

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Diseases

3. 内分泌疾患

Endocrine Diseases

3) 早発思春期, 遅発思春期

早発思春期 precocious puberty

1) 思春期の発育

思春期とは第2次性徴の出現に始まり, 初経を経て第2次性徴が完了し, 月経周期がほぼ順調になるまでの期間をいう。本邦ではおよそ8~9歳頃から17~18歳頃までとされる。第2次性徴だけを狭義に捉えると, 一般に8~9歳頃から発現し始め, 3~4年以内に完了する。この時期を終えることにより, 種の保存としての生殖能力を獲得する。

(1) 思春期発来機構

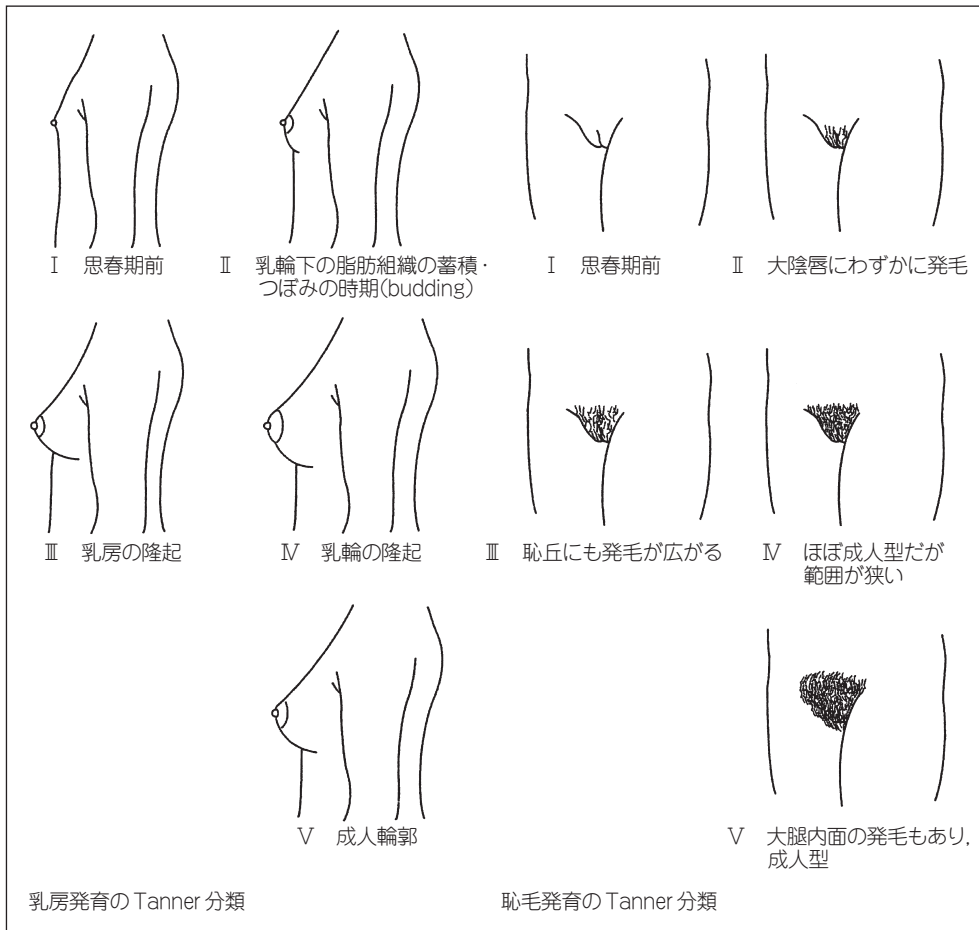
ゴナドトロピン濃度は思春期前は低値で, 7~9歳で上昇し始める。その分泌様式は小児期から弱い律動性を有しているが, 思春期早期になると LH の明らかな律動性分泌が夜間に認められるようになり, さらに視床下部・下垂体系の成熟につれ LH の律動性が昼間にも確立する。視床下部に対する性ステロイド抑制閾値は思春期前は低値で, 微量のエストロゲンにより GnRH 分泌が抑制されているが, この閾値が高くなりネガティブフィードバックがかからなくなると, GnRH およびゴナドトロピンの産生・分泌が増加し, さらにその作用により卵巣における性ステロイドホルモンの分泌が活発化するとされている。この考え方は, しかしながら, 否定されつつあり, 現在では, GnRH ニューロンに対する神経性・体液性入力(GABA, レプチンなど)の変化, さらにそれらに対する GnRH ニューロンの反応性の変化が, 思春期に起きると考えられている。上記の内容はいずれも思春期前後にみられる現象を述べているにすぎず, その現象の変化が起きる機序については明らかでない。

