

# SGA 性低身長症における GH 治療の手引き

日本小児内分泌学会 下垂体・成長障害委員会

2007年4月1日初版, 2008年10月16日追加文書, 2009年6月17日追加文書一部改訂, 2010年6月28日追加文書改訂, 2010年10月4日追加文書改訂, 2017年4月22日統合版

## 【ガイドライン作成の目的（テーマ）】

SGA (small-for-gestational age) で出生した小児が2歳までに catch-up しない場合には、小児期を通じて低身長のまま経過することが知られており、これは SGA 性低身長症 (small-for-gestational age short stature) と呼ばれる。本症は、多くは成人身長も低身長に終わり、成人の低身長の約 20% を占めると報告されている。SGA 性低身長症児に対し、1971 年に SGA 性低身長症児に対する成長ホルモン (GH) 治療の最初の報告がなされ、多くの有効性・安全性のデータが蓄積された。わが国でも、SGA 性低身長症にたいする GH 治療が保険適用となり、身長の改善に GH 治療が有力な選択肢の一つとなることから、小児内分泌学会としてガイドラインを策定した。

## 【対象とする疾患・病態（あるいは患者）】

SGA 性低身長症

## 【ガイドラインの利用者】

小児内分泌を専門とする医師、小児科専門医、新生児専門医、小児科を標榜する医師、患者

## 1 SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン

### はじめに

SGA (small-for-gestational age) で出生した小児が2歳までに catch-up しない場合には、小児期を通じて低身長のまま経過することが知られており、これは SGA 性低身長症 (small-for-gestational age short stature) と呼ばれる。本症は、健常小児より平均的な時期かやや早く思春期にはいる傾向があり<sup>1)</sup>、多くは成人身長も低身長に終わり、成人の低身長の約 20% を占めると報告されている<sup>2,3)</sup>。SGA 性低身長症児に対し、1971 年に SGA 性低身長症児に対する成長ホルモン (GH) 治療の最初の報告がなされ<sup>4)</sup>、それ以降多くの有効性・安全性のデータが蓄積された。これをもとに米国 Food and Drug Administration (FDA) は 2001 年に、ヨーロッパの European Medicines Evaluation Agency (EMA) は 2003 年に、SGA 性低身長症に対する GH 治療を認可した。

2006年2月に Growth Hormone Research Society/European Society of Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society 主催で Japanese Society for Pediatric Endocrinology/Australasian Paediatric Endocrine Group/Asia Pacific Paediatric Endocrine Society/Sociedade Latino-Americana de Endocrinologia Pediatrica の代表が加わった consensus meeting が開催され、consensus statement “The child born small for gestational age child (SGA) : A consensus statement on management through to adulthood”<sup>5)</sup> が採択された。

わが国でも、SGA 性低身長症にたいする GH 治療が行われており、身長を改善を目指すのであれば GH 治療が有力な選択肢の一つとなることから、学会としてガイドラインの制定が望まれている。以下のガイドラインはヨーロッパおよび米国の SGA 性低身長症における成長と GH 治療における有効性と安全性を検討し、2006年の consensus statement を参考にしつつ、わが国の現状に合うように策定した<sup>6)</sup>。

## 1. SGA 性低身長症に対する GH 治療ガイドライン

### a) SGA 性低身長症の定義

GH 治療の対象となる SGA 児の定義は、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で、かつ出生の体重または身長のどちらかが、在胎週数相当の  $-2$  SD 未満であるものとする。さらに、このうち暦年齢 2 歳までに  $-2$  SD 以上に catch-up しなかった場合、SGA 性低身長症と呼ぶ。

なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重のみで判定してよい。

### b) GH 治療の開始条件

SGA 性低身長症児のうちで、年齢、成長率 SD スコア (SDS)、身長 SDS がいずれも以下の条件を満たす場合に GH 治療を開始できる。

暦年齢が 3 歳以上、成長率 SDS が 0 SD 未満、身長 SDS が  $-2.5$  SD 未満。

### c) 治療終了基準

思春期に入り、最大成長率を過ぎて年間成長率が 2 cm/年を下回る時は、GH 治療を終了することが望ましい。

### d) 治療量

33  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (または、0.23  $\text{mg}/\text{kg}/\text{週}$ ) で開始し、反応が悪ければ 67  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (または、0.47  $\text{mg}/\text{kg}/\text{週}$ ) まで増量してもよい。

### e) 治療前および治療中 3~6 か月毎の検査

血算、検尿、生化学 (AST, ALT, ALP, CK, 血糖, 総蛋白, BUN, クレアチニン, 総

コレステロール, Na, K, Cl, Ca, P など), IGF-I (3~6 か月毎)

HbA1c, 空腹時または随時血糖, TSH, FT4, 骨年齢 (半年~1 年毎)

## 2. ガイドラインの設定根拠

欧米での多くの論文における SGA の定義は, 出生体重および/または出生身長が在胎週数相当の -2 SD 未満である. 本邦の日本小児科学会新生児委員会<sup>7)</sup>では出生身長および体重が在胎週数相当の 10 パーセントイル未満という ICD-10 の基準を用いているが, 本邦における SGA 性低身長症の GH 治療における SGA の定義が「出生身長および体重が在胎週数相当の 10 パーセントイル未満で, かつ出生体重または出生身長が, 在胎週数相当の -2 SD 以下」であるため, 本定義を用いた. 実際上は, 欧米の定義と大きな差はないと考えられる. また, 早産児を中心に, 出生身長が測定されない場合も少なくないことから, 測定への信頼がより高い出生体重のみにも判断できる道を残すことが適切と判断される.

GH 開始年齢は, FDA では暦年齢 2 歳以上, EMEA では暦年齢 4 歳以上になっているが, 早産の有無にかかわらず SGA 児の身長の catch-up 率が暦年齢 3 歳以後増加することはないという本邦における SFD 成長発達研究会のデータをもとに, 3 歳以上とした<sup>8)</sup>. また, まだ自然に catch-up している例を除くため, 治療開始 1 年前の成長率 SDS を 0 SD 未満とした.

SGA 性低身長症の成人身長データはまだわが国にはないが, 欧米のデータによると思春期に身長 SDS が改善して, 正常範囲の成人身長になる例もあると報告されている. しかし, その改善度は身長 SDS で平均 0.5 SD である. そこで, 治療開始身長 SDS は, 改善したとしても正常範囲の成人身長に達しないレベルということで, -2.5 SD とした. これは, EMEA における開始基準と同じである.

治療終了基準は, 思春期の最大成長率を過ぎて年間成長率が 2 cm/年になった頃とした. これ以降は, 治療を継続してもわずかしかな成長の上乗せ効果が望めないと考えられるためである.

