

超早産児における 6 歳までの身長推移と
低身長症の発症リスク因子
(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系小児科学専攻

瀬谷 恵

修了年 2024 年

指導教員 森岡 一朗

1. 背景

正期産児において、在胎週数に比して小さいことを示す small-for-gestational age (SGA 児) の多くは2、3歳までに-2SD以上にキャッチアップするが、10%程度の児は3歳までにキャッチアップせず、そのまま成人に至るまで低身長症のまま推移すると報告されており、SGA性低身長症と呼ばれる¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。SGA性低身長症に対する成長ホルモン (GH) 療法が行われており、その有効性が示されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

早産児の身体発育のフォローアップをする中で大切なのは、成長のキャッチアップであり、-2 standard deviation (SD)以上をいう。在胎32週以下の早産児では、在胎週数の小さい児程、修正満期でのキャッチアップしない頻度が高いとの本邦の報告がある¹⁰⁾が、長期的検討は少ない。

出生時体格が生後の身体発育に影響する可能性は十分にあるが、本邦での出生体格別に身長を経時的推移を検討した研究は早産児または極低出生体重児における検討が散見される程度¹¹⁾¹²⁾¹³⁾であり、超早産児において、特に non-SGA 児の検討は少ない。

超早産児において、NICUでの新生児期の臨床経過はその後の予後や発達に関与するが、低身長症に関与する新生児期の臨床経過を詳細に検討した報告は少ない¹⁴⁾¹⁵⁾。

2. 目的

本研究では、超早産児の全体、また SGA 児と non-SGA 児それぞれの修正 3-4 か月、修正 9-10 か月、修正 1.5 歳、暦年齢 2 歳、暦年齢 3 歳、暦年齢 4 歳、暦年齢 5 歳、暦年齢 6 歳時の身長 Z-score と身長がキャッチアップした割合を比較し検討すること。また、暦年齢 3 歳と暦年齢 6 歳における低身長症と新生児期のリスク因子の関連を単変量解析と多変量解析を用いて同定することを目的とした。身長が $-2SD$ 以上となることをキャッチアップ、身長が $-2SD$ 未満となることを低身長症、出生時体重が 10 パーセンタイル未満を SGA と定義した。

3. 対象と方法

3.1 対象

対象は、2007 年から 2011 年に東京都立大塚病院の NICU に入院した在胎 28 週未満の超早産児 214 名とし、除外基準は死亡退院、染色体異常、外国人、GH 療法を施行した児とした。

3.2 研究デザイン

この研究は、観察研究である。東京都立大塚病院の臨床研究倫理審査委員会により承認された(承認番号 202009)。すべての保護者から文書によるインフォームド・コンセントを得た。すべての対象者において、電子カルテの記録より、臨床情報を収集した。

3.3 身長 Z-score の算出

健診などでの計測日にばらつきがあるため、「日本小児内分泌学会、日本新生児医学会、日本成長学会合同標準値委員会、日本未熟児新生児学会による在胎期間別出生時体格指数計算ファイル(縦断・横断解析用)¹⁶⁾」を用いて正確な暦年齢でその際の日本人の指標を基に身長 Z-score、出生時の Z-score を算出した。

3.4 統計学的解析

全ての統計解析には EZR¹⁷⁾ (ver. 1.61 2022/11/11) を使用した。身長 Z-score における 2 群間比較は T test で解析した。身長、体重、頭囲、身長 Z-score、体重 Z-score、頭囲 Z-score、在胎週数、Apgar スコアにおける 2 群間比較は Mann-Whitney U test で解析した。また臨床情報や身長がキャッチアッ

プした割合などの 2 群間の比較には Fisher's exact test を用いた。多変量解析には、ロジスティック回帰分析を用いた。6 歳時の低身長症における在胎週数のカットオフ値を探索するため、6 歳時の低身長症の有無と在胎週数の ROC 曲線を作成し、感度と特異度の和が最大となる在胎週数を求めた。なお、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

4. 結果

4.1 対象

在胎 28 週未満の超早産児 214 名のうち、死亡退院 23 名、染色体異常 2 名、外国人 5 名、GH 療法 2 名が除外され、182 名が対象となった。退院後に他院フォローアップとなった 24 名を除き、フォローアップできた 158 名のうち、SGA 群と non-SGA 群 (AGA と LGA) の 2 群に分けて暦年齢 6 歳まで追跡を行った。SGA 児は 29 人 (18.4%)、non-SGA 児は 129 名 (81.6%) であった。

4.2 身長 Z-score の推移

すべての年齢において、SGA 児が non-SGA 児より有意に低い Z-score で推移していた。また、non-SGA 児においても、6 歳時までマイナス SD で推移していた。

4.3 身長がキャッチアップした割合の推移

修正 9-10 か月以降において、SGA 児が non-SGA 児より有意に低い身長のキャッチアップした割合 (%) で推移していたが、non-SGA 児も低かった。

