第61回日本小児保健協会学術集会　教育セミナー

成長のしくみと最近の成長ホルモン治療の進歩

水　野　晴　夫（名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野）

Ⅰ．健常小児の成長

1．成長を調節する要因

①ホルモンによる成長の制御

ⅰ．GH-IGF-1系による成長の制御

1950年代から，GHの刺激により肝臓で産生されたIGF-1が骨の成長を促進するというsomatomedin仮説が提唱されていた[1]。その後，GHが直接的に軟骨細胞や成長板前駆細胞の増殖を促進していることが示された[2]。さらに，肝臓のIGF-1を特異的にノックアウトしても身長に影響がなかったことから[3]，成長板軟骨で局所的に産生されるautocrine/paracrineに作用するIGF-1こそが身長促進に重要と考えられている。

ⅱ．性ホルモン

思春期発来以降の性ホルモンの上昇が，思春期のスパートに重要に作用する。性ホルモンがGH-IGF-1系の分泌を増加させることによって身長促進作用をもたらす。実際，思春期年齢に入ると成長ホルモン分泌は上昇している[4]。また，エストロゲンは，直接成長板軟骨にも働いて成長を促進する。テストステロンは成長板軟骨で発現しているアロマターゼの作用でエストロゲンに変換されての成長促進と，直接成長板軟骨に働いての骨伸張作用があると考えられている[5]。

ⅲ．甲状腺ホルモン

骨端軟骨に直接作用することに加えて，成長ホルモン分泌にも影響を与える。

②栄養の成長への関与

小児期全般にわたって重要であることは言うまでもないが，田中らは，子宮内発育遅延のない児で6歳時に－2SDの低身長児は，出生時から標準より有意に低く，1歳ですでに平均身長が－2SD以下の成長障害を来しており，GHD群より非GHD群の方が有意に低かった，と報告している[6]。さらに，それらの小児の問診により乳幼児期の栄養状態を聴取したところ，ミルクの飲みが悪かった，よく吐いた，離乳食が進まなかった，幼児期も少食だったという回答が80％以上に認められ，ICPモデル[7]の3～4歳までの成長には栄養が特に重要であることが示唆された[6]。

③遺伝の成長への影響

環境が至適である場合には，身長は遺伝因子によって大きく左右される。成人身長の約80％は遺伝により決定されているとも言われている。

単一遺伝子異常によって起きる低身長の頻度は少なく，実際の多くは，まだ明らかにされていないものも含めて，微小成長遺伝子の組み合わせで遺伝因子として身長を規定していると考えられている[5]。

2．健常小児の成長のパターン

KarlbergのICPモデルが広く知られている（図1）[7]。

① Infancy成分

胎児期の成長の延長で，生後急速に低下し，3～4歳頃に終わる。この時期の成長は栄養摂取状態に大きく左右される。

② Childhood成分

1歳頃より始まり，緩やかに下降していく直線で，成長が停止するまで続く。主に成長ホルモンの影響が大きいと考えられる。

名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野　〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1
Tel：052-853-8246　Fax：052-842-3449

Presented by Medical*Online

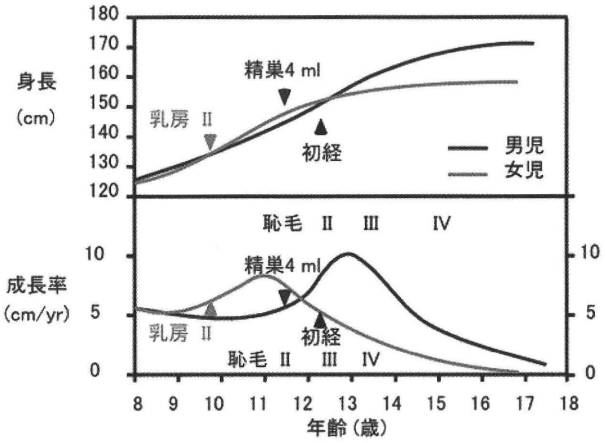

図1 Karlberg の ICP モデル[7]

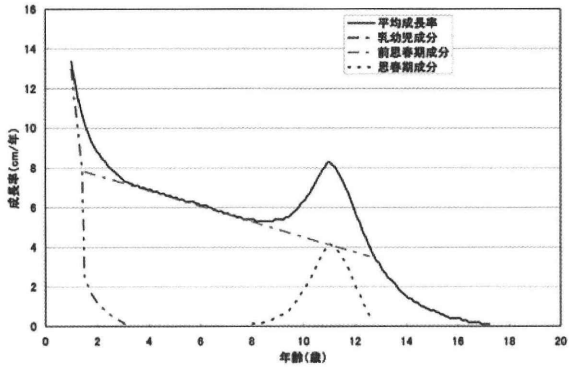

図2 二次性徴の成熟と成長率[5]

③ Puberty 成分

思春期のスパートを形成する成分で，主に性ステロイドホルモンの影響を受けているが，成長ホルモン分泌の上昇も認められる。男女間で大きな違いを認める。

①～③の総和が実際の身長となる。

3．思春期の発来・成熟と成長の関係（図2）[5]

