

## カレントレビュー

## 1. 内分泌

## b. 思春期早発症の系統的診断法

## Systematic Diagnosis for Precocious Puberty

田中敏章

Toshiaki TANAKA

## 健常児の平均的思春期の成熟

思春期の発来は、男子は精巣4mlになった時点、女子は乳頭の突出が認められたときと定義される。思春期の評価は、Tanner<sup>1)</sup>が提唱したTanner段階が用いられる。男子においては、精巣容量、陰茎の大きさ、陰毛の発毛状態が、女子においては乳房、陰毛の発毛状態が評価される。まだ思春期が始まらない時期をTanner 1度、成人をTanner 5度とし、思春期の開始(女子で乳房の発育開始、男子で精巣の4ml以上の増大)をTanner 2度として、評価する(図1(a)(b))。男子では、Orchidometer(精巣容量測定器)を用いて、精巣容量を測定する。精巣容量とTanner段階に関しては明確な規定はないが、筆者は4~8mlをTanner 2度、8~12 mlをTanner 3度、12~18 mlをTanner 4度、18 ml以上をTanner 5度としている。

思春期の開始(発来)は、男子では平均11.5歳<sup>2)</sup>、女子では10歳<sup>3)</sup>である。二次性徴の成熟は、男子は精巣容量の増大から、陰毛発生、声変わりと進んでいく。女子は乳房の発達から始まり、陰毛発生、初経と進んでいく。男子では、思春期の発来からしばらくして、成長のスパートが始まり、前思春期に徐々に低下していた成長率は急激な増加傾向をみせ、約2年後にピークに達した後にはまた急激に低下し、ピークの約3年後には年間成長率は1cm以下となる。女子は、乳房の発達がみられたときには、すでに成長のスパートが始まっている(図2)。

## 思春期早発症の定義

思春期早発症は、性ステロイドの分泌により、二次性徴が異常に早く出現した状態である。健常小児における二次性徴の開始年齢は男子では10歳から13歳、女子では7.5歳から12歳頃であるので、それより前に二次性徴がみられるときは思春期早発症の可能性が高い。

通常部分性の早期乳房発育症(premature thelarche)や早期恥毛発育症(premature pubertche)、早期月経(premature menarche)などは、思春期早発症からは除く。思春期早発症の分類として、中枢性と末梢性、特発性と器質性に分けられる。また、LHRH依存性と非依存性に

国立成育医療センター第一専門診療部内分泌代謝科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Division of Endocrinology and Metabolism, Okura 2-10-1, Setagaya, Tokyo, Japan

**Key words** : Precocious puberty · Idiopathic precocious puberty · LHRH test · Organic precocious puberty · Gonadotropin-dependent precocious puberty

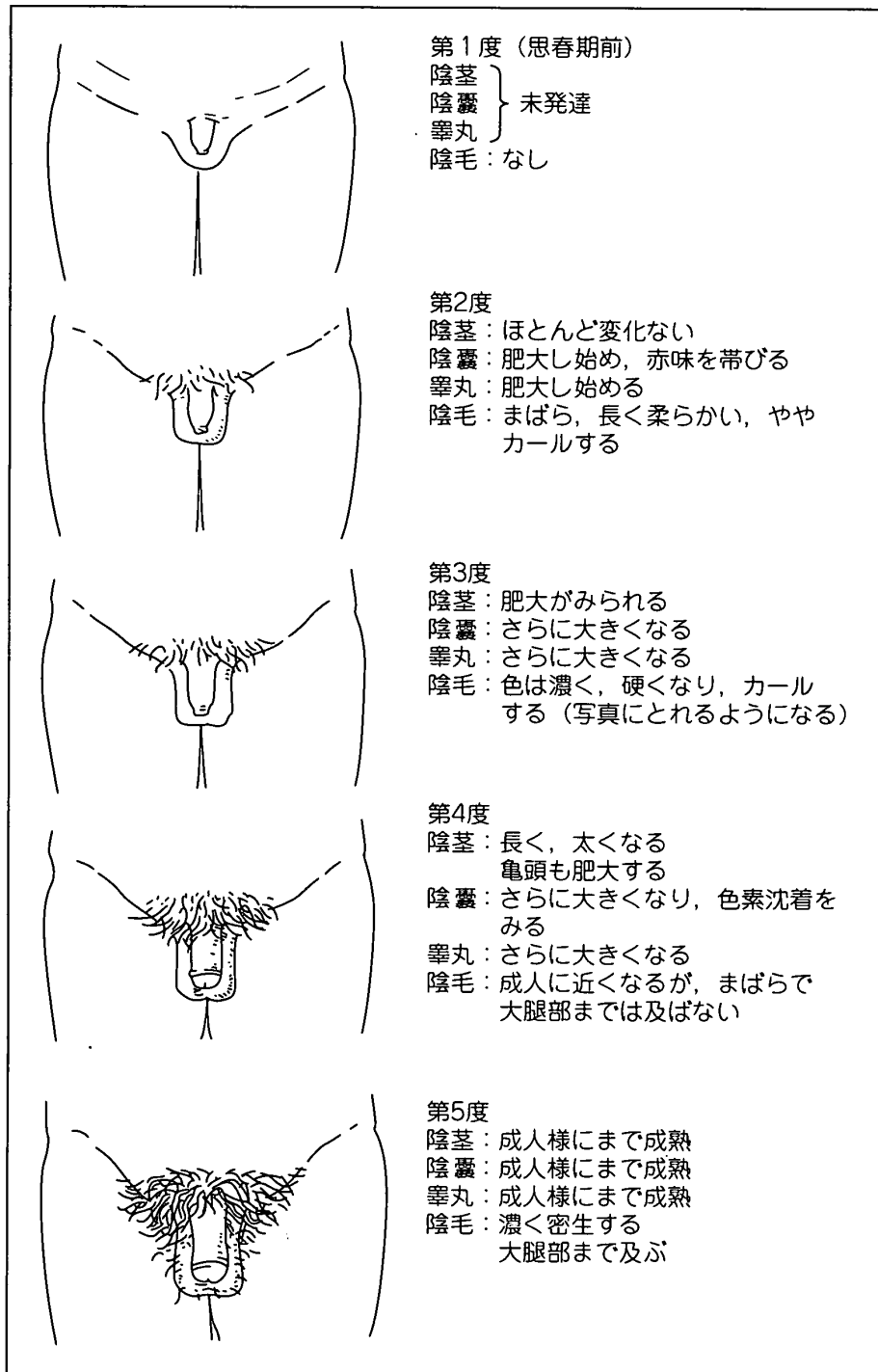


図1(a) 男子外性器の成熟度の表現(Tanner<sup>1)</sup>による)

