

成長ホルモン分泌不全：頭蓋顔面の特徴と成長ホルモン治療後の変化—システマティックレビュー

原著：Panagiotis Pallis, Ioannis Padouvas, Evangelos Theodoros Markos, Ioanna Pouliezou, Iosif Sifakakis. Growth hormone deficiency: craniofacial characteristics and changes after growth hormone therapy - a systematic review. Endocrine (2026年9月9日)。DOI: 10.1007/s12020-026-04763-9 (<https://doi.org/10.1007/s12020-026-04763-9>)。

非公式AI日本語訳、2026年9月15日作成。歯科医師による監修・査読は未実施。抄録、主文、全3表、図注、声明、著者情報を翻訳し、参考文献は原文書誌情報を保持した。原図、図中の文字、補足資料は含まない。原著と本翻訳はCC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)に従う。日本語への翻訳と書式変更を加えたもので、原著者・出版社が承認した公式訳ではない。

抄録

背景

成長ホルモン分泌不全 (GHD) は、小児で最も一般的な下垂体ホルモン異常の一つであり、成長障害を引き起こし、頭蓋顔面・歯の発育にも影響しうる。主な治療は成長ホルモン治療 (GHT) である。GHDの頻度が高いにもかかわらず、その頭蓋顔面表現型と治療中の変化について、現在の文献では部分的なレビューしか行われていない。

目的

非症候性GHDを有する小児・青年の頭蓋顔面特徴とGHT中の頭蓋顔面変化について、2000年1月～2026年4月のエビデンスをまとめることを目的とした。

方法

PubMed、Google Scholar、Scopusで、GHTを受ける非症候性GHD患者の頭蓋顔面または歯の変化を評価した、2000年～2026年4月の研究を検索した。2評価者が選別し、AXISとNewcastle-Ottawa Scaleでバイアスリスクを評価した。方法上・臨床上の異質性のためメタ解析は実施しなかった。

結果

621件の記録を同定し、重複除去と選別基準の適用後、10研究を採用した。ベースラインでは概してGHD小児は健康な同年齢者に比べ、頭蓋底・顎の寸法が小さく、上下顎が後退し、顔面の凸度が増し、歯の発育・萌出が遅れていた。GHT研究の多くは、特に上顎、下顎枝、顔面高の成長が基準値に近づくことを報告した。ただし、小標本、多様な転帰尺度、混合した対照群、概して中等度のバイアスリスクがエビデンスを制限していた。

結論

利用可能な観察エビデンスは、非症候性GHDが特徴的な頭蓋顔面発育不全と歯・顔面成熟の遅れに関連し、GHTがいくつかの頭蓋顔面指標を部分的に正常化しうることを示す。すべて観察研究で臨床的にも多様なため、慎重に解釈すべきである。

オンライン版には原著DOI (<https://doi.org/10.1007/s12020-026-04763-9>)から利用できる補足資料が含まれる。
[本翻訳には未収録。]

はじめに

成長ホルモン (GH) は、視床下部の成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) に応じて下垂体前葉で産生・貯蔵・放出されるポリペプチドである。全身作用は主としてインスリン様成長因子1 (IGF-1) を介し、細胞成長、骨格発育、組織成熟を調節する [1, 2]。したがって適切なGH/IGF-1シグナルは正常な身体・頭蓋顔面成長に不可欠である [2, 3]。

多くの国では、重度の低身長があり、刺激試験後もGH濃度が10 ng/mL未満ならGHDと診断する [1, 2]。ただし小児GHD診断は、縦断的な身体計測と成長速度、臨床所見、生化学検査、下垂体画像、適応がある場合の遺伝学的評価、GH刺激試験を含む多段階の過程である。ピークGH<10 ng/mLは米国など一部の国で従来用いられたが、閾値は普遍的ではなく、刺激法、測定法、地域の指針によって異なる。刺激試験結果を単独で解釈すべきではない [4, 5]。

対して特発性低身長 (ISS) は、身長が-2標準偏差 (SDS) を下回り、適切な評価後も成長不良の全身性、栄養性、内分泌性、染色体性などの既知の原因が特定されない小児に適用される、多様な除外診断である。ゲノム検査の進歩により、従来ISSに分類された一部の小児にはGH軸ではなく、成長板その他の成長調節経路に影響する変異があることが分かってきた [1, 2, 5, 6]。

GHDは小児・青年に最も多い下垂体ホルモン異常の一つである [7]。欧州の有病割合は1,107人に1人～8,646人に1人である [7]。小児の孤立性GHDが確認された場合、標準治療は毎日投与する遺伝子組換えヒトGHまたは週1回の長時間作用型GH (LAGH) である [8-10]。

