
- Weaver 徴候群
- Marshall-Smith 症候群
- Simpson-Golabi-Behmel 症候群
- Marfan 症候群

内分泌代謝疾患

- 思春期早発症
- 甲状腺機能亢進症
- 下垂体性巨人症
- アロマターゼ欠損症
- エストロゲン受容体欠損症
- 単純性肥満

その他

- 母体糖尿病
- 先天性高インスリン血症
- 家族性高身長
- Klinefelter 症候群
- XYY 症候群
- ホモシスチン尿症

drome) とよび、奇形徴候や知的障害などの随伴症状を欠くものを高身長とよぶことが多い。過成長症候群では、多くは胎児期～乳幼児期に成長促進を認めるが、最終的な身長はむしろ低くなることもある。いわゆる高身長の多くは、肥満に伴う高身長や家族性高身長などであるが、思春期早発症、下垂体性巨人症に代表される内分泌疾患も含まれる。過成長症候群および高身長を呈する疾患のリストを④に示す。

■文献

- 1) Mazziotti G, et al. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol* 2013 ; 9 : 265-76.
- 2) Yakar S, et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 7324-9.
- 3) Kaplan SA, et al. The somatomedin hypothesis 2007 : 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 4529-35.
- 4) Molitch ME, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 1587-609.
- 5) Isojima T, et al. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. *Endocr J* 2012 ; 59 : 771-80.
- 6) Elbornsson M, et al. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol* 2013 ; 168 : 745-53.

(安達昌功)

♂ Keyword

脈動的分泌：主に視床下部からのGHRHとソマトスタチンの作用により、成長ホルモンは下垂体前葉から脈動的に分泌される(pulsatility)。1日の分泌量の約70%が、入眠後の最初のサージで分泌される。

IGF-I (インスリン様成長因子I)：1950年代に、GHの骨伸長作用を介在する肝臓由来因子として同定され、sulfation factor や somatomedin などと呼称された。インスリンと類似したアミノ酸配列をもち、IGF-I型受容体だけでなく、インスリン受容体にも一部結合する。

adult GHD：成長が終了した後も、重度のGH分泌不全はGH治療の対象である。50歳からGH治療を約15年実施した高齢の一群においても、体脂肪の減少やLDLコレステロール値の低下、骨密度の増加などが認められている⁶⁾。

12 低身長

身長の評価

日本では、10年ごとの小児全年齢の身体計測値が入手可能であり、最新のものは2010年度のものである。しかし、身長と体重の評価には、2000年度のデータから算出した基準値を用いることが妥当と考えられている¹⁾。この理由として、2010年度データでは肥満例の増加による影響がより大きくなっていること、および1990年度データでは成熟の secular trend の影響がまだ残っているためである。

secular trend (長期の傾向) とは、世代間の差異を意味し、成人身長に関する secular trend は1990年代前半に終了し、成熟に関する secular trend は2000年にほぼ終了したと考えられている。すなわち、日本人の最終身長は1990年代前半以降ほとんど変化しておらず、またその伸び方についても2000年以降はほぼ一定のパターンとなっていると推定されている¹⁾。

身長が同性同年齢の平均値の $-2SD$ を下回っている場合を低身長とする。欧米では3パー

センタイル値 ($-1.88SD$ に相当) が用いられるが、これは $-2SD$ に相当する 2.27 パーセンタイルを丸めたものである。 $-2SD$ を基準とするのは慣例的限界であり、これ以下であれば病的なものである可能性があるというほどの意味である²⁾。実際に病的な低身長児は、 $-2SD$ よりさらに低いことが多い。

両親の身長と比して不相応に低い場合は、 $-2SD$ 以上であっても精査対象と考えてよい。この

① 日本人各年齢平均身長の年次推移

	17.5歳平均身長		13.5歳 平均身長	11.5歳 平均身長
	男性	女性	男児	女児
1980年	169.7	157.0	156.9	144.9
1985年	170.2	157.6	157.7	145.5
1990年	170.4	157.9	158.8	146.3
1995年	170.8	158.0	159.6	146.7
2000年	170.8	158.1	160.0	147.1
2005年	170.8	158.0	159.9	146.9
2010年	170.7	157.9	159.7	146.8