分ける場合もある。一般的には中枢性はLHRH依存性であり、末梢性は非依存性であるが、厳密にいうとhCG産生脳腫瘍は中枢性だが、LHRH依存性ではない。

思春期早発症状は、脳腫瘍などの治療の必要な器質性疾患の1症候であることもあり適切な

診断と治療が重要である。また特発性であっても、二次性徴が若い年齢で出現するために本人や親が社会的に困惑したり、また年齢不相応に異性に対して関心をもったりする心理社会的問題を引き起こすことがある。さらに、未治療の場合は早期の思春期のスパートによる急激な身

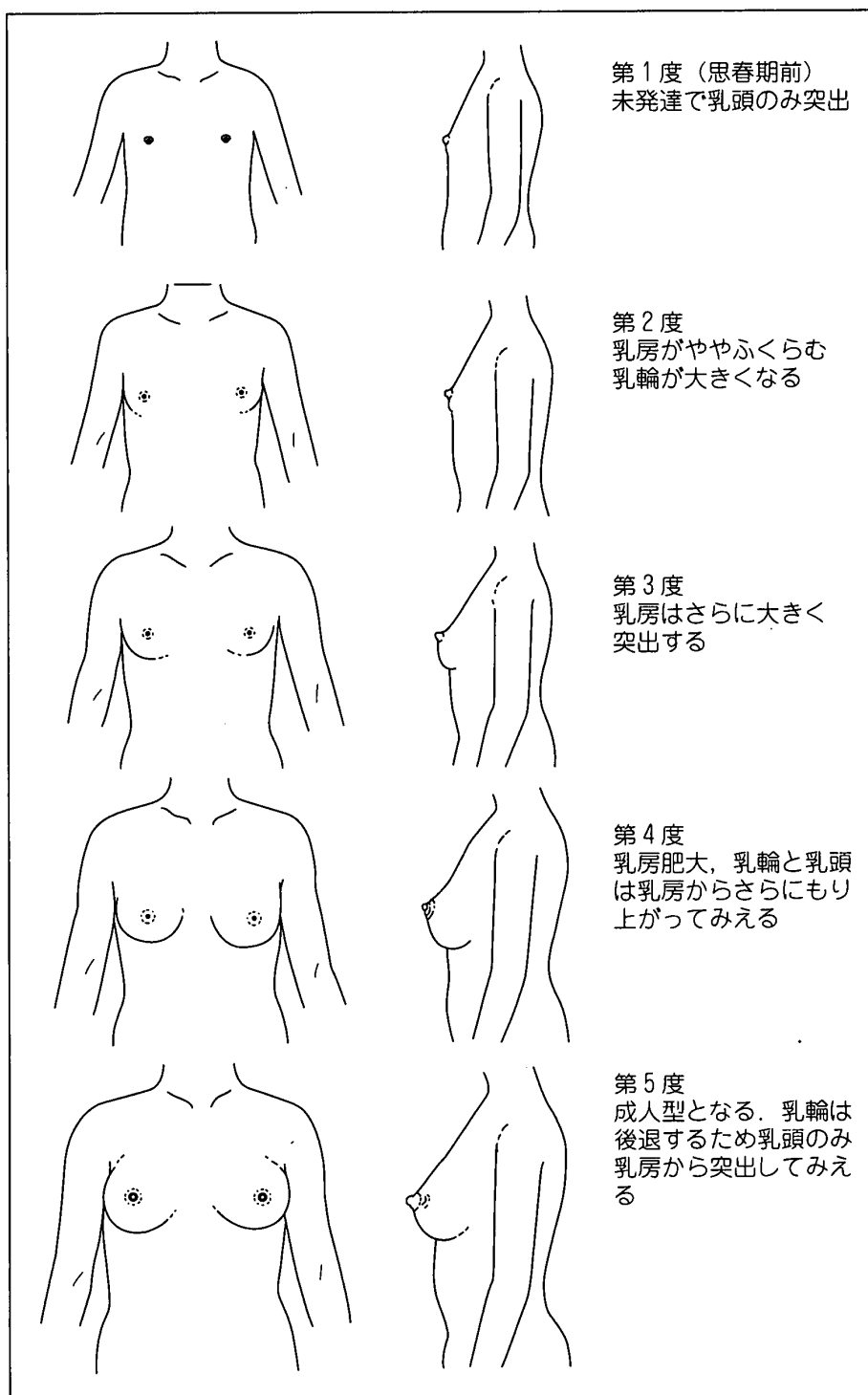


図1(b) 女子乳房の成熟度の表現(Tanner<sup>1)</sup>による)

長促進がみられるが、骨年齢もそれを上回って促進してしまうために、早期に骨端線が閉鎖して身長発育が止まり、最終的には低身長に終わってしまう。したがって、本症の内科的治療目的としては、二次性徴を消退させて心理社会

的問題の改善をはかると共に、最終身長を正常化することにある。

#### 中枢性思春期早発症の診断と成因

間脳下垂体機能障害調査研究班の作成した

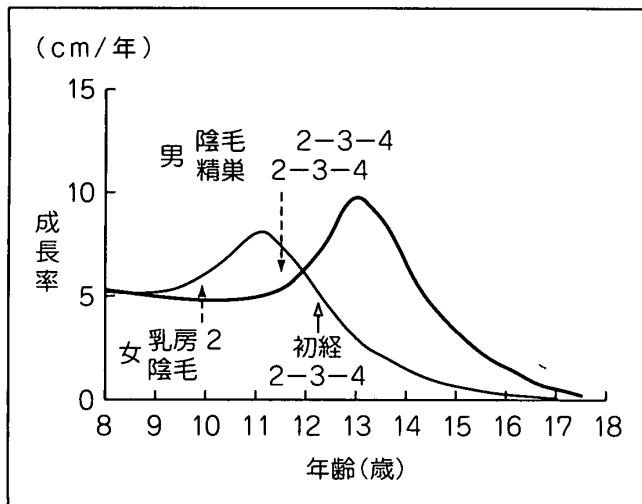


図2 正常小児の二次性徴の成熟

「診断の手引き(平成13年度改訂)」(表1)参照。基本的には、早期の二次性徴発現とLHRH依存性のゴナドトロピン、性ホルモンの分泌亢進が証明できればよい。具体的には、早期の乳房腫大や睾丸腫大などの二次性徴と共にLHRHテストでの思春期レベルのゴナドトロピンの反応を認める。性ホルモンの分泌亢進は、男子ではテストステロン、女子ではエストラジオールを測定する。腫瘍の診断は、MRI、CTなどの画像診断による。

しかし、「診断の手引き」は必ずしも治療基準ではないので、「診断の手引き」にあてはまらなくても骨年齢や身長などより最終身長が極端に低く終わると予想される場合には、治療が必要な場合もある。また逆に、「診断の手引き」を満たしても、高身長で、骨年齢の進行が著明でない場合には、無治療でも最終身長は正常になる場合もある。

中枢性思春期早発症の成因としては、表2に示すごとく、女子では圧倒的に特発性が多いが、男子では器質性の割合が高い。器質性のなかには、hamartoma, germinoma, hCG産生腫瘍などの腫瘍性のものが多い。2歳未満で発症する真性思春期早発症は、hamartomaまたは

