

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 下垂体・成長障害委員会

2006年10月1日初版，2017年4月22日修正版

【ガイドライン作成の目的（テーマ）】

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。しかし小児期に診断治療されていた GHD 患児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。本ガイドラインは、GH 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、本邦の現状に合うよう策定したものである。

【対象とする疾患・病態（あるいは患者）】

成長ホルモン分泌不全性低身長症，GH 治療を必要とした下垂体機能低下症

【ガイドラインの利用者】

小児内分泌を専門とする医師，小児科専門医，患者

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等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って、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血中 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、実際は血中 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 ではそのための血中 IGF- I のカットオフ値を「年齢相当の平均-2 SD」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 ± 38 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⁾では血中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、血中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」⁴⁾に従って2種のGH分泌刺激試験で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200 ng/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」⁴⁾によると、成人GHDでは3 ng/mL、重症成人GHDでは1.8 ng/mL (GHRP-2負荷試験では9 ng/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、3 ng/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1.8 ng/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ほうが望ましい。本ガイドラインに示したように、1か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 ≤ 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 μ g/kg/日)から開始し、主に血中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 : 379-81.
- 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 : 165-70.
- 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 : 1621-34.
- 4) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「問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 : 343-50.
- 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 : 1129-38.
- 7) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「問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 1 報 小児期における検討. ホルモンと臨床 1996 ; 44 : 1229-39.

(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あたって, 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

表 1 高リスク群と低リスク群の定義

1. 高リスク群
<p>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 3 ng/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</p> <p>(1) 遺伝子異常による GH 分泌不全症 GH1, POU1F1 (Pit1), PROPI, LHX3, LHX4, GHRHR, HESX1 などの遺伝子異常</p> <p>(2) 視床下部-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-下垂体を包む中枢神経奇形 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-下垂体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-下垂体障害</p> <p>(3) GH を含めて複数の下垂体ホルモン分泌不全の合併</p>
2. 低リスク群
<p>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</p>

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 3 ng/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, 先天性原因 (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-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なる (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 か月以上の GH 治療の中止期間を経て測定した血中 IGF-1 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 3 ng/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 1.8 ng/mL 以下 (GHRP-2 負荷試験の場合は 9 ng/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 3 ng/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 1.8 ng/mL 以下 (GHRP-2 負荷試験の場合は 9 ng/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