17.5歳の平均身長は、日本人成人身長の近似値と考える。最大の成長速度を過ぎた年齢 (男児 13.5歳、女児 11.5歳) での身長を、成熟の指標とする。

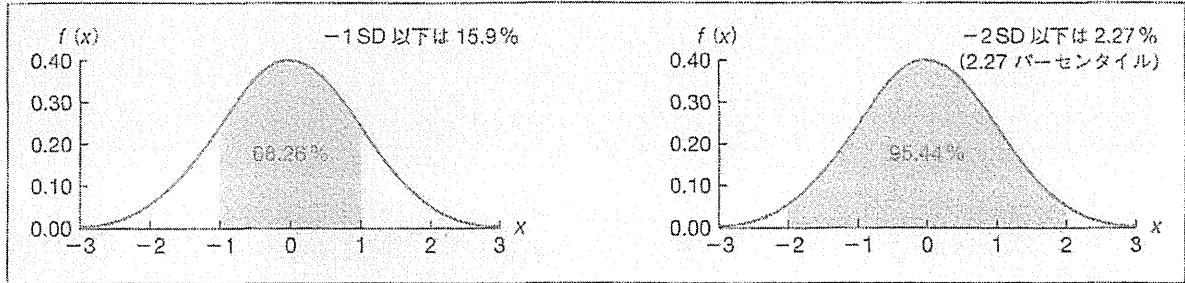


Consideration points

成長ホルモン分泌刺激試験を行う前に、評価しておくべきことは多い

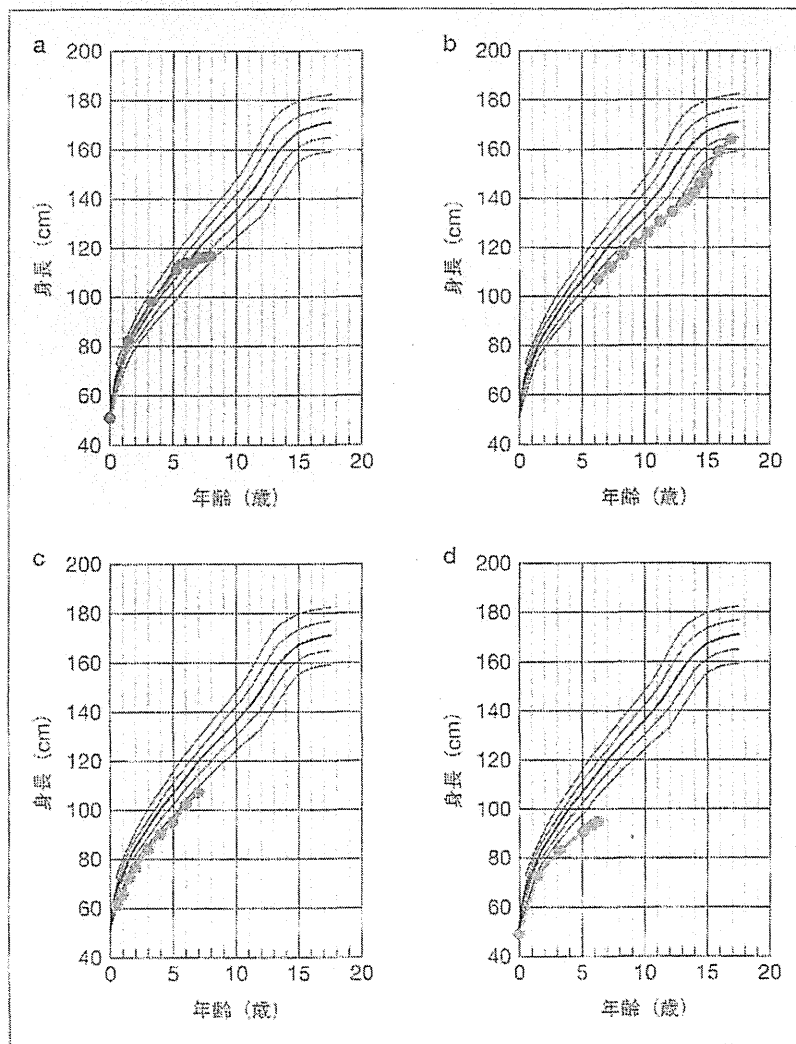
- ① 2000年度の基準値を用いて、長期的な身長の推移を評価する。両親の身長とも比較する。
- ② 生理的な身長 catch-down、思春期遅発を伴う成長の遅れ、SGA (small for gestational age) 性低身長を含む体質性低身長、などが低身長の原因として頻度が高い。
- ③ 特発性の成長ホルモン (growth hormone: GH) 単独欠損の診断には、現在でも薬理的 GH 分泌刺激試験を必要とする。
- ④ 長期にわたる GH 治療では、コンプライアンスの維持が重要である。
- ⑤ 現時点では、GH 治療の長期的な安全性に関する懸念は少ない。

④ 正規分布



$-2SD$ を低身長の基準とするが、理論上は全体の 2.27% がこれに該当する。3 パーセンタイルを低身長の基準に用いる場合もあるが、これは $-2SD$ を近似したものである。

⑤ 疾患別の典型的な成長曲線



- a: 脳腫瘍などの後天的な原因による成長障害。
- b: 思春期遅発を伴う成長の遅れ。
- c: 軽症の GH 分泌不全性低身長症 (GHD)、体質性低身長 (SGA 性低身長症や家族性低身長症を含む) も、これに類似した成長曲線を示すことが多い。
- d: 重症の GHD。

場合, 目標身長 [両親の平均身長+6.5cm (男児), 両親の平均身長-6.5cm (女児)] を評価の目安とするといふ。

また, 身長が-2SD 以上であっても, 成長率が低下している場合もまた, 器質的疾患の可能性があるので, 積極的に精査対象とする (㉓ a)。成長率の評価には成長曲線の作成が非常に有用である。

低身長の鑑別診断

-2SD 以下の低身長, 両親に比して不相応に低身長, または成長率の低下, のいずれかを認める場合は, その原因究明のための鑑別診断を行う。しかし, 正確な診断がいつでも容易とは限らず, 詳細な問診と診察, 適切な検査の選択が重要となる。参考までに, 筆者の行っている診察内容を ㉓ に示す。

