

**2018.12.14**

**ヌーナン症候群集団外来  
望月 弘**

# **ヌーナン症候群に対する 成長ホルモン治療**

**埼玉県立小児医療センター  
代謝内分泌科  
望月 弘**

# メニュー

1. 低身長と成長ホルモン治療について
2. なぜヌーナン症候群に成長ホルモン治療？
3. ヌーナン症候群に対する成長ホルモン治療の実際

# メニュー

## 1. 低身長と成長ホルモン治療について

# 標準的な身長伸び

## 急激な伸び:

50cmで生まれ,  
1歳で75cm,  
2歳で85cm,  
4歳で1m

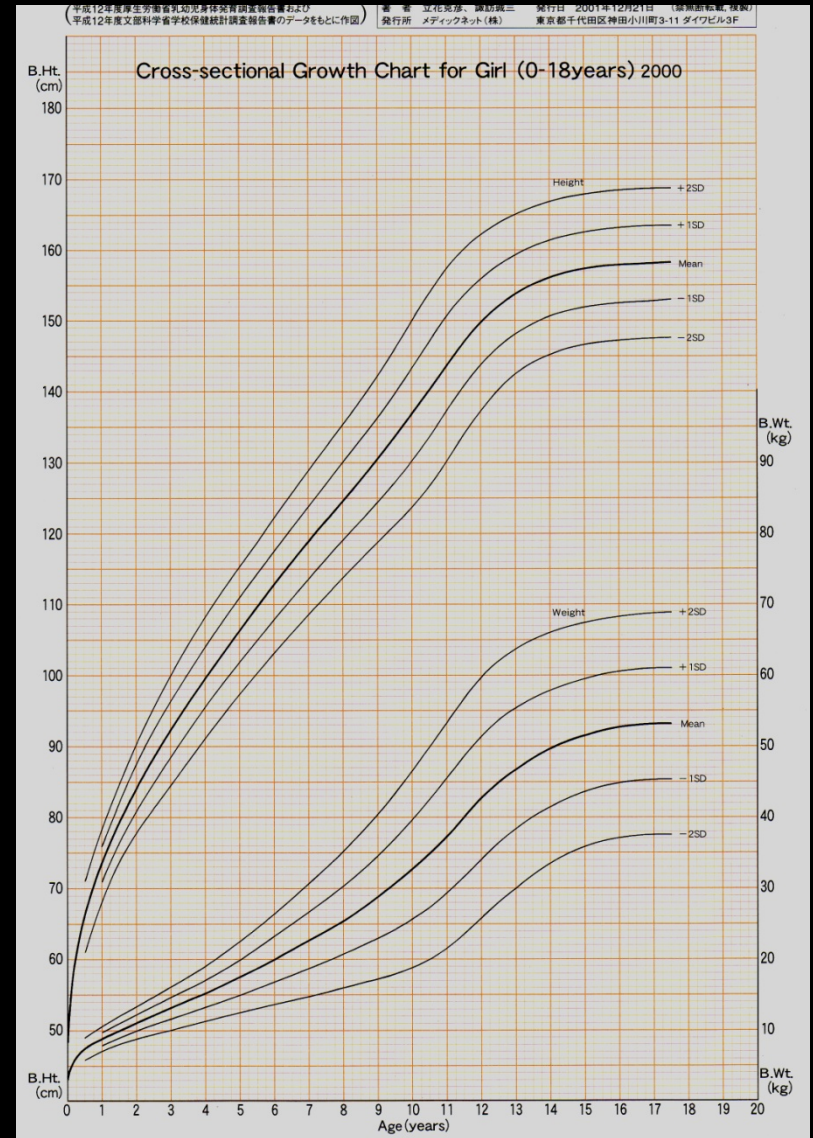
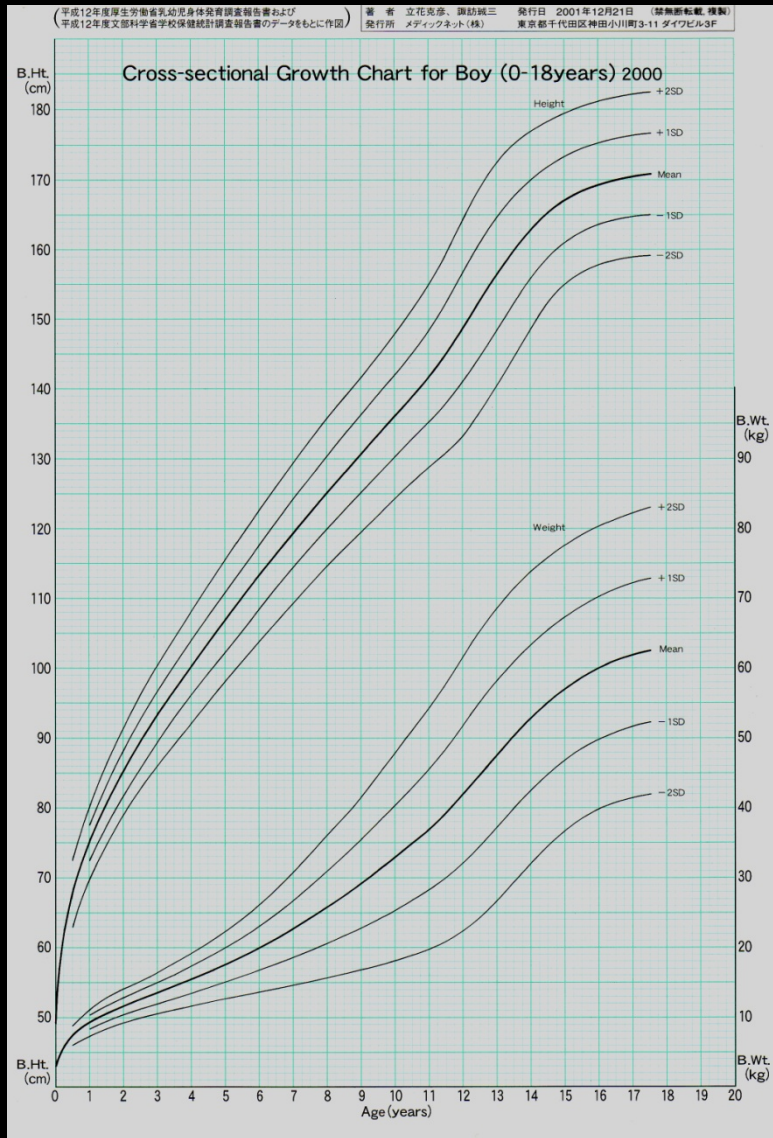
## なだらかな伸び:

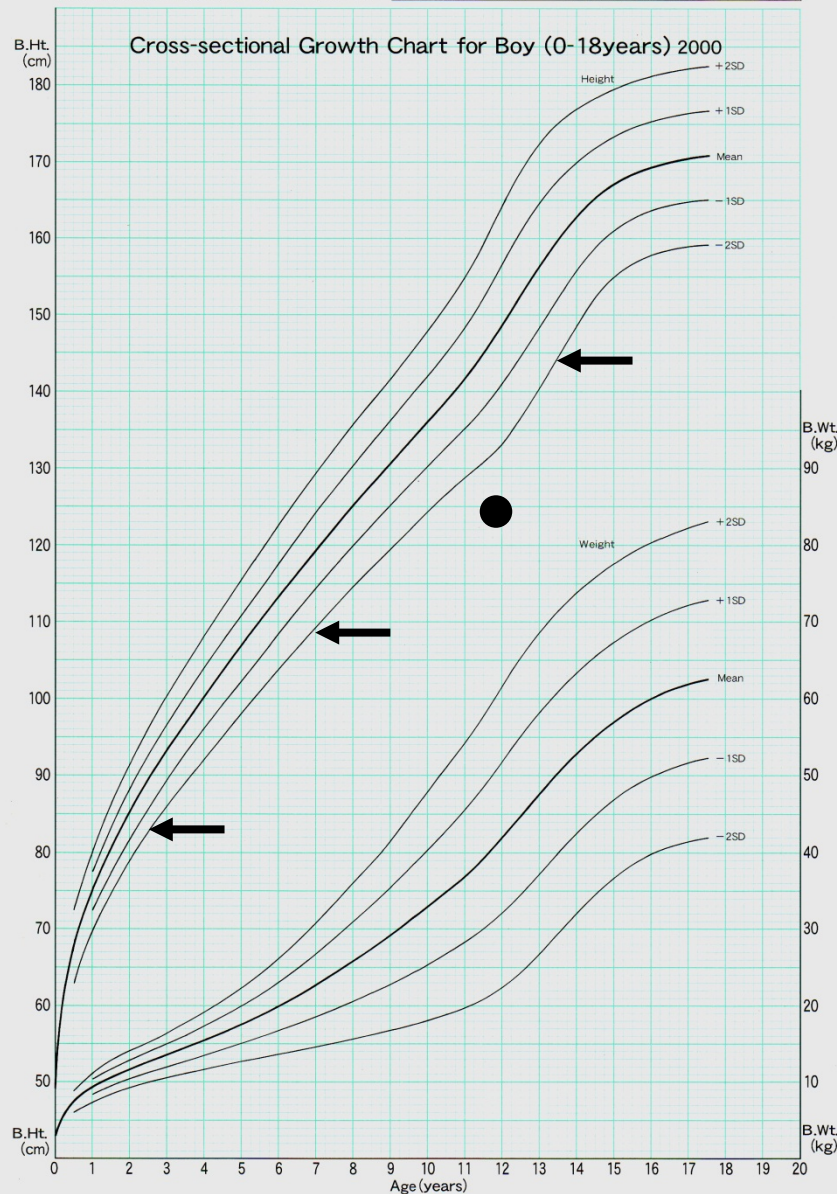
その後は年間5-6cmずつ伸びる

## 急激な伸び:

思春期前の身長は,  
男児136cm,  
女児131cm,  
思春期でぐんと伸びて最終身長は,  
男性170cm,  
女性157cm

# 成長曲線 (2000年度版)





# 低身長とは

- 身長が平均- 2SD以下のことをいう.
- 身長をプロットすると  
- 2SDの線より下になる.
- SDとは, 標準偏差のこと.

# 低身長の治療

---

## 1. 成長ホルモン療法

成長ホルモン分泌不全性低身長症

ターナー症候群

軟骨無形成症など.

ヌーナン症候群

## 2. 甲状腺ホルモン投与

甲状腺機能低下症



# 成長ホルモン療法の歴史

---

- 1956年:** ヒトの脳下垂体から抽出した成長ホルモンが成長ホルモン分泌不全性低身長症児の身長を増加させることが実証された。
- 1975年:** 日本において、輸入された上記成長ホルモンの使用が開始された。
- 1986年:** 遺伝子組み換え型成長ホルモンの成長ホルモン分泌不全性低身長症への使用が開始された、慢性的な供給不足も解消された。
- その後、順次適応が拡大されている。



# 成長ホルモン療法の適応疾患

---

骨端線閉鎖を伴わない下記7疾患：

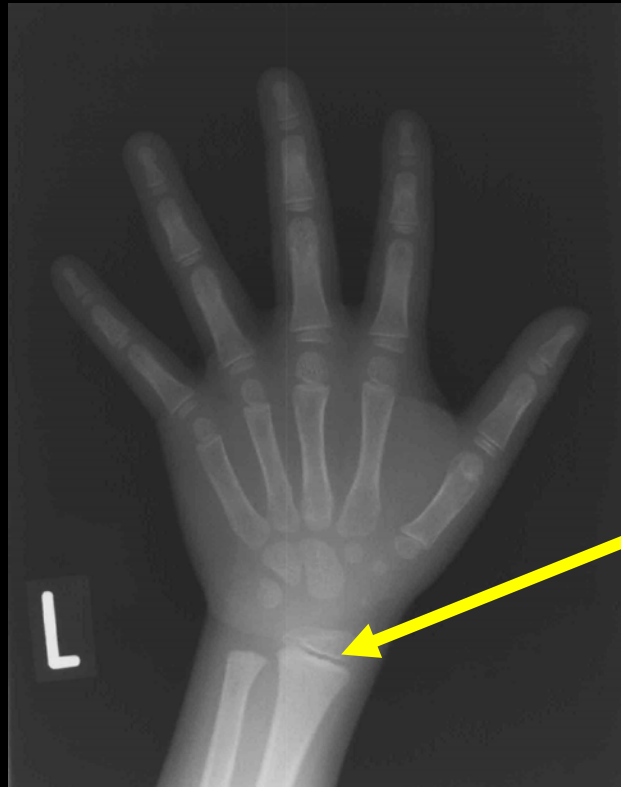
1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症(下垂体性小人症)
2. ターナー症候群における低身長
3. 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長
4. プラダーウィリー症候群における低身長
5. 慢性腎不全における低身長
6. SGA性低身長症
7. ヌーナン症候群における低身長

