

ヒトの体格の成長の数学的特徴付け

ー 生物学的成長母数の間の関連 ー

福山大学 正法地 孝雄

報告の要約: 次のようなことについて報告します。

- 1) 誕生から成人までのヒトの体格の成長過程を表す数学的成長模型、
- 2) 成長模型から得られる生物学的成長母数およびその母数間の関連性、
- 3) 血清化学的計測値や血圧などと成長速度曲線との関連と成長・肥満予測

1. 序 ヒトの成長は、遺伝的要素や成育環境などから大きく影響を受けている。しかし、その成長は安定し、変化に富んだ生命現象の一つである。これまでにいろいろな人種や地域を対象にした成長に関する調査・研究が行われている。ヒトの成長は人種や、成育環境による変動も大きい。生物学的成長母数、初潮時年齢、初潮時身長・体重などの間の関連性などを調べるには、各個体に対する経年的な成長記録が必要である。この種の研究に適している縦断的な成長記録はあまりなく、生の資料で公開されているものは殆どない。よって、われわれの目的のために個体の成長記録の収集を2種類の方法で独自に行った。本報告はこれらの資料に基づいて作成された。

人種、地域などを問わず、思春期のタイミングと成人の体格との間には統計的な関連性は認められない。また、成熟時期の早いもの、普通の者、遅い者も成人での体格の平均値は概ね同じであると一般に言われている(Bielicki and Hauspie, 1994)。しかし、横断的な資料に基づいた研究ではこれら成長に関する研究を行うことは困難であり、ここでは独自に集められた縦断的資料に基づいて mean-constant growth curve 間の関連性や生物学的成長母数の関連性などを調べた。

2. 対象標本

- ・ 広島市内にあった複数の大学で、大学入学時に遡及的な調査を行った。
- ・ 広島市内の小学校(3校、入学者約500名)に対して、体格、血清化学的調査、体力検査などの追跡調査を行った。

3. 解析方法 得られた測定値の計測時年齢や測定値の個数は個体間でまちまちであるので、それらの情報を除去する必要がある。そのためにまず各個体の成長の客観的な特徴付けを行った。各固体の成長を特徴づけて後に、集団の特徴付けを mean-constant growth curve や相関・偏相関係数などによ

って行った。そのために、成長模型を仮定して各個体の成長母数を成長記録から推定し、各個体の成長曲線を求め、生物学的成長母数を個体毎に推定した。この生物学的成長母数(初潮時年齢、身長、体重などを含む)の間の関連性を求めた。

4. 数学的成長模型 t を計測時年齢、 $y(t)$ を年齢 t での体格の計測値として、成長模型 $y(t) = H(t) + e_t$ を導入する。なお、 e_t は平均0, 分散 σ_t^2 の正規分布に従っているとする。このとき、 $H(t)$ を成長曲線と呼び、 $H(t)$ の t に関する微分 $h(t)$ を成長速度曲線と呼ぶ。

Jenss and Bailey (1937), Count (1943)は、乳幼児期の身長の成長によく当てはまる成長曲線を導入した。Winsor (1932), Marubini *et al.* (1972), Marubini and Milani (1986)は思春期の成長曲線として

Gompertz 曲線 $H(t) = e^{-e^{A-Bt}}$ とロジスティック曲線 $H(t) = \left(1 + Ae^{A-Bt}\right)^{-1/F}$ を導入した。

1970 年頃までは、乳幼児期、学童期や思春期に対して異なった成長曲線を用いていたが、出生時から成人までの成長を一つの数学的模型で表す試みは1970年頃から始まった。Bock *et al.* (1973)では double logistic model が提案され、Bock and Thissen (1980) では1歳以後の身長の成長に triple logistic model

$$H(t) = a_1 \left\{ \frac{1-p}{1+e^{-b_1(t-c_1)}} + \frac{p}{1+e^{-b_2(t-c_2)}} \right\} + \frac{a_2}{1+e^{-b_3(t-c_3)}} \quad (1)$$

