

女性思春期のホルモンバランス

東京医科歯科大学医学部
産科婦人科講師 同・教授
久保田俊郎 麻生 武志

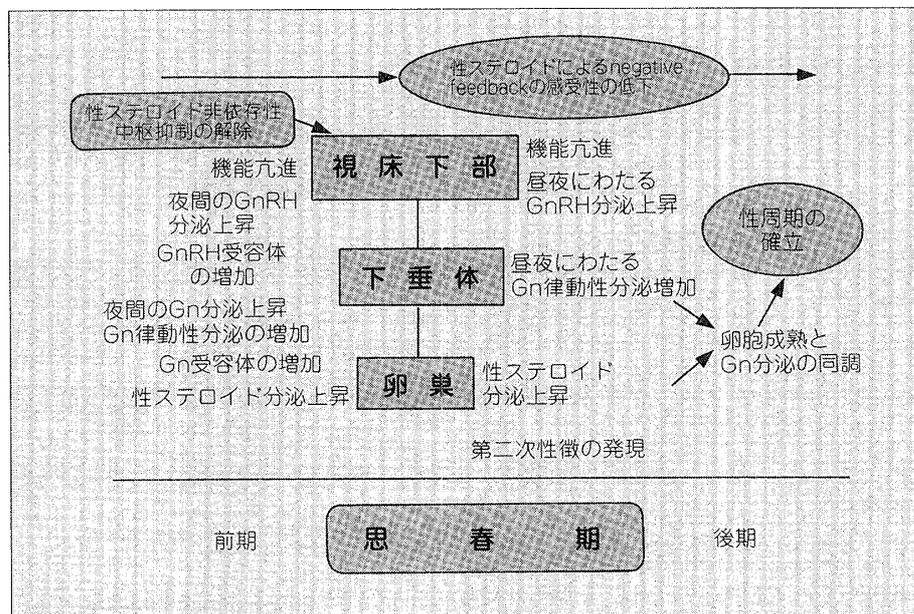
はじめに

思春期とは、小児期と成熟期間の移行期であり、第二性徴の開始から、初経を経て第二性徴の完成と月経周期がほぼ整順になるまでの期間をいう。9~10歳から乳房の発育が開始し、次いで恥毛が発生し身長が急増する。初経の50%は骨年齢13.5歳から14.5歳の間起こり、15歳を過ぎるとほぼ全例に初経をみる。エストロゲンは子宮と乳腺の発育を刺激し脂肪沈着を調節し、初経後1~3年たつて16~17歳でエストロゲンの作用により、骨端線が閉鎖し成長が停止して思春期を終える。このように思春期の発現が順調にみられることは、間脳一下垂体一卵巢系の内分泌器官の機能的成熟の進行を示す重要なサインでもあり、思春期の発来から性成熟に至るまでのホルモンバランスの理解は重要となる。

