

日本小児内分泌学会報告

成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から
成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン

日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会

横谷 進 依藤 亨 田中 敏章
西 美和 長谷川行洋 藤枝 憲二

日本小児内分泌学会報告

成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から 成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン

日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会

横谷 進 依藤 亨 田中 敏章
西 美和 長谷川行洋 藤枝 憲二キーワード：成長ホルモン分泌不全性低身長症，成人成長ホルモン分泌不全，成長ホルモン治療，
トランジション

1. はじめに

成長ホルモン (GH) は，成長促進作用を必要としない成人期においても比較的少量の分泌が継続しており，その代謝作用は重要である。成人の成長ホルモン分泌不全症 (GHD) は，いわゆるメタボリックシンドロームの危険因子となりうるが，それに対する GH 治療は，合併症の発症を予防するために有効であることが国際的にもコンセンサスになっている¹⁾²⁾。小児期に重症 GH 分泌不全性低身長症であった患者では成人として必要な量の GH を分泌できないことが多く，そうした患者では小児期の治療から成人期の治療への円滑な移行が望ましい。しかしながら，小児期 GH 分泌不全性低身長症患者のすべてが成人期にも GH 治療を必要とするわけではない。対象となる患者を適切に選択し，成人 GHD の治療に円滑に移行するために，ガイドラインの制定が望まれる。以下のガイドラインはすでに海外で提案されている移行ガイドライン²⁾³⁾を参考にしつつ，本邦の現状に合うよう策定したものである。

2. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン (別掲)

3. 考 察

本ガイドラインの策定にあたっては，成人 GHD の診断に関する国際的および国内のコンセンサス¹⁾⁴⁾との整合性に配慮した。しかし，20 歳前後の年齢的特性，および，小児期に発症して GH 分泌不全性低身長症の診断がされており多くは小児期に GH 治療を受けているという集団の特性により，診断の手順はそれらのコンセンサスとは異なったものとなっている。逆に言えば，移行ガイドラインが必要になった理由も，そこにある。本ガイドラインに先だてて，同様の主旨による移行ガイドラインが European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) から公表された²⁾。そのガイド

ラインを主に参考にしたが，とくに以下の点については検討が必要であると考え，修正を加えてガイドラインを作成した。

(1) 成人 GHD の診断における血中 IGF-I の位置づけ
成人 GHD の診断には，1 種または 2 種の GH 分泌刺激試験が要求されている¹⁾⁴⁾。後述のように，血中 IGF-I は診断上有用であるが，本邦における薬事法上の「効能・効果」の記載との整合性を図る必要から，本ガイドラインにおいては，すべての症例で再度 GH 分泌刺激試験が行われるべきこととした。

ESPE および Endocrine Society のガイドライン²⁾³⁾では，高リスク群においては IGF-I 低値のみで成人 GHD と診断できることになっている。高リスク群は，小児期にすでに重症 GHD と診断されており，さらに，原因疾患の性質上，GH 分泌の回復が期待できないグループであることから，実際は IGF-I 低値だけでも十分であるように推測される。ただし，ESPE ではそのための IGF-I のカットオフ値を「年齢相当の平均 -2SD」としているが，その証拠は示されていない²⁾。

本邦で最初に行われた成人 GHD の臨床試験⁵⁾では，そのオリジナルデータの解析によると小児期発症の重症成人 GHD 38 例のうち 13 例が 25 歳未満 (18~24 歳) で，これらの症例の血中 IGF-I の分布は $64 \pm 38 \text{ ng/ml}$ ，年齢相当 SD スコアでは -3.8 ± 2.0 であり， 100 ng/ml を超えたのは 1 例 (8%) であった。また，これら 13 例は，1 例を除いて器質的疾患による多発下垂体ホルモン分泌不全を呈していた。こうしたことから，小児期発症の典型的な重症 GHD では，移行期年齢において重症成人 GHD と診断される症例の大部分で血中 IGF-I が 100 ng/ml 以下であると推測される。すなわち，本ガイドラインでは参考所見として示したが (注 3)，血中 IGF-I 低値は重症成人 GHD を強く示唆すると考えられる。なお，この 100 ng/ml は，年齢相当の -1.9 SD に相当しており (文献⁶⁾のオリジナルデータの解析による)，ESPE のガイドライン²⁾のおよそ妥当性を示唆している。