遺伝子組換えIGF-1は主として重度の原発性IGF-1欠乏に用い、GnRHアナログは選択された疾患・特定の思春期管理に限られ、孤立性GHDの主要治療ではない [9]。LAGHとrhGHを受ける小児のQOLは同程度と報告される [7]。組換えGHTは1985年以降、GHDまたはISSの小児に有効に用いられてきた [1, 2]。GHD小児ではrhGHが速やかで強い効果を示し、身長SDSを改善する [1, 2]。ISSでも承認されている法域ではGHを検討できるが、ISSはGHDと同一ではなく、適格基準、用量、目標、期待される反応が異なる [1, 2, 5, 9]。

遺伝子組換えヒトGHTは1980年代半ばからGHD小児に用いられ、今も管理の中心である [1, 2, 8]。身長改善に加え、頭蓋底の軟骨結合や下顎頭など軟骨性の成長部位で、頭蓋顔面の成長軌道に影響しうる [3]。成長様式、骨格関係、歯顎顔面介入の時期が変わりうるため、矯正歯科医に直接関係する。

GHは主として成長板に作用する骨発育上重要なホルモんで、骨改造、石灰化、線維芽細胞増殖も助ける。GH欠乏は全身の骨格成長に影響するとされる [1-3, 11, 12]。GHD小児では幼若な顔貌、下顎後退、短い前顔面高、歯の萌出遅延などがみられる [13-15]。

最近の別のレビューは、GHTを受けるGHD・ISSの小児・青年の頭蓋顔面変化を扱った。検索は2024年11月までだが、最後の採用研究は2017年だった [12]。PECOではGH治療群と未治療比較群を必須とし、治療関連変化を中心に扱った。本レビューは補完的でより広い問いとして、(i) 健康な基準群との比較を含む非症候性GHDのベースライン頭蓋顔面・歯の表現型、(ii) GHT中の頭蓋顔面変化、の両方を統合する。検索も2026年4月まで更新した。主な貢献は単なる検索時期の延長ではなく、診断の違いを踏まえ、ベースライン表現型と治療関連所見を一体的に統合した点にある。

したがって、2000年1月～2026年4月に発表された、非症候性GHDの小児・青年のベースライン頭蓋顔面特徴と、GHTの頭蓋顔面複合体への報告された効果を統合することを目的とした。

方法

登録・報告

PROSPERO (CRD420251181114) に登録し、PRISMA 2020声明に従って実施・報告した [16] 。

適格基準

治療前後の非症候性GHD小児・青年を含む、横断・前向き縦断 / コホートなどの観察研究、および介入研究を対象とした。ベースラインまたはGHT中・後の頭蓋顔面形態・成長、歯の成熟・萌出、関連する歯顎顔面転帰を評価した研究を適格とした。健康な同年齢群またはISS比較群を含む研究も、GHDの所見を分けて提示しているか、GHDとの関係を明確に解釈できる場合は採用可能とした。

動物・実験室研究、Turner症候群・Down症候群など成長に関連する症候性疾患、症例報告、分析的転帰のない記述論文、学会抄録のみ、システマティックレビュー、意見論文を除外した。

検索

PubMed、Google Scholar、Scopusで2000年1月～2026年4月の論文を検索した。PICO [17] に基づいてMeSHまたはキーワードの同義語をブール演算子で組み合わせた。対象集団 (例 : GHD) 、介入 (例 : rhGH、ソマトロピン) 、転帰 (例 : 頭蓋顔面発育、セファロ形態) の語を統合した。再現可能な詳細な検索戦略は補足表S1に示す。

選択と抽出

2評価者 (P.P.、P.I.) が独立に適格性を選別した。Zoteroで重複を除去した。次いで4著者 (S.I.、P.P.、P.I.、M.E.) がタイトル・抄録を評価し、適格候補の全文を入手し、議論で不一致を解決した。

同じ4著者が所定の表計算シートに抽出した。変数はデザイン、国、参加者特性、比較群、GH曝露・治療期間、頭蓋顔面・歯の転帰、主要所見であった。

バイアスリスク

2評価者 (P.P.、P.I.) が独立に評価した。横断研究はAXIS [18] 、前向き縦断 / コホートはNewcastle-Ottawa Scale [19] を用いた。後者は9/9点を良好 (低リスク) 、7-8/9点を満足できる (中等度) 、0-6/9点を不十分 (大きなリスク) と解釈した。AXISは20点満点だが、中等度・高リスクの妥当性が確認された閾値がないため、得点の質的解釈も行った [18] 。

統合

標本、GHTの選択肢、期間、研究の種類に異質性が大きく、記述的分析のみを行った。デザイン、年齢、比較群、治療期間、頭蓋顔面転帰が大きく異なり、統計的統合は不適切と判断して記述的にまとめた。

結果

選択

検索で621件 (PubMed 508、Google Scholar 83、Scopus 30) を得た。重複110件と無関係な333件を除き、178件が選別対象となった。うち157件をタイトル・抄録または全文評価で除外した。最終的に10研究、すなわち横断7研究 [13-15, 20-23]、前向き縦断 / コホート3研究 [24-26] を採用した。図1は選択過程を示す [27]。

図1 (図注) : PRISMA2020フローダイアグラム。 [原図未収録。]