骨端線閉鎖を伴わない＝骨年齢が男子17歳未満，女子15歳未満。

# 背が伸びることとは、骨が伸びること

---

骨端線にある軟骨が骨に置き換わることによって骨が伸びる。



9歳 男児

骨端線

# 「小児慢性特定疾患」

---

---

- ・ 成長ホルモン治療は、国の指定する「小児慢性特定疾患」に含まれている。
- ・ 「小児慢性特定疾患」の認定基準を満たしている場合、手続きを行えば、治療費はすべて健康保険と公費でまかなわれ、患者さんの負担はない。
- ・ 「小児慢性特定疾患」の認定基準を満たさない場合は、通常の保険診療の扱い（したがって、高額医療となる）。

# 方法

---

1. 成長ホルモンを週に6ないし7日に分けて、就寝前に皮下注射する.
2. 注射部位は臀部か大腿部.

**成長ホルモン分泌不全性低身長症**

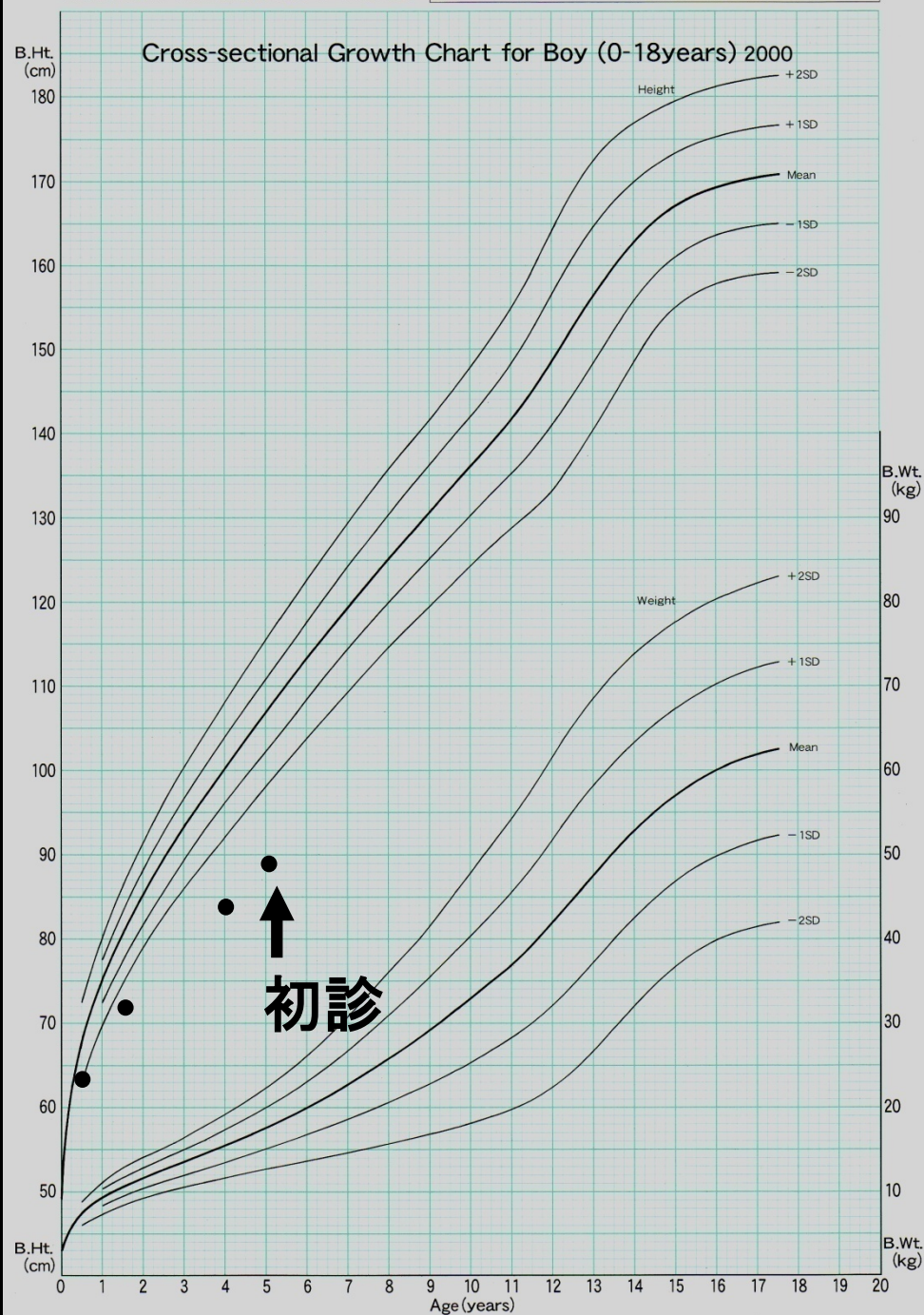
【症 例】5歳0ヵ月，男児

【主 訴】低身長

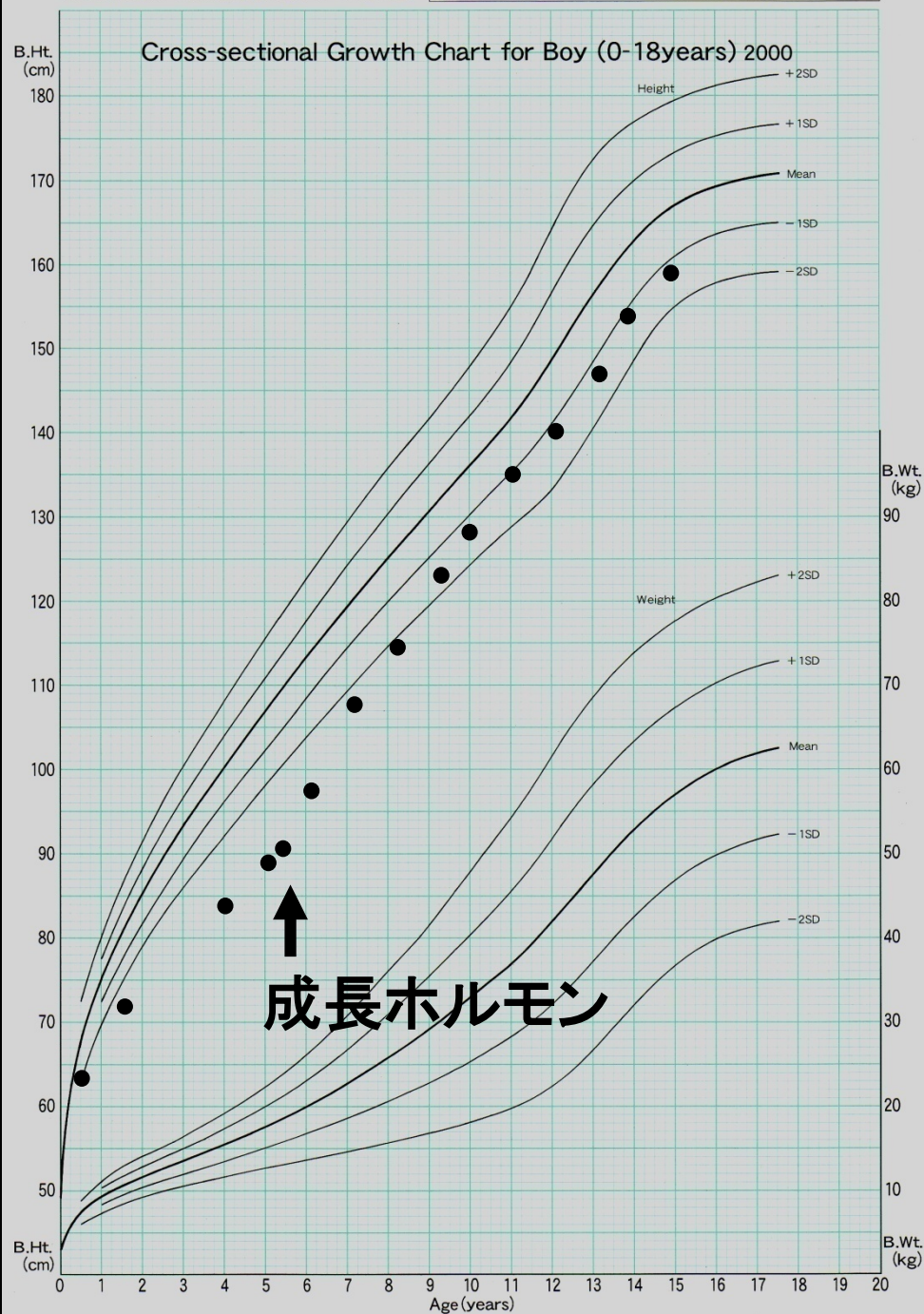
【妊娠分娩歴】仮死なく，特記すべき異常なし.