低身長を主訴に受診するケースに多い原因として, 多くみられる疾患を述べる。

生理的 catch-down

2歳までは, 身長の生理的な catch-down/catch-up が生じる。出生時のサイズは胎児期の栄養状態に規定されるが, 生後は遺伝的素因の関与が強くなるためである。したがって, 目標身長が低い (両親が小柄な) 乳児では, 出生時のサイズが正常であれば, 乳児期には徐々に身長 SD スコアが低下していくことになり, 目標身長が高い場合はその逆となる。

思春期遅発を伴う成長の遅れ (㉓ b)

小食・やせ型の男児が典型で, 父親が同様の成長パターンであれば, 診断に有用である。経年的に成長率が低下し, 12歳以降に周囲との身長差が顕著となって受診することが多い。骨年齢が若く, インスリン様成長因子 I (insulin-like growth factors I: IGF-I) も年齢基準と比較すると低値となる。また前思春期のこの時期

㉓ 低身長の鑑別診断に役立つ診察所見の一例

	大頭, 小頭, 骨系統疾患, 奇形症候群
顔面	特異顔貌: Turner 症候群, Noonan 症候群, その他の奇形症候群
	前額部突出, 正中部低形成, GH 分泌不全
	顔面非対称: CHARGE 症候群, Russell-Silver 症候群
	青色強膜, 骨形成不全
	口蓋裂, 軟口蓋裂, GH 分泌不全, 奇形症候群
頸部	翼状頸: Turner 症候群, Noonan 症候群
	甲状腺腫大, 甲状腺機能低下症
胸部	乳房発育
皮膚	色素沈着, カフェオレ斑: Noonan 症候群, neurofibromatosis-1
	四肢短縮, 軟骨無形成症, 他の骨系統疾患
四肢	外反肘, 短指: Albright 徴候, 奇形症候群
	大きな母指: Rubinstein-Taybi 症候群
	slender digits: 22q11.2 微細欠失
	深い手掌のしわ: Costello 症候群
	第5指彎曲: Russell-Silver 症候群
	関節弛緩, 骨形成不全
外陰部	O脚, 各種のくる病
	下腿の dimple: 低ホスファターゼ血症
	外陰部発育の程度
	停留精巣, 小陰茎, 陰囊低形成, 性腺機能低下症, 奇形症候群
	襟巻状陰囊: Aarskog 症候群

▶ は関連する疾患名を示す。
CHARGE: coloboma, heart disease, atresia choanae, retarded growth and retarded development and/or CNS anomalies, genital hypoplasia, and ear anomalies and/or deafness (syndrome)

に GH 分泌刺激試験を行うと, 低反応を呈することもある。したがって, GH 分泌不全との鑑別には慎重を要する。

SGA 性低身長症, 家族性低身長

幼児~学童期に低身長を主訴に専門医を受診する患児の 90% 以上は, 器質的疾患をもたない特発性低身長 (体質性低身長) である。SGA 出生児の 90% 程度は 3歳までに -2SD 以上の身長となるが, 残る 10% は低身長にとどまり, この場合をとくに SGA 性低身長症とよぶ。また, 片親が -2SD 以下, あるいは両親がともに -1.5

SD以下の身長である場合を、習慣的に家族性低身長と呼称する。

SGAでの出生、および親が低身長であることは、上記診断の必要条件であるが、他の疾患を除外することが必要である。具体的には、GH分泌不全などの内分泌疾患、Turner症候群などの染色体異常、Russell-Silver症候群やNoonan症候群などの奇形症候群、軟骨低形成症などの骨系統疾患の除外が重要と思われる。

成長ホルモン分泌不全性低身長症 (growth hormone deficiency : GHD) (㊦c, d)

以前は下垂体性小人症と呼称されていた。GHDのなかでも、複数の下垂体ホルモンの分泌低下を伴うものは複合型下垂体ホルモン欠損症 (multiple pituitary hormone deficiency : MPH) とよび、GHのみの分泌低下は成長ホルモン単独欠損症 (isolated GHD : IGHD) とする。また、日本の診断の手引きでは、GH分泌不全の程度を負荷試験の頂値により判断し、軽症～中等症～重症との分類がなされている²⁾。MPHDの多くは重症GHDとなる。

GH分泌不全性低身長症 (GHD)

診断

MPHDの場合は、顕著な成長障害、顔面正中部低形成、男児の小陰莖、眼球異常・口蓋裂などの合併、低血糖の既往、あるいは甲状腺ホルモン低値・IGF-I異常低値などから、その存在を予想することは十分可能である。問題となるのは、多くが軽症～中等症に該当するIGHDである。成長障害の程度も軽度で (㊦c 解説参照)、かつ視床下部・下垂体部の画像でも多くは異常を認めない。IGF-Iも低値～正常低値に分布し、正常者とのオーバーラップが大きくなる。したがって、現在でも、薬理的刺激による

成長ホルモン分泌刺激試験 (GH刺激試験) がGHD診断のgold standardである。

GH刺激試験は、煩雑で児の負担が大きいが、再現性が低いため (= 特異性が低い)、2回の検査で評価することが一般的である。つまり、一度の低反応をもってGHDと診断することはできない。また逆に、基準値の6ng/mL (monoclonal RIAでの10ng/mLに相当) も習慣的に決定されたものであり、正常小児での検討により求められたものではないため、6ng/mL以上の結果にて、GHDが完全に否定できるものでもない。

