

成長ホルモン治療領域についての検討

研究分担者:神崎 晋(鳥取大学医学部 周産期・小児医学教授)

研究要旨

平成 28 年度は、平成 16 年度から 25 年度までの小慢事業の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した。18 歳までの医療費無料化が GH 治療疾患の登録に及ぼす影響を、平成 19 年度半ばから無料化が開始された東京都を対象に検討した。

- 1 GH 分泌不全性低身長症(約 2000 例)、Turner 症候群(約 140 例)、Prader-Willi 症候群(約 60 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 GH 分泌不全性低身長症(平成 25 年度)とターナー症候群(平成 25 年度)の小児人口あたりの登録数には、明らかな地域差がみとめられる。
- 3 一部の地域で導入された 15 歳までの医療費無料化は、小児慢性特定疾患登録に影響を及ぼしていない。

平成 29 年度は、平成 16 年度から 26 年度までの小慢事業の登録データを用いて、GH 治療を受けている疾患について、各都道府県間における登録頻度の差、成長ホルモン分泌不全(GHD)性低身長症の重症度の頻度を検討し、わが国の GH 治療の現状を明らかにした。

- 1 GHD 性低身長症(約 1400 例)、ターナー症候群(約 130 例)、Prader-Willi 症候群(約 50 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 都道府県によって、GHD 性低身長症あるいはターナー症候群の、小児人口に対する新規登録数には大きな開きがある。
- 3 GHD 性低身長症の重症度は重症が 23%、中等症 72%、軽症が 3%程度をしめる。
- 4 血中 IGF-1 値は、GH 治療開始基準の [IGF-1 (ナトメジン C) 値が 200ng/mL 未満 (5 歳未満の場合は 150ng/mL 未満)] であった。また、重症では中等症に比較してやや低い傾向があるが重複が多い。

研究協力者:

宮原 直樹(鳥取大学エコチル調査鳥取ユニット
センター 助教)

A. 研究目的

<平成 28 年>

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。一方、以前より小児人口あたりの GH 治療対象者数が、都道府県によって異なることが指摘されており、各都道府県においてその登録内容が均一でない可能性も否定できない。

また、平成 20 年度から一部の自治体において医療費無料化が 18 歳まで延長された。18 歳までの医療費が無料化されることに伴い、本事業への患者登録が減少することが危惧される。

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。

<平成 29 年>

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、現在は小児慢性疾患として登録・医療費助成・研究が行われている。

以前より小児人口あたりの成長ホルモン(GH)治療対象者数が、都道府県によって異なることが指摘されており、各都道府県においてその登録内容が均一でない可能性も否定できない。

また、成長ホルモン分泌不全(GHD)性低身長症は GH 分泌刺激試験の結果により、軽症、中等症、重症に分類される。しかし、小慢事業に登録されている患児の重症度の頻度は明らかでない。

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。

B. 研究方法

<平成 28 年>

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。

各分担研究者に配布された小児慢性特定疾患登録票に記載されたデータを用いた。今回は登録患者数の年次的な変動の検討を目的としたため、平成 16 年度から 25 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。

15 歳以下の人口あたりの GH 分泌不全性低身長およびターナー症候群の新規登録は、総務省から発表された 25 年 10 月 1 日時点の都道府県別子供の数に対する GH 分泌不全性低身長およびターナー症候群の都道府県別新規登録数(平成 25 年度)との比で検討した。

医療費の無料化が小慢事業への登録に与える影響については全国に先駆けて平成 20 年度から 15 歳までの医療費を無料化した東京都を対象に検討した。

<平成 29 年>

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、GHD 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。

各分担研究者に配布された小児慢性特定疾患登録票に記載されたデータを用いた。今回は登録患者数の年次的な変動の検討を目的としたため、平成 16 年度から 26 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。

15 歳以下の人口あたりの GHD 性不全性低身

長およびターナー症候群の新規登録は、総務省から発表された25年10月1日時点の都道府県別子供の数に対するGH分泌不全性低身長症およびターナー症候群の都道府県別新規登録数(平成25年度)との比で検討した。

GHD性低身長症の重症度分類は厚生労働省間脳下垂体研究班平成24年度報告書によった。すなわち:

重症 GHD 性低身長症

2種以上の分泌刺激試験におけるGH頂値がすべて3 ng/ml以下(GHRP-2負荷試験では10 ng/ml以下)のもの。

中等症 GHD 性低身長症

「重症 GHD 性低身長症」を除く GHD 性低身長症のうち、全ての GH 頂値が 6 ng/ml 以下(GHRP-2負荷試験では16 ng/ml以下)のもの。

軽症 GHD 性低身長症

GHD性低身長症のうち、「重症 GHD 性低身長症」と「中等症 GHD 性低身長症」を除いたもの。

GHD性低身長症の重症度分類と治療開始時の血中IGF-I値の関連を比較した。

(倫理面の配慮)

本研究で用いた小児慢性特定疾患治療研究事業における医療意見書登録データは、申請時に研究への利用について患児保護者より同意を得た上で、更に個人情報情報を削除し匿名化してデータベース化されている。したがって、匿名化された事業データの集計・解析に基づく理論的研究であり、被験者保護ならびに個人情報保護等に関する特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。

小児慢性特定疾患登録データを用いた検討については、国立成育医療研究センター倫理審査委員会による倫理審査(受付番号:1637)にて承認済である。

C. 研究結果

<平成28年>

1. 小慢事業に登録されたGH治療患者

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16年から17年までは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年以降は、1703名から2169名程度で推移しており、法制化前の平成16,17年度との間に変動は認められなかった(図H28-1)。

15歳以下の人口(10,000人)あたりのGH分泌不全性低身長症新規登録数は、平成25年度は平均1.27名であった。しかし、県別でみると0.39人から3.52と登録数に大きな差が見られた(図H28-2)。