① 思春期の成長は，主に性ホルモンの影響によるもので，性差が明瞭となる。その発来・成熟は成人身長を大きく左右する。

② 思春期の発来は，男子では精巣容積 4 ml となったとき（平均年齢11歳 6 か月）[8]，女子では乳房が Tanner 2 度となったとき（平均年齢 9 歳 7 か月）[9] と定義されている。また，日本人の平均初経発来年齢は12.2歳である[9]。

③ 性ホルモンの分泌増加は身長スパート形成に重要に働くが，その数年後には骨端線の閉鎖を引き起こすため，何センチで二次性徴が発来するかが，成人身長を大きく左右する。

Ⅱ．成長障害（低身長）の定義・分類

1．定　義

低身長の明確な定義はないが，多くの場合は，同性・同年齢健常小児の平均身長の 2 SD 以下と定義している[10]。

2．分　類

低身長にはさまざまな分類法があるが，Williams Textbook では以下のように分類されている[4]。

① Primary Growth Abnormalities ～成長力の異常

i．骨系統疾患

ii．染色体異常

iii．子宮内発育遅延性低身長症

② Secondary Growth Abnormalities ～成長組織の環境の異常

i．栄養障害

ii．慢性疾患

iii．内分泌疾患

1）甲状腺機能低下症

2）クッシング症候群

3）偽性副甲状腺機能低下症

4）くる病

5）IGF 欠損症～成長ホルモン分泌不全性低身長症などを含む

③ Idiopathic short stature

i．思春期遅発を伴う体質性成長遅延

ii．家族性低身長

Ⅲ．成長障害を来す小児疾患

1．成長ホルモン分泌不全性低身長症

診断基準に関しては，2012年改訂の「成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の診断の手引き」を参照されたい。成長障害（あるいは症候性低血糖）に加え，成長ホルモン分泌刺激試験の結果を最も重視して診断をしている。

成長障害に加え，重症 GHD，あるいは GHD を伴う複合型下垂体機能低下症を疑う遺伝子異常が疑われる症例，既往症・基礎疾患の存在（経膣分娩での骨盤位分娩，仮死，視床下部周辺の脳腫瘍），臨床症状（新生児，乳児期の低血糖，胆汁うっ滞，マイクロペニスなどの併存）が明確な場合には，GH 分泌刺激試験を行う以前に病態の存在が強く示唆される。このような状況の児では，身長以外の観点からもその児の予後を

Presented by Medical*Online

大きく左右するため，専門医による迅速な対応が必要と考えられる。軽症GHDとは，診断上は同じGHDであっても，全く別の病態と認識する方がよい。

2．甲状腺機能異常による成長障害

先天性甲状腺機能低下症のほとんどは，新生児期にマススクリーニングで発見され早期に治療が開始されるようになってきている。それについては他稿を参照されたい。後天性に起きる甲状腺機能低下症の中で最も多いのは自己免疫性甲状腺炎であり，思春期年齢以降に起きやすい慢性甲状腺炎である。多くはびまん性の甲状腺腫を呈するが，甲状腺機能はさまざまである。発症年齢と機能低下の程度によって成長障害の原因となりうるかどうかが決定される。

一方，同じ自己免疫性甲状腺炎でも萎縮性甲状腺炎は，乳幼児期から発症する例や，重篤な甲状腺機能低下を認める例が多く，成長の停止を認める。幼児期以前に発症した児では精神運動発達遅滞を来すこともある。著明な甲状腺機能低下，抗サイログロブリン抗体，抗マイクロゾーム抗体陽性に加えて，阻害型TSH受容体抗体が陽性となり，TSH作用不全により甲状腺が萎縮すると考えられている。

3．染色体異常

染色体異常では，種々の程度の低身長を伴っていることが多い。低身長の主因は成長力の異常であり，成長ホルモン分泌は正常であることがほとんどである。本稿では，低身長が主要な徴候として取り上げられており，比較的頻度が多いTurner症候群について述べる。

同症候群で認める低身長に対し，成長ホルモン療法をいつから開始するかについては，欧米のガイドラインでは，5％タイルを下回った時点で[11,12]，なるべく早く行うのがよい，とされている。また，女性ホルモン療法については，欧米のガイドラインでは以前は12歳以前には始めず15歳までに始めるのが理想的とされていたが[11]，最近では12歳頃から少量で開始[12]，となっている。日本のガイドラインは，12～15歳の間に140 cmに達した時点で少量から開始すれば，150 cm前後の成人身長が期待される[13]，とある。成長ホルモン治療，女性ホルモン補充療法，その他成人期以降に起きうる合併症のフォローについては，2007年にTurner Syndrome Study Groupが発表したガイドライン[12]などを参照されたい。

4．体質性低身長

体質性低身長とは，非内分泌性低身長症から染色体異常などの鑑別を進めたうえで最終的に異常が認められないものの総称である。家族性低身長症，体質性思春期遅発症，SGA（Small for gestational age）性低身長症，特発性低身長症などに分けられる[16]。