IGF-I測定 (年齢別にSD値で評価したもの) は特異性が高いため、 $-2SD$ 未満であればGHDの可能性が高くなるが、感度が低いため、IGF-Iが正常であってもGHDの否定にはならない。しかし、IGF-Iが0SDを超えるほど十分高い場合は、GHDの可能性は低いと考えてよい。IGF-I値の判定に際しては、常に適切な小児正常範囲と照合することが大切である³⁾。IGF-Iの基準値は「2成長ホルモンと身長増加」㊦ (p.10) を参照されたい。

以上より、IGF-I低値の場合は、GH刺激検査を行う必然性がある。IGF-Iが正常下限の場合の対応は一律には決められない。成長率や臨床症状を考え併せて、個別にGH刺激検査の実施を考慮することになる。また、たとえGH刺激試験でGHDと診断されたとしても、GH治療への反応が乏しい場合は、再度診断を考え直す必要もある。

治療

GHは、規定の投与量を週6～7回に分けて皮下投与する。週6回より7回投与にて成長促進効果がより大きかったという報告がある⁴⁾。また、製薬会社によりそれぞれ工夫されたGH投与デバイスが発売されているが、その選択に際して患児や家族の意見を尊重すると、治療意欲の維持に有用であるという調査結果もある⁵⁾。GH治療は長期間にわたりコンプライアンスの

維持が重要であるので, とくに治療開始時の印象は重要と思われる。また筆者は, 小学校高学年になれば本人自身が注射することを一度は試みるように指導し, 治療意欲の増進を期待している。

GHDであれば規定の0.175mg/kg/週でも顕著な成長率の改善が得られるが, 海外での投与量は0.20mg/kg/週前後である。Turner症候群と軟骨無形成症では, 肥満がない場合には0.35mg/kg/週の投与量を維持するとよい。Prader-Willi症候群でも, 0.245mg/kg/週の規定量を維持する。肥満がある場合の対応に定まったものはないが, 筆者は標準体重あたりに換算して投与量を設定している。

SGA性低身長症では, 0.23~0.47mg/kg/週と幅のある設定で, 効果不十分の場合に増量を考慮するようになっている。0.23mg/kg/週で治療を開始することは, 国内専門医の意見の一致するところであるが, 増量の方法については一定の方式はない。効果不十分の基準については, Δ HSDS(身長SD scoreの変化)が, 1年目 $<0.5SD$, 2年目 $<0.25SD$, 3年目 $<0.15SD$, 4年日以降 $<0.1SD$ が参考所見となる⁶⁾。

GH治療中は年3~4回の受診と, 成長率の評価が必要である。効果が不良の場合は, コンプライアンス低下の有無を確認し, 併せて側弯症や心理的な問題などの他の病態の否定を行う。

成長ホルモンの安全性

長期のGH治療の安全性について多くの報告がなされているが, 発癌性を含めて, 現在のところ懸念するデータは出ていない。

1985~2005年の期間に北米でGH治療を受けた54,996人の患者を対象とした製造販売後調査から, 有害事象の集計が報告されている⁷⁾。とくに頻度の高い有害事象はなく, 側弯症0.4%, 糖尿病0.1%, 大腿骨頭すべり症0.1%, 頭

蓋内圧亢進0.1%などであった。また, リスク因子のない患児での新規の腫瘍発生が36例(頭蓋内15例, 頭蓋外21例)報告されたが, 一般小児での発生頻度と比較した危険率(standardized incidence ratio: SIR)は1.12倍(95%信頼区間0.75~1.61)で, 有意差には達していなかった。また白血病に限ると, SIR0.54(同0.11~1.58)にすぎなかった。

米国とカナダの26病院で, 1970~1986年にかけて悪性疾患の治療を受けた小児の長期追跡研究であるChildhood Cancer Survivor (CCS) Studyにおいて, 2002年に, GH使用者では二次癌の発生率が, GH非使用者に比して3倍高いことが報告された。それを受け, 2006年に再集計が行われた⁸⁾。その結果, GH非使用者13,747人のうち二次癌発生は555人(4.0%)であったのに対し, GH使用者361人でのそれは20人(5.5%)となり, 多変量解析にて, GH使用により危険度が2.15倍(95%信頼区間1.33~3.47)上昇するという結果であった。しかし, GH使用者での二次癌の20例中9例は放射線治療と関連の強い髄膜腫であり, また, 二次癌としての白血病の発症率には有意差がなかった。

以上より, CCS群でのGH使用は, 二次癌の発生率を上げるかもしれないが確定的ではなく, その危険性も観察期間とともに減少すると考えられている。

文献

- 1) 日本小児内分泌学会・日本成長学会合同標準値委員会. 日本人小児の体格の評価に関する基本的な考え方. http://jspe.umin.jp/pdf/takikaku_hyoka.pdf
- 2) <http://rhhd.info/pdf/001009a.pdf>
- 3) Isojima T, et al. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. *Endocr J* 2012; 59: 771-80.
- 4) 望月貴博ほか. 成長ホルモン治療の週6回注射と週7回注射における治療効果についての検討. *日見誌* 2010; 114: 88-90.
- 5) Kapoor RR, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2008; 93: 147-8.
- 6) 日本小児内分泌学会, 日本未熟児新生児学会, SGA

- 性低身長症における GH 治療の実施上の注意.
<http://jspe.umin.jp/pdf/SGA.GH2010.10.4.pdf>
- 7) Bell J, et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 167-77.
- 8) Ergun-Longmire B, et al. Growth hormone treat-

ment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 3494.

