

思春期女子乳房発育とその内分泌学的背景

昭和大学医学部産婦人科教室

村上 基 河合 清文 樋口 和海
矢内原 巧 荒木日出之助 中山 徹也

Correlation between Breast Development and Hormone Profiles in Puberal Girls

Motoi MURAKAMI, Kiyofumi KAWAI, Kazumi HIGUCHI,

Takumi YANAIHARA, Hidenosuke ARAKI and Tetsuya NAKAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo

概要 思春期における乳房発育過程と身体発育並びに各種ホルモン値との関係について検討した。

1) 年齢と乳房発育との関係：乳房発育は Tanner の B₁~B₅ の 5 段階分類¹⁰⁾に従った。加齢と共に乳房は発育し、14歳に至ると乳房未発育段階といえる B₁の例はなくなる。B₃は9歳~17歳までみられるが、15歳以後は殆どが B₄或いは B₅を示す。なお成人型である B₅は12歳~17歳に分布するが、加齢と共に増加して17歳では72%を占めた。

2) 身体発育と乳房発育との関係：身長は急激な増加は乳房発育初期の B₁~B₂の時期にみられるが、B₄以降 plateau に達する。体重の急激な増加も、B₁~B₃にかけてみられ、以後も漸増傾向を示した。

3) 下垂体ホルモンと乳房発育との関係：FSH 及び LH は B₁~B₂にかけて有意に増加し、その後も B₄まで漸増した。なお PRL には一定の傾向はみられなかつた。

4) ステロイドホルモンと乳房発育との関係：①副腎性ステロイドである DHA-S は乳房発育と共に増加し、B₅においては B₁の約5倍に増加した。②cortisol は B₂~B₃にかけて有意の増加がみられた。③卵巣性ホルモンである estradiol との関係を見ると、下垂体ホルモンと同様の傾向を示し、B₅においては成熟婦人の域に達する。さらに progesterone の stage B₃での初経未発来群と発来群との比較では、初経発来群において明らかな高値がみられた。

5) まとめ：①思春期における乳房発育と身体発育、及び特に性ホルモンさらに副腎性ホルモンとの関係を初めて明らかにした。②乳房発育と身体発育(身長、体重)は相関があり、両者間の密接な関係が示唆された。③副腎性ステロイドである DHA-S が思春期乳房発育と強い相関(p<0.001)があることが示された。

Synopsis In order to examine the relation between breast development and hormone levels, serum levels of hormones including LH, FSH, PRL, progesterone, 17 α OH-progesterone, estradiol (E₂), pregnenolone, pregnenolone-sulfate, 17 α OH-pregnenolone, cortisol, dehydroepiandrosterone (DHA), dehydroepiandrosterone-sulfate (DHA-S), testosterone and Δ^4 -androstenedione were measured by RIA in 162 puberal girls aged 9 to 17 years. Height and body weight were also measured. Stages of breast development were classified into B₁ to B₅ according to Tanner et al. Results were as follow ;

1) Both body weight and height increased as the breast stage advanced during puberty.

2) The correlation with the concentration of hormone such as LH, FSH, E₂, DHA, DHA-S and T, and breast development was noticed during the puberal stage before the onset of menarche. A significant positive correlation was observed between DHA-S, body weight and each stage of breast development before and after the onset of menarche.

From the results obtained above, the intimate relationship between breast development and steroid concentrations especially the adrenal steroid DHA-S was suggested.

