

[原著]

中枢性思春期早発症の臨床内分泌学的研究

牛久英雄*

(昭和58年4月1日受付)

要 旨

昭和39年より昭和57年3月までに経験した中枢性思春期早発症患児23名(特発性19名, 器質性4名)について, 内分泌学および臨床的な検討を行ない次の結果を得た。

1. 特発性思春期早発症19名においては, 女児16名, 男児3名と女児が多かった。全例に何らかの二次性徴の出現が認められ, 身長も small for date 児である1例以外は標準を上まわっていた。骨年齢は18名中16名が暦年齢を上まわり, 他の2名も経過中に暦年齢を上まわった。

2. 器質性思春期早発症は4名とも重症な精神神経学的な後遺症を持っていた。二次性徴が全例に認められ, 全例骨年齢が暦年齢を上まわっていた。

3. 特発性思春期早発症のうち15名を N, MPA および CA で治療した。二次性徴を暦年齢相当に退行させることは困難であったが, ほぼ半数の例の恥毛, 乳房などの二次性徴の進行を停止させることができた。治療終了群よりの検討では最終身長の平均は148.1cmであった。

4. 特発性の女児例において LH-RH に対する LH, FSHの反応や, エストラジオールの値が思春期前の範囲にある例が半数以上であった。器質性の4例のエストラジオール値は全例思春期相当であり, 3例に施行した LH-RH 負荷後の LH の反応も3例すべて思春期相当であった。特発性の男児例は LH-RH 負荷に対する LH の反応やテストステロンの値は, 思春期相当であった。

5. 副腎性アンドロゲンである DHEA-S は特発性, 器質性とも全例が暦年齢相当であり, adrenarche が gonadarche に先行しているとは思われなかった。

6. 治療により LH-RH 負荷後の LH の過大反応は抑制されるが, エストラジオール, テストステロンを完全に思春期前値に抑制することは困難であった。

Key words: 中枢性思春期早発症, 器質性思春期早発症, 特発性思春期早発症, medroxyprogesterone acetate, cyproterone acetate

略語一覧: N: 19-nor-17 α -ethinyltestosterone. MPA: medroxyprogesterone acetate. CA: cyproterone acetate. DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate. LH: luteinizing hormone. FSH: follicle stimulating hormone. LH-RH: luteinizing hormone releasing hormone. ACTH: adrenocorticotropic hormone.

はじめに

中枢性思春期早発症は原因の不明な特発性思春期早発症と, 器質性病変を持つ器質性思春期早発症に二分される。いずれも稀な疾患であり, その病態については不明な点も少なくない。そこで二次性徴, 骨年齢などの臨床的な観察とともに, 正常小児において思春期に認められ

る間脳—下垂体—性腺系の賦活化 (gonadarche) や, それに先行する副腎性アンドロゲンの分泌亢進 (adrenarche) などの現象が, これらの疾患においても認められるか否か, これらが治療によりいかなる影響を受けるかについて内分泌学的に検討した。

* 千葉大学医学部小児科学教室

Hideo USHIKU: Clinical and Endocrinological Study of Patients with Central Sexual Precocity. Department of Pediatrics, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, April 1, 1983.

対象および方法

対象は昭和39年より57年3月までに、当科を受診した特発性思春期早発症19名(女児16名, 男児3名)と国立療養所下志津病院に入院中で思春期早発症を合併した器質性思春期早発症の4名である。2次性徴は Marshall and Tanner の方法^{1,2)}によって評価した。骨年齢の評価は中島と村田³⁾の評価によった。ホルモンの測定は LH キット「第1」, FSHキット「第1」, E₂キット「第1」, テストステロンキット「栄研」, コルチゾールキット「第1」又は「ガンマコート」コルチゾールキットによった。DHEA-S の測定は国分ら⁴⁾の方法によった。LH-RH の負荷試験は LH-RH を 2 µg/kg 静注し, 30分毎に採血して LH と FSH を測定した。インスリン負荷試験はレ

