

診 療

生後8ヶ月より規則的な月経周期をみとめた 特発性思春期早発症の1例

山形大学医学部産科婦人科学教室

金子 尚仁 川越慎之助 広井 正彦

Key words: Precocious puberty・Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera)

緒 言

思春期早発症 precocious puberty あるいは性早熟症 sexual precocity とは、女兒の場合、月経発来、陰毛発生、乳房発育等の第二性徴が、何らかの原因で通常発来する時期より早期にみられるものをいう。しかしこれらの変化が起こり始める時期には個人差があり、そのほかにも遺伝的要素、栄養、環境などの諸因子も関与しており、何歳で始まるのが正常であるのかを決定することは必ずしも容易ではない。最近では栄養状態が改善してきており、第二性徴の発来する時期も早まりつつあるが、一般には10歳から16歳までの間に発来するものとされており、この年齢の限界は女兒の場合は7～8歳であるとされ、7～8歳未満で第二性徴が出現した場合に一般に思春期早発症とされている。

Escomel¹⁰⁾は3歳で初潮をみとめ、4歳で妊娠し、5歳8カ月で帝王切開により分娩した1例を報告し、また、青野ら¹⁾は生後4カ月で乳房肥大をみとめ、5カ月で初潮をみとめた例を報告している。今回我々は、生後8カ月で初潮をみとめ、その後規則的に月経発来をみとめた特発性思春期早発症と思われる1症例を経験したのでここに報告する。

症 例

患児：Y.S. 1歳6カ月

主訴：1) 30～35日周期の月経様出血

2) 陰毛発生

3) 乳房発育

既往歴：特記すべきことはない。

家族歴：同胞はいない。母親は妊娠中に疾病に罹患したことや妊娠中の薬剤服用の既往はない。いとこ同志の結婚でもなく、親せきに同様の症状をもつた者もない。

現病歴：昭和53年5月22日、満期正常分娩にて出生。生下時の体重は2,670g、身長は49cm。生後の身体発育は良好であつた。生後8カ月目に、2日間にわたる少量の性器出血をみとめ、以後、3日間にわたる月経が30～35日周期で規則的にみとめられるようになった。生後11カ月目頃より陰毛、腋毛が発生して1歳2カ月目で某病院産科婦人科を受診し、生後1歳6カ月で思春期早発症疑いの診断のもとに紹介にて当科を受診した。

初診時現症：身長83cm、体重15kgと身体発育は良好で、全体としての均整がとれている。顔貌は正常で、貧血もなく、皮膚の色素沈着などもみとめない。乳房は肥大しており、乳房の上に乳頭と乳頭輪が高まりをつくっている(写真1)。陰毛はまばらながらも恥骨結合のところにまで広がっており(写真2)、また腋毛もみとめられた。腹部触診、直腸診では腫瘤は触知しなかつた。

腔スミアでは、成熟度指数(M.I.)=0/36/64と著明なestrogen効果がみとめられた。また内分泌学的検査所見(表1)では、血中estradiol (E₂)は年齢に比し高値を示し、性成熟婦人の卵胞中期のレベルであり、血中LH、FSHも高値で性成熟婦人の卵胞期レベルとなつている。血中prolactin, testosterone, cortisolの値はいずれも正常で、尿中