研究の特性

研究はスウェーデン、韓国、日本、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ブラジル、米国で行われた。標本数は概して小さく13~110人であった。多くは側面セファロX線で形態を評価し、一部は歯の成熟、萌出、顔面形態計測、頭囲も評価した。個別研究の特性・結果を表1にまとめた。抽出項目は (1) 著者と発表年、 (2) 介入、 (3) 測定転帰、 (4) 国、 (5) 期間と提供者、 (6) 群別人数、 (7) 介入実施状況、 (8) 結果、 (9) 結論、 (10) 研究種類であった。

バイアスリスク

縦断 / コホート3研究は、2件が満足できる (8/9)、1件が不十分 (6/9) と評価された。横断7研究はAXISで5件が中等度、2件が大きな方法上の懸念を示した。頻出する限界は標本数根拠の欠如、非回答者の不十分な報告、交絡調整の不足、標本の代表性不足だった (表2・3、補足表S2・S3)。14/20点の1研究は結果解釈に影響しうる資金源から資金を受け [13]、15/20点の別研究は参加者の倫理承認に言及せず、限界も議論しなかった [22]。

ベースラインの頭蓋顔面・歯の特徴

GHD小児は概して健康対照より頭蓋顔面寸法が小さく、頭蓋底・顎長が短く、後退した側貌を示した [13, 15, 20, 21]。Kim et al.は、GHD (SS-HD) ではISS (SS-I) より広い範囲の線的・角度的セファロ変数で正常対照との差があり、後退傾向と頭蓋底短縮が顕著で、正常からの偏りがGHDで強いことを報告した [20]。ただし低身長コホートのすべての所見をGHDに帰属できない。Kjellberg et al.はGHD男子20人と非GHD低身長男子28人を含み、有意な群間差がなかったため「低身長男子」に統合した。低身長男子は、下顎体 (Gn-tGo) と前頭蓋底 (S-N) を除く線的顔面寸法が小さく、下顎 ($p<0.000$) と上顎 ($p=0.004$) が後退し、基準群より歯の成熟・萌出が遅れた。したがって、この研究の小さい顔面、後退、成熟遅延はGHD固有ではなく、広く低身長の特徴として解釈すべきである [13]。Choi et al.では、ベースラインのII級差はISS女子をGHD女子・基準群と比較した場合に認められ、GHD固有のII級傾向を支持しない [25]。

Salas-Flores et al.もGHD小児46人 (4-18歳) で発育不全を認め、男子は全顔面構造の計測値が小さく、女子は後頭蓋底が短かった (S-Ba: 29.14 ± 3.02 mm) [21]。Preda et al.は、短い頭蓋底と顎、低いSNA・SNBに表れる上下顎後退を特徴とする幼若な頭蓋顔面像を記述した [15]。未治療・ベースラインのGHDは、局所的な骨格欠損より頭蓋顔面構造全体の発育不全と関連するといえる。

歯の発育も同様の遅れを示した。Kjellberg et al.は萌出と成熟の遅れを報告し [13]、Partyka et al.はソマトトロピン分泌不全の小児で治療開始時の骨年齢・歯年齢が有意に遅いことを認めた [22]。

GHT中の変化

縦断・治療比較研究は概してGHT中に頭蓋顔面成長が基準値へ近づくこと、特に軟骨性成長に影響される構造での変化を報告した。Funatsu et al.は長期治療児で未治療児より上顔面高、上顎長、下顎枝高が大きい一方、短期治療では差が少ないことを認めた [14]。

Kjellberg & Wikland (2007) はGHDまたはISS男子を成長終了まで追跡し、GHTにより全体の顔面成長促進、前突方向への成長、下顎の前方回転があり、約71%の変数が正常値へ到達・接近したと報告した。ただし反復測定ANOVAではGHDとISSの間に有意差はなかった [24]。早期開始は複数変数のより良好な変化と関連した [24]。De Faria et al.も変化は治療初期数年が最大で、追跡中に顔貌の不調和を認めなかった [26]。

歯の成熟にも治療関連変化が報告された。Partyka et al.ではGHTを2-3年受けた小児の歯年齢と暦年齢の差が縮小した [22]。Choi et al.は女子内で診断による差を認め、ISS女子はGHD女子より下顎枝高、下顎長、前顔面高の増加が大きかった。男子は両診断群で上顎長が基準値を超えた。これは一般的な性差でなく、特に女子での診断間異質性を示す [25]。Segal et al.は顔面高の正常化が治療期間・GH累積量と正相関することを認めた [23]。顔面写真では、治療中に末端肥大症様の顔貌不調和を生じた患者はいなかった [26]。

考察

GHは下垂体で作られる複雑なペプチドホルモンで、正常なヒト発育、特に頭蓋顔面複合体を調節する。精密な調節系の破綻はGHDにつながりうる。未治療GHD小児は複数構造に影響する独特な頭蓋顔面像を示す [14, 15]。本レビューでも非症候性GHDに認識可能な発育不全像が一貫して関連した。頻出所見は頭蓋底・顎の寸法減少、上下顎後退、顔面凸度増加、歯顎顔面成熟の遅れであった [13, 15, 20-22]。骨格成長・成熟におけるGHとIGF-1の役割から生物学的にも妥当である [2, 3]。

