

特発性下垂体性小人症に対するヒト

成長ホルモン (hGH) 補充療法

奈良県立医科大学小児科学教室

根津 智子, 神末 政樹, 森本 広之, 橋本 浩
上田 直子, 久世 晋徳, 澤本 好克, 中井 寛明
宮田 茂樹, 田中 一郎, 吉岡 章

奈良県立医科大学第 3 内科学教室

岡 本 新 悟

TREATMENT OF IDIOPATHIC PITUITARY DWARFISM WITH HUMAN GROWTH HORMONE

SATOKO NEZU, SEIKI KAMISUE, HIROYUKI MORIMOTO,
HIROSHI HASHIMOTO, NAOKO UEDA, KUNINORI KUZE,
YOSHIKATSU SAWAMOTO, HIROAKI NAKAI, SHIGEKI MIYATA,
ICHIRO TANAKA and AKIRA YOSHIOKA

Department of Pediatrics, Nara Medical University

SHINGO OKAMOTO

Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received January 28, 1989

Summary: Clinical study of human growth hormone (hGH) treatment for 12 patients with idiopathic pituitary dwarfism is reported.

In eleven out of 12 patients treated with hGH, growth rate was significantly increased.

There was no significant difference between the effects of pituitary (p-hGH) and recombinant human growth hormone (r-hGH).

Anti-hGH antibody with a titer of more than 10^4 was observed in one patient with p-hGH and in three with r-hGH.

No adverse reactions were observed.

Index Terms

human growth hormone (hGH), idiopathic pituitary dwarfism, anti-hGH antibody, recombinant human growth hormone (r-hGH)

緒 言

下垂体性小人症は、成長ホルモン (GH) の分泌不全

が小児期初期より発生したために生ずる、身長発育障害を主徴とする疾患である。その治療は欠乏する GH の補充療法が最も基本的、かつ、効果的である。現在治療

に用いられているヒト成長ホルモン (hGH) 製剤には屍体下垂体より抽出した天然型 (p-hGH) と、遺伝子組換え型 (r-hGH) の2種類ある。

1986年より、成長科学協会を中心とした下垂体性小人症に対する hGH 適応判定システムが軌道に乗り出した。当教室でもこのシステムにのっとり、すでに17名の患児に hGH 補充療法を施行している。

今回、治療開始後9カ月以上を経て、治療効果判定可能な特発性下垂体性小人症12名の臨床経過を報告し、あわせて天然型と遺伝子組換え型による効果の差異について言及する。

対象およびプロフィール

対象は当科にて特発性下垂体性小人症と診断され、成長科学協会に申請し、治療適応ありと判定された12名(男児10名, 女児2名)である (Table 1)。年齢は4才から14才 (平均値, 中央値とも9才9カ月)。全例身体の均整はとれている。治療開始前の身長は 87.5~130.3 cm で、低身長程度は平均すると、各年令の平均身長-3.0SD, 治療前1年間の身長増加の平均は 4.2 cm であった。骨年齢は Greulich & Pyle のアトラス¹⁾を用いて判定し、骨年齢/暦年齢×100(%)でその遅れを評価したところ、平均69%であった。治療前の血中ソマトメ

ジン C は平均 0.69 U/ml で、12例中6例は各年令の正常値より有意に低値であった。

GH 分泌不全の証明には GH 分泌を促す薬物負荷による血中 GH の経時的測定を行なった。各負荷試験での GH 頂値を示すと、インスリン負荷試験では平均 4.5 ng/ml, アルギニン負荷試験では平均 5.0 ng/ml, クロニジン負荷試験では平均 10.2 ng/ml であり、GH 分泌不全の判定基準である 10.0 ng/ml 以下は、インスリン負荷では11例中11例, アルギニン負荷では10例中8例, クロニジン負荷では2例中1例であった。

