



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

Fujita, Kaori

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6788号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006788>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

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

Small for gestational age (SGA)と 3 歳時に成長ホルモン治療の適用と想定される SGA 性低身長 の発生頻度

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
内科系講座 小児科学
(指導教員：飯島 一誠 教授)
藤田 花織

【背景】

近年、新生児医療の発展に伴い、胎児発育不全を認め、small for gestational age (SGA)児として出生する児の救命率は上昇している。これらの児の中には将来の生活習慣病(肥満、高血圧症、2 型糖尿病など)を発症する児がいる。よって、SGA 児の生活の質を高めていくために、これらの児における成長障害についてより理解する必要がある。

SGA 児の大半は、乳児期早期に身長が -2 標準偏差値 (standard deviation scores, SDS) 以上に追いつくが、約 10%の児は 2~3 歳になっても低身長であり、成人になっても低身長のままの児がいるとされる。これらの児のうち、身長が -2.5 SDS 未満の重度 SGA 性低身長を認める児に対しては、アメリカやヨーロッパ、本邦において成長ホルモン (Growth Hormone, GH) 治療が認められるようになった。

そこで、SGA の発生頻度や GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長の発生頻度を調べる事によって、SGA 児のフォローアップについての重要性や GH 治療の需要を把握する必要があると考えた。さらに、これらの児を正期産児と早産児に分けて発生頻度を比較する事で、在胎週数が SGA の発生や SGA 性低身長のリスクとなるかを調べた。

【方法】

・対象と研究デザイン

2006~2008 年に神戸市で出生した児を対象に、population-based コホート研究を実施した。神戸市の保健所で同意を得られた児を対象とし、母子手帳から周産期の情報(性別、出生週数、出生体重、出生身長、母体の出産歴、母体の妊娠高血圧の有無、母体喫煙の有無)を収集した。さらに、3 歳の定期健康診断時の身長を収集し、神戸大学医学研究科小児科でデータの解析を行った。

・解析方法

対象の出生体重と出生身長を SGA の有無によって比較し、出生体重と身長が -2 SDS 未満となる児の頻度を出生週数別(39-41 週、37-38 週、34-36 週、34 週未満)に比較した。また、GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長の発生頻度を算出し、出生週数別に比較した。

・測定

本邦では、出生体重と身長は出生直後に、助産師か看護師によって測定している。3 歳時の身長は、3 歳の定期健康診断時に 0.1cm 単位で測定した。

・GH 治療の適応

定義に則り、出生体重と出生身長がともに 10%ile 未満かつ、出生体重または出生身長が -2 SD 以下の児のうち、3 歳時点で身長が -2.5 SD 未満であることを、GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長とした。3 歳時の身長は、平均で生後 39 か月に測定した。

・SD 値の計算

出生体重、出生身長と 3 歳時の身長の SD 値は、nordifIT (Novo Nordisk Pharma 社)を使用し、出生週数、性別毎に計算した。

・頻度の計算

SGA 児と GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長児の発生頻度はそれぞれ、(SGA 児の人数または GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長児の人数) / (全ての対象児) × 100 で計算し、週数毎の発生頻度については週数毎の全ての対象児を分母として計算した。

・統計方法

Excel の解析ソフト (Statcel 3) を用いて、t 検定もしくは 2×2 または 2×n の χ^2 乗検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

・対象

2006 年～2008 年に神戸市で出生した 32154 人のうち、4926 人を除外 (4798 人：データ不備、128 人：出生週数が 42 週以上) し、27228 人を対象とした。うち正期産児が 25556 人 (93.9%) で早産児は 1672 人 (6.1%) であった。これらの児を出生週数別に 4 群に分けると、39-41 週群が 17832 人 (65%)、37-38 週群が 7724 人 (28%)、34-36 週群が 1414 人 (5%)、34 週未満群が 258 人 (0.9%) であった。

・出生時の母体情報

39-41 週群は、他の群に比べて初産の頻度が高く、妊娠高血圧症の頻度が低かった。また、男児の割合と母体の喫煙率が、37-38 週群と 34-36 週群に比べて低かった。SGA 児は非 SGA 児と比べると、全ての群において母体の妊娠高血圧症の頻度が高く、母体喫煙率も 34 週未満群を除いて全ての群において高かった。

・SGA の頻度

SGA 児は対象全体の 3.5% であった。これらの児のうち、1.2% は出生体重のみ、1.5% は出生身長のみ、0.8% が出生身長と体重の両方が 2SD 未満であった。SGA の発生頻度は、正期産児 (3.4%) に比べて早産児 (5.5%) において有意に高かった ($p < 0.01$)。さらにこれらの頻度を 39-41 週群 (3.6%) と比較すると、37-38 週群 (2.9%)、34-36 週群 (4.6%、 $p < 0.05$)、34 週未満群 (10.5%、 $p < 0.01$) であった。

