慢性腎不全による成長障害に対する recombinant human Growth Hormone の使用経験

——腎機能の悪化を来した1例——

小松 博史・石割 康平・四方あかね・木崎 善郎
川勝 秀一・衣笠 昭彦・沢田 淳

要 旨

慢性腎不全により著明な低身長を呈していた患児に対してヒトリコンビナント成長ホルモン (rh-GH) による治療を試みた。症例12歳, 両側水腎症に起因する萎縮腎・慢性腎不全の女児である。身長124.6cm(-4.8SD), 骨年齢10歳6ヵ月, 内因性クレアチニン・クリアランス21.7ml/min/1.73m²であった。成長ホルモン負荷試験では, 部分的な成長ホルモン分泌不全を合併していた。rh-GH 12IU/週の投与を行った。年間身長伸び率は投与前2.8cm/年から投与期間中は7.1cm/年と良好な結果を得た。しかし rh-GH 投与開始腎機能は悪化傾向となり, 約1年後中止となった (Cr: 投与前3.5mg/dl, 投与中止時6.5mg/dl)。投与中止により身長の伸び率は低下, 同時に腎機能は徐々にではあるが回復傾向となった。慢性腎不全に起因する

成長発育障害に対して rh-GH は有効な治療法と考えられたが, 同時に腎機能の悪化に対する注意も必要である。

序 言

成長発育障害は小児期の慢性腎不全における重要な合併症の1つである。その成因には多くの因子が関与し, 栄養摂取障害・代謝性アシドーシス・腎性骨異栄養症・そして成長ホルモン系の異常などが考えられている¹⁾²⁾。これらの因子のうち最近では成長ホルモン・ソマトメジン系の異常が最も重要な因子であると考えられるようになってきた²⁾³⁾。

また近年遺伝子工学の進歩とともに臨床導入された recombinant human Growth Hormone (rh-GH) が下垂体性小人症や Turner 症候群による低身長のみならず慢性腎不全による成長障害にも試みられるようになった^{4)~8)}。わが国においても, すでに多施設共同研究が行われ, 良好な成績が報告されてきている⁹⁾。しかし半面, 動物実験や acromegaly 患者の腎機能などの観察から, Growth Hormone (GH) が腎機能に対して少なからず影響を与えるであろうということも指摘されている⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

今回我々は, 慢性腎不全により著明な低身長を呈していた患児に対して rh-GH による治療を試み, その結果身長の伸びに関しては良好な結果を得たが, 同時に腎機能の悪化を来した1例を経験

京都府立医科大学小児科学教室

(〒602 京都市上京区河原町通り広小路上る梶井町465)
Unbeneficial Effect of Recombinant Human Growth Hormone Treatment on Renal Function : A Case Report

Hiroshi Komatsu, Kohei Ishiwari, Akane Shikata, Zenro Kizaki, Hidekazu Kawakatsu, Akihiko Kinugasa, and Tadashi Sawada

Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine

したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例は12歳、女児、家族歴に特記すべきことなく、既往歴としては尿路感染症の既往をときに認めたが、学校検尿では特に異常を指摘されたことはなかった。なお軽度の精神発達遅滞を認めている(独歩1歳7カ月、二語文3歳過ぎ)。妊娠分娩歴には特に異常なし(在胎42週、出生体重3,273g)。現病歴としては、平成3年5月23日膿尿に気づき、近医受診。尿路感染症と診断され投薬を受けるが、改善傾向なく6月4日より右上腹部痛・腰痛が出現。腎エコー・腹部CTにより両側水腎症・腎萎縮および腎機能低下を指摘され、精査のため本院紹介入院となった。