成長ホルモン分泌低下を数量的に判断するために、成長ホルモン分泌刺激試験における血中 GH 最大値とソマトメジン C 値により評価点 (スコア) が設定されている。スコアが6点以上で GH 分泌不全あり, 3~5点で判定保留, 2点以下で GH 分泌不全なし, とされている。12例の平均スコアは6.7点であった。

周産期異常は12例中1例に仮死 (症例4) を認めただけである。その他には特記すべき既往歴もなく、低身長に対する治療歴もない。合併症では両側停留嚥丸2例, てんかん1例, てんかんと鎖骨頭蓋形成不全の合併1例であった。

Table 1. Cases of idiopathic pituitary dwarfism before hGH treatment

No.	age	sex	height (M-SD)	growth rate (cm/year)	BA/CA (%)	complications	hGH	treatment period (months)
1	11	M	-1.9	4.0	81	(-)	SOMA	24
2	11	M	-2.9	4.0	61	(-)	SOMA	24
3	8	M	-2.9	3.0	41	retentio testis	SOMA	24
4	13	M	-4.5	3.3	80	asphyxia neonatorum epilepsy	NORD	24
5	11	M	-2.1	6.0	88	(-)	NORD	24
6	4	F	-4.2	3.0	86	(-)	NORD	24
7	9	F	-4.0	3.0	55	(-)	SOMA	18
8	10	M	-1.8	4.8	84	(-)	NORD	21
9	14	M	-2.9	4.0	81	(-)	CORP	30
10	7	M	-2.9	7.3	91	retentio testis	SOMA	12
11	8	M	-3.8	3.4	34	epilepsy cleidocranial dys- ostosis	NORD	9
12	5	M	-2.6	4.9	47	(-)	SOMA	12

BA/CA: Bone age/Chronological age Ratio

SOMA: Somatorm, NORD: Human growth hormone(Nordisk), CORP: Corpormon

方 法

hGH 製剤の投与量は成長科学協会の指示にしたがい 8~20 IU/週 (0.5 IU/Kg/週), 投与期間は最低9カ月, 最長30カ月である。

投与方法は筋肉注射あるいは皮下注射。9例は近医で, 3例は当科での一定期間の実習教育後, 患児の母親により自宅で注射を受けた。hGH 製剤は, 天然型6例 (山之内製薬—ノルディスク社注射用ヒト成長ホルモンノルディスク5例・日研化学コルポルモン1例), 遺伝子組換え型6例 (住友製薬—カビ社ソマトノルム6例) と, 無作為に振り分けられた。

治療開始後, 原則として3カ月毎に一般理学的所見の診察, 身体諸計測, 末梢血液及び血清生化学検査, 尿検査, 血中ソマトメジン C の測定, 抗 hGH 抗体価の測定を行ない, また原則として6カ月毎に手根骨のレントゲン写真を撮影し, 骨年齢の評価を行なった。

結 果

12例は全例 hGH 治療開始時の適応基準に合致し, 治療開始後は投与指示量, 投与回数がほぼ遵守された。補充療法の有効基準は, 治療開始後6カ月間, または

12カ月間の身長増加を1年間値に換算し, (a) $\geq 6\text{cm}/\text{年}$ または (b) \geq 治療開始前1年間の身長増加 $+2\text{cm}$ で, それ以後3年目までは年間 2cm 以上の身長増加である。この基準によると, 12例中11例が有効であり有効率92%であった。

11例のうち1例 (症例9) は30カ月間で 19.9cm の身長増加を示し, 最終身長 163cm (-1.2SD) と満足のいく結果を得た後すぐに治療を終了している。残る10例は有効として治療継続中である。12例中1例 (症例7) は12カ月時点での身長増加が $2\text{cm}/\text{年}$ のため一旦無効と判定されたが, 家族の強い希望と, 患児の家族的背景等の分析の結果 hGH 適応判定委員の指導の下, 更に治療続行中である (Fig. 1, 2, 3, 4)。

