

survey that were reported by 49 of the responding institutions. Of the 164 children, 28 were excluded from analysis due to incomplete medical records, such as missing birth data, date of first visit and sex. As a result, a total of 136 children with HBV infection were analyzed. No subjects were diagnosed with HBV infection based only on the presence of IgM antibody to anti-HBc (IgM anti-HBc) or anti-HBs, without any evidence of HBsAg or HBV DNA detection.

A total of 126 HCV-infected children were finally reported by 47 institutions with qualifying children among the 267 institutions that responded (response rate 42%). Of the 126 children, 12 were excluded due to incomplete medical records. As a result, 114 children with HCV infection were analyzed. Two children who were anti-HCV positive and HCV RNA negative, and had a history of blood transfusion, but subsequently spontaneously became seronegative for anti-HCV, were not enrolled in this study.

In Japan, children up to junior high school age tend to be seen by pediatricians when they visit the hospital for the first time, while high school students are usually seen by internists. The upper age limit of junior high school children is 15 years. Therefore, the incidences of both HBV and HCV infections in this study were investigated among children under 15 years of age. The year of the diagnosis ranged from 1985–2005 for HBV and from 1988–2005 for HCV, and was divided into two periods, namely, until 2002 and from 2003–2005. The year of birth ranged from 1983–2005 both for HBV and HCV, and the period was divided into one 2-year (1983–1984) and seven 3-year (1985–2005) periods. The year of birth was also divided into two periods, namely until and after 1989 when the Japan Red Cross began anti-HBc and anti-HCV (c100-3) tests for blood donor screening. Most HBV-infected children (94%) were born in 1986 or after when a nationwide immunization program was started for infants born to HBV carrier mothers to prevent perinatal transmission.

Statistical analysis

The data were analyzed by the Mann–Whitney test and Fisher's exact test where appropriate. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Subjects with pediatric HBV infection

A TOTAL OF 136 subjects were infected with HBV, comprising 71 males and 65 females, with a male : female ratio of 1.1:1. The age at the time of diag-

Table 1 Age at the diagnosis of HBV or HCV infection by transmission routes

Groups of transmission route	HBV, median (range)	HCV, median (range)
Maternal	$n = 90$ 3 m (0 m–18 y)†	$n = 80$ 1 y (0 m–14 y)‡
Horizontal	$n = 31$ 4 y (1 m–14 y)	$n = 28$ 7 y (1 y–19 y)
Intrafamilial	$n = 20$ 3 y (1 m–12 y)	$n = 2$ (6 y, 8 y)
Iatrogenic	$n = 8$ 4 y (1 y–10 y)	$n = 25$ 7 y (1 y–19 y)
Other horizontal	$n = 3$ 6 y (1 y–14 y)	$n = 1$ (13 y)
Unknown	$n = 15$ 5 y (1 y–13 y)	$n = 6$ 5 y (1 y–9 y)

†Compared with the horizontal group including intrafamilial, iatrogenic and other horizontal groups (Mann–Whitney U -test; $P < 0.0001$).

‡Compared with the horizontal group including intrafamilial, iatrogenic and other horizontal groups (Mann–Whitney U -test; $P < 0.0001$).

Transmission routes were categorized into the following groups: maternal; intrafamilial (defined as intrafamilial transmission other than maternal transmission); iatrogenic; other horizontal; and unknown. Data are presented as the median with the range indicated in parenthesis. HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; m, months; y, years.

nosis ranged from 0 months to 18 years (median 1 year), including 18 years in one case and under 15 years in the others. The age at the first hospital visit ranged from 0 months to 18 years (median 2 years), including 18 years in one case and under 15 years in the others. All subjects were positive for HBsAg. No subjects who were HBsAg negative but HBV DNA positive were reported. Of these, 78 subjects (57%) with constantly normal transaminase levels in the serum, 21 subjects (15%) with occasionally abnormal transaminase levels, 34 subjects (25%) with chronic hepatitis, two subjects (1%) with acute hepatitis and one subject (0.7%) with fulminant hepatitis were reported. None of the subjects had cirrhosis or hepatocarcinoma. As shown in Table 1, the median age at diagnosis in case of maternal HBV transmission was 3 months (range 0 months to 18 years), which was significantly younger than in the case of horizontal HBV transmission ($P < 0.0001$).

Table 2 shows the number of subjects and percentage of HBV infection by the different infection routes and the year of diagnosis divided into two periods: from 1985–2002 and from 2003–2005. The number of sub-

Table 2 Number of children with hepatitis B virus (HBV) infection according to the calendar year of diagnosis and the transmission routes

Groups of transmission route	1985–2002, n = 92 (%)	2003–2005†, n = 44 (%)
Maternal	60‡ (65)	30‡ (68)
Intrafamilial	14 (15)	6 (14)
Father to child	10	4
Others	4	2
Iatrogenic	4 (4)	4 (9)
Blood transfusion	3	1
Others§	1	3
Other horizontal	2 (2)	1¶ (2)
Unknown	12 (13)	3 (7)

†Compared with the children diagnosed from 1985–2002 (Fisher's exact test; $P = 0.625$).

‡Including a case with horizontal infection of HBV, which was transmitted from the mother with HBV infection acquired after delivery.

§All four cases thought to have HBV infection caused by liver transplantation from an anti-HBc-positive donor.

¶A case thought to have HBV infection transmitted by sexual intercourse.

Data are expressed as the number of children with percentage indicated in parenthesis.

jects who were newly diagnosed with HBV infection from 2003–2005 was 44, comprising 15 in 2003, 17 in 2004 and 12 in 2005. Among these 44 subjects ranging in age at the time of diagnosis from 0 months to 18 years (median 6 months), 43 were under 15 years of age, so the incidence of newly diagnosed HBV infection in subjects under 15 years of age was 14.3/year. Of these 44 subjects, the putative routes of infection reported in this questionnaire were maternal transmission in 30 subjects (68%), intrafamilial transmission in six subjects (14%) including father-to-child transmission in four subjects and other intrafamilial transmission in two subjects, and iatrogenic transmission in four subjects comprising three subjects who underwent liver transplantation from an anti-HBc-positive donor, and one subject with a history of blood transfusion. Other horizontal transmission included suspected sexual intercourse in one subject. The subjects with maternal infection included one subject who was suspected to have horizontal infection from the mother with acute hepatitis B.

Among the 92 cases of HBV-infected subjects diagnosed from 1985–2002, the transmission routes were maternal transmission in 60 subjects (65%), intrafamilial transmission in 14 subjects (15%) including father-

to-child transmission in 10 subjects, other intrafamilial transmission in four subjects, and iatrogenic transmission in four subjects (4%). No significant difference was observed in the distribution of the transmission routes between subjects diagnosed from 1985–2002 and those diagnosed from 2003–2005 ($P = 0.625$).

In the 88 subjects with maternal infection excluding two cases of horizontal infection (from mothers with postpartum HBV infection), HBsAg was found to have become positive in 16 subjects (18%) at 0 months old, 23 (26%) at 1 month, 11 (13%) between 2 and 5 months, 17 (19%) between 6 and 11 months, and 20 (23%) at 1 year or older. Among children infected maternally with HBV, 77% (68/88) had a history of receiving HBV immunoprophylaxis or becoming HBsAg positive by 3 months of age, and it corresponded with those with vertical infection.

Figure 1 shows the proportion of transmission routes in HBV-infected subjects by the period of the year of birth. Although the majority of the transmission routes in the last period of the year of birth from 2003–2005 were found to be maternal, there were no remarkable changes in the distribution of transmission routes in the other 3-year periods.

Subjects with pediatric HCV infection

A total of 114 subjects were infected with HCV, comprising 60 males and 54 females, with a male : female ratio of 1.1:1. The age at the time of diagnosis ranged from 0 months to 19 years (median 1 year), including 16 years in one case, 19 years in one and under 15 years in the others. The age at the first hospital visit ranged from 0 months to 19 years (median 3 years), including 16 years in three cases, 19 years in one and under 15 years in the others. Of these, 61 subjects (54%) had constantly normal serum transaminase levels, 37 subjects (32%) occasionally had abnormal transaminase levels and 16 subjects (14%) had abnormal transaminase levels for at least 6 months. None of the subjects had cirrhosis or hepatocarcinoma. As shown in Table 1, the median age at diagnosis in case of maternal HCV transmission was 1 year (range 0 months to 14 years), which was significantly younger than that in case of horizontal HCV transmission ($P < 0.0001$).