McCune-Albright症候群の場合が多い。

### 鑑別診断の要点

思春期早発症の診断には、1) 男女別、2) 発症年齢、3) ゴナドトロピン依存性、非依存性、を考慮することが必要である。

男子の場合、8歳未満の早期発症は、ほぼ100%器質性と考えてよい。通常男子の思春期早発症の主訴は陰毛の発育であることが多い。この場合精巣の大きさが、診断の手がかりになる。精巣も大きければゴナドトロピン依存性であり、小さくなければ非依存性である。男子における早期発症の思春期早発症は、germinoma, 先天性副腎皮質過形成症、副腎腫瘍、家族性男性思春期早発症(testotoxicosis)などの疾患の鑑別を行う。

germinomaはデータとしてはゴナドトロピン依存性を示すが、FSHが抑制されている傾向がある。MRIにて画像診断するのが第1であるが、腫瘍マーカーとして髄液中のplacental alkaline phosphataseの測定も有用である<sup>4)~6)</sup>。

近年先天性副腎皮質過形成症の21 $\alpha$ ヒドロキシラーゼ欠損症は、17 $\alpha$ OHプロゲステロンの測定により新生児スクリーニングが行われているので、無治療で末梢性の思春期早発症で発見される例はまれである。しかし、non-classicalの21 $\alpha$ ヒドロキシラーゼ欠損症や、ヘテロの11 $\beta$ ヒドロキシラーゼ欠損症が思春期早発症状を呈することはある<sup>7)</sup>。21 $\alpha$ ヒドロキシラーゼ欠損症は治療していてもコントロール不良の場合には、末梢性思春期早発症をきたし、またその後中枢性の思春期早発症へ移行することがある<sup>8)9)</sup>。

小児の副腎腫瘍は、コルチゾールと共に必ず性ステロイドホルモンを産生するので、クッシング症状と共に思春期早発症をきたす<sup>9)~14)</sup>。それもテストステロンとエストラジオールの両方を産生することが多いので、女子においては多

表1 中枢性思春期早発症の診断(間脳下垂体障害調査研究班平成13年度改訂)

I	主症候
a)	男児の主症候
1)	9歳未満で精巣, 陰茎, 陰嚢等の明らかな発育が起こる.
2)	10歳未満で陰毛発生をみる.
3)	11歳未満で腋毛, ひげの発生や声変わりをみる.
b)	女児の主症候
1)	7歳6カ月未満で乳房発育が起こる.
2)	8歳未満で陰毛発生, または小陰唇色素沈着等の外陰部成熟, あるいは腋毛発生が起こる.
3)	9歳未満で初経をみる.
II	副症候 発育途上で次の所見をみる(注1).
1)	身長促進現象: 身長が標準身長の2.0SD以上. または年間成長速度が2年以上にわたって標準値の1.5SD以上.
2)	骨成熟促進現象: 骨年齢-暦年齢 $\geq$ 2歳6カ月を満たす場合. または暦年齢5歳未満は 骨年齢/暦年齢 $\geq$ 1.6を満たす場合.
3)	骨年齢/身長年齢 $\geq$ 1.5を満たす場合.
III	検査所見
	下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進と性ステロイドホルモン分泌亢進の両者が明らかに認められる(注2).
IV	除外規定(注3)
	副腎性アンドロゲン過剰分泌状態(先天性副腎皮質過形成(注4), 副腎腫瘍など), 性ステロイドホルモン分泌性の性腺腫瘍, McCune-Albright 症候群, テストトキシコーシス, hCG 産生腫瘍, 性ステロイドホルモン(蛋白同化ステロイドを含む)や性腺刺激ホルモン(LHRH, hCG, hMGを含む)の長期投与中(注射, 内服, 外用(注5)), 性ステロイドホルモン含有量の多い食品の大量長期摂取中などのすべてを否定する.
	[診断基準]
	確実例
1)	Iの2項目以上とIII, IVを満たすもの.
2)	Iの1項目およびIIの1項目以上とIII, IVを満たすもの.
	疑い例
	Iの年齢基準を1歳高くした条件で, その確実例の基準に該当するもの. なお疑い例のうちで, 主症状発現以前の身長が-1SD以下のものは, 治療上は確実例と同等に扱うことができる.
	病型分類
	中枢性思春期早発症が診断されたら, 脳の器質的疾患の有無を画像診断などで検査し, 器質性, 特発性の病型分類をする.

(注1) 発病初期には必ずしもこのような所見を認めるとは限らない.

(注2) 各施設における思春期の正常値を基準として判定する.

(注3) 除外規定に示すような状態や疾患が, 現在は存在しないが過去に存在した場合には中枢性思春期早発症をきたしやすいので注意する.

(注4) 先天性副腎皮質過形成は治療の有無にかかわらず, 中枢性思春期早発症をすでに併発している場合もある.

(注5) 湿疹用軟膏や養毛剤等の化粧品にも性ステロイドホルモン含有のものがあるので注意する.

毛や陰核肥大などの男性化徴候をきたすことがある. 小児の副腎腫瘍は, 癌が多い.

家族性男性思春期早発症は, 男子において,

思春期年齢前, 主に3~4歳頃に精巣の増大, 陰茎肥大などの二次性徴の発現と成長促進・骨年齢の促進がみられる. 初期には末梢性の思春期

表2 中枢性思春期早発症の成因分類

	男子	女子
特発性	17	121
アンドロゲン誘起性	8	22
てんかん, 知能障害, 脳性麻痺のいずれかを伴うもの	4	11
器質性	34	27
その他	3	11
合計	66	192

(厚生省間脳下垂体障害調査研究班報告より)

早発症のホルモン動態を示すが、経過により中枢性に移行する。家族性・散発性の両方があるが、妊孕性は保たれている。家族性は、常染色体優性遺伝形式をとる。我が国で報告された例は、散発例である。LHレセプターの変異により、LHがなくても常にLHレセプターが刺激を受けているという状態になっているために、テストステロンの分泌亢進を示すことが、近年の遺伝子解析より明らかになった<sup>15)~17)</sup>。

