

成長ホルモン治療の登録・評価に関する研究

研究分担者 神崎 晋（鳥取大学医学部周産期・小児医学 教授）

研究要旨

本研究では平成 10 年度から 23 年度までの小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、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。また、（公財）成長科学協会に登録されている各 GH 治療対象疾患新規患児数と同じ年度に小慢事業に新規に登録された患児数を比較した。

その結果、以下のことが明らかとなった。1) GH 分泌不全性低身長症（1703～2169 名例）、ターナー症候群（105～154 例）、Prader-Willi 症候群（48～63 例）、軟骨無形成症（80 例前後）、慢性腎不全性低身長（17～23 例）程度が近年新規に登録されている。2) GH 分泌不全性低身長症とターナー症候群の小児人口あたりの登録数には、明かな地域差がみとめられる。3) 平成 20 年度から 22 年度に登録された GH 治療新規患者数と小慢に登録された新規患者数は、疾患によって異なるが、（公財）成長科学協会には小慢登録数の 30% 程度のみが登録されている。

研究協力者:

伊藤 善也（日本赤十字北海道看護大学教授）

療の継続について、判定と助言を行っている。そこで、（公財）成長科学協会に登録されている各 GH 治療対象疾患新規患児数と同じ年度に小慢事業に新規に登録された患児数を比較し、適正な小慢申請の一助にすることを目的とした。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、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。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。

GH の適正な使用のために（公財）成長科学協会は、GH 治療適応の有無、あるいは治

B. 研究方法

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、慢性腎不全性低身長症を対象とした。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（医療意見書）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 10 年度から 23 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平成 23 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 21 年度から 23 年度の平均）との比で検討した。

（公財）成長科学協会に平成 20 年度から 22 年度に登録された各 GH 治療対象疾患新規患者数と同じ年度に小慢事業に新規に登録された患者数を比較した。

C. 研究結果

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 10 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、登録数はやや減少していた。男女比（男/女）は 1.65 から 1.86 で、男児に多く、法制化前後で変動は認められなかった（図 1）。15 歳以下の人口（100,000 人）あたりの GH 分泌不全性低身長症新規登録数は、平均 13.3 名であった。しかし、県別で見ると 2.7 人から 30.0 人と登録数に大きな差が見られた（図 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、平成 12 年に 212 名と多い登録数が見られたが、それ以降は、小慢事業が法制化された 18 年以降も含め、105 名から 154 名の間で変動していた（図 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 20 年度で平均 1.0 名であった。しかし、県別で見ると 3 年間全く申請のない県から 2.1 人と登録数に差が見られた（図 4）。

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 年から登録が始まり、平成 17 年まで新規登録数が増加したが、それ以降は年間 48~63 名程度の登録数となっている。男女比（男/女）は 0.70 から 1.31 で、性差はない（図 5）。

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、48 名から 87 名で、最近では 80 名前後の新規登録がある（図 6）。

5) 慢性腎不全性低身長症

GH 治療を行う慢性腎不全性低身長症の新規登録数は、平成 16 年に 56 名と多い登録数が見られた。それ以前は 24 から 34 名で、それ以降は 17 から 23 名と減少していた（図 7）。

2. （公財）成長科学協会と小慢への新規登録

（公財）成長科学協会から供与された平成 20 年度から 22 年度に登録された GH 治療新規患者数と小慢に登録された新規患者数を表に示す。疾患によって異なるが、（公財）成長科学協会には小慢登録数の 30% 程度のみが登録されている。

D. 考察

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 10 万人あたり 13.3 人であるが、多い県と少ない県では約 11 倍の差がある。ターナー症候群は、平均は 10 万人に 1 名程度であるが、多い県では 2.7 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、診断の誤りは少なく、そのために GH 分泌不全性低身長症ほどの都道府県間の差が無いものと思われる。GH 分泌不全性低身長症も、統一した GH 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。

(公財) 成長科学協会は申請されたデータを専門的な知識を豊富に有する小児内分泌科専門医が解析し、GH 治療開始あるいは継続の可否について判断を行っている。残念なことではあるが、それぞれの疾患の小慢申請数の約 30%程度しか申請されていない。今後 GH 治療の適正化を考える上で、(公財) 成長科学協会の判定を全例が使用することが重要と思われる。

