

ターナー症候群患者の身長データにおける
成長曲線モデル解析

林 邦 彦

①

ターナー症候群患者の身長データにおける

成長曲線モデル解析

林 邦彦

要 旨

非線型成長曲線モデル（正法地らのモデル，Jolicoeur らのモデル）で表現した各例の成長過程に，統計モデルとして混合効果モデルを導入することにより，不規則かつ少数時点の縦断的身長データから，ターナー症候群患者の標準的個体としての成長過程把握を試みた。両方の非線型成長曲線モデルにおいて，混合効果モデルの population parameters, およびそれから算出される成長過程の各指標を求めることができた。

その結果，性器出血の出現の有無により，標準的個体としての成長過程に違いがみられ，ターナー症候群において身長の成長過程と性的成熟過程との関連が示唆された。性器出血がない群では，思春期スパートはなく一般女性，性器出血ありの群に比べ，高年令まで身長の伸びが続くことがわかり，また，性器出血のある群では，一般女性と比べ弱いものではあるが，思春期スパートがあることがわかった。

今回，混合効果モデルを導入し，その population parameters が算出できたことから，今後個々の患者における最終身長の予測，成長障害例の早期検出などの可能性が考えられる。

はじめに

身長は、ひとの成長過程評価の代表的な指標である。出生からはじまり学童時の定期健康診断でも、身長は最も基本的な測定項目である。また、体格の差や成長の早遅の差など論ずる時、身長が重要な評価の指標となっている。

成長過程を検討するため、線形多項式モデルや、時間に対してある種の変換をした後線形なものとして取り扱う方法¹⁾などがあるが、近年では生物学的意味付けを行い易い非線形のモデルが提案されている。個々人の身長の成長過程を、いくつかの未知母数からなる非線形の成長曲線モデルで説明しようという試みは、すでに多くある。例えば Count は、生後時間 t における身長 $H(t)$ を $H(t) = C + D \cdot t + E \cdot \log(t)$ とする、3つの未知母数からなるモデル²⁾で、身長の成長過程を表現した。しかし、このモデルは、9歳頃までの身長にはよく適合するが、思春期の身長スパートは表現されていない。Preece and Baines³⁾は、5個の未知母数をもつモデルを発表している。これは、思春期のスパートは表現できるものの、出生直後のあてはまりが悪い⁴⁾。このように、出生直後から成人にいたるすべての期間を通じて、身長の成長過程をうまく表現できるモデルは、最近までなかった。

しかし、正法地と佐々木 (1986 年)^{5) 6)}は Count のモデルに、身長の相対成熟度の関数として Gompert 型を導入し、思春期のスパートも表現できる6個の未知母数からなる成長曲線モデルを提案した。このモデルは、乳幼児の成長速度成分と思春期での成長速度成分と分離できることから、従来のモデルより生物学的意味付けが行い易い。正法地と佐々木のモデルは、その後 Kanefuji and Sumiya (1989 年)⁷⁾により、Count の式の対数内に1を加える改良がなされた。彼らは、日本人女性365人の身長を週次的に調べ、各個体で平均17.8時点で測定された身長データで、その適合性を検討した。

また、Jolicoeur ら (1988 年)⁴⁾は、Hill の式⁸⁾の拡張として、7個の未知母数をもつ成長曲線を提案した。彼らは、それぞれ41時点で測定された男子13人、女子14人の

データで、Preece and Baines のモデルおよび正法地と佐々木のモデルと比較検討した。身長正常例では、正法地と佐々木の成長曲線モデル (Kanefuji and Sumiya の修正モデル)、Jolicoeur らの成長曲線モデルとも、出生直後から成人まで、よく測定値と一致していると考えられる。

いずれの成長曲線モデルの提唱者も、その利用の第一の意義として、成長障害例の早期検出および成長ホルモンなどの適切な投与開始時期、投与期間の設定など、治療の一助になることをあげている^{1)~7)}。しかし、その目的とする低身長などの成長障害例で、成長曲線モデルのあてはまりの検討は未だなされておらず、臨床での応用などを考えるに際して、成長障害例での検討が待たれていると言える。

低身長は、先天的な成長力の異常、環境の異常、ホルモンの異常などさまざまな原因で起こる。そのうち、ターナー症候群は、先天的な成長力異常のひとつである染色体異常の代表的なものである。1938年にTurnerが低身長でかつ性的に未熟な、先天的体型異常を伴った7例の女子患者を報告した⁹⁾のに因み、ターナー症候群と呼ばれている。その後、ターナー症候群は、性染色体異常に起因することがわかり、2個のX染色体のうち、長腕、短腕とも健全なものは1個のみで、もうひとつのX染色体はないか、もしくは異常構造を示す^{10), 11)}。ターナー症候群は、一般女児2500人から5000人に1人の割合で発現するといわれ^{12), 13)}、さまざまな奇形を合併し得るが、主な特徴として低身長があげられる。ターナー症候群の治療としては、成長促進や性発育などのため、成長ホルモン、蛋白同化ステロイド投与などがなされているが、それらの個々の成長過程に応じた適切な投与の開始時期や期間については未だ不明なところもある。成長過程に応じた適切な投与の開始時期や期間の設定には、ターナー症候群患者の未治療時における成長の自然経過の把握が必須となる。

諸外国においても、日本においてもターナー症候群患者の身長の自然経過を調べた研究は、今までいくつかある。例えば、Rankeら¹⁴⁾は、それまで報告された研究の結果とともに、ターナー症候群患者の未治療時の身長について、彼らの結果を発表している。それ

によると、ターナー症候群患者の身長は、一般女兒に比べ、生下時の身長は若干低く、生後10歳頃までは一般女子の平均-2SD（標準偏差）程度の身長であり、以降徐々に一般女子との差は大きくなり、14歳頃には一般女子の平均-4SD程度となる。20歳近くまで身長は伸び続け、各報告間で若干の違いはあるものの、最終身長は140cm台であった。また、身長の成長速度では、3歳頃までは一般女兒とほとんど差はないが、それ以降は年齢とともに一般女子と差ができ、ターナー症候群患者では思春期のスパートがないため、その時期に成長速度では一番差ができるとしている。一方、日本においても高野ら¹³⁾は、日本人ターナー症候群患者417例について、横断的 (cross-sectional) に未治療時の身長を調査し、その身長は、日本人女子の平均-2SD から -3SD 以下であり、成長速度でも Ranke らと同様にターナー症候群患者では思春期のスパートがみられず、最終身長の平均は136.8cm としている。

これらの研究の多くは横断的なもので、身長の成長過程を集団の横断的な代表値（平均値）の推移で検討している。しかし、各個体の身長の推移に比べ、横断的な集団の代表値の推移は、その起伏が平滑化することはよく知られており、成長障害の評価においては、集団の横断的な代表値との比較とともに、縦断的 (longitudinal) な身長データに基づいた、集団の標準的な個体の成長過程との比較が必要となる。この標準的な成長過程の把握のため、身長正常集団においては前述の非線形成長曲線モデルを利用し、まず個々の例でモデルのあてはめを行い、その未知母数の平均をとる (two-stage 法) 方法がとられてきた。しかし、ターナー症候群においては、症例としての縦断的な身長データの報告はあるが^{13), 14), 15)}、非線形成長曲線モデルなどを利用した、患者集団の標準的な個体の成長過程の算出の試みは、未だなされていない。その主な理由としては、多くのターナー症候群患者において、各個体で未治療時の規則的に頻繁に測定された身長データを得ることは、極めて困難であり、従来の two-stage 法では、不規則かつ少数時点の測定データを扱えないことが、挙げられる。そのため、今回新しい試みとして、非線形成長曲線モデルで表現した各例の成長過程に、統計モデルとして混合モデル (mixed effects model) を

導入することにより，不規則かつ少数時点での身長データから，ターナー症候群患者集団の個体としての標準的な成長過程の把握を試みた。

ターナー症候群身長曲線研究会（代表世話人：神奈川県立こども医療センター諏訪城三博士）が実施したターナー症候群身長調査は，身長や骨成熟に影響を与える治療を開始する前の身長データを大規模に収集しており，未治療時における日本人ターナー症候群患者の身長の自然経過を縦断的に調査したものとして，貴重な資料である。本報告は，この身長データの一部で，成長曲線モデルの検討を行ったものである。