近年, ゴナドトロピン単独欠損症家系の検討から, 受容体 GPR54が見出され, その内因性リガンドは kisspeptin(amidated metastin)と呼ばれている。この kisspeptin は KISS-1 遺伝子の産物から酵素による切断を経て産生される。思春期に視床下部神経細胞で KISS-1 mRNA の発現が亢進し, 増加した kisspeptin が GPR54との結合を介して GnRH のパルス状分泌を促進する¹⁾。その結果ゴナドトロピン分泌が亢進して思春期が発来するものと推測されている。しかしながら, ここでもまだ, KISS-1活性化機序そのものは未解明である。

思春期の発来には一定の体重が必要であり, レプチンをはじめとするアディポサイトカインの関与が推定される。思春期は身長急激な伸長がみられ, このためには摂食量の増加が必要である。この身体的な成長と内分泌的な成熟とが密接に関連しているであろうことは言を俟たない。

(2) 思春期の一般的な発育

女性の第2次性徴は乳房発育, 恥毛発育, 初経で表現され, 前2者に関しては Tanner の分類が一般的に用いられている。思春期前の時期を I 度, 思春期の開始を II 度, 成人を

(図 E-3-3)-1) 2次性徴の評価¹⁾

V度として評価する(図 E-3-3)-1²⁾)

乳房発育(therache)は卵巣からのエストロゲン分泌の増加(gonadarche)を意味する。通常9~11歳で発育を開始する。女子では乳房の発育がみられるころから既に身長増加のスパートが開始している。

恥毛の発育(pubarche)は卵巣由来のエストロゲンと、卵巣・副腎由来のアンドロゲンとの相乗作用による。副腎性アンドロゲンの産生(adrenarce)は6~8歳頃から増加し、恥毛はこれより数年遅れて発育を始める。通常は乳房発育の後6カ月以内に恥毛発育が始まるが、恥毛の方が早い場合もある。腋毛は恥毛の発育開始から1年以内に発現する。卵巣からのエストロゲン分泌を欠如する Turner 症候群でも副腎由来のアンドロゲンにより恥毛は発育する。

性腺ステロイドの産生増加により成長ホルモンの夜間分泌が増加し、IGF-Iなどの種々の介在因子を経て骨格が成長する。

乳房発育、恥毛発育、発育スパートに続き、日本人女性では平均12~13歳で初経を迎える(menarche)。

2) 早発思春期の概念³⁾

(表 E-3-3)-1) 早発思春期の分類と相対的発生頻度¹⁾

	female(%)	male(%)
GnRH-dependent(True precocity)		
idiopathic	74.0	41.0
CNS problem	7.0	26.0
GnRH-independent(Precocious pseudopuberty)		
ovarian(cyst or tumor)	11.0	—
testicular	—	10.0
McCune-Albright syndrome	5.0	1.0
adrenal feminizing	1.0	0.0
adrenal masculinizing	1.0	22.0
ectopic gonadotropin production	0.5	0.5