Key words: Hormone • Puberty • Breast development • Gonadotropin • Steroid

結 言

思春期は小児期から成熟期への移行期にあたり、この時期には著しい身体発育、第二次性徴の

発現と発達、初経発来などの変化があらわれ、内分泌的变化も著しい時期である。男子の第二次性徴としては陰毛の発生、睪丸容積の増大、陰のう

の変化、陰茎の肥大や腋毛・ひげの発育並びに声変わりなどが挙げられ、女子では乳房の発育や陰毛の発育などの第二次性徴のほか初経発来という現象がおこることは周知のことである。これまで我々は女子思春期における血中性ホルモンの動態について報告⁵⁾してきた。第二次性徴の中でも乳房の発育は思春期性発育の指標として重要な意義をもつことは言うまでもないが、その内分泌的背景の詳細を明らかにしたものは少ない。そこで乳房発育と身体発育特に各種ホルモンの関係について検討を加えた。

実験方法

1) 対象

山形県下の小、中、高校に在学する9歳～17歳の女子521名(うちホルモン測定を行ない得たものは162名)を対象とした。ホルモン測定のための採

血は午前10時より午後2時までの間で、採血後直ちに血清に分離し、測定まで-20℃にて保存した。

2) 測定方法

① 乳房の発育段階は Tanner の分類¹⁰⁾に従って5段階(B₁～B₅)に分類した(表1)。

② 血中各種ホルモン値の測定: follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E₂) は第一ラジオアイソトープ社製キットで、またpregnenolone(P₅), pregnenolone sulfate(P₅-S), 17αOH-pregnenolone (17-P₅), cortisol (F), dehydroepiandrosterone(DHA), dehydroepiandrosterone-sulfate (DHA-S), testosterone(T), Δ⁴ androstenedione (Δ⁴-A), progesterone (P₄), 17αOH-progesterone (17-P₄)などは血清より抽出後 Sephadex LH-20 column-chromatography にて分離精製後に特異的な抗体を用いた RIA 法²⁾によつた。なお抱合型は遊離型抽出後 solvolysis を行ない、抱合型を遊離型としたのち同様の方法で測定した。

成績

1) 思春期における乳房発育

表2に各年齢における乳房発育段階の頻度を示した。加齢と共に乳房は発育するが、その発育段階に差がみられるのは10歳～11歳にかけて、次いで12歳～13歳にかけてであり、16歳以後はB₅が過半数を占めるに至る(16歳;60%, 17歳;72%)。

表1 Tanner の分類による乳房発育段階

段階	乳房発育の段階
B ₁	思春期前期、乳頭がわずかに膨隆。
B ₂	蕾の時期、乳房、乳頭が小さなマウンドをつくって膨隆する。乳輪はB ₁ より大きくなる。
B ₃	乳房、乳輪ともに大きくなる。しかし胸壁との輪郭はあきらかではない。
B ₄	乳頭、乳輪は乳房の上にさらにマウンドをつくって突出する。
B ₅	成熟期、乳頭のみ突出する。乳輪は乳房輪のなかにしまいこまれる。B ₄ とB ₅ は分けられないこともある。

表2 Incident (%) of breast development according to age

Age	9	10	11	12	13	14	15	16	17	計
B ₅	0	0	0	↓ (6.0) 3	↑ (8.5) 5	↑ (12.5) 7	↑ (45.0) 34	↑ (60.0) 37	↑ (72.0) 52	138
B ₄	0	0	↓ (2.5) 1	(24.0) 12	(19.0) 11	(26.5) 16	↑ (50.0) 38	↑ (35.5) 22	(26.5) 19	119
B ₃	↓ (2.0) 1	(21.0) 8	↑ (37.5) 19	↑ (39.0) 20	↑ (44.0) 27	↑ (43.0) 26	↓ (5.0) 4	↓ (4.5) 3	↓ (1.5) 1	109
B ₂	↑ (39.2) 20	↑ (36.5) 14	↑ (46.0) 23	↑ (29.0) 16	(27.0) 16	(18.5) 11	0	0	0	100
B ₁	↑ (58.8) 30	↑ (42.5) 16	(14.0) 7	↓ (2.0) 1	↓ (1.5) 1	0	0	0	0	55
計	51	38	50	52	60	60	76	62	72	521