入院時現症としては、身長124.6cm(−4.8SD)、体重23.2kg(−2.6SD)と著明な低身長を認めた以外特記すべきことなし。

入院時検査所見(表1): Hb 9.2g/dlと正球性正色素性貧血を認めたほか、BUN 58mg/dl, Cr 4.6mg/dlと腎機能低下を認め、血中および尿中β2-microglobulinの著明な高値を認めた。血液ガス分析では、pH7.26, Base excess−9.4と代謝性

acidosisを呈していた。内因性クレアチニン・クリアランスは21.7ml/min/1.73m²であった。

腎エコー(図1-A)では、両側水腎症を認め、腎実質は強度に菲薄化していた。腹部CT(図1-B)でも腎エコーと同様の所見であった。99mテクネシウム DTPA 腎シンチ(図1-C)では両側腎ともに取り込みの減少と高度排泄遅延を認めた。また、膀胱造影(図1-D)では典型的な pine tree 状の像を呈し, atonic type の神経因性膀胱および左 VUR I度を合併していた。以上より神経因性膀胱・左 VUR I度・両側水腎症・両側腎萎縮あるいは低形成腎、および慢性腎不全と診断した。

骨年齢は10歳6カ月相当, Somatomedin-C は直接法で0.88U/ml, 成長ホルモン負荷試験では三者負荷・L-Dopa 負荷で低反応を示し, 成長科学協会の基準では部分的な成長ホルモン分泌不全があると考えられた。甲状腺ホルモンは正常であった(表2)。

入院後経過(図2): 入院後自己導尿の指導・acidosis 是正のため重曹1g/日の投与を行い、腎機能は若干の改善傾向となった。両親の身長に対する希望もあり、負荷試験の結果により、平成4

表1 入院時検査所見

WBC	7,400	/μl
RBC	3.39×10 ⁶	/μl
Hb	9.2	g/dl
PLTs	193×10 ³	/μl
LDH	278	IU/l
AST	16	IU/l
ALT	4	IU/l
総蛋白	7.2	g/dl
ALB	4.1	g/dl
Ch-E	3.03	IU/ml
ALP	480	IU/l
γ-GTP	7	U/l
LAP	69	IU/l
AMY	386	IU/l
LIP	72	U/l
CRP	0.0	mg/dl
ESR	16/46	1hr/2hr
ASO	390	IU/ml
Ig-G	2704	mg/dl
Ig-A	111	mg/dl
Ig-M	158	mg/dl

BUN	58	mg/dl
Cr	4.6	mg/dl
Na	139	mmol/l
K	5.1	mmol/dl
Cl	110	mmol/l
Ca	8.2	mg/dl
IP	5.7	mg/dl
UA	6.1	mg/dl
C3	38.7	mg/dl
C4	20.2	mg/dl
CH50	37.5	U/ml
血液ガス分析		
pH	7.260	
HCO ₃ ⁻	16.9	
BE	-9.4	
Fe	59	μg/dl
UIBC	97	μg/dl
TIBC	156	μg/dl

尿一般	
Glucose	(-)
Protein	(1+)
Hemoglobin	(1+)~(2+)
尿培養	
Enterobacter cloacae	
内因性Creatinine clearance	
約 21.7 ml/min/1.73m ²	
PSP排泄試験	
15分 3%, 2時間 計20%	
血中β2-MG	10.9 mg/l
尿中β2-MG	≥16,000 μg/l

図1 A. 腎エコーでは両側水腎症を認め、腎実質は強度に菲薄化している。腎実質の菲薄化は左腎に強い。B. 腹部CTでも腎エコーと同様、両側水腎症を認め、腎実質は強度に菲薄化している。C. 99mテクネシウム DTPA 腎シンチでは両側腎ともに取り込みの減少と高度排泄遅延を認める。D. 膀胱造影では典型的な pine tree 状の像を呈し、atonic type の神経因性膀胱および左 VUR I 度を合併している。

年5月より、rh-GH 12IU/週の投与を開始した。この rh-GH の投与により、患児の身長は急速な伸びを見せ、年間身長伸び率は投与前2.8cmから投与中は7.1cmと約2.5倍へと上昇した。また Somatomedin-C 値も投与前242ng/mlから投与開始後1ヵ月後には302ng/mlに上昇した。しかし、投与開始後腎機能は徐々に悪化傾向となり、投与開始後約9ヵ月後頃より急速に悪化傾向となり、投与開始後約1年後の平成5年6月には、Cr 6.8mg/dl, BUN 90mg/dlに達し、rh-GH の投与を中止した。その後腎機能は徐々にではあるが改

善傾向となり、現在 Cr 5.6mg/dl, BUN 66mg/dl であり、なお改善傾向である。なお経過中は食事指導により、1日蛋白摂取量は40gに制限され、厳重に守られており、また食欲増進はあまり認めず、蛋白摂取量の増加も認められていない。