対象標本

1988年9月から1989年4月までに、ターナー症候群身長曲線研究会により、ターナー症候群患者の治療前の身長調査が実施された。この調査は、昭和30年以降出生のターナー症候群の患者を対象に、母子手帳や学校での身長測定データに遡り、回顧的 (retrospective) に身長データが収集された。収集された各例の調査表について、生年月日などの患者の背景因子・二次性徴・身長測定データなどを確認し、704例が当調査の対象となった。表1に調査対象704例の患者背景、身長測定状況を示す。染色体核型では、古典的なターナー症候群とも呼べる単独欠損 (45, X) の例は254例 (36.1%) であった。各例における身長測定回数は、最少で1時点、最多で32時点と大きくばらついていたが、平均で9.2時点で作されていた。

この調査データのうち、本報告では、重要な二次性徴の指標である「性器出血の有無」が確定できた115例の身長データを、統計モデル (混合効果モデル) 解析の対象とした。つまり、性器出血ありの群22例 (身長測定データ: のべ238時点, 1例平均10.8時点)、性器出血なしの群93例 (16歳0ヵ月以上でも性器出血がみられていない例, 身長測定データ: のべ898時点, 1例平均9.7時点) である。また、統計モデルの初期値算出のため、1例ずつの成長曲線モデルのあてはめもおこなったが、このあてはめにおいては、上記の115例中、ほぼ最終身長に達し、かつ乳幼児期、思春期以降とも身長測定がなされた、11例を対象とした。

なお、当データを解析するに際し、ターナー症候群身長曲線研究会代表世話人の諏訪博士より、許可を頂いた。

方 法

1. 各個体での成長曲線モデルへのあてはめ（混合モデルの初期値の算出）

今回検討した成長曲線モデルは2つである。

ひとつは、Hill の式⁸⁾の拡張である、Jolicoeur ら⁴⁾により提案された、7 個の未知母数をもつ非線形成長曲線モデル（以下 Jolicoeur らの成長曲線モデル）：

$$H(t) = A \left[1 - 1 / \{ 1 + (t/D_1)^{C_1} + (t/D_2)^{C_2} + (t/D_3)^{C_3} \} \right]$$

t : 受精後時間（か月）

$H(t)$: 受精後時間 t の身長 (cm)

$A, C_1, C_2, C_3, D_1, D_2, D_3$: 未知母数

である。これを t で 1 階微分した成長速度曲線 $H'(t)$ 、2 階微分した成長加速度曲線 $H''(t)$ は、それぞれ

$$H'(t) = A \cdot Q_1 / Q_2^2$$

$$H''(t) = A \cdot (Q_3 \cdot Q_2 - 2 \cdot Q_1^2) / Q_2^3$$

$$Q_1 = \sum (C_i / D_i) (t / D_i)^{(C_i - 1)}$$

$$Q_2 = 1 + \sum (t / D_i)^{C_i}$$

$$Q_3 = \sum \{ C_i \cdot (C_i - 1) / D_i^2 \} (t / D_i)^{(C_i - 2)}$$

となる。このモデルは、出生後ではなく受精後の時間の関数であり、出生後のみならず、妊娠中の在胎期の身長の成長をも表現する。そのため、実際の解析では、出生後の年齢に在胎期間を加えた時間とした。また、未知母数 A は最終身長（成人身長）の推定値となる。

今ひとつは、正法地と佐々木により提案され^{5) 6)}、Kanefuji and Sumiya⁷⁾により、対数内に 1 を加える修正が行われた、6 個の未知母数をもつ非線形成長曲線モデル（以下正法地らの成長曲線モデル）：

$$H(t) = \{C + D \cdot t + E \cdot \log(t+1)\} + \{\text{EXP}\{-\text{EXP}(A - Bt)\}\}$$

$$\cdot \{U - \{C + D \cdot t + E \cdot \log(t+1)\}\}$$

t : 生後時間 (か月)

$H(t)$: 生後時間 t の身長 (cm)

A, B, C, D, E, U : 未知母数

である。これを t で 1 階微分した成長速度曲線 $H'(t)$ は、

$$H'(t) = \{1 - \text{EXP}\{-\text{EXP}(A - Bt)\}\} \{D + E/(t+1)\}$$

$$+ B \cdot \{\text{EXP}(A - Bt)\} \{\text{EXP}\{-\text{EXP}(A - Bt)\}\} \{U - C - D \cdot t - E \cdot \log(t+1)\}$$

である。ここで、彼らは、 $H'(t)$ の第一項を乳幼期の成長速度成分 $H'_1(t)$, 第二項を思春期スパートの成長速度成分 $H'_2(t)$ とした。

$$H'_1(t) = \{1 - \text{EXP}\{-\text{EXP}(A - Bt)\}\} \{D + E/(t+1)\}$$

$$H'_2(t) = B \cdot \{\text{EXP}(A - Bt)\} \{\text{EXP}\{-\text{EXP}(A - Bt)\}\} \{U - C - D \cdot t - E \cdot \log(t+1)\}$$

また、2 階微分した成長加速度曲線は、

$$H''(t) = -\{1 - \text{EXP}\{-\text{EXP}(A - Bt)\}\} \cdot E/(t+1)^2$$

$$+ B^2 \{\text{EXP}(A - Bt) - 1\} \text{EXP}(A - Bt)$$

$$\cdot \{\text{EXP}\{-\text{EXP}(A - Bt)\}\} \{U - C - D \cdot t - E \cdot \log(t+1)\}$$

となる。このモデルは成長速度成分を、乳幼期と思春期スパートの成分に分離でき、また、 U が、最終身長の推定値となるのみならず、Kanefuji and Sumiya の対数内に 1 を加える修正により、 C は出生時の身長の推定値となる。

統計モデルとしての混合効果モデル解析に先立って、統計モデルの初期値算出のため、1 例ずつの成長曲線モデルあてはめを行なった。ほぼ最終身長に達し、かつ乳幼期、思春期以降とも身長測定がなされた例を次のようにして選びだした。「12 か月以上離れた 2 時点の身長の伸びが 1.5cm/年以下に達しており、かつ、生後 120 か月 (10 歳 0 か月) 以下の年齢で 5 時点以上、121 か月 (10 歳 1 か月) 以上の年齢で 5 時点以上、身長の測定があること」。この基準を満たした 11 例を対象に、これらの成長曲線モ

デルを1例ずつあてはめた。

モデルのあてはめは、統計プログラム・パッケージ SAS¹⁶⁾を用い、非線形最小二乗法で行った。くり返し法は Gauss-Newton 法で行い、収束条件は、各くり返しでの残差平方和を SSE_i とした時、 $\{SSE_i - SSE(i-1)\} / (SSE_i + 10^{-6})$ が 10^{-8} 以下となることとした。2つの成長曲線モデルでの、各例における未知母数の初期値の算出方法を、Appendix に示す。また、いずれのモデルにおいても、時間の単位は「か月」とした。

2. 統計モデル (混合効果モデル)

集団として、成長過程を評価する方法はいくつか考えられる。まず第一に、各年齢における身長データの平均値や中央値などの代表値に対して、あてはめを行う方法(Naive 法)である。この方法では、身長の成長過程のように、思春期の成長発現時期、完了時期が各個体で異なる場合など、身長データの代表値をとることにより、各個体での成長の特徴が減じられる可能性がある。正法地ら⁵⁾は、平均的な個体の成長曲線に比べ、身長⁵⁾の平均値からみた成長曲線は、その起伏が平滑化することを指摘している⁵⁾。しかし、横断的なデータの場合は、この方法をとらざるを得ない。

次に、各個体のデータに成長曲線モデルをあてはめ、得られたモデルの未知母数の推定値の平均値を、集団の平均的な個体での未知母数とする方法 (two-stage 法) である。この方法では、今回のデータのように、少ない時点でしか測定されていない個体や、測定の時期が極端に片寄った個体などが多い場合、各個体での推定を全例について行いその平均値を求めることは不可能である。

そのため、統計モデルとして、混合効果モデル (mixed effects model) を導入し、平均的な個体でのモデルの未知母数の推定をおこなった。混合効果モデルは、

個体間変動

各個体における、成長曲線モデルの未知母数を p_i とすると、

$$p_i = p + \eta_i$$

p : 平均的個体における未知母数の推定値, 未知母数の集団平均

(固定効果: Population Parameters)

ηp_i : 各個体間のランダム効果

個体内変動

ある個体 i の j 番目の測定値を Y_{ij} とすると,

$$Y_{ij} = Y + \varepsilon_{ij}$$

Y : 個体間変動を含んだモデルにおける個体 i の j 番目の身長予測値

ε_{ij} : 個体 i の j 番目の測定値に関してモデルでは説明できないランダム

効果, これには, モデルの不適合, 身長測定上での変動などを含むとした. コンピュータ・プログラム NONMEM¹⁷⁾ を使用し最尤法で解析した, 収束条件は, すべての未知母数の推定値の相対補正量が同時に 10^{-6} 以下となることとした.