ギュラーインスリンを0.1U/kg 静注し, 30分毎に採血してコルチゾールを測定した。

治療は N, MPA, CA にて行なった。MPA は5mg/日~40mg/日, CA は 50mg/日~150mg/日(48mg/m²/日~143mg/m²/日)を投与した。MPA は 20mg/日前後, CA は 100mg/日前後の使用量が多かった。

結果

1. 臨床的検討

表1は特発性思春期早発症の症例の一覧表である。女児16名, 男児3名と女児が多かった。当科受診時の年齢は平均4歳4カ月であった。推定発症年齢は生後数カ月の早期発症例も見られるが, 平均3歳6カ月であった。骨年齢は初診時測定した症例においては, No.12, 15の

表 1. 特発性思春期早発症患者の一覧表

No.	姓名	性	年齢		発症年齢		骨年齢		身長 cm(SD)	二次性徴			性器出血
			y	m	y	m	y	m		恥毛	乳房	外性器	
1	F.D.	F	1y	6m		3m	7y		91.5 (+4.3)	2	2		+
2	Y.M.	F	4"	2"	4y		6"		102.4 (+0.7)	1	2		-
3	K.S.	F	1"	8"		7"	7"		90.2 (+2.8)	2	3		+
4	M.U.	F	6"	7"	6"	6"	10"		122.1 (+0.6)	2	5		-
5	J.H.	F	7"	3"	7"				131.0 (+2.4)	1	4		+
6	K.O.	F	4"	0"	4"	0"	10"		119.0 (+5.1)	1	2		-
7	M.S.	F	3"	0"	1"	0"	8"		102.0 (+3.0)	1	2		-
8	S.S.	F	5"	10"	5"	4"	6"		120.0 (+2.2)	1	3		+
9	E.K.	F	1"	9"	1"	8"	2"		83.3 (+0.5)	1	2		+
10	M.K.	F	2"	10"	2"	6"	6"		108.2 (+5.1)	1	3		-
11	T.Y.	F	3"	0"	1"	3"	10"		104.2 (+3.6)	1	3		-
12	K.A.	F	4"	8"	4"	0"	3"		103.8 (+0.2)	2	2		-
13	S.O.	F	6"	9"	6"	9"	9"		118.0 (+0.6)	1	3		+
14	I.S.	F	3"	5"	3"	5"	5"		99.0 (+1.1)	1	2		+
15	M.Y.	F	2"	7"		1"	2"	6"	86.0 (+0.8)	1	3		-
16	T.T.	F	6"	0"	5"	6"	10"		120.3 (+1.9)	1	3		-
17	O.K.	M	1"	2"		4"	5"	6"	83.5 (+2.3)	2		2	
18	K.T.	M	8"	5"	8"	5"	11"	6"	112.2 (-2.5)	2		2	
19	K.W.	M	7"	11"	4"		13"		139.5 (+3.4)	3		3	

表 2. 器質性思春期早発症患者の一覧表

No.	姓名	性	暦年齢		発症年齢	骨年齢	二次性徴		性器出血	基礎疾患
			y	m			恥毛	乳房		
1	Y.N.	F	9y	4m	7y	11y	3	2	-	硬膜下血腫
2	K.S.	F	8"	3	6	11	5	5	+	結核性髄膜炎
3	M.W.	F	6"	7	5	8	3	2	-	急性脳症
4	E.M.	F	8"	3	6	10	3	3	-	化膿性髄膜炎

表 3. 治療による二次性徴に対する効果

No	姓名	性	治療	恥毛	乳房	外性器
1	F.D.	F	N	→	→	
2	K.S.	F	N MPA	↑	↑	
3	M.U.	F	MPA	→	→	
4	J.H.	F	MPA	→	→	
5	K.O.	F	MPA	↑	→	
6	M.S.	F	MPA	↑	↑	
7	S.S.	F	MPA	↑	↑	
8	E.K.	F	MPA CA	→	↑	
9	M.K.	F	MPA CA	↑	↑	
10	Y.T.	F	CA	→	↓	
11	K.A.	F	MPA CA	→	↑	
12	M.Y.	F	CA	→	→	
13	T.T.	F	CA	→	→	
14	O.K.	M	CA	→		↑
15	K.T.	M	MPA CA	→		→