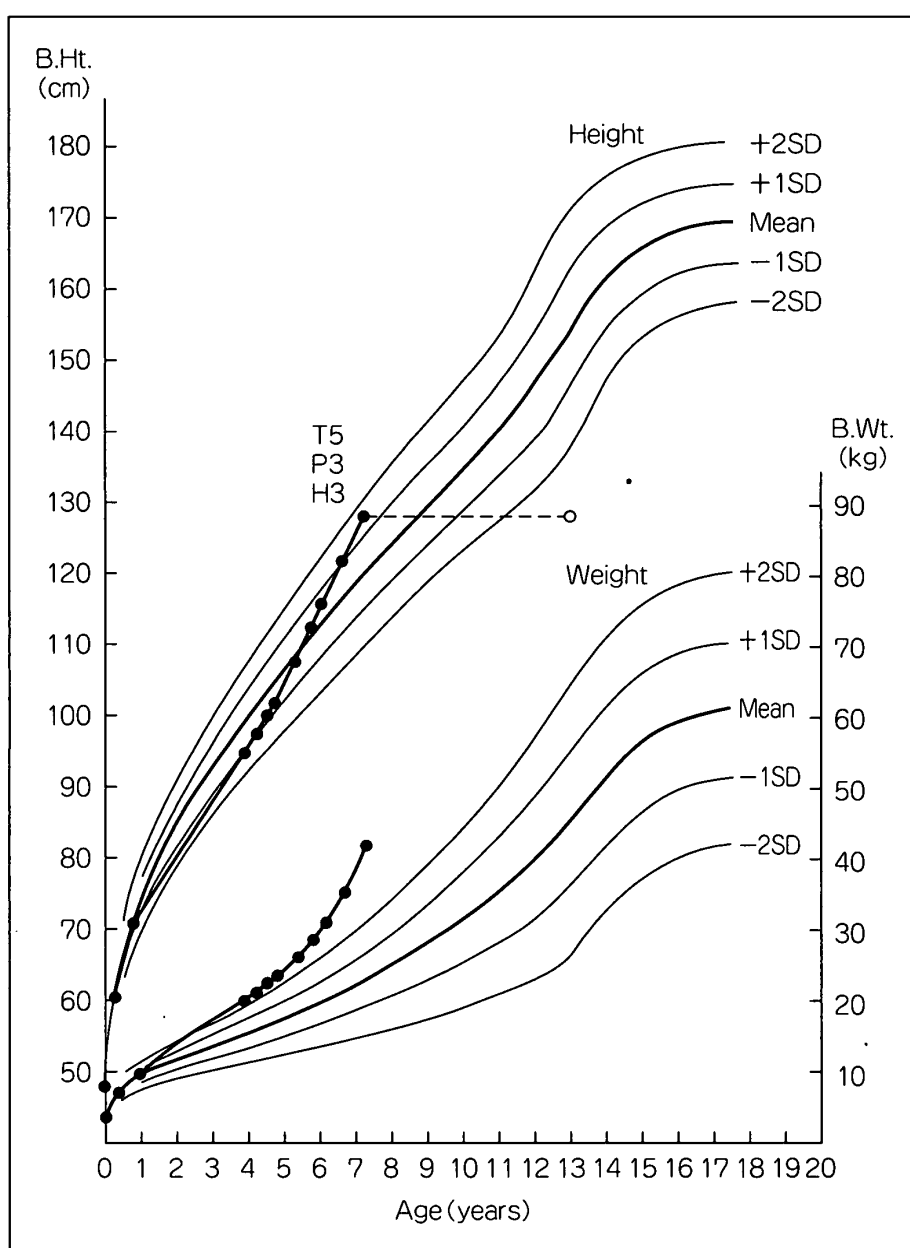


図3 思春期早発症男子例(症例3)

T: 精巣, P: 陰茎, H: 陰毛

○: 骨年齢. 数字は Tanner の段階

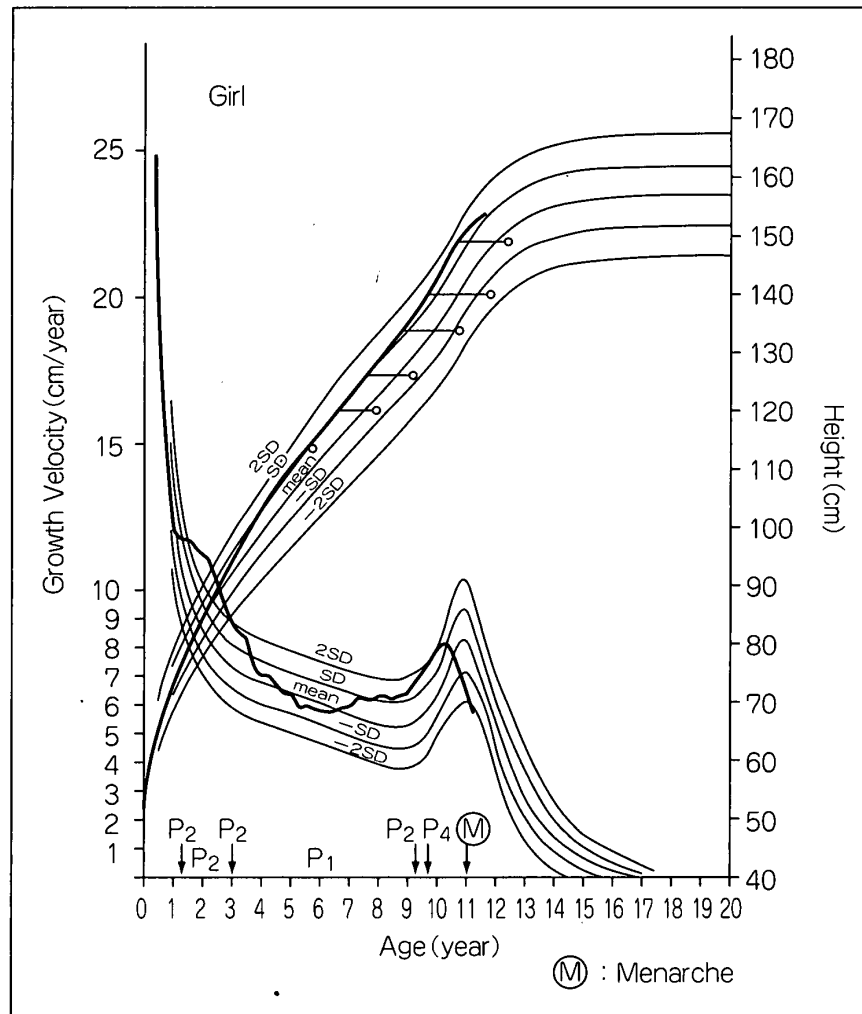


図4 乳房早期発育症女子例(症例1)

女子の場合、5歳未満の早期発症は器質性疾患では過誤腫と McCune-Albright 症候群を考慮する必要があるが、頻度的に多いのは乳房早期発育症である。男性化を伴っている場合には、副腎腫瘍を疑う。また、自律性反復性卵胞嚢腫 (autonomous ovarian follicular cysts or unsustained precocious puberty) や特発性思春期早発症もあり得る。

乳房早期発育症は、乳房のみの発育がみられるが、通常の思春期のように進行せず成長促進もみられないのが普通である。乳房の発育は、多くは2~3年で消失するが、軽度腫大したまま持続することもある。ホルモン動態は、少なくとも、症状が気付かれた時点では多くは前思春

期の状態で、LHRH テストのゴナドトロピンの反応も、前思春期の FSH 優位の反応で、夜間睡眠中の血中 LH, FSH のパルスも FSH に明らかなパルスを認める。通常はエストロゲンも低値であるが、採血の時期によっては思春期レベルの値を示すこともありうる。腹部エコーで、子宮は前思春期の大きさで、骨年齢の促進を伴わない。病因は、卵巣の自律性のエストロゲンの分泌増加と考えられている。基本的に治療の必要はない。1歳前後で発症するものは、徐々に退縮するものが多い。思春期早発症の初期とは厳密には鑑別できないため、3~6カ月に1回外来にて経過観察する。多くは、自然に乳房腫大が軽減し、その後正常な思春期が出現する。

