

お 知 ら せ

平成10年10月

成長科学協会の適応判定事業につき、平成10年11月1日より次のように変更いたしますので、お知らせいたします。

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症およびTurner症候群のGH分泌不全の判定基準の変更 (従来的前提条件と適応基準 I だけとする。)

改正適応基準

I. ヒト成長ホルモン治療開始時の適応基準

適応判定の前提条件として、以下の1と2、または3を満たすこと。

1. 骨年齢 男子 17歳未満の患者 女子 15歳未満の患者
2. 身長発育 現在の身長が同性、同年齢の〔標準値-2SD〕以下、あるいは年間の成長速度が2年以上にわたって〔標準成長率-1.5 SD〕以下である場合（ただし、暦年齢が男児11歳以上、女児9歳以上の例では、現在の骨年齢を現在の暦年齢とみなして標準成長率と比較する）。
3. 症候性低血糖 乳幼児で、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖（発汗・蒼白・四肢振戦・頻脈・意識障害・痙攣など）がみられた場合。

上記1. 骨年齢及び2. 身長発育の条件を満たす例または3. 症候性低血糖の認められた例2種以上の負荷試験が施行されている場合には、以下の適応基準で適応を判定する。

ただし、3. 症候性低血糖が認められた例で、負荷試験が1種の場合は、適応判定委員長が可否を裁定する。

4. 適応基準

〔負荷試験による成長ホルモン分泌不全〕

- 1) アルギニン負荷、グルカゴン負荷、L-DOPA負荷、クロニジン負荷、インスリン負荷時のGH頂値 $\leq 5 \text{ ng/ml} \rightarrow 4 \text{ 点}$ 、 $5 < \sim \leq 10 \text{ ng/ml} \rightarrow 3 \text{ 点}$ 、 $10 \text{ ng/ml} < \rightarrow 0 \text{ 点}$
- 2) グルカゴン・プロプラノロール負荷、インスリン・プロプラノロール負荷、GRH負荷時のGH頂値 $\leq 7.5 \text{ ng/ml} \rightarrow 4 \text{ 点}$ 、 $7.5 < \sim \leq 15 \text{ ng/ml} \rightarrow 3 \text{ 点}$ 、 $15 \text{ ng/ml} < \rightarrow 0 \text{ 点}$

〔適応の判定〕 2種類以上の負荷試験で1) ~ 2) の点数加算により下記の如く行う。

$\geq 6 \text{ 点}$ 適応
 $\leq 5 \text{ 点}$ 不適応

2. 小児慢性特定疾患の成長ホルモン治療の医師の意見書のコピーを、成長科学協会の判定依頼書の替わりとして認める。(継続判定依頼の場合は、上部に成長科学協会の登録番号を記載して下さい。)

3. GH頂値の補正を以下の式によって行う。

Y：成長科学協会での補正值 X：キットでの測定値

栄研IRMA (AbピーズHGH栄研)	$Y = 0.91X + 0.99$
第一IRMA (GHキット第一)	$Y = 0.66X - 0.14$
東ソーIEMA (Eテスト[TOSOH] II [HGH])	$Y = 1.24X - 0.19$
日立化成CL (ヒタザイムCL)	$Y = 1.10X + 0.16$
日本DPC・CL (イムライズhGH)	$Y = 1.35X + 0.26$

変更の理由

1. 元来、成長科学協会における適応判定事業は、学問的な診断基準をとりいれて判定を行うと同時に、乱用を防ぐ目的がありました。しかし昨年来、成長科学協会の成長ホルモン治療研究専門委員会にて成長科学協会の登録数をもとに我が国における成長ホルモン分泌不全性低身長症の治療頻度を解析してみると、1976年から1985年生まれの成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の頻度は、同年の出生数10万人あたり119.5人（男155.5人、女81.6人）となりました。これは、低身長小児の約5.3%（男6.8%、女3.6%）が治療されていることとなります。この頻度は、地域のスクリーニングによる頻度（低身長児の3.4%）を上回っており、成長科学協会に登録せずに成長ホルモン（GH）治療を行っている患者が、小児慢性特定疾患で登録している数と比較して約2,000人いると推定されることを考慮すると、成長科学協会の適応判定にもかかわらずGH治療が乱用気味であることは否定できません。（しかし、この適応判定システムがなければもっと乱用になったことは、明らかですが。）

成長科学協会が適応基準を緩和してきた背景には、学問的な進歩により睡眠時GHやIGF-1、IGFBP-3など診断上有用な指標が増え、それらを取り入れることにより出来るだけ多くの低身長の子どもを救いたいという思いがありました。それらの指標は、厚生省間脳下垂体機能障害調査研究委員会の「成長ホルモン分泌不全性低身長症 診断の手引き」の参考所見として取り入れられており、それらを用いた診断は疑い例とされており、成長科学協会では、これらの症例を治療適応あり、または6ヶ月試用という形で判定してきました。しかし、近年睡眠時GH濃度で、正常小児とGH neurosecretory dysfunctionが分けられないということが共通の認識になってきており、これらの指標を学問的にも再検討すべき時期に来ております。また、現在世界的にみても、2種類のGH刺激試験のGH頂値が10ng/ml以下というのがほぼ共通した診断基準です。実際にGH neurosecretory dysfunctionを診断する適応判定Ⅱは、平成7年の新規登録者3,170人のうち7%でしかありませんでした。

一方医療費の増大に伴って小児慢性特定疾患によるGH治療の助成基準が変更されたこともあり、成長科学協会のGH分泌不全の判定基準を、厚生省間脳下垂体障害調査研究班の「成長ホルモン分泌不全性低身長症 診断の手引き」の成長ホルモン分泌不全性低身長症の疑い例を除いたいわゆる確実例の基準としたいと思います。しかしこの決定は、厚生省間脳下垂体障害調査研究班の「成長ホルモン分泌不全性低身長症 診断の手引き」の疑い例における医師の裁量権を否定するものではありません。

来年、小児の成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療に関する国際的なコンセンサスマーティングが開かれ、国際的な基準が定められる予定です。成長科学協会の委員も日本から出席することになっており、国際的なコンセンサスが得られましたら、再度基準を検討したいと思います。

2. 現在小児慢性特定疾患の新規および継続申請書は、成長科学協会の申請書をもとに作成されており、両方の申請書の記載は医師にとって時間と労力の無駄になっております。そこで、成長科学協会としましては、医師の負担を軽減するため、小児慢性特定疾患の成長ホルモン治療を行う医師の意見書のコピーを成長科学協会の判定依頼書として認めたいと思います。継続判定依頼の時は、上部に登録番号を記載して下さい。
3. 成長ホルモン測定値に関しては、今年度より線形関係式（Linear Structural Equation）により算出いたしました。成長科学協会での適応判定に際して、この換算式を用います。

なお、平成10年11月1日の判定より上記の新しい換算式を用い、従来の古い換算式は使いません。

上記の計算式は、毎年1回行う検討の都度変更されます。

成長科学協会では、GHの治療効果や安全性のデータ・ベースとしての役割を果たしていきたいと思っておりますので、今後ともよろしくご協力下さいますようお願いいたします。