

[原 著]

Small for Gestational Age 児における成長ホルモン分泌不全の合併についての検討

池上 朋未¹, 荒木 俊介^{1*}, 桑村 真美¹, 多久 葵¹, 斎藤 玲子¹, 後藤 元秀¹, 久保 和泰¹,
川越 倫子², 山本 幸代¹, 河田 泰定³, 楠原 浩一¹

¹産業医科大学 医学部 小児科学講座

²戸畑総合病院 小児科

³九州労災病院 小児科

要 旨: Small for gestational age (SGA) 性低身長症に対する成長ホルモン (GH) 治療は投与量や医療費の公的補助が成長ホルモン分泌不全症 (GHD) と異なることから, 治療開始前に GH 分泌能を評価することが重要である. 本研究は低身長の SGA 児における GHD 合併の頻度と GHD を検出する有用な指標を明らかにすることを目的とした. 産業医科大学病院および九州労災病院にて GH 治療を開始した SGA 児について診療録を用いて後方視的に検討した. 6 歳以下で GH 治療を開始した 22 例の SGA 児のうち 9 例 (41%) が GHD を合併していた. GHD 合併の有無による出生時の在胎期間, 身長, 体重, GH 療法開始時の身長およびインスリン様成長因子 (insulin-like growth factors: IGF)-1 値に有意差は無かった. しかし, 身長の標準偏差 (SD) が -3.2 を下回ると有意に GHD の合併頻度が上昇し, 感度 55.6%, 特異度 84.6%, オッズ比 11.6 (95% 信頼区間 1.52 - 89.1, $P = 0.013$) となり, 身長 SD は GHD を検出する有用な指標であった. 本研究では低身長の SGA 児の 40% が GHD を合併していた. 特に $-3SD$ を下回る症例では, GHD の合併が多く, 適切な診断に基づいた GH 治療を行うためには, 積極的に GH 分泌能の評価を行う必要がある.

キーワード: 低身長, 成長ホルモン, インスリン様成長因子.

(2018 年 2 月 13 日 受付, 2018 年 8 月 8 日 受理)

はじめに

Small for gestational age (SGA) 児は出生時の体重および身長がともに在胎週数相当の 10 パーセントイル未満と本邦では定義されている [1]. SGA 児では出生後早期の低血糖のみならず, 成長後も耐糖能異常や脂質代謝異常, 低身長などの内分泌代謝に関係する問題を生じる危険性が高いことが知られている [2]. 一般的に SGA 児は 2 歳までに 90% がキャッチアップするが, 残りの 10% は最終的に -2 標準偏差 (standard deviation: SD) 以下の低身長になるとされている. SGA 児のうち成長ホルモン分泌不全性低身長 (GHD) など成長障害を来す SGA 以外の基礎疾患が除外された場合を SGA

性低身長症と呼ぶ [3].

SGA 性低身長症に対する成長ホルモン (GH) 療法治療の有効性が明らかになり [5], 欧米に続いてわが国でも 2008 年より SGA 性低身長症に対する GH 療法が認可された [3]. しかし SGA 性低身長に対する GH 療法は, 小児期に GH 療法を要する疾患の中でもっとも頻度の高い GHD と異なり, 小児慢性特定疾病事業の対象疾患ではない. GH の投与量も GHD の 0.175 mg/kg/週 と異なり $0.23-0.47 \text{ mg/kg/週}$ と高用量である [3]. そのため治療開始前に GH 分泌能の評価を行うことが重要であるが, 幼児期に GH 分泌能を評価するための負荷試験を行うことは患児にとって負担が大きく, 負荷試験が必要な児を効率よくスクリーニングできること

*対応著者: 荒木 俊介, 産業医科大学 医学部 小児科学教室, 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1, TEL: 093-691-7254, FAX: 093-691-9338, E-mail: arashun@med.uoeh-u.ac.jp

