

GH 分泌異常症（小児）に関する研究

研究分担者

神崎晋 鳥取大学医学部周産期・小児科学分野・教授

堀川玲子 国立成育医療センター 内分泌代謝科・医長

水野晴夫 国際医療福祉大学医学部小児科学 教授

研究要旨

成長ホルモン分泌不全性低身長症の現行の診療ガイドラインの問題点を明らかにし、改定案を作成した。さらに、成長ホルモン分泌不全症について小児期から成人期へのシームレスな診療を行うための移行・トランジションの手引き（案）を策定した。

A. 研究目的

成長ホルモン分泌不全性低身長症の現行の診療ガイドラインの問題点を明らかにし、改定案を作成する。

加えて、成長ホルモン分泌不全症について小児期から成人期へのシームレスな診療を行うための移行・トランジションの手引き（案）を策定する。

B. 研究方法

最新の文献や諸外国の診断基準を参考にして、現行の成長ホルモン分泌不全性低身長症の診療ガイドラインにおける問題点を明らかにし、これまでの当研究班における議論も踏まえて改定案を作成した。

また、成長ホルモン分泌不全症について、小児期から成人期への移行する際、移行期の特殊性と現行の保険診療を総合的に考え合わせ、移行・トランジションの手引き（案）を作成した。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし

C. 研究結果

主症候の成長障害の定義について、平成26年度版では、頭蓋内器質的疾患や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合には、成長速度低下が「2年以上にわたるか否かを問わず」と改訂されていたが、「判定基準」まで読み進めないとなどのような場合が2年未満でも主症候ありと判断してよいかわかりにくいとする議論があった。また、2年未満の場合、どの程度の観察期間が必要かを明確にするべきとの意見があった。このような議論を踏まえ、主症候の中に「頭蓋内器質性疾患や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合は、成長速度の観察期間は2年未満でもよい」とし、注として「6か月～1年間の成長速度が標準値の $-1.5SD$ 以下で経過していることを目安とする」ことを附記した。

また、小児期から成人期への移行については、一定期間投薬を中止して、IGF-1を参考にしながら、原因疾患も考え合わせて、成長ホルモン分泌刺激試験を行い再評価する必要があることを手引きに

記載した。

#### D. 考察

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断・治療の手引きについては、よりわかりやすい表現を使用して改訂案を策定した。診断基準として最も重きを置いている成長ホルモン分泌刺激試験の結果の解釈、判定基準などについては、今後も検討する余地があろう。移行期での再評価は、画一的な方法をとることが難しく、原因疾患の有無などを念頭においた対応が必要となろう。

#### E. 結論

成長ホルモン分泌不全性低身長症の現行の診療の手引きの問題点を明らかにし、改定案を作成した。さらに、成長ホルモン分泌不全症の小児期から成人期への移行・トランジションの手引き(案)を策定した。日本内分泌学会での承認が得られた後に、公表を行う。

#### F. 健康危険情報

略

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Biallelic mutations in LARS2 can cause Perrault syndrome type 2 with neurologic symptoms. Kosaki R, [Horikawa R](#), Fujii E, Kosaki K. Am J Med Genet A. 2018 Feb;176(2):404-408. doi: 10.1002/ajmg.a.38552. Epub 2017 Dec 3.

Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene. Ono H, Saitsu H, [Horikawa R](#), Nakashima S, Ohkubo

Y, Yanagi K, Nakabayashi K, Fukami M, Fujisawa Y, Ogata T. Sci Rep. 2018 Feb 2;8(1):2287. doi: 10.1038/s41598-018-20691-9

Mismatch between fetal sexing and birth phenotype: a case of complete androgen insensitivity syndrome. Yoshii K, Naiki Y, Terada Y, Fukami M, [Horikawa R](#). Endocr J. 2018 Feb 26;65(2):221-225. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0289. Epub 2017 Nov 9.

Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Casanueva FF, Chanson P, Clayton PE, Choong CS, Clemmons D, Dattani M, Frystyk J, Ho K, Hoffman AR, Horikawa R, Juul A, Kopchick JJ, Luo X, Neggers S, Netchine I, Olsson DS, Radovick S, Rosenfeld R, Ross RJ, Schilbach K, Solberg P, Strasburger C, Trainer P, Yuen KCJ, Wickstrom K, Jorgensen JOL, Growth Hormone Research Society. Endocr Connect. 2018 Mar;7(3):R126-R134. doi: 10.1530/EC-18-0047. Epub 2018 Feb 26.

Developmental outcomes of Japanese children born through Assisted Reproductive Technology (ART) in toddlerhood. Aoki S, Hashimoto K, Ogawa K, [Horikawa R](#), Sago H. J Obstet Gynaecol Res. 2018 May;44(5):929-935. doi: 10.1111/jog.13613. Epub 2018 Feb 27.

