

総説

低身長児に対する成長ホルモン治療の進歩について

¹⁾ 獨協医科大学医学部小児科・特任教授・名誉教授

²⁾ 獨協医科大学医学部小児科・学内准教授

³⁾ 那須赤十字病院小児科

⁴⁾ 獨協医科大学看護学部看護医科学(基礎)領域・教授

⁵⁾ 順天堂大学医学部小児科・客員教授

⁶⁾ 順天堂大学医学部小児科・非常勤助教

有阪 治¹⁾, 小山さとみ²⁾, 今高 城治²⁾, 市川 剛³⁾,
西連地利己⁴⁾, 大日方 薫⁵⁾, 中山 有子⁶⁾

要旨

低身長の原因である成長ホルモン分泌不全/成長ホルモン欠損症 (growth hormone (GH) deficiency : GHD) の治療のために、ヒト下垂体から抽出した GH 製剤 (pituitary-derived human GH : phGH) が日本では 1975 年に承認されたが、供給量は限られており、すべての GHD による低身長児に投与することはできなかった。しかし、1988 年に遺伝子組換え hGH (recombinant hGH : rhGH) が開発され、それ以降 rhGH が十分に供給されるようになり、GH 治療の状況は劇的に改善した。また、GH-IGF-I (Insulin-like growth factor-I) 軸の成長調節機構がより解明されたため、rhGH は GHD に対する補充投与だけでなく、薬理的治療として高用量 GH が一部の GH 分泌不全のない非 GHD 低身長児の治療にも使用されるようになった。

GH 治療の安全性への懸念としては、GH の抗インスリン作用と細胞増殖活性に関連する 2 型糖尿病と白血病の発生であるが、長期調査の結果、現在、小児における rhGH の投与は安全と考えられている。GH 治療の将来については、2021 年に週 1 回の投与ですむ持続型 GH 製剤が開発され、毎日の自己注射が不要となった。その結果、成長ホルモン治療のアドヒアランスが向上し、良好な治療効果が得られることが期待される。

本総説では小児の低身長に対する GH 治療の進歩について述べた。

Key Words : 低身長症, 成長ホルモン分泌不全/成長ホルモン欠損症 (GHD), 遺伝子組み換えヒト成長ホルモン (rhGH), インスリン様成長因子 I (IGF-I), アドヒアランス

1. はじめに

ヒトの成長ホルモン (growth hormone : GH) は 191 個のアミノ酸残基から成る 22kDa の一本鎖ポリペプチドである。GH は脳下垂体前葉から分泌され、身長増加を促進する作用があり、成長がさかんな小児期に最も多く分泌される。しかし、GH が欠損すると著しい低身長

となる (図 1)¹⁾。

GH が骨成長 (骨伸長) を促進する機序は、GH の作用により主に肝臓で産生されるインスリン様成長因子 I (Insulin-like growth factor-I : IGF-I) を介する。したがって、GH 分泌不全による低身長の治療として GH の補充投与が行われる²⁾。

近年、骨成長を促進する GH と IGF-I の関係 (GH-IGF-I axis (軸)) の制御と役割についての理解が広がり、GH 分泌不全を伴わないで低身長となる機序も明らかになってきた^{3~7)}。そのため、GH 分泌不全に起因しない低身長の一部に対して、生理的補充投与ではなく薬理的治療として高用量の GH 投与が効果的であることがわかってきた^{8,9,10)}。そのような背景により、GH 治療の適応疾患は拡大してきている。

令和 5 年 7 月 10 日受付, 令和 5 年 8 月 9 日受理
別刷請求先: 有阪 治

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学医学部 (小児科)
E-mail : arisaka@dokkyomed.ac.jp



図1 成長ホルモン欠損症 (GH1 遺伝子の両アリル欠失) の兄弟
かまどの前の二人は年長の兄と姉 (文献1 より引用)

わが国で低身長に対する GH 治療が行われてから 50 年近くになるが、現在、年間約 2,000 人の小児が GH の投与を受けている。“身長が低い”あるいは“背が伸びない”という悩みで医療機関を受診する患者は少なくない¹¹⁾。

本稿では、GH 治療の歴史と現状および問題点、そして今後の展望について述べる。

2. 成長ホルモン治療の歴史

20 世紀前半、GH の構造と GH の持つさまざまな生理作用が明らかにされた。1958 年に米国タフツ大学の Raben¹²⁾ は、下垂体性小人症の症例にヒト脳下垂体から抽出した GH を投与してその有効性を証明した。患者は 17 歳男子で、治療開始時の身長は 129.5 cm であったが、2 年 6 か月間 GH 注射を続けた結果、身長は 1 年間あたり 15.5 cm 伸びて 168.9 cm に到達した。

ヒト下垂体抽出 GH 製剤

GH 投与に著しい身長増加効果が認められたことから、死体解剖時の下垂体の収集が製薬会社により精力的に開始され、スウェーデンの Kabi 社、イタリアの Serono 社、デンマークの Nordisk 社が、ヒト下垂体から抽出した GH 製剤 (pituitary-derived human GH : pHGH) を販売した。日本では 1975 年に下垂体性小人症の治療薬としてクレスコルモン® (Kabi 社) が承認され、国内での治療が開始された。しかし、pHGH は下垂体から少量しか抽出できないため、世界的に pHGH 製剤は供給不足であり、患者を十分に治療できない状況が続いた^{10,13)}。

クロイツフェルト・ヤコブ病の発生

1985 年、下垂体から抽出した pHGH 治療を受けた患者に、異常プリオン蛋白によって起こる神経難病であるクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) が発症したことが米国から報告された¹⁰⁾。最初の患者はスタンフォード大学小児科で 3 歳から pHGH 注射を行っていた若年成人で、耳鳴りと会話が下手になるという症状で発症し、6 か月後に死亡し剖検により CJD と診断された¹⁴⁾。英国、フランスからも相次いで同様の症例が報告されたことから、pHGH の使用は世界的に中止された。幸い日本での CJD の発生はなかったが、CJD による死亡者数は 2003 年までにフランスで 89 人、英国で 41 人、米国で 23 人に及んだ¹³⁾。