一方、低リスク群においても、ESPEのガイドライン²⁾ではIGF-IをGH分泌刺激試験と同等に扱い、その低値とGH頂値低値の組み合わせで成人GHDと診断している。しかし、中等症GH分泌不全性低身長症⁷⁾も低リスク群に含まれていること、および、中等症GH分泌不全性低身長症の血中IGF-Iが広い分布を示すこと⁸⁾、を考え合わせると、IGF-I低値をもってGH分泌刺激試験の1つを肩代わりさせることには疑問が残る。したがって、低リスク群においては成人GHDの診断は「診断の手引き」¹⁾に従って2種のGH分泌刺激でGH低反応を確実に証明する必要があると考えられる。そのため、本ガイドラインでは、2種の分泌刺激試験でのGH頂値低値を要求することにした。ただし、血中IGF-Iが高い(たとえば200ng/mlを超える)場合では、重症成人GHDの可能性は低いので⁶⁾、GH分泌刺激試験(retest)は一般には必要性に乏しいと考えられる。

以上をまとめると、血中IGF-Iは、(重症)成人GHDの可能性を推測し、また、GH分泌刺激試験の必要性を判断するために、本ガイドラインでは有力な指標として位置づけられる。

(2) 成人GHDの診断におけるGH頂値のカットオフ
 インスリン負荷試験などのGH分泌刺激試験におけるGH頂値について、「診断の手引き」¹⁾によると、成人GHDでは3ng/ml、重症成人GHDでは1.8ng/ml(GHPR-2負荷試験では9ng/ml)がカットオフ値とされており、これら2つのカットオフ値はGrowth Hormone Research Society (GRS)でも採用されている¹⁾。一方、成人GHDへのGH治療の有効性・必要性は、主に重症成人GHDを対象とした研究で確立されてきた。しかし、GH治療の対象が重症成人GHDから成人GHD全体(あるいはその一部)に広がる可能性も残されている。本ガイドラインでは、「効能・効果」の記載に従って重症成人GHDをGH治療の対象としたが、それ以外の成人GHDについても、可能性として治療の対象から排除するものではない。実際にESPEのコンセンサス²⁾においては、3ng/mlが診断と治療の共通のカットオフ値として提唱されており、理由として、「移行期」の年齢を考慮すると1.8ng/mlというカットオフ値では厳しすぎるかもしれない点が挙げられている。GH頂値からは重症に分類されないGHD症例においてGH治療が適切であるかは、移行期年齢における診断に焦点をあてた研究に基づいて、あらためて判断されるべきである。

(3) GH治療再開の具体的な方法

成長促進のためのGH治療を終了すると、個人差はあるが治療の中断期間のうちにGHDとしての体組成の変化などが進行すると報告されており、一般には中

断期間は短い方が望ましい。本ガイドラインに示したように、1カ月以上の中断を経てGH分泌能を再検討することは必要であるが、適応となる症例では、たとえば、成長率 $\leq 1\text{cm}/\text{年}$ 、ないし、骨端線閉鎖を認めた時点で、なるべく早期にGH治療を再開することが望まれる。GH治療を再開する時には、浮腫等の有害事象に注意しながら少量(3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)から開始し、主にIGF-Iと臨床症状の改善を指標に適切な用量を決定すべきである⁴⁾。

成人GHDに対するGH治療では、小児期に比べると少ない用量が用いられるが、それでも医療費は高額になる。小児期発症の成人GHDでは、他の下垂体ホルモン分泌不全の合併や腫瘍等の原疾患のためにさらに医療費が増加しやすい。大きな経済的負担のために治療が受けられない場合も少なくないと考えられることから、経済面での配慮も重要である。こうした状況に対して何らかの医療費助成制度が望まれる。

文 献

- 1) Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. Consensus guidelines for the diagnosis, treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement for the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 93: 379—381.
- 2) Clayton PE, et al. Consensus statement of the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 165—170.
- 3) Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1621—1634.
- 4) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」. 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き(平成17年度改訂).
- 5) Chihara K, et al. Adult GH deficiency in Japanese patients: effect of GH treatment in a randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 343—350.
- 6) 島津 章, 他. IRMA キットを用いたIGF-I, IGF-II, IGFBP-3測定の臨床的検討. 第1報 成人期における検討. *ホルモンと臨床* 1996; 44: 1129—1138.
- 7) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き(平成17年度改訂).
- 8) 藤枝憲二, 他. IRMA キットを用いたIGF-I, IGF-II, IGFBP-3測定の臨床的検討. 第2報 小児期における検討. *ホルモンと臨床* 1996; 44: 1229—1239.