早発思春期は性ステロイドホルモンの分泌により第2次性徴が標準より早く出現した状態である。これが問題となるのは主として以下の3点のためである。

(1) 潜在する重篤な病変の発現症状である可能性があり、精査が必要である。

(2) 本人に心理的、社会的な問題を引き起こすことがある。

(3) 早期には急激な身長増加速度の亢進をみるが、骨年齢も促進され、骨端線も早期に閉鎖して、最終的には低身長に終わる。

したがって、適切な診断と治療を行い、心理・社会的な問題の改善を図り、最終身長を正常化することが治療の目的となる。

3) 早発思春期の定義

日本産科婦人科学会が全国調査の集計結果により定めた定義では、乳房発育7歳未満、陰毛発生9歳未満、初経10歳未満でそれぞれの発現がみられた場合を早発思春期としている。これらの年齢は調査結果の平均値と標準偏差から得られた数字であり、その時代や地域、人種などにより変動し得るものである。たとえば平成15年度に改訂された間脳下垂体機能障害調査研究班による中枢性思春期早発症診断の手引きでは、それぞれ乳房発育7歳6カ月、陰毛発生8歳、初経10歳6カ月未満、としている。

4) 早発思春期の分類と頻度²⁾⁴⁾(表 E-3-3)-1²⁾)

性ステロイドホルモンの分泌が、中枢性 GnRH 分泌の結果として起きている場合を真性、GnRH とは無関係に末梢での産生が亢進している場合を仮性、と呼んでいるが、呼称はさまざまである。異性性(女兒の男性化)の早発症もある。

新生児期に母体からのエストロゲン移行による乳房発育や性器出血(新生児月経)をみることもあるが、この場合は移行したエストロゲンが消失すれば正常化する。しかしながら新生児期に早発思春期を発症することもあるので経過を観察する必要はある。

(1) 真性早発思春期(中枢性)

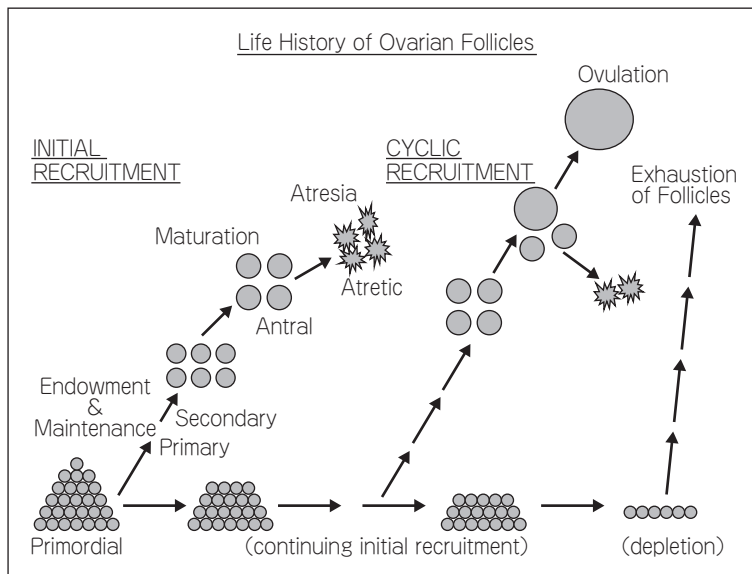
視床下部 GnRH 分泌の早期活性化により卵巢が刺激されるもので、同性性の早発思春期をきたす。発症開始時期が早すぎるだけで内分泌発育パターンと第2次性徴進行との相互関連性は調和している。ゴナドトロピンレベルは高値を示す。

①特発性

何らかの原因により視床下部の正常な GnRH パルス発生源の、GABA などによる抑制が解除され GnRH 分泌が亢進したものと考えられている。女兒の早発思春期の約70%を占める。

②器質性

中枢神経系に視床下部過誤腫、神経膠腫などの腫瘍や、炎症、外傷が起こったもの。腫

(図 E-3-3)-2) 卵胞発育の自然史⁵⁾

瘍における GnRH の産生、あるいは炎症や外傷による GnRH パルス発生源の抑制解除が病態と考えられている。水頭症、放射線照射後などにも起こり得る。

(2) 仮性早発思春期(末梢性)