は、臨床現場に有用である。

今回われわれは低身長SGA児におけるGHD合併の頻度およびGHD合併の有無による臨床的特徴を検討し、GHDの合併を検出するための指標についても検討した。

対象と方法

2008年10月から2017年9月までに産業医科大学病院および九州労災病院の小児内分泌外来にてGH治療を開始したSGA児22例を対象とした。診療録を基に出生時の体格、GH治療開始時の体格および血中インスリン様成長因子(insulin-like growth factors: IGF)-1濃度について後方視的に検討した。GHDの診断は小児慢性特定疾病事業の診断基準(2種類の成長ホルモン分泌刺激試験におけるGHの頂値が6 ng/ml以下の場合をGHDと診断する)を、SGA性低身長症の診断は日本小児内分泌学会が報告したSGA性低身長症におけるGH治療のガイドラインを用いて行った[3]。出生時およびGH開始時の体格、血中IGF-1濃度は2000年の厚生労働省の乳幼児身体発育調査報告書と文部科学省の学校保健統計報告書のデータおよびIsojimaらの報告を基にして[4]、日本小児内分泌学会成長曲線管理委員会・日本成長学会標準値委員会が合同で作成した基準に従い評価した[5]。

データは中央値(最小値~最大値)で表示した。統計学的解析はエムディーエフ社の統計解析システムGraph Pad Prismを使用し、2群間はMann Whitney検定を用いて行った。Receiver operating characteristic (ROC)解析は解析用ソフトウェアのMedCalcを使用して行った。

なお、本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得て行った(承認番号H29-159)。

結果

1. 出生時の臨床情報

6歳以下でGH治療を行ったSGA児22例を、GH分泌負荷試験の結果からGH分泌不全合併群: GHD(+) 群9例、GH分泌正常群: GHD(-) 群13例の2群に分類して比較検討を行った(Table 1)。両群において出生時の在胎期間、身長、体重SDとも統計学的な有意な差はなかった。

2. 成長ホルモン(GH)療法開始時の臨床情報

GH治療開始の年齢にはGHD(+) 群とGHD(-) 群の両群間で有意な差はなかった(Table 1)。GH治療開始

Table 1. 出生時の臨床情報および成長ホルモン開始時期

	GHD (+)	GHD (-)	P
症例数	9	13	
出生時在胎期間(週)	34.2 (25.8 ~ 40.3)	39.5 (27.3 ~ 40.8)	0.14
出生時体重(g)	1,186 (435 ~ 2,690)	2,332 (1,139 ~ 2,650)	0.19
SD	-2.48 (-4.56 ~ -1.38)	-2.62 (-3.30 ~ -1.31)	0.70
出生時身長(cm)	40.2 (31.0 ~ 46.2)	45.5 (21.4 ~ 47.0)	0.27
SD	-2.04 (-4.22 ~ -1.33)	-1.99 (-4.81 ~ -1.28)	0.84
GH 開始時年齢(歳)	3.98 (3.61 ~ 5.72)	4.08 (3.0 ~ 5.59)	0.83

SD: standard deviation, GH: growth hormone, GHD: growth hormone deficiency, 中央値(最小値~最大値), 両群間の検定はMann Whitney検定を用いた

時の身長SDの中央値は、GHD(+) 群: -3.36 (-5.12 ~ -2.55), GHD(-) 群: -2.76 (-4.51 ~ -2.67)であり統計学的な有意差はなかったが、分布幅が広くGHD(+) 群で身長SDが低い傾向があった(Fig.1A)。IGF-1 SDの中央値は、GHD(+) 群: -0.83 (-3.27 ~ 1.26), GHD(-) 群: -0.52 (-2.12 ~ 1.80)で統計学的な有意差はなかった(Fig.1B)。IGF-1値は、身長SDやGH分泌刺激試験のGH頂値との関連はなかった。

続いて、SGA児においてGHDの合併を検出するための指標を検討する目的で身長SD、IGF-1 SDについてROC解析を行った(Fig. 2)。area under the curveは、身長SDが0.675、IGF-1 SDは0.603であった。SGA児において、身長SDのカットオフを-3.2SDとした場合、GHD合併の感度は55.6%、特異度は84.6%であり、オッズ比は11.6 (95%信頼区間 1.52 - 89.1, $P = 0.013$)と上昇してい