(安達昌功)

♂ Keyword

isolated GHD (IGHD) : 単独 GH 欠乏の大部分は特発性であり, 文献上の発生頻度は 3,500 ~ 10,000 出生に 1 人となっている。この頻度の幅は, 使用する診断基準の違いによるところが大きいと思われる。GH 分泌低下も永続性とは限らず, GH 治療が終了した後は, GH 分泌能が回復している場合も多い。

遺伝性 IGH : IGH の 5% 程度は遺伝子異常によるものである。GH-1 遺伝子の大きな欠失によるものは劣性遺伝形式を示し, 外因性の GH には抗体が形成され治療効果が発揮されず, これを IA 型とよぶ。GH-1 遺伝子の点変異や GHRH 受容体遺伝子の異常によるものも劣性遺伝形式であるが, 抗体は形成されず, 区別して IB 型とする。GH-1 遺伝子のスプライス変異などにより優性遺伝形式をとるものは II 型, SOX3 遺伝子変異などで X-linked の遺伝形式をとるものは III 型と称する。

multiple pituitary hormone deficiency (MPHD) : 先天性と後天性に大別され, 後者は脳腫瘍, ヒスチオサイトーシス, 頭蓋照射, 下垂体炎などに続発するものである。先天性なものには, 下垂体茎断裂症候群 (一部は分娩障害を伴う), 口蓋裂に伴うもの, septo-optic dysplasia などがあり, まれには下垂体の発生に関わる遺伝子異常によるものも見いだされる (POU1F1, PROP1, HESX-1, OTX2 など)。

耐性誘導療法によりアルグルコシダーゼαに対するアナフィラキシーを克服した小児型ポンペ病の1例

佐藤 武志 安達 昌功

神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科

本症例から学んだこと

- アレルギー反応のためにアルグルコシダーゼαの継続が困難となった症例において、耐性誘導療法は有効な手段となりうる
- アルグルコシダーゼαの臨床的効果は、耐性誘導療法を行った後でも維持される
- アルグルコシダーゼαに対してのアレルギー反応の重症化を防ぐために、併存するアレルギー疾患の管理を良好に保つことは重要である

症例

症例 3歳3カ月（現在11歳） 男児

主訴 近位筋の筋力低下，易疲労感

既往歴 1歳時に無熱性けいれん

アレルギー アトピー性皮膚炎に対して，ステロイド軟膏を適宜使用している。気管支喘息と診断されていたが，無治療で経過観察されている。

家族歴 血族婚なし。父，母，母方叔母，母方祖母に高脂血症。

妊娠・分娩歴 在胎38週，3,272g，頭位経膈分娩で仮死なく出生。

発達歴 定顎3カ月，寝返り4カ月，座位7カ月，はいはい8カ月，つたい歩き10カ月，ひとり立ち11カ月，ひとり歩き1歳4カ月。

現病歴

1歳4カ月 歩行開始後から転びやすく，易疲労感を認めていた。また，発音が不明瞭なことに気付かれていた。

3歳3カ月 保育園の検診で運動発達の遅れ（跳躍運動ができないなど）を指摘され，近医受診。Gowers徴候，下腿筋肥大，CK 1,362IU/Lを認め，筋ジストロフィーが疑われ，当院神経内科に紹介受診。ミオトニンプロテインキナーゼ遺

伝子のCTG反復配列の異常な伸長なく，筋強直性ジストロフィーは否定された。

4歳6カ月 筋生検を含めた精査目的に入院。

入院時理学的所見（4歳6カ月）

意識清明，全身状態良好。

バイタル：血圧110/60mmHg，心拍数90/分。

■一般理学的所見

身長102cm，体重17.4kg。

発音不明瞭，逆V字型上唇，口角下垂あり，高口蓋あり。

心音：Ⅱ音亢進あり。

肺野：清。

腹部：肝臓右季肋下2cm触知，辺縁鋭。

四肢：両側母指球肥大あり。両側内足弓が弾性硬に肥大し，扁平足となっている。下腿後面の弾性硬の肥大あり。

■神経学的所見

把握性ミオトニアなし，叩打性ミオトニアなし，Gowers徴候陽性，筋トヌス正常。筋力：肩関節挙上・外転，腰の屈曲伸展，足関節背屈はMMT 3/5，首・上下肢はMMT 4/5，深部腱反射：正常，足クローヌス陰性，バビンスキー反射陽性。

検査所見

■一般血液所見

WBC 8,300/mm³, Hb 13.3g/dL, RBC 495万/
μL, Plt 51.5万/μL, AST 254IU/L, ALT 162IU/
L, LDH 926IU/L。