$\chi^2(32)=437.684$ $p<0.01$

↑は有意に多いことを示す

↓は有意に少ないことを示す

なお9歳~10歳ではB₄及びB₅を示すものはなく、また15歳以上でB₁及びB₂を示すものはなかった。表3に血中ホルモンを測定し得た162例の各乳房発育段階の平均年齢と初経発来者頻度を示した。乳房の発育とともにその平均年齢は上昇する。B₁及びB₂では初経発来者はない。発育段階B₃を示すものは初経未発来者が14例(45.2%)、初経発来者が17例(54.8%)でほぼ半数ずつであった。当然のことながら未発来者の平均年齢は発来者の年齢より低い(p<0.001)。B₄及びB₅を示すものはいずれも100%初経発来をみる。

2) 身体発育と乳房発育 (図1)

身長及び体重の発育と乳房発育段階との関係を検討した。

表3 Subjects

乳房発育段階 (Tannerの分類)	対象者数	年齢 平均±標準偏差	初経発来者数 (%)
B ₁	46	10.4±1.1 (8.8~13.5)	0
B ₂	36	11.7±1.3 (9.0~14.4)	0
B ₃	(14* 17** 31)	(11.7±1.1(9.2~13.0) 13.6±1.4(10.3~15.3) 12.8±1.6)	17 (55)
B ₄	27	14.6±1.2 (12.1~16.8)	27 (100)
B ₅	22	14.9±1.5 (11.3~17.0)	22 (100)
合計	162		

* 初経未発来者 ** 初経発来者 () 年齢幅

①身長：乳房がB₁~B₂にかけて発育する段階では、これと平行して身長も急速に伸びるが(p<0.001)、B₄に達した以後では身長の伸びは plateau となる。B₃を示すもののうち初経発来者では未発来者に比べて身長は有意に高い(p<0.001)。

②体重：B₁~B₃にかけて乳房の発育する段階では体重も有意差をもつて急増するが(p<0.02)、以後の体重増加は乳房発育段階間で有意差を認めない。なおB₃の初経発来者の体重は未発来者に比べ身長同様有意に高値を示した(p<0.02)。

3) 下垂体ホルモンと乳房発育 (図2)