治療量は, 多くの論文で高用量のほうが, 初期の catch-up が有意に高いと報告されている. しかし, 長期的には有意差がないという論文もみられる. GH 治療も, 個々の患者で反応性が異なり, 治療量が 1 つだけでは良好な治療成績が得られない. わが国の治療で用いた 33  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  でも平均では有意な成長率改善が認められるため初期治療量を 33  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  とし, しかしその量では反応が悪い患者もいるため, 患者の反応性によって 67  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  まで増量できる治療の幅をもたせた. これは, consensus statement<sup>5)</sup>とほぼ同じ内容である.

SGA 性低身長症における GH 治療により, 新たに安全性が問題になった有害事象はないので, 今までの GH 治療と同じモニタリングでよいが, SGA で出生した小児では将来のメタボリック・シンドロームとの関連が指摘されているので, 耐糖能, 脂質代謝などは, 特に注意して検査し経過を観察する.

### 3. 考案

#### a) SGA および SGA 性低身長症の定義

多くの論文における SGA の定義は、出生体重および/または出生身長が在胎週数相当の  $-2$  SD 未満であるという定義を用いているので、以下の章ではこの定義を用いる。

ほとんど(約 90%)の SGA 児は、生後 catch-up を示し、2 年以内に正常範囲の身長になる<sup>23)</sup>。SGA 児のうちで、2 歳までに身長 SDS が  $-2$  SD を超えて catch-up しない児を SGA 性低身長症児と定義する。

子宮内発育遅延 (intrauterine growth retardation : IUGR) は、胎内での 2 回の超音波検査で成長遅滞が確認された状態をいい、出生時の状態をいつているわけではないので、結果的に SGA になるかもしれないが、SGA と同意語ではない。IUGR 児は、出生身長・体重によらず、経過観察が必要である。

SGA 性低身長症は、種々の原因による雑多な集団である。暦年齢 2 歳過ぎて著しい低身長、たとえば身長 SDS が  $-3$  SD 未満の SGA 児は、精査すべきである。十分精査して、できるだけ特異的診断に至るように努力する。

#### b) 成長・発達

SGA 児全体では小児期には身長が低く、平均成人身長は約  $-1$  SD である<sup>29)</sup>。典型的な SGA 児は、最初の 1 年のうちに catch-up 現象がおこり、最終的に 90%が  $-2$  SD 以上に catch-up する。多くは 2 歳以内に catch-up は終了するが、超早産児は 4 歳ぐらいまで catch-up 現象が続くこともある<sup>23,10)</sup>。しかし超早産児で発育障害の程度が著しい例、特に出生身長が低い例は、正常身長に到達しにくい。

わが国の SGA 児 449 例の縦断的成長記録を解析した SFD 成長発達研究会の調査結果(この調査では、出生体重あるいは出生身長が在胎期間に比較して 10 パーセント未満の児としている)によれば、在胎 32 週以上、あるいは出生体重が 1,000 g 以上の児は 3 歳までに約 90%が、在胎 32 週未満あるいは出生体重が 1,000 g 未満の児では 3 歳までに約 70%が、 $-2$  SD を超えるが、前者では catch-up しなかった約 10%、後者では約 30%はその後も 5 歳までは  $-2$  SD 以下であったと報告されている<sup>8)</sup>。

血中 GH、IGF-I、IGFBP-3 や ponderal index は、catch-up するかどうかの予測には役立たない<sup>11)</sup>。

出生体重は将来の BMI とほとんど関連性がないが<sup>12)</sup>、幼児期に急激な体重増加がみられると将来肥満になるリスクが高くなる<sup>13,14)</sup>。2 件のシステマティック・レビューには、乳児期の母乳が長期的な肥満リスクを予防する可能性が示されている<sup>15,16)</sup>。ただし、どちらも特に SGA 児を対象としていないが、これらのデータから勘案すると、可能な限り乳児期の栄養は母乳栄養を中心にすべきであろう。

これまでの研究で、発達障害の発症には、在胎週数相当の低出生体重、低出生身長、小頭囲がそれぞれ独立して、有意な関連性を示している。SGA の程度の重さと障害の重さは相関

する。身長および/または頭囲の catch-up がみられない児に、障害がより発症しやすいと報告されている<sup>17,18)</sup>。

一般に低身長児は思春期が遅れるため、後から身長が追いつく傾向があるので、このことは成人身長に対してプラスの要因である。しかし、SGA性低身長症児の思春期の開始時期は、正常かやや早いと報告されている。実際 AGA (appropriate-for-gestational age) の低身長児よりも思春期が早く、思春期の伸びが少ないことが報告されており<sup>19)</sup>、成人身長が低く終わる大きな要素となっている。Lazar ら<sup>20)</sup>は、SGA の低身長児 (男子 31 例, 女子 45 例) と AGA の低身長児 (男子 22 例, 女子 30 例) の思春期の成長を比較し、SGA 児のほうが有意に早く思春期に入るが (男子:  $12.0 \pm 0.9$  歳, 女子:  $10.4 \pm 1.5$  歳) 年齢的には正常範囲で、思春期の伸びは有意差がなく、成人身長は男女とも両群に有意差はなかったと報告している。また、Lienhardt ら<sup>21)</sup>は、出生身長が在胎週数の  $-2$  SD 未満で定義された SGA 性低身長児 (男子 13 例, 女子 15 例) の思春期の開始年齢は正常対照 (男子 49 例, 女子 49 例) より有意に遅く (男子:  $14.0 \pm 0.8$  歳 vs  $12.0 \pm 0.8$  歳, 女子:  $11.9 \pm 0.8$  歳 vs  $11.2 \pm 0.8$  歳)、男子は思春期の伸びが正常対照より有意に少なかったが ( $23.9 \pm 6.1$  cm vs  $26.9 \pm 3.9$  cm)、女子は有意差がなかった ( $19.8 \pm 4.9$  cm vs  $20.2 \pm 3.9$  cm) と報告している。

平均的には思春期を含む期間に身長 SDS に若干の改善が認められている。フランスのデータでは、出生身長が在胎週数相当の  $-2$  SD 未満と定義された 40 例の SGA 性低身長児は、4 歳時の平均身長 SDS が  $-2.6$  SD で、平均成人身長 SDS が  $-2.2$  SD と改善している<sup>22)</sup>。スウェーデンの報告では、出生身長が在胎週数相当の  $-2$  SD 以下で定義された SGA 性低身長児 (15 例) の 8 歳時の平均身長 SDS は  $-2.2$  SD で、平均成人身長 SDS は  $-1.8$  SD であり、また、出生体重が在胎週数の  $-2$  SD 以下で定義された SGA 性低身長児 (9 例) の 8 歳時の平均身長 SDS  $-2.3$  SD が、平均成人身長 SDS  $-1.7$  SD と改善されている<sup>1)</sup>。しかし他のスウェーデンの報告では、SGA 性低身長児の思春期における身長 SDS の改善は、男子 (26 例)  $+0.15$  SD、女子 (36 例)  $+0.19$  SD で、AGA の低身長児の男子 48 例の  $+0.65$  SD、女子 36 例の  $+0.56$  SD と比較して有意に少ないという報告もある<sup>23)</sup>。