3. 成長曲線モデルより得られる成長過程の各指標

Jolicoeur らの成長曲線モデル, 正法地らの成長曲線モデルそれぞれについて, モデルより得られる身長成長過程の各指標を, 以下に示す.

1) 出生時身長

Jolicoeur らのモデルでは $H(\tau)$, τ : 在胎期間, 正法地らのモデルでは C .

2) 最終身長

Jolicoeur らのモデルでは A , 正法地らのモデルでは U

3) 成長終了年齢: Af

両モデルとも $H'(t)$ が, $1\text{cm}/\text{年}$ となる年齢とした

4) 思春期スパート開始時年齢: As

両モデルとも, $H'(t)$ の極小値となる t

5) 思春期スパート・ピーク時年齢

両モデルとも, $H'(t)$ の極大値となる t

6) 思春期スパート・ピーク時成長速度

両モデルとも, $H'(T)$ の極大値

なお, $H'(t)$ が, 極小値, 極大値を持たない場合は, 思春期のスパートがないと判断した. また, 正法地らのモデルでは, 成長速度を, 乳幼期と思春期スパートの成分に分離できることから, 思春期スパートがある場合は,

7) 思春期スパート成長速度成分による身長増加量

$$\int_{As}^{Af} H'_2(t) dt$$

も, 求めた.

以上の各指標を求め, モデルの未知母数の推定値と合わせ, Kanefuji and Sumiya が発表している日本人一般女性での結果⁷⁾と比較し, ターナー症候群患者の平均的な個体における成長過程の特徴を検討した.

結 果

1. 各個体での成長曲線モデルあてはめ

ほぼ最終身長に達し、かつ乳幼児期、思春期以降とも身長測定がなされた 11 例について、Jolicoeur らの成長曲線モデルでの未知母数の推定値を表 2 に、正法地らの成長曲線モデルでの未知母数の推定値を表 3 に示す。Jolicoeur らのモデルでは、11 例中 10 例が収束した。残りの 1 例 (#589) では、測定データが 11 時点と少ないためか、収束しなかった。そこで、最終身長を表わす未知母数 A を、測定された身長データの最高値 -0.5cm に固定し、改めて、6 個の未知母数であてはめを行ったところ収束した。推定された未知母数を、一般女性の結果と比べると、 A が低い値を示したほか、 C_3 が最小 9.350 から最大 418.6 と個体間でのばらつきが大きかった。

正法地らのモデルでは、11 例中 7 例が収束した。収束しなかった 4 例 (#149, #290, #429, #439) はいずれも、思春期のスパートがほとんどなく、かつ最終身長へ到達後のデータが不足していると考えられる例であった。この 4 例については、Jolicoeur らのモデルの時と同様に、最終身長を表わす U を固定し、改めてあてはめを行い、いずれも収束した。得られた未知母数の推定値は、Jolicoeur らのモデルと同様一般女性と比べ最終身長が低く、また、思春期のスパート部分を表わす未知母数 A および B とも小さい値であった。

両モデル間であてはまりを平均残差平方和で比較すると、11 例の平均で、Jolicoeur らのモデルでは 0.5071、正法地らのモデルでは 1.4497 であり、Jolicoeur らのモデルの方が小さい結果であった。また、各個体で比較すると、Jolicoeur らのモデルのほうが小さい例は、11 例中 9 例であった。

各例で測定された身長データと、得られた各モデルの未知母数の推定値から算出した $H(t)$ 、 $H'(t)$ および $H''(t)$ のシミュレーション曲線を、図 1-1、図 1-2、図 1-3 に示す。各図とも上図に Jolicoeur らのモデル、下図に正法地らのモデルの結果を示した。

正法地らのモデルでは、乳幼期の成長速度成分 $H'_1(t)$ 、思春期のスパートの成長速度成分 $H'_2(t)$ も点線で示した。性器出血があった 3 例 (#19, #42, #429) をみると、いずれの例も思春期スパートのピークを過ぎた後、最初の性器出血が出現していた。また、Jolicoeur らのモデルで他の例と比較し、 C_3 が非常に大きな値であった 2 例 (#231, #439) では、残差平方和は正法地らのモデルより小さいものの、短期間の 2 時点の測定で思春期のスパートとなっており、奇異な成長曲線となっていた。このように、両モデル間のあてはまりの比較では、未知母数の個数が違うことのほかに、測定値が少ない場合や、測定上での誤差と考えられる測定値を含む場合の、モデルの頑健性も考慮すべきであり、残差平方和の大小から、即モデルの優劣は判定できないと考えられた。

2. 統計モデル (混合効果モデル) でのあてはめ

女子の二次性徴の重要な指標である性器出血において、性器出血が出現した例と、そうでない例とで、その成長過程に違いがある可能性が考えられた。そのため、統計モデルでの解析は、性器出血あり (22 例) と、性器出血なし (93 例) とに分けて行った。性器出血なしの例の選び出しにおいては、16 歳 0 か月以上でも性器出血がみられていない例とした。これは、追跡最終年齢が低い場合、いずれ性器出血が出現するが未だ出現していない例なのか、それとも、もともと性器出血が出現しない例なのか、判断できないためである。なお、性器出血がある 22 例は、いずれも 14 歳以下で最初の性器出血が出現していた。

表 4 に、混合モデルでの結果を示す。性器出血ありの群、なしの群とも両成長曲線モデルで収束した。AIC (赤池の情報量基準)¹⁸⁾ : $2 \cdot (\text{未知母数の数}) - 2 \cdot \log(\text{likelihood})$ を計算すると、性器出血ありの群、なしの群いずれにおいても、Jolicoeur らのモデルの方が小さい値であった。推定された平均的個体での未知母数 (固定効果 : Population parameters) をみると、最終身長を表わす Jolicoeur らのモデルの A は、性器出血ありの群、なしの群とも 140cm と同じ推定値であった。正法地らのモデルでは、U が

最終身長の推定値となるが、性器出血ありの群では 137cm、なしの群では 142cm であった。また、両成長曲線モデルでその個体間のばらつき (ηA : Jolicoeur らのモデル, ηU : 正法地らのモデル) をみると、いずれも性器出血なしの群で大きな値を示した。この結果から、平均的個体においては、最終身長は性器出血ありの群と、なしの群の間でほとんど差がないが、性器出血なしの群においてその個体間変動が大きいことが推定された。

身長測定データと、得られた平均的個体の未知母数から算出した $H(t)$, $H'(t)$ を、性器出血ありの群を図 2-1 に、性器出血なしの群を図 2-2 に示した。また、正法地らのモデルでは $H'_1(t)$, $H'_2(t)$ も点線で示す。性器出血ありの群では、両成長曲線ともわずかな思春期のスパートが、10 歳から 12 歳頃にかけてみられる。一方、性器出血なしの群では、両成長曲線モデルとも思春期のスパートはほとんどみられなかった。

両成長曲線モデルを比較すると、Jolicoeur らのモデルに比べ、正法地らのモデルの方が、生後 2 歳までの成長速度の減少が大きい。また、性器出血ありの群では、正法地らのモデルの方が、思春期のスパートを若干鋭敏にとらえていた。性器出血なしの群では、Jolicoeur らのモデルでは、18 歳以降成長速度が、ほとんど 0 になるのに対し、正法地らのモデルでは、まだ若干の身長の伸びがみられる結果となった。身長の成長過程をもう少し詳しく検討するため、平均的個体における成長モデルから得られる成長過程の各指標を算出した。

3. 平均的個体における成長曲線モデルから得られた成長過程の各指標

平均的個体における、成長モデルから得られる成長過程の各指標を、表 5 に示す。また、各成長モデルでのターナー症候群性器出血ありの群、出血なしの群、一般日本人女性での、平均的個体の成長曲線および成長速度曲線のシミュレーション曲線を、図 3 に示した。なお、一般日本人女性については、Kanefuji and Sumiya⁷⁾ の結果から算出した。

2つの成長曲線モデルを比較すると、まず出生時身長が正法地らのモデルのほうが、小さく推定された。また、思春期のピークについては、正法地らのモデルの方が、若干早くまた成長速度ピークは大きい。

ターナー症候群患者と一般女性を比べると、2つの成長曲線モデルとも、ターナー症候群では、出生時身長がやや低く、最終身長は14~19cm 低い、成長速度が1cm/年となるところを、最終身長到達時とし、その到達年齢をみると、一般女性の約14歳に比べ、性器出血ありでは若干遅いだけだが、性器出血なしの患者では、高年齢(Jolicoeurらのモデル：17.8歳、正法地らのモデル：22.0歳)まで身長が伸びていることが、わかった。