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、小慢事業が法制化された平成18年前後で差はなく、105名から154名の間で変動していた(図H28-1)。15歳以下の人口(100,000人)あたりのGH治療を行ったターナー症候群新規登録数は、平成25年度で平均0.87名であった。しかし、県別でみると全く申請のない県から4.02人と登録数に大きな差が見られた(図H28-3)。

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年から登録が始まったが、平成17年以降は年間42~63名程度の登録数となっている。(図H28-1)。

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、平成21年が46名と少ない登録数であったが、それ以外は60名から81名である(図H28-1)。

2. 医療費の無料化が小慢事業への登録に与える影響

全国に先駆けて平成20年度から15歳までの医療費を無料化した東京都を対象に検討した。平成20年度は年度初めから無料化が実施されている。図4に示すように平成10~19年に比較すると、GH分泌不全性低身長症とターナー症候群の新規登

録数は平成 20 年以降、22 年度を除き、減少していない。

<平成 29 年>

1. 小慢事業に登録された GH 治療患者数(図 H29-1, H29-2)

毎年, GH 分泌不全性低身長症(約 1400 例)、ターナー症候群(約 130 例)、Prader-Willi 症候群(約 50 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. 15歳以下の人口あたりの GHD 性低身長症とターナー症候群(図 H29-3, H29-4)

平成 24 年度から 26 年度に登録された GHD 性低身長症は 15 歳以下の人口(10,000 人)は平均 1.15 名であった。しかし、県別で見ると 0.19 名から 2.81 名と登録数に大きな差が見られた(図 H29-3)。15 歳以下の人口(100,000 人)あたりの GH 治療を行ったターナー症候群新規登録数は、平成 24 年度から 26 年度の平均で 0.84 名であった。しかし、県別で見ると 0.26 名から 2.48 名と GHD 性低身長症と同様に登録数に大きな差が見られた(図 H29-4)。

3. GHD 性低身長症の重症度

平成 26 年度に登録された GHD 性低身長症を重症度に応じて分類すると、重症が 23%、中等症 72%、軽症 2.6%、GHD ではない症例が 0.1%(2 例)であった。(図 H29-5)

GH 分泌能を反映すると考えられている血中 IGF-I 値は、中等症 GHD 性低身長症に比較して重症でやや低い傾向があるが、重なりが大きい。また症例が少ないためか、軽症 GHD 性低身長症の IGF-I 値は重症あるいは中等症と有意な差はみとめられなかった。(図 H29-6, H29-7)

D. 考察

<平成 28 年>

小慢事業法制化の GH 治療患者登録数への影響を検討した。今回の検討では、平成 18 年度以降、どの GH 治療該当疾患においても 1 年間の新

規登録数は多少の年度毎の変動は見られるものの、年度毎の差はそれほど大きいものではなかった。

一方、GH 分泌不全性低身長症およびターナー症候群の各県別新規登録率(15 歳以下の人口に対する登録数)は、都道府県の間で大きな差が認められる。特に GH 分泌不全性低身長症は、平均 1 万人あたり 1.27 人であるが、多い県と少ない県では約 9 倍の差がある。GH 分泌不全性低身長症は、統一した GH 分泌刺激試験の基準が用いられており、診断の誤りは少ないものと思われるが、現実には都道府県の間で極めて大きな差が見られる。新規登録率の低い自治体では、未治療の患者が多く存在する可能性があり、一方多い県では over diagnosis になっているのではないかと憂慮される。ターナー症候群は、平均は 10 万人に 0.9 名程度であるが、多い県では 4.02 人となっている。ターナー症候群は染色体検査で診断されるため、診断の誤りは少ない。年間発症率が少ないためにこのような各県間の差が出たものと思われる。3 年程度平均して検討したい。

近年、いくつかの自治体で 18 歳までの医療費が無料化されるようになっており、全国の自治体に広がっていく傾向がある。18 歳までの医療費が無料化されると、小慢事業への登録無しでも、医療費の負担がないため、小慢事業への登録が低下する可能性が危惧される。今回、18 歳までの医療費が無料化された東京都を対象に、GH 分泌不全性低身長症とターナー症候群の新規登録数を検討した。無料化前後で明らかな登録数の変化は無く、現在のところ医療費の無料化が登録を妨げている証拠はない。

<平成 29 年>

今回の検討では、平成 16 年度以降、どの GH 治療該当疾患においても 1 年間の新規登録数は多少の年度毎の変動は見られるものの、年度毎の差はそれほど大きいものではなかった。

一方、GH 分泌不全性低身長症およびターナー症候群の平成 24 年度から 26 年度までを平均した

各県別新規登録率(15歳以下の人口に対する登録数)は、都道府県の間で大きな差が認められる。特にGHD性低身長症は、平均1万人あたり1.15人であるが、多い県と少ない県では約15倍の差がある。GHD性低身長症は、統一したGH分泌刺激試験の基準が用いられており、診断の誤りは少ないものと思われるが、現実には都道府県の間で極めて大きな差が見られる。新規登録率の低い自治体では、未治療の患者が多く存在する可能性があり、一方多い県ではover diagnosisになっているのではないかと憂慮される。

ターナー症候群は、3年間を平均検討したが、10万人に0.84名程度の登録である。しかし多い県では2.48人となっている。ターナー症候群は染色体検査で診断されるため、診断の誤りは少ない。年間発症率が少ないために3年間を平均してもこのような各県間の差が出たものと思われる。

登録されたGHD性低身長症患者について、GH分泌刺激試験の結果から重症度分類を行った。その結果、重症が全体の約4分の1を占め、中等症がおよそ4分の3を占めた。一方、28名で新規登録1433名の2.6%を占めた。現在の小児慢性特定疾病の基準では、すべての2種類以上のGH分泌刺激試験ですべてのGH測定値が低値を示すことと規定されている。従って、軽症GHD性低身長症は小慢の対象とならないことに注意すべきである。