GHDは歯の発育にも影響する。GH・IGF-1の歯組織分化への直接作用により、GHD小児では暦年齢に比べ歯年齢・萌出が有意に遅れる [13, 22]。GHはHertwig上皮鞘に作用し、歯根形成と歯の形成に影響する [22]。上顎歯列弓の狭さと上下顎全体の小ささは、叢生と矯正評価の必要性を増すことが多い [13, 22]。

GHTはGHD小児の頭蓋顔面成長と歯の成熟を有意に加速し、「キャッチアップ成長」をもたらす [22, 24]。GHは主として軟骨性成長中心である軟骨内骨化部位を刺激する [24]。頭蓋顔面では蝶形後頭軟骨結合と下顎頭軟骨に大きく影響する [13, 24]。下顎頭内の幹細胞を刺激すると軟骨細胞へ増殖する [24, 26]。旺盛な下顎頭成長が成長方向を変え、下顎頭を回転中心として下顎を前下方へ回転させる。この回転が下顔面高、上下顎関係、下顎平面と上顎平面の角度を修正する [3, 13, 24]。下前顔面高の修正、側貌の湾曲低下、SNA・SNB・ANBによる矢状面上下顎関係の改善をもたらし、これらの患者でみられるII級骨格関係を大きく減らす [13, 14]。

変化の大きさとパターンは治療期間、開始年齢、診断によって異なるようだが、エビデンスは限られ一貫しない [14, 24-26]。Choi et al.は女子内の診断間差として解釈すべきで、一般的な性依存的効果の根拠ではない [25]。GHT効果は期間と性別に大きく影響される [13, 14]。最も速いキャッチアップは治療1~2年目に起こる [14, 26]。ただし下顎枝高や上顎長など重要な垂直的寸法の正常化は、通常2年を超える長期治療後にのみ達成される [14]。介入時期も最大の利益に重要で、若年開始なら長く治療でき、構造の修正が有意に良好になる [24, 25]。

治療研究は、特に上顎、下顎枝、垂直的顔面寸法でGHT中に基準値へ向かう成長を示唆する [14, 22-26]。ただし、すべての頭蓋顔面転帰への直接の因果効果を証明したと解釈すべきではない。すべて観察研究で、

小標本も多く、比較群・転帰定義も多様である。したがって、確定的な因果推定ではなくGHTと良好な成長様式との関連を支持する。

全体は標準的成長への改善を示したが、完全に一様ではない。Segal et al.は治療児の顔面高の釣り合いの改善が期間・GH累積量と正相関する一方、GH累積曝露に関連して頭囲が過度に増えることも認めた [23]。慎重な解釈と注意深い治療中監視が重要である。

一方、最近のレビューはGHTが全身健康・頭蓋顔面成長への有害作用と関連しないと結論した [7]。本所見と一致し、GHTが正常な寸法・比率へ成長を改善することを示す。本レビューは治療前の特性をより包括的に分析し、修正の生体力学的機序も詳述した。未治療比較群で治療関連変化を評価したNascimento et al.に比べ、健康基準群やGHD固有形態の研究も含めベースライン所見を統合した。これは治療研究の解釈に臨床的背景を加える一方、異質性も増し、強い因果エビデンスをもたらすわけではない。

更新検索で最近の一次研究を複数捉え、より頑健で最新の分析を提供する。矯正の観点ではGHDの頭蓋顔面・歯の特徴は、評価、監視、治療時期の判断に役立つ。GHTは内分泌の適応で処方されるもので、矯正治療と解釈すべきでない。活発な頭蓋顔面成長期と重なる場合、小児内分泌医と歯科・矯正臨床家の連携が有用となりうる。

限界と今後の研究

検索は3データベース、2000年以降に限られた。この領域は大標本と長期追跡が必要で特に研究が難しい。エビデンスは比較的少なく、ほぼ観察研究で、適切な臨床試験が不足する。方法の異質性はメタ解析を妨げた。またGHDとISSその他の低身長を混合し、診断別結果を報告しない研究もあった。その所見は一般的な低身長のエビデンスとして扱い、GHD固有としなかった。この限界はGHD集団への推論の確実性と臨床的特異性を減らす。

標準化セファロ手順、明確な診断基準、診断別サブグループ報告、長期追跡を備えた、大規模で適切な前向き研究が必要である。内分泌医・矯正医の双方にとって、精確さと臨床適用可能性が高まる。

結論

GHD小児は健康な同年齢者に比べ、頭蓋顔面寸法減少、骨格の後退関係、歯の発育遅延を示す可能性がある。ただし頻繁に引用される一部の所見は低身長混合集団に基づき、GHD固有とはいえない。観察的治療研究は、特に長期曝露でGHT中に部分的に基準値へ近づくことを示唆するが、因果を確立せず、矯正適応のGH投与も支持しない。GHTは小児内分泌チームが承認された内分泌適応で処方・監視すべきで、矯正に関わるのは評価、監視、治療時期である。大規模で診断別に層別した前向き研究が必要である。