E. 結論

本研究より、以下のことが明らかとなった。

1. GH 分泌不全性低身長症(1703~2169 名例)、ターナー症候群(105~154 例)、Prader-Willi 症候群(48~63 例)、軟骨無形成症(80 例前後)、慢性腎不全性低身長(17~23 例)程度が近年新規に登録されている。
2. GH 分泌不全性低身長症とターナー症候群の小児人口あたりの登録数には、明かな地域差がみとめられる。
3. 平成 20 年度から 22 年度に登録された GH 治療新規患者数と小慢に登録された新規患者数は、疾患によって異なるが、(公財) 成長科学協会には小慢登録数の 30%程度

のみが登録されている。

謝辞

新規 GH 治療開始患者の資料を提供頂きました(公財) 成長科学協会に深謝致します。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sano H, Nagata K, Kato K, Kanai K, Yamamoto K, Okuno K, Kuwamoto S, Higaki-Mori H, Sugihara H, Kato M, Murakami I, Kanzaki S, Hayashi K. EBNA-2 -Deleted Epstein-Barr Virus from P3HR-1 Can Infect Rabbits with Lower Efficiency than Prototype Epstein-Barr Virus from B95-8. *Intervirology*. 2013; 56(2): 114-21.
- 2) Hanada T, Okuno K, Okada S, Fujimoto M, Kuranobu H, Hashida Y, Ueyama J, Murakami J, Hayashi A, Hanaki K, Kanzaki S. Castleman disease in a child with short stature. *Pediatr Int*. 2012; 54(5): 720-4.
- 3) Tai S, Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Yokoya S, Fujieda K, Chihara K, Seino Y. An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome. *Endocr J*. 2013; 60(1): 57-64.
- 4) Kawashima Y, Nishimura R, Utsunomiya A, Kagawa R, Funata H, Fujimoto M, Hanaki K, Kanzaki S. Leprechaunism (Donohue syndrome): A case bearing novel compound heterozygous mutations in the insulin receptor gene. *Endocr J*. 2013; 60(1): 107-12.
- 5) Murakami J, Nagata I, Iitsuka T, Okamoto M, Kaji S, Hoshika T, Matsuda R, Kanzaki

S, Shiraki K, Suyama A, Hino S. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. Hepatol Res. 2012; 42(7): 648-57.

- 6) Kawashima Y, Higaki K, Fukushima T, Hakuno F, Nagaishi J, Hanaki K, Nanba E, Takahashi S, Kanzaki S. Novel missense mutation in the IGF-I receptor L2 domain results in intrauterine and postnatal growth retardation. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 77(2): 246-54.
- 7) Kawashima Y, Takahashi S, Kanzaki S. Familial short stature with IGF-I receptor gene anomaly. Endocr J. 2012; 59(3): 179-85.

2. 学会発表

- 1) Fujimoto M, Kawashima Y, Hamajima N, Nishimura R, Hanaki K, Kanzaki S. Stature Bearing with a Nonsense Mutation (p.Q1220X) of the IGF-I Receptor. The Endocrine Society's 94th Annual Meeting & Expo. 2012年6月23-26日, Houston.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表. GH 治療疾患の小慢申請者数と成長科学協会登録数の比較

| | 平成 20 年度 | | 平成 21 年度 | | 平成 22 年度 | |
|------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | 小慢 申請者 | 成長科学 協会登録 | 小慢 申請者 | 成長科学 協会登録 | 小慢 申請者 | 成長科学 協会登録 |
| GH 分泌不全性低身長 | 1967 | 772 | 2063 | 695 | 2169 | 755 |
| ターナー症候群 | 139 | 40 | 126 | 34 | 154 | 38 |
| Prader-Willi 症候群 | 50 | 10 | 63 | 11 | 62 | 11 |
| 軟骨異栄養症 | 87 | 28 | 73 | 25 | 80 | 31 |
| 慢性腎不全性低身長 | 21 | 3 | 19 | 5 | 25 | 6 |

