

先生各位

成長ホルモン（GH）負荷試験についてのご案内

謹啓 時下益々ご清祥のこととお喜び申し上げます。また、平素はひとかたならぬお引き立てを賜り、厚くお礼申し上げます。

このたび成長ホルモン（GH）の各社試薬においてキット間差が生じているため、2013年3月15日より補正式を用いることが望ましいとされる内容が、公益財団法人 成長科学協会のホームページに掲載されました。

当社が使用している測定試薬「アクセス hGH」(ベックマン・コールター社：CLEIA 法)におきましても、「成長ホルモン分泌不全性低身長症」および「成人成長ホルモン分泌不全症」の診断を行う場合、測定値に 1.4 を乗じた値（補正式： $Y = 1.4 X$ ）で判定することとされましたのでご案内申し上げます。

また、上記に関連して平成 25 年 3 月 5 日付で厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長から、都道府県・指定都市・中核市の母子保健主幹部（局）長宛に「小児慢性特定疾患治療研究事業の内分泌疾患におけるヒト成長ホルモン治療を行う場合の認定について」の通知が出され、その中で成長ホルモン治療用意見書中、「GH キット」の「その他」欄へのキット名（測定試薬名）の記載の推進が謳われておりますので、併せてご案内申し上げます。

今後とも変わらぬご愛顧のほど、よろしくお願い申し上げます。

謹白

詳細は別添をご参照ください。



雇児母発 0305 第 1 号

平成 25 年 3 月 5 日

都道府県
各 指定都市 母子保健主管部（局）長 殿
中核市

厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長



小児慢性特定疾患治療研究事業の内分泌疾患におけるヒト成長ホルモン治療を行う
場合の認定について

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患及び疾患の状態については、「児童福祉法第 21 条の 5 の規定に基づき厚生労働大臣が定める慢性疾患及び当該疾患ごとに厚生労働大臣が定める疾患の状態の程度」（平成 17 年厚生労働省告示第 23 号。以下「基準告示」という。）により定められている。このうち、内分泌疾患でヒト成長ホルモン治療を行う場合の基準については、「小児慢性特定疾患治療研究事業の適性化について」（平成 17 年 2 月 21 日雇児母発第 0221001 号当職通知）において、事業の適正な執行がなされるよう留意事項を示していたところであるが、今般、平成 24 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究（以下「研究班」という。）」により、「成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」（同通知別添 1）が改定され、リコンビナント GH の測定キット毎の測定値格差の補正の必要性が示されたので、その他の留意事項と合わせて通知する。各位におかれては、下記の内容に留意の上、引き続き、事業の適正な執行がなされるようお願いする。

なお、本通知の実施に伴い、「小児慢性特定疾患治療研究事業の適正化について」（平成 17 年 2 月 21 日雇児母発第 0221001 号当職通知）は廃止する。

記

1 内分泌疾患に関する小児慢性特定疾患治療研究事業の対象患者の認定基準は、基準告示第 5 表「内分泌疾患」に定める疾患の状態の程度であり、かつ、ヒト成長ホルモン治療を行う場合においては、同表備考に定める開始基準または継続基準を満たすものを対象とすること。また、前年の 1 年間の成長率から推定して 1 年以内に終了基準に達する見込みがあるときは、その見込みの月までの期間を小児慢性特定疾患医療受診券の有効期間とすること。なお、これらの基準は、本事業における成長ホルモン治療を行う場合についての

取扱いのみに限定されるものであり、医療保険における診断及び治療の取扱いを変更するものではなく、公費負担によらない者の治療を制限するものではない。

2 成長ホルモン分泌不全性低身長症については、事業の適正な執行のため、基準告示の基準を満たしているかどうかに加えて、研究班による「成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」（平成 24 年度改訂版）（別添 1）に基づき診断や検査が適切に行われているかどうかについて審査すること。

3 厚生労働省の「乳幼児身体発育調査企画・評価研究会」において、関係学会等の「小児の体格標準値は、日本人の体格変化のトレンドが終了した 2000 年（平成 12 年）の値に固定することが望ましい」との見解を踏まえ、乳幼児及び就学期以降の集団の長期的評価や、医学的な判定においては、平成 12 年の値を用いることとされているところ。