補足資料

原著には電子補足資料へのリンクがある。補足資料1、2、3 (それぞれ原文でリンク表示が2回繰り返される) は本翻訳には収録していない。

出版社注記

Springer Natureは、公表された地図と機関所属における管轄権の主張について中立の立場を維持する。

著者の貢献

全著者が構想・デザインに貢献した。資料準備、データ収集、解析はP.P.、I.P.、E.T.M.が行った。初稿はP.P.、I.P.、E.T.M.、I.P.が執筆し、全著者が旧稿にコメントした。全著者が最終稿を読み承認した。

資金提供

オープンアクセス費用はHEAL-Link Greeceが提供した。

データの利用可能性

本研究ではデータセットを生成・解析していない。

倫理承認

既発表研究のシステマティックレビューで一次データ収集を行っていないため、倫理承認は不要だった。

利益相反

著者らは金銭的・非金銭的利益相反がないことを宣言する。

表1 採用研究の特性

原表のデザイン・標本、比較、期間、結果、主要所見、解釈を、各研究ごとに示す。

Kjellberg et al. (2000) [13]

- デザイン・標本：ベースライン横断研究、低身長男子48人、基準群109人。
- 比較：GHDおよび非GHD低身長 対 基準群。治療期間：該当なし。
- 結果：線的顔面計測値が有意に小さく、顔面後退と下顎の急な垂直傾斜を示した。歯の成熟と萌出はそれぞれ1.2年、1.3年遅れた。GHDと非GHD男子の間に有意差はなかった。
- 主要所見：GHDを含む低身長男子に、小さい顔面、後退、歯の成熟・萌出遅延がみられた。
- 解釈：この集団の歯顎顔面発育遅延を支持する。

Segal et al. (2004) [23]

- デザイン・標本：横断研究。治療済みGHD 52人、未治療GHD 12人、親族41人。
- 比較：治療済み 対 未治療GHD、形態計測基準に親族を使用。治療期間：中央値4.3年。
- 結果：未治療GHDは顔面高・幅が小さく、頭囲も小さい (SDS -2.16) が、身長年齢 (HA) に対する手は大きかった (+0.95 SDS)。治療群は釣り合いのとれた顔面高を示す一方、頭囲は身長に不釣り合いに増加 (身長に対し大、 $p=0.001$) し、累積量と有意に相関した ($r=0.55$ 、 $P<0.0001$)。手足は体格に対し大きい、身長には比例した。

- 主要所見：未治療で顔面高・幅が減少し、治療児では釣り合いよく顔面高が改善するが、身長に対する頭囲は増した。

- 解釈：治療反応の異質性の可能性を示す。

Funatsu et al. (2006) [14]

- デザイン・標本：横断研究、GHD小児57人。

- 比較：未治療 対 短期 対 長期GHT。期間：長期群は>2年。

- 結果：長期群は未治療群より上顔面高 ($P<0.05$)、上顎長 ($P<0.01$)、下顎枝高 ($P<0.01$) が有意に大きかった。

- 主要所見：長期群で上顔面高・上顎長・下顎枝高が大きい。

- 解釈：長い曝露後に治療関連差が明瞭となった。

Kjellberg and Albertsson Wikland (2007) [24]

- デザイン・標本：前向き縦断、男子46人。

- 比較：GHT中のGHD・ISS 対 健康基準群。期間：平均6.4年。

- 結果：顔面成長が全体に促進し、前突方向の成長と下顎の前方回転が増加した。終了時に下顎体長と前顔面高は基準を超えた。GHD / ISS間、低 / 高用量間で成長反応差はなかった。若い開始年齢が大きな好影響と関連した。

- 主要所見：成長促進、前突方向への変化、下顎前方回転。約71%の変数が正常へ到達・接近。

- 解釈：早期開始がより良好な変化と関連した。

de Faria et al. (2009) [26]

- デザイン・標本：前向き縦断、GHD患者20人。

- 比較：治療未経験 対 治療継続群。期間：平均3.0年、6.5年。

- 結果：第1群 (未経験) は後頭蓋底 (S-Ar)、下顎 (Co-Gn)、顔面下1/3 (NS-Me) が有意に増加した ($p<0.05$)。第2群 (継続) は有意差なし。顔貌不調和は誰にも生じなかった。

- 主要所見：初期数年の変化が最大で、不調和の報告なし。

- 解釈：治療初期が最も動的な時期の可能性。

Salas-Flores et al. (2010) [21]

- デザイン・標本：横断、GHD小児46人 (4-18歳)。

- 比較：治療済みGHD 対 健康基準群。期間：報告なし。

- 結果：男子は全顔面構造の計測値が小さく後退型顔貌。女子は後頭蓋底が短い (S-Ba 29.14 ± 3.02 mm)。

- 主要所見：小さい頭蓋顔面計測値と後退型、女子の後頭蓋底短縮。

- 解釈：GHD小児のベースラインセファロ評価を支持する。

Choi et al. (2017) [25]