遺伝子組換えヒト GH 製剤

CJD の問題が発生した当時、GH 製剤の供給不足を解消するために、大腸菌を用いた遺伝子組換え製剤としてのヒト成長ホルモン (recombinant hGH : rhGH) の開発が進められていたが、CJD 発症の問題を受け rhGH の開発に拍車が掛かった。最初の段階はメチオニンが結合したメチオニル-hGH (m-hGH) であり、hGH に対する抗体を生成することが問題であった。しかし、その後改良され、1988 年以降は多くの製薬会社が、大腸菌だけでなく酵母や哺乳動物の細胞を基質として使用して十分量の rhGH を市場に供給するようになり、rhGH の広範な臨床使用の可能性が開かれることとなった^{9,13,15)}。また、2009 年には遺伝子組み換え技術で産生された GH 製剤のバイオ後続品 (バイオシミラー製剤) が日本で承認された。

白血病の発生

1987 年に日本の GH 使用中の小児から急性白血病が数例発生し、GH が細胞増殖促進作用を持つことから、GH 治療との関連性が懸念された¹⁶⁾。しかし、詳細な疫学的調査の結果、過去に放射線療法や化学療法を受けた高リスク群を除いて、pHGH および rhGH のいずれの治療を受けた患者における白血病の発生率は、健康小児の発生率と変わらないと結論付けられた¹⁷⁾。

成長ホルモン分泌不全性低身長症への改名

古から用いられていた疾患名である下垂体性小人症 (pituitary short stature) / 下垂体性侏儒症 (pituitary dwarfism) は改名され、1994 年以降は、成長ホルモン分泌不全性低身長症 / 成長ホルモン欠損症 (growth hormone deficiency : GHD) が用いられることとなった⁸⁾。

3. GHD の原因

低身長の原因は、両親の身長が低い、出生体重が小さいなどの家族性や体質性によるものが約 70% を占める。

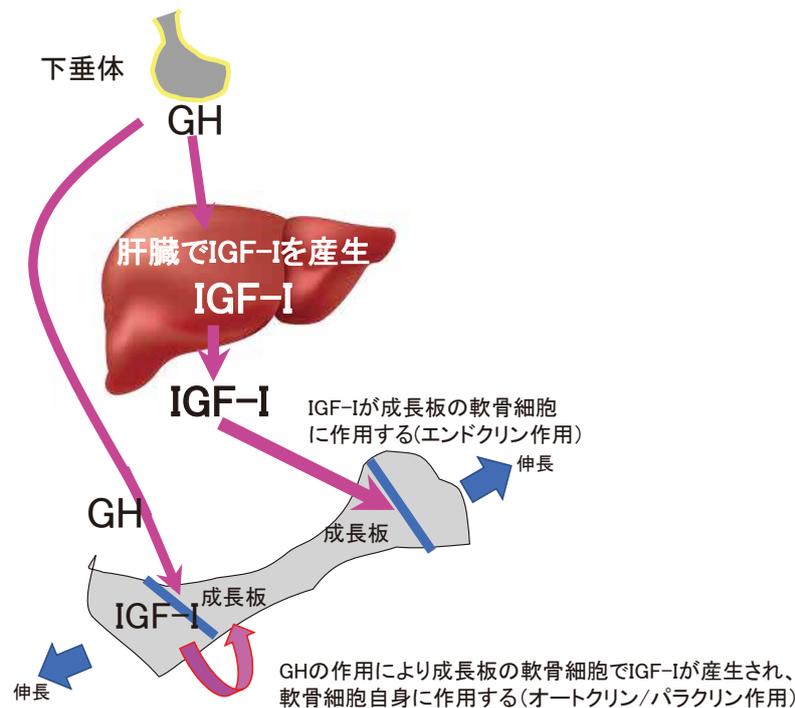


図2 GH, IGF-Iの骨への作用

IGF-Iは成長板の軟骨細胞の分化・増殖を促進することにより骨は伸長する (著者作成)

その他の原因としては、甲状腺機能低下症、骨・軟骨の疾患、慢性腎不全、染色体異常、栄養不良、心理社会的な原因、ステロイド剤の長期内服、環境汚染などであり、GHDによるものは低身長の原因の10~15%にすぎない¹⁸⁻²²⁾。

GHDの原因は器質的なものと特発性のものに分けられるが、大部分は病因が見出せない特発性である。器質性はGHDの10%程度であり、頭蓋咽頭腫、胚芽腫など頭蓋内の器質異常、頭蓋照射、骨盤位分娩・仮死・黄疸遷延などの周産期異常によって引き起こされる。周産期異常による低身長の場合は、頭部MRI検査で下垂体茎離断、異所性後葉あるいは下垂体低形成をみとめる場合がある。頻度は非常に少ないが、GH遺伝子欠損(下垂体でGHが産生されない)や、下垂体の発生・分化に関する遺伝子異常による遺伝性GHDがある^{3,6,18,19)}。

4. 成長ホルモンが身長を伸ばす機序

GHの作用の多くはIGF-Iを介したものであり、骨成長を促進するのはIGF-Iである。

1) IGF-I

IGF-Iはインスリンに類似した分子構造を持つ増殖因子である。GHの作用で肝臓と長管骨の成長板(X線写真で骨端線として描出される部分)の軟骨細胞で産生さ

れたIGF-Iが、前者はエンドクリン作用として、後者はオートクリン/パラクリン作用として成長板軟骨に作用し、軟骨細胞を増殖させて骨を伸長させる(図2)。血中IGF-Iの80%は肝臓で産生されるが、IGF-Iの産生は栄養状態の影響を強く受け、低栄養状態では産生が低下する。IGF-Iの産生には十分なエネルギー(カロリー)摂取と蛋白質(とくに必須アミノ酸)の摂取が必要である^{23,24,25)}。

2) IGF結合蛋白(IGF binding proteins: IGFBPs)