①家族性低身長症

遺伝要因は身長を規定する大きな要因である。Williams Textbookでは，Idiopathic short statureに含まれており，複数の遺伝子の関与が示唆されている。家族性低身長症の定義は，現時点での身長が－2 SD以下で，①父または母の身長が，その世代の－2 SD（父親157 cm，母親145 cm）以下，または②目標身長が－1.5 SD以下（父親162 cm，母親150 cm）以下がよく使用される[5,14]。

②体質性思春期遅発症

思春期年齢に低身長を主訴に外来受診する児の中に比較的多く存在する。男児で14歳，女児で13歳になっても二次性徴が発来しないが思春期発来後は正常に進行して性成熟が完成する正常バリエーションであり，男児に多い。成長スパートの時期が平均で発来する児より数年遅れるため，一時的に平均身長との差が拡大するが，二次性徴が発来・進行すれば身長スパートが発来し，成人身長SDは二次性徴発来前よりも改善して正常範囲に入る。ただし，思春期前の低身長の程度が強い場合には成人身長は良好ではない場合がある。両親や同胞に同様の思春期遅発傾向を認めることが多い。原則として治療は必要ないが，永続的に思春期が発来しない性腺機能低下症，Kallmann症候群，または後天的に成長率の悪化を来しうる慢性甲状腺炎，脳腫瘍などによる成長ホルモン分泌不全などとの鑑別は必要である。特に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症との鑑別は容易ではない。

③SGA性低身長症

SGAで生まれた児は，約85～90％が2歳までに正常身長（－2 SD以上）にcatch-upするが，約10～15％は小児期を低身長のまま経過し，多くは成人身長も低身長に終わる。成人身長までの治療として，2009年にMaioranaらによって発表されたメタアナリシス（4つのRCTからなる391例の分析）によれば，対照に比して成人身長は0.9SD改善しており，統計学的には長期投与の有効性が示唆される結果であった[15]。ただし，すべてのstudyで治療に対する効果に大きな個

Presented by Medical*Online

人差が報告されている。さらに，GH 治療の長期的な安全性は十分に明らかにされていない。SGA 性低身長症に対する成長ホルモン治療は補充療法ではなく，薬理学的治療であり，二次性徴の発来までの catch-up が重要とされるが，成長ホルモンの分泌が正常の児に対して高用量で治療していることを考えあわせても専門医が慎重に行うべき治療である。

文　献

1) Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD Jr, van den Brande JL, van Wyk JJ. Somatomedin : proposed designation for sulphation factor. Nature 1972 ; 235 : 107.
2) Salmon WD Jr, Burkhalter VJ. Stimulation of sulfate and thymidine incorporation into hypophysectomized rat cartilage by growth hormone and insulin-like growth factor-I in vitro : the somatomedin hypothesis revisited. J Lab Clin Med 1997 ; 129 : 430-438.
3) Yakar S, Liu JL, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B, LeRoith D. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96 : 7324-7329.
4) Reiter EO, Rosenfeld RG. "Normal and aberrant growth" in Williams Textbook of Endocrinology. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds, chap 23. 2008 ; Philadelphia, Pa : Saunders Elsevier, 11th ed.
5) 田中敏章．成長の機構とその制御．小児内分泌学 日本小児内分泌学会編．診断と治療社，2009 : 169-175.
6) 田中敏章, 石井　徹, 秋山祐一, 辻　正子, 西庄かおる, 田中茂樹, 黒沼忠由樹, 早川広史, 河野芳功, 田丸陽一, 石田喬士, 肘井孝之, 水野勇司, 田中丈夫, 田中滋己, 古城眞秀子, 星井桜子, 工藤恵美子, 山本智章, 野呂瀬昇, 増田英成, 尾崎由和, 高桝俊光, 安永　徹, 守分　正．低身長小児の乳幼児期の発育と成長ホルモン分泌不全診断のための成長学的な診療指針．日児誌 2003 ; 107 : 1081-1085.
7) Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. Acta Paediatr Scand Suppl 1989 ; 356 : 26-37.
8) Fujieda K. Pubertal development of growth and maturation in Japanese. Clin Pediatric Endocrinol 2 Suppl 3. 1993 : 7-14.
9) 田中敏章．健常女児の思春期の成熟と成長．日本成長学会雑誌 2006 ; 12 : 3-9.
10) Lifshitz F, Botero D. "Worrisome growth" in Pediatric Endocrinology, Lifshitz F, eds, vol. 2, pp. 1-46, Marcel Dekker, 2007 ; New York, NY, USA, 5th ed,
11) Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M. Fifth International Symposium on Turner Syndrome. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 3061-3069.
12) Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome : a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 10-25.
13) 田中敏章, 横谷　進, 長谷川奉延, 神崎　晋, 杉原茂孝, 田中弘之, 原田正平, 藤枝憲二．ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン．日児誌 2008 ; 112 : 1048-1050.
14) 伊藤純子．体質性低身長症．小児内科 2010 ; 42 : 551-554.
15) Maiorana A, Cianfarani S. Impact of Growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. Pediatrics 2009 ; 124 : e519-531.

Presented by Medical*Online