最小2乗法 ($1/Cr$ の傾斜 = $\sum (X_i - X_m) (Y_i - Y_m) / \sum (X_i - X_m)^2$, X_i : 投与開始日からの日数, X_m : X_i の平均, Y_i : 各時点での $1/Cr$, Y_m : Y_i の平均) により、 $1/Cr$ の傾斜を計算し腎機能への影響を検討すると、投与前は $3.1418 \times 10^{-4} \text{dl/mg} \cdot \text{day}$ であり、改善傾向であるが、投与中1年

表2 成長ホルモン・内分泌関連検査所見

手根骨骨年齢 10歳6ヶ月
骨年齢/暦年齢 81.7%

成長ホルモン負荷試験

			三者負荷		Glucagon - Propranolol	L-Dopa 負荷	Arginin 負荷
Somatomedin-C	0.88	U/ml	前	1	3	1	3
T 4	4.9	μg/dl	15分	1			
T 3	0.8	ng/ml	30分	1	3	L 1	1 2
T S H	2.4	IU/ml	60分	1	2	4	8
free-T4	0.8	ng/dl	90分	2	2 2	3	1 0
			120分	2	2 8		2 0
血漿Renin活性	1.6	ng/ml/hr					
Aldosterone	66.5	ng/dl					
H A N P	30	pg/ml					
カルシトニン	68	pg/ml	Erythropoetin	20.3	MU/ml		
H S - P T H	9530	pg/ml	葉酸	4.7	ng/ml		
オステオカルシン							
	≥ 30,000	pg/ml					
1α25(OH)2 V i t . D							
	35.0	pg/ml

図2 臨床経過

間のそれは $-3.11 \times 10^{-4} \text{dl/mg} \cdot \text{day}$ と著明な悪化傾向を示し、また投与中止後は $3.4519 \times 10^{-4} \text{dl/mg} \cdot \text{day}$ と再び改善傾向を示していた。この結果より、このまま rh-GH 投与を継続した場合、Cr が 10mg/dl 、すなわち透析療法がほぼ必要であろうと考えられる状態に達するまでは、投与開始後1年と8.5カ月、すなわち投与中止時から8.5カ月という結果であった。

考 案

慢性腎不全時における発育成長障害の原因としては、栄養摂取障害・酸塩基平衡の異常・腎性骨症など種々の原因が考えられているが、なかでも成長ホルモン—ソマトメジン系の異常が重要な位置を占めていると考えられている^{1)~3)}。すなわち細胞の GH receptor 量を反映する GH binding protein の減少、そして Insulin like growth factor-1 の生物学的活性の低下・Somatomedin inhibitor の存在が重要視され、慢性腎不全においては成長ホルモンは相対的に欠乏状態にあると考えられている²⁾¹²⁾¹³⁾。

このような知見をもとに、近年遺伝子工学の進歩に伴って開発された recombinant human GH (rh-GH) が慢性腎不全に伴う発育成長障害に対しても臨床応用され^{4)~9)}、わが国でも多施設共同研究がすでに行われた⁹⁾。これらの結果によると rh-GH 投与により年間身長伸び率は約2.5から3倍に上昇し、非常に良好な成績を示している^{4)~9)}。本症例でも身長に関してはこれらの報告とほぼ同様、年間身長伸び率は約2倍に上昇し、良好な結果を得た。なお本症例では成長科学協会の基準では部分的な成長ホルモン分泌不全があるものと考えられたが、glucagon-propranolol 負荷、および arginin 負荷では正常反応を示し、また自己導尿や重曹投与による腎機能の改善に伴い、若干の年間身長伸び率の改善が得られた（治療開始前年、 1.1cm/年 ）ことから、成長障害の主因は慢性腎不全によるものと考えられた。rh-GH は、慢性腎不全に起因する成長発育障害に対しても十分な効果を期待できるものと考えられた。