有効例での身長増加は, 6カ月時点で平均 $9.2\text{cm}/\text{年}$, 12カ月時点で平均 $8.6\text{cm}/\text{年}$, 18カ月時点で平均 $8.1\text{cm}/\text{年}$ である。身長増加効果は最初の6カ月間が最大で, 平

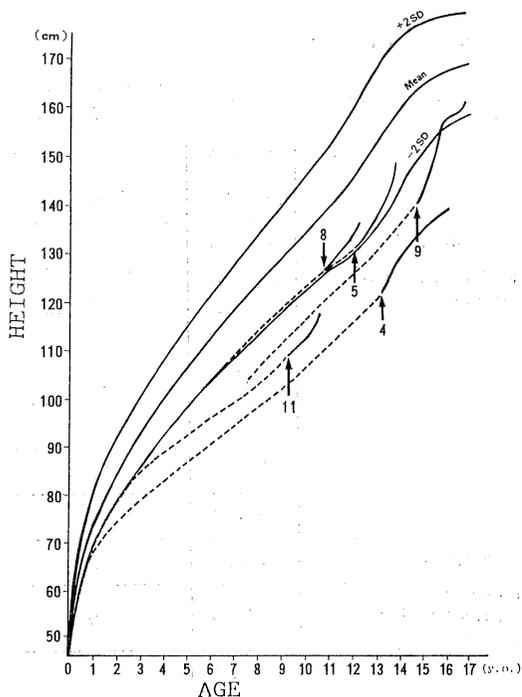


Fig. 1. Growth curve in 5 boys treated with p-hGH.

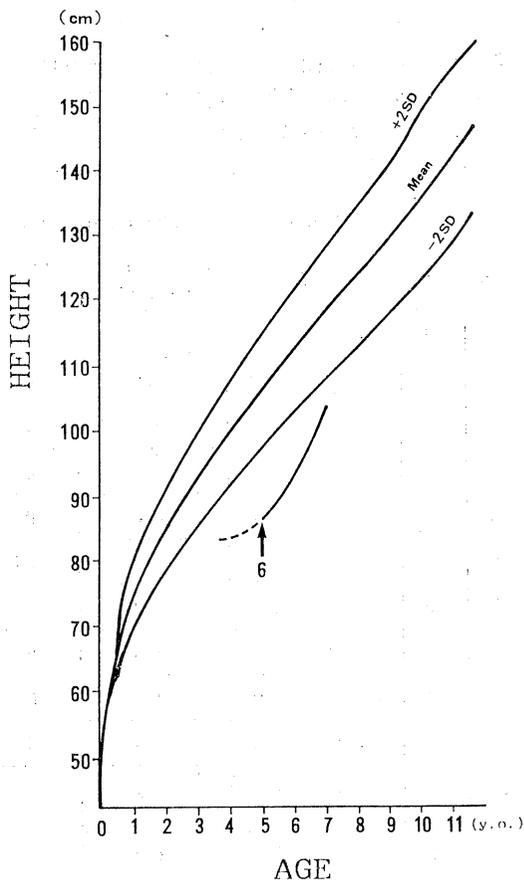


Fig. 2. Growth curve in a girl treated with p-hGH.