【現病歴】3歳時に前医を受診し，ホルモン分泌が少ないかもしれないと言われたが，経過観察となっていた. 今回かかりつけ医より当科に紹介となった.

【身体所見】89.4cm (-4.02SD)，前額部やや突出.







# 成長ホルモン治療の効果

---

- 治療1, 2年目は, catch-up現象(追いつき現象)で明らかな成長速度の増加が得られる.
- 3年目以後は, 同じ量の成長ホルモンを投与していても成長率は徐々に低下する. しかし, 正常児の成長率と同程度になる.

# 成長ホルモン治療の実情

---

- 成長ホルモンは夢の薬ではない。  
平均身長までいく人は稀。
- 思ったほどの効果の出ない人もいる。  
最終身長が-2SDを下回る人も結構いる。

# 成長ホルモン治療における副作用

---

1. 骨や関節の痛み
2. 発疹や発赤などの過敏症状
3. 肝機能障害
4. 皮膚が硬くなる
5. 甲状腺ホルモンの低下
6. 耐糖能異常
7. 頭痛（頭蓋内圧亢進による）
8. 白血病の発症

# 成長ホルモン治療における副作用 白血病の発症について

---

- 15例の白血病類縁疾患の報告がある。
- 6例は成長ホルモン終了後の発症のため、成長ホルモンの関与は考えにくい。
- 6例はハイリスクグループと考えられる。  
ファンコニー貧血と診断されている1例  
脳腫瘍治療のために、放射線療法または化学療法を受けた4例。  
成長ホルモン治療前から汎血球減少の認められた1例
- 残り3例の白血病発症率, 3人/10万人は, 一般人の白血病発症率2.9-4.0人/10万人と差がない。  
(成長科学協会の疫学調査 1999年)

# メニュー

## 2. なぜヌーナン症候群に成長ホルモン治療？

# メニュー

## 2. なぜヌーナン症候群に成長ホルモン治療？

- ・ ヌーナン症候群では、低身長であることが多く、成人身長も平均では低身長となる.



- ・ ヌーナン症候群に対する成長ホルモン治療が検討され、治療が行われた。

**治験：**

**国内第3相臨床試験**

**ヌーナン症候群の日本人低身長患者に対する  
ノルデイトロピン®の2用量比較試験による  
2年間の有効性・安全性評価**



**身長SDスコアの増加量は、高用量群で  
大きかった。**

**身長SDスコアは経時的に増加した。**

# 結論

- ・ ヌーナン症候群の日本人低身長患児において、ノルデイトロピン® 0.033 mg/kg/日及び0.066 mg/kg/日の投与により、臨床的意義のある成長促進効果が認められた。
- ・ 安全性上、重篤な問題は認められなかった。



以上の結果から、2017年11月、ヌーナン症候群に対する成長ホルモン治療が保険適応となった。

# メニュー

## 3. ヌーナン症候群に成長ホルモン治療の実際

# 具体的方法:

## ・成長ホルモン製剤

ノルディトロピン® フレックスプロ® 注5 mg, 10 mg, 15 mg

## 対象

骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

## ・用法・用量と方法

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。

# 治療における注意事項

## ヌーナン症候群における低身長

### (1) ヌーナン症候群における低身長への適用基準

- 以下のいずれの基準も満たすこと。
  - 1) ヌーナン症候群と診断された患者に限定すること。  
なお、診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」の臨床診断の基準を参照すること。
  - 2) 治療の開始条件
    - 3歳以上の患者であること
    - 現在の身長が同性、同年齢の[標準値-2SD]以下であること