思春期の発来機序とホルモンバランス

〔I. 神経内分泌調節機構¹⁾ (図1)〕

思春期は生殖機能の成熟にともない、視床下部一下垂体一性腺系の賦活化がおこる。



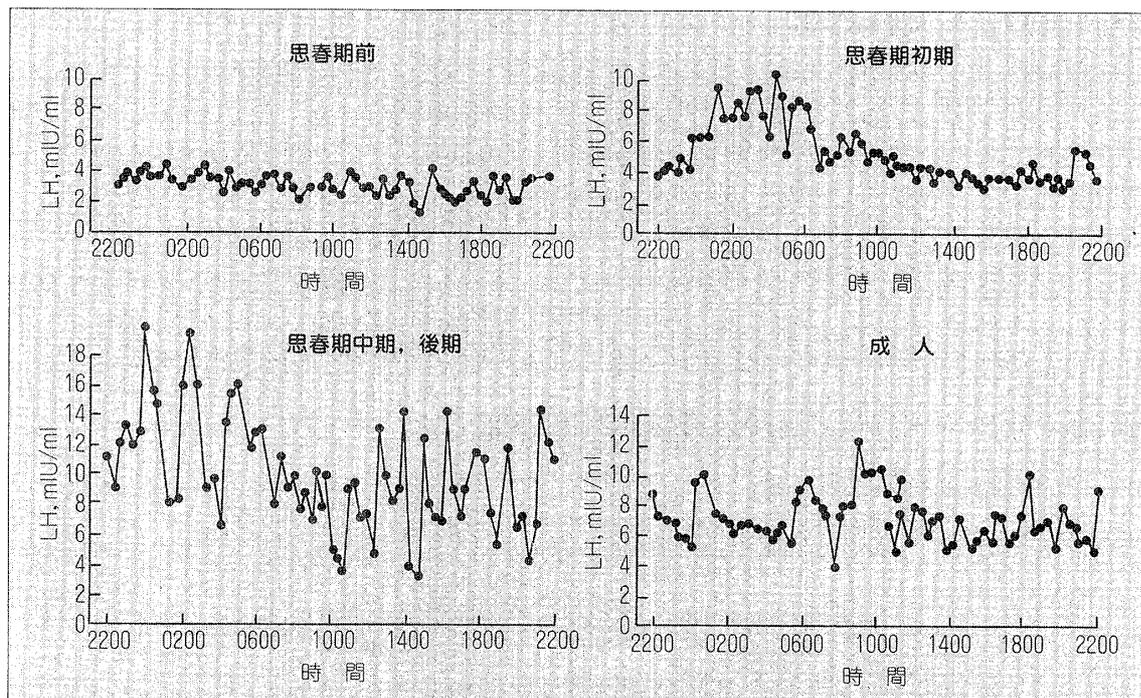
(図1) 思春期発来機序とホルモンバランス

1. 幼小児期

胎生期から乳児期にかけて下垂体からのゴナドトロピン (Gn) 分泌は比較的亢進した状態にある。やがて幼小児期になると中枢のエストロゲンに対する感受性が高くなり、その結果 negative feedback 機構が強力に作動して GnRH の分泌が抑制される。下垂体前葉からの Gn の分泌は少なく律動性分泌パターンも抑制され、性腺からのステロイド分泌も低い。

2. 思春期前期

この時期になると、視床下部での GnRH 分泌ニューロンの増殖と発達が見られ、下垂体前葉における GnRH 受容体も増加する。性ステロイドによる negative feedback 機構に対する感受性の低下と同時に中枢性抑制機構の解除が開始し、最初は夜間の GnRH 律動性分泌の頻度・振幅が亢進し、夜間睡眠時 Gn 分泌亢進・律動性分泌が見られる(図2)²⁾。卵巣においては、FSH・LH 受容体が増加し Gn 分泌亢進にともなって卵巣は刺激され、性ステロイド分泌が上昇しはじめ、GnRH の priming 効果も加わって下垂体の反応性も一層亢進してくる。



(図2) 性成熟過程におけるLHの律動性分泌の変化²⁾

3. 思春期中・後期

この時期には negative feedback の感受性の低下がさらに進み、中枢性抑制機構からも解除され、Gn の律動性分泌は昼夜の別なくみられ成人と同様のパターンを示す。この Gn 分泌増加にともない、性ステロイドの分泌はさらに増加し、第二次性徴の発現や初経の発来を惹起する。思春期に月経周期がみられても無排卵周期のことが多いが、やがてエストロゲンによる positive feedback 機構が完成し、卵胞成熟と Gn 分泌が同調することによって、卵胞発育、成熟、排卵、黄体化、退縮という一連の性周期が発現する²⁾(図1)。

〔Ⅱ. ホルモン環境の変化と身体機能の発達〕

血中エストロゲンは女子では骨年齢10歳前後より上昇し、初経が発来する12歳前後より急激な増加を示し、性差が明らかになってくる。このエストロゲン分泌亢進は、乳房・膣・子宮の発達や女性特有の皮下脂肪の分布などによく相関する。近年、思春期初期の血中エストロゲン値にも Gn と同様の日内変動がみられることが明らかにされ、またエストロゲンの増加は、とくに女子において二次的に血中プロラクチンを上昇させると考えられる。

血中アンドロゲンは小児期および思春期女子では副腎由来であり、Gn や性腺由来のステロイドより2年前後早く先行して増量し始めるため、思春期発来機序への関与すなわち下垂体-性腺系の賦活化に何らかの役割を果たしていると考えられる。とくに思春期女子

においては、骨、身体発育、恥毛、腋毛の発達に重要と考えられる。

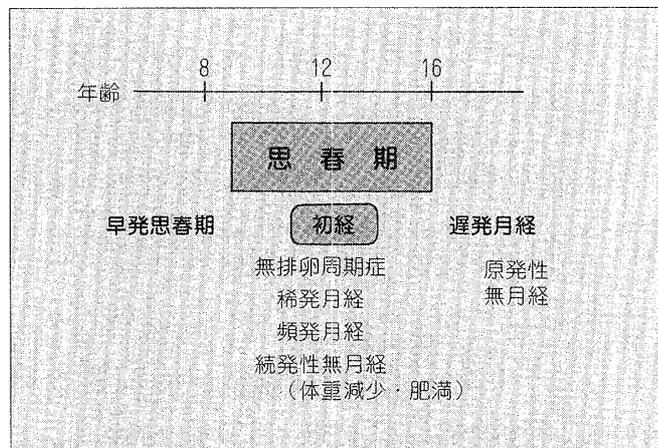
〔Ⅲ. 性ステロイド非依存性中枢抑制機構〕

性腺形成不全症をともなう児にも小児期に Gn 分泌抑制期（4歳以降10歳まで）が存在することから、性ステロイドに依存しない中枢抑制機構の存在が考えられている³⁾。これらの結果は、性腺からの性ステロイドホルモンの分泌がなくても視床下部一下垂体系が自動的にその働きを抑制していることを示唆しており、negative feedback 以外の中枢抑制機構が考えられる（図1）。視床下部病変による思春期早発症はこのような抑制機構の障害によって生ずるものと考えられる。