Table 3 shows the number of subjects with HCV infection by the transmission routes and diagnostic years. The number of subjects with newly diagnosed HCV infection from 2003–2005 was 26, comprising eight in 2003, nine in 2004 and nine in 2005. Among these 26

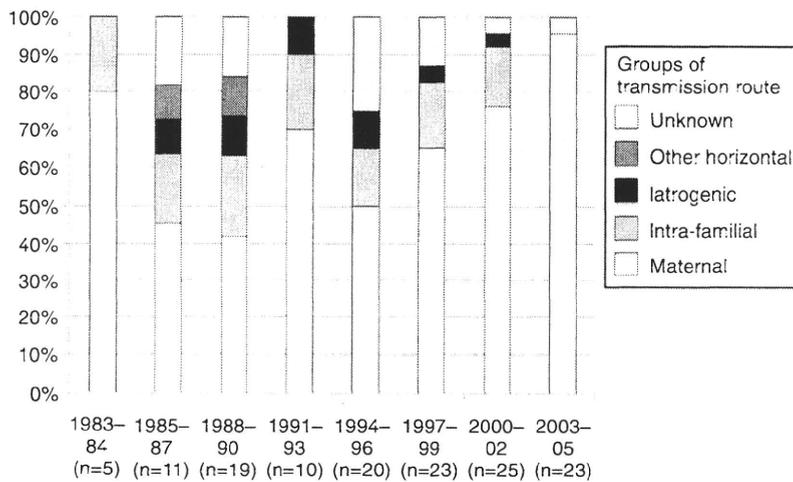


Figure 1 Distribution of the transmission routes of hepatitis B virus infection according to the calendar year of birth. The birth years ranged from 1983-2005, which were divided into one 2-year (1983-1984) and seven 3-year (1985-2005) periods. The proportions of cases of maternal, intrafamilial, iatrogenic, other horizontal and unknown transmission are shown according to the birth-year periods.

subjects ranging in diagnostic age from 0 months to 19 years (median 1 year), 24 were under the age of 15 years, and therefore the incidence of newly diagnosed HCV infection among children under 15 years of age was 8.0/year.

Regarding the transmission routes among the 26 subjects newly diagnosed from 2003-2005 compared with the 88 subjects newly diagnosed from 1988-2002, maternal, intrafamilial, iatrogenic, other horizontal and unknown transmission accounted for 77%, 4%, 8%, 4% and 8% in HCV (vs 68%, 1%, 26%, 0% and 5%), respectively, which was a statistically significant difference

Table 3 Number of children with an HCV infection according to the calendar year of diagnosis and transmission routes

Groups of transmission route	1988-2002, n = 88 (%)	2003-2005 †, n = 26 (%)
Maternal	60 ‡ (68)	20 (77)
Intrafamilial	1 (1)	1 (4)
Father to child	0	1
Others	1	0
Iatrogenic	23 (26)	2 (8)
Blood transfusion	23	2
Others	0	0
Other horizontal	0 (0)	1 § (4)
Unknown	4 (5)	2 (8)

† Compared with the children diagnosed from 1988-2002 (Fisher's exact test; $P < 0.05$).
 ‡ Including a case with a history of blood transfusion.
 § A case of an i.v. drug user.
 Data are expressed as number of children with the percentages indicated in parentheses.

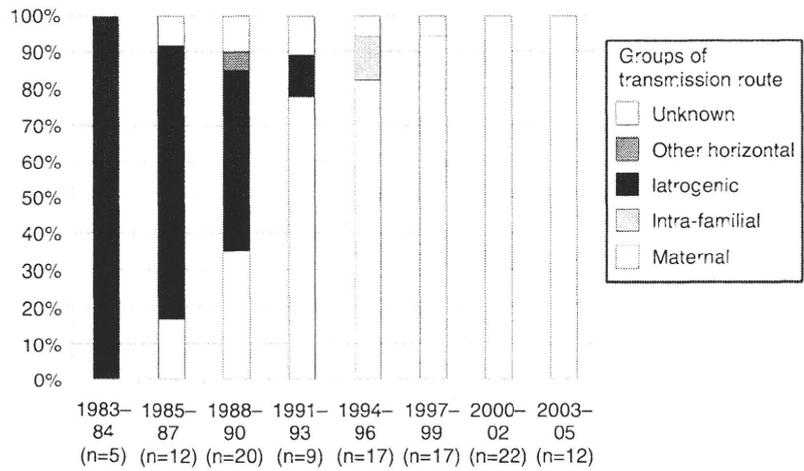
($P < 0.05$). Maternal transmission was found to be a leading cause in both periods. Among 85% (68 cases) of the maternally transmitted HCV subjects, infection was inferred to have occurred at the time of birth according to the questionnaire sheets in this survey. Iatrogenic transmission was reported to exclusively occur in association with blood transfusion.

Figure 2 shows the proportion of the transmission routes in HCV-infected subjects by the period of birth year. Among HCV-infected subjects born before 1991, the leading route of infection was blood transfusion. However, no cases transmitted by blood transfusion were reported among subjects born in 1993 or after, in addition to the low prevalence of other horizontal transmission. Therefore, maternal transmission tended to be a major source of infection among subjects born in 1991 or after.

Comparison between subjects with HBV infection and those with HCV infection

Figure 3 shows a comparison of the transmission routes of HBV with those of HCV according to the year of birth. Comparison of subjects born since 1990 with those born before 1990, showed that the proportion of cases of maternal, intrafamilial, iatrogenic, other horizontal and unknown transmission changed from 52%, 19%, 4%, 7% and 19% to 70%, 14%, 6%, 1% and 9%, respectively, in HBV ($P = 0.120$), which was not statistically significant, and from 14%, 0%, 76%, 4% and 7% to 89%, 2%, 4%, 0% and 5%, respectively, in HCV ($P < 0.001$), which was statistically significant. As for HBV, maternal transmission was still found to be a

Figure 2 Distribution of the transmission routes of hepatitis C virus infection according to the calendar year of birth. The birth years ranged from 1983–2005, which were divided into one 2-year (1983–1984) and seven 3-year (1985–2005) periods. The proportions of cases of maternal, intrafamilial, iatrogenic, other horizontal and unknown transmission are shown according to the birth-year periods.



leading source of infection and horizontal transmission that accounted for 20–30% in both groups. Meanwhile, among HCV-infected subjects, iatrogenic transmission had markedly decreased and the proportion of cases with horizontal transmission shifted from 80% to 6%. Inversely, maternal transmission tended to be a prominent source of infection.

DISCUSSION

SO FAR, THERE have been several reports on the prevalence of HBV and HCV infections among healthy children in Japan. The Japan Red Cross has been screening blood donors for HBs antigen since 1972 and for high-titer anti-HBc since 1989 to detect HBV, and for

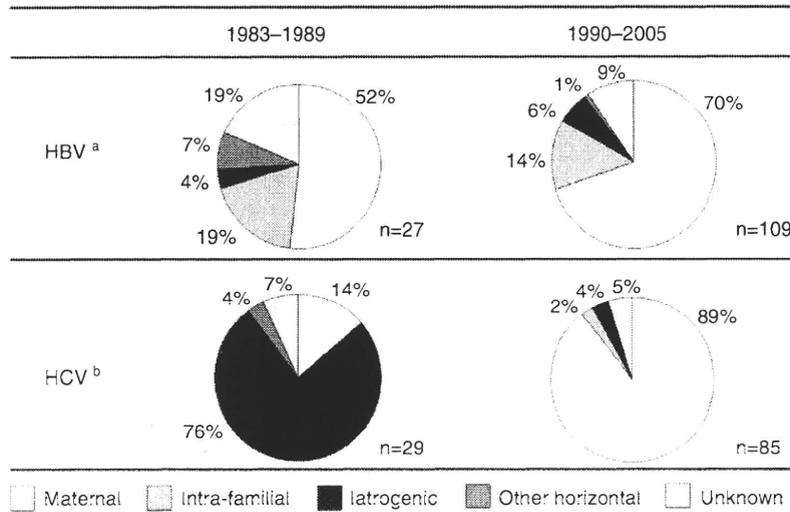


Figure 3 Distribution of the transmission routes of hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection according to the calendar year of birth. In children born between 1983 and 1989 in comparison to 1990 and 2005, the proportions of cases of maternal, intrafamilial, iatrogenic, other horizontal and unknown transmission shifted from 52%, 19%, 4%, 7% and 19% to 70%, 14%, 6%, 1% and 9% in HBV, and changed from 14%, 0%, 76%, 4% and 7% to 89%, 2%, 4%, 0% and 5% in HCV, respectively. (a) Compared between the HBV-infected children born between 1983 and 1989 and those born between 1990 and 2005 (Fisher's exact test; $P = 0.120$). (b) Compared between the HCV-infected children born between 1983 and 1989 and those born between 1990 and 2005 (Fisher's exact test; $P < 0.001$).

anti-HCV with first generation assay since 1989, which was changed to second generation assay in 1992, to detect HCV; the prevalence of both HBV and HCV infections among blood donors was found to decrease according to the year of birth.^{4,14} In fact, among blood donors between the ages of 16–19 years who were born from 1981–1984, the prevalence rate of HBsAg and anti-HCV tended to decrease to 0.23% and 0.13%, respectively.¹⁴

Since 1986, nationwide immunoprophylaxis of high-risk babies whose mothers were HBe antigen positive was implemented and was found to be highly efficacious to prevent perinatal transmission of HBV.^{4–6} Among children born around 1986, a significant decrease in the rate of HBsAg-positive donors was observed.⁴ Moreover, in schoolchildren born between 1981 and 1985 in Iwate Prefecture, Japan, the prevalence rate of HBsAg was reported to be 0.47% to 0.16%, which was reduced to 0.06% to 0.02% in those born between 1986 and 1989.⁵ Similar trends in HBV infection among elementary school children were also reported in Shizuoka, another prefecture in Japan,⁶ but there have been no reports of children born in the 1990s or later.