↑: 進行 →: 不変 ↓: 退行

2名以外は暦年齢を上まわっていた。またこの2名も経過中に骨成熟の促進を認め、骨年齢が暦年齢を上まわった。身長については small for date 児である No. 18 以外は標準を上まわっていた。二次性徴は当然ながら、全例に何らかの二次性徴の出現を見た。性器出血は女兒16名中7名に認められた。腔粘膜のエストロゲン効果は施行した女兒12名中10名が陽性と、高頻度に認められた。

表2は器質性思春期早発症4名の一覧表である。いずれも女兒であり、種々の基礎疾患に罹患後重症な後遺症を残している。全例に二次性徴の出現と骨年齢の促進を認めた。

表3に特発性の症例のうち治療した15名の臨床的效果を示した。一時的に二次性徴の退行あるいは停止を見ても、暦年齢あるいは骨年齢が進行するにつれて再び二次性徴の進行が始まる例もあり、評価する時点によって効果の判定が異なる。ここでは初診時と最近の二次性徴を比較した。初期においてはNあるいはMPA、最近はCAによって治療している。恥毛、乳房、外性器いずれも退行する例は少なかったが、半数以上は二次性徴が現状に維持された。

図1に治療による骨成熟の抑制効果を示した。スノー印は男児を示す。スター印は全期間をCAによる治療を受けた例である。その他は大部分の期間をMPAによって治療された。治療の初期には暦年齢の進行に比較して、骨年齢の進行がより急速に進む例も見られるが、暦年齢が進行するにつれて骨年齢の進行は緩徐となってい

表 4. 治療終了例の最終身長および二次性徴
治療終了群

姓名	生年月日	治療中止 年齢	身長 cm	二次性徴 恥毛 乳房
F.D.	S 37.11. 3	12y 6m	146.1	5 5
K.S.	S 43. 7. 7	10y 6m	138.5	4 5
M.U.	S 39. 5. 7	12y 4m	145.0	5 5
J.H.	S 39.10.30	12y 11m	154.9	5 5
K.O.	S 43. 3.10	12y 0m	156.0	5 5

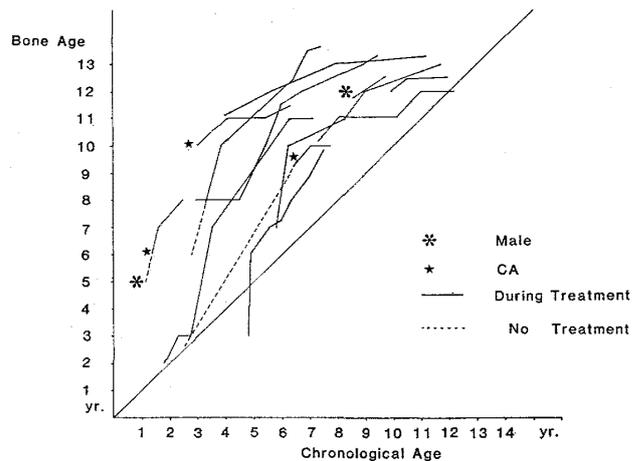


図 1. 骨成熟促進に対する治療の影響

る。

表4に治療終了群の身長と二次性徴を示した(表4)。骨成熟の急速な進行を抑制できれば、最終身長は正常人に近づくと期待される。この5名は身長の伸びが止まり、最終身長に達したと思われた症例である。治療は10歳6カ月から12歳11カ月で中止しているが、二次性徴は成人女性型となっている。身長は138.5cm から156.0cm の範囲にあり、平均148.1cmであった。

II 内分泌学的検討

1) 治療前の内分泌機能

図2に特発性の女兒8症例の治療前のLH-RH負荷試験の結果を示した。LHについて9回中3回は思春期相当の反応を示したが、その他は暦年齢相当の反応を示した。ピーク値が20mIU/mlに達しない例も3回認められた。FSHは1例がやや高反応であったが、正常例が多かった。