■神経・筋関係検査所見

CK 1,804IU/L, ALD 25.4IU/L。

■画像検査, 電気生理学的検査所見

胸部単純X線写真: 心胸郭比 50%, 左第4弓突

出あり。肺うっ血所見なし。

心電図: 左室側高電位, ST低下, T波陰転化あり。

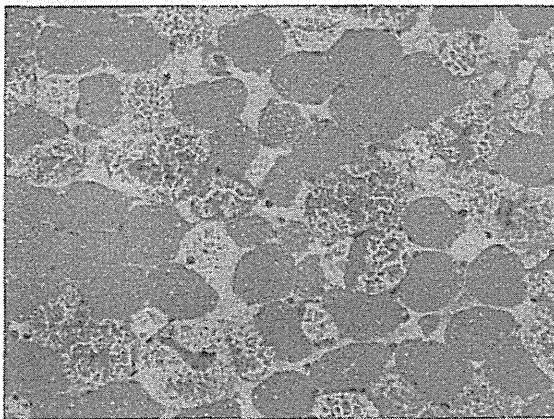
心エコー所見: 左室心筋全周性著明な肥厚あり。心室中隔径 13.1mm, 左室後壁径 10.2mm, EF 62%, 拡張障害なし。

確定診断に至った経緯

筋生検組織のヘマトキシリン・エオジン染色で、筋線維内に辺縁を好塩基性に染める空胞を多数認めた(図1)。

ろ紙血を用いて測定した酸性α-glucosidase活性が感度以下であり、GAA (Glucosidase-*alpha*, acid) 遺伝子にヘテロのミスセンス変異 (c.655G>A, p.Gly219Arg) が同定された(他方のアレルのコード領域に変異は認められず)。以上から小児型ポンペ病と確定診断した。

図1 筋生検画像



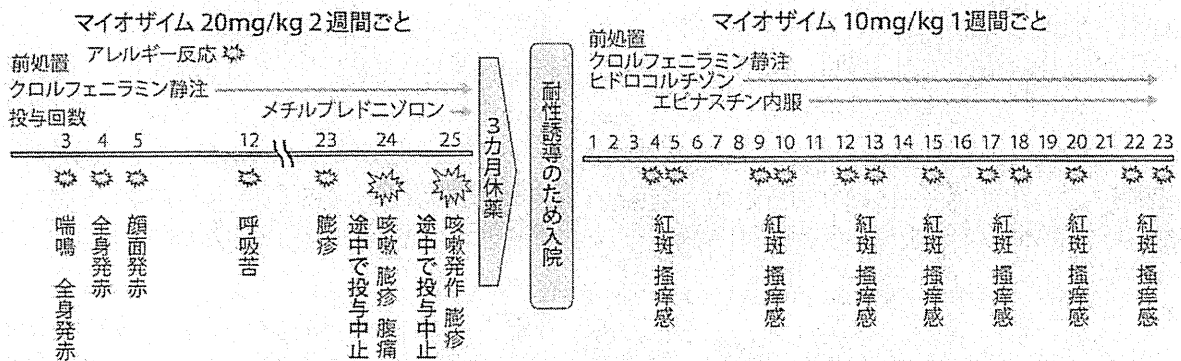
ヘマトキシリン・エオジン染色では、筋線維は大小不同を示し、半数以上の細胞に好塩基性の顆粒状・空胞状構造の集積がみられた

治療

酵素補充療法に至った経緯

4歳10カ月から Expanded Access Programにより、酵素補充療法(マイオザイム 20mg/kg/回の隔週投与)を開始した(図2)。

図2 マイオザイム投与と副反応



マイオザイム 20mg/kg/回の隔週1回投与開始後3回目に喘鳴と全身発赤を認めた。抗ヒスタミン薬の前処置を行ったが、その後もアレルギー反応を認めた。24回目, 25回目のアレルギー反応は即時型の重度の全身反応(全身皮膚発赤と咳嗽発作)であることからアナフィラキシーと判断した。3カ月の休薬後, 耐性誘導療法を施行。耐性誘導後は軽度なアレルギー反応に留まった

投与経過

投与3, 4, 5, 12, 23回目に喘鳴および全身発赤を認めた。アレルギー反応出現時、補体活性は陽性で、マイオザイム特異的IgEは陰性であった。投与24回目, 25回目には全身皮膚発赤に加え強い咳嗽発作が出現し、投与中止を余儀なくされた。即時型の重度の全身反応であったため、アナフィラキシーと判断した。マイオザイム中止後、徐々に腓腹筋の緊満感と易疲労感が出現したため、3カ月の休業期間の後、入院の上、耐性誘導療法を行った(図3)。退院当初は、耐性を保つために1週間ごとにマイオザイム 10mg/kg/回を投与した(図2)。耐性誘導後23回の投与中12回にアレルギー反応が出現したが、いずれも搔痒感、紅斑のみの軽度の反応であり、アナフィラキシーとは判断しなかった。24回目以降は、20mg/kg/回を2週間に1回の投与とし、前処置にヒドロコルチゾンのみを使用した。その後、約100回の投与中10回(うち3回は呼吸苦あり)のアレルギー反応を認めたものの、一時休止して全量投与可能であった。耐性誘導後140-142回目の投与では、投与中に明らかなアレルギー反応を認めなかったものの、帰宅後に発熱が見られた。143回目以降現在まで、