4.4 3 歳の低身長症における新生児期リスク因子

歴年齢 3 歳時まで追跡し得たのは 143 人であり、そのうち低身長症は 31 人 (21.7%) であった。22 の臨床因子のうち、全体では単変量解析によって出生体重 Z-score ($p=0.036$)、出生時身長 Z-score ($p=0.021$)、出生時頭囲 Z-score ($p=0.018$)、SGA ($p<0.001$)、Apgar score 5 分値 ($p=0.048$)、未熟児網膜症 ($p=0.014$)、脳室内出血 ($p=0.029$)、脳室周囲白質軟化症 ($p=0.008$) が抽出された。これらを用いた多変量解析によって、SGA のみが独立した危険因子として同定された (オッズ比 : 7.45、95%信頼区間 : 2.70-20.6、 $p<0.001$)。

4.5 6 歳の低身長症における新生児期リスク因子

歴年齢 6 歳時まで追跡し得たのは 114 人であった。低身長症は 12 人 (10.5%) であった。22 の因子のうち、単変量解析によって在胎週数 ($p=0.014$)、出生時体重 Z-score ($p=0.039$)、出生時身長 Z-score

($p=0.004$)、SGA ($p=0.028$) が抽出された。これらを用いた多変量解析によって、在胎週数 (オッズ比 : 0.60、95%信頼区間 : 0.37-0.97、 $p=0.036$) と SGA (オッズ比 : 5.16、95%信頼区間 : 1.13-23.4、 $p=0.034$) が独立したリスク因子として同定された。その在胎週数のカットオフ値は在胎 25 週であった。

5. 考察

在胎 28 週未満の超早産児の身長 Z-score は non-SGA 児においてもマイナスで推移していた。これは、在胎 29 週以下の SGA 児を含む本邦の 187 症例の検討でも 6 歳まで低身長症のまま推移しており¹⁸⁾、今回、SGA 児と non-SGA 児を体格別に分けた検討において、non-SGA 児だけでも低身長症のまま推移していることが分かった。本邦の 6 歳までの極低出生体重児の出生体格別身長推移においても、non-SGA 児では 3 歳まで身長 Z-score はマイナスで推移していた¹⁹⁾ことから、超早産児に限定した場合においても同様の推移と考えられる。

海外の報告では、出生体重 1000 g 未満の超低出生体重 SGA 児では、3~5 歳の身長がキャッチアップした割合は約 70%であり^{3) 20)}、本研究でも同様の結果であった。本邦の在胎 32 週未満の SGA 児では、3 歳と 5 歳の身長がキャッチアップした割合はそれぞれ 74%ずつであり、在胎 32 週以上に比べて有意に低いという報告もあり²¹⁾、今回、6 歳における在胎 28 週未満では、更に低い結果と

なり、更に3歳と5歳でも身長がキャッチアップした割合は48%と68%で改善がみられた。以上より、より週数が早いSGA児では、身長がキャッチアップした割合は3歳以降でも年齢と共に改善する可能性が示唆された。

低身長症の頻度は、超早産児全体でも暦年齢6歳で10.3%、non-SGA児で7.4%、SGA児で26.3%であった。暦年齢6歳の正期産児の低身長症の頻度は2.3%である²²⁾ことから、超早産児ではSGA児で約10倍、non-SGA児においても約3倍の低身長症の頻度となり、SGA児だけでなくnon-SGA児においても高頻度であるといえる。

最近の本邦の報告でも、3歳までの34週未満の身長のキャッチアップはゆっくりであり、身長のキャッチアップした割合は在胎週数に大きく依存している^{12) 14)}。本邦の在胎22週以上30週未満の暦年齢3歳においても、身長のキャッチアップした割合は、AGAで81%、SGAで63%であり、本研究では、より週数も低い集団において3歳時の身長がキャッチアップした割合はnon-SGA児で85.5%、SGA児で46.2%と、SGA児ではより少ない結果であった。超早産SGA児においても、同様に暦年齢6歳の低身長症の因子として在胎週数が小さい程、身長がキャッチアップした割合が低く、身長がキャッチアップした割合の上昇はゆっくりという結果であった。

本研究において、在胎28週未満の超早産児全体の暦年齢3歳での低身長症の

新生児期リスク因子は SGA 児であることが挙げられたが、過去の本邦による報告では在胎 32 週以下での SGA 児における検討がされており、在胎週数が小さいことがリスク因子として挙げられ、在胎 24 週未満で低身長症のリスクが上昇するとされた¹⁴⁾。今回、暦年齢 3 歳の全体では在胎週数はリスク因子として該当しなかった。

