

2008年10月16日
日本小児内分泌学会
成長ホルモン委員会

SGA 性低身長症における GH 治療の実施上の注意

SGA 性低身長症における成長ホルモン（GH）治療が 2008 年 10 月 16 日に承認されました。詳細については、改訂されたジェノトロピン（ファイザー株式会社）の添付文書により確認して下さい。

日本小児内分泌学会では、「SGA性低身長症におけるGH治療に関するガイドライン」をすでに公表しています¹⁾。しかし、GH治療の実施に際しては、添付文書に記載された承認事項に従いながら、適切に行う必要があります。本文書では、ガイドラインを補う目的で、実施上の注意について述べます。

1. 適応基準に用いる標準身長・体重表について

適応基準に用いる出生時体格基準は、治験で採用された基準と同じに、SDスコアの判定には文献²⁾、パーセンタイルの判定には文献³⁾を、現時点では用いることにする。これらに基づいて在胎週数別の基準を表にまとめたので、資料 1 に示す（SDスコアについては、文献²⁾に記載された平均値と±1.5SDの値から「平均-2SD」を計算して、体重は小数点以下 1 位、身長は小数点以下 2 位を四捨五入して表示した）。

なお、在胎 22 週および 23 週で出生した小児については、上記の文献に基準値の記載がないため、出生体重の 10 パーセンタイル値として、初産・経産を問わず、22 週男児 430g、女児 405g、23 週男児 489g、女児 465g⁴⁾ を用いることにし、体重のみにより判断する。

ただし、より適切な標準値が新たに公表された時点では、使用するこれらの基準値は変更される可能性がある。

2. 成長ホルモン分泌刺激試験の施行について

成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）であれば、SGA 性低身長症とは異なった診療が行われるべきであるので、SGA 性低身長症に対する GH 治療を開始する前に、インスリン、アルギニン、クロニジン、グルカゴン、L-DOPA、GHRP-2 のうちから少なくとも 1 種類の GH 分泌刺激試験を行い、GHD でないことを GH 治療開始前に確認する必要がある。

3. 染色体分析の施行について

添付文書には、「出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと」と記載されている。除外診断を目的にしてすべての例に染色体分析を施行する必要はないが、Turner 症候群が否定できない例では診療の方法が異なる可能

性があるので、染色体分析を施行して診断を明らかにすべきである。また、既知の症候群・疾患の中で、たとえば Russell-Silver 症候群は、治験において対象に含められたように、適応から除外しなくてよい。

4. GH 用量増量の基準について

添付文書には、「通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。」と記載されている。どのような場合に「効果不十分」と判定して増量するかについては、以下にその判断のために参考とすべき事項について述べるが、増量しなくても良好な成長を示す症例も稀でないことを認識した上で、総合的に判断すべきである。

(1) 身長 SDS (HSDS) の 1 年ごとの改善 (Δ HSDS) の程度

治験における $33 \mu\text{g/kg/day}$ (用量の記載では 0.23mg/kg/week に相当する) 群の、GH 開始後 1 年ごとの身長 SDS の改善 (Δ HSDS) は、初年度に 0.54 ± 0.30 であった。1 年目の改善が平均 (0.54SD) に達しなかった群でも、2 年目に $67 \mu\text{g/kg/day}$ (用量の記載では 0.47mg/kg/week に相当する) に増量すると、 Δ HSDS は 0.50 ± 0.41 に増加した (ファイザー株式会社データ、資料 2 参照)。SGA 性低身長症で 2 年目以降も 0.23mg/kg/week で治療された場合の成長反応は国内のデータがないが、GHD における治療 (投与量 0.175mg/kg/week) の 1 年ごとの Δ HSDS を見ると、1 年目の平均は 0.51 で、SGA 性低身長症の治療における $33 \mu\text{g/kg/day}$ 群とほぼ同等であり、以後、年ごとに改善の程度は減弱した (成長科学協会データ、資料 3 参照)。