これらの結果の差は、SGA 性低身長児の多数例の縦断的な思春期の記録を集めるのが困難なため、検討例数が少ないという点に原因があるように思える。わが国では、成人身長まで経過観察した多数例の報告はないが、少なくとも病院で経過観察している SGA 性低身長症児は、低身長の程度が重症な児が集まっている、catch-up してしまう児は経過観察から漏れるなどのバイアスがかかった集団ではあるが、低身長のまま正常かやや早期に思春期にはいり、成人身長も低身長のままに終わる例が多い<sup>24)</sup>。

### c) SGA 児の内分泌学的・代謝学的検討

SGA 性低身長児において典型的な成長ホルモン分泌不全性低身長症 (GHD) は非常に少ないが、IGF-I や IGFBP-3 値は、平均で約  $-1$  SD である。しかし、その値には広い幅があり、発育不全の機序には IGF-I の産生不足から IGF-I 不応症などを含めてさまざまな要因が関与していると考えられる<sup>23,25,26)</sup>。

**表 1** GH use in short SGA children

	FDA-approved indication (2001)	EMA-approved indication (2003)	SGA consensus 2006		Present guideline
Age at start	≥2 yr	≥4 yr	2 to 3.9 yr	≥4 yr	≥3 yr
Height SDS at start	Not stated	< -2.5 SD	< -2.5 SD	< -2 SD	< -2.5 SD
Growth velocity before tx	No catch-up	<0 SD for age	No catch-up		<0 SD for age
Reference to mid-parental height	—	Height SDS < Mid-parental height -1 SD	—	—	—
Dose (μg/kg/d)	70	35	35 to 70 Adapt the dose to efficacy and safety parameters.		33 to 67 Adapt the dose to efficacy and safety parameters.

IGF-I や IGF-I 受容体遺伝子変異や遺伝子多型が関与している症例も報告されているが、まだ限られた例だけである<sup>27-30)</sup>。

低出生体重は、将来的な動脈硬化を原因とする死亡率の上昇や、メタボリック・シンドロームの発症と関連していると報告されている<sup>31-33)</sup>。SGA 児に特徴的とされているのはインスリン抵抗性で、早ければ1歳でインスリン抵抗性が認められる<sup>34)</sup>。思春期前のSGA児の場合、急激な体重増加を伴うBMIが17 kg/m<sup>2</sup>以上の小児で発症しやすい<sup>35,36)</sup>。ただし、2型糖尿病、耐糖能障害(IGT)または高脂血症が通常の小児よりSGA児に多く発症することを示すエビデンスは不十分である<sup>37)</sup>。SGAは血圧(主として最高血圧)に対し若干の影響を及ぼすが、むしろ出生後の急速な成長の要因のほうが小児期または青年期の高血圧のリスクとして重要である<sup>37,38)</sup>。

小児期から成人期にかけて代謝系危険因子を追跡したエビデンスは存在するが、SGA児だけを対象としたデータはない。一般の小児と同様に、肥満と急激な体重増加は主要な危険因子となる可能性が高い。SGAにおける小児肥満有病率・肥満有病率はいずれも不明である。まして、SGA性低身長症の多数例におけるこれらのデータは、報告されていない。

#### d) GH 治療

SGA性低身長症に対するGH治療は、すでに50年にわたって研究されている。そして2001年にFDAによって、2003年にEMAによって正式にGH治療の適応と認可された(表1)。また2006年2月のconsensus meetingでは、表1のコンセンサスに至っている<sup>5)</sup>。本ガイドラインにおける基準も合わせて示した。

GH治療により、わが国の治験成績でも1年間の観察期間で0.6~0.9 SDの身長SDSの改善が認められており、1年目の成長率SDSは、欧米のそれと差がない。欧米の報告における中期的効果は、35~70 μg/kg/日の治療量において、3年間の身長SDSの改善は1.2~2.0 SD

である。ほとんどの場合、初期の catch-up の後、成人身長までその身長 SDS が持続した。初期の catch-up 以降の成長は、用量依存性が認められなかった<sup>39)</sup>。また既知の症候群を有する SGA 性低身長児は、症候群でない SGA 性低身長児よりも、GH への反応が不良だった<sup>37)</sup>。

GH 治療を 2~3 年行って中止すると、成長の catch-down が起こるので、短期間の治療はあまり勧められない<sup>39)</sup>。GH 治療中に成長率が 2 cm/年以下になる場合は、治療の再検討(コンプライアンス、診断、治療量、治療中止など)を必要とする。最大成長率の時期を過ぎて成長率が 2 cm/年以下になる場合は、治療を中止することが望ましい。

SGA 性低身長症に対する GH 治療は、身長 SDS を改善するだけでなく、頭囲の SDS も改善する<sup>40)</sup>。1 mg/m<sup>2</sup>/日での治療では、治療開始時の頭囲の平均が -0.9 SD であったのが、2 年後には -0.5 SD まで改善しており、2 mg/m<sup>2</sup>/日では -0.8 SD から -0.2 SD まで改善していた。さらに IQ の改善も認められ、その改善は身長 SDS の改善とは相関がなく、頭囲 SDS の改善と有意な相関が認められた<sup>39)</sup>。また GH 治療により、体組成の改善、血圧の低下、脂質代謝の改善も認められている<sup>41)</sup>。

治療中のモニターは、通常の GHD と同じでよい<sup>42)</sup>。治療前の IGF-I 値は GH 治療に対する反応を予測するのに有用であり<sup>43)</sup>、GH 治療を受けている児においては GH を最適な投与量に調節するための IGF-I モニタリングが有用であるとされている<sup>44,45)</sup>。

SGA 性低身長症の GH 治療における有害事象は一般的な GH 治療と同じで、新たに安全性に問題が起きてきたということはない。Sas ら<sup>46)</sup>は、GH 治療中基礎血糖値はやや上昇し、基礎インスリン分泌および OGTT によるインスリン分泌は増えており、インスリン抵抗性が増しているが耐糖能には変化がなく、HbA1c は常に基準範囲内であったと報告している。GH 治療前 8%いた耐糖能異常者も糖尿病は発症せず、GH 治療 6 年では耐糖能異常者は 4%であった。また GH 終了後 6 か月でインスリン分泌は治療前の値に戻ったと報告されている<sup>47)</sup>。しかし、潜在的な危険性を考慮すれば GH 治療中は、耐糖能に注意する必要がある。

現在のところ、この長期に及ぶ GH 治療が、成人や老人になってからの健康上の益、不利益にどう結びつくのか、特に代謝疾患の危険性が高まるかどうかは、不明である。

## ●文献

- 1) Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 1994 ; 399 : 64-70.
- 2) Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants from birth to final height. *Pediatr Res* 1995 ; 38 : 733-9.
- 3) Hokken-Koelega AC, de Ridder MA, Lemmen RJ, et al. Children born small for gestational age : do they catch up? *Pediatr Res* 1995 ; 38 : 267-71.
- 4) Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PC, Vince FP. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arch Dis Child* 1971 ; 46 : 745-82.
- 5) Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age child (SGA) through to adulthood : A Consensus statement of the International Societies of Paediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 804-10.