図3に特発性男児例の治療前のLH-RH負荷試験の結果を示した。治療前3名に4回施行したが、LHは3回が暦年齢より高目の反応を示した。しかし女兒の例に見られるような、極端な過大反応は見られなかった。FSHの反応は全例思春期前の反応であった。

図4に器質例のLH-RH負荷試験の反応を示した。3

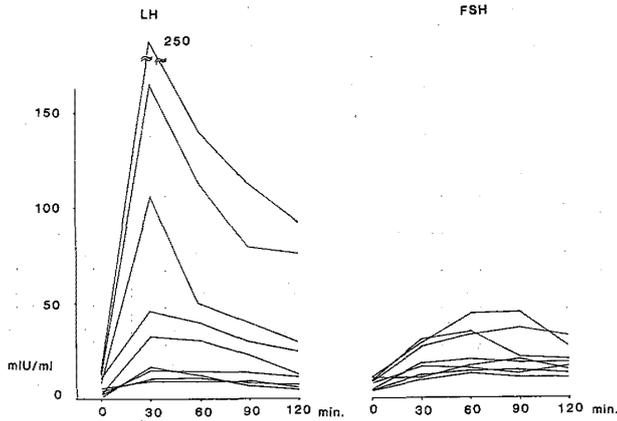


図 2. 治療前の特発性女児例における LH-RH 負荷後の LH および FSH の反応

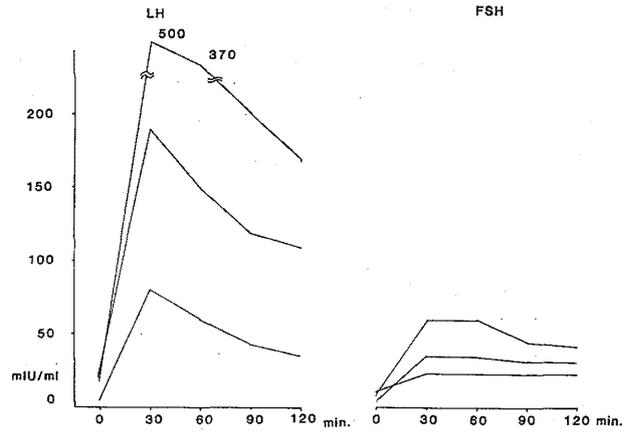


図 3. 治療前の特発性男児例における LH-RH 負荷後の LH および FSH の反応

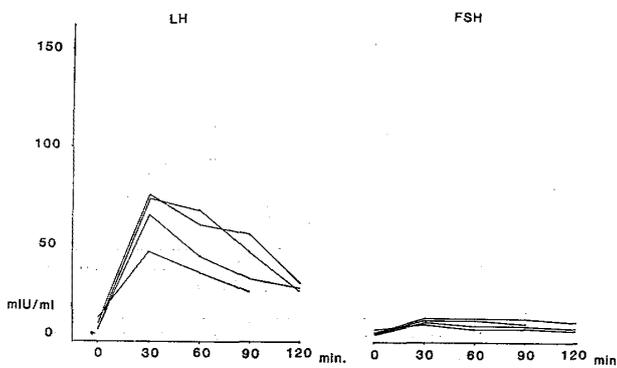


図 4. 器質性女児例における LH-RH 負荷後の LH および FSH の反応

例に施行したが、LH は全例思春期相当の反応であった。FSH の反応は特発性の女児の反応とほぼ同様であった。

図 5 に治療前のエストラジオールの値を示した。器質例は全例 20pg/ml 以上の値をとっているが、特発性の女児は 20pg/ml 以下の例が半数以上であった。図には示さないが、特発性の男児のテストステロンの値は 300~600 ng/dl の成人男子相当の高値をとっていた。

図 6 は副腎性アンドロゲンである DHEA-S の値を示した。治療前、治療中とも DHEA-S の値は暦年齢相当の値であった。また特発性と器質性の例で差は認められなかった。

2) 治療後の内分泌機能

図 7 に MPA で治療中の女児の LH-RH 負荷試験の結果を示した。LH の反応はピーク値が抑制され、極端な高反応を示す例がなくなる。しかし FSH の反応は治療前と同様の反応であった。