を導入した。この成長曲線は mid-childhood growth spurt (MS) を表すことができるという特徴を持っている。MS 現象は幼児期に顕著に現れる者と顕著には現れない者がいる。Preece and Baines (1978) は成長模型族を作り、その一つは2歳以後の身長の成長模型としてよく使われている

$$H(t) = U - \frac{2(U - h_\theta)}{e^{s_0(t-\theta)} + e^{s_1(t-\theta)}} \quad (2)$$

Jolicoeur *et al.* (1988)は、受精時からの年齢とした成長模型を作った。Jolicoeur *et al.* (1992)では、これを改良して JPA2

$$H(t) = \left\{ 1 - \left(1 + \left(\frac{t+E}{D_1} \right)^{C_1} + \left(\frac{t+E}{D_2} \right)^{C_2} + \left(\frac{t+E}{D_3} \right)^{C_3} \right)^{-1} \right\} \quad (3)$$

とした。ここでは、 t は生まれてからの年齢である。この模型ではデータの個数が十分に多い場合には MS を特徴づけることが可能である。Hauspie *et al.* (1995) は成長模型をまとめている。

これらの成長模型に対する理論的な説明は困難であるので、生物学的観点から説明可能な基本成長模型を導入する。成長には幾つかの成長サイクルがあるとして、ここでは便宜的に、幼児期(学童期)の

成長と思春期の成長があるとする。 $g(t)$ を思春期前の成長曲線、 U を大人の大きさおよび $J(t)$ を年齢 t での相対成熟度とすると、基本成長模型 $H(t) = g(t) + J(t)\{U - g(t)\}$ を得ることができる。なお、 $J(t)$ は加齢現象を考慮に入れた微分方程式を満たしているとする。(Richards 1956, Bertalanffy 1957, Day 1966)

$g(t)$ を修正 Count 模型とし $J(t)$ を Gompertz 模型とすると Count-Gompertz 成長模型

$$H(t) = \{C + Dt + E \ln(t+1)\} \cdot \left(1 - e^{-e^{A-Bt}}\right) + Ue^{-e^{A-Bt}} \quad (4)$$

となる。ここで、 t は年齢であり、 (A, B, C, D, E, U) は成長母数である。これに対する成長速度曲線は

$$h(t) = \frac{dH(t)}{dt} = h_c(t) + h_a(t) \quad (5)$$

$$\text{ただし、} h_c(t) = (1 - e^{-e^{A-Bt}}) \left(D + \frac{E}{t+1}\right), \quad (\text{学童期})$$

$$h_a(t) = Be^{A-Bt} e^{-e^{A-Bt}} \{U - C - Dt - E \ln(t+1)\}. \quad (\text{思春期})$$

である。図1の単調増加な実線は成長曲線 $H(t)$ を表し、他の実線は成長速度曲線 $h(t)$ を表している。成長速度曲線を各成長サイクルに対応した形の成分に分解して表示したものが図の中の点線で表している。図内の小さな白丸はデータを表し、階段関数はデータから得られた平均成長速度である。白抜き三角は初潮を表している。この成長模型は MS 現象には対応していないので、MS を表しうる成長模型を基本成長模型から求める。

ここで、大人の体格と学童期の体格の最大値を U と U_0 とし、 $J_a(t)$ 、 $J_c(t)$ を共に0と1との間の単調増加関数とする。 $f(t)$ は未知として、連立方程式 $H(t) = f(t) + J_a(t)\{U - f(t)\}$ 、 $f(t) = g(t) + J_c(t)\{U_0 - g(t)\}$ から $f(t)$ を消去すると、

$$H(t) = (1 - J_a(t))(1 - J_c(t))g(t) + U_0 J_c(t)(1 - J_a(t)) + U J_a(t). \quad (6)$$

を得る。 $g(t)$ 、 $J_a(t)$ 、 $J_c(t)$ を適当に選ぶと、MSを表すことのできる成長曲線

$$\begin{aligned} H(t) = & \{C + Dt + E \ln(1+t)\}(1 - e^{-e^{A_a - B_a t}})(1 - e^{-e^{A_c - B_c t}}) \\ & + \alpha U(1 - e^{-e^{A_a - B_a t}})e^{-e^{A_c - B_c t}} + Ue^{-e^{A_a - B_a t}}. \end{aligned} \quad (7)$$