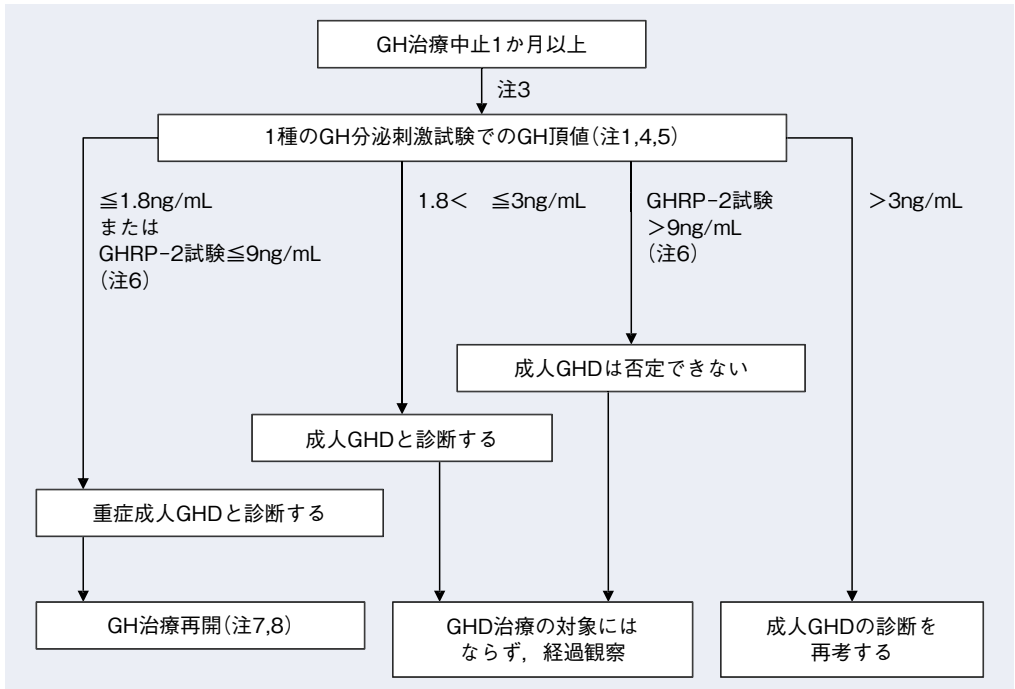


図1 高リスク群患者における成人GHDの診断および治療適応判定のためのフローチャート

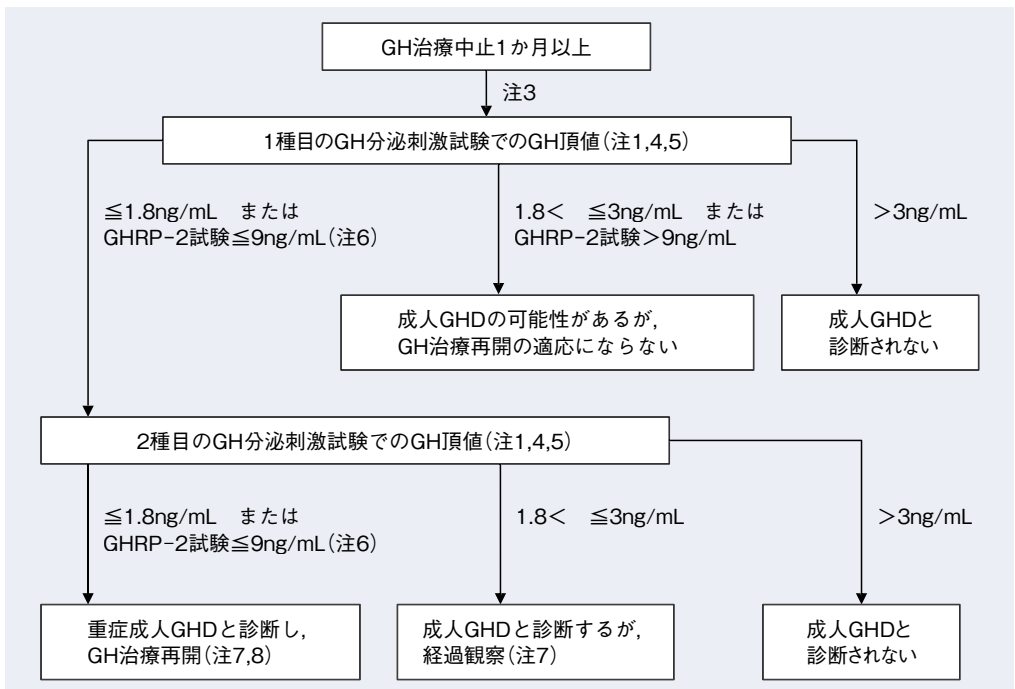


図2 低リスク群患者における成人GHDの診断および治療適応判定のためのフローチャート

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ほうが望ましい。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 ($3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) から再開し、血中 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 を校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 を校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 $200 \text{ ng}/\text{mL}$ 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 $100 \text{ ng}/\text{mL}$ 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 $100 \text{ ng}/\text{mL}$ は、17~25 歳未満における平均 -2 SD ($94 \text{ ng}/\text{mL}$) 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うえ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

るので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 9 ng/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」³⁾に従って 3 ng/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 1.8 ng/mL, GHRP-2 負荷試験では GH 頂値 \leq 9 ng/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 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: 1129-38.
- 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の手引き（平成 17 年度改訂）。

●作成委員

初版

日本小児内分泌学会 成長ホルモン委員会

委員名	委員所属（初版発表時）	委員所属（現在）
横谷 進（委員長）	虎の門病院小児科	福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター甲状腺・内分泌センター
依藤 亨	京都大学医学研究科発達小児科学	大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科
田中敏章	国立成育医療センター臨床検査部	たなか成長クリニック
西 美和	広島赤十字・原爆病院小児科	広島赤十字・原爆病院小児科
長谷川行洋	東京都立清瀬小児病院内分泌代謝科	東京都立小児総合医療センター内分泌・代謝科
藤枝憲二	旭川医科大学小児科	故人

改訂版

日本小児内分泌学会 下垂体・成長障害委員会

委員名	委員所属	専門領域
神崎 晋 (委員長)	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
都 研一 (副委員長)	福岡市立こども病院内分泌・代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医 糖尿病専門医 臨床遺伝専門医
磯島 豪	帝京大学医学部小児科学講座	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
伊藤純子	虎の門病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
間部裕代	熊本大学医学部附属病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
水野晴夫	国際医療福祉大学医学部小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
三善陽子	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
向井徳男	旭川厚生病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医

● 作成の経緯

本診療の手引きは日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会が作成し、2006年10月に発表したものである（日本小児科学会雑誌 2006；110：1475-9）。専門家によるコンセンサスとして作成したものであり、現在の診療ガイドラインとしての策定要件を満たしていないため、「診療の手引き」として本ガイドライン集に収録するものである。本診療の手引きについては、成長ホルモン委員会の後継組織である下垂体・成長障害委員会で検討し、これを大きく修正すべき新たなエビデンスは存在していないと判断した。

● 改訂の時期

本診療ガイドラインは今後5年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により下垂体・成長障害委員会が担当する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えると考えられる新たな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。