- 6) 日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会・日本未熟児新生児学会薬事委員会報告. SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン. 日児誌 2007 ; 111 : 641-6.
- 7) 日本小児科学会新生児委員会. 新生児に関する用語についての勧告. 日児誌 1994 ; 98 : 1946-50.
- 8) Itabashi K, Mishina J, Tada H, et al. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age ; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev* 2007 ; 83 : 327-33.
- 9) Léger J, Levy-Marchal C, Bloch J, et al. Reduced final height and indications for early development of insulin resistance in a 20 year old population born small for gestational age : regional cohort study. *BMJ* 1997 ; 315 : 341-7.
- 10) Gibson AT, Carney S, Cavazzoni E, et al. Neonatal and postnatal growth. *Horm Res* 2000 ; 53(suppl 1) : 42-9.
- 11) Léger J, Noel M, Limal JM, et al. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects : prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res* 1996 ; 40 : 101-7.
- 12) Rogers I. EURO-BLCS study group. The influence of birth weight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003 ; 27 : 755-77.
- 13) Baird J, Fisher D, Lucas P, et al. Being big or growing fast : systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005 ; 331 : 929.
- 14) Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life- a systematic review. *Obes Rev* 2005 ; 6 : 143-54.
- 15) Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, et al. Breast-feeding and childhood obesity. *Int J Obes* 2004 ; 28 : 1247-56.
- 16) Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course. *Pediatrics* 2005 ; 115 : 1367-77.
- 17) Sommerfelt K, Markestad T, Ellertsen B. Neuropsychological performance in low birth weight preschoolers : a population-based, controlled study. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 53-8.
- 18) Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, et al. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 2001 ; 50 : 91-6.
- 19) Preece MA. Puberty in children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1997 ; 48(suppl 1) : 30-2.
- 20) Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, et al. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol* 2003 ; 149 : 425-32.
- 21) Lienhardt A, Carel J-C, Preux P-M, et al. Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 2002 ; 57(suppl 2) : 88-94.
- 22) Coutaint R, Carel J-C, Letrait M, et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation : final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 1070-4.
- 23) Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small for gestational age : postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998 ; 49(Suppl 2) : 7-13.
- 24) 田中敏章, 佐藤真理, 石川美香, 他. 思春期低身長児または最終身長低身長者の縦断的解析 第 2 編 病院における経過観察の検討. 日児誌 1997 ; 101 : 617-23.
- 25) Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, et al. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 2699-705.
- 26) Tenhola S, Halonen P, Jaaskelainen J, et al. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2005 ; 152 : 335-40.
- 27) Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1363-7.
- 28) Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, et al. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2211-22.
- 29) Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, et al. Association between genetic variation in the gene for insulin-like



- growth factor-I and low birthweight. *Lancet* 2002 ; 359 : 1036-7.
- 30) Arens N, Johnston L, Hokken-Kolega A. Polymorphism in the IGF-I gene : clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 2720.
  - 31) Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989 ; 298 : 564-7.
  - 32) Murtaugh MA, Jacobs DR JR, Moran A, et al. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 187-92.
  - 33) Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, et al. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 849-55.
  - 34) Soto N, Bazaes RA, Pena V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year : results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 3645-50.
  - 35) Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre van de Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4657-61.
  - 36) Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, et al. Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year old children. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 1163-7.
  - 37) Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre van de Waal HA. Sequelae of Syndrome X in children born small for gestational age. *Horm Res* 2004 ; 61 : 103-7.
  - 38) Primates P, Falaschetti E, Poulter NR. Birth weight and blood pressure in childhood : results from the Health Survey for England. *Hypertension* 2005 ; 45 : 75-9.
  - 39) de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age : height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005 ; 115 : e458-62.
  - 40) Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N. Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age. *Horm Res* 2005 ; 64(suppl 3) : 95-9.
  - 41) Sas T, Mudler P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 3786-92.
  - 42) Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children : the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 415-21.
  - 43) de Zegher F, du Caju MV, Heinrichs C, et al. 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* 1999 ; 84 : 1558-61.
  - 44) Cohen P, Bright GM, Rogol AD, et al. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children : Implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 90-8.
  - 45) Lee KW, Cohen P. Individualized growth hormone therapy in children : advances beyond weight-based dosing. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 ; 16(suppl 3) : 625-30.
  - 46) Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol* 2001 ; 54 : 243-51.
  - 47) van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, et al. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 347-53.
-

SGA 性低身長症に対しての保険適用が承認されているヒト成長ホルモン製剤の一部の薬剤添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」で参照することとされている〈日本小児内分泌学会/日本未熟児新生児学会「SGA 性低身長症における GH 治療の実施上の注意」〉は以下の部分が該当します。

## ② SGA 性低身長症における GH 治療の実施上の注意

SGA 性低身長症における成長ホルモン（GH）治療が 2008 年 10 月 16 日に承認されました。日本小児内分泌学会では、「SGA 性低身長症における GH 治療に関するガイドライン」をすでに公表しています<sup>1)</sup>。しかし、GH 治療の実施に際しては、添付文書に記載された承認事項に従いながら、適切に行う必要があります。2008 年 10 月 16 日には、ガイドラインを補う目的で、「実施上の注意」を公表しました。

その後 2010 年 3 月に、新たな「在胎期間別出生時体格標準値」が作成されました<sup>2,3)</sup>。この標準値を用いた出生時体格の判定に移行するために、日本小児内分泌学会と日本未熟児新生児学会は、共同で新たな「実施上の注意」（2010 年 6 月 28 日改訂）を作成しました。その後の検討により、公表された「在胎期間別出生時体格標準値」の一部に計算値との間に「ずれ」があることが判明したため、「実施上の注意」を再度改訂致しました。

### 1. 適応基準に用いる標準身長・体重表について

#### 従来の基準

従来の基準は、1984 年に発表された基準値に基づいて作成されていた。新しい「在胎週数別出生時体格標準値」の報告<sup>2,3)</sup>を受けて、2010 年 7 月 1 日から、新しい基準を用いた判定が可能となった。2010 年 12 月 31 日までを移行期間とし、2011 年 1 月 1 日以降は、日本小児科学会新生児委員会報告<sup>3)</sup>に沿って、もっぱら新しい基準を用いることとなった。

#### 新しい基準

新しい「在胎週数別出生時体格標準値」の報告<sup>2,3)</sup>を受けて、出生時体格の適応基準に用いる標準身長・体重表を作成し、**資料 1**に掲げた。その運用にあたっては、