On the other hand, there are still no comprehensive reports on HCV prevalence among healthy Japanese children. According to the HCV screening of pregnant women conducted from 1992 through 1999 in Tottori Prefecture, Japan, the rate of HCV carrier mothers who were both anti-HCV and HCV RNA positive was found to be 0.39%, while the rate of mother-to-child infection among their children was 8%.¹⁷ Therefore, the percentage of maternally infected infants with HCV born in the 1990s is estimated to be 0.03%. No overall studies on the prevalence of HBV and HCV among children younger than the subjects of the abovementioned reports have so far been reported in Japan.

According to this survey, the annual average numbers of newly diagnosed children under 15 years of age during the period between 2003 and 2005 were 14.3 with HBV and 8.0 with HCV. It is possible that other children than the subjects of this study visited other institutions such as pediatric clinics or departments of internal medicine, or that patients who were newly infected during this period did not visit any institution due to a lack of symptoms. Moreover, we cannot simply compare the incidence of newly diagnosed children in this study with the previously reported prevalence rate of HBV and HCV infections among Japanese children. Although a survey of the prevalence of carrier children throughout the country or in some municipi-

palities is very important, the survey of the incidence of newly diagnosed children used in this study should possibly be conducted on an ongoing basis in the future to determine trends in the incidences of new infections. The results of this study can therefore be used as basic data.

Among Japanese HBV-infected children, it was reported that maternal transmission was the major route of HBV infection followed by intrafamilial transmission.^{18–20} This study also shows a similar distribution among subjects according to the year of birth as well as the year of the diagnosis. Moreover, most subjects with maternal infection were apparently diagnosed during infancy, and those with horizontal infection such as intrafamilial infection at an older age. Considering these findings, we would suggest that there were no remarkable changes over the years during the last two decades in terms of infection route distribution of HBV, and we therefore need to carefully consider the necessary measures to simultaneously prevent both horizontal HBV infection and maternal infection. Moreover, transfusion-acquired HBV infection still occurred at a relatively low rate, but HBV infection after liver transplantation from an anti-HBc-positive donor has emerged,²¹ and was reported in four children in the present study. Undoubtedly, it is expected that its occurrence will decrease in the future by avoiding liver allografts from anti-HBc-positive donors, which is not always easy to accomplish in Japan because of the shortage of donated liver allografts.²¹ In this study, there was only one suspected case of sexual transmission, but it is necessary to monitor continuously whether an increasing trend may also be seen among children in the future.

Approximately three-quarters of children infected maternally with HBV had either a history of hepatitis B immunization regardless of whether it was appropriate or not, or a history of becoming HBsAg positive within early infancy. Although the transmission mechanism in case of maternal infection could not be precisely elucidated because of insufficient information, most subjects with maternal infection were considered to have been infected vertically.

Regarding HCV infection among Japanese children, transfusion-acquired infection has markedly decreased since the early 1990s and almost all infections occurred through maternal transmission, similar to the observations reported in Italy¹⁵ and the UK.²² The rate of maternal transmission of HCV is approximately 5%,^{17,23–25} which seems to be low. However, in addition to improved screening of the blood supply, horizontal

transmission by other modes (e.g. i.v. drug abuse, tattoos and other beauty treatments) remains a significant issue among young adults, but not children. Consequently, maternal transmission tends to be the prominent source of infection. Therefore, prevention of maternal transmission without HCV vaccine is a very important measure to consider. We believe that the number of new patients with maternal infection can be further decreased if hepatitis in pre-pregnant HCV-infected women is stabilized with such treatments as interferon therapy.

Taking the appropriate countermeasures to treat these infections among children into consideration, we need to steadily implement the following basic treatment steps for both HBV and HCV infections: (i) maintaining or improving the quality of blood donor screening tests; (ii) promoting the treatment of hepatitis in virus carriers, especially women prior to pregnancy in case of HCV; and (iii) attempting to identify more carriers by performing virus surveys of individuals that come into close contact with such patients, including their family members. As for HBV, in addition to the above treatment steps, we should improve the current strategy of HBV vaccine immunization in Japan by: (i) promoting more accurate and highly complete implementation of the current immunoprophylaxis for babies born to HBV carrier mothers; (ii) conducting thorough vaccination of uninfected family members using family surveys; and (iii) considering the establishment of a universal vaccination program for all children to prevent horizontal infection.

Our efforts to eliminate HBV and HCV infections should therefore continue. As long as the present social, sanitary and medical conditions in Japan do not deteriorate, it is expected that HCV infection will be eliminated in the future even without using HCV vaccine, which is currently not available, because the maternal transmission rate is relatively low¹⁷ and horizontal transmission is thought to be negligible.²⁶ Meanwhile, regarding HBV, the current high levels of vaccination coverage of Japanese infants born to HBV carriers must be sustained or even increased. Moreover, the establishment of a universal vaccination program in Japan should be considered as a necessary step to decrease horizontal HBV transmission and eventually eliminate HBV infection.

In conclusion, although the exact incidences of both HBV and HCV infections among Japanese children remains unclear, HBV horizontal transmission, which is preventable with vaccine, has not decreased percentage-wise, but most new HCV infections appear to be due to

maternal transmission. Because there is an increasing trend in the occurrence of adult acute HBV infection and growing concern about an increase in horizontal HBV transmission, the national HBV vaccination program should be expanded to a universal vaccination program for all children to eliminate HBV infection.

ACKNOWLEDGMENTS

THIS STUDY WAS supported by grants (K. Shiraki: H14-hepatitis-13; H. Ohto: H17-hepatitis-3) from the Japanese Ministry of Welfare and Labor in Japan. The authors are indebted to many pediatricians and transplant surgeons who provided valuable clinical data.

REFERENCES

- 1 Takano S, Omata M, Ohto M, Satomura Y. Prospective assessment of donor blood screening for antibody to hepatitis C virus and high-titer antibody to HBcAg as a means of preventing posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 235–9.
- 2 Takano S, Nakamura K, Kawai S, Yokosuka O, Satomura Y, Omata M. Prospective assessment of donor blood screening for antibody to hepatitis C virus by first- and second-generation assays as a means of preventing posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1996; 23: 708–12.
- 3 Tada H, Uga N, Fuse Y *et al.* Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 34: 656–9.
- 4 Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A *et al.* Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. *Transfus Med* 2009; 19: 172–9.
- 5 Koyama T, Matsuda I, Sato S, Yoshizawa H. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981–1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatol Res* 2003; 26: 287–92.
- 6 Noto H, Terao T, Ryou S *et al.* Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980–1994. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 943–9.
- 7 Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (Suppl): E11–15.
- 8 Akbar SM, Onji M, Kanaoka M *et al.* The seroepidemiology of hepatitis A and B in a Japanese town. *Asia Pac J Public Health* 1992–1993; 6: 26–9.
- 9 Murokawa H, Yoshikawa A, Ohmura H *et al.* Epidemiology of blood donors in Japan, positive for hepatitis B virus and hepatitis C virus by nucleic acid amplification testing. *Vox Sang* 2005; 88: 10–16.

- 10 Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K *et al.* Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol* 2005; 77: 39–46.
- 11 Sugauchi F, Orito E, Ohno T *et al.* Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 2006; 36: 107–14.
- 12 Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y *et al.* Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. *J Med Virol* 2008; 80: 1880–4.
- 13 Matsuura K, Tanaka Y, Hige S *et al.* Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1476–83.
- 14 Tanaka J, Kumagai J, Katayama K *et al.* Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995–2000. *Intervirology* 2004; 47: 32–40.
- 15 Bortolotti F, Iorio R, Resti M *et al.* An epidemiological survey of hepatitis C virus infection in Italian children in the decade 1990–1999. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 562–6.
- 16 Galeazzi B, Tufano A, Barvierato E *et al.* Hepatitis C virus infection in Italian intravenous drug users: epidemiological and clinical aspects. *Liver* 1995; 5: 209–12.
- 17 Okamoto M, Nagata I, Murakami J *et al.* Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus; High virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182: 1511–14.
- 18 Fujisawa T, Ushijima K, Yamato Y *et al.* Current state of prevalence and prevention of childhood hepatitis B infection in Japan. *J Jpn Pediatr Soc* 2005; 109: 363–9 (in Japanese).
- 19 Inui A, Komatsu H, Sogo T, Nagai T, Abe K, Fujisawa T. Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan: before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol* 2007; 79: 670–5.
- 20 Komatsu H, Inui A, Sogo T, Hiejima E, Kudo N, Fujisawa T. Source of transmission in children with chronic hepatitis B infection after the implementation of a strategy for prevention in those at high risk. *Hepatol Res* 2009; 39: 569–76.
- 21 Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H *et al.* Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65: 494–9.
- 22 Gibb DM, Neave PE, Tookey PA *et al.* Active surveillance of hepatitis C infection in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2000; 82: 286–91.
- 23 Yeung LTF, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34: 223–9.
- 24 European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 371–7.
- 25 Mast EE, Hwang LY, Seto DS *et al.* Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005; 192: 1880–9.
- 26 Sasaki F, Tanaka J, Moriya T *et al.* Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 1996; 6: 198–203.