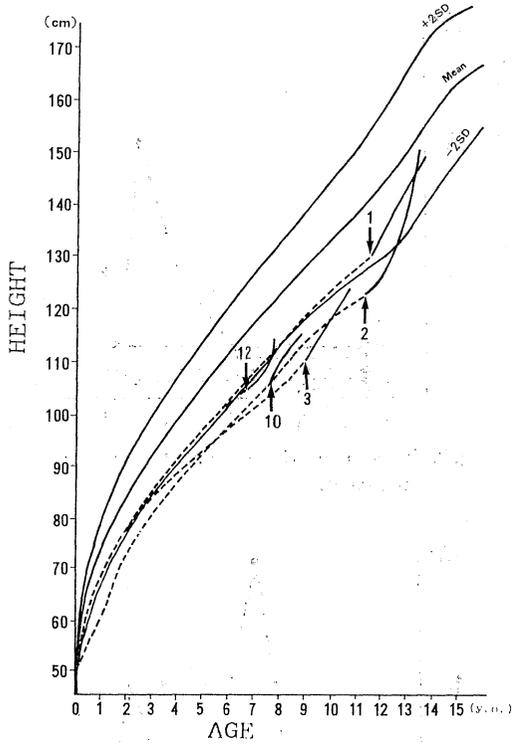


Fig. 3. Growth curve in 5 boys treated with r-hGH.

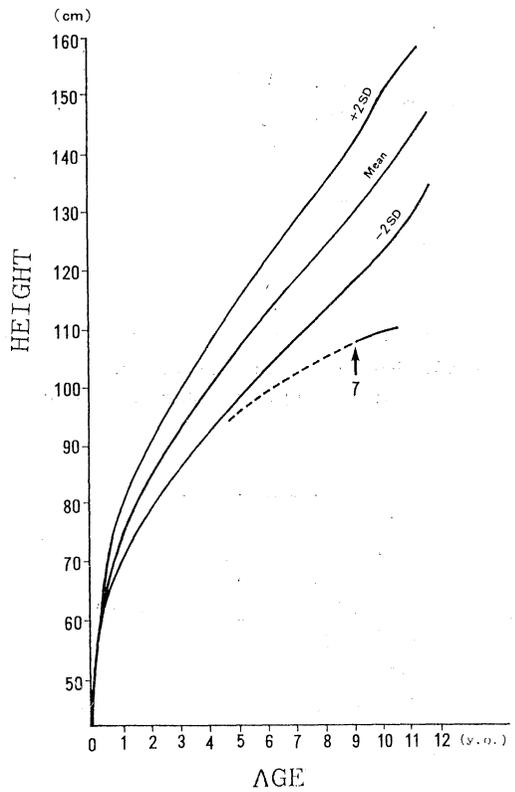


Fig. 4. Growth curve in a girl treated with r-hGH.

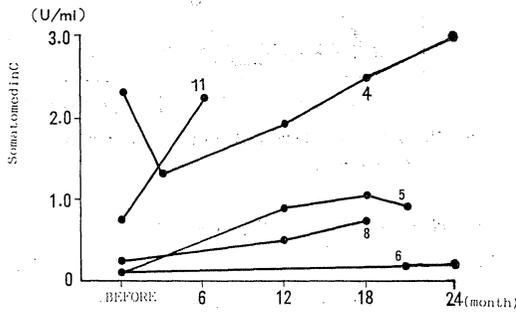


Fig. 5. Somatomedin C response to p-hGH.

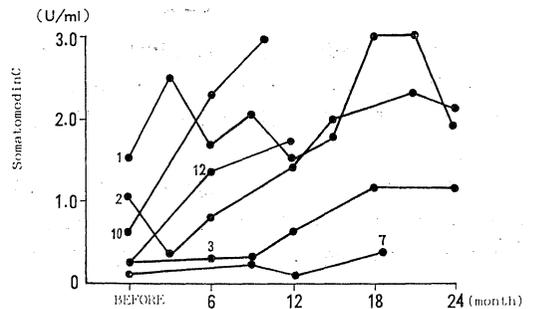


Fig. 6. Somatomedin C response to r-hGH.