血中には6種類のIGF結合蛋白が存在し、IGF-Iと結合してIGF-Iの半減期や組織への移行性、IGF受容体との結合性を制御している。IGF-Iの大部分はIGFBP-3と結合して血中に保持されているが、栄養状態の悪化に伴い血中インスリン濃度が低下するとIGFBP-1が増加し、IGF-IはIGFBP-1と結合して不活性型複合体となり、速やかに血中から消失する^{7,23,26)}。

3) 成長ホルモン抵抗性

低栄養状態では門脈中インスリン濃度が減少するため肝内のGH受容体が減少し、下垂体からのGHの分泌が増加してもIGF-Iの産生が低下するというGH抵抗性の状態が形成され、GHの効果が低下する^{24,27)}。

GH治療の効果を十分に発揮させるためには、蛋白質のみならずエネルギー源となる炭水化物も十分に摂取し

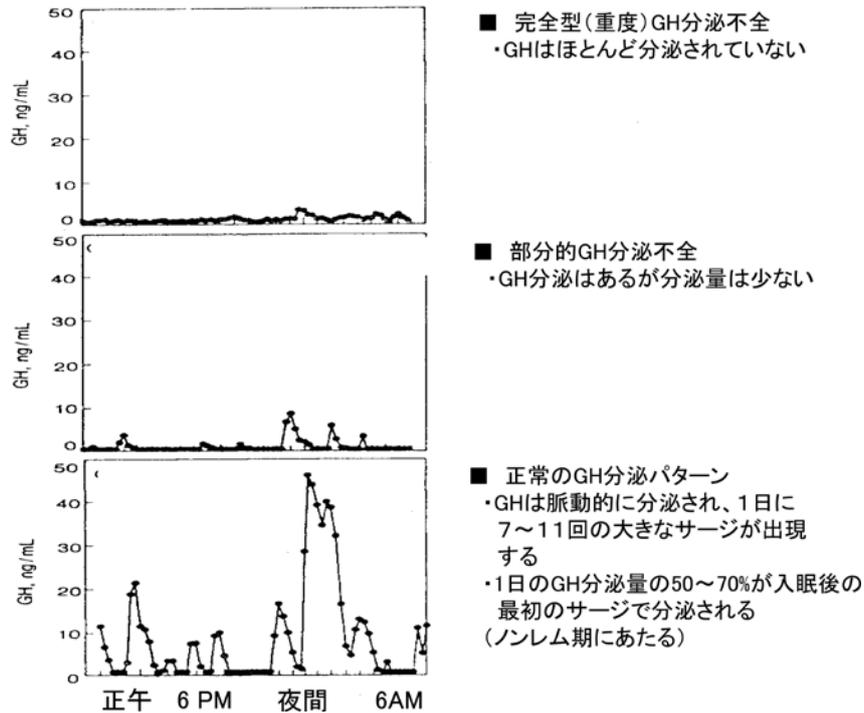


図3 GHの24時間分泌パターン(20分間隔で採血)文献15を改変して使用

て、IGF-I産生を高める(IGF-Iを低下させない)ことが重要である。また、成長板の軟骨細胞機能を高めるために、亜鉛、ビタミンDの摂取も必要である^{25,28,29)}。

栄養摂取量の不足による3歳までの体重増加不良により、学童期の身長が低くなることが報告されている³⁰⁾。思春期開始時の身長は成人身長と相関することから³¹⁾、幼児期の体重増加が不良な児は、最終身長が低くなる可能性があるかと推察される。

4) 過栄養とIGF-I

低栄養はIGF-Iの低下をきたすが、過栄養状態では逆の効果は見られず³²⁾、IGF-I濃度とBMIの間に逆U字型の関連性があることが報告されている³³⁾。過栄養によるBMIの増加はGHのパルス数と振幅を減少させることによりGHの総分泌量を減少させる。ただし、思春期前の肥満小児の身長は非肥満小児よりやや高い。その理由として、総IGF-Iに対する遊離IGF-Iの増加(IGF-Iの生物学的利用能が増加すること)および肥満で増加している脂肪細胞由来のレプチンが骨成長板の軟骨細胞の増殖を促進することなどが考えられる³⁴⁾。

5. GHDの診断

低身長は、同性・同年齢の平均身長より2標準偏差(SD)を下回る身長のことである。成長障害を診断する上でGH分泌能を評価することは最も重要である。GHは下垂体からパルス状に分泌されるが、身長の増加には

パルスの頻度よりもパルスの振幅の大きさが影響する。GH分泌障害の程度は、重度な分泌不全から軽度な分泌不全まで幅がある(図3)^{35,36)}。

1) GH分泌刺激試験と結果の評価

GH分泌不全を診断するために、GH分泌刺激試験として薬剤(アルギニン、L-DOPA、クロニジン、グルカゴン、インスリンまたはGHRP-2)を投与して負荷前と負荷後の血中GH濃度を測定する。

分泌不全の程度により、GHの頂値 ≤ 3 ng/ml(GHRP-2負荷の場合は ≤ 10 ng/ml)であれば重症GHD、GHの頂値 ≤ 6 ng/ml(GHRP-2負荷の場合は ≤ 16 ng/ml)であれば中等症GHDと診断される。GH分泌不全のうち重症と中等症を除いたものを軽症GHDとする。

日本では、成長ホルモン分泌不全性低身長としてGH治療の対象となるのは中等症以上である(2種類以上のGH分泌刺激試験で確認することが必要)。米国や欧州では、軽症例もGH治療の対象となっている³⁵⁾。

GHの分泌状態を反映するIGF-Iが200 ng/ml未満(5歳以下では150 ng/ml未満)の場合もGH分泌不全の判断基準となる^{19,35)}。

2) GH分泌刺激試験の結果を評価するうえでの注意点

各個人の至適な成長にとってGHが不十分であるか、十分であるかを区別する明確なカットオフ値は存在しないので、臨床の場でGH分泌状態を評価するには、成長

表1 成長ホルモン治療の対象疾患と投与量(承認された順)