4. 思春期早発症・遅発症

鳥取大学医学部 周産期・小児医学

かんざき すすむ みやはらなおき にしむら れい
神崎 晋, 宮原直樹, 西村 玲



KEY WORDS

思春期早発症, 思春期遅発症, 中枢性性腺機能低下症, 原発性性腺機能低下症

I. 思春期

思春期は二次性徴の発来と完成の過程で、卵巣・精巣が成熟して性ホルモンの分泌が増加し、二次性徴の発来とともに、身長増加と骨成熟の促進を認める。女性では乳房発育、陰毛、月経発来、男児では精巣容量の増加（4 mL以上）、陰嚢の色素沈着、陰茎発育、陰毛発生、変声の順で進行する。思春期が始まる年齢には個人差があるが、思春期の発来から3～4年で完成する。思春期早発症・遅発症の診断には、性成熟段階を正しく評価することが必要である。二次性徴の発現はTannerの性成熟段階（I～V度）によって分類される。女児では乳房II度、男児では精巣容量が4 mL以上あれば思春期が発来していると考えられる。正常の二次性徴発現時期を表1に示す。

二次性徴は性ホルモン分泌の亢進により発来する。性ホルモンは同時に骨成熟を促進し、その結果身長増加の促進（growth spurt）を来す。したがって、思春期の評価には、骨

表1 日本人の二次性徴発来年齢

女児	乳房腫大	8.0～13.0歳
	陰毛発生	9.0～14.5歳
	初経年齢	10.0～14.5歳
男児	精巣増大（4 mL以上）	9.5～14.0歳
	陰毛発生	10.5～14.0歳
	変声、ヒゲ・腋毛の出現	12.0～16.0歳

年齢の評価と身長曲線の作成が不可欠である。

II. 思春期早発症

1. 定義・概念

思春期早発症とは、何らかの原因により二次性徴が正常範囲よりも早期に発現する病態で、その結果、骨端線の閉鎖が早期に生じるために成人身長が低く終わったり、早期に二次性徴が進むことによって心理的、社会的な問題が生じたりする。原因としてときに生命に関わるような基礎疾患が存在し得るので、その鑑別には注意が必要である。

2. 病態

表2 思春期早発症の分類

<p>I. 中枢性思春期早発症 (GnRH 依存性) (男児, 女児とも)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特発性 2. 中枢神経系腫瘍 視神経膠腫, 視床下部星細胞腫 3. その他の中枢神経系異常 視床下部過誤腫, 脳炎, 脳症, 膿瘍, サルコイドあるいは結核性肉芽腫, 水頭症, くも膜嚢腫, 脊髄髄膜瘤, 血管病変, 放射線照射 4. 男性化先天性副腎過形成症治療後
<p>II. 仮性思春期早発症 (GnRH 非依存性) (男児, 女児とも)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. McCune-Albright 症候群 2. 甲状腺機能低下症 3. 医原性, 外因性 (食物, 薬剤, 化粧品) <p>(女児)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 卵巣などからの女性ホルモン産生増加: 卵巣嚢腫 エストロゲン産生卵巣あるいは副腎腫瘍, Peutz-Jeghers 症候群 <p>(男児)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ゴナドトロピン (hCG) 産生腫瘍 (脳腫瘍, 中枢神経系以外の腫瘍): 肝芽腫, 奇形腫, 絨毛膜癌 2. 副腎, 精巣からの男性ホルモン産生増加: 先天性副腎過形成症, 男性化副腎腫瘍, ライディッヒ細胞腫, 家族性テストトキシコース, コルチゾール不応症

思春期早発症は間脳-下垂体-性腺系が早期に成熟し, 性ステロイドの分泌が増加して, 二次性徴が異常に早く出現した状態である。病因は, ゴナドトロピンが一義的に関与するか否かで真性思春期早発症 (中枢性思春期早発症, GnRH 依存性思春期早発症), 仮性思春期早発症 (GnRH 非依存性思春期早発症) に分類される (表2)。また乳房や恥毛の発育, 月経などが単独で早期にみられる部分的思春期早発症がある。

思春期早発症は女児に多くみられるが, その多くは原因が明らかでない特発性である。一方, 男児では頻度は少ないが器質的な原因を伴うことが多い。

3. 臨床症状

主要症状は二次性徴の早期発現と進行である。性ステロイド分泌が増加すると, 思春期の成長スパートが認められるため, 一時的に

身長 SD スコアは発症前より高くなる。しかし, 骨年齢が暦年齢を上回って進行するため早期に骨端線が閉鎖し, 最終身長は発症時の身長 SD スコアより低く終わる。

4. 診断

臨床症状の評価には「中枢性思春期早発症の診断の手引き (2003年度改訂)」を用いる (表3)。女児では思春期発来 of 基準が9歳から9歳6カ月に引き上げられており, これを受けて従来の7歳ではなく, 7歳6カ月未満で乳房発育を認める場合となっていることに注意する。

前思春期の児の成長曲線が上方へ外れるような身長の伸びは, 本症による早期の growth spurt の可能性がある。よって, 保健師, 学校医, 小児科医は身長を点でみるのではなく, 成長曲線に合わせて線で捉えることが重要である。

表3 思春期早発症の診断の手引き

I. 主症候

1. 男児の主症候

- 1) 9歳未満で精巣、陰茎、陰嚢などの明らかな発育が起こる。
- 2) 10歳未満で陰毛発生をみる。
- 3) 11歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりをみる。

2. 女児の主症候

- 1) 7歳6カ月未満で乳房発育がおこる。
- 2) 8歳未満で陰毛発生、または小陰唇色素沈着などの外陰部成熟、あるいは腋毛発生がおこる。
- 3) 10歳6カ月未満で初経をみる。

II. 副症候 発育途上で次の所見をみる。

- 1) 身長促進現象：身長が標準身長の2.0SD以上。
または年間成長速度が2年以上にわたって標準値の1.5SD以上。
- 3) 骨成熟促進現象：骨年齢-暦年齢 \geq 2歳6カ月を満たす場合。
または暦年齢5歳未満は骨年齢/暦年齢 \geq 1.6を満たす場合。
- 3) 骨年齢/身長年齢 \geq 1.5を満たす場合。

検査所見では、性ホルモン（それぞれテストステロン、エストラジオール）の二次性徴に一致した上昇を認める。血中エストラジオールは、発症初期には感度以下の値で推移することに注意する。血中 LH, FSH は病変の部位によって、高値を呈する場合（GnRH 依存性）と逆に抑制される場合（GnRH 非依存性）がある。図1に診断のフロー・チャートを示す。

5. 治療

1) 中枢性思春期早発症

GnRH アナログであるブセレリン酢酸塩（スプレキュア）点鼻液とリュープロレリン酢酸塩（リュープリン）徐放薬が用いられる。これらは持続的な GnRH 刺激が LH, FSH の分泌を抑制するという性質を利用した治療法である。スプレキュア点鼻薬は1日に4回以上の投与を必要とし、良好なコンプライアンスが得られ難い。リュープリンの4週に1回の皮下注射が第1選択となる。

例：スプレキュア点鼻薬 2噴霧（300 μ g）/回，3～6回/日

例：リュープリン（1.88mg，3.75mg/バイア

ル），30～90 μ g/kg，皮下注，4週ごと。

2) GnRH 非依存性性早熟症

従来シプロテロン酢酸塩（アンドロクール）が使用されていたが、催癌性（肝癌）のため製造中止となった。現在、黄体ホルモンであるメドロキシプロゲステロン酢酸エステル（プロベラ，ヒスロン，プロゲストン）が使用されているが、効果は不十分である。

例：プロベラ（2.5mg/錠）10～20mg/日，2回/日

III. 思春期遅発症

1. 定義・概念

男子で14歳，女子では13歳になっても二次性徴がみられない場合をいう（厚生労働省研究班のゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引きでは，男子15歳以上，女子13歳以上で二次性徴を認めないとされている）。広義の思春期遅発症には，体質性思春期遅発症（狭義）と性腺機能低下症（不全）が含まれる。治療方針が異なるために，的確な診断が必要である。