①FSH：FSHは乳房発育初期にあたるB₁~B₂(p<0.001)及びB₃~B₄(p<0.01)にかけ

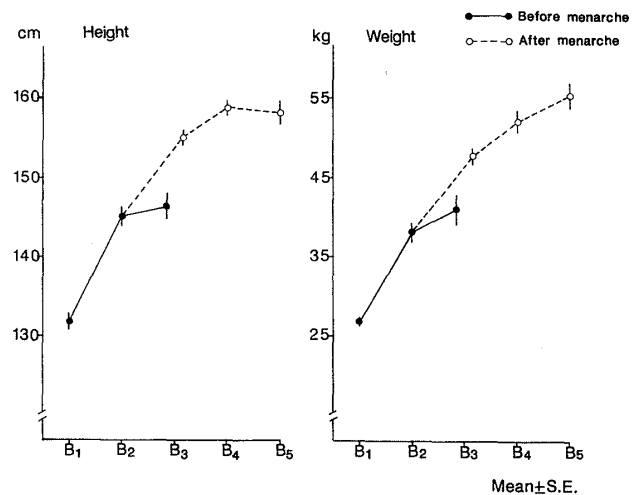


図1 Physical changes and breast development

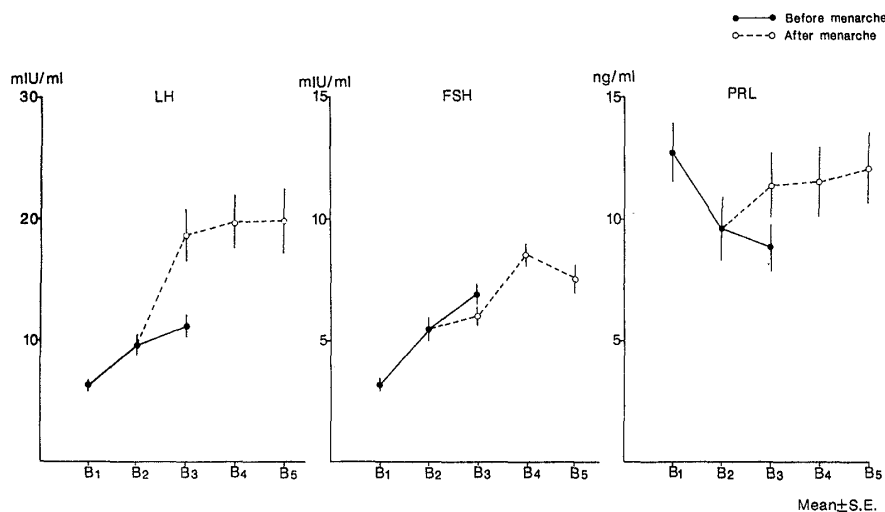


図2 Changes of hormone levels with breast development

て有意に増加し, B_4 以後は plateau となる. B_3 における初経発来者と未発来者の FSH 値には有意差を認めなかつた.

② LH: LH は $B_1 \sim B_3$ ($p < 0.001$) にかけて有意に増加する. その程度は FSH ほど著明ではなく, 発育段階 B_3 以後の LH 値は plateau となり各発育段階では有意の差を認めない. なお B_3 における初経発来者の LH 値は未発来者に比べ有意に高値を示している ($p < 0.01$).

③ PRL: PRL 値は一定の傾向を示さなかつたが, 初経発来前に低下傾向を示した. また B_3 における初経発来者と未発来者間でも有意差はなかつた.

4) 性腺ホルモンと乳房発育 (図3)

① E_2 : E_2 は乳房発育初期にあたる $B_1 \sim B_2$ の発育段階にかけて有意に増加し ($p < 0.01$), 以後は各発育段階で有意差を認めないが漸増して B_5 では平均 93 pg/ml と成熟婦人のレベルに達した. B_3 における初経発来者と未発来者間の E_2 値には有意差を認めなかつた.

② P_4 : P_4 値は B_2 から初経発来例の B_3 にかけて有意に増加したが ($p < 0.05$), 以後乳房発育段階間では有意差はなかつた. もちろん B_3 における初経発来者は未発来者よりも有意に高値を示し ($p < 0.05$), 未発来群 (殆どが $B_1 \sim B_2$) と発来群 (殆どが $B_4 \sim B_5$) との間にも当然ながら有意差があつた ($p < 0.01$).

5) 副腎性ホルモンと乳房発育 (図4)

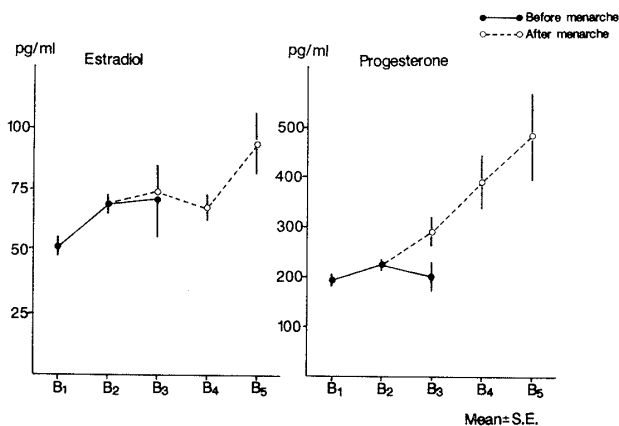


図3 Changes of hormone levels with breast development

① DHA: DHA 値は乳房発育初期にあたる $B_1 \sim B_2$ の乳房発育段階にかけて有意に増加するが ($p < 0.001$), 以後は漸増傾向を示すものの各乳房発育段階では有意差を認めない. また B_3 における初経発来者と未発来者間の DHA 値にも有意差は認められなかつた.

