

## 小兒生長激素藥物治療之爭議

Controversy in the Use of Somatropin in Children  
行政院衛生署全民健康保險爭議審議委員會

### 前言

依據教育部 91 年 5 月 18 日新聞稿—「國民中小學生疑似身高不足統計結果」表示，九十學年度全面篩選國小一至六年級及國中一至三年級學生之篩檢統計結果，國內國中生有 0.39% 疑似身高不足，國小學生有 0.28%，並根據有轉介個案資料，依其診斷病因分析結果顯示：常見為家族性矮小、體質性遲緩和特發性矮小，屬正常的矮小佔 50.35%，正常身高者佔 9.53%，懷疑生長素缺乏佔 19.01%，透納氏症候群佔 1.31%，其它病因者佔 19.08%[1]。但在學齡階段兒童的身高矮小，常是家長關注的問題，父母親除了憂慮是否有任何可能的病變原因外更為他們失去外型上的優越性而擔心，故其矯治行為多為正向主動積極，生長激素藥物代償性療法儼然成為增高的一項法寶，病人或病患家屬也常會以「增高」作為就醫訴求。

另由健保來審視生長激素藥物使用現況及問題，據健保局統計資料顯示，生長激素藥物之申報，91 年較 90 年申報數量成長率為 16.95%，申報金額成長率為 12.05% 自 91 年 1 月至 92 年 12 月生長激素事前審查申請案件核准率為 80.10%，其餘駁回申請之原因，健保局表示經統計均係不符生長激素藥品給付規定。本會處理生長激素藥物事前審查申請爭議案發現，有關健保生長激素藥品給付規定，大致已臻明確周延，惟因生長激素缺乏症之診斷涉及小兒放射線科及小兒內分泌科之專業，雙方就骨齡鑑定上似有不一的看法，因此本會希望能以呈現本土問題之立場，成為各專科間或與健保局溝通處理之平台，故於 93 年 5 月邀集相關學會及健保局共同來探討小兒生長激素藥物使用之醫療品質相關議題，擬尋求凝聚共識後提供醫療品質改善之建議予相關單位參考。

健保局有關生長激素(Somatropin)藥物使用於生長激素缺乏症患者使用之相關規定[7]：

- 一. 限由醫學中心或區域醫院具小兒內分泌或新陳代謝專科醫師實施。
- 二. 生長激素缺乏症必須符合下列一至三項(全部)或第四項之診斷。
  1. 施行 insulin, clonidine, L-Dopa (with or without propranolol), glucagon, arginine 檢查，有兩項以上之檢查生長激素值皆小於 10 ng/mL 或 20 mU/L。
  2. 生長速率一年小於四公分或身高低於第三百分位，需具醫療機構之身高檢查每隔兩個月一次，至少六個月以上之紀錄。
  3. 骨齡比實際年齡遲緩至少二個標準誤差(請檢附骨齡 X 光檢查報告)。
  4. 生長激素缺乏導致新生兒低血糖或蝶鞍附近顱內腫瘤所致之生長激素缺乏，則不受 2、3 之限制。
  5. 為避免使用過量導致副作用，請參照推薦劑量 0.18 mg/kg/wk (0.48 IU/kg/wk) 投藥，如病情特殊，治療劑量亦請不得超過 0.3 mg/kg/wk (0.8 IU/kg/wk) 或 20 IU/m<sup>2</sup>/wk。
  6. 個案治療前請檢附相關資料包括診斷檢查報告、療程、藥品劑量之治療計畫。並填寫事前審查項目申請書。每半年評估身高一次，年生長速率必須比治療前多二公分以上。每一年評估骨齡一次(請檢附骨齡 X 光片)。女性至骨齡十四歲，男性至骨齡十六歲為治療之最後期限。

### 審議爭議案例

#### 案情摘要

病患係民國 85 年 8 月出生之男童，依申請人所附資料，診斷為生長激素缺乏症，91 年 10 月始以生長激素治療，當時身高：111cm 至 92 年 11 月身高：117.3cm，並於該院追蹤治療，其間曾於

92年5月因家庭因素中斷治療。申請人以男童目前八歲骨齡：6 Y/O ( $\leq -2$  SD)，年成長為：6.3 cm/年，使用生長激素治療效果佳為由，申請 GENOTROPIN 16IU (5.3MG)(K000683236)59 vial 藥物之事前審查。