現在、小慢のGHD性低身長症(脳の器質的原因によるものを除く。)のGH治療開始基準では、IGF-1(ソマトメジンC)値が200ng/mL未満(5歳未満の場合は150ng/mL未満)であることと規定されている。図6,7に示したように、平成26年度GHD性低身長症新規登録では、その基準に沿った症例が登録されている。重症GHDは中等症に比較してややIGF-1値が低い傾向があるが、重複が多く、IGF-1値で重症と中等症を区別するのは困難な印象を受けた。また軽症GHDのIGF-1値も重症や中等症と重なっていた。

E. 結論

<平成28年>

1. GH分泌不全性低身長症(約2000例)、Turner症候群(約140例)、Prader-Willi症候群(約60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. GH分泌不全性低身長症(平成25年度)とターナー症候群(平成25年度)の小児人口あたりの登録数には、明らかな地域差がみとめられる。
3. 一部の地域で導入された15歳までの医療費無料化は、小児慢性特定疾患登録に影響を及ぼしていない。

<平成29年>

1. GH分泌不全性低身長症(約1400例)、Turner症候群(約130例)、Prader-Willi症候群(約50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. 都道府県によって、GH分泌不全性低身長症あるいはターナー症候群の、小児人口に対する新規登録数には大きな開きがある。
3. GH分泌不全性低身長症の重症度は重症が23%、中等症72%、軽症が3%程度をしめる。
4. 血中IGF-1値は、GH治療開始基準の[IGF-1(ソマトメジンC)値が200ng/mL未満(5歳未満の場合は150ng/mL未満)]であった。しかし、血中IGF-1値は、重症では中等症に比較してやや低い傾向があるが重複が多い。

F. 引用文献・出典

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mitochondrial respiratory chain complex I deficiency causes intractable

- gastrointestinal symptoms. Kuranobu H, Murakami J, Kuranobu N, Okamoto K, Murayama K, Kanzaki S. *Pediatr Int.* 58(12):1337-1340, 2016.
- 2) A novel frameshift mutation in NR3C2 leads to decreased expression of mineralocorticoid receptor: a family with renal pseudohypoaldosteronism type 1. Kawashima Sonoyama Y, Tajima T, Fujimoto M, Hasegawa A, Miyahara N, Nishimura R, Hashida Y, Hayashi A, Hanaki K, Kanzaki S. *Endocr J.* 30;64(1):83-90,2017
 - 3) Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. Isojima T, Kato N, Ito Y, Kanzaki S, Murata M. *Clin Pediatr Endocrinol.* 25(2):71-6,2016
 - 4) Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, Kanno J, Adachi M, Naiki Y, Tanaka H, Mabe H, Yagasaki H, Kure S, Matsubara Y, Tajima T, Kashimada K, Ishii T, Asakura Y, Fujiwara I, Soneda S, Nagasaki K, Hamajima T, Kanzaki S, Jinno T, Ogata T, Fukami M; Japanese SHOX study group. *J Hum Genet.* 61(7):585-91,2016.
 - 5) Effects of financial support on treatment of adolescents with growth hormone deficiency: a retrospective study in Japan. Maeda E, Higashi T, Hasegawa T, Yokoya S, Mochizuki T, Ishii T, Ito J, Kanzaki S, Shimatsu A, Takano K, Tajima T, Tanaka H, Tanahashi Y, Teramoto A, Nagai T, Hanew K, Horikawa R, Yorifuji T, Wada N, Tanaka T. *BMC Health Serv Res.* 16(1):6027, 2016.
 - 6) Increased IRS2 mRNA Expression in SGA Neonates: PCR Analysis of Insulin/IGF Signaling in Cord Blood. Fujimoto M, Sonoyama YK, Fukushima K, Imamoto A, Miyahara F, Miyahara N, Nishimura R, Yamada Y, Miura M, Adachi K, Nanba E, Hanaki K, Kanzaki S. *J Endocr Soc.* 1(12):1408-1416, 2017.
 - 7) Incidence of diabetes mellitus and neoplasia in Japanese short-statured children treated with growth hormone in the Genetics and Neuro-endocrinology of Short Stature International Study (GeNeSIS). Yokoya S, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Tanaka T, Chihara K, Jia N, Child CJ, Ihara K, Funai J, Iwamoto N, Seino Y. *Clin Pediatr Endocrinol.* 26(4):229-241, 2017.
 - 8) A novel frameshift mutation in NR3C2 leads to decreased expression of mineralocorticoid receptor: a family with renal pseudohypo-aldosteronism type 1. Kawashima Sonoyama Y, Tajima T, Fujimoto M, Hasegawa A, Miyahara N, Nishimura R, Hashida Y, Hayashi A, Hanaki K, Kanzaki S. *Endocr J.* 64(1):83-90, 2017.
- ## 2. 学会発表
- 1) 鞆嶋有紀、長谷川亜紀子、藤本正伸、宮原直樹、西村玲、花木啓一、神崎晋 IGFALS 遺伝子及び IRS1 遺伝子異常が同定された SGA 性低身長の一家庭系;新たな成長障害の解明 第 50 回小児内分泌学会学術集会 . 2016 年 11 月 16-17 日、東京
 - 2) Insulin and IGF1 receptor signaling.