均 4.6 cm, 次の 6 カ月間で 3.0 cm, 更に次の 6 カ月間では 3.7 cm である。血中ソマトメジン C は治療前の平均が 0.69 U/ml であったが, 治療開始後 6 カ月目で 1.45 U/ml, 12 カ月目で 1.27 U/ml, 18 カ月目で 1.79 U/ml とよく改善した (Fig. 5, 6)。無効例 (症例 7) ではソマトメジン C の改善もみられなかった。骨年齢の改善に関しては骨年齢/暦年齢比の平均が治療前 69% に対して, 6 カ月目で 75%, 12 カ月目で 83% であった (Fig. 7, 8)。個人差があり効果判定はしにくいものの, 全般的には骨年

齢が暦年齢に追いついてきたと考えられる。

次に天然型と遺伝子組換え型の hGH 製剤使用例の身長増加を比較したところ, 6 カ月時点で天然型は 8.8 cm/年, 遺伝子組換え型は 9.4 cm/年, 12 カ月時点でそれぞれ 8.7 cm/年, 8.5 cm/年となり共に十分な効果を認め, 両者間に有意の差はなかった。

抗 hGH 抗体価は天然型では 1 例のみ (症例 6) 18 カ月目に 10^2 倍を示したが (Fig. 9), 遺伝子組換え型では 6 カ

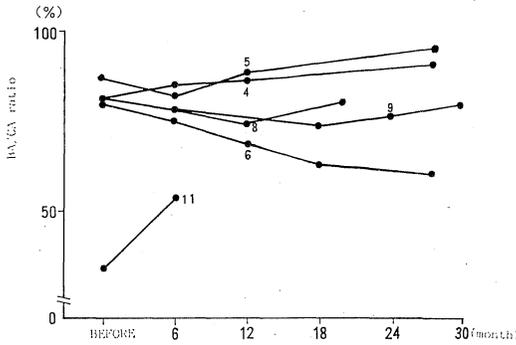


Fig. 7. Bone age response to p-hGH.
BA: Bone age, CA: Chronological age

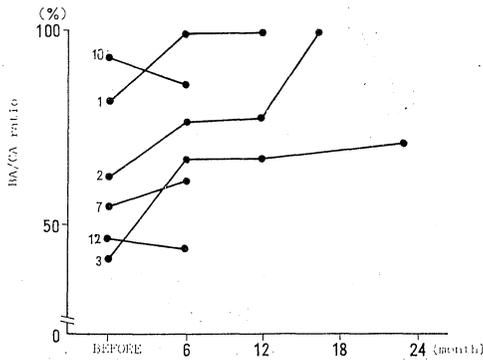


Fig. 8. Bone age response to r-hGH.
BA: Bone age, CA: Chronological age

月日には3例の抗体価上昇を認め最高 10^3 倍まで上昇した (Fig. 10)。しかし、これら4例中には無効例は含まれておらず、抗体陽性者の身長増加は陰性者と比較しても差異はなかった。

次に副作用についてであるが、現在のところ、一過性四肢痛を除いて理学的所見に異常はなく、末梢血液、血清生化学、尿の検査所見にも特記すべき異常は認めていない。

考 案

1) 身長増加効果

天然型、あるいは遺伝子組換え型の hGH 補充療法を施行した12例のうち11例 (有効率92%) には身長増加効果を認め、両製剤とも特発性下垂体性小人症の治療に有効であることが示された。更に、パラメーターである血中ソマトメジン C および骨年齢における治療効果も認めた。身長の伸びは治療開始後最初の6カ月間が最大であり、既報のデータ²⁾とも一致するが、その後は必ずし

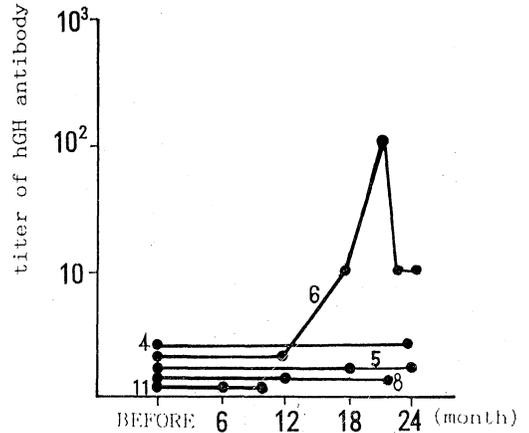


Fig. 9. Titer of hGH antibody during p-hGH treatment.