# 治療における注意事項

## ヌーナン症候群における低身長

### (2) ヌーナン症候群における低身長の治療継続基準

- 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
  - 1) 成長速度  $\geq 4\text{cm/年}$
  - 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が $1.0\text{cm/年}$ 以上の場合
  - 3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
    - 2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$
    - 3年目以降  $\geq 1.0\text{cm/年}$
- ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

# ヌーナン症候群における低身長に対する 成長ホルモン治療実施上の注意

一般社団法人 日本小児内分泌学会

上記のとおり、ヌーナン症候群の成長ホルモン治療  
に対しては、学会から注意が勧告されており、慎重に  
行う必要がある。



# 1. ヌーナン症候群の診断について

- ヌーナン症候群の診断は、先に述べた臨床診断の基準に基づいて行う。
- ここで最も重要な所見が「典型的な顔貌」(A-1)あるいは「本症候群を示唆する顔貌」(B-1)となっていることに留意すべきである。  
これは主観的評価であり、過剰診断が生じる余地が残されている。  
したがって、診断に迷うときには、積極的に経験の深い医師に相談すべきである。
- なお、ヌーナン症候群と臨床診断されても成長ホルモン治療の適応になるとは限らないので、次ページの「2. 成長ホルモン治療開始時における注意」を合わせて参照すること。

## 2. 成長ホルモン治療開始時における注意

- (1) 上記に基づいてヌーナン症候群と診断された患者であって、身長が同性同年齢の基準値の **-2SD以下**であることを要する。
- (2) 「参考事項(1), (2)」に記載の通り、とくに乳幼児期における易腫瘍発症性のリスクがあることを勘案し、**3歳以上**の年齢において成長ホルモン用量 **0.23 mg/kg/week**で開始する。
- (3) 成長ホルモン治療を開始する前に、以下の項目を含む評価を行う。
  - ① 末梢血血液像を含む血液学的検査。必要な場合には造血機能进行评估するためにその他の検査を追加する(参考事項(1)参照)。
  - ② およそ6歳未満では、腹部超音波検査(参考事項(2)参照)。
  - ③ 心臓超音波検査による心機能等の評価(参考事項(3)参照)。

### 3. 成長ホルモン用量増量の基準について

- 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。
- 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。

## 5. 参考事項

### (1) 若年性骨髄単球性白血病(JMML)との関連について

- *PTPN11*遺伝子変異を代表とするRAS-MAPK経路の機能獲得型遺伝子変異は、悪性血液疾患、とくに若年性骨髄単球性白血病(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)を引き起こす原因と考えられている。
- 実際、ヌーナン症候群にJMMLが合併することが報告されているが、多くが良性であり一過性であるとされている。
- 一方、JMMLの単発例は侵襲的であり悪性度が高いことが知られているが、こうした例ではしばしばより強力な機能獲得変異を有することが示されている。強力な機能獲得変異ではヌーナン症候群と診断されずに新生児期に致死的経過をたどっている症例も存在することが推測されている。
- 以上より、ヌーナン症候群では潜在的に骨髄増殖を促進する可能性があると考えて、成長ホルモン治療にあたっては治療中においても末梢血検査などにより血液学的異常に注意を払う。

# 5. 参考事項

## (2) 固形腫瘍の発症リスクについて

- 胎児性腫瘍の発症リスクも通常より高いと考えられている。
- したがって、成長ホルモン治療中においても潜在的な発症リスクを考慮し、年齢等を勘案の上腹部超音波検査などにより経過観察を行う。

## (3) 成長ホルモン投与による心筋症の発症・増悪の可能性について

- これを示すデータは存在しないが、その可能性は懸念されている。
- したがって、治療中においても心臓超音波検査などにより経過観察を行う。

# まとめ

1. ヌーナン症候群では、低身長であれば( $-2SD$ 以下)、成長ホルモン治療を受けることができる。
2. 成長ホルモン治療の効果が不十分な場合は成長ホルモンを増量することができる。
3. 成長ホルモン治療を受ける際は、開始前および治療中、十分な検査と経過観察を受けることが重要である。