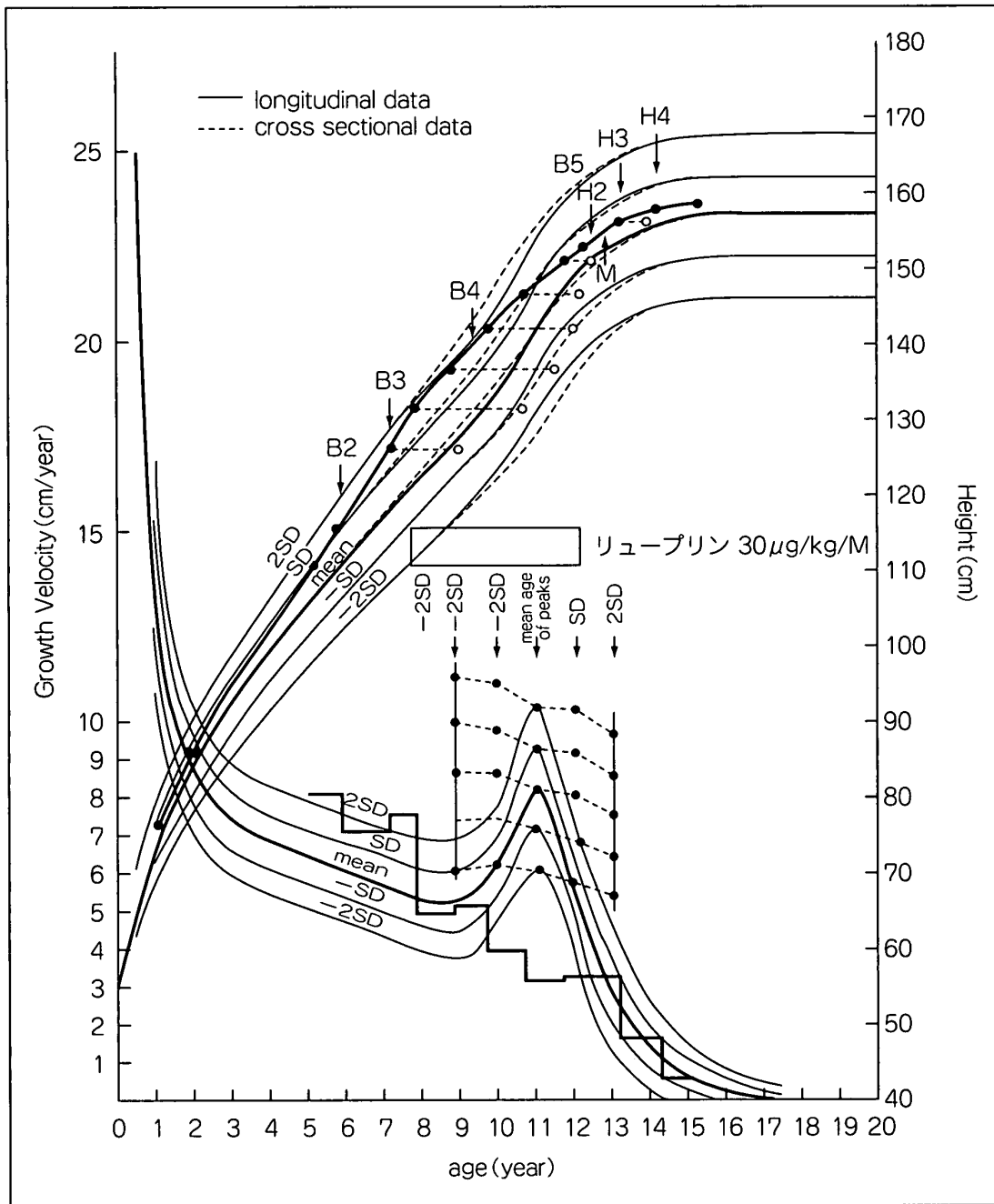


図5 特発性思春期早発症女子の治療例(症例2)

B:乳房, H:陰毛, M:初経

○:骨年齢, 数字はTanner段階

また, 自律性反復性卵胞嚢腫<sup>18)~20)</sup>という病態との鑑別も必要である。前思春期に卵胞嚢腫が腫大し, 多量のエストロジェンを分泌することによって, 乳房腫大や性器出血を起こす。しかし通常持続せず, 二次性徴の完成にはいたらない。原因は不明であるが, しばしば反復して起

こり, 乳房の腫大と消退や性器出血が反復して起こることが特徴である。乳房腫大の時期に腹部エコーで腫大した卵胞嚢腫(直径7mm以上)を確認し, 症状消失期に, 卵胞の腫大が認められなければ診断は確定する。骨年齢の促進や成長促進が多く例で認められる。ホルモン動態



表3 症例3の内分泌検査所見

テストステロン	331 ng/dl	hCG < 0.1 ng/ml							
		0'	15'	30'	60''	90'	120'	150'	
LHRH テスト	LH	3.0		14.3	11.4	8.9	8.8		(mIU/ml)
	FSH	1.6		2.4	2.5	2.4	2.5		(mIU/ml)
TRH テスト	TSH	1.5		12.8	11.8	7.7	4.7		( $\mu$ U/ml)
	PRL	71.7		83.8	88.6	69.5	64.4		(ng/ml)
GRF テスト	GH	3.5	3.6	3.5	4.9	4.7	4.5		(ng/ml)
アルギニンテスト	GH	3.7		3.2	3.8	3.8	3.7		(ng/ml)
G-P*テスト	GH	3.7		3.9	4.3	3.6	4.0	3.9	(ng/ml)

\*G-P: グルカゴン・プロプラノロール

は時期により異なり、卵巣嚢腫の働きが活発なときは、血中エストラジオールは高値を示し、LHRH テストに対するゴナドトロピンの反応は抑制される。しかし、症状消失期には、血中エストラジオールは低値で、LHRH テストに対してゴナドトロピンは、正常前思春期の反応を示す。腹部エコーで、卵巣嚢腫の大きさを定期的に測定する。基本的には、治療の必要はないと考えられるが、低年齢で身長促進や骨年齢の進行が著明で、最終身長が低く終わることが予想され、内分泌的にも活動性の場合には治療を必要とする。病態としては末梢性であり、治療する場合は、プロペラによる治療を行い、卵巣嚢腫が反復して腫大するのを予防する。まれではあるが、著しく巨大化した卵巣嚢腫は、破裂の危険もあり、laparoscopyにより穿刺して小さくすることもある。