思春期におけるホルモンバランスの異常（図3）

〔Ⅰ. 早発思春期症〕

早発思春期とは8歳未満の第二次性徴発現や10歳未満の初経発現を総称している。



（図3）思春期における内分泌異常

1. 真性早発思春期症

間脳一下垂体が早期から活動を開始して Gn 分泌が亢進し、その結果卵巢が刺激されて性ホルモンが分泌され発症し、特発性がこの疾患の60~80%を占める。きわめて低年齢から発症し、多くの場合第二次性徴もバランスよく発達している。血中 Gn 値、性ホルモン値は思春期前の暦年齢からすでに高いレベルに達しており、早発症例では思春期前にそのパルス頻度・振幅などは思春期一成熟期様のパターンを示す。また、脳腫瘍や炎症など器質的脳病変によって GnRH、Gn の分泌が亢進し発症する早発思春期症も約10%みられる。

2. 仮性早発思春期症

卵巢あるいは副腎の腫瘍、過形成などにより性ホルモンが思春期前から過剰に分泌された際に発症する。Gn 分泌増加はともなわず、異性型となることが多い。卵巢性では顆粒膜細胞腫、莖膜細胞腫などでは同性型の性早熟を呈し、門細胞腫や男化腫瘍ではアンドロゲンの分泌増加のために異性型の性早熟となる。副腎性では、先天性副腎皮質ステロイド合成酵素欠損症や副腎皮質腫瘍の際に発症する。

〔Ⅱ. 遅発初経および原発性無月経〕

初経が16歳から18歳の間にみられるものを遅発月経、18歳になってもみられない器質的疾患を有する場合を原発性無月経と呼ぶ。遅発初経のほとんどは器質的疾患はなく、性腺系の機能的な発育が遅いためと考えられる。これに比べ原発性無月経は、卵巢形成不全、子宮・膣の形成不全、視床下部・下垂体の器質的疾患や重症な機能的異常なども含まれる

ため、15歳までに初経がみられなければ既定の診断順序にしたがい、器質的疾患を診断・鑑別して対応する必要がある。

〔Ⅲ. 続発性無月経〕

続発性無月経は思春期疾患の中で高頻度に見られ、第1度無月経症例が約60%を占める。続発性無月経症例の初経年齢は一般のヒトよりやや遅く、初経開始直後の月経も不規則なものがやや多く、ホルモン中枢調節機構の発達の遅れの可能性が考えられる。発症年齢は18歳に最も多く、種々の環境の変化によるストレスの影響などが考えられる。続発性無月経の原因は視床下部性が最も多く、下垂体性が続いている。思春期続発性無月経の中でも、1年を超える無月経や第2度無月経は予後が悪く回復しにくいと考えられる。

〔Ⅳ. 思春期の体重変動と性機能〕

思春期では、視床下部—下垂体—卵巢の機能と体重には密接な関連があり、過度の体重変動により正常な性機能の障害が生ずる。

1. 体重減少の性機能への影響

体重減少の結果視床下部からの GnRH の律動性分泌が減少すると、下垂体からの Gn の分泌が低下して卵胞発育が認められなくなり無月経になる。内分泌検査では血中 LH および FSH 値が低下し、GnRH 負荷試験は低反応を示す。しかし下垂体の機能は保たれており、GnRH のパルス療法を行うと Gn の分泌が回復する。体重減少の程度と重症度に相関は少ないと報告されている。治療は標準体重の90%以上になるよう体重の回復を指導し、無月経に対しては性ステロイドの補充療法を行う。

2. 肥満の性機能への影響

思春期では急速な体重増加の後に無月経になることが多い。肥満女性では、脂肪組織から動員された血中アンドロゲン値の上昇や、卵巢や副腎からのアンドロゲンの産生の増加によりアンドロゲンの過剰状態になる結果、排卵機構が障害されると考えられる。内分泌検査では血中テストステロンやアンドロステンジオンの高値、エストロンの高値、LH の高値と FSH の低値を示すことが多い。管理法としては、体重の減少を指導するが、急速に体重を減らさないよう注意する。無月経に対してはホルモン補充療法を行う。

おわりに

思春期発来時期の異常や身体発育の異常、性成熟発達の異常を理解し治療にあたるためには、思春期における内分泌調節機序を十分に周知することが大切となる。本稿では思春期におけるホルモンバランスとその異常についてその概略を解説したが、ある程度成熟した視床下部を賦活し、思春期発来を促す直接因子の存在はいまだ明確ではなく、この分野でのさらなる探究が期待される。

《参考文献》

- 1)吉村泰典, 吉永明里, 永井晶子, 中村幸雄. 思春期の発来機序. *Hormone Frontier in Gynecology* 1994; 1: 111—120
- 2)Weitzman ED, Boyer RM, Kapen S. The relationship of sleep and sleep stages to neuroendocrine secretion and biological rhythms in man. *Rec Prog Horm Res* 1975; 31: 399—446
- 3)Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 670—675