前処置をヒドロコルチゾンからプレドニゾンに変更し、発熱も見られなくなった。

臨床経過

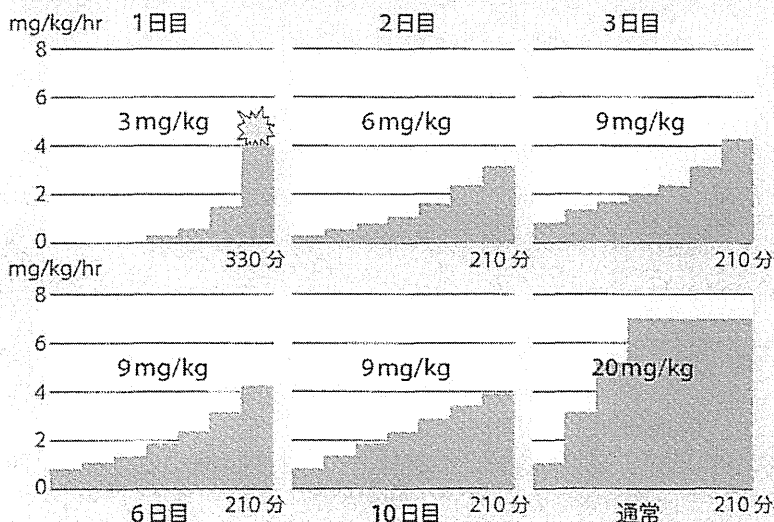
耐性誘導療法前に認めていた易疲労感などの自覚症状は、マイオザイムの再開後に改善した。8-9歳頃、耐性誘導後約100回目の投与前後から、マイオザイム投与後の自覚症状の改善が乏しくなった。耐性誘導後147回目前後、握力低下により自転車のブレーキがかからず、陰囊を数針縫うほどの交通事故を起こした。

肥大型心筋症に対して、4歳8カ月から内服治療を開始した。現在は、エナラプリル 3mg, カルベジロール 6mg内服で落ち着いている。

併存するアレルギーの経過

4歳7カ月から気管支喘息発作を繰り返していた。5歳0カ月テオフィリンとプラナルカストが開始された。良好なコントロールが得られず、6歳8カ月ベクロメタゾン吸入開始。その後は軽快し、7歳4カ月テオフィリン中止としている。現在は、プラナルカスト内服とベクロメタゾン吸入でコントロール良好である。

図3 耐性誘導療法の実際



投与速度、1日投与量を徐々に増加させ、投与間隔も空けていった。1日目 マイオザイム 0.0000627mg/kg/hrから開始。30分ごとに3倍量ずつ増量し、合計 3mg/kgを投与した。2日目 0.42mg/kg/hrから開始、30分ごとに1.4倍量ずつ増量し、合計 6mg/kgを投与した。3日目 0.74mg/kg/hrから開始、30分ごとに1.4倍量ずつ増量し、合計 9mg/kgを投与した。6日目、10日目は3日目とほぼ同様に合計9mg/kgずつを投与した。(☆はアレルギー反応を示す。1日目の投与時間は330分である)

検査所見の推移

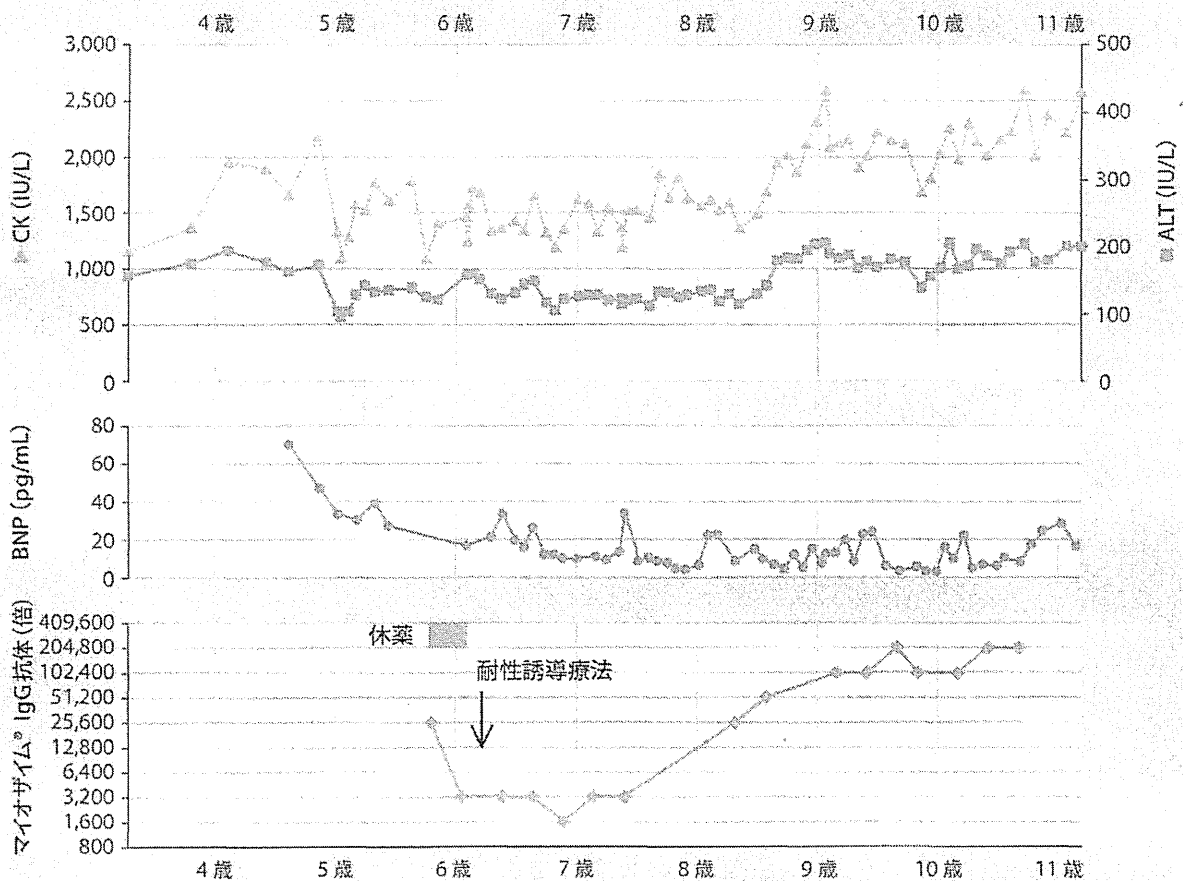
ALT, CK, BNP (brain natriuretic peptide), マイオザイム IgG 抗体価の推移を図4に示す。耐性誘導前後で明らかな変化は見られなかった。9歳前後からCK, ALTは上昇傾向となった。マイオザイム IgG 抗体価も同様の傾向があった。