写真1 乳房の発育状態

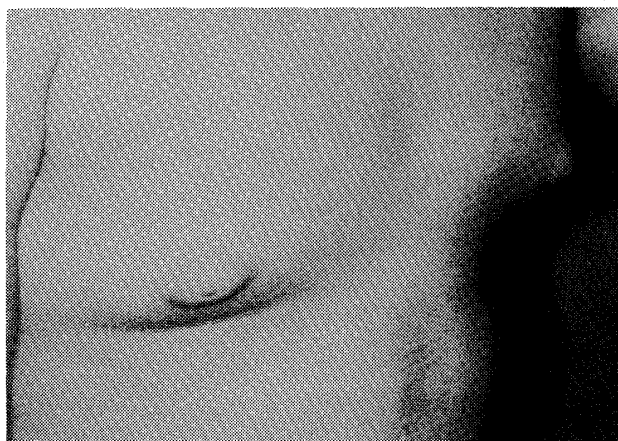


写真2 外陰部における陰毛発育状態



表1 内分泌検査所見

	1y. 5m.	1y. 6m.	1y. 10m.	2y. 4m.	
GH	30				ng/ml
E ₂		104	70.5	67.4	pg/ml
Prog.		3.33	1.15	0.97	μg/ml
LH	17	13.2	14.4	5.1	mIU/ml
FSH	8.7	6.8	6.5	5.2	mIU/ml
PRL		28.1	31.4	23.7	ng/ml
Test.		0.26	0.40		ng/ml
Cort.			10.0		μg/ml
17-KS		1.3	1.4	1.2	mg/day
17-OHCS		0.33	0.28	0.42	mg/day

17-KS, 17-OHCS 値は正常よりもやや高値となっている。

脳神経外科を受診したが、神経学的にも脳内病巣を思わせる所見はなく、頭部単純X線写真でもトルコ鞍部の状態に異常はなかった。頭部CTでも腫瘍陰影はみとめられず、視床下部、松果体部

写真3 手根骨の化骨状態

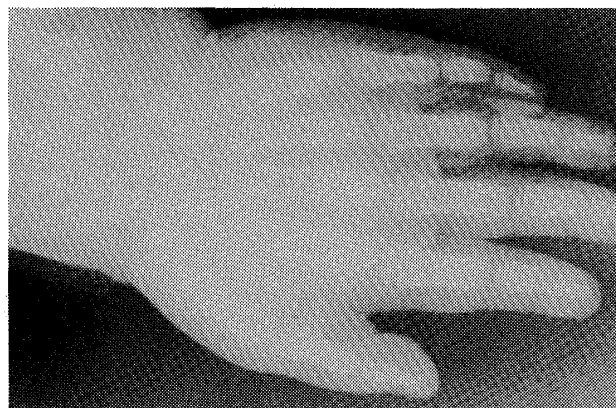


図1 治療による血中ホルモン値の変化

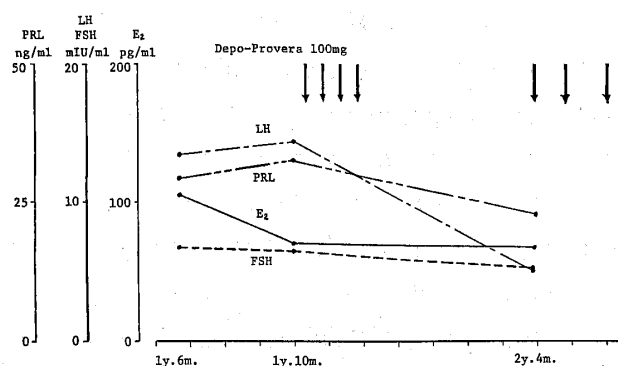
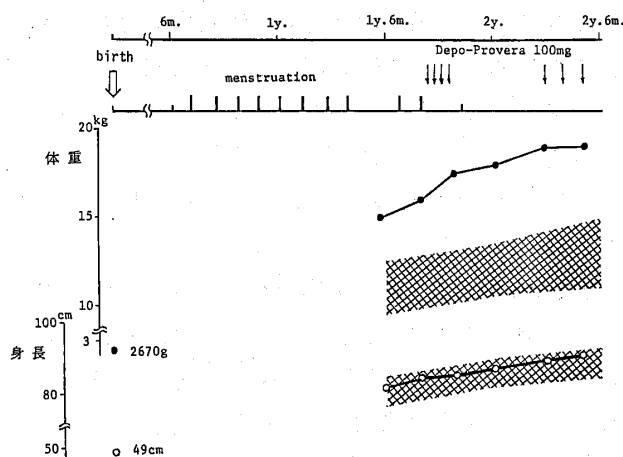


図2 月経歴および身長、体重の変化



には腫瘍を思わせる所見はみとめられなかった。

2歳6カ月の時の手根骨X線写真(写真3)では舟状骨および第1中手骨骨端の化骨核がみとめられ、骨年齢は5歳前後と推定され、骨年齢の亢進がみとめられた。

治療：生後1歳10カ月目より medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) 100mg/2w 筋注にて治療を開始した。その後の内分泌学的検査所