GnRH とは無関係にエストロゲンの過剰の作用が発現するもので、同性性ではあるが、内分泌発育パターンと第2次性徴進行との相互関連性は調和していない。しかしながら、時間の経過とともに過剰の性ステロイドホルモンにさらされた中枢が成熟し、二次的に GnRH 分泌が活性化されることがある。

①ホルモン産生疾患

a. 卵巣腫瘍、卵胞嚢胞

エストロゲン産生性卵巣腫瘍では負のフィードバックによりゴナドトロピンレベルは抑制されている。

自律性反復性卵胞嚢胞(autonomous ovarian follicular cyst)とは、思春期前に卵胞が発育しエストロゲンを分泌するもので、通常は持続せず自然消退するが、しばしば反復して起こり、乳房の腫大・縮小や性器出血を繰り返す。原始卵胞から一次卵胞への発育はゴナドトロピンに依存せず(図 E-3-3)-2⁵⁾の initial recruitment)、継続的に起こり、かつ、同時に複数個の卵胞が発育する。一次卵胞から成熟卵胞までの発育はゴナドトロピン依存性と考えられている(図 E-3-3)-2の cyclic recruitment)。何らかの理由でゴナドトロピン感受性が亢進した卵胞がわずかなゴナドトロピンに反応して、一次卵胞を超えて発育してくることがあるのかもしれない。

b. 副腎腫瘍

コルチゾールと性ステロイドホルモン(テストステロンとエストロゲンを両方産生することが多い)を産生するため、Cushing 症状と女児の男性化徴候をきたすことがある。

c. マクーン・オルブライツ(McCune-Albright)症候群

早発思春期、骨格病変、皮膚病変を特徴とするが、その臨床所見は GTP 結合蛋白の異常(活性化が起こる変異)に起因する。変異がモザイクで存在すると多彩な症状を呈する。

Gs 蛋白機能の亢進によりさまざまな内分泌機能亢進が共存することが多い。卵巢では顆粒膜細胞のゴナドトロピン受容体の恒常的活性化により卵胞嚢胞が形成されエストロゲンが産生される。骨格病変は多骨性線維性骨形成症(polyostotic fibrous dysplasia)と呼ばれ、骨肉腫が発生することもある。皮膚病変は不規則な境界を有する着色斑点(cafe au lait spot)であり、外胚葉移動の発生線に沿って出現する。

d. hCG 産生腫瘍

②原発性甲状腺機能低下症

TRH 分泌亢進に伴い下垂体からのゴナドトロピン分泌が増加するため、あるいは、高濃度の TSH が FSH 受容体に結合して刺激するため、などの病態が考えられている。下垂体性ゴナドトロピンが高値であるが、本稿では仮性(末梢性)の項に分類した。

③医原性または外因性

食品(エストロゲン処置を施された豚肉など)、薬剤、化粧品などに含まれるエストロゲン様物質により起こるもの。

(3) 異性性早発思春期

①男性化卵巢腫瘍 arrhenoblastoma など

②男性化副腎腫瘍

③先天性副腎皮質過形成

ステロイド代謝酵素の異常であるが、新生児期のスクリーニングが行われており、早発思春期で発見される例は少ない。

(4) 早発思春期の亜型

一部の第2次性徴のみの早発を認めるもので、骨年齢の進行はみられず、骨端閉鎖もみられず、成人身長は影響を受けない。

①早発乳房発育(premature thelarche)