今回、暦年齢 6 歳での超早産児の新生児期リスク因子の検討を行ったが、過去の本邦の報告では 6 歳でのリスク因子の検討までされたものはない。暦年齢 5 歳においては、出生身長、両親の身長が低いこと、在胎週数が 32 週未満であることが低身長症のリスク因子とされている²¹⁾。暦年齢 6 歳全体では在胎週数と SGA が低身長症のリスク因子であり、これは、3 歳時での過去の SGA 児における報告での在胎週数が小さい程低身長症のリスクが上昇するもの¹⁴⁾と同じ結果であった。超早産児では、ゆっくりキャッチアップするため、3 歳よりも 6 歳の方が低身長症のリスク因子の抽出ができたと考えられた。

暦年齢 6 歳時における低身長症の新生児期リスク因子としては SGA 児であること、在胎週数が小さいことが挙げられていることから、超早産児において、SGA 児また在胎週数が小さい児、特に在胎 25 週以下の児においては、将来の低身長症に注意しながらフォローアップ体制を組む必要がある。

引用文献

- 1) Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995 Nov;38(5):733-9.
- 2) Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10.
- 3) Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res.* 1998 Jun;43(6):808-12.
- 4) Tenovuo A, Kero P, Piekkala P, Korvenranta H, Sillanpää M, Erkkola R. Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. *Acta Paediatr Scand.* 1987 Jul;76(4):636-46.
- 5) Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reuser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3584-90.

- 6) Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment.
Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res.* 2005 Feb;57(2):216-22.
- 7) Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(4):259-66.
- 8) Renes JS, Willemsen RH, Mulder JC, Bakker-van Waarde WM, Rotteveel J, Oostdijk W, Houdijk EC, Westerlaken C, Noordam C, Verrijn Stuart AA, Odink RJ, de Ridder MA, Hokken-Koelega AC. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Jun;82(6):854-61.
- 9) Tanaka T, Yokoya S, Hoshino Y, Hiro S, Ohki N. Long-term safety and efficacy of daily recombinant human growth hormone treatment in Japanese short children born small for gestational age: final report from an open and multi-center study. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2018;27(3):145-157.
- 10) Sakurai M, Itabacshi K, Sato Y, et al: Extrauterine growth restriction in preterm

- infants of gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Int* 50 : 70-75, 2008. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age $< \text{or} = 32$ weeks. *Pediatr Int*. 2008 Feb;50(1):70-5.
- 11) 七條了宣ら : 出生時体格別極低出生体重児の就学前までの身体発育の検討. *日小児会誌* 123 : 1625-1633, 2019.
- 12) Maeyama K, Morioka I, Iwatani S, Fukushima S, Kurokawa D, Yamana K, Nishida K, Ohyama S, Fujioka K, Awano H, Taniguchi-Ikeda M, Nozu K, Nagase H, Nishimura N, Shirai C, Iijima K. Gestational age-dependency of height and body mass index trajectories during the first 3 years in Japanese small-for-gestational age children. *Sci Rep*. 2016 Dec 9;6:38659.
- 13) Takayanagi T, Shichijo A, Egashira M, Egashira T, Mizukami T. Extrauterine growth restriction was associated with short stature and thinness in very low birthweight infants at around six years of age. *Acta Paediatr*. 2019 Jan;108(1):112-117.
- 14) Matsumoto M, Nagano N, Awano H, Ohyama S, Fujioka K, Iwatani S, Urakami T, Iijima K, Morioka I. Incidence and Neonatal Risk factors of Short Stature and Growth Hormone treatment in Japanese Preterm Infants Born Small for Gestational Age. *Sci Rep*. 2019 Aug 22;9(1):12238.

- 15) Murano Y, Shoji H, Ikeda N, Okawa N, Hayashi K, Kantake M, Morisaki N, Shimizu T, Gilmour S. Analysis of Factors Associated With Body Mass Index at Ages 18 and 36 Months Among Infants Born Extremely Preterm. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2128555.
- 16) 日本小児内分泌学会・日本新生児学会・日本成長学会合同標準値委員会、日本未熟児新生児学会：http://jspe.umin.jp/medical/files_chart/taikakubirthlongcross_v1.1.xlsx
(最終アクセス日：2023年8月7日)
- 17) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244. Epub 2012 Dec 3.
- 18) Shoji H, Murano Y, Nojiri S, Arai Y, Awata K, Ikeda N, Ohkawa N, Nishizaki N, Suganuma H, Hisata K, Kantake M, Obinata K, Shimizu T. Growth Trajectories during the First 6 Years in Survivors Born at Less Than 25 Weeks of Gestation Compared with Those between 25 and 29 Weeks. *J Clin Med*. 2022 Mar 4;11(5):1418.
- 19) Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 1987;65(5):663-737.
- 20) Euser AM, de Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born

children. *Horm Res.* 2008;70(6):319-28.

21) Itabashi K, Mishina J, Tada H, Sakurai M, Nanri Y, Hirohata Y. 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 May;83(5):327-33.

22) Itabashi K, Miura F, Uehara R, Nakamura Y. New Japanese neonatal anthropometric charts for gestational age at birth. *Pediatr Int.* 2014 Oct;56(5):702-8.