性器出血なしの場合、平均的個体では2つの成長モデルとも成長速度曲線に極小値、極大値をもたず、思春期のスパートはないと判断された(図3)。性器出血ありの場合では、思春期スパートのピーク時年齢は一般女性とそれ程違いはないが、そのピーク時の成長速度は6~7割しかない。正法地らのモデルにおいて思春期スパートの成長速度成分から算出した、身長増加量は一般女性に比べ4.2cm 小さい。思春期前の乳幼期成長速度成分も終始一般女性を上回っていることから、性器出血がある平均的個体では、思春期スパートは発現しているものの、それまでの一般女性との身長の差を縮めるところか、ますます差が開いてしまう非常に弱いスパートであった(図3)。

考 察

そもそも、経時的に測定された生物学的・医学的データに対して、何らかのモデルをあてはめ解析する目的・意義を考えると、離散的な時点で測定されたデータから、ひとつの連続した曲線（直線）としてとらえること、内挿・外挿をふくめ測定していない時点の値を予想すること、また、その曲線（直線）から、生物学的・医学的に理解しやすい経時変化を要約した何らかの指標を求めること、そして、これらの連続した曲線（直線）や医学的に理解しやすい指標から、集団もしくは個体の特徴を把握し、各個体での障害の発見や、各個体に応じた治療の一助となすことであろう。ひとの身長は成長過程においても、まさにこれらのために、今まで多くの成長曲線モデルが考案されてきた。これらの成長曲線モデルは、多くの場合、正常な個体・集団を対象とし、頻回でかつ規則的に測定されたデータに基づいて考案されてきた。しかし、これらの成長曲線モデル利用の目的である臨床での応用を考える時、必要とされる低身長など成長障害例の自然経過での、成長曲線モデルあてはめの検討は今までなされていない。これは、ターナー症候群患者など成長障害例について、未治療時の長期間に渡る、規則的かつ頻繁に測定された身長測定データを得ることはまれであること、そのため、個々の例で非線型成長曲線モデルなどのモデルあてはめを行い、その未知母数の平均をとるという従来の方法では、患者集団の標準的個体としての成長過程の算出は、極めて困難なためと考えられる。

そこで、現在 Population Pharmacokinetics の分野で広く使われており、その解析手段として Beal & Sheiner が NONMEM を発表して以来、近年関心が高まっている混合効果モデルを、統計モデルとして導入することを試みた結果、少数時点のかつ不規則な身長測定データから、ターナー症候群患者集団の標準的個体の成長過程（混合効果モデルの固定効果：population parameters）を算出することができた。今後、データを累積することにより、混合効果モデルを利用した、早期の身長データからの Bayesian 法による個々の患者の最終身長の予測、成長障害の早期検出、またより正確な予測のため固定効

果に組み入れるべき要因の探索などの可能性が考えられる。

今回の結果から、ターナー症候群の身長成長過程の特徴として、従来ほとんど報告されていない、身長の思春期スパートがある患者もいることがわかった。これは、単に身長測定データからでは検出が困難であり、成長曲線モデルへのあてはめや混合効果モデルの利用による個々の例での検討、平均的個体での検討で、はじめて検出できたと考えられる。従来、ターナー症候群では20歳近くまで身長の伸びが続くとされていたが、これら思春期スパートのある例では、一般女性と同様にスパート直後急激にその成長がとまる。今回、骨年齢や骨端線閉鎖の年齢などは調査されていないが、このことは、成長促進療法などにおいて、思春期スパートのある例での投与時期などの考慮の必要性が示唆される。また、同じターナー症候群患者でも、思春期スパートのある例、ほとんどない例と個体間でその成長過程に差があり、この差のひとつの指標として性器出血の出現の有無が考えられた。つまり、性器出血がある平均的個体では、一般女性と比べ弱い思春期スパートがあり、性器出血のない平均的個体ではスパートはほとんどみられない。性器出血の有無で最終身長にはほとんど差はないが、性器出血のない平均的個体では20歳前後まで身長は伸び続け、成長終了年齢（成長速度が1cm/年に到達する年齢）に大きく差があった。これらのことは、性的成熟過程と身長の成長過程との関連を、示唆していると考えられる。しかしながら、性器出血は身長の思春期スパート終了後に発現しており、性器出血の発現は思春期スパートの兆候にはならない。そのため、ターナー症候群での個体間の性的成熟および身長の成長過程の差異の指標の探索も、今後必要となろう。

検討した2つの成長曲線モデルは、今回の解析を通して違った特徴をもつことがわかった。Jolicoeurらのモデルでは、初期値の設定が容易で思春期のスパートがほとんどない例においても収束しやすいが、測定上の誤差と考えられるデータにもその未知母数は影響されやすい。正法地らのモデルでは、乳幼期と思春期スパートの成長速度成分に分離でき理解しやすく、また思春期スパートをより鋭敏にとらえるが、平面、思春期スパート以降3つの未知母数が関与するため、ほとんど思春期スパートをもたぬ場合は収束しにくく、

特に最終身長 の推定が困難であった。また、生後直後から 2~3 歳頃の成長速度曲線にも、両モデルに違いがみられたが、この年齢での報告は少なくいずれが妥当なものであるか、モデル間での優劣はつけられなかった。正法地らのモデルでは、身長 の相対成熟度の関数として Gompert 型を採用しているが、今後は思春期スパートの有無をより表現できる型の検討も有用かもしれない。今回得られた成長曲線モデルから、いくつかの成長過程の指標を定義し算出したが、例えば思春期スパート開始時年齢は成長速度の極小値の年齢と定義し算出すると、Jolicoeur らのモデルの一般日本人女性では、5.3 歳となり、今後これらの成長過程の指標の定義も検討が必要であろう。今後の課題として、Parameters の分布の検討、性器出血の他の予後因子との関連の検討、また身長データの蓄積にともない cross-validation あるいは早期身長データからの後期身長、最終身長 の予測性能での成長曲線モデル選択の検討、そして、ターナー症候群以外の低身長、例えば下垂体性小人症などでの応用などが残っている。しかしながら、今回の 2 つの成長曲線モデルでの結果は、前述の思春期スパート以外は、今までの報告されているターナー症候群の成長過程の特徴とよく一致しており、今後これらのモデルを臨床の場で応用することが可能であり、また有用であると考えられる。

これら非線形の成長曲線モデルの解析においては、初期値の設定が重要となる。今回の解析では、Appendix に示した算出方法による初期値の設定のほか、Kanefuji and Sumiya の一般女性の推定値の平均値を初期値に設定した解析も行った。その結果、正法地らのモデルの 1 例を除き、各未知母数は同じ値へ収束した。今後、両成長曲線モデルの解析では、Appendix に示した初期値設定方法のほか、これらの一般女性の未知母数の平均値、もしくは今回示したターナー症候群での population parameters の値を初期値とすることも、簡便な初期値設定となろう。

このように各種の疾患において、集団のなかで疾病の原因・要因を探ることと同時に、患者集団の自然経過を調べ、患者群の平均的な個体の推移を推定し、その後の臨床での治療の一助となすことは、疫学の担うべき役割のひとつと考えられる。今回報告した、ター

ナー症候群での個体の成長の自然経過の把握が、今後、成長促進療法や性発育療法などの、治療効果や治療時期の検討の一助になれば幸いである。

まとめ

1. 非線型成長曲線モデルで表現した個々の身長成長過程に、統計モデルとして混合効果モデルを導入することにより、ターナー症候群患者集団の標準的個体の成長過程の算出をこころみた。
2. 正法地らのモデル、Jolicouerらのモデルの2つの非線型成長曲線モデルとも、混合効果モデルの population parameters を算出することができた。
3. 性器出血の有無で、各群の標準的個体の成長過程の間に、違いがみられ、ターナー症候群において身長の成長過程と性的成熟過程との関連が示唆された。
4. 性器出血があった群では、一般女性と比べ弱いものではあるが、身長の成長過程に思春期スパートがあった。
5. 性器出血がない群では、思春期スパートはなく、一般女性、性器出血ありの群に比べ、高年令まで身長の伸びが続くことがわかった。
6. 混合モデルを導入することにより、今後のターナー症候群身長データ累積とともに、早期の身長データからの個々の患者における最終身長の予測、成長障害例の早期検出などの可能性が考えられた。

謝 辞

今回の解析にあたり、ターナー成長曲線研究会の身長データの解析の許可とともに、多くの有益なご意見を頂いた、ターナー成長曲線研究会代表世話人の諏訪城三博士に、また多くの御助言を賜った東京大学医学部保健学科疫学教室前田和甫教授に、心より感謝致します。