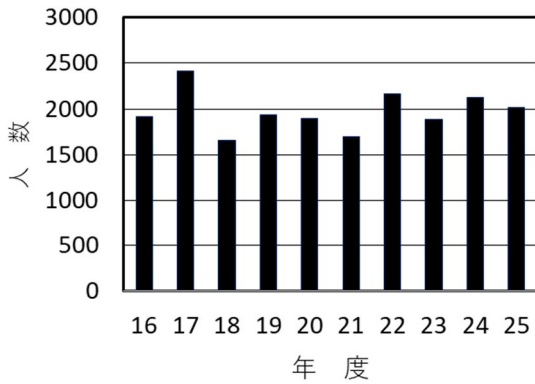
Susumu Kanzaki 10th International
Meeting of Pediatric Endo- crinology. 14-
17, Sept 2017, Washington DC, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

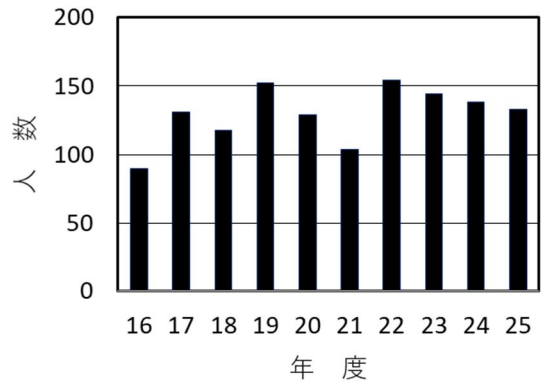
1. 特許取得/実用新案登録/その他

なし/なし/なし

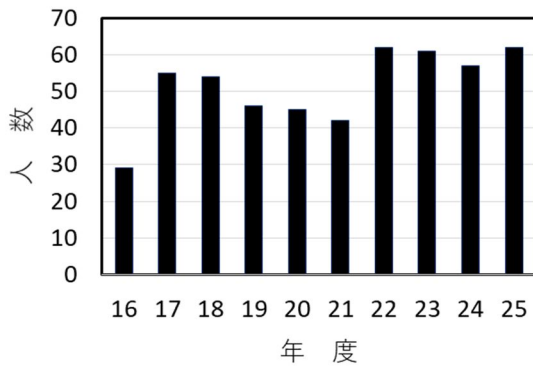
G H分泌不全性低身長症新規登録数



ターナー症候群新規登録数



Prader Willi症候群新規登録数



軟骨無形成症新規登録数

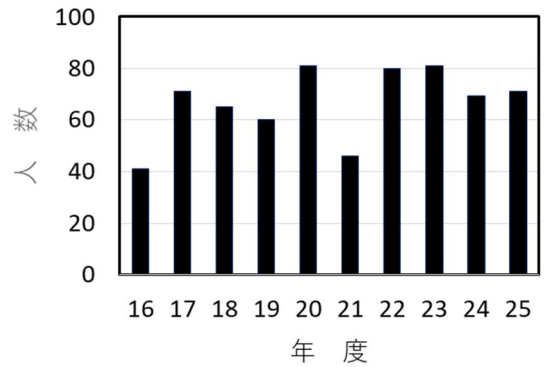


図 H28-1 GH 治療疾患の新規登録数

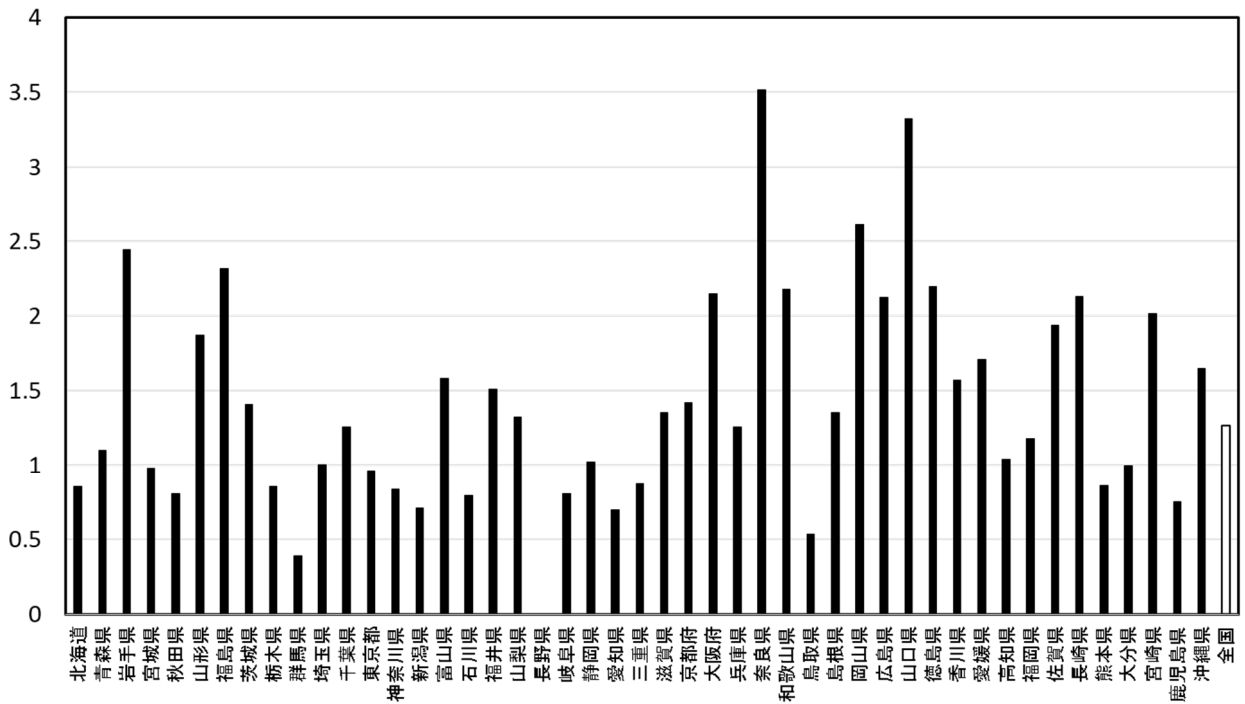


図 H28-2 GH 分泌不全性低身長症の都道府県別新規登録数 (15歳以下人口10,000人あたり)