・低身長の発生頻度

GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長の発生頻度は対象全体の 0.06% であった。正期産児と早産児において、これらの発生頻度に有意差はなかった。しかし、34 週以上と未満で分けると、34-41 週群 (0.05%) に比べ 34 週未満群 (0.39%) では有意に発生頻度が高かった ($p = 0.02$)。

【考察】

3 歳時に GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長の発生頻度が約 1800 人に 1 人であるという結果を、本研究で初めて明らかにした。34 週未満で出生した SGA 児におけるその頻度は、34 週以上で出生した児の 8 倍高かった。

本研究における対象は、実際に GH 治療を行っている SGA 性低身長児ではなく、その適応と想定される児の発生頻度を調べた。本邦においては、2008 年より 3 歳以上の SGA 性低

身長児に対する GH 治療が認可されたが、本研究の対象児が 3 歳になるのは 2009～2011 年であるため、研究対象には SGA 性低身長に対する GH 治療を行っている児が含まれている可能性がある。しかし、3 歳の身長測定時期が平均で 39 か月であるため、概ね GH 治療を開始する前、もしくはその効果が出るまでの身長を解析出来ていると考える。

本研究では、2006 年に開催された国際小児内分泌成長ホルモン学会において承認された SGA の定義 (出生体重もしくは出生身長が 2SDS 以下) に則ったため、他国の結果と比較する事が可能である。スウェーデン (Albertsson-Wikland ら、Karlberg ら) においては 3650 人の正期産児のうち 5.5% が、フィンランド (Raisanen ら) においては 1390165 人の出生のうち 3.1% が、フランス (Pierrat ら) においては 34 週未満で出生し 5 歳までフォローし得た 1597 人のうち 3.9% が SGA 児であった。本研究においても、SGA 児の発生頻度は 3.5% (正期産で 3.4%、早産児で 5.5%) であり、過去の報告と相違ない結果であった。本研究で 34 週未満の児の方が 34-36 週の児より SGA の発生頻度が高く、SGA の発生頻度は出生週数が小さくなるほど高くなる事が分かった。

SGA 児の体格の違いによるスウェーデンの唯一の population-based 研究報告では、3650 人の正期産児のうち、出生体重のみ 2SDS 以下が 1.6%、出生身長のみが 2SDS 以下が 2.4%、出生体重と身長がともに 2SDS 以下が 1.5% だった。本研究においては、前述の頻度はそれぞれ 1.2%、1.5%、0.8% であった。これらの頻度の違いについては、民族の違い、文化的な環境の違いや各々の国における新生児体格曲線の違いが関係していると考えられる。本研究で設定した 4 つの群に関しては、34 週未満群のみ、出生体重と身長がともに 2SDS 以下である児の割合が他の群より高かった。これは、週数の小さい児ほど出生体重と身長ともに小さくなる傾向にあり、その原因としては妊娠高血圧症候群や胎盤機能不全などの産科的な要因の影響が強くなることが考えられた。実際に本研究結果では、SGA 児の週数が未熟なほど母体の妊娠高血圧症の合併率は高くなっている。さらに、本研究では、34 週未満群の児においては GH 療法の適応と想定される SGA 児の頻度が他の群に比べて高かった。その理由として、そもそもの SGA の割合が高いだけでなく、その後の成長の違いも関連していると考えられる。

本研究では定期健康診断のデータと母子手帳のデータを用いたため、低身長の医学的な原因については不明である。神戸市では約 96% の児が 3 歳時の定期健診を受診しているが、4798 人はデータ不備により除外された。さらに、SGA 性低身長における GH 治療の正式な適応基準 (i) 出生体重または身長が 10%ile 未満かつ出生体重または身長が 2SDS 以下、(ii) 3 歳以上、(iii) 身長 SDS が 2.5 未満、(iv) GH 治療を開始する前の 1 年間の身長の伸び率が 0SDS 未満である。そのうち本研究では (i～iii) を満たす者を研究対象とした。また、本研究では両親の身長を分析できなかったため、家族性低身長を予測していない。これらの限界が本研究にはあるが、本研究で日本人における GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長の頻度を初めて明らかにした。今回の結果は、疫学、公衆衛生、医療行政分野において重要な情報となり得るし、臨床小児科や小児内分泌科、新生児科の領域に役立つ結果であると考えられる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2649号	氏 名	藤田 花織
論文題目 Title of Dissertation	<p>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</p> <p>Small for gestational age (SGA)と3歳時に成長ホルモン治療の適用と想定されるSGA性低身長の発生頻度</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 西尾久英 Chief Examiner</p> <p>副 査 錦織 千佳子 Vice-examiner</p> <p>副 査 あっ 雅 一 Vice-examiner</p>		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景】