② DHA-S: DHA-S 値は乳房の発育と平行してもつとも段階的に有意差のある急増を示し ($p < 0.05 \sim p < 0.001$), B_5 における DHA-S 値は B_1 の約5倍にも達した. また B_3 における初経発来者の DHA-S 値は未発来者のそれよりも有意に高かつた ($p < 0.05$).

③ F: F 値は $B_1 \sim B_2$ においては変化がみられなかつたが, $B_2 \sim B_3$ の初経発来の頃に有意な増加を示した ($p < 0.05$). しかし, B_3 における初経発来者と未発来者との間には有意差は認められなかつた.

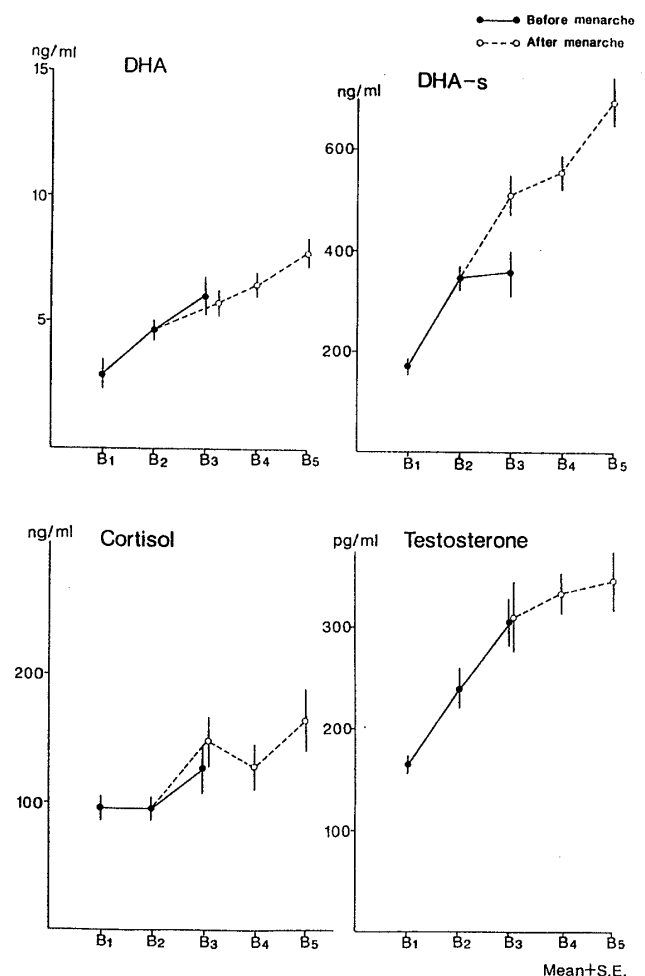


図4 Changes of hormone levels with breast development

表4 Correlation of physical changes and hormone levels with breast development

乳房発育(Tanner の分類)との相関		初経未発来群 n=96	初経発来群 n=66	全 例 n=162
身体 発育	身長	r=0.421	(-)	r=0.685
	体重	r=0.668	r=0.426	r=0.843
下垂体 ホルモン	LH	r=0.447	(-)	r=0.553
	FSH	r=0.510	(-)	r=0.549
	PRL	(-)	(-)	(-)
性腺 ホルモン	Progesterone	(-)	(-)	r=0.399
	17 α OH-progesterone	(-)	(-)	(-)
	Estradiol	r=0.269	(-)	r=0.284
副腎性 ホルモン	Pregnenolone	(-)	(-)	(-)
	Pregnenolone sulfate	(-)	(-)	(-)
	17 α OH-pregnenolone	(-)	(-)	(-)
	Cortisol	(-)	(-)	r=0.253
	DHA	r=0.500	(-)	r=0.562
	DHA sulfate	r=0.497	r=0.369	r=0.736
	Testosterone	r=0.454	(-)	r=0.519
	Δ^4 androstenedione	(-)	(-)	(-)