2. 思春期早発症・性腺機能低下症（不

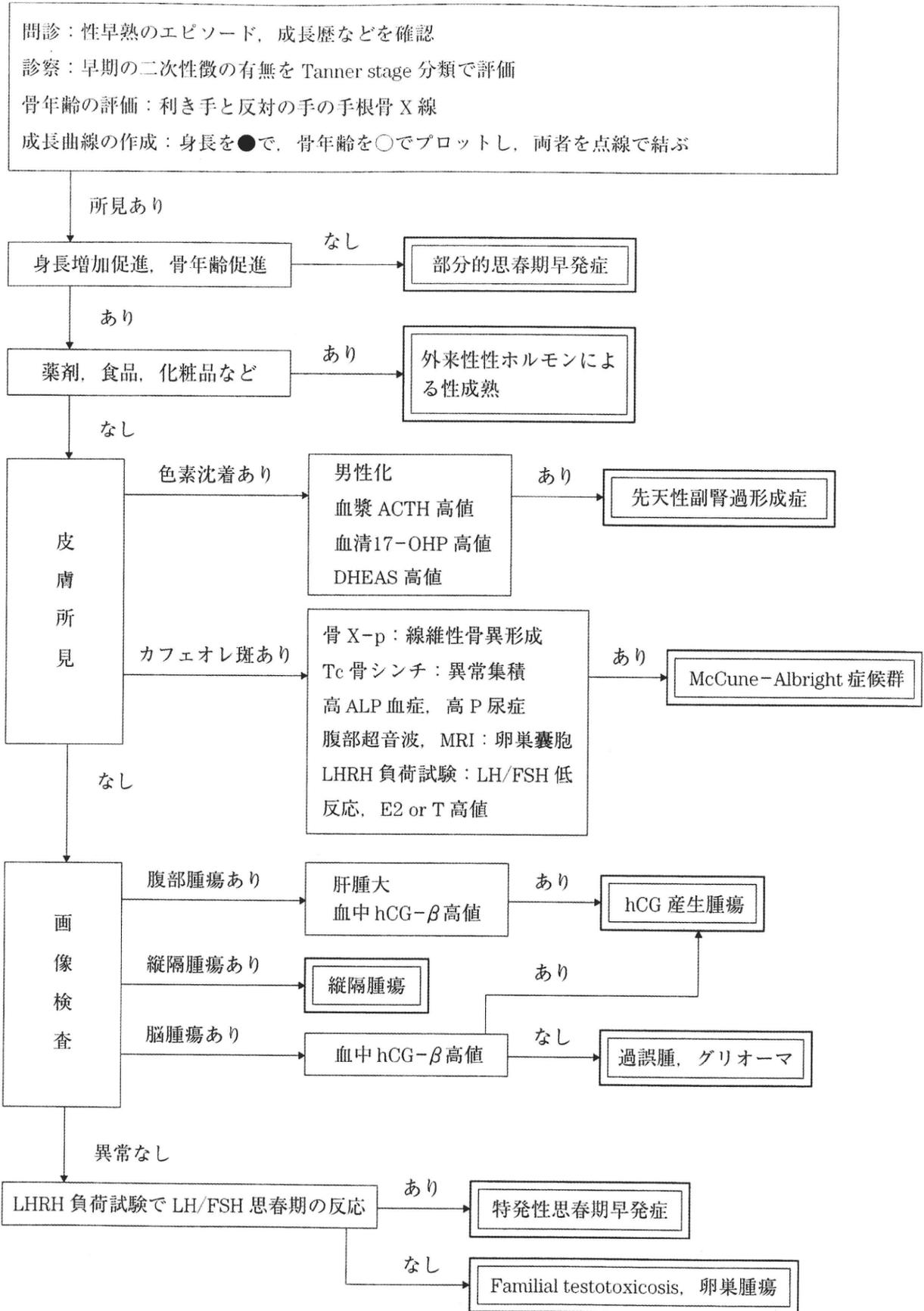


図1 思春期早発症の診断

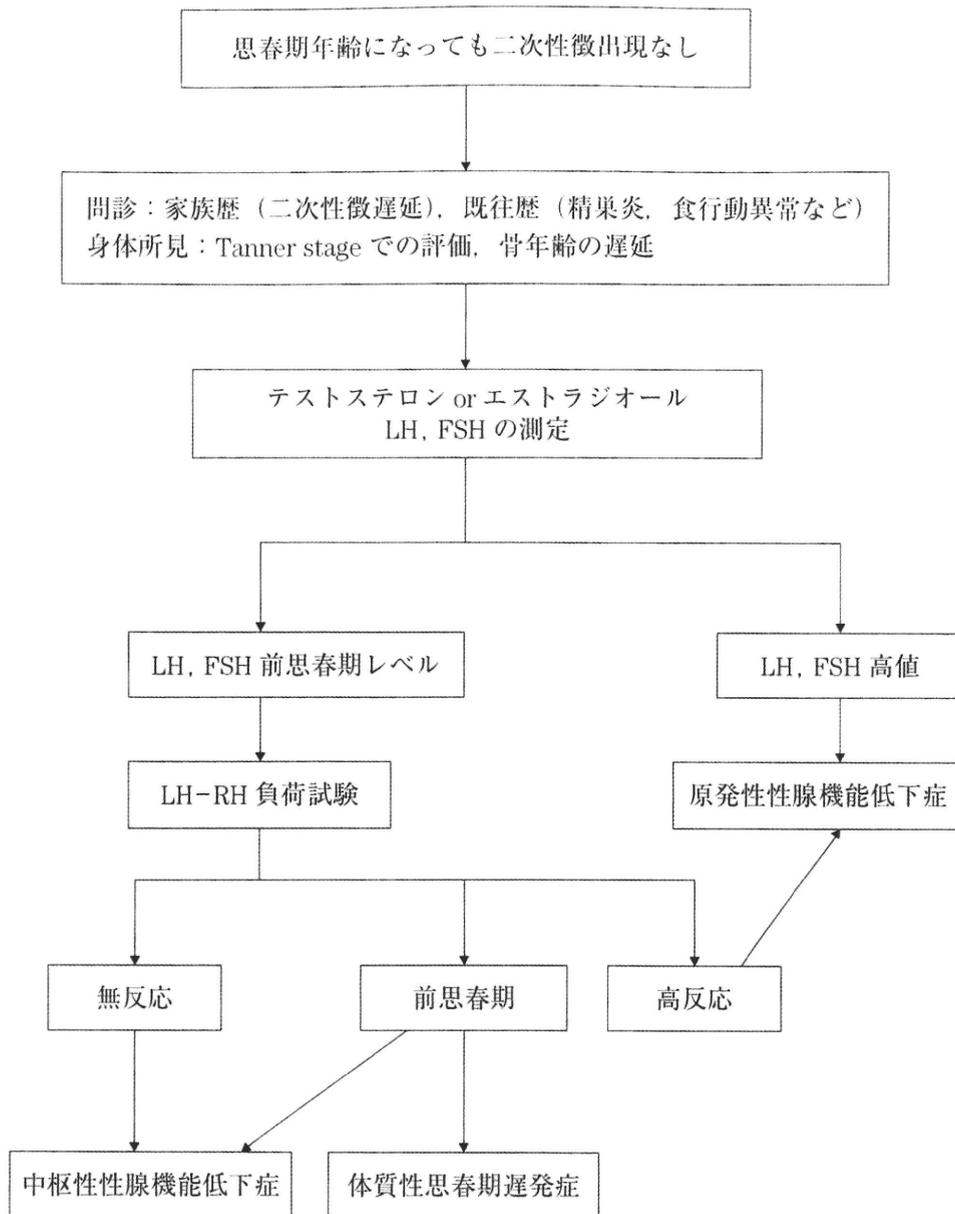


図2 思春期遅発症の診断

LH-RH 刺激試験において、体質性思春期遅発症では LH, FSH がしばしば低値を示すために、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症との区別が困難なことも多い。

4. 治療

1) 体質性思春期遅発症

体質性思春期遅発症では、正常な成人身長が期待できるため、無治療で経過観察を行うのが原則である。性ホルモン療法は骨成熟を促進するため、長期間投与を行うと成人身長が低く抑えられる可能性がある。しかし、二次性徴の遅れに対する児の心理的ストレスが

強く、本人や家族が希望すれば以下の治療を行うことがある。

①男子

蛋白同化ホルモン [プリモボラン (5 mg)] を半年～1年間行う。1年間程度の投与では最終身長に影響はないと報告されている。稀に肝機能障害を引き起こすことがあるので注意を要する。

例：プリモボラン (5 mg) 1～2錠 (最大3錠), 分1

②女子

女兒では思春期遅発症の頻度は比較的稀な

ので、治療することは少ない。二次性徴の発来を希望する場合には結合型エストロゲン [プレマリン錠 (0.625mg)] を用いる。3カ月投与し、効果がないようならもう1クール行う。