図 8 に CA で治療中の女児の LH-RH 負荷試験の結果を示した。LH のピーク値は MPA 使用中の児よりさ

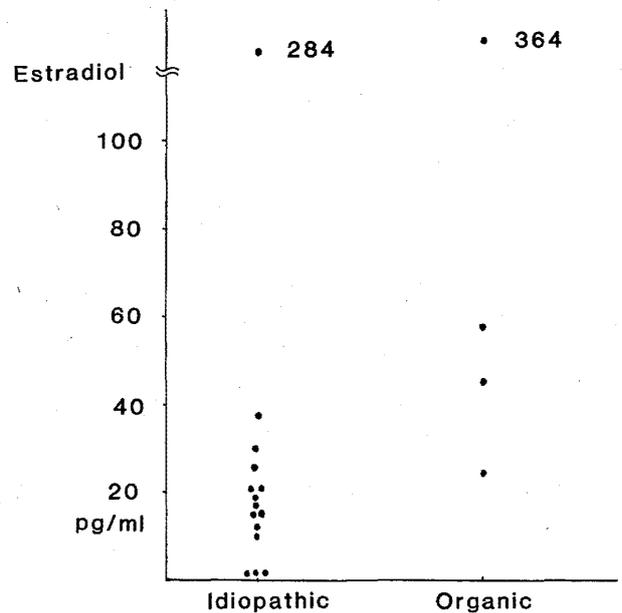


図 5. 特発性および器質性女児例における治療前のエストラジオール値

らに抑制される傾向にある。しかし FSH の反応は CA 使用中と同様で治療前と大差なかった。

図 9 にエストラジオールの変化を示した。症例により様々なパターンを示すが、治療により常に思春期前の値に保たせる事は困難であった。図には示さなかったが男児の治療中の LH-RH に対する LH と FSH の反応も女児と同様であり、LH のピーク値は下降する傾向にあったが、FSH の反応は治療前と変わりなかった。治療中の 2 例の男児のテストステロンの値は 150ng/dl 以上の高値を保った。

図 10 にインスリン負荷後のコルチゾールの反応を示した。MPA も CA も副作用として副腎に対する抑制作用を持つことが知られている。インスリン負荷後の低血糖に対するコルチゾールの反応を検討したが、MPA 服