これらの結果から、 0.23mg/kg/week による GH 治療においては、治療中の 1 年ごとについて、 Δ HSDS が、1 年目 0.5SD 未満、2 年目 0.25SD 未満、3 年目 0.15SD 未満、4 年目以降 0.1SD 未満であれば、成長反応は平均を下回ると推定し、効果不十分として、増量を考慮する上で参考にする。

なお、思春期になって成長スパークが開始すると、GH 治療による効果判定は困難になるので、この判定基準は、原則的に思春期前の症例に適用することとする。

(2) 増量を検討する際に考慮すべきその他の事項

以下のような場合に、増量を考慮することができる。

- ・低身長の程度が著しい場合
- ・予測された成人身長が著しく低い場合
- ・骨年齢や性成熟からみて成長できる期間がかなり短い場合
- ・低身長に伴う心理的ストレスが大きい、または自己肯定感が損なわれている場合

(3) 血中 IGF-I 測定値による投与量の調整

GH投与量の過量に伴う潜在的な有害事象の発生リスク上昇を考慮し、特発性低身長症の診断と治療に関するガイドライン⁵⁾を参考にして、血中IGF-I濃度が常に著しく上昇していれば、GH投与量の減量を検討する。

文献

- 1) 田中敏章、横谷進、西美和、他. SGA 性低身長症における GH 治療に関するガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2007; 111: 641-646.
- 2) 仁志田博司、坂上正道、倉智敬一、他. 日本人の胎児発育曲線（出生時体格基準曲線）. 日本新生児学会雑誌 1984; 20: 90-97.
- 3) 日本小児科学会新生児委員会. 新生児に関する用語についての勧告. 日本小児科学会雑誌 1994; 98: 1946-1950.
- 4) 小川雄之亮、岩村透、栗谷典量、他. 日本人の在胎別出生時体格基準値. 日本新生児学会雑誌 1998; 34: 624-632.
- 5) Cohen P, Rogol AD, Deal CL et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4210-4217.

資料 1 在胎週数別出生時体格基準表（文献²⁾³⁾に基づいて作成。詳細は本文参照）

在胎 24-32 週の場合（初産・経産によらず以下の表を用いる）

| | | 在胎週数 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 |
|------------|--------|--------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| 体重 (g) | 男 児 | 10%ile | 529 | 614 | 710 | 824 | 940 | 1,054 | 1,179 | 1,313 | 1,457 |
| | | -2SD | 433 | 500 | 577 | 677 | 773 | 873 | 983 | 1,103 | 1,233 |
| | 女 児 | 10%ile | 436 | 520 | 623 | 737 | 861 | 986 | 1,110 | 1,226 | 1,341 |
| | | -2SD | 317 | 387 | 480 | 580 | 690 | 800 | 910 | 1,007 | 1,103 |
| 身長 (cm) | 10%ile | | 29.0 | 30.2 | 31.3 | 32.6 | 34.0 | 35.3 | 36.6 | 37.8 | 38.9 |
| | -2SD | | 27.3 | 28.4 | 29.4 | 30.6 | 32.0 | 33.4 | 34.6 | 35.8 | 37.0 |