(別掲)

成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン

(1) 「移行」の定義

成長促進を目的とする小児期の成長ホルモン (GH) 治療の終了から成人期の GH 治療の開始までに起こる、身体的・心理社会的変化を指して「移行(トランジション)」と呼ぶ。具体的には、10歳代後半から20歳代前半の数年間を主な対象とする。「移行ガイドライン」は、この期間に行われるべき医学的対応について扱う。20歳代後半以降に GH 治療を開始する場合には、本ガイドラインは使用しない。

(2) 本ガイドラインの基本構造

小児期から成人期への移行に当たって、治療を必要とする成人 GH 分泌不全症 (GHD) 患者を適切に選定するため、候補患者(「診断の手引き」¹⁾に基づいて小児期に GH 分泌不全性低身長症と診断された患者)をあらかじめ2群に分別する。すなわち、成人 GHD に該当する可能性がきわめて高いグループ(高リスク群)と、その可能性がそれほど高くないグループ(低リスク群)である。高リスク群は、重症 GH 分泌不全性低身長症¹⁾(すなわち、GHRH 負荷試験と GHRP-2 負荷試験とを除く原則として2種以上のすべての GH 分泌刺激試験で GH 頂値が 3ng/ml 以下、注1)がすでに小児期に証明されており、既知の原疾患から推定して成人期に至っても高度の GH 分泌不全が持続すると考えられるグループである。高リスク群の原疾患は、GH1 遺伝子欠損症などの遺伝子異常による GH 分泌不全症や、先天的原因(中枢神経奇形や invisible stalk syndrome)または、後天的原因(脳腫瘍、高線量放射線照射、頭部外傷など)による器質的な視床下部一下垂体障害(注2)といった、GH 分泌が回復不能と考えられるものから成る(表1)。一方、低リスク群は、小児期に GH 分泌不全性低身長症と診断されたもののうち、高リスク群以外のすべてのものを含む。

すべての候補患者に対して、1カ月以上の GH 治療の中止期間を経て測定した血中 IGF-I などの情報から成人 GHD の可能性を検討し(注3)、その疑いがあれば、GH 分泌状態(注4)を評価する。

高リスク群の患者(図1)においては、1種類の GH 分泌刺激試験(注5)を行い、GH 頂値が 3ng/ml 以下の場合に成人 GHD と診断し、当面は、重症成人 GHD の場合、すなわち、GH 頂値が 1.8ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験の場合は 9ng/ml 以下、注6)の場合に、成人期 GH 治療の対象とする(注7)。

低リスク群の患者(図2)においては、成人 GHD の診断のためには、最終的に2種の GH 分泌刺激試験(注4、5)を必要とする。GH 分泌刺激試験の GH 頂値がすべて 3ng/ml 以下の場合に成人 GHD と診断し、とくにすべての GH 頂値が 1.8ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験の場合は 9ng/ml 以下、注6)の場合、成人期 GH 治療の対象とする(注7)。また、2種の GH 分泌刺激試験の一方または両方で GH 頂値が基準を満たさない場合は、重症成人 GHD と診断されず、GH 治療の対象外とする。ただし、放射線治療後などで時間経過とともに GH 分泌障害が進行する可能性があるものについては、引き続き経過観察を継続し、必要があれば再検査する。

(3) GH 治療再開の方法

小児期から成人期への移行にあたって、一般には中断期間は短い方が望ましい。適応となる症例では、たとえば、成長率 ≤ 1 cm/年、ないし、骨端線閉鎖を認めた時点で、なるべく早期に GH 治療を再開するよう努力する。GH 治療は少量(3 μ g/kg/日)から再開し、IGF-I などを指標に適切な用量を決定すべきである³⁾。

また、GH 治療を必要とする小児期発症成人 GHD 患者では、とくに高額な医療費を要することから、経済面での配慮も重要である。経済的困難を緩和するために、何らかの医療費助成が望まれる。

(4) 注意事項

(注1) 本ガイドラインに記載した GH 測定値は、リコンビナント GH を較正標品とする測定による値である。およそ2005年3月までに国内で測定されたデータも合わせて評価する場合や、リコンビナント GH を較正標品としていない測定値を用いた文献の検討のためには、それらの測定値に0.6を乗ずれば本ガイドラインで挙げたカットオフ値と比較することができる。