Maternal vegetable intake in early pregnancy and wheeze in offspring at the age of 2 years. Ogawa K, Morisaki N, Kobayashi M, Jwa SC, Tani

- Y, Sago H, Horikawa R, Fujiwara T. Eur J Clin Nutr. 2018 May;72(5):761-771. doi: 10.1038/s41430-018-0102-5. Epub 2018 Feb 12.
- Prevalence of diverse complications and its association with karyotypes in Japanese adult women with Turner syndrome—a questionnaire survey by the Foundation for Growth Science. Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S. Endocr J. 2018 May 28;65(5):509-519. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0401. Epub 2018 Mar 7.
- Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T, Nakamura Y, Fukumoto S, Fujiwara I, Hasegawa Y, Ihara K, Kitanaka S, Koyama S, Kusuda S, Mizuno H, Nagasaki K, Oba K, Sakamoto Y, Takubo N, Shimizu T, Tanahashi Y, Hasegawa K, Tsukahara H, Yorifuji T, Michigami T, Ozono K. Endocr J. 2018 Jun 27;65(6):593-599. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0008. Epub 2018 Mar 10.
- Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients. Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Takano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Kagami M. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Jun 1;103(6):2083-2088. doi: 10.1210/jc.2017-02780.
- Association between women's perceived ideal gestational weight gain during pregnancy and pregnancy outcomes. Ogawa K, Morisaki N, Sago H, Fujiwara T, Horikawa R. Sci Rep. 2018 Aug 1;8(1):11574. doi: 10.1038/s41598-018-29936-z.
- Serum 25-hydroxyvitamin D levels showed strong seasonality but lacked association with vitamin D intake in 3-year-old Japanese children. Ando E, Morisaki N, Asakura K, Sasaki S, Fujiwara T, Horikawa R. Br J Nutr. 2018 Nov;120(9):1034-1044. doi: 10.1017/S0007114518002258. Epub 2018 Aug 29.
- Investigation of maxillofacial morphology and oral characteristics with Turner syndrome and early mixed dentition. Ahiko N, Baba Y, Tsuji M, Horikawa R, Moriyama K. Congenit Anom (Kyoto). 2019 Jan;59(1):11-17. doi: 10.1111/cga.12284. Epub 2018 May 16.
- Reply to Shakira et al.: Validation of a food frequency questionnaire for Japanese pregnant women in mid to late pregnancy. Ogawa K, Morisaki N, Kobayashi M, Jwa SC, Tani Y, Sago H, Horikawa R, Fujiwara T. Eur J Clin Nutr. 2019 Jan;73(1):155-156. doi: 10.1038/s41430-018-0263-2. Epub 2018 Sep 25.
- Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation for Noncirrhotic Metabolic Liver Disease: Reigniting Interest in an Old but New Technique. Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Fukuda A. Liver Transpl. 2019

Jan;25(1):12-13. doi: 10.1002/lt.25388.

(Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty. Suzuki E, Shima H, Kagami M, Soneda S, Tanaka T, Yatsuga S, Nishioka J, Oto Y, Kamiya T, Naiki Y, Ogata T, Fujisawa Y, Nakamura A, Kawashima S, Morikawa S, Horikawa R, Sano S, Fukami M. Hum Genome Var. 2019 Jan 21;6:7. doi: 10.1038/s41439-019-0039-9. eCollection 2019.

Status and trends in the use of insulin analogs, insulin analogs, insulin delivery systems and their association with glycemic control: comparison of the two consecutive recent cohorts of Japanese children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Yamamoto Y, Kikuchi T, Urakami T, Goto M, Tsubouchi K, Sasaki G, Mizuno H, Abe Y, Kitsuda K, Amemiya S, Sugihara S. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019 Jan 28;32(1):1-9. doi: 10.1515/jpem-2018-0329

Growth impairment in individuals with citrin deficiency. Numakura C, Tamiya G, Ueki M, Okada T, Maisawa SI, Kojima-Ishii K, Murakami J, Horikawa R, Tokuhara D, Ito K, Adachi M, Abiko T, Mitsui T, Hayasaka K. J Inherit Metab Dis. J Inherit Metab Dis. 2019 May;42(3):501-508. doi: 10.1002/jimd.12051. Epub 2019 Feb 4.

水野晴夫. こんな時どうすれば!? 内分泌・脂質・尿酸コンサルタント. 成長期の低身長は病気ですか? 体質ですか? p94-99. 金芳堂. 2018. 鈴木

敦司編. 共著

水野晴夫. 【小児疾患の診断治療基準】 (第2章) 疾患 内分泌疾患 思春期遅発症・性腺機能低下症. 小児内科. 50:212-213, 2018

## 2. 学会発表

青山幸平, 田中達之, 鈴木敦詞, 水野晴夫. LHRH アナログ治療を施行した中枢性思春期早発症 69 例の臨床像の検討. 第91回日本内分泌学会学術集会. 2018年4月26日-28日, 宮崎

水野晴夫. 教育講演. 日常診療に隠れている骨系統疾患-その症状を見逃さないために. その症状に隠れた疾患、そして診断へ. 第121回日本小児科学会学術集会. 教育講演. 2018年4月20日-22日, 福岡

水野晴夫. GH 治療の対象となる病態と治療上の注意. 第23回小児内分泌専門セミナー. 2019年8月24-26日, 大阪

水野晴夫. 特別講演. 思春期発来異常と低身長診療の今後の展望. 第33回北陸小児内分泌研究会. 2019年2月16日, 金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当