※小慢申請者については、2012 年 11 月時点の小慢 DB 登録データを使用

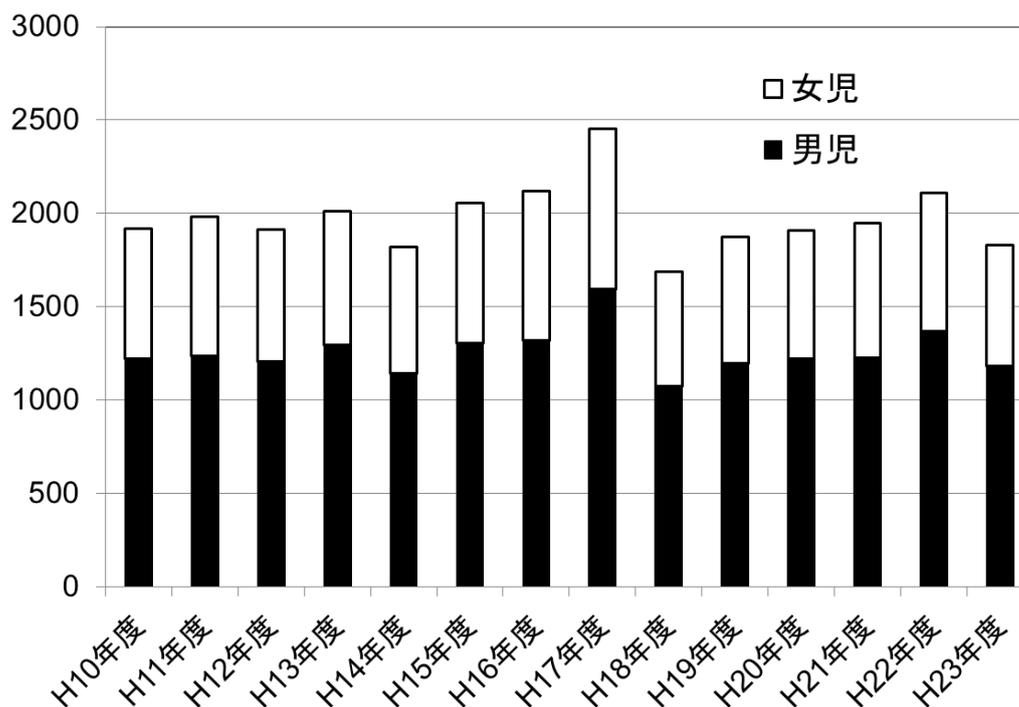


図 1. 成長ホルモン分泌不全性低身長（新規申請）

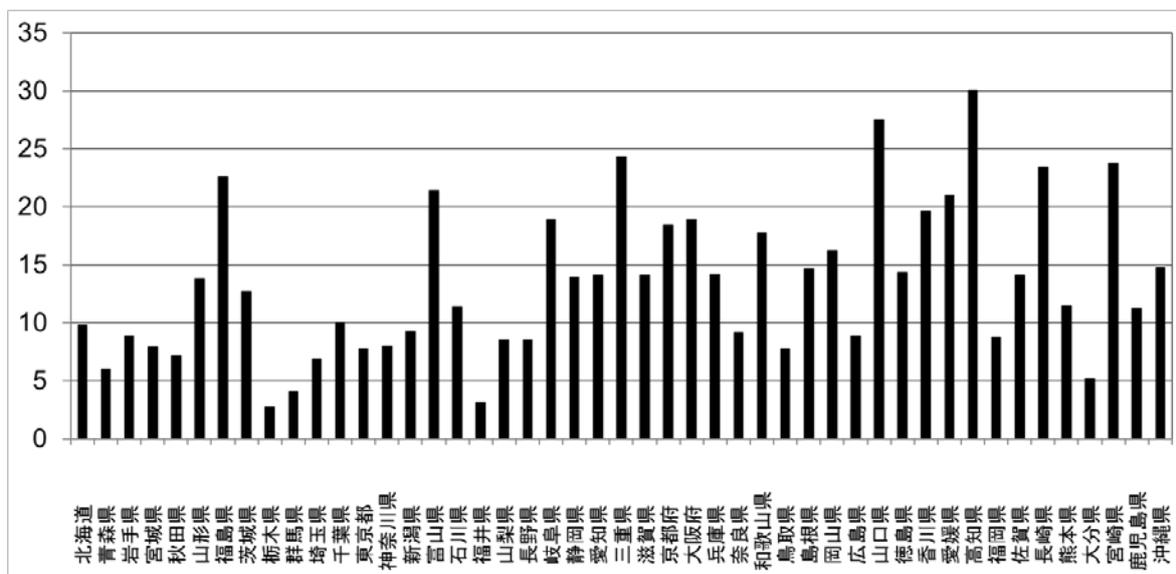


図 2. 15歳以下の人口10万人あたりの成長ホルモン分泌不全性低身長（新規申請）