健保局之送核、申複核定意見為：「病人 91.10.28 身高 111 公分，92.11.22 117.3 公分年成長 5.8 公分(6.3 cm/13 個月)無療效。第一年至少需 >6 公分/年」、「GH 療效之評估應比治療前 GV 多 2cm 以上」，非治療必需，不予同意；申請人遂檢送左手同日照射之兩張 X 光片(AP+LAT)向本會提起爭議審議。

#### 審定理由

申請審議理由謂：「…於 91.10.開始以生長激素治療。當時身高：111cm 至 92.11 月身高 117.3cm …於 92 年 5 月中斷治療，但於使用期間效果佳…且目前八歲骨齡：6 Y/O ( $\leq -2$  SD)其治療時間有限..」。查所附病歷資料簡略，無初次申請生長激素治療時所有資料及治療前一年生長紀錄，無法正確判定本案病患在使用生長激素治療後有中斷治療之情況下生長激素治療之療效。又查未檢附診治醫師之專科醫師證書無法佐證診治醫師係屬小兒內分泌或新陳代謝專科醫師，使用 GENOTROPIN，不符生長激素藥品給付規定，健保局原核定爰予維持。另檢查骨齡請只照 AP VIEW 以減少輻射線之暴露，併予敘明。

#### 審定結果

申請審議駁回。

## 問題與討論

#### 臨床觀點

生長激素缺乏會影響孩童發育的成熟度，骨齡 Bone age[X-Ray (Left hand) Additional view for Bone age]常可反應孩童體內發育成熟的程度，為臨床上另一應用於評估孩童生長問題的鑑別診斷，小兒放射線科及小兒內分泌科專科對此鑑定的看法仍有差異性存在，如執行骨齡鑑定資格、骨齡標準圖譜之參考書目及鑑定部位等，以下分述其觀點。

生長激素缺乏症最直接的證據就是測定其血

清生長激素值，惟人體內生長激素的分泌的特性有脈衝性(pulsatile)、不一致性(inconsistent)、年齡依賴性(age-dependent)、無法再現性(non-reproducible)，無一定的規律之特性，且大部分時間正常人血清中生長激素的濃度均很低，很難由單次抽血所測定的生長激素值來判定病人是否有生長激素缺乏症，所以生長激素缺乏症的診斷常需藉助一些刺激檢查來評估人體內生長激素的貯存量是否正常。生長激素刺激檢查(growth hormone provocative test)有 insulin hypoglycemia test, clonidine test, L-Dopa test, glucagon test, arginine test 等很多種，但缺乏一致性、再現性，且敏感性不同，一般需二種刺激，惟即使如此仍有很高的偽陽性，應制定統一的標準，以確保此項檢查的有效度(validity)。其中較易有誤的為胰島素耐性檢查(Insulin tolerance test)，可能因操作上未注意之細節，而讓病人之檢查結果呈現偽陽性生長激素缺乏現象。常見的疏忽如下：(1)抽取的檢體中混有維持血管通暢的生理食鹽水，致血糖和生長素值都呈假性的下降；(2)採血的頻率不足，而未在生長素正常分泌之時採集檢體。建議改善方法：(1)至少反抽 2 c.c.以上回血，才抽取檢體送檢；(2)同時驗 Cortisol，用血糖機驗血糖值，並同時監測記錄病患血壓、心跳和低血糖症狀。另建議增列 IGF-I 缺乏為其中條件。

生長激素缺乏症之診斷非僅依據單一刺激測驗或骨齡鑑定為之，應就生長速率、身高記錄、骨齡及生長激素刺激檢查作整體綜合性考量。

#### 綜合意見

- 一. 診斷的正確性及治療的有效性，得依實證醫學之精神與原則，予以檢驗。
- 二. 骨齡鑑定之基準，兒科及放射科之認定意見，不甚一致，是否影響醫院之作業及治療計畫，值得探討。另宜由健保局召開研討會，就各專科對骨齡鑑定不一致，尋求共識，俾便解決問題。
- 三. 目前採國外圖譜，且骨齡鑑定之醫師見解不同，為審慎計，是否限定在醫學中心及區域醫院，由放射科醫師、小兒內分泌科或新陳代謝科醫師，合作治療，並固定一位醫師追蹤治療