疾患	GH治療の 保険承認	疾患の特徴	GH投与の目的 および投与量
成長ホルモン分泌 不全性低身長症	1975	何らかの原因により、下垂体からのGH分泌が低下する。脳腫瘍など器質的疾患により発症する場合もあるが、多くは原因不明で特発性。1万人あたり男児2.14人、女児0.71人の頻度。	補充投与 0.175 mg/kg/週
ターナー症候群	1991 ^a 2000 ^b	X染色体の全体または一部の欠失に起因した疾患の総称で、卵巣機能不全と低身長をきたす。女児出生1000~2000人に1人の頻度。	薬理的治療 0.35 mg/kg/週
慢性腎不全性低身長症	1997	慢性腎不全によりGHやIGF-Iの阻害物質が増加し、GHの抵抗性が増加、あるいはIGF-Iの生物活性が低下している状態	薬理的治療 0.175~0.35 mg/週
軟骨異栄養症(軟骨無形成症・低形成症)	1997	染色体4p26.3に存在する軟骨細胞分化を調節するFGFR3(線維芽細胞増殖因子受容体3)遺伝子の活性化変異により、軟骨増殖に支障が生じて四肢短縮型の低身長にな。2万人に1人。	薬理的治療 0.35 mg/kg/週
プラダー・ウイリ症候群	2004	染色体15q11-13領域の父性発現遺伝子が作用しないこと(ゲノム刷り込み異常)により、筋緊張低下、肥満、低身長、性腺機能不全、発達遅滞などをきたす。1~1.5万人に1人。	補充投与 薬理的治療 0.245 mg/kg/週
成人成長ホルモン分泌不全症(重症型の場合)	2009	成人においてGHの分泌不全により、生活の質の低下と体脂肪増加、筋肉・骨塩量減少などの体組成異常および血中脂質高値などの代謝障害を呈し予後が悪化する状態。	補充投与 0.021~0.084 mg/kg/週 (小児の補充量の1/10)
SGA (small for gestational age) 性低身長症	2014	胎児期の発育が遅く在胎週数に相当する標準身長・体重に比べて小さく生まれ、3歳までに身長が標準範囲に追いつかず、低身長にとどまっている児。	薬理的治療 0.23~0.47 mg/週
スーナン症候群	2017	細胞内のRas/MAPKシグナル伝達系にかかわる遺伝子の異常により、特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などをきたす。1000~2500人に1人。	薬理的治療 0.23~0.47 mg/kg/週
SHOX異常症	2023	特発性低身長症の約2%に認められる。性染色体上に存在する成長遺伝子SHOXの機能喪失による。	薬理的治療 0.35 mg/kg/週

^a GH分泌不全を伴うTSにおける補充投与を承認 ^b GH分泌不全の有無にかかわらず、すべてのTSについて承認

曲線を用いた成長速度の注意深い観察が必須である³⁶⁾。

GH分泌刺激試験の評価をする際、甲状腺機能低下症が存在するとGH分泌反応は低下するので、甲状腺ホルモン補充を行って機能を正常化してから検査を行う^{19,35,37)}。

肥満が存在するとGH分泌刺激試験によるGH濃度のピーク値は低くなるので、BMIの高い児はGHDと判断される可能性がある(BMIの増加とIGF-Iとの関係は前述)³⁸⁾。

体質性低身長は成長の生理的遅延をきたすが³⁹⁾、思春期発来前に一過性に機能的なGH分泌低下状態となる。そのためGHDと診断してしまう偽陽性率を低下させるために、性ステロイド(テストステロン筋注あるいはエチニルエストラジオール経口投与)によるプライミングを行ってからGH分泌刺激試験を行うことが推奨されている^{40,41)}。

GH分泌に影響を与える精神的因子(愛情遮断症候群、ネグレクトなど)があれば、可能な限りそれを除いた状

態でGH分泌刺激試験を行う^{18,19,35)}。

診断されたGHDは必ずしも永続性とは限らず、GH治療が終了した後にはGH分泌能が回復している症例もある⁴²⁾。

6. 成長ホルモン治療

—生理的補充投与と薬理的治療

現在日本で成長ホルモン治療が承認されている対象疾患を表1に示す。手根骨X線写真で骨端線が閉鎖していない症例が治療の対象となる。

1) 生理的補充投与

成長ホルモン分泌不全性低身長症では、欠乏しているGHを補充するために、rhGH(0.175 mg/kg/週)を標準治療量として、在宅で週6~7回に分けて専用のペン型注射器と注射針を用いて皮下注射する。