- ①**資料 1**に表示したように、在胎期間を日単位で計算した出生時体重・身長標準値（体重は小数点以下、身長は小数点 2 位以下を四捨五入したもの）をカットオフ値として用い、判定する。
- ②新しく作成された「在胎週数別出生時体格標準値」<sup>2,3)</sup>は経膈分娩児を対象に作成されたが、帝王切開で生まれた児も経膈分娩例と同様に判定する。
- ③ただし、SGA 性低身長症の治療適応の有無の判定は、最終的にそれぞれの現場での総合的な判断に委ねられる（出生時身長・体重の測定や在胎期間の推定における誤差を考慮すると、体格基準を文字通り厳密に適用することが必ずしも適切でない場合もある）。
- ④42 週 0 日以降に出生した児の場合には、41 週 6 日における出生時体格基準を準用するこ

**資料 1** 在胎週数別出生時体格基準表（文献<sup>2,3</sup>に基づいて作成）（この表は、2010年7月1日以降に使用開始する）

		在胎週数		22							23						
		在胎日数		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
体重 (g)	男児	初産	10パーセンタイル	373	382	399	407	424	433	450	458	467	484	493	510	518	535
			-2 SD	328	336	350	358	373	380	395	403	410	425	433	448	455	471
		経産	10パーセンタイル	366	374	391	399	416	424	441	450	458	475	484	501	509	527
			-2 SD	321	329	343	351	366	373	388	395	403	417	425	440	448	463
	女児	初産	10パーセンタイル	329	337	354	362	379	387	404	412	421	437	446	463	471	488
			-2 SD	291	298	313	320	335	342	357	364	372	387	394	409	417	432
		経産	10パーセンタイル	349	356	371	378	393	401	415	423	430	445	453	468	476	491
			-2 SD	303	309	322	329	342	348	361	368	374	387	394	407	414	427
身長 (cm)	10パーセンタイル		25.0	25.2	25.4	25.5	25.8	25.9	26.2	26.3	26.4	26.7	26.8	27.1	27.2	27.5	
	-2 SD		23.7	23.8	24.1	24.2	24.4	24.5	24.8	24.9	25.0	25.3	25.4	25.6	25.7	26.0	

		在胎週数		24							25						
		在胎日数		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
体重 (g)	男児	初産	10パーセンタイル	544	553	570	579	597	606	624	633	642	660	670	689	698	717
			-2 SD	478	486	501	509	525	532	548	556	564	581	589	605	614	631
		経産	10パーセンタイル	535	544	562	571	589	598	616	625	634	653	662	682	691	711
			-2 SD	470	478	494	501	517	525	541	549	557	574	582	599	607	625
	女児	初産	10パーセンタイル	497	506	523	532	549	558	576	585	594	612	621	640	649	668
			-2 SD	439	447	462	470	485	493	509	516	524	540	548	565	573	589
		経産	10パーセンタイル	499	507	522	530	546	555	571	579	588	605	614	631	640	659
			-2 SD	434	441	455	462	476	483	498	505	512	528	535	551	559	575
身長 (cm)	10パーセンタイル		27.6	27.8	28.0	28.2	28.5	28.6	28.9	29.0	29.2	29.5	29.6	29.9	30.1	30.4	
	-2 SD		26.1	26.2	26.5	26.6	26.8	27.0	27.2	27.4	27.5	27.8	27.9	28.2	28.4	28.7	

		在胎週数		26							27						
		在胎日数		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
体重 (g)	男児	初産	10パーセンタイル	727	737	757	766	787	797	818	828	838	860	870	892	903	925
			-2 SD	639	648	665	674	692	701	719	728	737	756	765	784	794	813
		経産	10パーセンタイル	721	730	750	761	781	791	812	823	834	855	866	888	899	922
			-2 SD	633	642	660	669	687	696	714	723	733	752	761	781	790	810
	女児	初産	10パーセンタイル	677	687	706	716	736	746	766	776	787	807	818	839	850	871
			-2 SD	598	606	623	632	649	658	676	685	694	712	721	739	749	768
		経産	10パーセンタイル	668	677	696	706	726	736	756	766	777	798	809	830	841	864
			-2 SD	583	591	608	617	634	643	661	670	680	698	708	727	737	757
身長 (cm)	10パーセンタイル		30.5	30.7	31.0	31.2	31.5	31.6	32.0	32.1	32.3	32.6	32.7	33.0	33.2	33.5	
	-2 SD		28.8	29.0	29.3	29.5	29.8	29.9	30.3	30.4	30.6	30.9	31.1	31.4	31.5	31.8	

とする。

## 2. 成長ホルモン分泌刺激試験の施行について

GHDであれば、SGA 性低身長症とは異なった診療が行われるべきであるので、SGA 性低

資料 1 在胎週数別出生時体格基準表 (つづき)

		在胎週数		28							29						
		在胎日数		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
体重 (g)	男児	初産	10 パーセントイル	936	948	970	982	1,005	1,017	1,040	1,052	1,064	1,089	1,101	1,126	1,138	1,163
			-2 SD	823	833	853	863	884	894	915	925	936	957	968	990	1,001	1,023
		経産	10 パーセントイル	933	944	967	979	1,003	1,015	1,039	1,051	1,063	1,088	1,101	1,126	1,139	1,165
			-2 SD	820	830	851	861	882	892	914	924	935	957	968	991	1,002	1,025
	女児	初産	10 パーセントイル	882	893	915	926	949	960	983	994	1,006	1,029	1,041	1,064	1,076	1,100
			-2 SD	777	787	806	816	836	845	865	875	885	906	916	936	947	968
		経産	10 パーセントイル	875	887	910	922	945	958	982	994	1,007	1,032	1,045	1,071	1,084	1,110
			-2 SD	767	777	798	809	830	841	863	874	885	907	919	942	954	977
身長 (cm)	10 パーセントイル		33.7	33.8	34.1	34.2	34.5	34.7	35.0	35.1	35.3	35.5	35.7	36.0	36.1	36.4	
	-2 SD		32.0	32.1	32.4	32.6	32.9	33.0	33.3	33.5	33.6	33.9	34.1	34.3	34.5	34.7	

		在胎週数		30							31						
		在胎日数		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
体重 (g)	男児	初産	10 パーセントイル	1,176	1,189	1,214	1,227	1,254	1,267	1,293	1,307	1,320	1,348	1,361	1,389	1,403	1,431
			-2 SD	1,034	1,045	1,068	1,079	1,102	1,114	1,137	1,149	1,161	1,185	1,197	1,221	1,233	1,258
		経産	10 パーセントイル	1,178	1,191	1,218	1,231	1,259	1,272	1,300	1,314	1,328	1,356	1,371	1,399	1,414	1,443
			-2 SD	1,037	1,048	1,072	1,084	1,108	1,120	1,144	1,157	1,169	1,194	1,207	1,232	1,245	1,270
	女児	初産	10 パーセントイル	1,112	1,124	1,148	1,160	1,185	1,197	1,222	1,235	1,248	1,273	1,286	1,312	1,325	1,351
			-2 SD	978	989	1,010	1,021	1,042	1,053	1,075	1,086	1,097	1,119	1,130	1,153	1,164	1,187
		経産	10 パーセントイル	1,123	1,136	1,163	1,177	1,204	1,218	1,246	1,260	1,274	1,302	1,316	1,345	1,359	1,388
			-2 SD	989	1,001	1,025	1,038	1,062	1,075	1,099	1,112	1,125	1,150	1,163	1,189	1,202	1,228
身長 (cm)	10 パーセントイル		36.5	36.6	36.9	37.0	37.3	37.4	37.7	37.8	37.9	38.1	38.2	38.5	38.6	38.8	
	-2 SD		34.9	35.0	35.3	35.4	35.6	35.8	36.0	36.1	36.2	36.4	36.5	36.7	36.8	37.0	