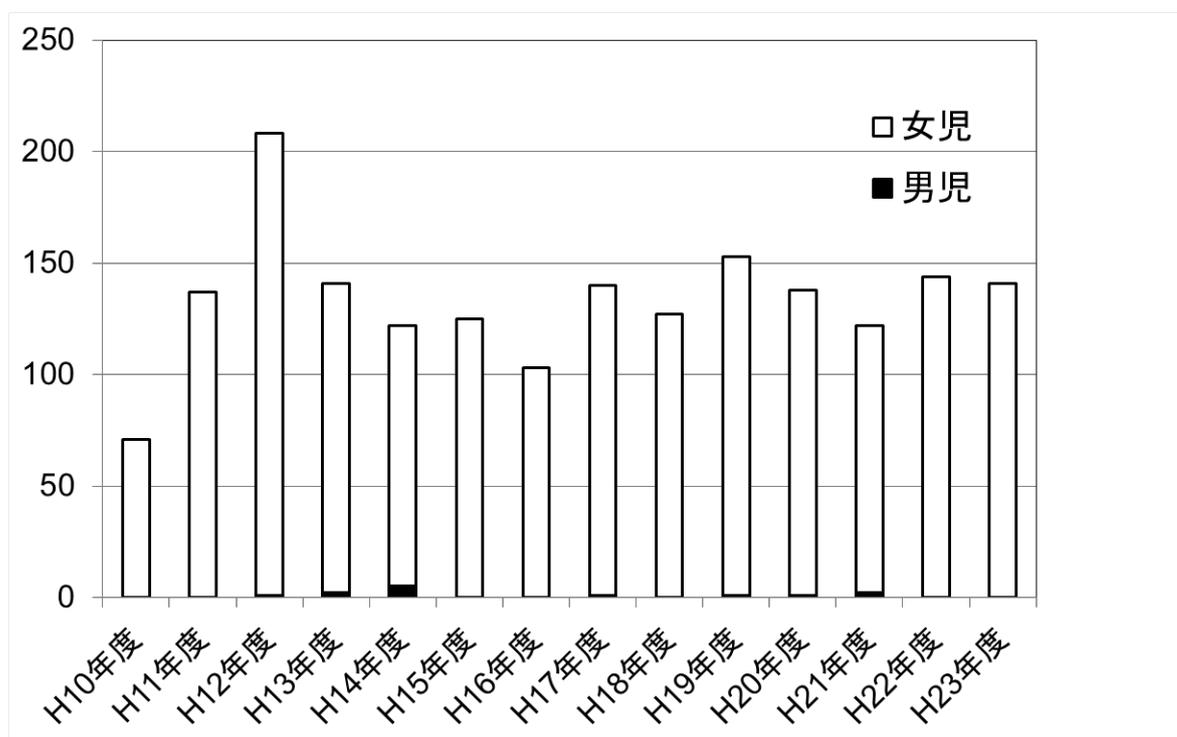


図 3. 成長ホルモン治療を行うターナー症候群（新規申請）

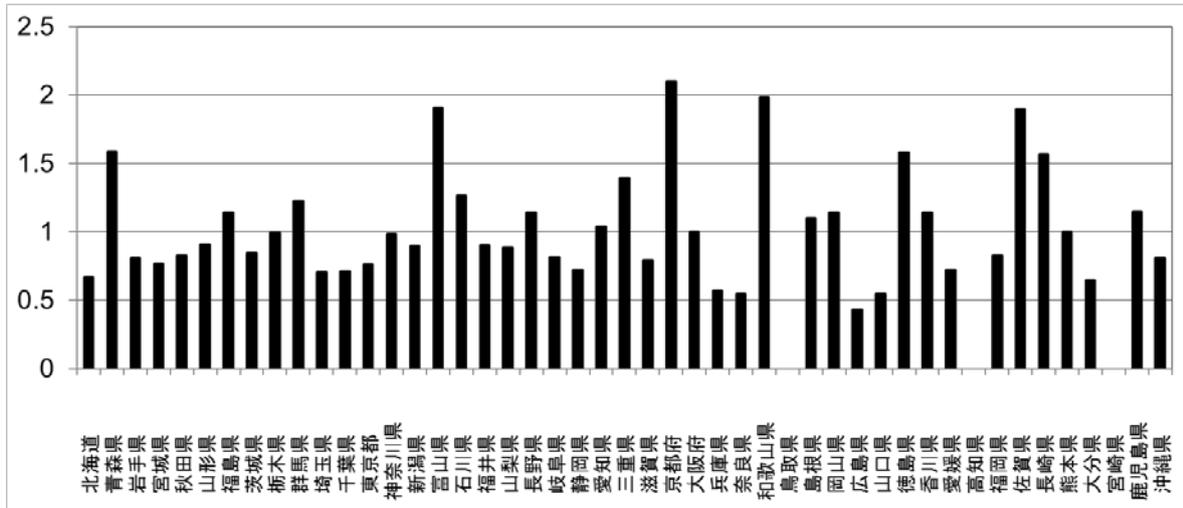


図 4. 15 歳以下の人口 10 万人あたりの GH 治療を行うターナー症候群 (新規申請)