治療経過例を図4に示した。成長ホルモン分泌不全性低身長性におけるGH治療による89名(男子56名、女

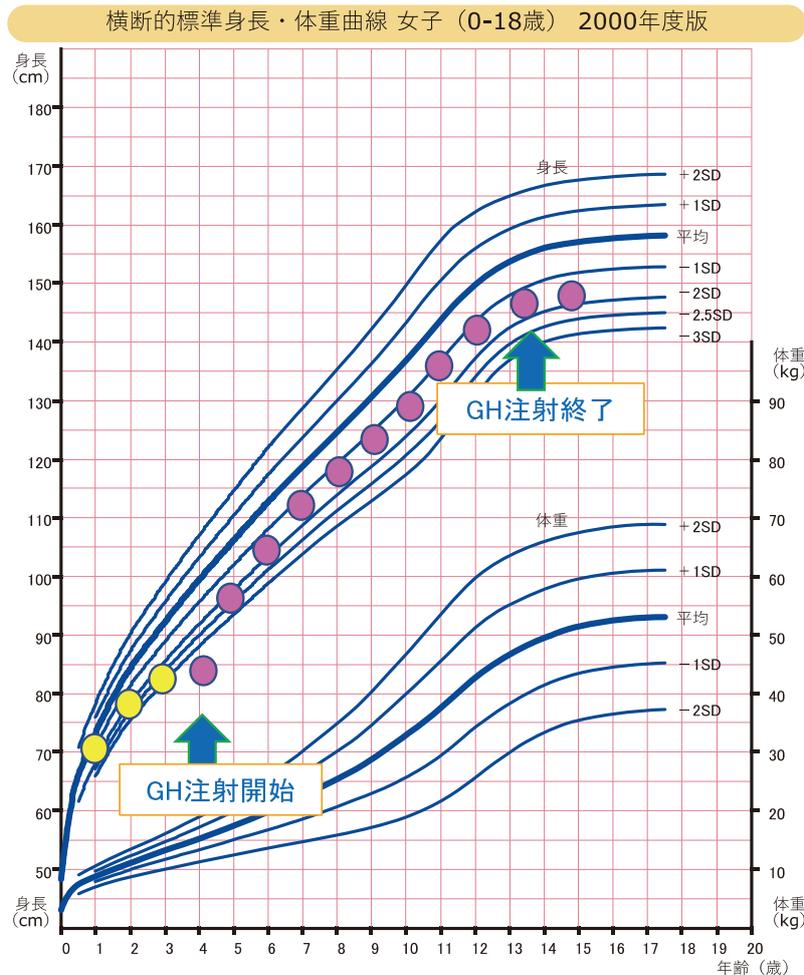


図4 成長ホルモン分泌不全性低身長の治療の経過

治療開始後の最初の2年間は身長はよく伸びるが、それ以降は成長曲線に沿った成長率が維持される（自己注射をやめれば成長率は低下する）。

子33名)の最終成人身長の検討では、平均 6.5 ± 2.8 (SD)年の治療期間で、成人身長の平均は男子 163.9 ± 4.6 cm, 女子 150.9 ± 5.7 cmであり、成人身長SDスコアが $-2SD$ (正常身長の下限)以上に到達できた割合は、男子84%, 女子76%であり、最終成人身長が十分に改善していない例があることが明らかとなった⁴³⁾。

成人身長を少しでも高くするために、蛋白同化ホルモンの併用や、骨成熟進行を遅らせてGHの治療期間を延ばすために、LHRH (黄体化ホルモン放出ホルモン)アナログによる性腺抑制療法の併用が試みられる場合がある^{10,13)}。最近導入された長時間作用型GH (後述)により治療のコンプライアンスを上げることにより、成人身長が改善することが期待される。

成人成長ホルモン分泌不全症

GHは骨成長を促進する以外にも、IGF-Iの作用を介して、あるいはGHの直接作用により生体内で様々な生理作用を発揮する。成人GHDにおけるGH投与の目的

は、身長を伸ばすことではなく、GH欠乏によってもたらされた体組成の変化 (体脂肪増加), 代謝異常 (脂質異常など) およびQOLの改善である。

小児期の成長促進を目的とした治療から、成人期のGH欠乏による合併症の予防を目的とした治療へのトランジション (移行) が行われる^{19,27,44)}。

肥満を伴うプラダー・ウイリ症候群においては、GHの脂肪分解作用により内臓脂肪を低く維持して、成人期の心血管疾患の危険因子を予防する効果が期待できる⁴⁵⁾。

2) 薬理学的治療

一部のGH分泌不全を伴わない低身長症において、高用量のGH投与により身長増加効果が得られることがわかってきており、薬理学的治療としてのGH投与が行われる (表1)。

GHが正常に分泌されていても、GH作用の異常 (GH抵抗性) などによるGH-IGF-I軸の一連の欠陥、および成長板軟骨におけるIGF-I作用の低下に対しては、高

用量のGH投与あるいはIGF-I製剤の投与が病態生理学的に有効な治療法と考えられる^{3,46,47,48}。

SHOX 遺伝子異常症

本疾患は、2023年6月に新たに成長ホルモン治療の適応が承認された。単一遺伝子異常であり、X染色体とY染色体の短腕に存在する成長遺伝子であるSHOX (Short stature homeobox containing gene) 遺伝子の微小欠失あるいは点変異ヘテロの機能喪失変異により低身長となる。前腕のMadelung変形といわれる骨変形を伴うことがある⁴⁹。

ターナー症候群の低身長の原因は、Y染色体短腕に存在するSHOX遺伝子の欠損による。SHOX遺伝子異常は、特発性低身長 (Idiopathic short stature : ISS) の約2~3%で同定されている。ターナー症候群で薬理的治療としてのGH投与が有効であることから、本疾患も成長ホルモン治療が有効である^{46,49}。

SHOX遺伝子異常は分子遺伝学的に診断されるが、大部分がSHOX遺伝子の微小欠失 (約3分の2) であるためFISH (Fluorescence in situ hybridization) 法による解析が第1選択であり (保険適応)、欠失が否定された残りの症例は点変異であるので塩基決定法により同定される (非保険適応)⁵⁰。

特発性低身長症

特発性低身長は、GH分泌が正常で明確な病因のない低身長児に対する呼称であり、体質性低身長や家族性低身長が含まれる。病因としては、GH-IGF-I軸以外の身長増加を促進する生物学的プロセスである成長板における、軟骨の形成を制御する調節システムの機能不全が原因であることが明らかになってきており、SHOX遺伝子異常もその1つである。また、ISSの治療としてはGH投与より、IGF-I投与のほうが有効であるケースもある^{28,51}。

アメリカ食品医薬品局 (FDA) は2003年に特発性低身長症の成長ホルモン治療を承認したが³⁵、日本では政府による医療費削減政策により承認されていない¹³。

7. 成長ホルモン治療の心理社会的問題へ影響

低身長は、それ自体は病気ではない。しかし、低身長児は自己評価が低い、消極的である、社会適応が悪いなど心理社会的に問題のある児が多いとされる⁵²。低身長児に対する成長ホルモン治療を支持する根拠は、身長を高くすることでより良い心理社会的な機能を得られるというところにある。実際、成長ホルモン治療による身長の伸びに伴って、児の心理社会的側面において好影響があることを証明する報告がみられる^{53~55}。

低身長は疾患や障害といえるものかという議論がある

が、GH分泌不全を伴う低身長に関しては、家族性低身長や体質性低身長などのGH分泌不全を伴わない低身長と異なり、多様な生理作用を持つGHを補充するという意味からもGH投与は必要である¹⁰。