そのため、本事業の対象患者の認定においては、平成 12 年の「厚生労働省乳幼児身体発育調査結果」及び文部科学省「学校保健統計調査報告書」に基づき作成された基準告示の別表第 1～4 の身長基準を引き続き用いること。

4 血中成長ホルモンを測定する測定キット（以下「キット」という。）については、平成 17 年 5 月以降、リコンビナント成長ホルモンに準拠した標準品を用いることにより、キットの種類による測定値の乖離がほぼなくなっており、血中成長ホルモン測定値補正式を使用する必要がなくなっていたところであるが、今般、研究班から、リコンビナント GH の測定キット毎の測定値格差の補正の必要性が示された。これを踏まえ、公益財団法人成長科学協会は、平成 25 年 3 月 15 日以降実施される検査について、新たな補正式を適用することとしている（別添 2（別添 2 における別添資料省略））。については、各都道府県等においても、成長ホルモン治療用意見書（※）中、「GH キット」の「その他」欄へのキット名の記載の促進などによりキット名を確認し、補正が必要なキットが使われている場合には、補正式を用いて補正値を算出し判定を行うこと。

※ 「新たな小児慢性特定疾患対策の確立について」（平成 17 年 2 月 21 日雇児発第 0221001 号厚生労働省雇用均等・児童家庭局長通知）において示している「小児慢性特定疾患医療意見書用成長ホルモン治療用意見書（初回）」。

平成25年3月5日

成長ホルモン測定値の補正式及びプラダーウィリー症候群の治療適応について

公益財団法人 成長科学協会 理事長 田中敏章
GH・関連因子検討専門委員長 島津 章

今般、リコンビナント成長ホルモン標準品を用いた測定キットについて、キットの種類による測定値の乖離が明らかになり、平成24年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」による「成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き（平成24年度改訂）」及び「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き（平成24年度改訂）」において、「成長科学協会のキット毎の補正式で補正したGH値で判定する」とこととされました（別添1, 2）。

成長科学協会が、日本小児内分泌学会及び日本内分泌学会と連携して作成した補正式（平成25年3月1日現在）は下記のとおりです。

成長科学協会では、平成25年3月15日以降に実施される検査について、この補正式を適用することとなりましたので、お知らせいたします。

補正式 $Y=1.4X$ （Y：判定に用いる値 X：測定値）

※補正が必要な測定キット

ベックマン・コールター CLEIA（アクセス hGH）

ベックマン・コールター CLEIA（アクセス hGH）以外の測定キット（ロシュ・ダイアグノスティックス ECLIA（エクルーシス試薬 hGH）、三菱化学メディエンス CLEIA（シーメンズ・イムライズ GH II(2000)）、東ソー IEMA（Eテスト「TOSOH」II（HGHI））は、現時点では補正は不要です。

成長科学協会においては、今後も引き続き、日本小児内分泌学会及び日本内分泌学会と連携して、成長ホルモンの測定値のモニタリングを行い、必要に応じ、補正式の見直しを行う可能性が有ることを申し添えます。いずれにせよ、最新の補正式及び補正式に必要な測定キット等については、URL（<http://fgs.or.jp/public/index.html>）に掲載しますので、参照下さい。

なお、プラダーウィリー症候群においては、すでに協会のお知らせ（平成14年3月）でお伝えしたように、糖尿病の発症などが危惧されるため、「食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること」と成長ホルモン製剤の添付文書等に記載されています。

そのため、成長科学協会では、これらの注意事項を盛り込み、以下のように、プラダーウィリー症候群の成長ホルモン製剤の適応基準を設けています。

- ・肥満度が20%以上であって、かつ、この1年間の肥満度が20%以上増加しているものは食事療法、運動療法がなされていないものとして、まず、食事療法、運動療法を行うものとする。
- ・肥満度が90%以上のもの、上気道閉塞または睡眠時無呼吸がある場合は、適応が無いものとする。
- ・糖尿病を発症しているものは適応がないものとする。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き（平成 24 年度改訂）