近年、新生児医療の発展に伴い、胎児発育不全を認め、small for gestational age (SGA) 児として出生する児の救命率は上昇している。SGA 児の約 10%は 2～3 歳になっても低身長であり、成人になっても低身長のままの児がいる。これらの児のうち、身長が-2.5SDS 未満の重度 SGA 性低身長を認める児に対しては、成長ホルモン (Growth Hormone, GH) 治療が認められるようになった。そこで、SGA の発生頻度や GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長の発生頻度を調べ、在胎週数が SGA の発生や SGA 性低身長のリスクとなるかを検討した。

【方法】

・対象と研究デザイン
2006～2008 年に神戸市で出生した児を対象に、population-based コホート研究を実施した。保健所で同意を得られた児の母子手帳から、周産期の情報を収集した。さらに、3 歳の定期健康診断時の身長を収集解析した。

・解析方法
対象の出生体重と出生身長を SGA の有無によって比較し、出生体重と身長が-2SDS 未満となる児の頻度を出生週数別に比較した。また、GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長の発生頻度を算出し、出生週数別に比較した。

・GH 治療の適応
定義に則り、出生体重と出生身長がともに 10%ile 未満かつ、出生体重または出生身長が-2SD 以下の児のうち、3 歳時点で身長が-2.5SD 未満であることを、GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長とした。3 歳時の身長は、平均で生後 39 か月に測定した。

・SD 値の計算
出生体重、出生身長と 3 歳時の身長の SD 値は、nordiFIT (Novo Nordisk Pharma 社) を使用し、出生週数、性別毎に計算した。

・頻度の計算
SGA 児と GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長の発生頻度はそれぞれ、(SGA 児の人数または GH 治療の適応と想定される SGA 性低身長の人数) / (全ての対象児) × 100 で計算し、週数毎の発生頻度については週数毎の全ての対象児を分母として計算した。

・統計方法

t検定もしくは 2×2 または $2 \times n$ の χ^2 二乗検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

・対象

2006年～2008年に神戸市で出生した32154人のうち、4926人を除外（4798人：データ不備、128人：出生週数が42週以上）し、27228人を対象とした。うち正期産児が25556人（93.9%）で早産児は1672人（6.1%）であった。これらの児を出生週数別に4群に分けると、39-41週群が17832人（65%）、37-38週群が7724人（28%）、34-36週群が1414人（5%）、34週未満群が258人（0.9%）であった。

・出生時の母体情報

39-41週群は、他の群に比べて初産の頻度が高く、妊娠高血圧症の頻度が低かった。また、男児の割合と母体の喫煙率が、37-38週群と34-36週群に比べて低かった。SGA児は非SGA児と比べると、全ての群において母体の妊娠高血圧症の頻度が高く、母体喫煙率も34週未満群を除いて全ての群において高かった。

・SGAの頻度

SGA児は対象全体の3.5%であった。SGAの発生頻度は、正期産児（3.4%）に比べて早産児（5.5%）において有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。さらにこれらの頻度を39-41週群（3.6%）と比較すると、37-38週群（2.9%）、34-36週群（4.6%、 $p < 0.05$ ）、34週未満群（10.5%、 $p < 0.01$ ）であった。

・低身長が発生頻度

GH治療の適応と想定されるSGA性低身長の発生頻度は対象全体の0.06%であった。正期産児と早産児において、これらの発生頻度に有意差はなかった。しかし、34週以上と未満で分けると、34-41週群（0.05%）に比べ34週未満群（0.39%）では有意に発生頻度が高かった（ $p = 0.02$ ）。

【考察】

3歳時にGH治療の適応と想定されるSGA性低身長の発生頻度が約1800人に1人であるという結果を、本研究で初めて明らかにした。34週未満で出生したSGA児におけるその頻度は、34週以上で出生した児の8倍高かった。

本研究では定期健康診断のデータと母子手帳のデータを用いたため、低身長の医学的な原因については不明である。また、本研究では両親の身長を分析できなかったため、家族性低身長を予測していない。これらの限界が本研究にはあるが、本研究で日本人におけるGH治療の適応と想定されるSGA性低身長の頻度を初めて明らかにした。今回の結果は、疫学、公衆衛生、医療行政分野において重要な情報となり得るし、臨床小児科や小児内分泌科、新生児科の領域に役立つ結果であると考えられる。

本研究は、日本人 small for gestational age (SGA)児について、その成長障害について研究したものであるが、従来ほとんど知られていなかったSGA性低身長の発生頻度、特にGH治療の適応と想定されるSGA性低身長の発生頻度について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。