8. GH治療の安全性

GH治療の安全性については、1985年~2005年の期間に北米でGH治療を受けた54,946人の患者を対象とした製造販売後の調査から有害事象の集計がされた。成長に対する直接的な影響としての側弯症 (頻度0.4%)、大腿骨頭すべり症 (0.1%)、良性頭蓋内圧亢進 (0.1%) などが報告されている^{56,57}。

長期的な観察が必要な副作用としては、GHの持つ抗インスリン作用による2型糖尿病のリスク、および細胞増殖活性に関連する悪性腫瘍の再発、白血病のリスクの増加が懸念される⁵⁸。

2型糖尿病のリスク

GH治療と2型糖尿病発症との関連性を示す報告があるが⁵⁹、フランスの調査では、小児期にGH治療を受けた患者5,100人と対照集団の間で、2型糖尿病発症のリスクに差は見られなかったとしている⁶⁰。

在胎期間の割に出生体重が小さく生まれるSGA (small for gestational age) 児は、出生時からインスリン抵抗性を獲得しているとされるが⁶¹、SGA性低身長の治療として10年間のGH投与により、血糖値やHbA1cの増加が認められなかったことが報告されている⁶²。ただし、ブラダー・ウイリ症候群では2型糖尿病の発症率が高いので、GH投与中は慎重に耐糖能を監視する必要がある⁶³。

日本では糖尿病患者に対するGH投与は禁忌であったが、2022年4月に禁忌条項がはずされ、GHの慎重投与が認められることとなった。

腫瘍発生のリスク

GHおよびIGF-Iは直接的にがんを誘導することはないが、他の因子によって誘導されるDNA損傷効果を増幅させる可能性がある。また、ヌーナン症候群、ファンコニ貧血、ブルーム症候群などの発がんリスクのある染色体切断症候群では、rhGHの投与を行う際には長期的な監視が必要である⁶⁴。

小児がん経験者 (Childhood Cancer Survivor : CCS) 期の長期追跡研究では、GH使用者は二次がんの発症リスクが上昇すると報告されていたが⁶⁵、最近はリスクが高くなることはないと考えられている⁶⁴。

脳腫瘍術後のGH投与は再発のリスクを高める可能性があるため、腫瘍摘出後1年間はGH治療の投与は控えるべきとされてきた⁶⁶。最近報告された頭蓋咽頭腫71

例のコホート研究において、GH 投与開始時期が早いほど再発リスクが増加するかを評価したところ関連性が認められなかったことから、頭蓋咽頭腫では手術終了の6か月後にはGH 補充療法を開始しても問題ないとしている⁶⁷⁾。一般的には、GH 投与による腫瘍発生のリスクを下げるためには、血中IGF-I値が年齢基準値の+2SDを超えて上昇しないようにGH 投与量を調節することが望ましいとされる⁶⁴⁾。

9. GH 治療の展望

アドヒアランス (adherence) とは患者が治療方針の決定に賛同し積極的に治療を受け、治療のコンプライアンスを良好に保つことを意味する。低身長児に対するGH 治療では、数年以上の継続的なGH 製剤の皮下注射が必要となるため、治療のアドヒアランスを維持する必要がある⁶⁸⁾。

自己注射デバイスの進歩

アドヒアランスの改善を目的として、自動的に刺針・製剤注入・抜針を行い、注射器本体のディスプレイで操作手順や注射履歴が確認できる電動式成長ホルモン製剤注入器 (JCR ファーマ) の使用が可能となった。さらに、デバイスと組み合わせた成長ホルモン治療服薬管理アプリケーションソフトウェアが開発されている⁶⁹⁾。

長時間作用型ヒト GH 製剤

GH などのペプチドホルモンは生体内での半減期が短く、患者は連日 rhGH 製剤を自己注射する必要がある。そのため、長時間効果が持続する成長ホルモン製剤として、ヒト GH にヒト絨毛性ゴナドトロピンの β サブユニットの C 末端ペプチドを融合することで生体内半減期を延長した、週1回投与の GH 誘導体制剤が開発され⁷⁰⁾、2022年に国内承認された (ファイザー株式会社)。連日注射による患者負担を軽減することで治療のコンプライアンスが改善され、より治療効果の高い GH 治療を確立できる可能性があり、今後に期待される。

9. おわりに

小児の低身長に対する成長ホルモン治療の発展の歴史と、治療の実際について述べた。

文 献

- 1) Besson A, Salemi S, Gallati S, et al : Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **88** : 3664-3667, 2003.
- 2) Giustina A, Mazziotti G, Canalis E : Growth hormone, insulin like growth factors, and skeleton. *Endocr Rev*

- 29** : 535-559, 2008.
- 3) Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, et al : The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect* **7** : R212-R222, 2018.
- 4) Arisaka O, Nakayama Y, Shimura N, et al : Effect of clonidine in child of normal stature. *Lancet* **2** : 344, 1987.
- 5) Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O, et al : Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest* **100** : 1159-1165, 1997.
- 6) 安達昌巧 : 成長ホルモンと身長増加. 小児内分泌診療ガイド, 有阪 治 編, 中山書店, 東京, 8-11, 2014.
- 7) Baxter RC : Signaling pathways of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* **2023 Mar** **28** : bnad008. doi : 10.1210/edrv/bnad008.
- 8) 田中敏章 : 成長ホルモン治療の現状と展望. 日本小児科学会雑誌. **106** : 451-458, 2002.
- 9) Ranke M, Wit JM. Growth hormone-past, present and future. *Nat Rev Endocrinol* **14** : 285-300, 2018.
- 10) Laron Z : Growth hormone therapy : emerging dilemmas. *Pediatr Endocrinol Rev* **8** : 364-373, 2011.
- 11) 神崎 晋 : 成長ホルモン治療領域についての検討. 平成 28~30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)「小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究」総合研究報告書 259-271, 2017.
- 12) Raben MS : Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* **18** : 901-903, 1958.
- 13) Tanaka T : History of GH treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* **31** : 1-9, 2022.
- 14) Brown P : Human growth hormone therapy and Creutzfeldt-Jakob disease : a drama in three acts. *Pediatrics* **81** : 85-89, 1986.
- 15) 中山有子, 志村直人, 有阪 治, 他 : 低身長児の診断と治療の最近の進歩. *順天堂医学* **33** : 260-266, 1987.
- 16) Watanabe S, Tsunematsu Y, Komiyama A, et al : Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet* **i** : 1159-1160, 1988.
- 17) Nishi Y, Tanaka T, Takano K, et al : Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. *J Clin Endocrinol Metab* **84** : 1961-1965, 1999.
- 18) 有阪 治 : 小児難病の診断と扱い方 下垂体性小人症.