乳房早期発育症も乳房の腫大を繰り返すこともあり、病態としては自律性反復性卵巣嚢腫と同じで、性器出血があるかないかの程度の差なのかもしれない。これらは、基本的には治療は必要ないが、反復してエストロジェンの分泌亢進があると、中枢が成熟して中枢性思春期早発症に移行することがあるので、思春期の開始までは経過観察した方がよい。中枢性思春期早発症に移行したときは、LHRH アナログによる治療を行う。

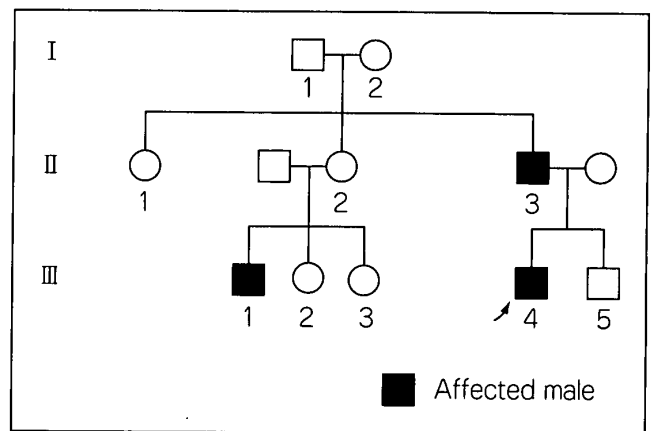


図6 家族性男性思春期早発症(症例5)の家系図

McCune-Albright 症候群<sup>21)~25)</sup>は、思春期早発症、多骨性線維性骨異形成症(polyostotic fibrous dysplasia)、皮膚の色素沈着(cafe-au-lait pigmentation)を3大徴候とする症候群である。本症の病因は、膜受容体から細胞内へのシグナル伝達に重要な役割を果たしているG蛋白の体細胞変異によることが明らかになった。この変異により、Gs蛋白機能が亢進し、内分泌腺の自律性の機能亢進(思春期早発症、甲状腺機能亢進症など)などを引き起こす。このような変異がモザイクで存在することによって、多様な症状を呈する。男女比は、1:10と女性に多く、発症年齢は生後数日から成人まで幅広い。診断は3大徴候がそろえば容易である。3大徴候のすべてがそろわなくても、不完全型として本症候

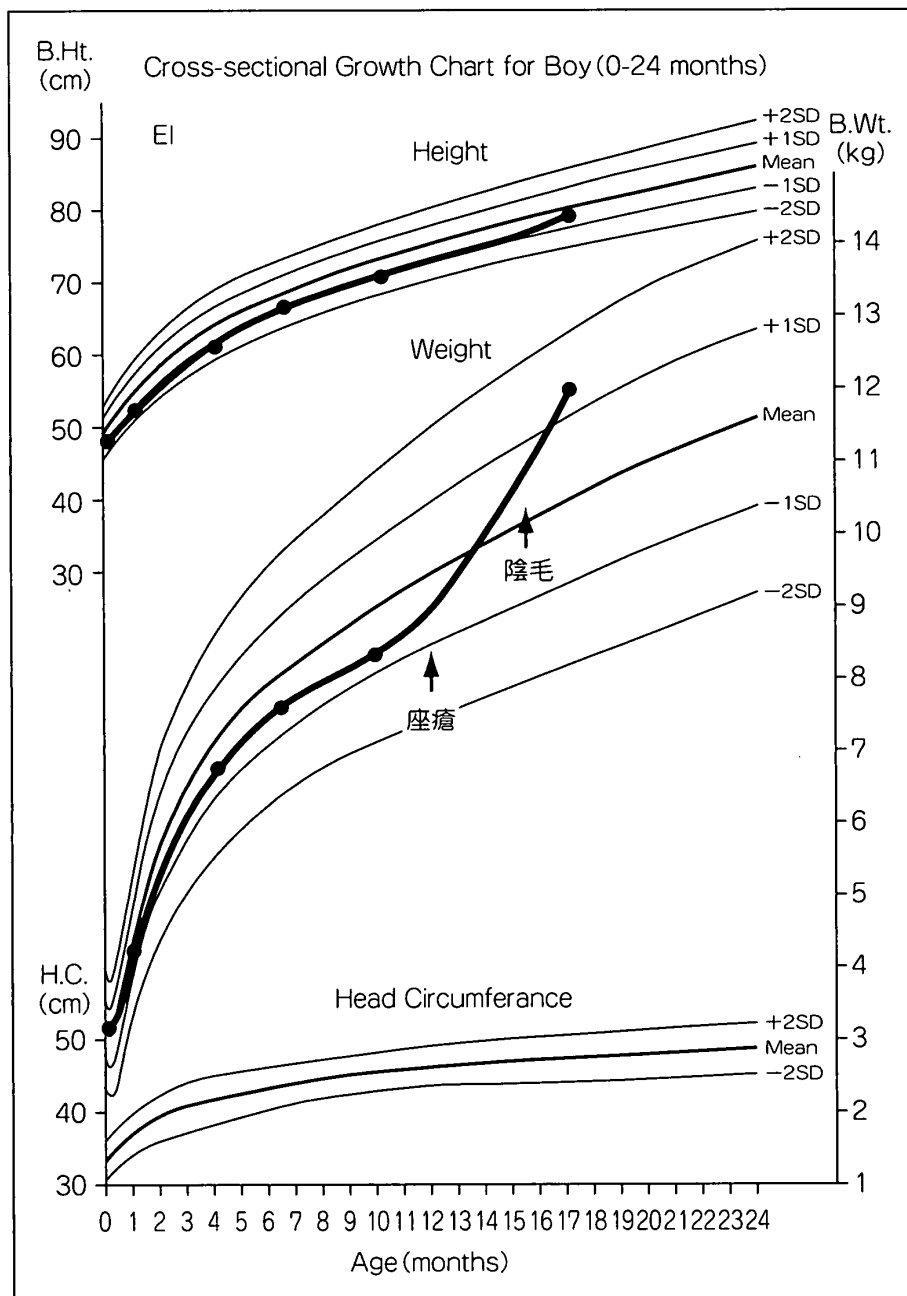


図7 副腎癌男子例(症例6)の成長曲線

群に含める。病的組織にGs蛋白の異常を認めるときは診断が確定する。思春期早発症以外の内分泌異常として、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、下垂体性巨人症、末端肥大症、高プロラクチン血症、低リン血症くる病、糖尿病などが報告されている。

男子で高年齢の発症は特発性の場合もあり得るが、男子の場合は精巣の発育が思春期の開始

であり、発症時期がわかりにくいことが多い。その場合には、成長曲線が参考になる。図3は7歳3カ月に来院したが、そのときは既に精巣容量20mlで、成長率の増大も認められたが、成長曲線を描いてみると、約4歳頃より成長率の増加が認められており、そのころからの発症と推定できる。