を得る。なお、 A_a 、 A_c 、 B_a 、 B_c 、 C 、 D 、 E 、 U 、 α は成長母数である。この成長曲線に対する成長速度曲線は図2の鎖線で示されるように3つの成分に分けることができる。

5. 母数の推定

測定時年齢や測定値の個数が各固体によって異なるので、最小2乗法によって成長母数の推定値を

各固体に対して求める。成長の日内変動や季節変動などを考慮して適当な収束条件を設定する。もし、非線形な成長模型に対する適切な計測値収集計画を作る必要がある場合には、成長母数に対する Fisher の情報量の期待値を尺度として計測計画を策定することができる(Shohoji, 1982)。成長模型に対する当てはまり具合の良さを評価するためには AIC、cross-variation, Durbin-Watson 比などを用いるとよい。また、成長模型の選択に当たっては混合模型を用いることもできる。

図3は、身長に Count-Gompertz 成長曲線(4)をあてはめ、初潮時身長を便宜上4つに組分けしたものである。図3の上側の単調増加曲線は初潮時身長に対する mean-constant curve を表し、その下の曲線はそれらの成長速度曲線を表している。黒丸・はそれぞれのグループに対する平均初潮年齢である。図4では、体重の成長に Count-Gompertz 成長曲線(4)をあてはめものである。

6. 生物学的成長母数とその関連性

図1で t を無限大にすると大人の体格 U は成長曲線の漸近線となるが、 $h(t) = 0.1$ の解として成長完了時年齢を定義する。成長速度曲線が極小および極大になる年齢をそれぞれ最小成長(MHV) 時年齢および成長ピーク(PHV) 時年齢と呼び、そのときの身長を MHV 時身長、PHV 時身長と呼ぶ。図2のように極大値が2個ある場合には、最初の極大を与える部分を MS とし、その直後の極小を与える部分を MHV とする。これらの年齢に対応する身長や体重をそのときの身長や体重という。これらの成長曲線から決まる特性点などを生物学的成長母数と呼ぶ。

これらの母数に関する関連性は成長模型には殆ど関係していない。ここでは、Count-Gompertz 成長曲線に対して考える。

6.1 初潮 初潮年齢は正規分布していた。図5は初潮時身長を5cm 刻みで成人身長と初潮時年齢をプロットし、それらに対する80%信頼楕円を表したものである。図6は成人身長と初潮後の成長期間を表している。図7は初潮時体重を 5kg 刻みで初潮年齢と成人体重を表している。これらに対する相関係数と偏相関係数を表したものが表1となっている。

図5と表1より、初潮時年齢と成人身長とは、統計的に独立であるが、初潮時身長を同じにしたときのこれらの変数の間の偏相関係数は-0.558 となる。一方、成長完了時年齢を一定にしたときの初潮時年齢と成人身長との偏相関係数は-0.064 となり、それらの成長母数間には関連性は認められない。しかし、初潮時身長と成長完了時年齢とを一定にしたときの初潮時年齢と成人身長と偏相関係数は-0.845 となり強い負の相関が認められる。これはモデルを変えてもまた成長模型を使わなくても同じような値を得る。このようなとき、成人身長と初潮年齢は、初潮時身長と成長完了時年齢の双対生物学的成長母数と呼ぶ、すなわち、初潮時身長と成長完了時年齢は、成人身長と初潮年齢との双対生物学的成長母数であるとも言える。体重に対しても同じようなことが言える。

6.2 身長に成長ピーク時 男女とも成人身長と身長ピーク時年齢は、身長ピーク時身長と成長完了時年齢との双対生物学的成長母数となっている。体重の成長に対しても同じようなことが言える。