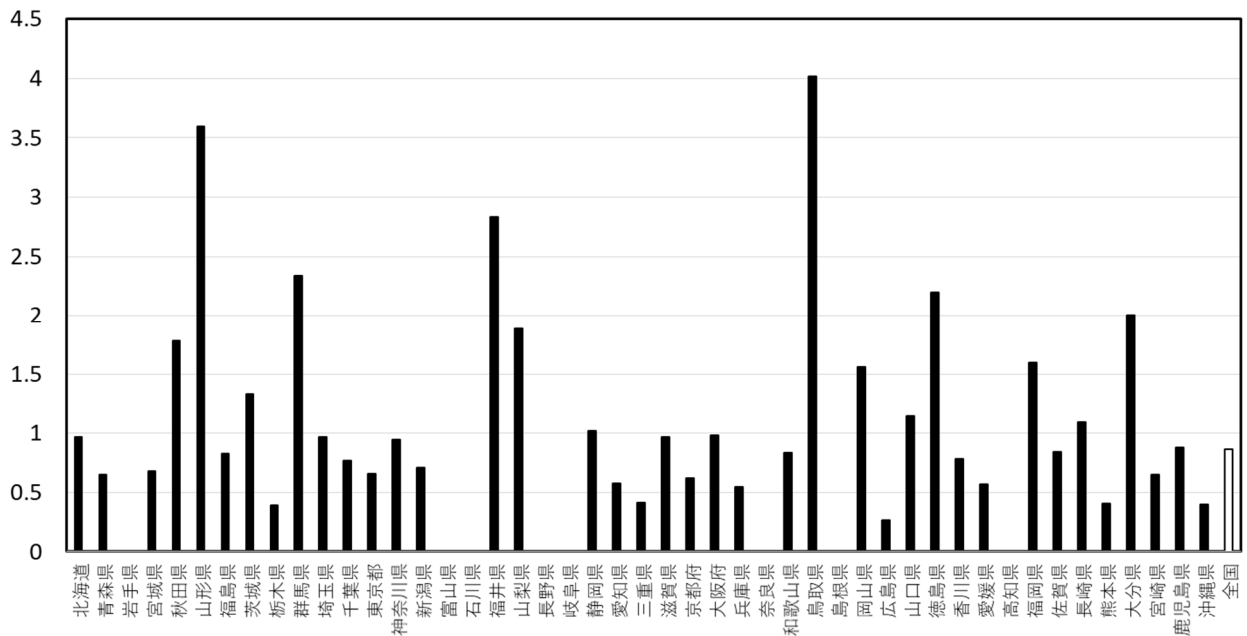


図 H28-3 GH 治療を行ったターナー症候群の都道府県別新規登録数
(15歳以下人口100,000人あたり)

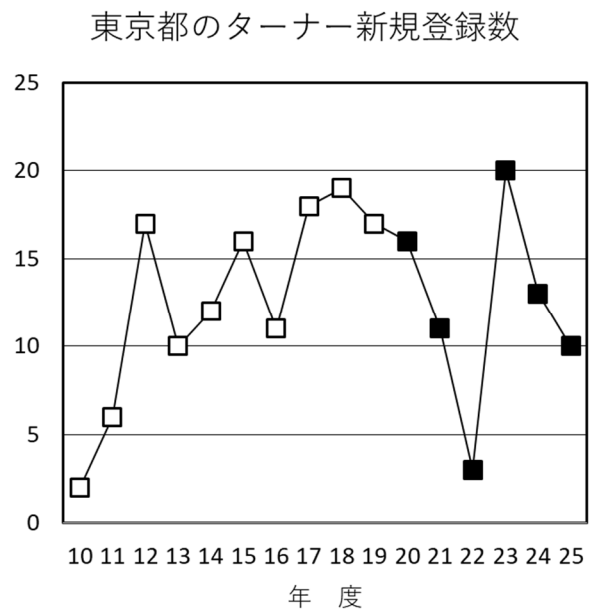
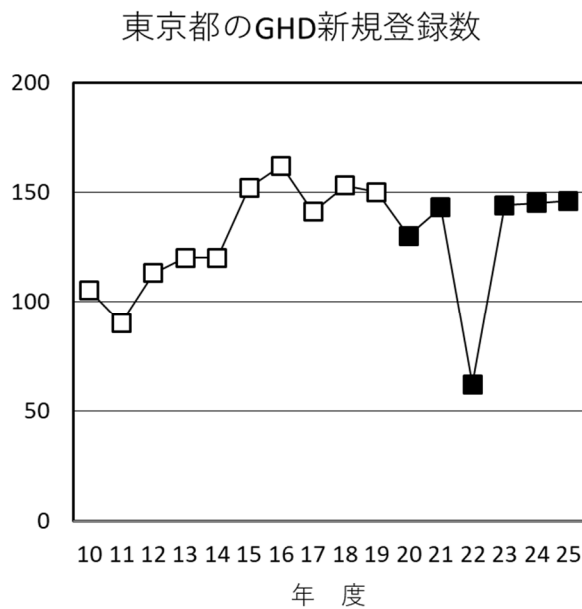


図 H28-4 小児医療費無料化が小児慢性特定疾病登録へ
およぼす影響(成長ホルモン治療)