I 主症候

1 成長障害があること

通常は、身体のみならず骨格もとれていて、身長は標準身長（注 1）の $-2.0SD$ 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が 2 年以上にわたって標準値（注 2）の $-1.5 SD$ 以下であること

2 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、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がある場合

3 頭蓋内器質性疾患（注 3）や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき

II 検査所見

成長ホルモン (GH) 分泌刺激試験（注 4）として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷、または GHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること（注 5, 注 6）：インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後 120 分間（グルカゴン負荷では 180 分間）にわたり、30 分毎に測定した血清（漿）中 GH 濃度の頂値が 6 ng/ml 以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分毎に測定した血清（血漿）GH 頂値が 16 ng/ml 以下であること。

III 参考所見

1 あきらかな周産期障害がある。

2 24 時間あるいは夜間入眠後 3~4 時間にわたって 20 分毎に測定した血清（血漿）GH 濃度の平均値が正常値に比べ低値である。または、腎機能が正常の場合で、2~3 日間測定した 24 時間尿または夜間入眠から翌朝起床までの尿中 GH 濃度が正常値に比べ低値である。

3 血清（漿）IGF-I 値や血清 IGFBP-3 値が正常値に比べ低値である。

4 骨年齢（注 7）が暦年齢の 80%以下である。

【判定基準】

成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候がⅠの1を満たし、かつⅡの2種類以上の分泌刺激試験において、検査所見を満たすもの。
2. 主症候がⅠの2あるいは、Ⅰの1と3を満たし、Ⅱの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たすもの。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の疑い

1. 主症候がⅠの1または2を満たし、かつⅢの参考所見の4項目のうち3項目以上を満たすもの。
2. 主症候がⅠの1を満たし、Ⅱの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、かつⅢの参考所見のうち2項目を満たすもの。
3. 主症候がⅠの1と3を満たし、かつⅢの参考所見のうち2項目以上を満たすもの。

【病型分類】

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

重症成長ホルモン分泌不全性低身長症

- 1 主症候がⅠの1を満たし、かつⅡの2種以上の分泌刺激試験におけるGH頂値がすべて3 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では10 ng/ml 以下）のもの。
- 2 主症候がⅠの2または、Ⅰの1と3を満たし、かつⅡの1種類の分泌刺激試験におけるGH頂値が3 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では10 ng/ml 以下）のもの。

中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全てのGH頂値が6 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では16 ng/ml 以下）のもの。

軽症成長ホルモン分泌不全性低身長症（注8）

成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除いたもの。

注意事項

- (注 1) 横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。
- (注 2) 縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差値を用いること。ただし、男児 11 歳以上、女児 9 歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。
- (注 3) 頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見（下垂体低形成、細いか見えない下垂体柄、偽後葉）が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注 4) 正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常 2 種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。
- (注 5) 次のような状態においては、成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので、注意すること。
- ◇ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
 - ◇ 中枢性尿崩症：DDAVP による治療中に検査する。
 - ◇ 成長ホルモン分泌に影響を与える薬物（副腎皮質ホルモンなど）投与中：可能な限り投薬を中止して検査する。
 - ◇ 慢性的精神抑圧状態（愛情遮断症候群など）：精神環境改善などの原因除去後に検査する。
 - ◇ 肥満：体重コントロール後に検査する。
- (注 6) 現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する。
- (注 7) Tanner-Whitehouse-2 (TW2) に基づいた日本人標準骨年齢を用いることが望ましいが、Greulich & Pyle 法、TW2 原法または CSMAS (Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System) 法でもよい。
- (注 8) 諸外国では、非 GH 分泌不全性低身長症として扱う場合もある。
- (附 1) 診断名は、1993 年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10 では、下垂体性低身長または成長ホルモン欠損症となっている。
- (附 2) 遺伝性成長ホルモン分泌不全症 (type IA, IB, type II など) は、家族歴有り、早期からの著明な低身長 ($-3SD$ 以下)、GHRH 負荷試験を含む GH 分泌刺激試験で、GH 値の著明な低反応、血中 IGF-I、IGFBP-3 値の著明な低値などを示す。遺伝子診断により確定診断される。