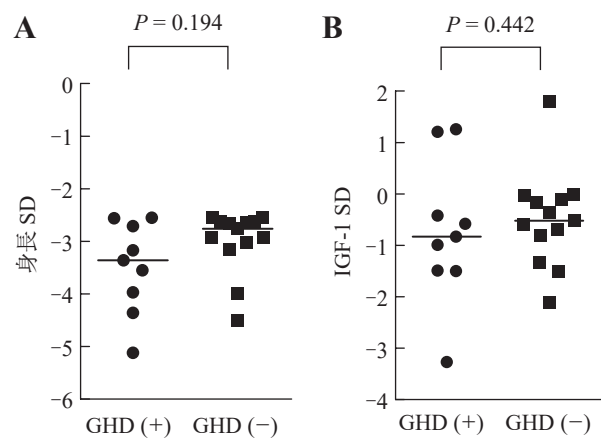


Fig.1. 成長ホルモン療法開始時の身長. A: standard deviation (SD) および B: insulin-like growth factor (IGF)-1SD, GHD: growth hormone deficiency, 2群間はMann Whitney検定を用いて行った。

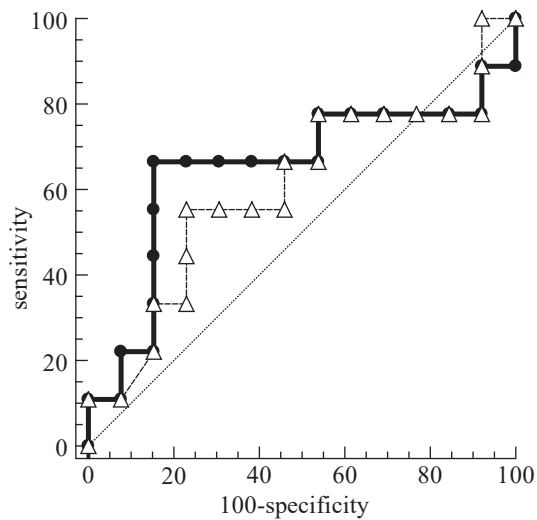


Fig. 2. Growth hormone deficiency (GHD) の合併を検出するための Receiver operating characteristic (ROC) 解析.
SD: standard deviation, IGF-1: insulin-like growth factor,
●: 身長SD, △: IGF-1 SD.

た。一方、IGF-1 SDは、カットオフ値を-1SDとすると感度は33.3%、特異度は76.9%であり、オッズ比は2.67 (95%信頼区間 0.423 - 16.8, $P=0.275$)であった。

考 察

今回の検討で、6歳以下のGH治療の適応となる低身長児のSGA児では、約40%にGHDが合併していた。特に-3.2SDを下回る著しい低身長児では、GHDを合併するリスクが高いことが明らかとなった。

SGA性低身長症におけるGH治療ガイドラインでは、SGA性低身長児において典型的なGHDは非常に少ないと記載されているが[3]、これまでSGA児におけるGHDの合併頻度について多数例で検討された報告はない。SGA児における低身長の発生率については、Fujitaらが神戸市で出生した児を対象とした調査で、SGA児の発生率は4.3%、そのうちGH治療開始基準を満たす-2.5SD以下の低身長を呈するSGA児の発生率は0.06%であり、1,700例に1例の割合でGH治療を要するSGA児が発生すると報告している[6]。しかし、この調査ではGHDの合併については検討されていないため、実際にSGA性低身長症の基準を満たすかは不明である。医中誌で調べた限り、本研究以外では久保らがSGA性低身長症におけるGH治療開始基準を満たした16例中9例でGHDを合併していたと報告した学会発表のみである。

今回の検討ではSGA児においてGHDの有無による出生時の身長SD、体重SDに差がなく、胎内の成長にGHは影響しないことを反映していた。つまり、SGA児において出生時の情報だけでGHDの合併を予測することは困難である。一方で、今回の検討ではSGA児でGH治療開始時の身長SDが-3.2以下になるとGHDの合併のオッズ比は11倍と上昇したことから-3SD以下の著しい低身長を呈するSGA児では、GHD合併の可能性が高いと考えられ、GH分泌能を評価することが望ましい。

IGF-1はGHにより制御されるたんぱく質であり、GH治療に際して投与量調節の指標とされている[7]。GH分泌能が正常な群ではGHDを合併する群より高くなることが予想されていたが、今回の検討ではGH分泌能の違いによる統計学的な有意差はなかった。これはIGF-1がGHだけではなく、栄養状態などの多因子が影響することや[8]、SGA児ではその病態にIGF-1不応症などを含めてさまざまな要因が関与している可能性が影響していることが示唆され、IGF-1値単独では、SGA児におけるGHDを予測することが困難であること[9]を再認識した。