	小兒內分泌科	小兒放射科
健保規範	生長激素相關藥品給付規定已臻明確周延。	明確規範骨齡鑑定原則。
骨齡鑑定部位	經接受執業醫院的訓練之醫師，以左手手指骨及腕骨來鑑定骨齡。	骨齡鑑定可由左手的 X 光攝影檢查經人工比對標準圖譜來判斷，一般而言，超過一歲半建議是以左手手指骨之骨化中心數目、大小及形狀來判定骨齡，但一歲半前（十八個月）骨齡鑑定係依上肢及下肢之骨化中心總數判定，但部份骨齡鑑定是以腕掌來判定其結果恐致差異。
骨齡鑑定資格	醫院囿於人力限制，部分無小兒放射科醫師；惟經接受骨齡鑑定訓練之小兒內分泌科醫師，其鑑定結果與受過訓練之小兒放射科醫師較為一致。	1. 骨齡鑑定應由受過專業訓練小兒放射科醫師為之。 2. 生長激素使用限由醫學中心或區域醫院具小兒內分泌或新陳代謝專科醫師實施。在區域醫院中受限於人員配置，且放射科醫師是否接受過骨齡鑑定專業訓練，將影響鑑定結果甚巨。
骨齡標準圖譜之參考書目	建議由專家會議決定評估骨齡之主參考書目和輔助書目。如此較能有一致的判讀結果。	建立國內本土化圖譜，須有 0-18 歲各年齡層的正常男性及女性提供左手影像資料，經長期追蹤、研究。另涉及個案意願、數量及費用等須克服，目前要建立尚有困難。
其他	為達成骨齡鑑定結果一致性，建議中華民國放射線醫學會及台灣兒科醫學會有關人員舉行研討會，藉由相互討論，縮小人為判讀差異，以達共識。	骨齡鑑定結果涉及診斷及後續治療，又鑑於小兒放射科醫師數尚不足，改善目前現況，可研議由學會設立影像判讀中心，藉由電腦影像傳輸交由受過專業訓練小兒放射科醫師統一鑑定。

效果。

- 四. 美國食品和藥物管理局(FDA)已放寬了對合成人類生長激素的使用範圍[5]，允許讓身材異常矮小但身體健康的兒童注射生長激素增加身高，如病患仿效改以自費身分接受治療，是否會因無監控單位，而無法判定治療效果，必要時，成立專責單位並建立個案管理系統，有助於用藥管制、治療效果及用藥安全進一步追蹤、檢討，亦可發揮督促的效果，是值得考慮。
- 五. 醫療品質之改善，是未來醫界努力方向。訂定國家診斷、治療指引，是一個重要的里程碑，目前尚無國內本土標準圖譜，雖建立該圖譜難度甚高，惟基於長期考量，仍建請學會及有關單位研議。
- 六. 健保局及本會審查此類案件時，骨齡鑑定宜由接受該項訓練之放射科醫師為之，再交由小兒

內分泌科醫師，依病童整體狀況作綜合判斷是否使用生長激素。

#### 其它意見

- 一. 目前的藥品給付規定乃八十四年所訂定，有依實證醫學之原則，檢視是否有修改之需。
- 二. 有鑑於二十一世紀醫學教育五個核心問題為(1)醫師應具備個性問題；(2)醫學資訊與群體健康問題；(3)溝通問題-- 含溝通技巧、宗教性仰、文化看法、臨終照顧等病患與醫師的關係；(4)基礎科學與臨床研究；(5)醫療品質的改善。其中以醫療品質改善最為重要，爰此，每位醫師需有能力辨識所提供醫療與最好醫療間之差距，前提須國家有治療指引可供醫師遵循。如未有國家之治療指引情形下，醫師很難將品質改善觀念融入日常照護內。

## 推薦讀物

1. 教育部體育司網站。  
[www.edu.tw/EDU\\_WEB/Web/PHYSICAL/index.htm](http://www.edu.tw/EDU_WEB/Web/PHYSICAL/index.htm)
2. 謝博生：醫療概論。台北，台大醫學院，2003。
3. 全民健康保險爭議審議委員會委託九十三年度研究計劃「以實證醫學為基礎之審議運作模式共識營 II」之會議資料。蔡文友：從實證醫學觀點探討— 小兒生長激素之治療爭議。爭審會，2004年10月12日。
4. 張天鈞：生長素代償療法-從小孩、成人到老  
年。當代醫學 2004;31:45 - 7。
5. 曾進：揠苗助長也有苦惱？美國“小矮人”增高是非多。華盛頓觀察週刊，2003年10月22日。
6. 生長協會網站。<http://mail.spps.tp.edu.tw/~everlin/childgrowth/beginning.htm>.
7. 中央健康保險局網站。<http://www.nhi.gov.tw>
8. 趙美琴：身材矮小的評估及治療。臺灣兒科醫學會雜誌 2000;41。
9. 王惠蓉：生長激素與生長激素不足症之治療。臺灣臨床藥學雜誌 1999;7:13-25。