- デザイン・ 標本：前向き縦断、小児36人。

- 比較：GHT前後のGHD 対 ISS。期間：2年。

- 結果：男子は両群で上顎長が基準超 (>3 SDS) へ増えた ($p=0.035$)。ISS女子はGHD女子より下顎枝高 ($p=0.001$)、下顎体長、下顎全長 (>3-6 SDS) の増加が有意に大きく、前顔面高全体の増加も大きかった (>7-11 SDS)。

- 主要所見：両群の上顎長増加、ISS女子でGHD女子より大きな下顎・ 顔面高増加。

- 解釈：診断に特有の反応差を示す。

Partyka et al. (2018) [22]

- デザイン・ 標本：比較横断、ソマトトロピン分泌不全 (SH) 小児110人、対照41人。

- 比較：治療開始時 対 GHT中 対 健康対照。期間：治療サブグループ2-3年。

- 結果：SH小児の骨年齢 (平均差19.83か月、 $p=0.000$) と歯年齢 (平均差8.26か月、 $p=0.000$) は暦年齢より有意に遅れていた。治療中は暦年齢と歯年齢に有意差はなかった ($p=0.645$)。長いGHTが顎サイズの差を縮める。

- 主要所見：ベースラインの骨・ 歯年齢の遅れと、治療済み小児での歯年齢差の縮小。

- 解釈：治療中の歯の成熟改善を示唆する。

Preda et al. (2019) [15]

- デザイン・ 標本：横断、孤立性GHD小児13人。

- 比較：単群と基準値。期間：明確な報告なし。

- 結果：後頭蓋底、全頭蓋底、前後的上顎長、SNA、SNB、ANB、顎長、後退の把握はIGHDの矯正計画に重要。小標本が限界。

- 主要所見：頭蓋底・ 顎の寸法減少と低いSNA・ SNBが上下顎後退を示す。

- 解釈：小標本だがベースライン形態の詳しいセファロ記述を提供する。

Kim et al. (2021) [20]

- デザイン・ 標本：比較横断、小児95人。

- 比較：GHD 対 ISS 対 正常対照。期間：該当なし。

- 結果：両低身長群 (SS-HD、SS-I) は正常対照 (NC) より頭蓋底が短く顔面が後退。SS-HDはNCとの差が有意な変数がより多かった (線的7、角度的6)。

- 主要所見：GHD群は対照より短い頭蓋底と明瞭な後退型を示す。

- 解釈：GHDのベースライン表現型はISSより顕著にみえる。

表2 横断研究のバイアスリスク要約

全研究にAXISを使用。

研究	得点	総合評価	主な懸念
Kjellberg et al. (2000) [13]	14/20	大きな懸念	選択バイアス、標本数根拠なし、非回答者情報なし
Segal et al. (2004) [23]	16/20	中等度の懸念	標本数根拠なし、非回答者情報なし
Funatsu et al. (2006) [14]	16/20	中等度の懸念	標本数根拠なし、非回答者情報なし
Salas-Flores et al. (2010) [21]	17/20	中等度の懸念	標本数根拠なし、非回答者情報なし
Partyka et al. (2018) [22]	15/20	大きな懸念	標本数根拠なし、非回答者情報なし、倫理報告と限界の記述不十分
Preda et al. (2019) [15]	17/20	中等度の懸念	標本数根拠なし、非回答者情報なし
Kim et al. (2021) [20]	17/20	中等度の懸念	標本数根拠なし、非回答者情報なし

表3 縦断 / コホート研究のバイアスリスク要約

全研究にNewcastle-Ottawa Scaleを使用。

研究	得点	総合評価	主な懸念
Kjellberg and Albertsson Wikland (2007) [24]	8/9	満足できる	概して頑健な追跡だが残余交絡リスクあり
de Faria et al. (2009) [26]	6/9	不十分	非曝露コホートなし、比較可能性・交絡調整が限定的
Choi et al. (2017) [25]	8/9	満足できる	良好な転帰評価・追跡、残余交絡の可能性あり

訳注：原文内の不整合・表記

- 選択過程の本文では178件から157件除外後に10研究採用とするが、単純な差は21件となる。足りない段階を推測せず、原文の各数を保持した。
- 本文の「p<0.000」は通常のP値表現として成立しないが、そのまま訳した。表のp=0.000も丸め直していない。

- 診断差を一般的性差と解釈すべきでないとする文の直後に、GHT効果は性別に大きく影響されるとする文がある。双方をそのまま訳した。
- 下顎回転やII級骨格関係の修正などの機序は原著者の説明であり、観察研究が因果を確立していないという原著の注意も保持した。
- 初稿執筆者のI.P.の重複は原文どおり。標本数の本文範囲と表1の対照を含む人数の数え方にも差があるが、補正しない。