文 献

- 1) Masuyama, M. (1980). On the linearized growth curve. *TRU Mathematics* 16, 137-154.
- 2) Count, E. W. (1943). Growth patterns of the human physique : An approach to kinetic anthropometry. *Human Biology* 15(4), 1-32.
- 3) Preece, M. A. and Baines, M. J. (1978). A new family of mathematical models describing the human growth curve. *Annals of Human Biology* 5(1), 1-24.
- 4) Jolicoeur, P., Pontier, J., Pernin, M., and Sempe, M. (1988). A lifetime asymptotic growth curve for human height. *Biometrics* 44, 995-1003.
- 5) 正法地孝雄, 佐々木紘 (1986). 日本人の身長の成長についてのある見方. *応用統計学* 15 (2), 81-98.
- 6) Shohoji, T. and Sasaki, H. (1987). Individual growth of stature of Japanese. *Growth* 51, 432-450.
- 7) Kanefuji, K. and Sumiya, T. (1989). Growth analysis of human height. *Bulletin of the Biometric Soc. of Japan* 10 (1&2), 129-139.
- 8) Hill, A. V. (1913). The combination of heamoglobin with oxygen and with carbon monoxide. *Biochemical Journal* 7, 471-480.
- 9) Turner, H. H. (1938). A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 23, 566-574.
- 10) 諏訪城三 (1976). 小児の成長障害, pp195-205, 永井書店, 大阪.
- 11) 原田義道, 石飛和幸 (1982). 図説こびと症-侏儒症-, pp96-107, 金原出版, 東京.
- 12) Higurashi, M., Iijima, S., Takeshita, T., Oda, M., Takadaya, K., and Watanabe, N., (1985). Incidence of malformation syndromes and chromosomal abnormalities in 22,063 newborn infants in Tokyo. *Jpn. J. Human Genet.* 30, 1-8.
- 13) Takano, K., Shizume, K., Hibi, I., Suwa, S., and Okada, Y. (1988). Cross-sectional growth study in patients with Turner's syndrome. *Endocrinol. Japon.* 35(4), 631-638.

- 14) Ranke, M.B., Stubbe, P., Majewski, F., and Bierich, J.R. (1988). Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta. Pediatr. Scand.* 343(Suppl), 22-30.
- 15) Ikeda, Y., Higurashi, M., EgI, S., Ohzeki, N., and Hoshina, H.(1982).
An anthropometric study of girls with the Ullrich-Turner syndrome.
American Journal of Medical Genetics 12, 271-280.
- 16) SAS Institute(1982). *SAS User's Guide : Statistics*. SAS Institute Inc., Cary, NC.
- 17) NONMEM Project Group(1989). *NONMEM User Guide Part I-IV*. Technical Reports of The Division of Clinical Pharmacology, UCSF.
- 18) 佐久間昭 (1987). *医学統計 Q&A*, pp220, 金原出版. 東京.

Appendix

初期値設定において、特殊な方法、新規の原理を含んでいる訳ではない。しかし、非線形のモデルにおいて初期値の設定は、非常に重要である。また、今後、成長曲線モデルに身長データをあてはめようとする場合の参考になると考え、初期値設定方法を以下に述べておく。

1. Jolicoeur らのモデル

Jolicoeur らのモデルは、非線形モデルでよく行われるピーリング (peeling) の手法が適応できる。最終身長を示す未知母数 A は、正法地らのモデルと同様、最高身長-0.5 とした。

いま、 $D_1 < D_2 < D_3$ とし、乳児期等生後時間 t が十分小さい時、 $(t/D_2)^{C_1}$ 、 $(t/D_3)^{C_1}$ はほとんど 0 とする。この時、 Y を生後時間 t で測定された身長とすると、Jolicoeur らのモデルは、

$$Y = A \times [1 - 1 / \{(t/D_1)^{C_1}\}] \quad \text{となり、}$$

この式を移項し両辺を対数変換すると、

$$\log\{Y/(A-Y)\} = C_1 \cdot \log(t) - C_1 \cdot \log(D_1) \quad \text{となる。}$$

ここで、 Y 、 t は既知でまた A を正法地らと同様に、最終身長として最高身長-0.5 とすれば、 C_1 および $C_1 \cdot \log(D_1)$ についての線形回帰問題となり、 C_1 、 D_1 の初期値設定ができる。

次に、最終身長到達前もしくは思春期スパート終了前の身長データにおいて Jolicoeur らのモデルを、

$Y = A \times [1 - 1 / \{(t/D_1)^{C_1} + (t/D_2)^{C_1}\}]$ とする。既に求まっている C_1 、 D_1 の初期値を代入すれば、 $(t/D_1)^{C_1}$ は既知となり、 C_2 および $C_2 \cdot \log(D_2)$ についての線形回帰問題となる。同様に最終身長到達後もしくは思春期スパート終了後の身長データで、

C_1, D_1, C_2, D_2 の初期値を代入すると, C_3 および $C \cdot \log(D_3)$ についての線形回帰問題にでき, 初期値が設定できる。

2. 正法地らのモデル

Kanefuji and Sumiya による対数内に 1 を加える修正以前のモデルにおける初期値算出の方法は, 正法地と佐々木が詳しく述べている⁵⁾。彼らの初期値算出方法とほとんど変わらないが, Kanefuji and Sumiya による修正のモデルでの, 算出方法を記しておく。

まず, 10 歳前の身長データに対し, Count の式の部分の未知母数 C, D, E の初期値を求める。この部分では線形回帰として扱うため 2 通りの方法が考えられる。まず 1 つの方法として, 正法地と佐々木が行ったと同様, 未知母数 E をいずれの個体も固定し, $Y - E \cdot \log(t) = C + D \cdot t$ から, C と D の初期値を設定する方法である。正法地と佐々木は未知母数を 10.0 と固定したが, 今回の解析では, Kanefuji and Sumiya による対数内に 1 を加える修正されたモデルを使用したため, 未知母数 E を Kanefuji and Sumiya が報告している一般日本人女子の平均 8.03⁷⁾ とした。もう 1 つの方法は, 未知母数 C を生下時身長に固定し, $(Y - C)/t = D + E \cdot \log(t)/t$ とし, D, E についての線形回帰から初期値を設定する方法である。

また, 正法地と佐々木と同様に, 未知母数 U は最高身長 - 0.5 とし, 10 歳以降の身長データに対し,

$$\log[-\log\{(Y - C - D \cdot t - E \cdot \log(t+1))/(U - C - D \cdot t - E \cdot \log(t+1))\}] = A - B \cdot t$$

から, 未知母数 A および B の初期値を設定した。

表 1. ターナー症候群身長調査における患者の背景および身長測定状況

項 目	分 類	例 数 (%)
出生年代	昭和 30 年代生	79 (11.2%)
	昭和 40 年代生	372 (52.8%)
	昭和 50 年代生	236 (33.5%)
	昭和 60 年代生	17 (2.4%)
染色体核型	単独欠損群 (45, X)	254 (36.1%)
	その他モザイク型など	450 (63.9%)
各例における 身長測定回数	1 ～ 4 時点	121 (17.2%)
	5 ～ 9 時点	278 (39.5%)
	10 ～ 14 時点	207 (29.4%)
	15 ～ 19 時点	77 (10.9%)
	20 時点 以上	21 (3.0%)
	平均値±標準偏差 中央値 (最小値～最大値)	9.2 ± 4.91 9.0 (1～32)
初回の身長測定時 の年齢	1 歳 0 か月 未満	538 (76.4%)
	1 ～ 4 歳	38 (5.4%)
	5 ～ 9 歳	78 (11.1%)
	10 ～ 14 歳	42 (6.0%)
	15 歳 0 か月 以上	8 (1.1%)
	単位：か月 平均値±標準偏差 中央値 (最小値～最大値)	22 ± 45 0 (0～227)
最終の身長測定時 の年齢	5 歳 0 か月 未満	63 (8.9%)
	5 ～ 9 歳	170 (24.1%)
	10 ～ 14 歳	366 (52.0%)
	15 ～ 17 歳	86 (12.2%)
	18 歳 0 か月 以上	19 (2.7%)
	単位：か月 平均値±標準偏差 中央値 (最小値～最大値)	132 ± 50 140 (0～326)
初回身長測定から 最終身長測定までの期間	5 年間 未満	141 (20.0%)
	5 年間 ～	216 (30.7%)
	10 年間 ～	277 (39.3%)
	15 年間 以上	70 (9.9%)
	単位：か月 平均値±標準偏差 中央値 (最小値～最大値)	110 ± 57 118 (0～326)