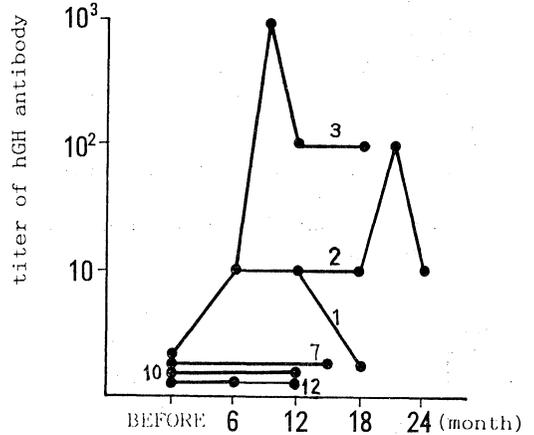


Fig. 10. Titer of hGH antibody during r-hGH treatment.

も治療期間が長くなると効果が減弱するというわけではなく、個人差によるところが大きい。これには患者の年齢、骨年齢、摂取カロリー、運動量、合併症、治療中の思春期発来、抗 hGH 抗体産生などが影響を及ぼしていると思われる。

2) 併用療法

続発性性腺機能不全症を合併しない特発性下垂体性小人症男児では、骨年齢に比し著しく低い身長で思春期を迎え、hGH 補充療法が最終身長に不利な影響をもたらすという事実が知られている³⁾。日比らは、hGH 補充療法中に二次性徴の出現をみた症例に対して、medroxyprogesterone acetate あるいは cyproterone acetate の内服による性腺抑制療法を併用し、最終身長増加効果を認めたと報告した⁴⁾。

症例9は治療開始時14才の男児で、すでに臨床的に二次性徴の発来を認め、血中テストステロン値および LH-RH テスト、HCG テストにてそれが裏付けられたため、骨端線閉鎖を遅らせることを目的に、cyproterone acetate (シェーリング社アンドロクール) を併用した。hGH 補充療法開始後、骨年齢が急に促進したという所見はなく、hGH による効果に加え、思春期発来によると思われる成長スパートを認めたため、cyproterone acetate は4カ月間で減量中止した。

3) 合併症について

てんかんを合併している症例4ではデパケン (協和発酵)、症例11ではフェノバル (藤永・三共製薬) にて抗痙攣療法を継続しているが発作はなく、hGH 補充療法開始前後の EEG に変化は見られず、hGH はてんかんに影響を与えていないようである。

4) 無効例について

無効例 (症例7) は治療開始時5才の女児で、治療前1年間の身長増加が3cm であるのに対し、治療開始後1年間では2cm であった。原因の詳細は不明であるが、戸外での運動を好まないうえ、体重が $-2.8SD$ と栄養不良があり、1日摂取カロリーも必要量を下回っている。ソマトメジンの産生には hGH のほか適切な栄養補給、ことに適切な蛋白摂取が必要ことが知られている⁵⁾が、実際に本症例の血中ソマトメジン C は治療開始後ほとんど改善していない。更に、患児の両親は別居中のため、心理的要因も少なからず関与しており、身長増加に必要な要因が欠けていると補充療法が奏功しないことを裏付けている。

5) 副作用について

1985年、米国および英国で古い抽出法による天然型 hGH 製剤 (crude hGH) で治療を受けたことのある4名の下垂体性小人症患者に Creutzfeldt-Jakob disease (CJ 病) が発症し、死亡したと報告された⁵⁾。これは下垂体提供屍体が保有していた CJ 病の病原体 prion が、crude hGH に混入していたためである。現在使用中の天然型製剤の純度は非常に高く、病原体の混入の恐れはないと考えられている。幸い、今回使用した天然型製剤による CJ 病感染の報告はなく、日本での発症もないため、当科では家族の承諾のもとに使用している。