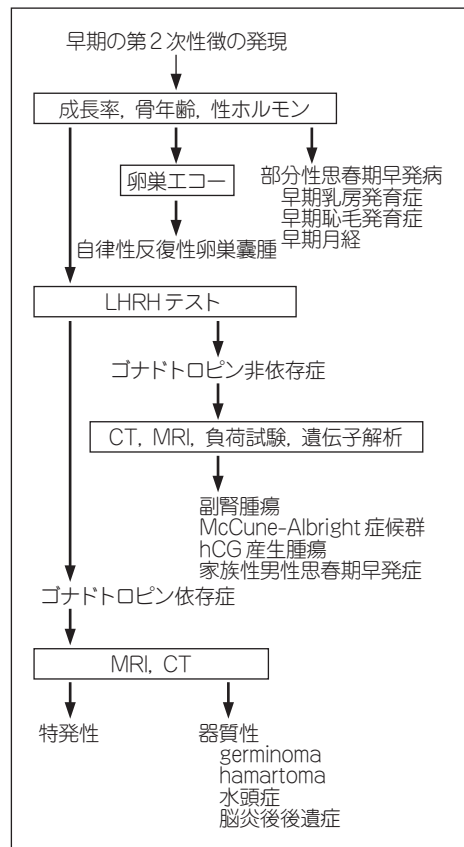
乳房発育だけが単独でみられ、他の第2次性徴を伴わない場合。ほとんど2~3歳未満の女兒に発生する。何らかの原因による卵巢からの一過性の自律性エストロゲン過剰分泌が原因と考えられる。膨隆した乳房は、通常、自然退縮するので経過観察で良いが、いわゆる早発思春期との鑑別が必要である。

②早発副腎皮質性第2次性徴(premature adrenarche)

恥毛、腋毛だけが単独で発育し、他の第2次性徴を伴わない場合。6~8歳で発生する。通常、副腎でのアンドロゲン産生がこの頃から開始するわけであるが、本症の女兒のアンドロゲン分泌が異常であるとするエビデンスはなく、受容体レベルの問題かもしれない。副腎皮質過形成を鑑別できれば、特別な続発症を発症する危険は低く経過観察で良い。ただし、多嚢胞性卵巢症候群の初期段階とみなされる例もある。

③早発初経

稀な病態である。妊孕性などに影響はないとされる。



(図 E-3-3)-3) 早発思春期の系統的診断²⁾

5) 診断

系統的な診断法の例を図 E-3-3)-3³⁾に示した。

(1) 臨床的観察

乳房発育，恥毛発育，初経発来など，性早熟徴候の臨床的観察を行う。身長と体重の発育曲線による成長率や Tanner 分類を参考にする。

(2) 骨年齢

過去のエストロゲンレベルの積分値が反映されるので，骨年齢測定は特に重要である。治療効果のモニターとしても有用である。

(3) 内分泌検査

GnRH 負荷テスト，hCG 値測定，甲状腺機能検査，性ステロイドホルモン(エストラジオール，フリーテストステロン)測定，副腎皮質ホルモン測定などを行う。

(4) 画像診断

器質的な病変は，超音波検査や MRI などの画像診断により検査する。

6) 治療

(1) 原因となる器質的病変があればそれを治療する。

(2) 亜型(早発乳房発育，早発副腎皮質性第2次性徴，早発初経)では最終身長は影響を受けず，その意味での治療は不要である。心理・社会的な問題に対するサポートを行う。

(3) 中枢性で特発性の場合は GnRH アナログが第一選択となる。

①投与量・投与方法

徐放製剤は4週に1回，30～35 μ g/kg を皮下注する。ゴナドトロピンと性ステロイドホルモンの低下，第2次性徴の進行停止，骨成熟遅延化がみられる。効果不十分の場合は90 μ g/kg まで増量できる。

点鼻薬は，1回の噴霧量150 μ g を両鼻腔に1回ずつ計300 μ g を，1日3～6回行う。

②副作用

既に性成熟がある程度進行して子宮内膜の増殖がみられている場合には，初回投与後1週前後に性器出血をみることがあり，あらかじめ説明しておく方がよい。治療中に成長ホルモンが低下する例がある。