		在胎週数		32							33						
		在胎日数		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
体重 (g)	男児	初産	10 パーセントイル	1,445	1,459	1,488	1,502	1,532	1,546	1,576	1,590	1,605	1,635	1,650	1,680	1,695	1,725
			-2 SD	1,271	1,283	1,308	1,321	1,347	1,360	1,386	1,399	1,412	1,439	1,452	1,479	1,493	1,520
		経産	10 パーセントイル	1,457	1,472	1,502	1,517	1,547	1,562	1,592	1,608	1,623	1,654	1,670	1,701	1,717	1,749
			-2 SD	1,283	1,296	1,323	1,336	1,363	1,376	1,403	1,417	1,430	1,458	1,472	1,500	1,514	1,543
	女児	初産	10 パーセントイル	1,364	1,377	1,404	1,418	1,445	1,459	1,487	1,501	1,515	1,544	1,558	1,587	1,602	1,631
			-2 SD	1,199	1,210	1,234	1,246	1,270	1,282	1,307	1,319	1,332	1,357	1,370	1,396	1,409	1,436
		経産	10 パーセントイル	1,402	1,417	1,446	1,461	1,490	1,505	1,535	1,550	1,565	1,595	1,610	1,640	1,656	1,686
			-2 SD	1,241	1,254	1,280	1,293	1,320	1,333	1,360	1,374	1,388	1,415	1,429	1,456	1,470	1,499
身長 (cm)	10 パーセントイル		38.9	39.0	39.2	39.3	39.5	39.6	39.8	39.9	40.0	40.2	40.3	40.5	40.6	40.8	
	-2 SD		37.1	37.2	37.4	37.5	37.7	37.8	38.0	38.1	38.2	38.3	38.4	38.6	38.7	38.9	

身長症に対する GH 治療を開始する前に、インスリン、アルギニン、クロニジン、グルカゴン、L-DOPA、GHRP-2のうちから少なくとも1種類のGH分泌刺激試験を行い、GHDでないことをGH治療開始前に確認する必要がある。

資料 1 在胎週数別出生時体格基準表 (つづき)

		在胎週数		34							35						
		在胎日数		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
体重(g)	男児	初産	10パーセントイル	1,741	1,756	1,787	1,802	1,833	1,849	1,880	1,896	1,911	1,943	1,959	1,991	2,007	2,039
			-2 SD	1,534	1,547	1,575	1,589	1,617	1,631	1,660	1,675	1,689	1,718	1,733	1,763	1,778	1,809
		経産	10パーセントイル	1,765	1,781	1,814	1,830	1,864	1,880	1,915	1,932	1,949	1,984	2,002	2,038	2,056	2,093
			-2 SD	1,558	1,572	1,602	1,617	1,647	1,663	1,694	1,710	1,726	1,759	1,776	1,810	1,827	1,861
	女児	初産	10パーセントイル	1,646	1,662	1,692	1,707	1,738	1,754	1,785	1,801	1,817	1,849	1,865	1,898	1,914	1,947
			-2 SD	1,450	1,463	1,491	1,505	1,533	1,548	1,577	1,591	1,606	1,636	1,651	1,682	1,697	1,729
		経産	10パーセントイル	1,702	1,718	1,749	1,765	1,797	1,813	1,846	1,862	1,879	1,912	1,929	1,963	1,980	2,015
			-2 SD	1,513	1,527	1,556	1,571	1,600	1,615	1,646	1,661	1,676	1,708	1,723	1,755	1,772	1,804
身長(cm)	10パーセントイル		40.9	41.0	41.3	41.4	41.6	41.7	41.9	42.0	42.1	42.3	42.4	42.7	42.8	43.0	
	-2 SD		39.0	39.1	39.3	39.4	39.6	39.7	39.9	40.0	40.1	40.3	40.4	40.6	40.8	41.0	

		在胎週数		36							37						
		在胎日数		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
体重(g)	男児	初産	10パーセントイル	2,055	2,071	2,104	2,121	2,154	2,170	2,203	2,220	2,236	2,269	2,286	2,319	2,335	2,367
			-2 SD	1,824	1,840	1,871	1,887	1,919	1,935	1,967	1,984	2,000	2,033	2,049	2,082	2,099	2,131
		経産	10パーセントイル	2,111	2,130	2,167	2,186	2,224	2,243	2,281	2,300	2,318	2,356	2,375	2,412	2,430	2,466
			-2 SD	1,879	1,897	1,933	1,951	1,988	2,006	2,043	2,062	2,081	2,118	2,137	2,173	2,192	2,228
	女児	初産	10パーセントイル	1,964	1,980	2,013	2,030	2,064	2,080	2,114	2,131	2,148	2,181	2,198	2,232	2,248	2,281
			-2 SD	1,744	1,760	1,792	1,808	1,841	1,857	1,890	1,907	1,924	1,957	1,974	2,007	2,024	2,057
		経産	10パーセントイル	2,032	2,050	2,085	2,103	2,138	2,155	2,191	2,208	2,226	2,260	2,278	2,312	2,329	2,362
			-2 SD	1,821	1,837	1,871	1,888	1,921	1,938	1,972	1,989	2,006	2,040	2,057	2,090	2,107	2,139
身長(cm)	10パーセントイル		43.1	43.3	43.5	43.6	43.9	44.0	44.2	44.4	44.5	44.7	44.8	45.0	45.1	45.3	
	-2 SD		41.1	41.3	41.5	41.7	41.9	42.1	42.4	42.5	42.6	42.9	43.1	43.3	43.4	43.7	

		在胎週数		38							39						
		在胎日数		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
体重(g)	男児	初産	10パーセントイル	2,383	2,399	2,431	2,446	2,477	2,492	2,522	2,536	2,551	2,579	2,593	2,620	2,633	2,659
			-2 SD	2,148	2,164	2,196	2,212	2,243	2,258	2,289	2,304	2,318	2,347	2,362	2,389	2,403	2,430
		経産	10パーセントイル	2,483	2,501	2,535	2,552	2,585	2,601	2,633	2,648	2,663	2,693	2,707	2,735	2,749	2,776
			-2 SD	2,246	2,263	2,298	2,315	2,349	2,365	2,397	2,413	2,428	2,458	2,472	2,501	2,515	2,542
	女児	初産	10パーセントイル	2,298	2,314	2,346	2,362	2,393	2,408	2,438	2,453	2,468	2,496	2,510	2,537	2,550	2,576
			-2 SD	2,073	2,090	2,122	2,138	2,170	2,185	2,216	2,231	2,246	2,275	2,289	2,316	2,330	2,356
		経産	10パーセントイル	2,379	2,395	2,427	2,443	2,475	2,490	2,521	2,536	2,551	2,581	2,595	2,624	2,638	2,667
			-2 SD	2,156	2,172	2,204	2,219	2,251	2,266	2,296	2,311	2,326	2,356	2,370	2,399	2,413	2,441
身長(cm)	10パーセントイル		45.4	45.5	45.7	45.8	46.0	46.1	46.3	46.3	46.4	46.6	46.7	46.8	46.9	47.0	
	-2 SD		43.8	43.9	44.1	44.3	44.5	44.6	44.8	44.9	45.0	45.1	45.2	45.4	45.5	45.6	