一方、本邦では1985年より、過去に hGH 補充療法を受けた約6000名中5名に急性白血病が発生したと報告された^{7,8)}。これは小児の一般集団における急性白血病発症頻度の約10倍に相当し、発生数は有意に高い。その機序や因果関係は不明な点が多く、現在成長科学協会を中心に検討中である。今回の12例の末梢血液は特に注意

深く観察しているが、現在迄のところ全く異常はない。

その他、注射部位の異常や、血清生化学および尿検査所見の異常は認めていない。

6) 抗 hGH 抗体について

今回使用した遺伝子組換え型製剤であるソマトノルムには、hGH の N 末端にメチオニン1個が付加された、いわゆる met-hGH である。この製剤による補充療法例では、約70%に抗 hGH 抗体を産生すると報告されている⁹⁾。当科では遺伝子組換え型使用例6例中3例 (50%) が、最高 10^3 倍の抗体価を示したが、身長増加効果には影響なく、抗体価も再び低下する傾向を示しており、臨床的には大きな意味をもたないと思われる。しかしながら、抗 hGH 抗体により身長増加効果が抑制されたとの報告¹⁰⁾もあることから、天然型 hGH と全く同一のアミノ酸構造をもつメチオニンフリー hGH の合成が試みられ、すでに治験が終了し、ごく最近薬価に収載された。メチオニンフリー hGH は、抗 hGH 抗体産生率が更に低くなっており、hGH 補充療法剤として期待されている。

結 語

当科にて特発性下垂体性小人症と診断された12名に hGH 補充療法を施行し、その治療効果を報告した。天然型および遺伝子組換え型製剤とも有効であり、今後 hGH 補充療法の適応範囲も拡大されるものと思われる。

文 献

- 1) Greulich, W.W. and Pyle, S.J.: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed., Stanford University Press, 1959.
- 2) Shizume, K.: Long term effects of human growth hormone on 1959 patients with pituitary dwarfism throughout Japan. Endocrinol. Jpn. 31: 201-206, 1984.
- 3) 日比逸郎: ヒト成長ホルモンの補充療法の臨床と問題点. ホルモンと臨床 28: 1425-1438, 1980.
- 4) 日比逸郎, 田苗綾子, 香川二郎, 橋本伸子: 続発性性腺機能不全を合併しない特発性下垂体性小人症男児に対する性腺抑制療法併用の最終身長に及ぼす効果に関する研究. 日独医報. 31: 275-282, 1986.
- 5) 岡田義昭, 中沢貴子, 熊原雄一: 下垂体性こびと症. 臨床科学 16: 544-548, 1980.
- 6) Brown, P., Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J., Jr. and Asher, D.M.: Potential epidemic of Creutzfeldt-

Jakob disease from human growth hormone therapy. *New Engl. J. Med.* **313**: 728-731, 1985.

- 7) 原 敏博, 塚田昌滋, 小宮山淳, 赤羽太郎: 下垂体性小人症・甲状腺機能低下症治療中に発症した ALL の1例. *日小血誌*, **1**: 328, 1987.
- 8) 遠藤満智子, 南 秀樹, 鹿野高明, 金子安比古: 下垂体性小人症でヒト成長ホルモン治療中に, 46XX inv (3) (q21; q26) の染色体異常を伴う急性骨髄性白血病を発症した1例. *日児誌*, **91**: 1496, 1987.

- 9) **Takano, K., Shizume, K. and Hizuka, N.:** Treatment of pituitary dwarfism with methionyl human growth hormone in Japan. *Endocrinol. Jpn.* **33**: 589-596, 1986.
- 10) **Okada, Y., Taira, K., Takano, K. and Hizuka, N.:** A case report of attenuation during methionyl growth hormone treatment. *Endocrinol. Jpn.* **34**: 621-626, 1987.