

教育講演 3

早熟な子とおくてな子 何が問題か

*大 藺 恵 一 (大阪大学大学院医学系研究科小児科学)
三 善 陽 子 (大阪大学大学院医学系研究科小児科学)

I. 思 春 期

思春期は視床下部においてゴナドトロピン分泌刺激ホルモン (GnRH) の律動的分泌が高まり, それにより下垂体において黄体刺激ホルモン (LH), 卵胞刺激ホルモン (FSH) 分泌が上昇し, 男性においては精巣から男性ホルモンが, 女性においては卵巣から女性ホルモンが分泌されることで開始される。男性, 女性それぞれ, 精巣, 陰茎および乳房が発達し, 陰毛, 腋毛が出現するなど成人としての特徴を有するようになる。このような身体的変化のみならず, 性ホルモンによって成長の加速が起こることも思春期の特徴である。性ホルモン, 特に女性ホルモンは成長スパートをもたらすとともに, やがて成長板 (骨端線) を閉鎖させ, 身長伸びを停止させる。このような思春期徴候の出現は, そ

のパターンおよび時期が人種においてだいたい一定で, 日本人の場合, 思春期発来年齢は, 男児で10~11歳, 女児で9~10歳であり, 欧米諸国に比べると半年から1年程度早い。思春期発来時期が病的に早い場合を思春期早発症とよび, 遅い場合を思春期遅発症とよぶ。

II. 思春期早発症

思春期早発症の定義を表1に示す。思春期早発症では, 通常, 成長スパートを伴い, 高身長となるが, 骨端線の閉鎖も早期に起こり最終的に低身長となる。成人身長がどの程度障害されるかの予測には, 身長と骨年齢のバランスの検討が必要である。思春期早発症の分類を表2に示す。原因の特定できない特発性思春期早発症が特に女児において多くみられるが, 男児においてはhCG産生腫瘍などがありうるので慎重

表1 二次性徴発現の時期的異常の判定基準

早すぎる場合

男 子

- 1) 9歳未満で精巣, 陰茎, 陰囊などの明らかな発育が起こってきたとき
- 2) 10歳未満で陰毛の発生をみたとき
- 3) 11歳未満で腋毛, ひげの発生や声変わりをみたとき

女 子

- 1) 7歳6か月未満で乳房発育が起こってきたとき
- 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早熟, あるいは腋毛発生をみたとき
- 3) 10歳6か月未満で初経をみた場合

遅すぎる場合

男 子

- 1) 14歳までに Tanner stage G2 (精巣容積 4 ml あるいは長径が25mm) に達しない場合

女 子

- 1) 13.5歳までに Tanner stage B2 (乳房の budding) に達しない場合

さらに, いったん二次性徴が出現しても5年以内に完了しない場合を異常としている。

*大藺恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

Tel : 06-6879-3932 Fax : 06-6879-3939

表2 思春期早発症の分類

1. 真性性早熟症（ゴナドトロピン依存性）
 - 特発性（体質性，機能的）
 - 中枢神経腫瘍：視床下部過誤腫，視神経膠腫，視床下部星細胞腫など
 - その他頭蓋内病変：形成異常，クモ膜下嚢腫，感染，頭部損傷，頭蓋照射
 - 先天性副腎皮質過形成症，甲状腺機能低下症
2. 仮性性早熟症（ゴナドトロピン非依存性）
 - a. 女児
 - 女性化
 - 卵巣腫瘍：顆粒膜－莢膜細胞腫，奇形腫，絨毛上皮腫，sex cord tumor with annular tubules
 - 自律性機能性卵巣嚢腫，McCune-Albright 症候群，副腎皮質腫瘍
 - エストロゲンまたはその含有物の摂取
 - 男性化
 - 先天性副腎皮質過形成症，副腎皮質腫瘍（テストステロン産生腫瘍），Androblastoma
 - アンドロゲン産生奇形腫，アンドロゲンまたはその含有薬剤の摂取
 - b. 男児
 - 男性化
 - Testotoxicosis，先天性副腎過形成症，副腎皮質腫瘍
 - Leydig 細胞腫瘍，奇形腫，アンドロゲン投与
 - 女性化
 - 副腎皮質腫瘍，エストロゲン投与
 - Sertoli 細胞腫瘍，sex cord tumor with annular tubules
3. 部分的性早熟症
 - 乳房早期発育症，恥毛早期発育症，月経早期発育症