- 小児科診療 **55** : 2331-2337, 1992.
- 19) 伊達木澄人 : 成長ホルモン分泌不全性低身長症の原因と治療. 小児科 **63** : 728-733, 2022.
- 20) Imataka G, Hagsiawa S, Nitta A, et al : Long-term survival of full trisomy 13 in a 14 year old male : a case report. Eur Rev Med Pharmacol Sci **20** : 919-922, 2016.
- 21) Moreno-García M, Fernández-Martínez FJ, Miranda EB : Chromosomal anomalies in patients with short stature. Pediatr Int **47** : 546-549, 2005.
- 22) 有阪 治, 西連地利己, 武藤考司, 他 : 放射線汚染地域における小児の身体計測調査. 日本成長学会雑誌 **19** : 44-53, 2013.
- 23) Gat-Yablonski G, De Luca F : Effect of nutrition on statural growth. Horm Res Pediatr **88** : 46-62, 2017.
- 24) 有阪 治 : 幼児期・学童期の肥満と低身長. 小児科診断・治療指針 (3版), 中山書店, 東京. 印刷中
- 25) Inzaghi E, Pampanini V, Deodati A : The effects of nutrition on linear growth. Nutrients 2022 ; **14** 1752. doi : 10.3390/nu14091752.
- 26) 高橋伸一郎, 伯野史彦, 山中大介, 他 : インスリン様シグナルと代謝制御性アミノ酸シグナル. 実験医学 **37** : 514-520, 2019.
- 27) 高橋 裕 : 老化における栄養・代謝の変化と内分泌系のクロストーク 成長ホルモン・IGF-Iの重要な役割. 基礎老化研究 **40** : 33-38, 2016.
- 28) Baron J, Savendshl L, De Luca F, et al : Short and tall stature : a new paradigm emerges. Nat Rev Endocrinol **11** : 735-746, 2015.
- 29) 有阪 治 : 小児のビタミンD・カルシウム欠乏の要因・診断・対応. 日本臨床栄養学会雑誌 **37** : 8-20, 2015.
- 30) Koyama S, Naganuma J, Arisaka O, et al : Insufficient weight gain under 3 years is associated with short stature in school-aged children. Clin Pediatr Endocrinol **32** : 188-191, 2023.
- 31) Tanaka T, Komatsu K, Takada G, et al : Prediction of adult height in healthy Japanese children. Acta Paediatr Suppl **417** : 57-60, 1996.
- 32) 山中佳代 : 高脂肪食肥満ラットにおけるGH-IGF-I axisの検討. 日本内分泌学会雑誌 (Folia Endocrinol) **73** : 597-609, 1997.
- 33) Schneider HJ, Saller B, Klotsche J, et al : Opposite associations of age-dependent insulin-like growth factor-I standard deviation scores with nutritional state in normal weight and obese subjects. Eur J Endocrinol **154** : 699-706, 2006.
- 34) Hawkes CP, Grimberg A : Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State. Pediatr Endocrinol Rev **13** : 499-511, 2015.
- 35) Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al : Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents : growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. Horm Res Paediatr **86** : 361-397, 2016.
- 36) Vanderschueren-Lodeweyckx M : Assessment of growth hormone secretion : what are we looking for practically ? Horm Res 33 Suppl **4** : 1-6, 1990.
- 37) 有阪マドカ, 有阪 治, 入戸野博, 他 : 成長ホルモン分泌低下を伴った慢性甲状腺炎の1女児例. 小児科臨床 **35** : 2071-2075, 1982.
- 38) Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, et al : Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. N Engl J Med **311** : 1403-1407, 1984.
- 39) 有阪 治 : 思春期早発症と思春期遅発症. 思春期学 **35** : 72-77, 2017.
- 40) Tseretopoulou X, Mushtaq T : How to interpret IGF-1 and growth hormone stimulation tests. Arch Dis Child Edu Pract Ed **105** : 311-324, 2020.
- 41) Muller G, Keller A, Reich A, et al : Priming with testosterone enhances stimulated growth hormone secretion in boys with delayed puberty. J Pediatr Endocrinol Metab **17** : 77-83, 2004.
- 42) Sakai Y, Ikegawa K, Shimura K, et al : Clinical features of transient growth hormone deficiency. Endocrines **4** : 102-109, 2023.
- 43) 小川正道, 野瀬 宰, 岡田稔久, 他 : 特発性成長ホルモン分泌不全性低身長症における治療による成人身長. 日本小児科学会雑誌 **116** : 979-984, 2012.
- 44) Jørgensen JO, Nørrelund H, Vahl N, et al : Continuation of growth hormone therapy versus placebo in transition-phase patients with growth hormone deficiency : impact on body composition, insulin sensitivity, and thyroid function. J Pediatr Endocrinol Metab Suppl **5** : 1355-1360, 2002.
- 45) Tanaka Y, Abe Y, Oto Y, et al : Characterization of fat distribution in Prader-Willi syndrome : relationships with adipocytokines and influence of growth hormone treatment. Am J Med Gnet A **161** A :