(附 3) 新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が 6 ng/ml (GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml) を越えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
間脳下垂体機能障害に関する調査研究班
平成 24 年度 総括・分担研究報告書, 2013

成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き（平成24年度改訂） （この手引きは18歳以上で用いる）

成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き

I 主症候および既往歴

- 1 小児期発症では成長障害を伴う（注1）。
- 2 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状を伴うことがある。
- 3 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、体脂肪（内臓脂肪）の増加、ウェスト/ヒップ比の増加、除脂肪体重の低下、骨量の低下、筋力低下などがある。
- 4 頭蓋内器質性疾患（注2）の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

II 検査所見

- 1 成長ホルモン（GH）分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷、またはGHRP-2負荷試験を行い（注3）、下記の値が得られること（注4）：インスリン負荷、アルギニン負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後120分間（グルカゴン負荷では180分間）にわたり、30分ごとに測定した血清（血漿）GHの頂値が3 ng/ml以下である（注4、5）。GHRP-2負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清（血漿）GH頂値が9 ng/ml以下であるとき、インスリン負荷におけるGH頂値1.8 ng/ml以下に相当する低GH分泌反応であるとみなす（注5）。
- 2 GHを含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

III 参考所見

- 1 血清（漿）IGF-I値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である（注6）。

[判定基準]

成人成長ホルモン分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2と3を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. Iの4とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。

GHRP-2負荷試験の成績は、重症型の成人GH分泌不全症の判定に用いられる(注7)。

成人成長ホルモン分泌不全症の疑い

1. Iの1項目以上を満たし、かつIIIの1を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2と3を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験における血清(血漿)GHの頂値がすべて 1.8 ng/ml 以下 (GHRP-2負荷試験では 9 ng/ml以下) のもの。
2. Iの4とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験における血清(血漿)GHの頂値が 1.8 ng/ml以下 (GHRP-2負荷試験では 9 ng/ml以下) のもの。

中等度成人成長ホルモン分泌不全症

成人GH分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人GH分泌不全症以外のもの。

注意事項

- (注1) 性腺機能低下症を合併している時や適切なGH補充療法後では成長障害を認めないことがある。
- (注2) 頭蓋内の器質的障害、頭蓋部の外傷歴、手術および照射治療歴、あるいは画像検査において視床下部-下垂体の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注3) 重症成人GH分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験またはGHRP-2負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加の検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA負荷とGHRH負荷試験は偽性低反応を示すことがあるので使用しない。
- (注4) 次のような状態においては、GH分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。
 - ◇ 甲状腺機能低下症: 甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
 - ◇ 中枢性尿崩症: DDAVPによる治療中に検査する。

- ◇ 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中:可能な限り投薬中止して検査する。
 - ◇ 薬理量の糖質コルチコイド, α -遮断薬, β -刺激薬, 抗ドパミン作動薬, 抗うつ薬, 抗精神病薬, 抗コリン作動薬, 抗セロトニン作動薬, 抗エストロゲン薬
 - ◇ 高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者
- (注5) 現在のGH測定キットはリコンビナントGHに準拠した標準品を用いている。しかし、キットによりGH値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正したGH値で判定する。
- (注6) 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。
- (注7) 重症型以外の成人 GH 分泌不全症を診断できる GHRP-2 負荷試験の血清(血漿) GH 基準値はまだ定まっていない。
- (附1) 下垂体性小人症、下垂体性低身長症またはGH分泌不全性低身長症と診断されてGH投与による治療歴が有るものでも、成人においてGH分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。
- (附2) 成人においてGH単独欠損症を診断する場合には、2種類以上のGH分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。
- (附3) 18歳未満であっても骨成熟が完了して成人身長に到達している場合に本手引きの診断基準に適合する症例では、本疾患の病態はすでに始まっている可能性が考えられる。