(-): not significant

つた。

④ T: T は DHA, DHA-S と同様に乳房発育初期の B₁~B₂ の発育段階において有意に増加し (p<0.05), 以後漸増傾向を示すが, 各発育段階の間には有意差を認めない。また B₃ における初経発来者と未発来者間では有意差は認められなかった。

6) 乳房の各発育段階と身体発育及び各種ホルモン値との相関 (表4)

乳房発育段階と先に述べた身体発育, 各種ホルモン値との相関を全例及び初経未発来群, 発来各群にわけて検討した結果を表4にまとめて示す。

(-) は有意な相関を認めなかったものである。

初経未発来群で相関のあつたものは, 身長と体重, LH と FSH, 並びに E₂, DHA, DHA-S 及び T であつた。一方初経発来者群で相関のあつたものは体重及び DHA-S にすぎない。初経未発来群, 発来群をあわせた全例で相関を検討すると, 身長と体重, LH と FSH, 並びに E₂, P₄, DHA, DHA-S, F 及び T に正の相関がみられた。

7) 年齢とホルモン値並びに身体発育との相関及び乳房発育段階との関係

前述のごとく乳房発育と, ある種のホルモン値並びに身長, 体重の増加とがよく相関する一方, 乳房の発育は加齢ともよく相関していることが示された。そこで年齢的因子を除外し, 思春期乳房発育に深く関与している因子をさらに深く検討する目的で, B₁~B₅ まですべての乳房発育段階を示す12歳に焦点をしばつて検討した。その結果は図5に示すごとく同一年齢にもかかわらず乳房発育段階と DHA-S 値 (r=0.527), 身長 (r=0.827) 及び体重 (r=0.738) との間に強く正の相関を示すことが判明した。

一方, 従来より乳房発育と密接な関係があるといわれていた E₂ 及び P₄ については年齢12歳では乳房発育段階の間に有意の相関は認められなかった。しかし, E₂ は FSH, LH, DHA, DHA-S, F, T とともに9~10歳の大部分を占める乳房発育初期段階の B₁~B₂ では有意の増加 (p<0.01) がみられること, また P₄ も B₂→B₃ の初経発来例で

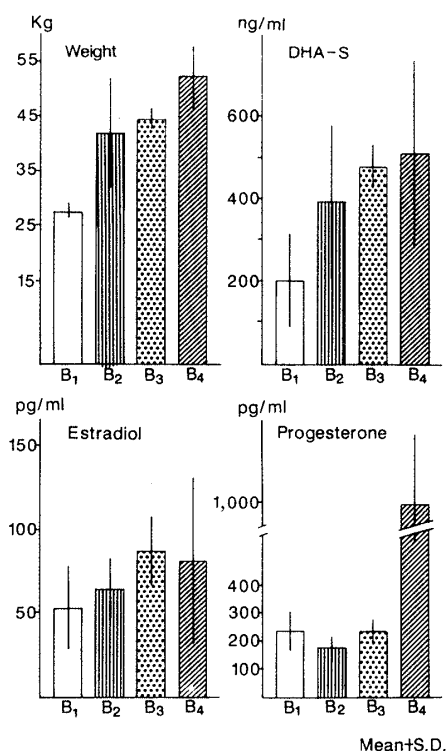


図5 Correlation between body weights, steroid levels and the breast development

は有意に増加 ($p < 0.05$) することは先に述べた。

考案

思春期における第二性徴の発現及び身体発育などは個体差が大きく、年齢による変化のみではその発育過程の状態を十分に解明することは出来ない。これまで思春期の成熟度は Tanner の分類¹⁰⁾などによつて分類し、検討されてきた。即ち Tanner の分類¹⁰⁾は第二性徴の程度による分類で思春期女子ではとくに乳房発育及び恥毛の発育が身体成熟の指標として重要な意義をもつていと述べている。従つてこの分類は第二性徴と各種身体発育及び内分泌的变化の関係を検討するうえで重要な指標の一つになりうると思われるので、乳房発育の年齢的变化、並びに乳房発育と身体発育及び各種ホルモン値との相関を検討した。