女子の6歳以上の発症は、圧倒的に特発性が

多い。

診断の為に必要な検査は、性ホルモン(テストステロン, エストラジオール), LHRH テスト (LH, FSH), 副腎疾患を疑うときには, rapid ACTH テスト(コルチゾール, 17OH プロゲステロン), ACTH とコルチゾールの日内変動など。頭部や腹部の MRI は, 必須である。

### 診断と治療の実際

症例 1(図 4)は, 1 歳頃および 2 歳頃に乳房発育を示し, 乳房早期発育症として経過観察していたが, 明らかにその時期に成長率の増加が認められている。その後乳房腫大は消退したが, この症例は骨年齢もやや促進し, 9 歳 3 カ月で本当の思春期に入り, 11 歳過ぎに初経をみた。

図 5 に, 特発性思春期早発症女児(症例 2)の治療経過を示した。患児は, 当初乳房発育症として経過観察されていたが, 6 歳頃よりおりものが増え, 乳房も徐々に大きくなってきた。7 歳時精査で LHRH テストでゴナドトロピン分泌が思春期レベルに達しており, 特発性思春期早発症としてリュープリン治療が開始された。成長速度は低下していくが, 骨年齢の進行も抑えられ, 特に骨年齢が 11 歳を過ぎるころから停滞した。この症例では, 治療開始時の骨年齢は暦年齢より 3 歳進んでいたが, 約 4 年 6 カ月間の治療終了時には, その差は約 9 カ月に縮まっていた。治療終了後約 7 カ月で生理が始まり, 最終身長は正常化した。

図 3 は, 7 歳 3 カ月で来院した男子の例(症例 3)であるが, 来院時すでに精巣容量は 20ml, 陰茎 Tanner 3 度, 陰毛 Tanner 3 度で, 骨年齢は 13 歳と促進していた。成長曲線を見るとすでに 4 歳頃から身長曲線・体重曲線とも偏位しており, そのころから発症したことが窺える。表 3 に, 症例 3 の内分泌検査所見を示した。思春期レベルのテストステロン, LHRH テストによる LH の思春期の反応が認められているとともに

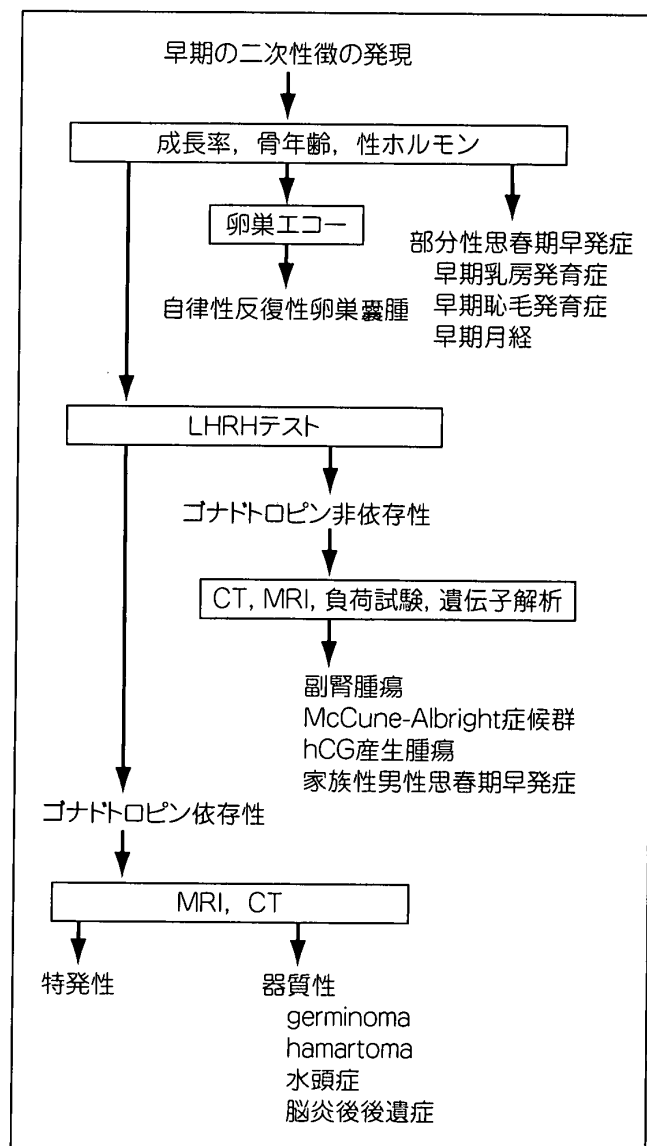


図 8 思春期早発症の系統的診断

に, 成長ホルモンの分泌不全とプロラクチンの高反応が認められている。通常特発性の思春期早発症は, 成長ホルモン分泌は逆に亢進していることが多く, また FSH の反応が LH に比べて抑制されていること, プロラクチンの過大反応は, 脳内の器質的疾患の存在を疑わせる。当時の画像診断では, 腫瘍の存在は明らかではなかったが, 髄液の細胞の培養で germinoma に特有な two cell pattern が認められたため, germinoma と診断して, 化学療法を行った。

症例 4 は, 5 歳頃より身長促進と外性器の増

表4 症例4の内分泌検査所見

テストステロン	248 ng/dl	hCG	< 0.4 ng/ml				
17 OH プロゲステロン	1.2 ng/ml						
			0'	30'	60'	90'	120'
LHRH テスト	LH	0.03	0.65	0.55	0.55	0.35	(mIU/ml)
	FSH	0.1	0.73	1.1	1.1	1.2	(mIU/ml)

表5 症例5の内分泌検査所見

テストステロン	932 ng/dl	hCG	< 0.4 ng/ml				
17 OH プロゲステロン	2.3 ng/ml						
			0'	30'	60'	90'	120'
LHRH テスト	LH	0.05	0.28	0.19	0.15	0.10	(mIU/ml)
	FSH	0.15	0.90	0.83	0.73	0.60	(mIU/ml)
日内変動		12:00	18:00	0:00	6:00		
	ACTH	7.9	7.3	6.5	7.1		(pg/ml)
	コルチゾール	11.3	10.9	12.8	13.8		( $\mu$ g/dl)

大が認められ7歳5カ月時に来院し、精査した。父親も早発傾向があり、父方いところ(男)が思春期早発症として治療されていた(図6)。入院時、精巣容量は右5ml, 左6ml, 陰茎 Tanner 3度, 陰毛 Tanner 2度と二次性徴が認められ、成長速度も12.1cm/年と促進していた。身長SDスコアは+0.83SDで、骨年齢も9.1歳と進行していた。表4に症例4の検査所見を示す。テストステロンが思春期レベルにもかかわらず、ゴナドトロピン値は前思春期レベルである。頭部、副腎などの画像検査を行ったが、異常が認められなかった。この症例は、最終的に遺伝子検査によりLH受容体の変異が認められ、家族性男性思春期早発症と診断された。症例3は、アンドロケールで治療され、現在14歳で身長163cmに達した。父親もいところも同様の変異が認められたが、父親は無治療で最終身長166.5cmであり、同じ家系内でも症状の程度に差があると思われた。