見は表 1 に示す通りである。

治療開始前の 1 歳 6 カ月の時点では、血中 E_2 , LH, FSH は年齢に比し高値を示していたが、1 歳 10 カ月目より Depo-Provera による治療を開始してからは表 1 および図 1, 2 に示す如く、血中 LH, FSH, E_2 は低下し、特に E_2 の低下は著明であり、また月経様出血も消失した。

膣スミアでも同様の所見が認められ、M.I. も治療開始前は 0/36/64 と著明な estrogen 効果をもとめていたが、治療開始後 1 カ月目には M.I. = 28/69/3, 3 カ月後には M.I. = 83/16/1 と左方移動を示し、estrogen 効果の消失がみとめられた。

考 案

思春期早発症の診断基準についてはいくつかの報告があるが、諏訪⁷⁾は女兒の場合、

- 1) 8 歳未満で乳腺、乳輪の発育をみたとき、
- 2) 9 歳未満で陰毛発生をみたとき、
- 3) 10 歳未満で初経をみたとき

の 3 点をあげている。しかし最近の思春期早発化現象に伴い、この年齢も早くなり、7 歳未満の思春期発来を早発症とするものが多い。また、女兒の本症では、月経発来・陰毛発生・乳房発育が主要な徴候となつているが、臨床的にはそれらの症状および性機能の発達に種々の程度の差がある。

本症例は生後 8 カ月目より 30~35 日周期の規則的な月経をみとめ、さらに陰毛、腋毛および乳房発育もみとめていることより、非常に早期に第二次性徴をみた思春期早発症の 1 症例といえる。

思春期早発症を原因別にみると、gonadotropin の早期分泌による真性のものと estrogen あるいは androgen 分泌亢進による仮性のものとに大別され、前者はさらに特発性、脳内病変によるもの、若年性甲状腺機能低下症とにわけられ、後者は副腎性、卵巢性、肝腫瘍性、医原性、末梢器官の異常反応によるものとに細分される。本症例では腹部触診、直腸診で腫瘤を触知せず、hypergonadotropic の状態にあり、Depo-Provera で抑制をみることより卵巢性のものは否定的である。また尿中 17-KS, 17-OHCS 値、および肝機能検査により副腎性、肝腫瘍によるものも否定され、また外部からの薬剤投与もなく、医原性のものでもない。

脳神経学的検査により脳内病変によるものも否定的であり、骨年齢亢進により甲状腺機能低下症によるものも否定される。以上に加えて、前述の如く LH, FSH 値の上昇がみとめられており、本症例は特発性のものと考えられる。

女兒の場合は特発性の頻度が高く、佐藤⁵⁾によれば女子思春期早発症の 80% 以上は特発性で、脳内疾患によるものは約 10% であり、残りの約 10% は大部分が副腎性であるという。これに対し、Cloutier et al.⁹⁾, Sigurjonsdottir et al.¹⁰⁾によれば男児では特発性のものは約 40% と低く、女兒の場合に比して中枢神経病変によるものが多いという。しかし諏訪⁷⁾によれば、特発性の場合は 60~70% で脳波異常を示し、極めて小さい器質的障害が存在する可能性があるという。さらに特発性とされていた症例の剖検で脳内腫瘍が発見されることもあるとされ、本症例でもその可能性は必ずしも否定できない。

内分泌学的な諸検査では、一般に本症では LH, FSH の基礎分泌値および E_2 が高値を示し、思春期または成人のレベルを示す。また、血中 progesterone, cortisol, prolactin はその年齢相当の値を示すとされている。本症例でも血中 E_2 値は非常に高く、LH, FSH も高値を示しているが、その他は年齢相当の正常値を示している。