1) 年齢と第二性徴の推移

Tanner et al.⁹⁾の各 stage の平均年齢は B₂; 11.15歳, B₃; 12.15歳であり、また Faiman et al.⁶⁾は B₂; 10.7歳, B₃; 11.8歳と報告しているが、我々の成績では B₂; 11.7歳, B₃; 12.8歳であつて、わが国の思春期女子の乳房発育は欧米諸国に

比べて約1年前後遅い傾向にある。また B₃を示す例の初経発来率については、Faiman et al.⁶⁾は25%であると述べているが、我々の成績では55%であつた。なお B₄, B₅での初経発来率は我々の成績も Faiman et al.⁶⁾の報告と同じく100%であつた。すなわち欧米人女子に比べ日本人女子では乳房発育段階が低いにもかかわらず、初経が発来するものが多いといえる。このことは玉田⁴⁾の報告も同様である。

2) 乳房発育と身体発育の関係

初経発来の時期には身体及び体重の急速な増加がみられることはよく知られている。我々の成績で、乳房の発育の初期段階の進行と身長及び体重の増加とはよく相関しているが、乳房が成人型 (B₄, B₅)まで発育するころには身長の伸びは plateau になる。B₃群について身長及び体重を初経の有無により比較すると、初経発来群では未発来群に比べて有意に高値(身長: $p < 0.001$, 体重: $p < 0.02$)であつた。このことは、身体発育と乳房発育の相関に関しては初経の有無及び年齢とも関係していることを示唆している。なお乳房発育が B₁~B₄の各段階を含む12歳例については、身長($r = 0.825$)及び体重($r = 0.738$)と乳房発育段階とは極めてよく相関していることから、身体発育も乳房の発育に重要な要因であることが示唆される。

3) 乳房発育と各種ホルモン値との関係

計測した各種ホルモンのうち PRL 値を除いては加齢と共にホルモン値は増量する。ホルモン値と年齢との相関は LH と FSH, 並びに P₄, DHA, DHA-S 及び T に認められた。また初経発来群に限つてはホルモン値と年齢との間に相関のあつたものはなく、一方初経未発来群では LH と FSH, DHA, DHA-S 及び T 値の変化が年齢と相関していた。なお、初経発来前に各種の性ホルモンが著増し、最高値を呈することはすでに報告した³⁾通りである。

第二性徴と各種ホルモン値との相関に関して、Jenner et al.⁷⁾は E₂値と思春期発育分類 (P) と極めてよい相関があると報告している。また Lee et al.⁸⁾は8歳~18歳に至る27例の少女の追跡調査から、思春期発来と共に E₁, DHA, DHA-S,

17-P₄値が上昇するが、PRL及びP₄値の変化は著明でなかつたこと、乳房発育段階と有意の相関のあつたホルモンはLH、FSH、E₂、17-P₄、DHA、T及びΔ⁴-Aであつたと報じており、DHA-Sについては恥毛の発育と相関を認めたが、乳房発育とは相関がなかつたと報告している。今回の我々の検討では乳房の初期発育時期ではLHとFSH、E₂、DHA、DHA-S及びTとの間に相関を認め、特にDHA-Sについて乳房発育の各段階で初経発来の有無に関係なく有意な相関が認められた。性腺ステロイド以外の副腎性ステロイドであるDHA-Sが乳房発育に関連している可能性が強く示唆されたことは興味深い。なお、従来乳房発育や乳汁分泌機能に関与するとされているE₂、P₄及びPRLのうち、E₂が初経発来以前の乳房発育の初期段階と、P₄は初経発来の前後での乳房発育程度(B₁~B₂→(初経)→B₄~B₅)と相関していた。なお、PRL値は加齢と共にむしろ一度下降し、乳房発育段階とも相関を認めなかつた。E₂及びP₄については、これが卵巣性のステロイドであつて月経周期による変動の影響があるため、初経発来以降では検査時期によつてその値は当然異なるため、乳房発育とその相関が認められなかつた例の存在も否定できない。