(注2) 頭部 MRI による画像診断は、小児期に行っていない場合には、一度は施行しておく必要がある。

- (注3) (重症) 成人 GHD の診断のための GH 分泌刺激試験は、血中 IGF-I 値を参考にしてその必要性を検討する。血中 IGF-I が 200ng/ml 以上であれば、重症成人 GHD の可能性は非常に低い。また、高リスク群で血中 IGF-I が 100ng/ml 以下であれば重症成人 GHD の可能性が非常に高い。なお、血中 IGF-I 値 100ng/ml は、17 歳～25 歳未満における平均 -2SD (94ng/ml) に概ね一致する (文献²⁾ のオリジナルデータの解析による)。
- (注4) GH 分泌刺激試験の施行にあたっては、GH 以外のホルモン補充が必要な場合に、適切に補充しておいた上で検査を行う必要がある。また、GH 分泌に影響する可能性のある薬剤 (薬理量のステロイド薬、 α -遮断薬、 β -遮断薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、向精神薬、抗コリン薬、抗セロトニン薬、抗エストロゲン薬、薬理量のエストロゲン薬など) は可能な限り中止して検査を行う。
- (注5) GH 分泌刺激試験としては、インスリン負荷試験、アルギニン負荷試験、グルカゴン負荷試験、L-dopa 負荷試験、GHRP-2 負荷試験のいずれかを選択できるが、このうち、インスリン負荷試験または GHRP-2 負荷試験を優先して施行する。クロニジン負荷試験と GHRH 負荷試験は成人 GH 分泌不全症を適切に評価できない可能性があるため判定には使用しない。
- (注6) GHRP-2 負荷試験における GH 頂値には、成人 GHD に対するカットオフ値が定められていない。重症成人 GHD に対応するカットオフ値は 9ng/ml である³⁾。
- (注7) 成人 GHD の診断に用いる GH 分泌刺激試験における GH 頂値のカットオフ値は、「診断の手引き」⁹⁾ に従って 3ng/ml を採用する。しかし、成人 GH 治療の適切な対象として重症成人 GHD が先に確立していることから、当面は重症成人 GHD³⁾ (GH 頂値 \leq 1.8ng/ml, GHRP-2 負荷試験では GH 頂値 \leq 9ng/ml) の患者を成人期 GH 治療の対象とする。
- (注8) GH 治療の適応となる症例では、たとえば、成長率 \leq 1cm/年、ないし、骨端線閉鎖を認めた時点で、なるべく早期に GH 治療を再開するように努める。

文 献

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」。成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き (平成 17 年度改訂)。
- 2) 島津 章, 他. IRMA キットを用いた IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 測定 of 臨床的検討. 第 1 報 成人期における検討. ホルモンと臨床 1996; 44: 1129-1138.
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」。成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き (平成 17 年度改訂)。

表 1 高リスク群と低リスク群の定義

1. 高リスク群

小児期において既に重症 GH 分泌不全性低身長症¹⁾ (すなわち、GHRH 負荷試験と GHRP-2 負荷試験とを除く原則として 2 種以上のすべての GH 分泌刺激試験で GH 頂値が 3ng/ml 以下、注 1) が証明されており、かつ、以下に挙げる原疾患のいずれか 1 つ以上を有する患者群

- (1) 遺伝子異常による GH 分泌不全症
GH1, POU1F1 (Pit-1), PROP1, LHX3, LHX4, GHRHR, HESX1 などの遺伝子異常
- (2) 視床下部一下垂体の器質的な障害による GH 分泌不全症
先天性
視床下部一下垂体を含む中枢神経奇形
下垂体柄切断症候群 (invisible stalk syndrome)
後天性
頭蓋咽頭腫, 奇形腫, 胚細胞腫瘍などによる破壊
視床下部一下垂体部への高線量放射線照射による障害
外傷性・炎症性・自己免疫性などの視床下部一下垂体障害
- (3) GH を含めて複数の下垂体ホルモン分泌不全の合併