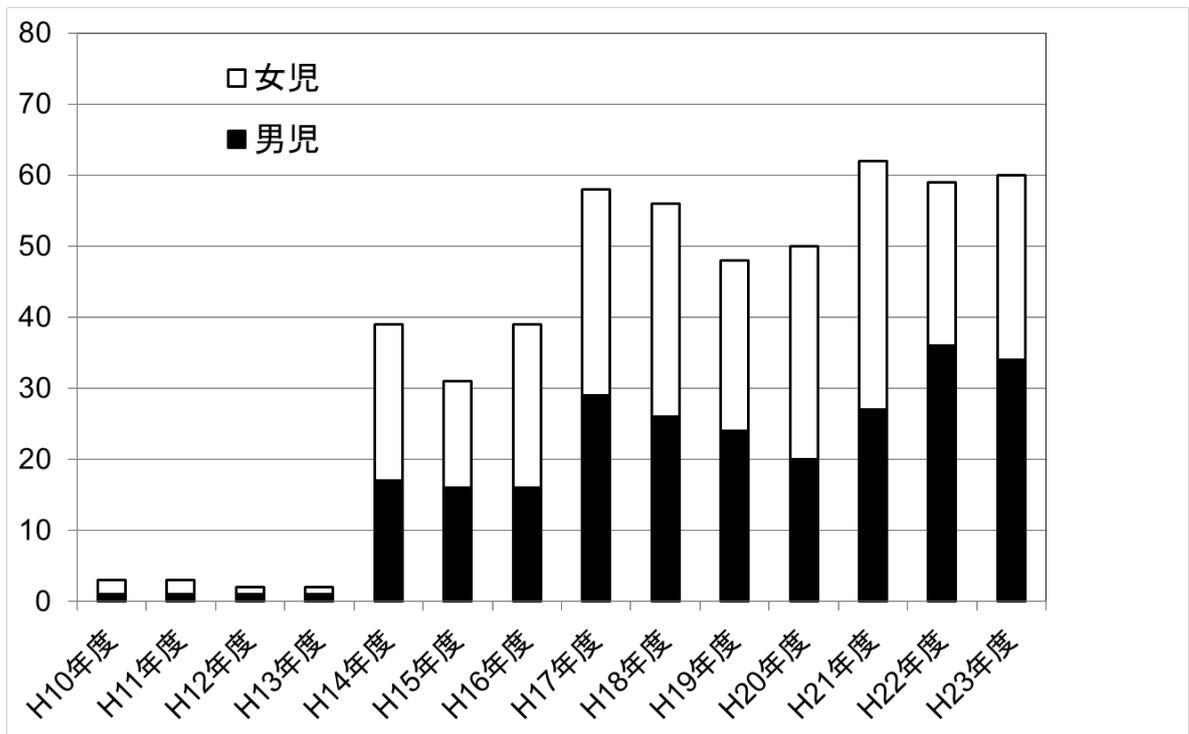


図 5. 成長ホルモン治療を行う Prader-Willi 症候群 (新規申請)