本症では初めのうちは身体発育は促進されるが、sex steroid hormone により骨端軟骨が早期に閉鎖し、結果的には短軀になり、また精神的な発達が未熟のうちに月経発来などの身体的発達が先行するという不均衡のために種々の問題が生じる。従つて早期に治療を開始すべきである。本症の治療には gonadotropin 分泌を抑制する目的で progesterone 誘導体の medroxyprogesterone acetate (Provera または Depo-Provera), cyproterone acetate, または ethisterone 誘導体である 17 α -pregn-4-20-yno[2, 3-d]isoxasol-17-ol (Dana-zol) を投与するが、一般には Depo-Provera が使用されている。Depo-Provera による治療では LH, FSH は抑制され、第二次性徴の消退ないしは停止がみられるが、骨成熟度および身長増加に対しては抑制が不十分で、身長に対する予後はあ

まり良くないとされている³⁾⁷⁾¹⁰⁾。副作用としては
 嘔気、食欲亢進、体重増加、肝機能障害、無排卵
 症などがみとめられる場合があるとされてい
 る⁴⁾⁷⁾。cyproterone acetate でも性器出血の消失
 等同様の効果はみとめられるが、gonadotropin 放
 出は十分には抑制されない⁶⁾⁸⁾とされているが、
 Depo-Provera に比して身長、骨成熟速度の正常
 化作用が強いとする報告もみとめられる。Dana-
 zol 療法でも上記の2つの治療法と同様、第二
 次性徴発現に対しては有効であるが、骨年齢亢進お
 よび身長増加に対する効果は不十分である⁹⁾との
 報告がある。本症例では Depo-Provera を投与し、
 性器出血および陰毛、腋毛の消失をみとめ、臨床
 症状の消失がみられた。また、内分泌学的にも
 LH, FSH, E₂が低下し、特に LH の低下は著明で
 あった。腔スミアでも estrogen 効果の消失をみと
 めている。治療を中止する時期については、骨年
 齢が暦年齢と一致した場合、または暦年齢が12歳
 に達した場合が一応の目標となつている。

予後については、治療中止後排卵性月経周期が
 回復し、妊孕能もあり、閉経年齢もほぼ正常で、
 寿命も普通人とかわらないとの報告²⁾がある。

結 語

生後8カ月という極めて早期より規則的な月経
 周期をみとめ、これに対して Depo-Provera によ
 る治療を行い、その臨床症状の消失をみとめた特

発性思春期早発症の1症例を経験したので報告
 し、これに若干の文献的考察を加えた。

文 献

1. 青野敏博, 南川淳之祐, 寺川直樹, 倉智敬一: 思
 春期早発症および思春期遅発症. 産婦の実際, 29:
 1031, 1980.
2. 青野敏博, 南川淳之祐, 寺川直樹, 倉智敬一, 松
 本圭史: 特発性性早熟症における Gonadotropin
 分泌の病態と Medroxyprogesterone Acetate に
 よる治療経過. 日内分泌誌, 51: 898, 1975.
3. 市場洋三: 性早熟症の4例. 小児科臨床, 27: 634,
 1974.
4. 仲野良介: 思春期の発来機序とその異常. 産婦の
 実際, 29: 1003, 1980.
5. 佐藤恒治: 女子の性早熟症. ホと臨床, 17: 782,
 1969.
6. 塩塚幸彦, 佐橋 徹, 林茂一郎, 林 茂興: 特発
 性思春期早発症への Danazol の使用経験. 産婦の
 世界, 31: 319, 1979.
7. 諏訪城三: 思春期早発症. 産と婦, 45: 973, 1978.
8. Bossi, E., Zurbrugg, R.P. and Joss, E.E.: Im-
 provement of adult height prognosis in precoci-
 ous puberty by cyproterone acetate. Acta Pedi-
 at. Scand., 62: 405, 1973.
9. Cloutier, M.D. and Hayles, A.B.: Precocious
 puberty. Advances in Pediatrics, 17: 125, 1970.
10. Escamel, E.: La plus jeune mère du monde. La
 Presse Med., 38: 744, 43: 875, 1939.
11. Sigurjonsdottir, T.J. and Hayles, A.B.: Precoci-
 ous puberty—A report of 96 cases. Amer. J. Dis.
 Child., 115: 309, 1968.

(No. 5031 昭57・2・4 受付)