本研究の限界点は、二施設のみでの検討であるため症例数が22例と少ないこと、総合周産期母子医療センターを併設している施設であるため重症児が集まりやすいなどの偏りがあげられる。加えてSGAの原因として検索できていない基礎疾患がある可能性や両親の身長や栄養方法など、身長に関連する交絡因子も評価できていない。また今回はGH治療の適応のある身長SDが-2.5SD以下の症例のみで検討しており、-2~2.5SDの低身長のSGA症例を除いている影響も考慮する必要がある。今後は低身長のSGA児におけるGHDの合併について、多施設での大規模な調査が行われることを期待したい。

本研究で示された低身長のSGA児においてGHDの合併はまれではなく、特に-3SD以下の低身長ではGH分泌能の評価を行い、適切な診断に基づいたGH治療を行う必要がある。

利益相反

なし。

引用文献

1. 日本小児科学会新生児委員会 (1994): 新生児に関する用語についての勧告. 日本小児科学会雑誌 98: 1946-1950

2. Saenger P, Czernichow P, Hughes I & Reiter EO (2007): Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 28: 219–251
 3. 田中敏章, 横谷進, 西美和, 長谷川行洋, 依藤亨, 藤枝憲二, 伊藤進, 板橋家頭夫, 戸苅創(2007): SGA性低身長症におけるGH治療のガイドライン. *日本小児科学会雑誌* 111: 641–646
 4. Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S *et al* (2012): Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. *Endocr J* 59: 771–780
 5. 日本小児内分泌学会・日本成長学会合同標準値委員会: <http://jspe.umin.jp/taikakushisuv3.xlsx> (アクセス年月日: 2017年10月8日)
 6. Fujita K, Nagasaka M, Iwatani S *et al* (2016): Prevalence of small for gestational age (SGA) and short stature in children born SGA who qualify for growth hormone treatment at 3 years of age: Population-based study. *Pediatr Int* 58: 372–376
 7. de Zegher F, Du Caju MV, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, Vanweser K, Malvaux P & Rosenfeld RG (1999): Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1558–1561
 8. Murray PG, Dattani MT & Clayton PE (2016): Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 101: 96–100
 9. Leger J, Oury JF, Noel M, Baron S, Benali K, Blot P & Czernichow P (1996): Growth factors and intrauterine growth retardation. I. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and IGF binding protein 3 levels in normally grown and growth-retarded human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr Res* 40: 94–100
-

Evaluation of Clinical Features and Growth Hormone Deficiency in Short Children Born Small For Gestational Age

Tomomi IKEGAMI¹, Shunsuke ARAKI¹, Mami KUWAMURA¹, Aoi TAKU¹, Reiko SAITO¹, Motohide GOTO¹, Kazuyasu KUBO¹, Rinko KAWAGOE², Yukiyo YAMAMOTO¹, Yasusada KAWADA³ and Koichi KUSUHARA¹

¹ *Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan*

² *Department of Pediatrics, Tobata General Hospital. Tobata-ku, Kitakyushu 804-0025, Japan*

³ *Department of Pediatrics, Kyushu Rosai Hospital. Kokura minami-ku, Kitakyushu 800-0296, Japan*

Abstract : Growth hormone (GH) therapy for short children born small for gestational age (SGA) has been approved in Japan. It is important to evaluate GH secretion ability before the initiation of GH therapy because there are some differences in dose and medical expenses between short children born SGA and GH deficiency (GHD). This study was designed to elucidate the incidence of GHD and to find a useful marker for detecting it in short SGA children. We retrospectively reviewed medical records to analyze the clinical features of short children born SGA and with GHD who had started GH therapy before the age of 6 in the University Hospital of Occupational and Environmental Health and Kyushu Rousai Hospital. Nine of 22 SGA subjects (41%) had GHD. There were no significant differences between two groups of short SGA children (GHD, non-GHD) in the median of height and serum insulin-like growth factors (IGF)-1 levels at birth or at the start of GH therapy. The probability of GHD was higher if the height standard deviation scores (SD) of the SGA children were lower than -3.2 (odds ratio, 11.6; 95% confidence interval, 1.52–89.1, $P = 0.013$). This study showed that there is an approximately 40% incidence of GHD in short SGA children needing GH treatment. We should do GH stimulation tests for short SGA children whose height SD is lower than -3 to determine the appropriate GH therapy.

Key words: short stature, growth hormone, insulin-like growth factors.