さらにこれらの報告では、腎機能に対しては慎

重な立場をとりながらも1年間程度の期間であればほぼ安全に使用できるであろうとの報告が多い^{4)~9)}。しかし半面、rh-GH の投与は腎機能に少なからざる影響を与えるであろうということは rh-GH の慢性腎不全による成長障害に対する臨床応用開始以前より指摘されている。rh-GH の投与が腎機能に影響を与える機序としては以下に挙げるようなものが考えられている。(1) rh-GH の投与により glomerular filtration rate は上昇し、いわゆる hyperfiltration の状態をもたらす、長期間にわたる hyperfiltration の状態は糸球体硬化を来とし、腎機能の悪化をもたらす⁸⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。(2) rh-GH 自体も糸球体に働き、糸球体硬化を惹起する^{11)16)~18)}。(3) また、rh-GH は糸球体の細胞増殖を促進するとともに、増殖した細胞により産生される細胞外基質により硬化性病変が形成される⁸⁾¹⁷⁾。(4) 腎尿細管にも働き、尿細管間質の障害を来す¹⁸⁾。(5) また rh-GH 自身は蛋白同化作用を持つホルモンであるが、rh-GH 投与の結果をもたらされた体筋肉量の増加は、長期的にみると増加した筋肉での異化作用が rh-GH の持つ蛋白同化作用を上回り、結果として腎への過負荷をもたらす可能性も考えられる。(6) rh-GH のもたらす身体成長発育に対して、障害されている腎臓に対しては rh-GH は十分な発育促進効果を期待できず、その結果腎への過負荷が生じる⁸⁾。これらの腎機能に対する影響は主に齧歯類での実験効果や acromegaly 患者の腎機能の観察に基づくものであり、前者では元来糸球体硬化性病変を来しやすい動物であること、また後者では正常の成長ホルモン分泌に見られる日内変動が見られないことなどから、この結果をそのまま rh-GH の投与時における腎に対する作用と考えることにはやや批判的な意見もある⁸⁾。しかしこれらの腎に対する副作用は十分考えられることであり、Tönshoff B. らは、rh-GH 投与時の腎機能に対する影響は、1年程度であれば問題ないであろうとしながらも、短期的なものとは長期的なものとは分けて考える必要があり、特に長期間投与時には腎機能に対する十分な注意が必要であろうと述べている⁴⁾。

本症例では、これらの機序が相互に関連して腎

機能に悪化をもたらしたものと考えられるが、想像の域をでない。また、本症例では rh-GH 投与開始後すぐに腎機能は悪化傾向となっており、rh-GH 投与時には短期的にも腎機能に対する注意が必要であると考えられた。そして、本症例では rh-GH 投与中止後腎機能は再び改善傾向となっており、rh-GH の腎機能への悪影響は上述した不可逆的な硬化性病変のみではなく、可逆的な要素も十分に考えられる。したがって、rh-GH 投与中に腎機能の悪化をみた場合には、時期を失せず投与を中止することにより残存腎機能のある程度の回復が期待できると考えられた。しかし、どの程度の可逆性があるのかはもう少し長期的な経過観察が必要であると思われる。また、rh-GH は、糸球体や近位尿細管の大きさの増加をもたらす、腎自体に対する成長促進効果を持つことも報告されており¹⁹⁾、これらの作用により rh-GH の全身的な成長発育にやや遅れ、腎に対する成長促進効果があらわれ、結果として rh-GH の投与中止後腎機能は改善傾向となったとも考えられるが、その機序については症例の集積とより詳細な rh-GH の腎への影響の検討が必要であると考えられる。

ま と め

慢性腎不全に起因する成長発育障害に対して、rh-GH による治療を試みた 1 例を報告した。年間身長伸び率は投与前 2.8cm/年から投与中は 7.1cm/年と約 2.5 倍へと上昇し、身長発育に関しては良好な結果を得た。しかし rh-GH の投与開始とともに腎機能は悪化傾向となり、1 年後中止せざるを得なかった。rh-GH は慢性腎不全に起因する低身長に対しても有効な治療法と考えられたが、同時に腎機能に対しても十分な注意が必要である。この rh-GH 投与によりもたらされた腎機能の悪化は、投与中止により、ある程度回復が期待できる。

文 献

- 1) Broyer M. : Growth in children with renal insufficiency. *Pediatr Clin North Am* 29 : 991-1003, 1982
- 2) 伊藤克己, 川口洋 : 小児期腎疾患に伴う成長障害と成長ホルモン治療. *Annual Review 腎臓* 214-218,