症例5は、1歳頃より多毛が目立ち、1歳2カ月に座瘡が認められ、近医でテストステロン高値を指摘された。1歳3カ月に入院し、精巣は2

ml, 陰茎 Tanner 3度, 陰毛 Tanner 2度と二次性徴が認められ、声変わりも認められた。この4カ月間に体重の増加が著明で(図7)、肥満度25%、骨年齢1歳7カ月であった。表5にこの症例の内分泌検査所見を示す。テストステロンの異常高値と、ゴナドトロピンの低反応が認められ、ACTH、コルチゾールの日内変動が消失していた。画像検査により、右副腎に3cm大の腫瘍が認められ、副腎のテストステロン産生腫瘍による思春期早発症と診断された。手術により摘出され組織的には副腎皮質癌であった。症例5は、手術後副腎皮質ホルモンを投与し、暫減しながらCRFテストを行って副腎機能の検査を行い、約6カ月に副腎皮質ホルモンを中止した。以後、発達は問題ないが、声変わりはそのままである。

### 系統的診断

図8に、系統的診断のまとめを示した。基本的に臨床症状から、思春期早発症の診断は容易である。女子の場合、主症状として一番多い乳

房発育は、まず早期乳房発育症との鑑別を行う。頻度的に一番多い特発性思春期早発症の診断は、それ以降種々の負荷試験、画像診断によりすべてを除外してなされることを留意しておく必要がある。

## 文 献

1. *Tanner JM*. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford : Blackwell Sci Pub. 1963
2. *Fujieda K*. Pubertal development in Japanese boys. *Clin Pediatric Endocrinol* 1993 ; 2(suppl 3) : 7—14
3. *Matsuo N*. Skeletal and sexual maturation in Japanese children. *Clin Pediatr Endocrinol* 1993 ; 2 (suppl 1) : 1—4
4. *Shinoda J, Yamada H, Sakai N, et al*. Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for primary intracranial germinoma. *J Neurosurg* 1988 ; 68 : 710—720
5. *Ono N, Naganuma H, Inoue HK, et al*. Cerebrospinal fluid placental alkaline phosphatase in the intracranial germinomas : results of enzyme antigen immunoassay. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 1991 ; 31 : 563—567
6. *Ramakrishnan S, Manfold LH, Ward AM, et al*. CSF placental alkaline phosphatase as marker in cranial dysgerminoma. *Lancet* 1989 ; 2 : 225
7. *Peter M, Sippekk WG*. Evidence for endocrinological abnormalities in heterozygotes for adrenal 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency of a family with the R448H mutation in the CYP11B1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3506—3508
8. *Soliman AT, ALLamki M, AlSalami I, et al*. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty : linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. *Metabolism* 1997 ; 46 : 513—517
9. *Woefle J, Hoepffner W, Sippell WG, et al*. Complete virilization in congenital adrenal hyperplasia : clinical course, medical management and disease-related complications. *Clin Endocrinol* 2002 ; 56 : 231—238
10. *Sciarra F, Tosti-Croce C, Toscano V*. Androgen-secreting adrenal tumors. *Minerva Endocrinol* 1995 ; 20 : 63—69
11. *Wolthers OD, Cameron FJ, Schemberg I, et al*. Androgen secreting adrenocortical tumors. *Arch Dis Child* 1999 ; 80 : 46—50
12. *Albaugh G, Chen M*. Adrenocortical carcinoma in two female children. *Pediatr Surg Int* 2001 ; 17 : 71—74
13. *Chowdhuri S, Dharmalingam M, Kumar KM*. Adrenal tumor presenting as precocious puberty. *Indian J Pediatr* 2001 ; 68 : 351—352
14. *Muensterer OJ, Till H, Schwarz HP, et al*. Testosterone-producing neoplasm in a 6-year-old boy. *Eur J Pediatr Surg* 2001 ; 11 : 354—357
15. *Clark PA, Clarke WL*. Testotoxicosis. An unusual presentation and novel gene mutation. *Clin Pediatr* 1995 ; 34 : 271—274
16. *Kawate N, Kletter GB, Wilson BE, et al*. Identification of constitutively activating mutation of the luteinising hormone receptor in a family with male limited gonadotrophin independent precocious puberty (testotoxicosis). *J Med Genet* 1995 ; 32 : 553—554
17. *Muller J, Gondos B, Kosugi S, Mori T, Shenker A*. Severe testotoxicosis phenotype associated with Asp578→Tyr mutation of the lutrophin/choriogonadotrophin receptor gene. *J Med Genet* 1998 ; 35 : 340—341
18. *Lyon AJ, De Bruyn R, Grant DB*. Transient sexual precocity and ovarian cysts. *Arch Dis Child* 1985 ; 60 : 819—822
19. *Schwartz HP, Tschaepeler H, Zuppinger K*. Unsustained central sexual precocity in four girls. *Am J Med Sci* 1990 ; 299 : 260—264
20. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls : initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 415—426
21. *Spiegel AM*. Inborn errors of signal transduction : mutations in G proteins and G protein-coupled receptors as a cause of disease. *J Inheret Metab Dis* 1997 ; 20 : 113—121
22. *Riminucci M, Fisher LW, Majolagbe A, et al*. A novel GNAS1 mutation, R201G, in McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 1987—1989
23. *Silva ES, Lumbroso S, Medina M, et al*. Demonstration of McCune-Albright mutations in the liver of children with high gamma GT progressive cholestasis. *J Hepatol* 2000 ; 32 : 154—158
24. *Kim IS, Kim ER, Nam HJ, et al*. Activating mutation of GS alpha in McCune-Albright syndrome causes skin pigmentation by tyrosinase gene activation on affected melanocytes. *Horm Res* 1999 ; 52 : 235—240
25. *Lania A, Mantovani G, Spada A*. G protein mutations in endocrine diseases. *Eur J Endocrinol* 2001 ; 145 : 543—559

**Abstract**

Precocious puberty is a symptom that second sexual characteristics develop at younger age. Occurrence of precocious puberty is dominant in girls. Most frequent etiology of precocious puberty in girls is idiopathic, whereas it is organic in boys. Diagnostic procedure is important to examine and treat the cause of the symptom. At first, partial precocious puberty such as premature thelarche, premature adrenarche and premature menarche can be differentiated by growth velocity, bone age, and sex steroid determination. Sometimes it is difficult to differentiate autonomous ovarian follicular cysts from true precocious puberty. LHRH test can differentiate gonadotropin-dependent precocious puberty from gonadotropin-independent precocious puberty. Gonadotropin-independent precocious puberty should be evaluated carefully, since it is caused by organic diseases such as adrenal tumor and hCG-producing tumor, or genetic diseases such as McCune-Albright syndrome and testotoxicosis. Gonadotropin-dependent precocious puberty should be evaluated by brain MRI to differentiate idiopathic precocious puberty from organic disorders such as germinoma, hamartoma, and hydrocephalus.

---