③中止時期

最終的な骨端線の閉鎖の前に，長管骨の成長にはエストロゲンあるいはアンドロゲンの作用が必要である。これらにより成長ホルモンの夜間分泌が増加し，IGF-I などの種々の介在因子を経て骨格が成長する。GnRH アナログは，治療開始時期が早すぎたり高用量を続けたりすると成長率がより強く抑制されるため，治療期間と投与量の見極めとが重要である。治療終了後の性腺機能回復は良好で，ゴナドトロピンレベルは1～2年以内に回復し，妊孕性も保たれるとされるが，まだ長期的な経過観察が必要であろう。

(4) 末梢性(GnRH 非依存性)の場合は従来，酢酸メドロキシプロゲステロン(5～15 mg/日内服)により性器出血への対応が試みられていた。ただしエストロゲンによる骨端線閉鎖は抑制できない。近年，アロマターゼ阻害剤やエストロゲン受容体拮抗薬などによる治療も試みられているが，効果に関しては一定の見解をみていない。

遅発思春期 delayed puberty

1) 定義

明確な定義はないが，乳房発育が11歳まで，恥毛発育が13歳まで，初経が14歳までに見られないものを遅発思春期とする。日本産科婦人科学会の定義では15歳以上で初経の発来したものを遅発月経，18歳になっても初経が起こらないものを原発性無月経としている。

生理的な範囲内で思春期の発来が遅れている体質的なものが10~20%あり、それらは正常な思春期発達の過程をとり、ゴナドトロピンレベルも正常範囲内やや低め程度である。多くは正常な成人身長に達し、治療の対象とせず、経過観察でよい。ただし、原発性無月経との鑑別は困難である。思春期発来の約2年前から出現するとされる夜間入眠後のLHの脈動的分泌が原発性無月経では認められないというが、一般的には困難な検査である。

2) 治療

遅発思春期治療の主たる目的は、エストロゲン欠乏による全身への影響の回避である。骨塩量低下や脂質代謝への影響を予防することが必要である。また本人の精神的な不安への対応という側面への配慮も必要である。

エストロゲン補充開始時期が遅すぎると骨塩量低下が非可逆的なレベルでみられる可能性もあり、その補充開始時期や量に関する検討が必要である。正常な時期に初経を迎えた女性では、おおよそ15歳で骨端線が閉鎖し、内因性のエストロゲン作用が強いので外因性に少量のエストロゲンを補充しても最終身長には影響しないとされているが、思春期発来時期に異常を来している場合は別に考える必要があろう。Turner 症候群では成長ホルモンにより身長を確保した後、エストロゲンを投与する。

子宮に関しては、重量の報告があり⁹⁾、出生直後から生後1カ月までは平均1.88g、その後母体のエストロゲンの影響がなくなるため一時減少して、2~12カ月では1.36g、1~5年では1.86g、6~10年では2.35g、11~15年では6.58g、16~20年で23gと、10歳以降で、ある年齢の期間にだけ急速に増大するようである。その時期に至適濃度のエストロゲンが必要だと考えれば、遅発思春期では子宮の発育に及ぼす影響も考慮しながらエストロゲンを補充する必要があることになる。一度発育した子宮は、その後萎縮しても、エストロゲン補充で回復し得るものと思われる。

《参考文献》

1. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 2129—2134
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 6th ed. Baltimore; Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 392—403
3. 田中敏章. 思春期早発症の系統的診断法. *日産婦誌* 2002; 54: 1186—1199
4. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000; 21: 200—214
5. 中居光生. 月経異常—早発月経(早発思春期症). *産婦人科の実際* 1997; 46: 1219—1225
6. 大久保智治. 早発思春期. *産科と婦人科* 2008; 75suppl: 206—209

〈綾部 琢哉*〉

*Takuya AYABE

*Teikyo University, School of Medicine, Tokyo

Key words: precocious puberty · delayed puberty · GnRH analogue

索引語: 早発思春期, 遅発思春期, GnRH アナログ