著者・所属

1. National and Kapodistrian University of Athens歯学部、2 Thivon Str, Athens 11527, Greece : Panagiotis Pallis, Ioannis Padouvas, Evangelos Theodoros Markos。

2. 同歯学部矯正歯科学講座 : Ioanna Pouliezou, Iosif Sifakakis。

連絡責任著者 : Iosif Sifakakis (isifak@dent.uoa.gr)。

論文履歴・権利

受付 : 2026年5月24日。受理 : 2026年8月13日。公開 : 2026年9月9日。

© The Author(s) 2026。原著はCreative Commons Attribution 4.0 International Licenseで公開されている。原著者と出典の適切な表示、ライセンスへのリンク、変更の有無の表示を条件に、あらゆる媒体・形式で利用、共有、改変、頒布、複製できる。第三者の画像・資料は別のクレジットがない限り同ライセンスに含まれる。含まれない資料について、予定する利用が法令で認められないか範囲を超える場合は権利者から直接許可を得る必要がある。ライセンス全文 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)。

参考文献 (原文書誌情報)

1. S.A. Kim, Y.R. Choe, E.M. Yang, C.J. Kim, Comparison of growth hormone treatment in patients with idiopathic short stature and idiopathic growth hormone deficiency. Chonnam Med. J. 50 , 63 (2014). 10.4068/CMJ.2014.50.2.63 25229018 PMC4161763
2. A.K. Alzahrani, A.K. Algethami, G.M. Barnawi, I.A. Meftah, A. Alshantiti, H. Al-Hashmi, M.A. Khan, N. Felimban, Differences in Response to Recombinant Growth Hormone Therapy on Height Gain in Patients with Idiopathic Short Stature Vs. Patients Growth Hormone Defic. Cureus. 12 , e7319 (2020). 10.7759/cureus.7319 PMC7164722 32313760
3. G. Litsas, Growth Hormone and Craniofacial Tissues. An update. Open. Dent. J. 9 , 1-8 (2015). 10.2174/1874210601509010001 25674165 PMC4319194
4. K.S. Alatzoglou, E.A. Webb, Le P. Tissier, M.T. Dattani, Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. Endocr. Rev. 35 , 376-432 (2014). 10.1210/ER.2013-1067 24450934
5. P.F. Collett-Solberg, G. Ambler, P.F. Backeljauw, M. Bidlingmaier, B.M.K. Biller, M.C.S. Boguszewski, P.T. Cheung, C.S.Y. Choong, L.E. Cohen, P. Cohen et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Horm. Res. Paediatr. 92 , 1 (2019). 10.1159/000502231 31514194 PMC6979443
6. L. Plachy, V. Strakova, L. Elblova, B. Obermannova, S. Kolouskova, M. Snajderova, D. Zemkova, P. Dusatkova, Z. Sumnik, J. Lebl et al. High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children With Familial Short Stature Treated With GH. J. Clin. Endocrinol. Metab. 104 , 4273-4281 (2019). 10.1210/JC.2018-02288 30753492
7. C. Mameli, L. Guadagni, M. Orso, V. Calcaterra, M.G. Wasniewska, T. Aversa, S. Granato, P. Bruschini, D. d'Angela, F. Spandonaro, B. Polistena, G. Zuccotti, Epidemiology of growth hormone deficiency in children and adolescents: a systematic review. Endocrine. 85 , 91-98 (2024). 10.1007/s12020-024-03778-4 38498128 PMC11246253