### 3. 染色体分析の施行について

添付文書には、「出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと」と記載されている。除外診断を目的にしてすべての例に染色体分析を施行する必要は

資料1 在胎週数別出生時体格基準表 (つづき)

		在胎週数		40							41						
		在胎日数		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
体重 (g)	男児	初産	10パーセンタイル	2,672	2,684	2,709	2,721	2,745	2,757	2,780	2,792	2,804	2,827	2,838	2,862	2,873	2,896
			-2 SD	2,443	2,455	2,481	2,493	2,518	2,530	2,554	2,566	2,578	2,602	2,614	2,637	2,649	2,673
		経産	10パーセンタイル	2,789	2,802	2,828	2,841	2,866	2,878	2,903	2,915	2,927	2,951	2,963	2,987	2,999	3,023
			-2 SD	2,556	2,569	2,595	2,608	2,633	2,646	2,671	2,683	2,695	2,720	2,732	2,756	2,768	2,793
	女児	初産	10パーセンタイル	2,589	2,601	2,626	2,638	2,661	2,673	2,696	2,707	2,718	2,741	2,752	2,775	2,786	2,808
			-2 SD	2,369	2,382	2,406	2,418	2,442	2,454	2,477	2,489	2,500	2,523	2,534	2,557	2,568	2,591
		経産	10パーセンタイル	2,681	2,694	2,722	2,735	2,762	2,775	2,801	2,815	2,828	2,854	2,867	2,893	2,906	2,932
			-2 SD	2,455	2,468	2,495	2,509	2,535	2,548	2,575	2,588	2,600	2,626	2,639	2,665	2,678	2,704
身長 (cm)	10パーセンタイル		47.1	47.1	47.3	47.3	47.4	47.5	47.6	47.6	47.7	47.8	47.8	47.9	47.9	48.0	
	-2 SD		45.7	45.8	45.9	46.0	46.1	46.2	46.3	46.3	46.4	46.5	46.5	46.6	46.6	46.7	

ないが、Turner 症候群が否定できない例では診療の方法が異なる可能性があるため、染色体分析を施行して診断を明らかにすべきである。また、既知の症候群・疾患の中で、たとえば Russell-Silver 症候群は、治験において対象に含まれたように、適応から除外しなくてよい。

#### 4. GH 用量増量の基準について

添付文書には、「通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6~7 回に分けて皮下に注射する。」と記載されている。どのような場合に「効果不十分」と判定して増量するかについては、以下にその判断のために参考とすべき事項について述べるが、増量しなくても良好な成長を示す症例もまれでないことを認識したうえで、総合的に判断すべきである。

##### (1) 身長 SDS (HSDS) の1年ごとの改善 (ΔHSDS) の程度

治験における 33 μg/kg/日（用量の記載では 0.23 mg/kg/週に相当する）群の、GH 開始後1年ごとの身長 SDS の改善 (ΔHSDS) は、初年度に 0.53 ± 0.30 であった。1年目の改善が平均 (0.53 SD) に達しなかった群でも、2年目に 67 μg/kg/日（用量の記載では 0.47 mg/kg/週に相当する）に増量すると、ΔHSDS は 0.50 ± 0.41 に増加した（資料2 参照）。SGA 性低身長症で2年目以降も 0.23 mg/kg/週で治療された場合の成長反応は国内のデータがないが、GHD における治療（投与量 0.175 mg/kg/週）の1年ごとの ΔHSDS を見ると、1年目の平均は 0.51 で、SGA 性低身長症の治療における 33 μg/kg/日群とはほぼ同等であり、以後、年ごとに改善の程度は減弱した（成長科学協会データ、資料3 参照）。

これらの結果から、0.23 mg/kg/週による GH 治療においては、治療中の1年ごとについて、ΔHSDS が、1年目 0.5 SD 未満、2年目 0.25 SD 未満、3年目 0.15 SD 未満、4年目以降 0.1 SD 未満であれば、成長反応は平均を下回ると推定し、効果不十分として、増量を考慮す

**資料2** 治験における身長 SDS (HSDS) の1年ごとの変化 ( $\Delta$ HSDS)

33  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  で GH 投与を開始し、2年目に 67  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  に増量した群の中で、投与開始時身長が  $-2.5$  SD 未満であった症例を対象として検討し、以下の結果を得た（文献<sup>8)</sup>に報告された対象からの再計算による）。

GH 投与量		←33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ → ←67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ →		
対象全症例 (n=19)	HSDS	-3.55 $\pm$ 0.57	-3.02 $\pm$ 0.73	-2.51 $\pm$ 0.76
	$\Delta$ HSDS	—	0.53 $\pm$ 0.30	0.51 $\pm$ 0.35
1年目 $\Delta$ HSDS による層別	<0.53 の症例 (n=9)	HSDS	-3.73 $\pm$ 0.72	-3.43 $\pm$ 0.79
		$\Delta$ HSDS	—	0.28 $\pm$ 0.22
	$\geq$ 0.53 の症例 (n=10)	HSDS	-3.39 $\pm$ 0.37	-2.64 $\pm$ 0.41
		$\Delta$ HSDS	—	0.75 $\pm$ 0.15

**資料3** GHDの治療 (0.175 mg/kg/週) における1年ごとの身長 SDS の改善 ( $\Delta$ HSDS) (成長科学協会登録症例)

対象：成長科学協会に登録された GHD で、1993年10月より2000年9月に GH 治療開始された8,839例のうち、GH 治療開始時に男子9歳未満、女子8歳未満で3年間の治療データがある、男子1,438例、女子585例。ただし、リュープリン、スプレキュア、アンドロクール、ブレドニン、ウィンストロール、メドロールの使用者を除外した。また、4、5年目については、報告時の年齢が9歳以上の症例を除外した。

方法：治療開始後、1年ごとの身長 SDS の変化 ( $\Delta$ HSDS) を求め平均値を計算した。

結果：1年目、2年目、3年目、4年目、5年目の  $\Delta$ HSDS の平均値

GH 治療	対象の年齢条件	対象人数	$\Delta$ HSDS の平均値
1年目	治療開始時	男子 1,438	0.513
2年目	男子9歳未満	女子 585	0.252
3年目	女子8歳未満		0.156
4年目	報告時	合計 365	0.103
5年目	男女9歳未満	合計 89	0.130