6.3 成人身長と成長完了時年齢 成人身長と成長完了時年齢との相関係数は約 0.1 である。ある年齢での身長を同じにした場合には、成人身長と成長完了時年齢との偏相関係数は約 0.8 位まで成長完了時年齢と共に単調に増加する。ある年齢での身長が同一であると見なされる集団を考えると、成長の(完了時年齢の)遅い群のその年齢以後の思春期の長さは、成長の早い群のその年齢以後の思春期の長さより長いから、成長開始が遅い群の成人身長は速い群の成人身長より高くなる。

6.4 成長完了時年齢と初潮時成長速度との相関係数は -0.172 であり、初潮時年齢を同じとした集団に対する偏相関係数は 0.402 となった。初潮時身長が高ければ高いほど初潮時成長速度は小さくなる。初潮時成長速度が大きければ大きいほど初潮後の成長期間は長くなり、初潮後の生長量は大きくなる。初潮時成長速度が大きければ大きいほど、初潮は早く初潮時相対身長は小さい。

文献

Bertalanffy, L. von, (1957): Quantitative laws in metabolism and growth. *The Quarterly Review of Biology*, Vol. 32, pp. 217-231.

Bielicki, T., Hauspie, R. C. (1994): On the independence of adult stature from the timing of the adolescent growth spurt. *American Journal of Human Biology*, Vol. 6, pp. 245-247.

Bock, R. D., Thissen, D. (1976): Fitting multi-component models for growth in stature. *Proceedings of the 9th International Biometric Conference*, 1: The Biometric Society, Boston, pp. 431-442.

Count, E. W. (1943): Growth patterns of the human physique: An approach to kinetic anthropometry, Part I. *Human Biology*, Vol. 15, pp.1-32.

Day, N. E., (1966): Fitting curves to longitudinal data. *Biometrics*, Vol. 22, pp.276-291.

Hauspie, R. R., Lidgren, G., and Falkner, F., (1995): *Essays on Auxology*, Castlemead Publications, Welwyn Garden City.

Jenss, R. M., Bailey, N. (1937): A mathematical method for studying the growth of a child. *Human Biology*, Vol. 9, pp. 556-563.

Jolicoeur, P., Pontier, J., Abidi, H. (1992): Asymptotic models for the longitudinal growth of human stature. *American Journal of Human Biology*, Vol. 4, pp. 461-468.

Kshirsagar, A. M., Smith, W. B. (1995): *Growth curves*, Marcel Dekker, New York.

Ledford, A. W., Cole, T. J. (1998): Mathematical models of growth in stature throughout childhood. *Annals of Human Biology*, Vol. 25, pp.101-115.

Marubini, E., Milani, S. (1986): Approaches to the analysis of longitudinal data. In *Human Growth Vol. 3: Methodology, ecological, genetic and nutritional effects on growth*, edited by F. Falkner, and J. M. Tanner, Plenum Press, New York,

- Preece, M. A., Baines, M. J. (1978): A new family of mathematical models describing the human growth curve. *Annals of Human Biology*, Vol. 5, pp.1-245.
- Qin, T., Shohoji, T., Sumiya, T. (1996): Relationship between adult stature and timing of the pubertal growth spurt, *American Journal of Human Biology*, Vol. 8, pp. 4517-426.
- Richards, F. J., (1959): A flexible growth function for empirical use. *Journal of Experimental Botany*, Vol. 10, pp.290-300.
- Shohoji, T. (1982): On the asymptotic properties of the maximum likelihood estimates in a growth curve. *Hiroshima University Statistical Group Technical Report*, No. 63.
- Sumiya, T., Tashima, T., Nakahara, H., Shohoji, T. (2001): Relationship between biological parameters of Japanese growth of height, *Environmetrics*, Vol. 12, pp. 367-382.
- Sumiya, T., Nakahara, H., Shohoji, T. (2001): Relationships among biological growth parameters for body weight in Japanese children, *Growth, Development & Aging*, Vol. 64, pp.91-112.
- Susman, E. P., Murphy, J. R., Zerbe, G. O., Jones, R. H. (1998): Using a nonlinear mixed model to evaluate three models of human stature. *Growth, Development & Aging*, Vol. 62, pp. 161-171.
- Winsor, C. P. (1932): The Gompertz curve as a growth curve. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U. S. A.*, Vol. 18, pp. 1-8.