在胎 33-42 週の場合

| | | 在胎週数 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | |
|------------|--------|------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 体重 (g) | 男 産 | 初産 | 10%ile | 1,554 | 1,690 | 1,854 | 2,036 | 2,266 | 2,444 | 2,566 | 2,647 | 2,717 | 2,769 |
| | | -2SD | 1,307 | 1,423 | 1,573 | 1,750 | 1,980 | 2,163 | 2,280 | 2,357 | 2,427 | 2,473 | |
| | 女 産 | 初産 | 10%ile | 1,437 | 1,553 | 1,717 | 1,937 | 2,164 | 2,372 | 2,529 | 2,639 | 2,709 | 2,759 |
| | | -2SD | 1,180 | 1,277 | 1,427 | 1,647 | 1,883 | 2,100 | 2,267 | 2,377 | 2,447 | 2,497 | |
| | 男 産 | 経産 | 10%ile | 1,597 | 1,769 | 1,943 | 2,146 | 2,386 | 2,586 | 2,743 | 2,807 | 2,849 | 2,863 |
| | | -2SD | 1,340 | 1,507 | 1,667 | 1,860 | 2,100 | 2,300 | 2,467 | 2,517 | 2,553 | 2,553 | |
| | 女 産 | 経産 | 10%ile | 1,497 | 1,634 | 1,812 | 2,043 | 2,317 | 2,532 | 2,697 | 2,766 | 2,807 | 2,829 |
| | | -2SD | 1,240 | 1,353 | 1,507 | 1,733 | 2,027 | 2,260 | 2,440 | 2,513 | 2,550 | 2,567 | |
| 身長 (cm) | 10%ile | | 40.1 | 41.3 | 42.6 | 43.9 | 45.1 | 46.1 | 47.0 | 47.5 | 47.8 | 48.0 | |
| | -2SD | | 38.3 | 39.5 | 40.9 | 42.2 | 43.6 | 44.8 | 45.6 | 46.1 | 46.5 | 46.7 | |

資料 2. 治験における身長 SDS (HSDS) の 1 年ごとの変化 (Δ HSDS)

33 μ g/kg/day で GH 投与を開始し、2 年目に 67 μ g/kg/day に増量した群の中で、投与開始時身長が -2.5SD 未満であった症例を対象として検討し、以下の結果を得た。

(資料提供：ファイザー株式会社)

| GH 投与量 | | ← 33 μ g/kg/day → ← 67 μ g/kg/day → | | | |
|-----------------------------|----------------------|---|------------|------------|------------|
| 対象全症例 (n=19) | HSDS | -3.55±0.57 | -3.02±0.73 | -2.51±0.76 | |
| | Δ HSDS | — | 0.53±0.30 | 0.51±0.35 | |
| 1 年目 Δ HSDS による層別 | < 0.53 の症例 (n=9) | HSDS | -3.73±0.72 | -3.43±0.79 | -2.93±0.74 |
| | | Δ HSDS | — | 0.28±0.22 | 0.50±0.41 |
| | ≥ 0.53 の症例 (n=10) | HSDS | -3.39±0.37 | -2.64±0.41 | -2.13±0.58 |
| | | Δ HSDS | — | 0.75±0.15 | 0.51±0.31 |

資料 3. GHD の治療 (0.175 mg/kg/week) における 1 年ごとの身長 SDS の改善 (Δ HSDS)
(成長科学協会登録症例)

対象：成長科学協会に登録された GHD で、1993 年 10 月より 2000 年 9 月に GH 治療開始された 8839 例のうち、GH 治療開始時に男子 9 歳未満、女子 8 歳未満で 3 年間の治療データがある、男子 1438 例、女子 585 例。ただし、リュープリン、スプレキュア、アンドロクルール、プレドニン、ウィンストロール、メドロールの使用者を除外した。また、4、5 年目については、報告時の年齢が 9 歳以上の症例を除外した。

方法：治療開始後、1 年ごとの身長 SDS の変化 (Δ HSDS) を求め平均値を計算した。

結果：1 年目、2 年目、3 年目、4 年目、5 年目の Δ HSDS の平均値

| GH 治療 | 対象の年齢条件 | 対象人数 | Δ HSDS の平均値 |
|-------|----------|-------------------|--------------------|
| 1 年目 | 治療開始時 | 男子 1438 女子 585 | 0.513 |
| 2 年目 | 男子 9 歳未満 | | 0.252 |
| 3 年目 | 女子 8 歳未満 | | 0.156 |
| 4 年目 | 報告時 | 合計 365 | 0.103 |
| 5 年目 | 男女 9 歳未満 | 合計 89 | 0.130 |