表 2. 各個体での Jolicœur らの成長曲線モデルの未知母数の推定値

患者番号	測定 点数	測定最終 年齢	性 器 出 血	出血発現 年齢	A	C ₁	C ₂	C ₃	D ₁	D ₂	D ₃	残差平方和	平均 残差平方和
19	19	17.7 歳	有	13.7 歳	142.0	0.7484	4.184	23.343	21.89	107.09	149.7	20.9232	1.1012
42	17	17.4 歳	有	13.6 歳	141.6	0.6249	1.516	9.350	32.33	92.68	120.9	13.4035	0.7884
131	13	17.3 歳	なし	—	129.2	0.7729	5.072	14.759	19.17	119.85	153.4	1.1050	0.0850
149	18	19.9 歳	なし	—	136.3	0.5167	2.866	13.332	22.94	93.22	169.1	1.2628	0.0702
231	19+1	12.4 歳	なし	—	127.0	0.8398	9.318	418.603	17.25	93.25	142.3	2.6069	0.1303
258	11	15.0 歳	なし	—	150.6	0.8612	7.693	38.989	20.23	105.35	145.5	0.8148	0.0741
290	16	18.6 歳	なし	—	136.3	0.6987	5.189	20.121	21.97	115.76	171.8	7.0859	0.4429
429	16	14.7 歳	有	14.2 歳	141.5	0.7296	2.403	9.802	22.35	77.13	118.0	6.7801	0.4238
439	17	15.3 歳	なし	—	135.5	0.7276	5.341	135.350	20.32	98.29	175.3	13.3832	0.7872
479	19	13.3 歳	なし	—	142.2	0.6540	5.586	27.015	19.47	96.40	132.6	22.6001	1.1895
589	11	16.0 歳	なし	—	(145.0)	0.6365	2.984	15.377	25.82	98.94	143.9	5.3395	0.4854
平均±標準偏差 (N=11)					138.8 ±6.9	0.7100 ±0.0996	4.743 ±2.318	66.00 ±122.33	22.16 ±4.06	99.81 ±11.86	147.5 ±19.3	—	0.5071 ±0.4106
一般女性の平均±標準偏差 (N=356) (1989 : KANEFUJI & SUMIYA より引用)					156.5 ±5.1	0.6537 ±0.0638	4.920 ±1.703	21.62 ±18.34	26.99 ±3.15	105.1 ±9.4	140.3 ±31.8	—	1.1158 ±0.8562

表 3. 各個体での正法地らの成長曲線モデルの未知母数の推定値

患者番号	測定 点数	測定最終 年齢	性 器 出血	出血発現 年齢	A	B	C	D	E	U	残差平方和	平均 残差平方和
19	19	17.7 歳	有	13.7 歳	11.827	0.07223	43.41	0.2543	10.029	141.6	26.7637	1.4086
42	17	17.4 歳	有	13.6 歳	5.667	0.03601	42.79	0.3145	8.324	138.5	44.0329	2.5902
131	13	17.3 歳	なし	—	5.794	0.03400	47.00	0.1527	9.400	128.4	1.1451	0.0881
149	18	19.9 歳	なし	—	4.006	0.01964	49.70	0.1552	9.371	(135.5)	44.0604	2.4478
231	19+1	12.4 歳	なし	—	4.505	0.04345	47.10	0.1368	10.199	128.7	4.2761	0.2138
258	11	15.0 歳	なし	—	6.216	0.04341	51.00	0.2813	10.554	149.7	1.3182	0.1198
290	16	18.6 歳	なし	—	2.071	0.01176	46.79	0.2174	7.964	(135.5)	3.7544	0.2346
429	16	14.7 歳	有	14.2 歳	2.193	0.01471	42.48	0.2325	11.545	(139.5)	84.6559	5.2910
439	17	15.8 歳	なし	—	3.567	0.02402	43.59	0.2749	8.862	(134.9)	50.4552	2.9680
479	19	13.3 歳	なし	—	7.511	0.05606	52.25	0.3377	7.016	142.5	9.4008	0.4948
589	11	16.0 歳	なし	—	6.523	0.04066	50.00	0.2440	8.905	146.1	0.9868	0.0897
平均±標準偏差 (N=11)					5.444 ±2.745	0.0360 ±0.0182	46.92 ±3.50	0.2365 ±0.0664	9.288 ±1.275	138.3 ±6.6	—	1.4497 ±1.6955
一般女性の平均±標準偏差 (N=365) (1989 : KANEFUJI & SUMIYA から引用)					8.788 ±4.473	0.0608 ±0.0298	48.59 ±2.57	0.3757 ±0.0549	8.026 ±1.227	155.7 ±5.0	—	1.0409 ±1.0550

表 4. 統計モデル (混合効果モデル) の結果

成長曲線モデル	性器出血	固定効果	ランダム効果		-2Log (likelihood)	AIC	一般女子 ¹⁾ 平均±標準偏差
			個体間変動 (分散)	個体内変動 (分散)			
Jolicœur らの 成長曲線モデル	性器出血 あり	A = 140 C ₁ = 0.704 C ₂ = 4.45 C ₃ = 16.0 D ₁ = 23.1 D ₂ = 102 D ₃ = 141	$\eta A = 16.8$ $\eta C_1 = 0.00406$ $\eta C_2 = 0.953$ $\eta C_3 < 0.000001$ $\eta D_1 = 3.24$ $\eta D_2 = 57.2$ $\eta D_3 = 15.0$	$\varepsilon = 0.968$	470.1	500.1	A : 156.5 ± 5.1 C ₁ : 0.6537 ± 0.0638 C ₂ : 4.920 ± 1.703 C ₃ : 21.62 ± 18.34 D ₁ : 26.99 ± 3.15 D ₂ : 105.1 ± 9.4 D ₃ : 140.3 ± 31.8
		A = 140 C ₁ = 0.679 C ₂ = 4.50 C ₃ = 12.8 D ₁ = 23.5 D ₂ = 114 D ₃ = 166	$\eta A = 33.2$ $\eta C_1 = 0.00178$ $\eta C_2 = 0.367$ $\eta C_3 < 0.000001$ $\eta D_1 = 5.66$ $\eta D_2 = 75.2$ $\eta D_3 = 16.7$	$\varepsilon = 0.951$	1840.7	1870.7	
		A = 4.73 B = 0.0311 C = 46.3 D = 0.307 E = 7.45 U = 137	$\eta A = 0.739$ $\eta B < 0.000001$ $\eta C = 8.12$ $\eta D = 0.0018$ $\eta E = 0.438$ $\eta U = 28.7$	$\varepsilon = 0.924$	481.9	507.9	A : 8.788 ± 4.473 B : 0.0608 ± 0.0298 C : 48.59 ± 2.57 D : 0.3757 ± 0.0549 E : 8.026 ± 1.227 U : 155.7 ± 5.0
		A = 1.37 B = 0.00800 C = 45.7 D = 0.237 E = 7.31 U = 142	$\eta A = 0.0131$ $\eta B < 0.00000892$ $\eta C = 6.39$ $\eta D = 0.000571$ $\eta E = 0.922$ $\eta U = 106$	$\varepsilon = 1.02$	1863.0	1889.0	
正法地らの 成長曲線モデル	性器出血 なし						

1) : Kanefuji and Sumiya (1989) から引用

表 5. 成長過程の各指標

成長モデル	成長過程の各指標	ターナー症候群		一般日本人女性 ¹⁾
		性器出血あり	性器出血なし	
Jolicœurらのモデル	出生時身長 (cm)	48.1	48.4	52.0
	最終身長 (cm)	140	140	157
	成長終了年齢 (歳)	14.9	17.8	14.3
	思春期スパート開始時年齢 (歳)	9.5	—	5.3
	思春期ピーク時年齢 (歳)	11.5	—	11.6
	思春期ピーク時成長速度 (cm / 年)	4.7	—	7.8
正法地らのモデル	出生時身長 (cm)	46.3	45.7	48.6
	最終身長 (cm)	137	142	156
	成長終了年齢 (歳)	15.1	22.0	14.1
	思春期スパート開始時年齢 (歳)	7.1	—	9.0
	思春期ピーク時年齢 (歳)	10.2	—	11.2
	思春期ピーク時成長速度 (cm / 年)	5.4	—	8.1
	思春期スパート成分による 身長増加量 (cm)	5.6	—	9.8