考察

今回われわれは、小児型ポンペ病患者においてマイオザイムに対するアナフィラキシーを耐性誘導療法で克服した。耐性誘導療法前後で比

較すると、マイオザイムの再開後、易疲労感等の自覚症状が改善した。また、ALT, CK値には大きな変化は認められなかったものの、BNP値は低下傾向を示したことから、短期的にはマイオザイムの効果は維持されたと考えられる。長期的な経過としては、次第にマイオザイム投与による自覚症状の改善が乏しくなっていること、ALT, CK値の上昇を認めていることからマイオザイムの効果の減弱が考えられた。同時期にマイオザイム IgG 抗体価が上昇しており、マイオザイム IgG 抗体が効果減弱に関連している可能性が考えられた。

図4 各種検査値の推移



ALT, CKは耐性誘導前後では変化しなかった。8-9歳頃より上昇傾向を認めた。

BNP (brain natriuretic peptide) 値は耐性誘導前に比較し、耐性誘導後には低下した。その後も増悪は認めていない。マイオザイム IgG 抗体は3カ月の休薬中に低下し、耐性誘導前後では変化しなかった。その後、8-9歳ころより次第に上昇している

マイオザイムは糖蛋白製剤であるため高率にIgG, IgE抗体が産生され, アレルギー反応を惹起する。IgG抗体はほとんどの症例で産生され, 副作用発現および治療効果の減弱に関連しうる。IgE抗体は臨床試験において35例中3例で陽性であり, そのうち1例でアナフィラキシー反応が生じていた。臨床試験での副作用の発現率は61.5%とされており, 多くは投与中または投与後2時間以内に現れる infusion-associated reaction (IAR)であった。その内訳として, 発熱 25.6%, SpO₂低下 17.9%, 蕁麻疹 15.4%, 潮紅 12.8%, 発疹 12.8%, 咳嗽 12.8%, 多呼吸 12.8%である。アレルギー反応のリスク要因としては, 重症ポンペ病, 急性感染症, 喘鳴, IgG抗体価高値などが挙げられている(マイオザイム添付文書)。本症例は, もともとアレルギー素因を有し, 気管支喘息のコントロールも不良であった。酵素補充療法を行う場合には, 併存するアレルギー疾患に対して良好な管理を行うことの重要性が示唆された。

今回の耐性誘導療法は, 食物アレルギーに対する急速特異的経口耐性誘導法に準拠した¹⁾。これは, アレルギー症状が誘発される量の1/4~1/100の量から経口摂取を開始し, 原則として1日5回, 30分間隔で20-50%ずつ増量。その後は到達量を維持量とし, 最低週2回の摂取を継続するというものである。経口投与された食物に対する耐性誘導の機序としては, 抗原特異的なクローン細胞の除去や抑制性T細胞の関与などが考えられている。今回, 経静脈的に投与されたマイオザイムに対する耐性誘導が, 食物アレルギーに対する耐性誘導と同一の機序によるか否かは今後の検討課題である。2009年に成人例²⁾, 2011年に小児例³⁾のポンペ病において耐性誘導療法の成功例が報告されており, 本症例と同様, 非常に薄い濃度から徐々に濃度を濃くしていくという手法がとられている。また, いずれの症例も耐性誘導療法の開始当初にアレルギー反応を起こしており, エピネフリンが必要な症例も報告されている。耐性誘導療法を行

う際は, 家族への十分な説明, 同意と緊急処置を行うことのできる体制を十分に整えることが重要である。

以上, 耐性誘導療法によりマイオザイムに対するアナフィラキシーを克服した小児型ポンペ病の一例を報告した。蛋白製剤に対するアナフィラキシー反応は本剤以外のあらゆる製剤においても生じる可能性があり, 耐性誘導療法の果たす役割は小さくないと考えられる。

文献

- 1) Kurihara K: Immunotherapy for food allergy. *Allergol Int* 2010; 59: 9-14
- 2) Lipinski SE, Lipinski MJ, Burnette A, et al: Desensitization of an adult patient with Pompe disease and a history of anaphylaxis to alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2009; 98: 319-21
- 3) El-Gharbawy AH, Mackey J, DeArmev S, et al: An individually, modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidase alfa infusions. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 118-22