るうえで参考にする。なお、思春期になって成長スパートが開始すると、GH 治療による効果判定は困難になるので、この判定基準は、原則的に思春期前の症例に適用することとする。

**(2) 増量を検討する際に考慮すべきその他の事項**

以下のような場合に、増量を考慮することができる。

- ・低身長の程度が著しい場合
- ・予測された成人身長が著しく低い場合
- ・骨年齢や性成熟からみて成長できる期間がかなり短い場合
- ・低身長に伴う心理的ストレスが大きい、または自己肯定感が損なわれている場合

**(3) 血中 IGF-I 測定値による投与量の調整**

GH 投与量の過量に伴う潜在的な有害事象の発生リスク上昇を考慮し、特発性低身長症の

診断と治療に関するガイドライン<sup>4)</sup>を参考にして、血中 IGF-I 濃度が常に著しく上昇していれば、GH 投与量の減量を検討する。

## 5. 参考：低出生体重児と肝芽腫発生について

低出生体重児に肝芽腫の発生率が高いことが、国内外から報告されている<sup>5-8)</sup>。日本人では肝芽腫を発生する相対リスク (RR) は、出生時体重 2,500 g 以上児と比較して、1,000 g 未満、1,000~1,499 g、1,500~1,999 g 児で、それぞれ 15.64、2.53、2.71 である<sup>7)</sup>。出生時体重 1,000 g 未満に限ると、生後に肝芽腫を発生する率は 1 万人に 1.97 人であると報告され<sup>7)</sup>、さらに、その約 80% が 3 歳以下で発症することから、GH 治療の適応になる 3 歳以上で発症することは、多いことではないと考えられる。また、GH 治療と肝芽腫発生との関係を指摘する文献は報告されていない。

以上より、低年齢の低出生体重児、特に超低出生体重児では、GH 治療前（および治療中）に腹部触診とともに血清  $\alpha$  フェトプロテインの測定等を考慮してよいと考えられる。

### ●文献

- 1) 田中敏章, 横谷 進, 西 美和, 他. SGA 性低身長症における GH 治療に関するガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2007 ; 111 : 641-6.
- 2) 板橋家頭夫 (研究分担者). 日本人在胎期間別出生時体格基準値の作成に関する研究. 厚生労働科学研究 (子ども家庭総合研究)「周産期母子医療センターネットワークによる医療の質の評価とフォローアップ・介入による改善・向上に関する研究」(主任研究者: 大阪府立母子保健総合医療センター藤村正哲) 2009 年度報告書.
- 3) 日本小児科学会新生児委員会. 新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. 日本小児科学会雑誌 2010 ; 114 : 1271-93.
- 4) Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature : A summary of the Growth Hormone Research Society, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology Workshop. J Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 4210-7.
- 5) 田中敏章, 横谷 進, 藤枝憲二, 清野佳紀, 多田 裕, 三科 潤. 日本人 SGA 性低身長症患者に対する成長ホルモンの治療効果と安全性 - 国内ガイドラインの治療開始基準合致例の検討 -. ホルモンと臨床 2008 ; 56 : 961-71.
- 6) 菱木知郎, 檜山英三. 日本における小児肝腫瘍治療の現況. 日本小児科学会雑誌 2010 ; 114 : 946-55.
- 7) Tanimura M, Matsui I, Abe J, et al. Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. Cancer Res 1998 ; 58 : 3032-5.
- 8) Spector LG, Puumala SE, Susan E. Carozza SE, et al. Cancer risk among children with very low birth weights. Pediatrics 2009 ; 124 : 96-104.



## ●作成委員

## 初版

## 日本小児内分泌学会 成長ホルモン委員会

委員名	委員所属（初版発表時）	委員所属（現在）
田中敏章（委員長）	国立成育医療センター臨床検査部	たなか成長クリニック
横谷 進 （副委員長）	国立成育医療センター第一専門診療部	福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター甲状腺・内分泌センター
西 美和	広島赤十字・原爆病院小児科	広島赤十字・原爆病院小児科
長谷川行洋	東京都立清瀬小児病院内分泌代謝科	東京都立小児総合医療センター内分泌・代謝科
依藤 亨	京都大学医学研究科発達小児科学	大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科
藤枝憲二	旭川医科大学小児科	故人

## 日本未熟児新生児学会（現日本新生児成育医学会）薬事委員会

委員名	委員所属（初版発表時）	委員所属（現在）
伊藤 進（委員長）	香川大学医学部小児科学講座	香川大学医学部小児科学講座
板橋家頭夫 （副委員長）	昭和大学医学部小児科	昭和大学医学部小児科
戸苅 創	名古屋市立大学小児科	金城学院

## 統合版

## 日本小児内分泌学会 下垂体・成長障害委員会

委員名	委員所属	専門領域
神崎 晋（委員長）	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
都 研一 （副委員長）	福岡市立こども病院内分泌・代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 糖尿病専門医 臨床遺伝専門医
磯島 豪	帝京大学医学部小児科学講座	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
伊藤純子	虎の門病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
間部裕代	熊本大学医学部附属病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
水野晴夫	国際医療福祉大学医学部小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
三善陽子	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
向井徳男	旭川厚生病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医

### ● 作成の経緯

本診療の手引きの初版は日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会と日本未熟児新生児学会（現日本新生児成育医学会）薬事委員会が共同で作成し、2007年4月1日に発表したものである（日本小児科学会雑誌2007；111：641-6）。その後、SGA性低身長症における成長ホルモン（GH）治療が2008年10月16日に承認されたが、GH治療の実施に際しては、添付文書に記載された承認事項に従いながら、適切に行う必要があるため、2008年10月16日には初版を補う目的で、「実施上の注意」を公表した。

その後2010年3月に、新たに「在胎期間別出生時体格標準値」が作成されたため、この標準値を用いた出生時体格の判定に移行するために「実施上の注意」の改訂が必要になり、日本小児内分泌学会と日本未熟児新生児学会の共同で新たな「実施上の注意」（2010年6月28日改訂）を作成した。なお、その後の検討により、公表された「在胎期間別出生時体格標準値」の一部に計算値との間に「ずれ」があることが判明したため、再計算後の標準値に基づいて判定することとし、「実施上の注意」を再度改訂することになった（2010年10月4日改訂）。本診療の手引きはこれらを内容的に統合したものである。本診療の手引きについては、成長ホルモン委員会の後継組織である下垂体・成長障害委員会で検討し、これを大きく修正すべき新たなエビデンスは存在していないと判断した。作成の手順は専門家によるコンセンサスとしてであり、現在の診療ガイドラインとしての策定要件を満たしていないため、「診療の手引き」として本ガイドライン集に収載するものである。

### ● 改訂の時期

本診療ガイドラインは今後5年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により下垂体・成長障害委員会が組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えられと考えられる新たな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。