1) : Kanefuji and Sumiya (1989) より算出

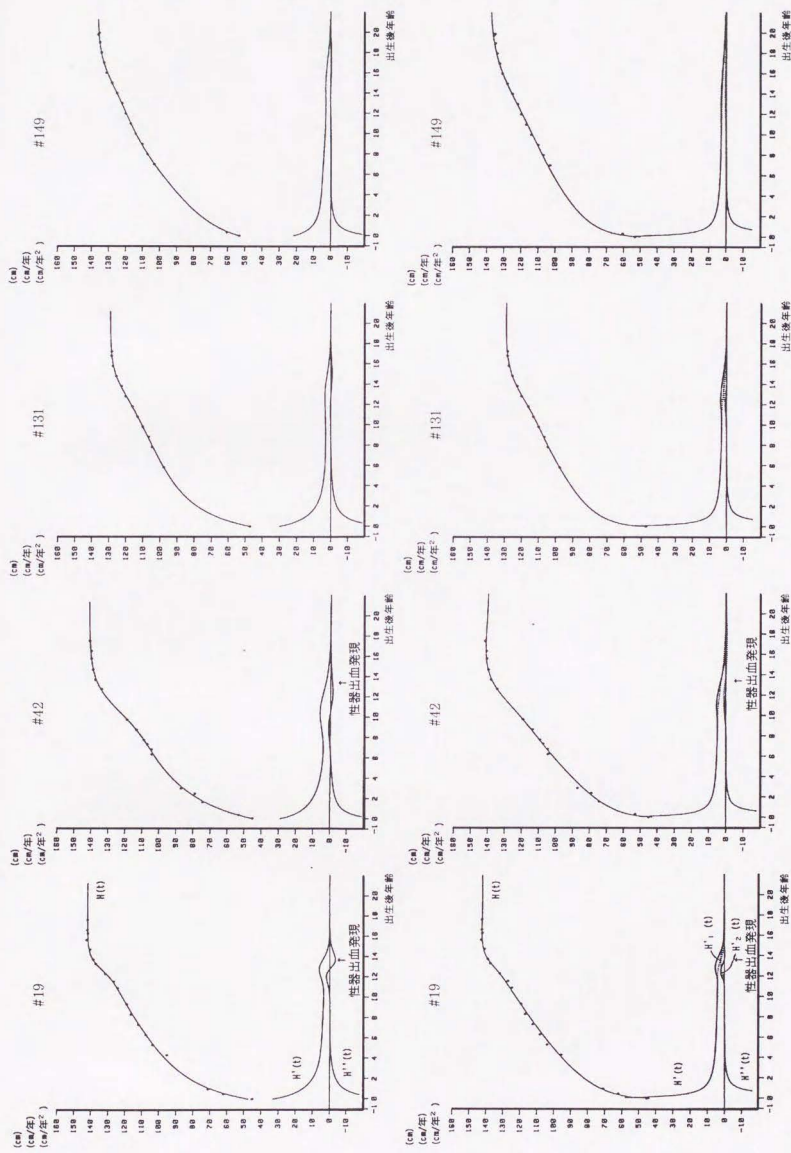


図 1-1 各個体での成長曲線モデルのあてはめ
(上図: Jolicoeur らのモデル, 下図: 正法地らのモデル)

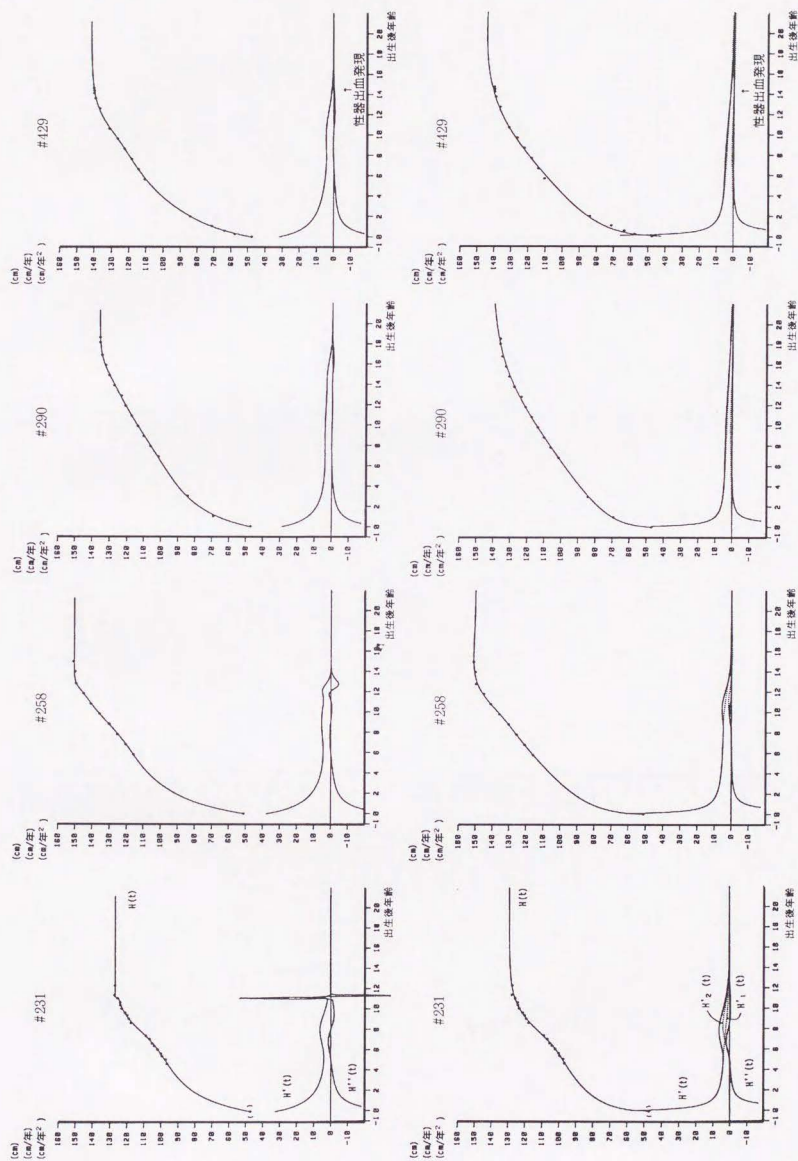


図 1-2 各個体での成長曲線モデルのあてはめ
(上図：Jolicoeur らのモデル，下図：正法地らのモデル)

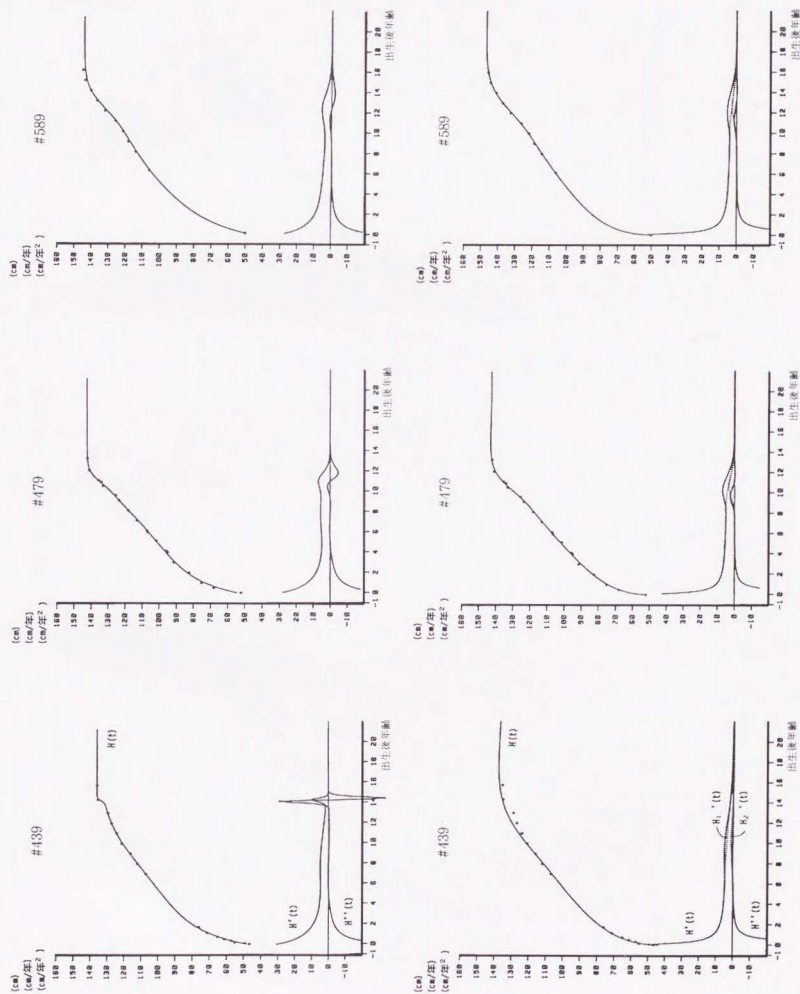


図1-3 各個体での成長曲線モデルのあてはめ
(上図: Jolicoeur らのモデル, 下図: 正法地らのモデル)