例：プレマリン錠 (0.625mg) 1錠，隔日投与

低身長に対して蛋白同化ホルモンを使用する場合もあるが，変声など男性化徴候を来す

ことがあり，使用には注意を要する。特に変声は不可逆的である。

2) 性腺機能低下症 (不全)

視床下部・下垂体系の障害による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症) と，精巣・卵巣の障害に起因する高ゴナドトロピン性性腺機能低下症では治療法が異なる。詳しい治療については割愛する。

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

原 著

成長ホルモン分泌不全性低身長症における 成長ホルモンによる前思春期の治療開始年齢別治療効果

田中敏章¹⁾²⁾ 伊藤純子¹⁾³⁾ 神崎 晋¹⁾⁴⁾ 島津 章¹⁾⁵⁾ 田中弘之¹⁾⁶⁾
 寺本 明¹⁾⁷⁾ 永井敏郎¹⁾⁸⁾ 長谷川奉延¹⁾⁹⁾ 羽二生邦彦¹⁾¹⁰⁾ 藤田敬之助¹⁾¹¹⁾
 堀川玲子¹⁾¹²⁾ 向井徳男¹⁾¹³⁾ 和田尚弘¹⁾¹⁴⁾ 横谷 進¹⁾¹²⁾

要旨：成長科学協会に1991年より2000年までに登録された成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）のデータを解析し、わが国における前思春期のGH治療効果について検討した。GH治療時に9歳未満の症例で、3年目までの治療成績は999例、4年目は365例、5年目は89例のデータを用いた。年齢別では、治療開始年齢が低い群が治療効果（累積 Δ 身長SDスコア、成長速度、 Δ 身長SDスコア/年）が高く、また重症GHDが、中等症・軽症に比べて治療効果が高かった。

3～6歳をわが国の前思春期の標準的GH治療開始年齢としてみると、平均4.9歳で前思春期治療開始頻度の多い時期とほぼ一致している。この年齢で治療開始したときの平均的な年間成長速度は1年目8.5 cm/年、2年目6.8 cm/年、3年目6.1 cm/年で、3年間に約21.5cm伸びるのが、平均的なGH治療による伸びといえる。 Δ 身長SDスコアは、1年目で0.46 SD、2年目は0.24 SD、3年目は0.14 SDで、累積 Δ 身長SDスコアは、3年間で約0.85SDだった。

key words：GHD、前思春期、治療効果、成長速度

緒 言

成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）に対し、成長ホルモン（GH）治療が1975年より適応とさ

れている。しかし、わが国におけるGH治療終了後のGHDの平均成人身長は、遺伝子組換えGHによる治療でも、男子160.3cm、女子147.8cmと満足のいくものではなく、成長科学協会の解析では治療開始から成人身長までの身長SD（standard deviation）スコアの改善度は1SDに達していない。その大きな原因は、GH治療量が0.175mg/kg/週と低用量しか認められていないためであるが¹⁾、体重あたり同じ治療量を注射していても、身長SDスコアの改善度が年々低くなっていく、いわゆるwaningといわれる現象も一つの原因である。

我々は既に、成長科学協会に登録されている1年目の治療データを解析して、治療開始年齢が若いほど1年目の成長速度も大きく、身長SDスコアの改善も大きいことを示した²⁾。今回、同じ成長科学協会のデータを用いて5年間の治療年齢別身長SDスコア改善度を計算し、わが国の前思春期におけるGH治療の平均的な治療効果を検討した。

たなか成長クリニック

[〒154-0004 東京都世田谷区太子堂1-12-39 堀商ビル1階]

toshi_tnk@tanaka-growth-clinic.com

- 1) 成長科学協会 成長ホルモン治療研究専門委員会
- 2) たなか成長クリニック
- 3) 虎の門病院小児科
- 4) 鳥取大学小児科
- 5) 国立病機構築京都医療センター 臨床研究センター
- 6) 岡山済生会総合病院小児科
- 7) 日本医科大学脳神経外科
- 8) 獨協医科大学越谷病院小児科
- 9) 慶應義塾大学医学部小児科
- 10) 羽二生クリニック
- 11) 大阪市立総合医療センター 小児内科
- 12) 国立成育医療センター 第一専門診療室
- 13) 旭川医科大学
- 14) 静岡県立こども病院小児科

表1 臨床背景

	3年まで	4年目	5年目
症例数	999	365	89
AGA/SGA	852/147	312/43	74/15
父親の身長 (cm)	166.7 ± 5.4	167.0 ± 5.4	167.0 ± 5.1
母親の身長 (cm)	153.0 ± 5.3	152.9 ± 5.5	153.5 ± 5.2
治療開始時年齢 (歳)	4.8 ± 1.0	4.1 ± 0.8	3.4 ± 0.8
身長 (cm)	93.6 ± 7.2	90.0 ± 6.6	85.6 ± 6.6
身長SDS (SD)	-2.62 ± 0.78	-2.65 ± 0.80	-2.75 ± 0.85
体重 (kg)	13.4 ± 2.5	12.5 ± 2.1	13.3 ± 2.0
IGF-I (ng/ml)	68.2 ± 44.2	61.4 ± 43.9	53.4 ± 36.6
最大GH頂値 (ng/ml)	12.8 ± 9.1	13.1 ± 8.0	11.6 ± 8.5
重症/中等症/軽症	54/327/526	28/99/214	10/20/55

I. 対象と方法

対象は、遺伝子組換えGHになった後の1991年より2000年までに登録されてGHDとしてGH治療開始した8,839例のうち、リュープリン、スプレキュア、アンドロカール、ウィンストロール、プレドニン、メドロールを併用した症例を除外し、前思春期であることを考慮して治療3年目でも9歳未満に該当し、かつ治療開始時、1年目、2年目、3年目のデータが全てある症例999例（男子663例、女子336例）を3年目までの治療成績の解析対象とした。そのうち、4年目までのデータがあり、男女とも4年目の時点で9歳未満の症例365例（男子247例、女子118例）を4年目の、更に5年目までのデータがあり、男女とも5年目の時点で9歳未満の症例89例（男子65例、女子24例）を5年目の治療成績の解析対象とした。

治療効果の主要評価項目は、治療開始からの身長SDスコアの改善度（累積Δ身長SDスコア）とし、成長速度と1年ごとの身長SDスコアの改善度（Δ身長SDスコア）を副次主要評価項目とした。

重症度の判定は、2つ以上のGH分泌刺激試験の最大頂値5ng/ml以下を重症、5～10ng/mlを中等症、一つでも10ng/mlを越えていたら軽症としたが、一つしか分泌刺激試験を行っていない例は、分類不能例として判定から除外した。しかし分類不能例は、GH分泌刺激試験のGH頂値の多くは5ng/ml以下であることにより、重症例が多いことが推察された。

3群の有意差の有無は分散分析を用い、post hocは、Games-Howell検定をもちいて、 $p < 0.05$ を有意差有りとした。

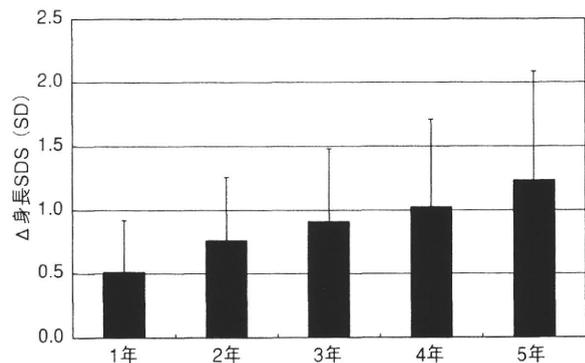


図1 治療開始からの身長SDスコアの改善

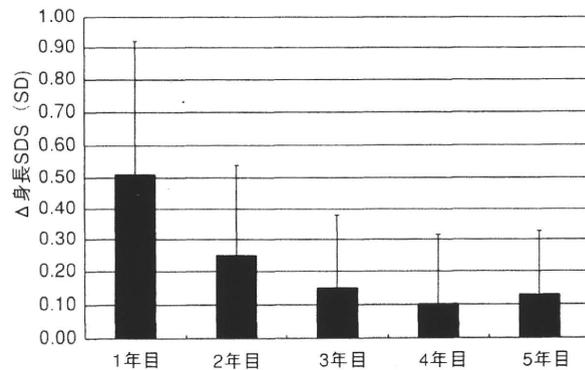


図2 治療年ごとの身長SDスコアの改善

II. 結果

表1に、解析年ごとの対象の臨床背景を示した。SGAの割合は、3年まで、4年目、5年目のそれぞれ14.7%、11.8%、16.8%と、5年目の対象でやや多い傾向にあった。両親の身長は、どの解析年も-1SD前後で、家族性にやや低い傾向が認められた。3年までの解析対象の平均治療開始年齢は4.8歳と若く、4年目、5年目と若くなる傾向が見られた。これに伴って、平均身長、平均体重、平均IGF-I値も徐々に低くなっている。平均身長SDスコアは3年目までは