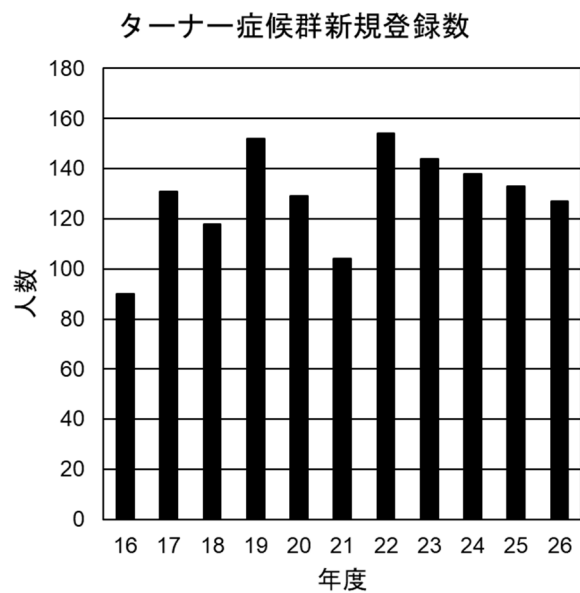
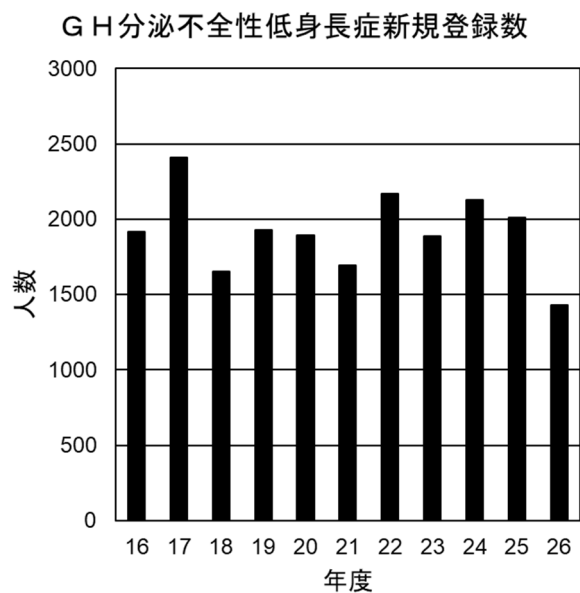


図 H29-1 . 成長ホルモン治療対象疾患の小児慢性特定疾病登録(GHD およびターナー症候群)

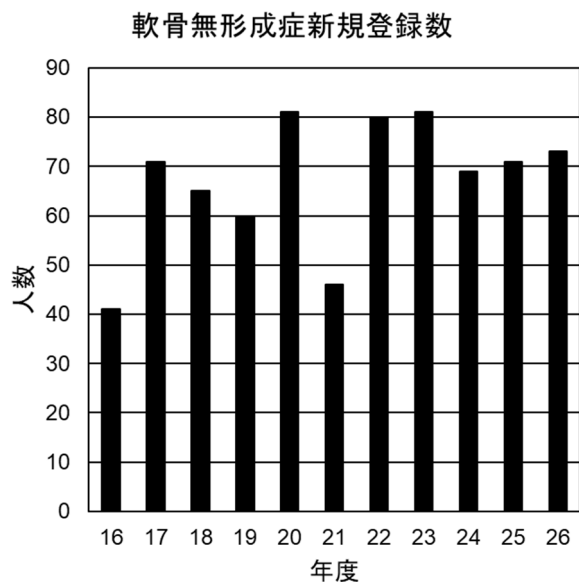
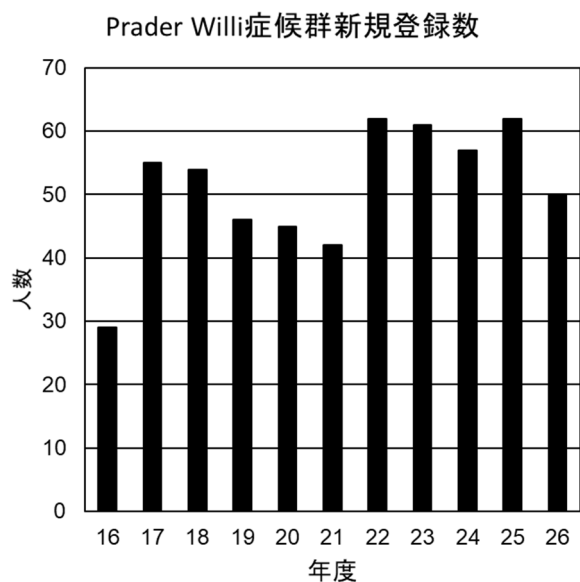


図 H29-2 . 成長ホルモン治療対象疾患の小児慢性特定疾病登録(Prader Willi 症候群および軟骨無形成症)