8. J. Woelfle, D. Schnabel, G. Binder, The treatment of growth disorders in childhood and adolescence. *Dtsch. Arztebl Int.* 121 , 96-106 (2024). 10.3238/arztebl.m2023.0247 38051162 PMC11002441
9. A. Grimberg, S.A. DiVall, C. Polychronakos, D.B. Allen, L.E. Cohen, J.B. Quintos, W.C. Rossi, C. Feudtner, M.H. Murad, Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 86 , 361-397 (2016). 10.1159/000452150 27884013
10. A. Maniatis, W. Cutfield, M. Dattani, C. Deal, P.F. Collett-Solberg, R. Horikawa, M. Maghnie, B.S. Miller, M. Polak, L. Säwendahl et al. Long-Acting Growth Hormone Therapy in Pediatric Growth Hormone Deficiency: A Consensus Statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 110 , e1232 (2024). 10.1210/CLINEM/DGAE834 PMC11913077 39672599
11. A. Deodati, S. Cianfarani, Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ.* 342 , c7157-c7157 (2011). 10.1136/bmj.c7157 21398350
12. R.B. Nascimento, M. Ribeiro, S.M. Fagundes, N.C.F. Normando, Craniofacial Changes Among Children and Adolescents Submitted to Growth Hormone Therapy: A Systematic Review. *Orthod. Craniofac. Res.* 28 , 772-782 (2025). 10.1111/ocr.12937 40264408 PMC12418064
13. H. Kjellberg, M. Beiring, K.A. Wikland, Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency. *Eur. J. Oral Sci.* 108 , 359-367 (2000). 10.1034/j.1600-0722.2000.108005359.x 11037751
14. M. Funatsu, K. Sato, H. Mitani, Effects of Growth Hormone on Craniofacial Growth. *Angle Orthod.* 76 , 970-977 (2006). 10.2319/011905-17 17090153
15. S.A. Preda, D.M. Albulescu, M.R. Mitroi, M. Popescu, F. Nechita, A. Camen, I.A. Cotoi, Craniofacial morphology aspects in children with isolated growth hormone deficiency - a cephalometric study. *Rom J. Morphol. Embryol.* 60 , 653-658 (2019) 31658340
16. M.J. Page, J.E. McKenzie, P.M. Bossuyt, I. Boutron, T.C. Hoffmann, C.D. Mulrow, L. Shamseer, J.M. Tetzlaff, E.A. Akl, S.E. Brennan et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J. Clin. Epidemiol.* 134 , 178-189 (2021). 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001 33789819
17. D. Brown, A Review of the PubMed PICO Tool: Using Evidence-Based Practice in Health Education. *Health Promot Pract.* 21 , 496-498 (2020). 10.1177/1524839919893361 31874567
18. M.J. Downes, M.L. Brennan, H.C. Williams, R.S. Dean, Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open.* 6 , e011458 (2016). 10.1136/bmjopen-2016-011458 27932337 PMC5168618
19. C. Luchini, N. Veronese, A. Nottegar, J. Shin, G. Il, Gentile, U. Granzio, P. Soysal, O. Alexinschi, L. Smith et al. Assessing the quality of studies in meta-research: Review/guidelines on the most important quality assessment tools. *Pharm. Stat.* 20 , 185-195 (2021). 10.1002/pst.2068 32935459
20. K.B. Kim, E.-K. Kim, K.M. Jang, M.S. Kim, E.Y. Park, Evaluation of craniofacial morphology in short-statured children: growth hormone deficiency versus idiopathic short stature. *Yeungnam Univ. J. Med.* 38 , 47-52 (2021). 10.12701/yujm.2020.00325 32668524 PMC7787904
21. R. Salas-Flores, B. González-Pérez, R.L. Barajas-Campos, B. Gonzalez-Cruz, Changes on craniofacial structures in children with growth-hormone-deficiency. *Rev. Med. Inst. Mex Seguro Soc.* 48 , 591-595 (2010) 21184713
22. M. Partyka, R. Chałas, I. Dunin-Wilczyńska, M. Drohomyska, M. Klatka, Influence of growth hormone therapy on selected dental and skeletal system parameters. *Ann. Agric. Environ. Med.* 25 , 60-65 (2018). 10.5604/12321966.1233573 29575874
23. D.G. Segal, O.H. Pescovitz, G.B. Schaefer, L.A. DiMeglio, Craniofacial and acral growth responses in growth hormone-deficient children treated with growth hormone. *J. Pediatr.* 144 , 437-443 (2004). 10.1016/j.jpeds.2003.12.037 15069389
24. H. Kjellberg, K.A. Wikland, A longitudinal study of craniofacial growth in idiopathic short stature and growth hormone-deficient boys treated with growth hormone. *Eur. J. Orthod.* 29 , 243-250 (2007). 10.1093/ejo/cjm005 17513878
25. S.-H. Choi, D. Fan, M.-S. Hwang, H.-K. Lee, C.-J. Hwang, Effect of growth hormone treatment on craniofacial growth in children: Idiopathic short stature versus growth hormone deficiency. *J. Formos. Med. Assoc.* 116 , 313-321 (2017). 10.1016/j.jfma.2016.05.011 27421175
26. de M.E.J. Faria, L.R. Carvalho, S.M. Rossetto, T.S. Amaral, K. Berger, I.J.P. Arnhold, B.B. Mendonca, Analysis of Craniofacial and Extremity Growth in Patients with Growth Hormone Deficiency during Growth Hormone Therapy. *Horm. Res. Paediatr.* 71 , 173-177 (2009). 10.1159/000197875 19188743
27. N.R. Haddaway, M.J. Page, C.C. Pritchard, L.A. McGuinness, PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst. Reviews.* 18 ,

e1230 (2022). 10.1002/cl2.1230 PMC8958186 36911350

キーワード：成長ホルモン分泌不全、頭蓋顔面形態、成長ホルモン治療、歯の成熟、歯顎顔面成長。

原著・翻訳情報

PMID：42714814 | DOI：10.1007/s12020-026-04763-9

原文確認資料：<https://www.ebi.ac.uk/europepmc/webservices/rest/PMC13558310/fullTextXML>

原著公開日：2026-09-09 | 翻訳日：2026-09-15

主文・全3表・図注の日本語訳 (原図・補足資料は原著参照)

原著・翻訳の利用条件：CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

非公式AI翻訳・歯科医師による監修未実施。原図、図中の文字、別ファイルの補足資料は含みません。研究方法・数値・結論は原著の記述であり、個別患者への診断・治療指示ではありません。原著と最新の診療指針をご確認ください。