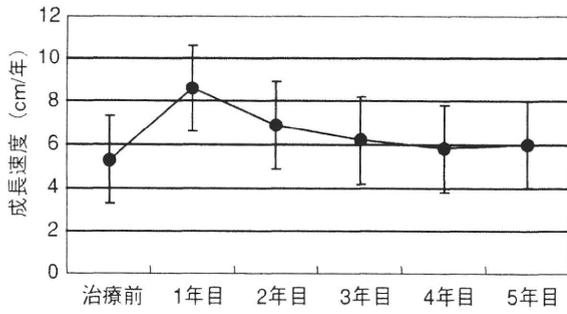


図3 治療年ごとの成長速度

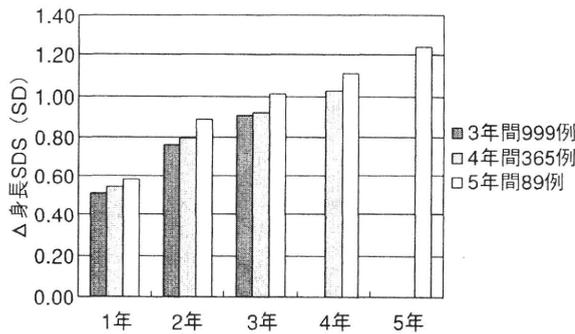


図5 身長SDスコアの年間別縦断的改善度

ー2.62SDで、4年目、5年目と低下しており、重症GHDの割合も、それぞれ6.0%、8.2%、11.8%と増える傾向にあった(表1)。

累積Δ身長SDスコアを図1に示した。それぞれ3年までは999例、4年目は365例、5年目は89例のデータである。身長SDスコアは、4年目で約1SDの改善がみられ、waning現象は余り認められていない。治療年ごとの身長SDスコアの改善を図2に示した。平均のΔ身長SDスコアは、1年目から5年目までそれぞれ、0.51SD、0.25SD、0.15SD、0.10SD、0.13SDであった。平均成長速度は、治療前の5.3cm/年が、治療1年目8.6cm/年、2年目6.9cm/年、3年目6.2cm/年、4年目5.8cm/年、5年目6.0cm/年であった(図3)。

図4に、GHDの重症度別の累積Δ身長SDスコアを示した。重症GHDは、常に中等症GHD、軽症GHDよりも、身長SDスコアの改善度が大きかった。

4年目、5年目のデータは、徐々に治療開始年齢が低くなっており、また重症GHDの割合が高くなっているため、図3の治療効果は、4年目、5年目を3年目までより高く評価している可能性がある。そこで、3年までの症例999例、4年までの症例365例、5年までの症例89例の縦断的な累積Δ身長SDスコアを図5に示した。やはり、3年間の群よりも4年間の群、5年間

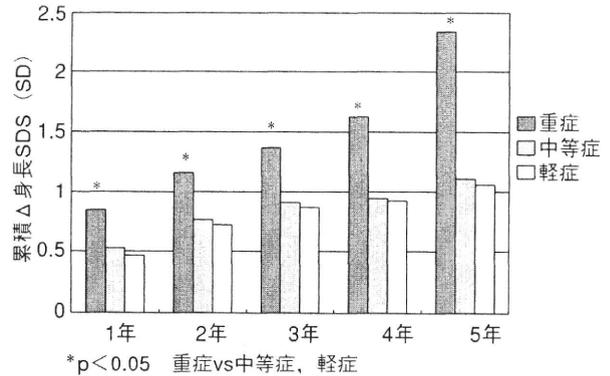
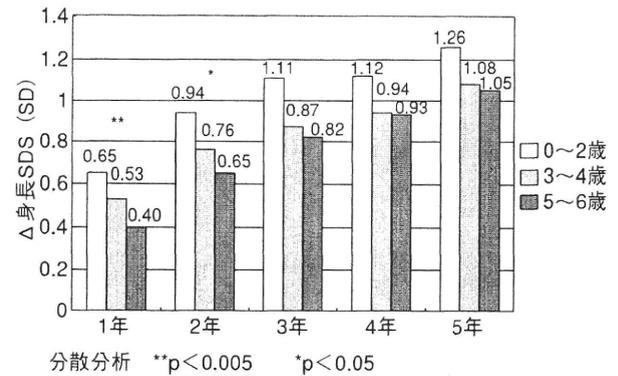


図4 GHDの重症度別の治療開始時からの身長SDスコアの改善度



分散分析 **p<0.005 *p<0.05

図6 軽症・中等症GHDの身長SDスコアの改善度

の群と徐々に累積Δ身長SDスコアは大きい傾向が認められ、図3の4年目と5年目の治療効果は、3年目までのものより、過大評価していることが示された。

治療開始年齢が若いほど、GH分泌能が重症なほど、治療効果が大きいことは既に示されているので、わが国における標準的な治療効果を出すために、軽症と中等症だけを抽出して1つのグループとし、その中を治療開始年齢0~2歳、3~4歳、5~6歳に分けて治療効果を検討した。5~6歳群では、5年目に9歳未満になる症例は1例だけなので、5年目のデータは省略した。

中等症と軽症GHDを一つのグループとして検討することにより、4年目と5年目の重症GHDの割合が増えることによる、過大評価はなくなるが、年齢が若くなることによる過大評価は残る可能性はある。しかし、重症GHDと診断不能例を除いた中等症と軽症だけにしたとき、3年目までの群と、4年目まで、5年目までの平均治療開始年齢はそれぞれ、4.9年、4.9年、4.7年と有意差がないので、4年目、5年目も過大評価はないと考えられた。

図6に中等症・軽症群の治療開始年齢群別の累積Δ

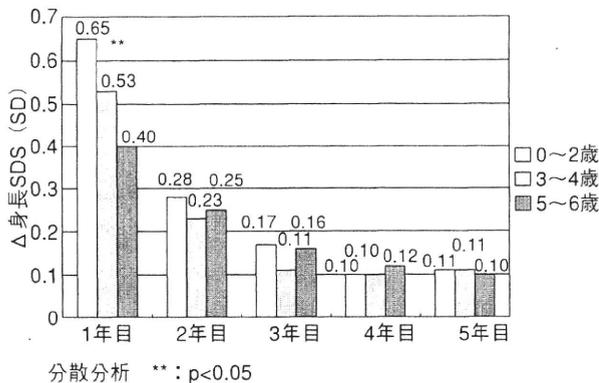


図7 軽症・中等症GHDの治療年ごとの身長SDスコアの改善度

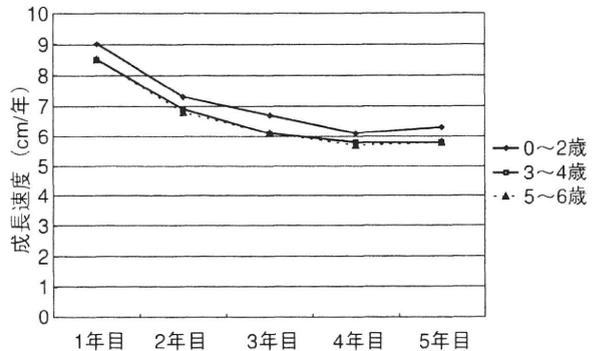


図8 軽症・中等症GHDの治療年ごとの平均成長速度

身長SDスコアを示した。早く治療を始めた方が身長SDスコアの改善度が大きい傾向が認められた。しかし、有意差が認められたのは、1年と2年だけであった。図7には1年ごとのΔ身長SDSを示したが、1年目以外には3群間に有意差はなかった。図8に、治療年ごとの成長速度を示した。0~2歳の群が、成長速度が大きい傾向があったが、例数が少なかったためか、3群間に有意差は認められなかった。

症例が少ない0~2歳の群を除いて、3~6歳を1つのグループとしてまとめたとき、平均年齢4.9歳で、平均累積Δ身長SDスコアは、1年から4年までそれぞれ、0.46 SD、0.71 SD、0.84 SD、0.92 SDであった。1年ごとの平均Δ身長SDスコアは、1年目から4年目までそれぞれ、0.46 SD、0.24 SD、0.14 SD、0.10 SDであった。また1年ごとの平均成長速度は、1年目から4年目までそれぞれ、8.5 cm/年、6.8 cm/年、6.1 cm/年、5.8 cm/年であった。

Ⅲ. 考案

思春期になると、成長を促進する主な因子は性ホルモンであり、思春期におけるGH治療の効果の判定は困難である。身長SDスコアでの評価は、思春期遅発傾向があると過小評価されてしまうので、評価には不適切である。思春期の伸び（思春期開始時より成人身長までの伸び）での評価は、思春期開始時の年齢・骨年齢により変化するので、きちんとした対照をおかないと評価ができない。イギリス³⁾やスウェーデン⁴⁾の報告では、思春期にGH治療量を2倍にしても思春期の伸びは増量しなかった群と差がなかったとしており、思春期におけるGH治療の効果には、前思春期に見られる用量依存性は認められていない。