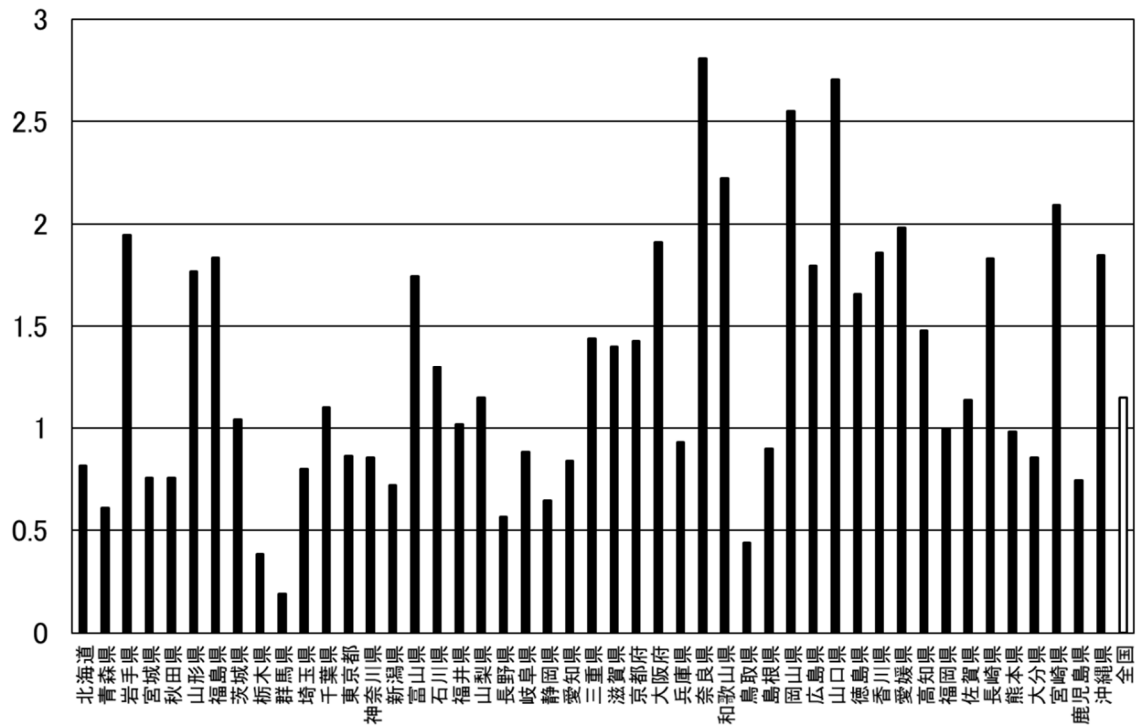


図 H29-3. 平成 24～26 年度 GHD 新規登録数(平成 25 年度 15 歳以下の人口 10,000 人あたり)

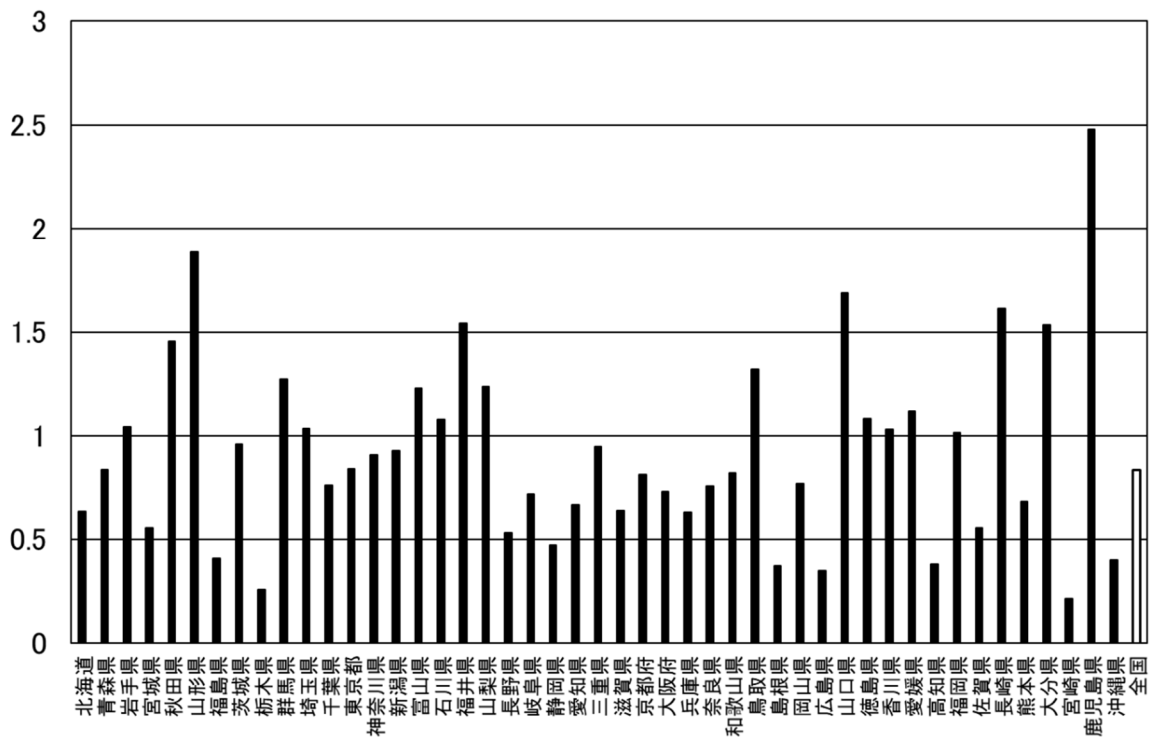


図 H29-4. 平成 24～26 年度ターナー症候群新規登録数(平成 25 年度 15 歳以下の人口 100,000 人あたり)