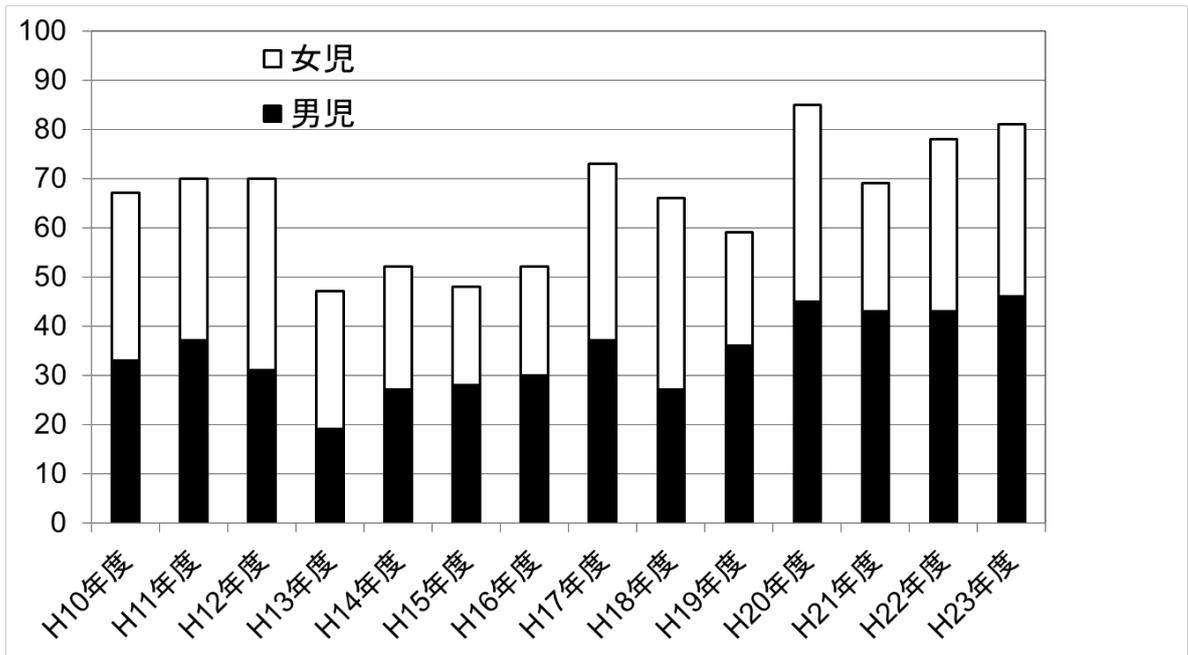


図 6. 成長ホルモン治療を行う軟骨無形成症（新規申請）

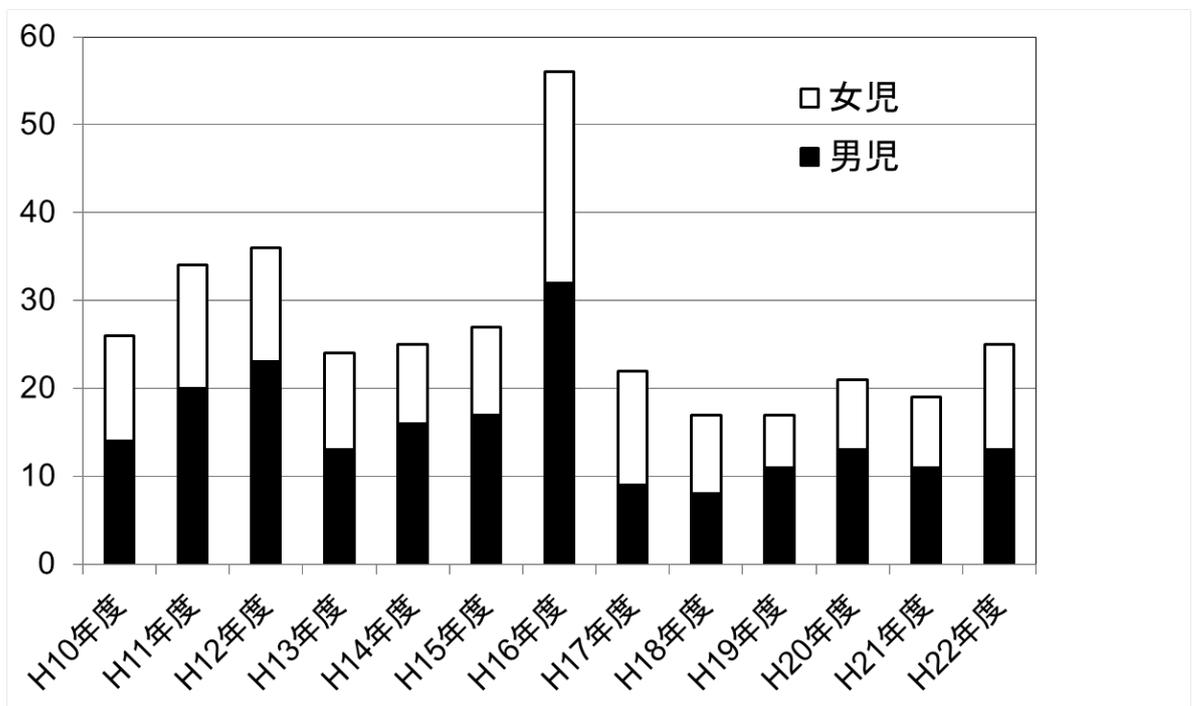


図 7. 成長ホルモン治療を行う慢性腎不全（新規申請）