DHA、DHA-S及びTは共に副腎性 androgenと考えられており、特にDHA-Sは血中濃度も高く、加齢と共に増量していくことが報告されている¹¹⁾。今回の実験において各発育段階を含む12歳例について年齢による影響を除外して検すると、乳房発育とDHA-Sはよく相関していた。DHA-Sの生理作用については恥毛や腋毛の思春期における発育と関係することが知られており、副腎の発育の一つの指標となると考えられる。DHA-Sが乳房発育にどのような作用機序をもつて働くのかは不明であり、乳房の発育と副腎のDHA-S産生能の上昇がたまたま同時に起きた可能性も否定出来ないが、弱いandrogenであるDHA-Sのanabolicな作用による乳房発育の促進の可能性とともに、DHA-Sは卵巣estrogenのprecursorでもあり得ることから、DHA-Sの産生増加によ

りestrogenの生成が上昇し、生成されたestrogenが乳房の発育を促進している可能性も考えられよう。今回の成績で、乳房の発育と副腎性androgen産生機能とが密接な関係があり得ることが示唆されたことは興味深い。

本論文要旨は第36回日本産科婦人科学会学術講演会において発表した。

文 献

1. 荒木日出之助, 河合清文, 大野秀夫, 東郷実昌, 矢内原巧, 中山徹也: 思春期の身体・骨盤発育とその背景因子. 産婦の実際, 34: 1927, 1985.
2. 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンのRadioimmunoassay. 日内分泌誌, 49: 629, 1973.
3. 中浜之雄, 金沢元美, 矢内原巧, 荒木日出之助, 中山徹也: 初経発来周辺期における内分泌動態と身体発育について. 日産婦誌, 34: 1465, 1982.
4. 玉田太朗: 思春期の内分泌. 日内分泌誌, 54: 1331, 1978.
5. 矢内原巧, 大野秀夫, 東郷実昌, 河合清文, 村上基, 荒木日出之助, 中山徹也: 思春期の内分泌—思春期と女性ホルモン. 小児科Mook, 34: 91, 1984.
6. Faiman, C. and Winter, J.S.D.: Gonadotropins and sex hormone patterns in puberty: Clinical data. In The Control of the Onset of Puberty (eds. M.M. Grumbach, G.D. Grave and F.E. Mayer), 32. John Wiley and Sons, New York, 1974.
7. Jenner, M.R., Kelch, R.P., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M.: Hormonal changes in puberty: IV. Plasma estradiol, LH and FSH puberty, premature thelarche, hypogonadism, and in a child with a feminizing ovarian tumor. J. Clin. Endocrinol. Metab., 34: 521, 1972.
8. Lee, P.A., Xenakis, T., Winer, J. and Matsenbaugh, S.: Puberty in girls: Correlation of serum levels of gonadotropins, prolactin, androgens, estrogens and progesterone with physical changes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43: 775, 1976.
9. Marshall, W.A. and Tanner, J.M.: Variation in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis. Childh., 44: 291, 1969.
10. Tanner, J.M.: Growth and endocrinology of the adolescent. In Endocrine and Genetic Diseases of Childhood (ed. L.I. Gardner), 19. Saunders, W.B. Co. Philadelphia, 1969.
11. Yen, S.S.C. and Hopper, B.R.: Circulating concentrations of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate during puberty. J. Clin. Endocrinol. Metab., 40: 458, 1975.

(No. 6322 昭63・1・12受付)