2. 低リスク群

小児期に GH 分泌不全性低身長症¹⁾ と診断されたもののうち、高リスク群を除外した患者群

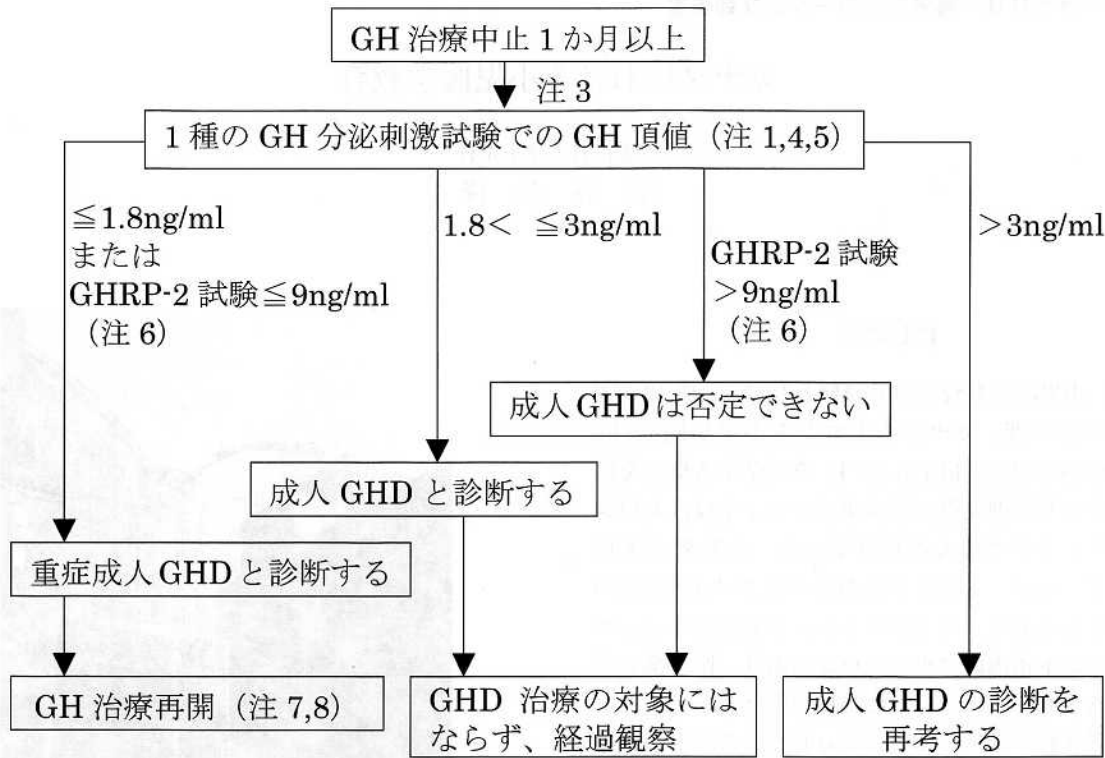


図1 高リスク群患者における成人 GHD の診断および治療適応判定のためのフローチャート

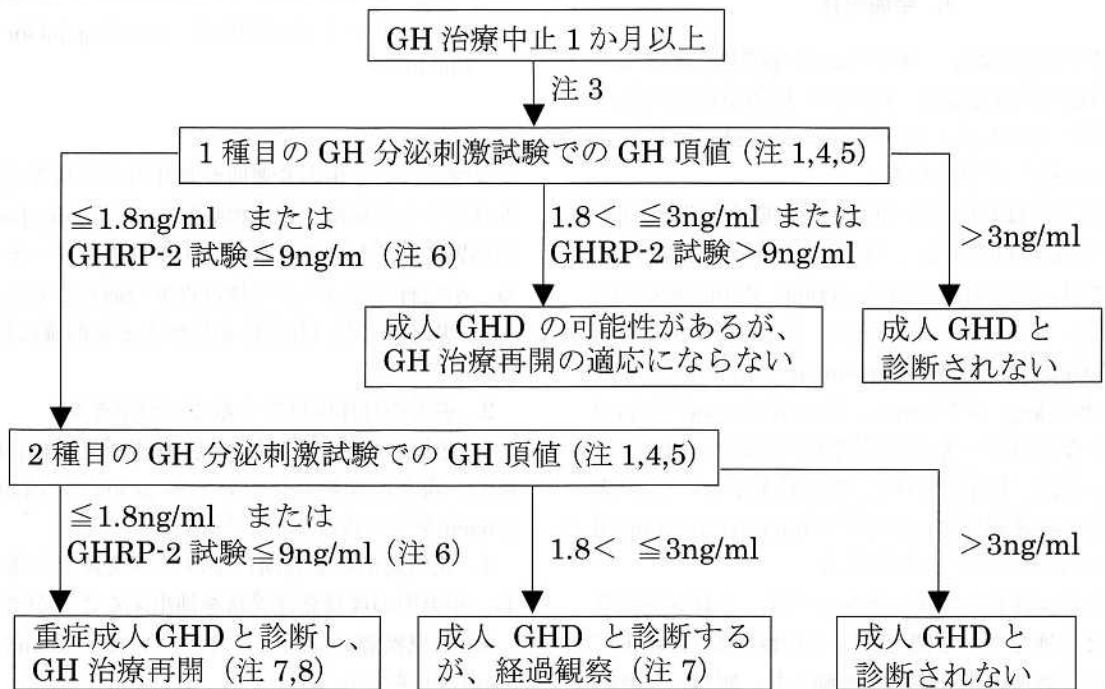


図2 低リスク群患者における成人 GHD の診断および治療適応判定のためのフローチャート