表3 広義の思春期遅発症（pubertal delay and pubertal failure）の鑑別診断

Pubertal Delay
・体質性
・慢性疾患に伴うもの：重症喘息，消化器疾患，肝疾患，腎疾患，内分泌疾患，血液・腫瘍性疾患，膠原病，感染症，栄養不良，神経性食思不振症，ストレス，激しい運動
Pubertal Failure
・低ゴナドトロピン性
先天性 - 特発性 LHRH 欠損，Kallmann 症候群，汎下垂体機能低下症，先天性副腎低形成症（DAX 1 異常） - 遺伝子異常（LHRH 受容体，LH-β，FSH-β），レプチン欠損，レプチン受容体欠損，GPR54異常 - Prader-Willi 症候群の一部，Bardet-Biedl 症候群，Laurence-Moon 症候群
後天性（脳腫瘍など）
・高ゴナドトロピン性
先天性 - Klinefelter 症候群，Turner 症候群，Noonan 症候群，Prader-Willi 症候群の一部 - 性腺異形成・無精巣症・両側停留精巣，性ホルモン合成異常・受容体異常
後天性（精巣摘除など）

な原因検索が求められる。真性すなわち GnRH 依存性思春期早発症に対しては，GnRH アナログ製剤の投与が有効である。

Ⅲ. 思春期遅発症

思春期遅発症の定義を表1に示す。また，その原因を表3に示す。臨床の場では，思春期が遅いことが病的かどうかの判定に苦慮すること

があり，ことに男児においては高校生になって成長スパートを認めることは稀ではない。そのため病的かどうかの判定を注意深く行う。また，思春期開始時期の遅れがある場合，身長をはじめとして他の同年齢の子どもとの外見上の差が大きくなり，時としていじめの対象となりうる。本人の不安，悩みが大きい場合，心理面への配慮も求められる。

IV. 思春期早発症および遅発症の診断の基礎

大まかには、真性か仮性かの判断を、FH、FSH、T（テストステロン）あるいはE2（エストラジオール）を測定し、年齢別、性成熟度別の正常値と比較して判断するが、病因検索および身長の高低の異常も踏まえて、下記のように十分な診療を行う。まず、問診にて、出生時の身長・体重、周産期異常の有無（分娩仮死、骨盤位分娩、黄疸の遷延、低血糖）、子宮内発育不全の有無、母親の妊娠出産歴、家族歴（両親や同胞の身長・体重、思春期の発来時期、血族婚の有無）、既往歴と基礎疾患の有無、薬剤の服用歴、家庭環境を聴取する。食事の摂取状況、機嫌、睡眠といった一般状態を確認し、多飲多尿、頭痛などの臨床症状の有無を確認する。両親の身長から、男児では（父の身長+母の身長+13）÷2、女児では（父の身長+母の身長-13）÷2で計算される目標身長（target height）を計算する。母子手帳の乳児検診の記録や幼稚園・学校での計測記録を、成長曲線上にプロットする。外性器の性成熟度（Tanner stage）の判定とともに、身長、体重、頭囲、arm span（身長±5 cm）、上節下節比、座高の測定を行い、四肢の均整や栄養状態、顔貌、奇形徴候の有無、側彎などの脊柱・四肢の変形の有無、心雑音や

肝脾腫の有無、知能・精神運動発達などを注意深く観察する。これらを総合して思春期の始まりの時期を確認する。

次にスクリーニング検査をすすめていく。両手（評価は左手）のレントゲン写真を撮影し、骨年齢を評価する。外来診療中での評価には日本人小児標準化 Tanner-Whitehouse 2 法（TW-2 法）を基にした「日本人標準骨成熟アトラス」が便利だが、正確な判定には各々の骨の成熟度をステージ付けして骨年齢を求める必要がある。中手骨短縮や、骨変形、骨透亮像を含む骨の異常の有無も確認する。一般血液検査として血算と生化学的検査（肝機能、腎機能、Ca、P、ALPを含む）、検尿を行う。

内分泌学的検査としては IGF-1、IGFBP-3（IGF-binding protein 3）、TSH、free T 4、free T 3 を測定し、血清 FSH、LH、エストラジオール／テストステロンが思春期段階に応じた値をとるか評価する。特に女児においては翼状頸や外反肘といった身体所見は明瞭でない場合もあることから常にターナー症候群を念頭におき、染色体検査の必要性を検討する。次いで精密検査として、負荷試験による LH、FSH の分泌能の評価と、頭部 MRI 検査（あるいは CT 検査）により頭蓋内病変の有無と視床下部・下垂体の画像評価を行う。