- 1992.
- 3) Tönshoff B, Schaefer F, Mehls O : Disturbance of growth hormone insulin-like growth factor axis in uraemia. *Pediatr Nephrol* 4 : 654-662, 1990.
- 4) Lippe B, Fine R. N., Koch V. H., and Sherman B. M. : Accelerated Growth Following Treatment of Children with Chronic Renal Failure with Recombinant Human Growth Hormone (Somatrem) : a Preliminary Report. *Acta Paediatr Scand* 343 : 127-131, 1988.
- 5) Koch V. H., Lippe B. M., Nelson P. A., Boechat M. I., Sherman B. M., and Fine R. N. : Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Paediatr* 115 : 365-371, 1989.
- 6) Tönshoff B., Mehls O., Heinrich U, Blum W. F., Ranke M. B., and Schauer A. : Growth stimulating effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J Paediatr* 116 : 561-566, 1990.
- 7) van Es A. : Growth hormone treatment in short children with chronic renal failure and after renal transplantation : Combined data from european clinical trials. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 379 : 42-48, 1991.
- 8) Tönshoff B., Dietz M., Haffner D., Töshoff C., Stöver B., Mehls O. and Members of the German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure : Effects of two years of growth hormone treatment in short children with renal disease. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 379 : 33-41, 1991.
- 9) 伊藤克己, 川口洋, 高野加寿恵, 北川照男, 香坂隆夫, 日比逸郎, 伊藤拓, 坂井糾, 都築一夫, 松田一郎, 武越靖郎, 鎮目和夫 : 小児期慢性腎不全の成長発育障害に対するヒトリコンビナント成長ホルモン (recombinant human growth hormone : rh-GH) 療法の有用性について (多施設共同研究). *小児科臨床* 44 : 289-294, 1991.
- 10) Tönshoff B., Heinrich U., Mehls O. : How safe is the treatment of uraemic children with recombinant growth hormone ? *Pediatr Nephrol* 5 : 454-460, 1991.
- 11) Allen D. B., Fogo A., El-Hayer R., Langhough R., Friedman A. L. : Effects of prolonged growth hormone administration in rats with chronic renal insufficiency. *Pediatr Res* 31 : 406-410, 1992.
- 12) Blum W. F., Ranke M. B., Kietzmann K., Tönshoff B., and Mehls O. : Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uraemia. *Pediatr Nephrol* 5 : 539-544, 1991.
- 13) Phillips L. S., Fusco A. C., Unterman T. G., del Greco F. : Somatomedin inhibitor in uremia. *J Clin*

- Endocrinol Metab 59 : 764–772, 1984.
- 14) Hirschberg R., Kopple J. D. : Effects of growth hormone on GFR and renal plasma flow in man. *Kidney Int* 32 (Suppl 22) : S21–S24, 1987.
 - 15) Jørgensen J. O. L., Pedersen S. A., Thuesen L., Jørgensen J., Ingemann-Hansen T., Skakkebaek N. E., and Christiansen J. S. : Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 3 : 1221–1225, 1989.
 - 16) Doi T., Striker L. J., Quaife C., Conti F. G., Palmiter R., Behringer R., Brinster R., Striker G. E. : Progressive glomerulosclerosis developed in transgenic mice chronically expressing growth hormone and growth hormone releasing factor but not in those expressing insulin like growth factor-1. *Am J Pathol* 131 : 398–403, 1988.
 - 17) Pesce C. M., Striker L. J., Peten E., Elliot S. J., Striker G. E. : Glomerulosclerosis at both early and late stages is associated with increased cell turnover in mice transgenic for growth hormone. *Lab Invest* 65 : 601–605, 1991.
 - 18) Meguid El Nahas A., Bassett A. H., Cope G. H., Le Carpentier J. E. : Role of growth hormone in the development of experimental renal scarring. *Kidney Int* 40 : 29–34, 1991.
 - 19) Arnord W. C., Shirkey B., Frindik P., Ellis E. : Effect of growth hormone on kidney growth and glomerular structure. *Pediatr Nephrol* 5 : 529–532, 1991.