性器出血ありの例 (22例, 238時点)

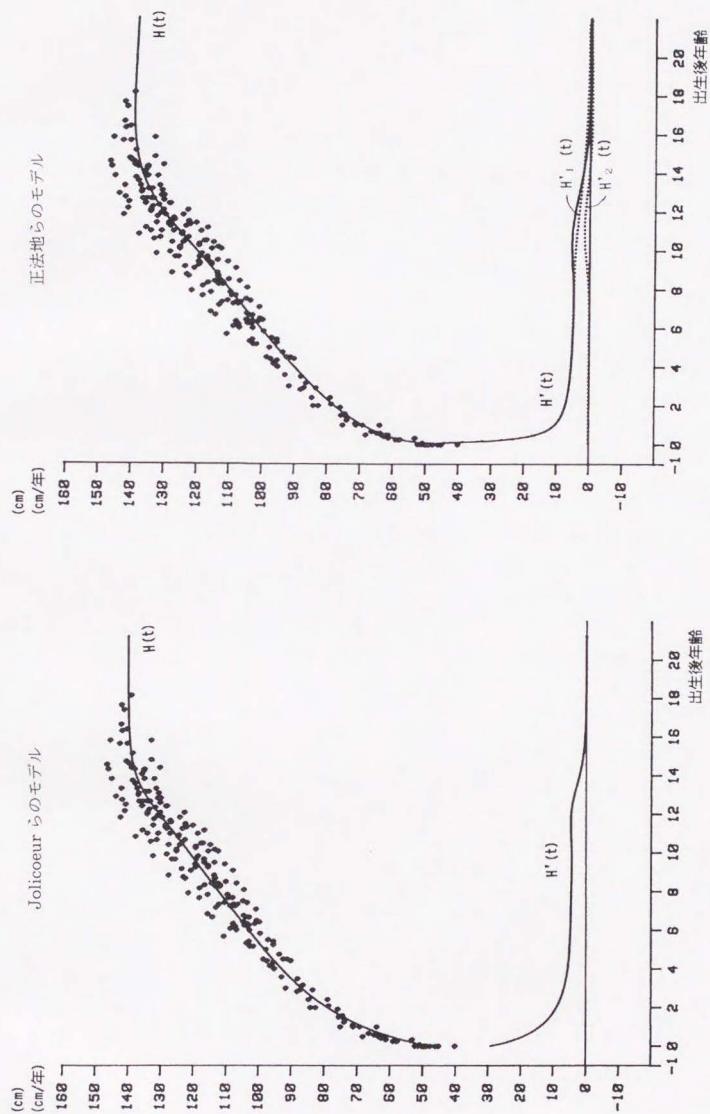


図 2-1 性器出血ありの例における身長測定値と平均的個体での成長曲線
(左図: Jolicoeur らのモデル, 右図: 正法地らのモデル)

性器出血なしの例 (93 例, 898 時点)

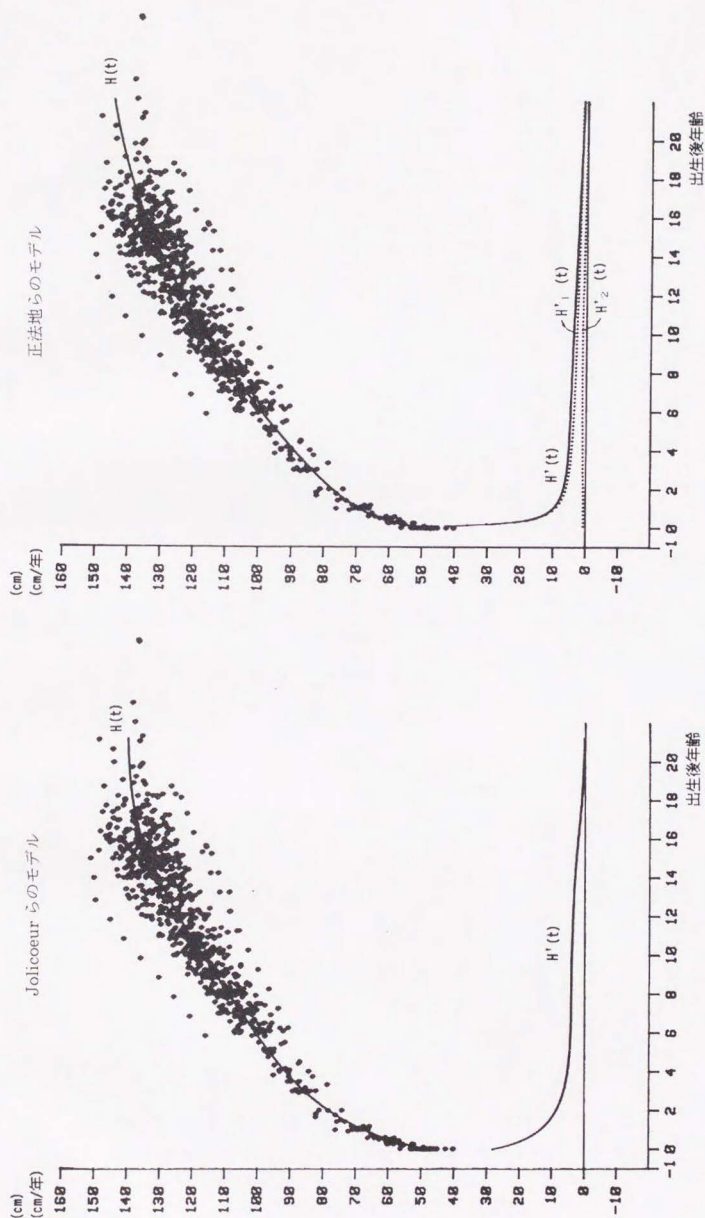


図 2-2 性器出血なしの例における身長測定値と平均的個体での成長曲線
(左図: Jolicoeur らのモデル, 右図: 正法地らのモデル)

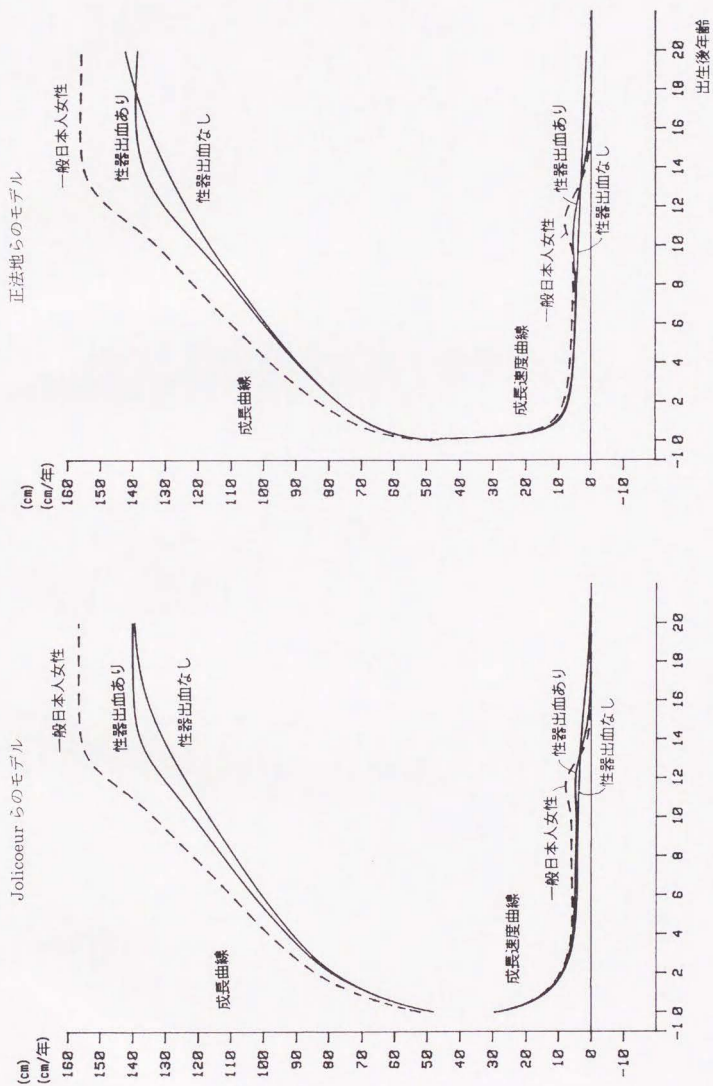


図3 平均的個体における成長曲線および成長速度曲線
一般日本人女性：Kanefuji and Sumiya (1989) から算出