- 27-33, 2013.
- 46) Spiliotis BE : Recombinant human growth hormone in the treatment of Turner syndrome. *Ther Clin Risk Manag* **4** : 1177-1183, 2008.
- 47) Tanaka T : Perspectives on growth promoting treatment for patients with Turner syndrome in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* **29** : 91-97, 2020.
- 48) Baron J, Savendshil L, De Luca F, et al. Short and tall stature : a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol* **11** : 735-746, 2015.
- 49) Binder G : Short stature due to SHOX deficiency : genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Pediatr* **75** : 81-89, 2011.
- 50) 日本小児内分泌学会学会ガイドライン SHOX 異常症の診断・治療指針 <http://jspe.umin.jp/medical/gui.html> 2023年8月4日アクセス
- 51) Savage MO, Storr HL : GH resistance is a component of idiopathic short stature : Implications for rhGH therapy. *Front Endocrinol* 2021 Dec 10 ; **12** : 781044. doi : 10.3389/fendo.2021.781044.
- 52) 花木啓一, 西村直子, 木村真司, 他 : 低身長児の生活の質評価に関する研究 低身長児の身長イメージと心理社会指標の関連. *成長科学協会研究年報* (0386-7617) 35号 59-65, 2012.
- 53) Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, et al : Effect of growth hormone treatment on quality of life in Japanese children with growth hormone deficiency : an analysis from a prospective observational study. *Clin Pediatr Endocrinol* **23** : 83-92, 2014.
- 54) Arisaka O, Koledova E, Kanazawa S, et al : Discrepancies between physician and parent perceptions of psychosocial problems of GHD children undergoing GH therapy in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* **15** : 163-176, 2006.
- 55) 長田久雄, 高橋 亮, 田中敏章 : SGA 性低身長児における心理社会的特徴に着目した成長ホルモン治療効果の検討. *小児保健研究* **68** : 240-247, 2009.
- 56) Bell J, Parker KL, Swinford RD, et al : Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* **95** : 167-177, 2010.
- 57) Obinata K, Kamata A, Kinoshita K, et al : Prolonged intracranial hypertension after recombinant growth hormone therapy due to impaired CSF absorption. *Clin Pediatr Endocrinol* **19** : 39-44, 2010.
- 58) Cianfarani S : Safety of Pediatric rhGH Therapy : An overview and the need for long-term surveillance. *Front Endocrinol* 2021 Dec 24 ; **12** : 811846. doi : 10.3389/fendo.2021.811846.
- 59) Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, et al : Safety outcomes during pediatric GH therapy : Final results from the prospective GeNeSIS observational program. *J Clin Endocrinol Metab* **104** : 379-389, 2019.
- 60) Poidvin A, Weill A, Ecosse E, et al : Risk of diabetes treated in early adulthood after growth hormone treatment of short stature in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* **102** : 1291-1298, 2017.
- 61) 有阪 治, 中山光量, 市川 剛, 他 : 早産低出生体重児はどのような機序でインスリン抵抗性と関係するのか. *周産期医学* 2023印刷中
- 62) López-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Bermúdez de la Vega JA, et al : Growth hormone treatment does not lead to insulin resistance nor excessive rise in IGF-1 levels, while improving height in patients small for gestational age. A long-term observational study. *Clin Endocrinol* **96** : 558-568, 2022.
- 63) Oto Y, Murakami N, Inoue T, et al : Psychiatric behavioral effect and characteristics of type 2 diabetes mellitus on Japanese patients with Prader-Willi syndrome : a preliminary retrospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab* **35** : 89-96, 2021.
- 64) Boguszewski CL, Boguszewski MCDS : Growth hormone's links to cancer. *Endocr Rev* **40** : 558-574, 2019.
- 65) Ergun-Longmire B, Mertens AC, Sklar CA, et al : Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* **91** : 3494-3498, 2006.
- 66) 有阪 治, 藤田宏夫 : 脳腫瘍, 白血病治療後の成長ホルモン分泌不全性低身長. *小児内科* **28** : 375-381, 1996.
- 67) Nguyen Quoc A, Beccaria K, Briceño LG, et al : Growth hormone and childhood-onset craniopharyngioma : When to initiate growth hormone replacement therapy? *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Feb **16** : dgad079. doi : 10.1210/clinem/dgad079.
- 68) Bozzola M, Pagani S, Iughetti L, et al : Adherence to growth hormone therapy : a practical approach. *Horm Res Paediatr* **81** : 331-335, 2014.
- 69) Urakami T : Effectiveness of a smartphone application on medication adherence in children with short stature receiving GH therapy : A multicenter pro-

spective cohort study (GTL-App). Clin Pediatr Endocrinol **30** : 85-92, 2021.

70) Papathanasiou T, Agersø H, Damholt BB et al : Popu-

lation pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily growth hormone norditropin® in children and adults. Clin Pharmacokinet **60** : 1217-1226, 2021.

Progress in Growth Hormone Treatment for Short Stature Children

Osamu Arisaka¹⁾, Satomi Koyama¹⁾, George Imataka¹⁾,
Go Ichikawa²⁾, Toshimi Sairenchi³⁾, Kaoru Obinata⁴⁾, Yuko Nakayama⁴⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University School of Medicine*

²⁾ *Department of Pediatrics, Nasu Red Cross Hospital*

³⁾ *Medical Science of Nursing, Dokkyo Medical University School of Nursing*

⁴⁾ *Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine*

For the treatment of growth hormone deficiency (GHD), which causes short stature, preparations extracted from the human pituitary gland (pituitary-derived human GH : phGH) was approved in Japan in 1975, however the supply was limited and could not be administered to all patients with GHD. However, with the development of recombinant hGH (rhGH) in 1988 and the adequacy of rhGH supply since then, the GH treatment landscape has changed dramatically. In addition, as the growth regulation mechanism of the GH-IGF-I (Insulin-like growth factor-I) axis has been better elucidated, rhGH has come to be used not only as a replacement for GHD, but also as a pharma-

cological treatment for short stature in some non-GHD.

Concerns about the safety of growth hormone therapy include the development of type 2 diabetes due to the anti-insulin effects of GH and leukemia associated with GH's cell proliferative activity, but based on long-term studies rhGH administration in children is now considered safe.

As for the future of growth hormone therapy, in 2021, a once-weekly long-acting GH formulation developed, making daily self-injections unnecessary. As a result, it is expected that adherence to growth hormone therapy will improve, and favorable therapeutic effects will be obtained.