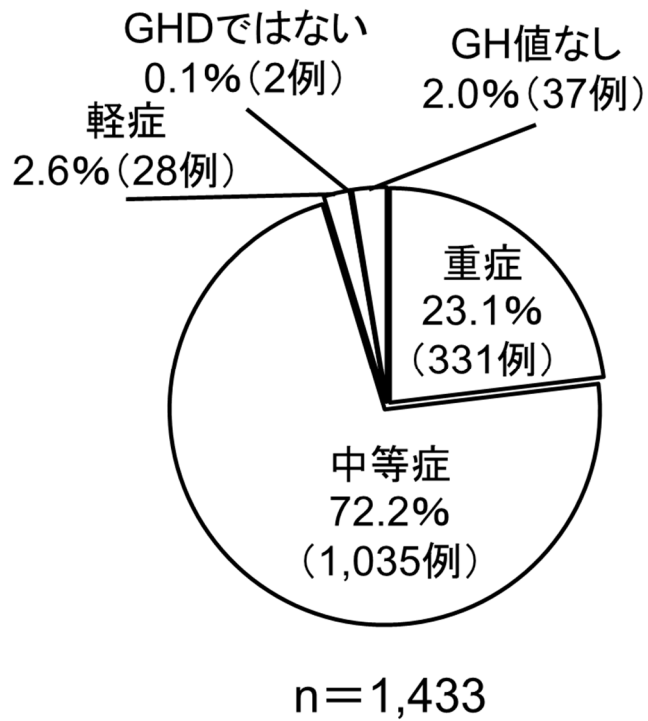


図 H29-5. 平成 26 年度 新規登録 GHD の重症度

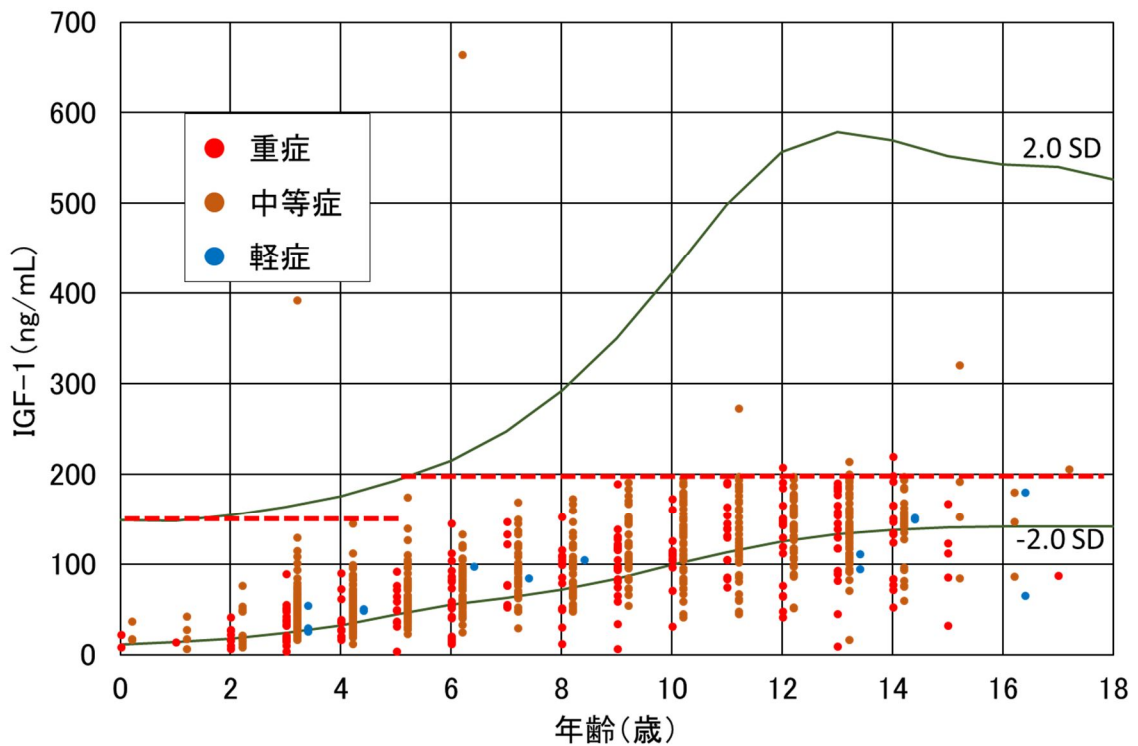


図 H29-6. 平成 26 年度 新規登録 GHD 重症度と IGF-1(男児)

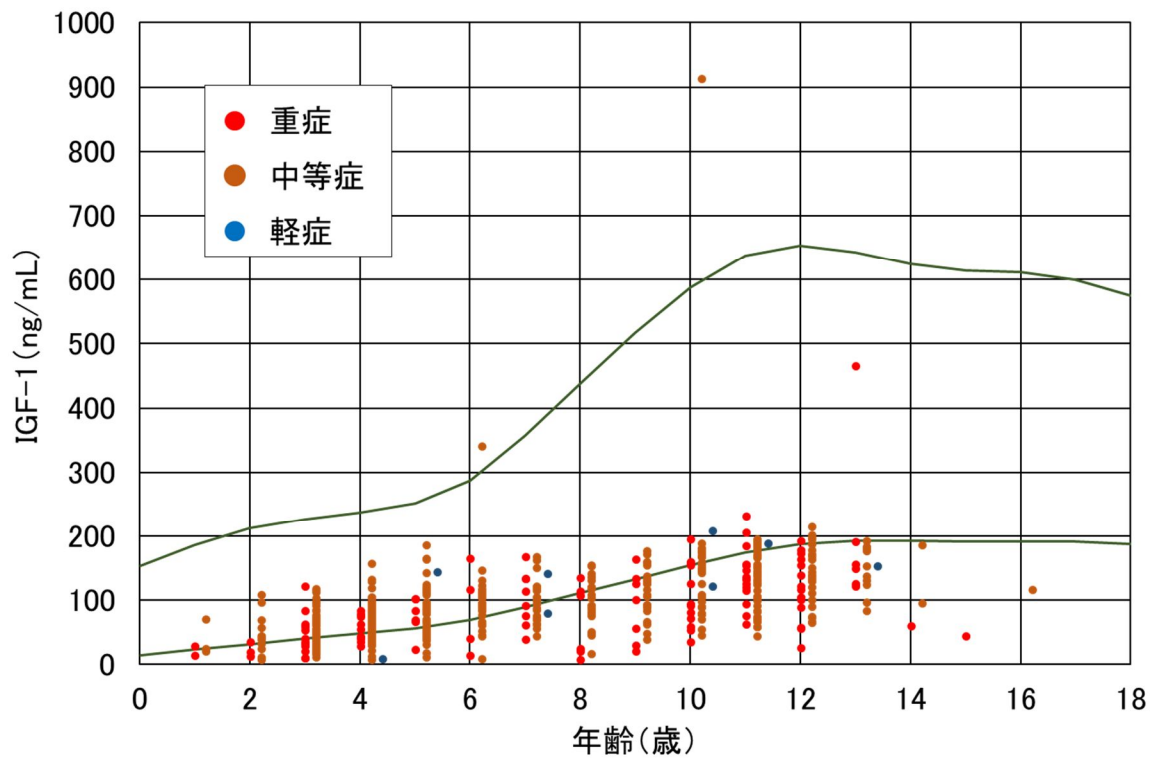


図 H29-7. 平成 26 年度 新規登録 GHD 重症度と IGF-1(女児)