また少なくとも特発性低身長または軽症GHDにおいては、GH治療により思春期の伸びは無治療低身長の対照群と差がない⁷⁾。また、思春期にGH分泌刺激試験を再度行ったGHDの報告では、正常反応した群ではGH治療を中止したが、GH治療を継続したGHD群と成人身長に差がなかったとしている⁸⁾。これらの報告より、重症GHDを除くGHDにおいては、思春期におけるGH治療の効果は、あきらかではないと考えられる。従って、GH治療の効果が明らかに評価できる前思春期に十分効果をあげておくことが、最終的な成人身長の改善に重要と考えられる。

わが国におけるGH治療の前思春期における標準的治療効果を検討するため、3年目まで999例、4年目365例、5年目89例の対象で、累積Δ身長SDスコア、年ごとのΔ身長SDスコア、成長速度を示した。累積Δ身長SDスコアでは、1年目に約0.5SD、4年目で約1SD、5年目に約1.2SDに達していた。

しかしながら、3年目までと、4年目、5年目の症例における背景を検討すると、4年目、5年目の症例では、治療開始時の年齢が若くなり、重症GHDの割合が大きくなっていった。年齢が若いほど、GHDが重症なほどGH治療に対する反応性が大きいことはよく知られている³⁴⁾。従って、4年目、5年目の治療効果は、3年目のそれより過大評価していると考えられた。実際累積Δ身長SDスコアで見ると、1年目よりすでに4年目の症例、5年目の症例は、累積ΔSDスコアは大きい傾向があり（図5）、当初の症例数における4年目、5年目の治療効果は、過大評価をしていると考えられた。また図4に示すように、既報³⁴⁾と同様にGH分泌能により治療効果が差にあり、重症GHDは治療効果が有意に大きく、中等症と軽症は有意差がないことが示された。4年目、5年目の症例が、治療開始年齢

が若いだけでなく、重症GHDの割合が多いことも、4年目、5年目の治療効果を過大評価している原因と考えられた。

近年は、重症GHDの大部分を占めていた骨盤位分娩で出生し仮死があって、最終的に下垂体機能低下症になる症例（GHDとしては重症GHD）は少なくなっているため、現在多数を占める、中等症と軽症GHDをまとめて検討した。これは、既にTanakaが中等症と軽症GHD間では、治療前の成長速度も、GH治療効果にも差がないと報告³⁾しているが、今回の検討でも中等症と軽症の治療効果に有意差が認められなかったことを根拠としている。また、治療開始年齢によっても治療効果が異なることが判っているので、わが国のGHDの標準的な治療効果を見るために、中等症と軽症GHDを一つのグループとして、年齢別のGH治療における治療効果を検討した。

1年ごとの身長SDスコアの改善度は1年目が大きく、徐々に低下していき、4年目以降は0.1SD前後の改善しか認められない。このことは、GH治療によるcatch-upは、主に最初の3年間であることを示している。

累積 Δ 身長SDスコアは、0～2歳群では3年で、3～4歳群では5年で平均1SDを越えており、成人身長においてもGH治療開始時より1SD以上の治療効果が期待されるが、同じデータベースの成長科学協会の報告⁴⁾では、重症GHDも含んだ治療開始時より成人身長までの改善が男子で平均0.87SD、女子で平均0.84SDで、1SDに達していない。その原因の一つには、成長科学協会のデータベースでは、GH治療期間中のデータしか登録されないため、成人身長が成長速度2cm/年以下になったときの最高身長と定義されているため、実際の成人身長よりは少し低いと考えられることが挙げられる。また、相対的思春期早発、すなわち低身長で思春期にはいつてしまう例があるためではないかと考えられる。この点を解明するには、実際の成人身長に達した症例を多数例集めて解析する必要がある。

今回の報告では、治療開始年齢が早いほど累積 Δ 身長SDスコアが大きい傾向が認められたが、多くのGHDの治療成績では⁵⁾、成人身長と相関する因子として、暦年齢が有意な因子としてあげられていない。すなわち、早期に治療を開始しても成人身長がより高くなることはない。その原因としては、GHDは思

春期が遅い傾向にあるが⁶⁾、GH開始年齢と思春期開始年齢が相関することより⁷⁾、GHが思春期の開始を早める働きがあることが推測されている。そのため、早期治療の治療効果も相殺されてしまい、成人身長に対する効果に暦年齢が有意な因子として評価されないのではないかと考えられた。

今回の解析の元になった1991年より2000年までに登録されてGHDとしてGH治療開始した8,839例の治療開始年齢の最頻年齢は11歳（11.5%）であるが、二番目の頻度はあまり差がなく5歳（10.1%）であり、小学校にあがる前の治療開始が昔に比べて多くなってきたこと判る。このこと自体は良い傾向であるが、なかなか成人身長の改善にまで結びつかないところに問題点があり、思春期の治療の方法なども検討する必要がある。

わが国の標準的なGH治療の効果を検討するために、重症および分類不能例を除いて中等症と軽症だけの群にして検討したところ、3年までの群と4年目まで、5年目までの群の治療開始年齢がほぼ等しくなった。分類不能例も重症が多いと推察されることより、重症型が治療開始年齢を引き下げていた、すなわち早期に治療開始されていたことを示す所見である。

0～2歳でGH治療を開始することは少ないので、3～6歳をわが国の前思春期の標準的GH治療開始年齢としてみると、平均4.9歳で前思春期治療開始頻度の多い時期とほぼ一致している。この年齢で治療開始したときの平均的な年間成長速度は1年目約8.5cm、2年目約7cm、3年目約6cmで、3年間に約21.5cm伸びるのが、平均的なGH治療による伸びといえる。 Δ 身長SDスコアは、1年目で約0.5SD、2年目は約0.25SD、3年目は約0.15SDで、累積 Δ 身長SDスコアは、3年間で約0.85SDだった。

文献

- 1) 田中敏章, 藤枝憲二, 羽生邦彦, 他: 成長ホルモン分泌不全性低身長症における遺伝子組換え成長ホルモン治療による最終身長の正常化の割合, 日本小児科学会雑誌 105:546-551, 2001.
- 2) Tanaka T. Global situation of growth hormone treatment in growth hormone-deficient children. Horm Res 51(suppl 3):75-80, 1999.
- 3) 田中敏章, 伊藤純子, 島津一章, 他: 年齢別およびS/GA児とA/GA児における成長ホルモン治療の1年目の効果の

- 比較. 日本成長学会雑誌 14:25-30,2008.
- 4) Fujieda K, Hanew K, Hirano T, et al. Growth response to growth hormone therapy in patients with different degrees of growth hormone deficiency. *Endocr J* 43(Suppl):S19-S25,1996.
 - 5) Stanhope R, Uruena M, Hindmarsh P, et al. Management of growth hormone deficiency during puberty. *Acta Paediatr Scand* 372(suppl):47-52,1991.
 - 6) Albertsson-Wikland K, Alm F, Aronsson S, et al. Effect of growth hormone (GH) during puberty in GH-deficient children: preliminary results from an ongoing randomized trial with different dose regimen. *Acta Paediatr* 428(suppl):80-84,1999.
 - 7) 田中敏章, 佐藤真理, 内木康博, 他: 非内分泌性低身長症における成人身長に対する成長ホルモン治療効果と Growth Potential法を用いた治療効果の検討. 日本成長学会雑誌 11:25-30,2005.
 - 8) Zucchini S, Effect on adult height of pubertal growth hormone retesting and withdrawal of therapy in patients with previously diagnosed growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4271, 2006.
 - 9) Tanaka T. Growth hormone secretion and the therapeutic effects of human growth hormone: first Japanese results of the Kabi Pharmacia International Growth Study/ International Cooperative Growth Study. *Acta Paediatr Scand* 379(Suppl):126-135,1991.
 - 10) Tanaka T, Cohen P, Clayton PE et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence - Part2: Growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *GH & IGF Res* 12:323-341,2002.
 - 11) Tanaka T. Pubertal aspects of idiopathic growth hormone deficiency. In: Ranke M, Gunnarsson R, eds. *Progress in Growth Hormone Therapy - 5 Years of KIGS*. Mannheim: J & J Verlag. 112-128,1994.
 - 12) Tanaka T, Yoshizawa A, Tanae A, et al. Relationships between puberty and growth at adolescence in growth-hormone-deficient males: Effect of growth hormone and of associated gonadal suppression therapy. *Horm Res* 33(suppl 4):102-105,1990.
 - 13) Tanaka T, Takano K, Igarashi Y, et al. Growth hormone (GH) treatment and puberty in GH-treated GH deficient children. *Clin Pediatr Endocrinol* 8(Suppl 12):37-44,1999.