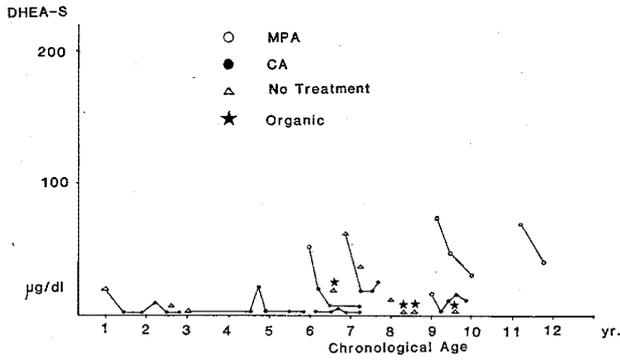


図 6. 特発性および器質性患児の治療前後の DHEA-S 値

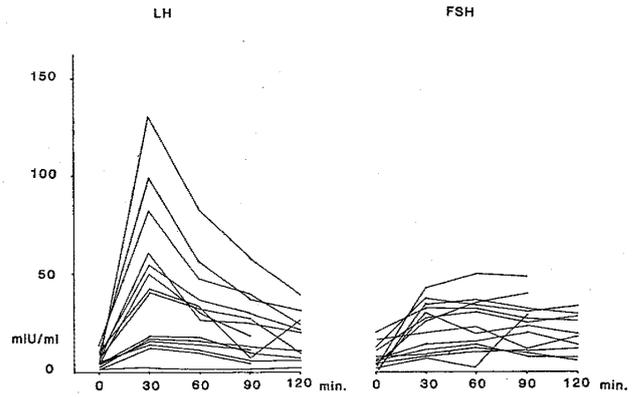


図 7. MPA 治療中の特発性女児例における LH-RH 負荷後の LH および FSH の反応

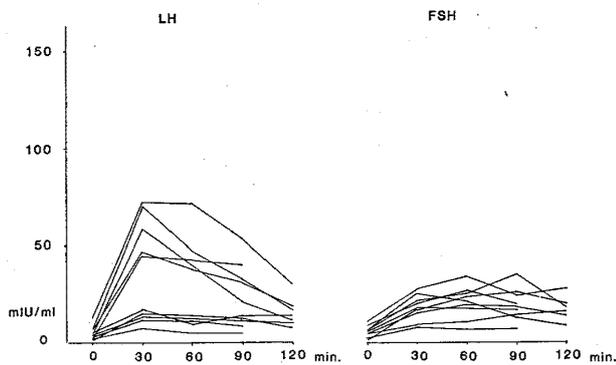


図 8. CA 治療中の特発性女児例における LH-RH 負荷後の LH および FSH の反応

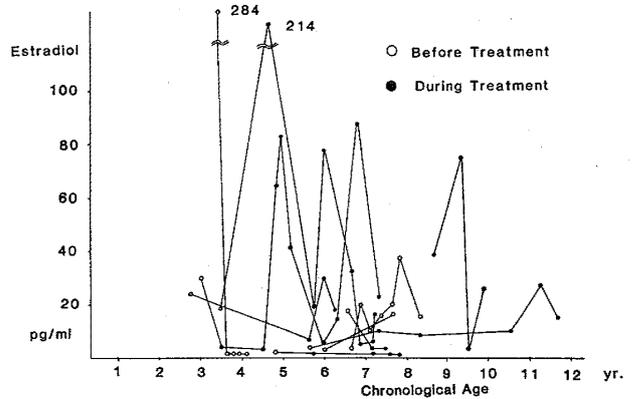


図 9. 治療前後の女児のエストラジオール値の変化

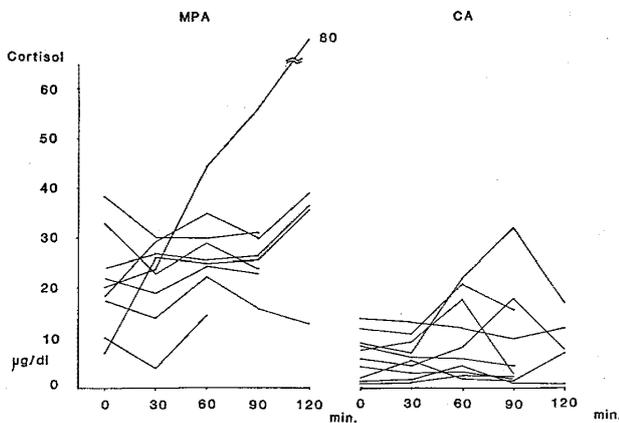


図 10. MPA および CA 治療中におけるインスリン負荷後のコルチゾールの反応

用中の 6 例に対して 9 回行った中で、1 回以外はピーク値が $20\mu\text{g/dl}$ を越えていた。一方 CA 服用中の 6 例に対して 11 回行った結果では、ピーク値が $20\mu\text{g/dl}$ を越えたのは 2 回のみであり、大多数の例においてコルチゾールの反応は抑制されていた。しかし臨床的には MPA, CA 使用中の患児で副腎不全の症状を示した例はいなかった。

考 案

中枢性の思春期早発症は何らかの原因で、間脳——下垂体——性腺系が早期に賦活化された状態であり、LH, FSH などのゴナドトロピンの上昇によりエストラジオール、テストステロンなどの性ホルモンが上昇し、それによって二次性徴が誘発されると考えられている⁵⁾。中枢性思春期早発症は器質性病変によって発症したと考えられる器質性思春期早発症と、種々の検査をしても器質性病変の見つからない特発性思春期早発症との 2 つに大別される。いずれも稀な疾患であり、本邦では多数例をまとめた報告は少ない。本研究では千葉大学小児科で経験した症例の臨床的および内分泌学的な検討を行なった。

臨床的な観点より見ると、特発性 19 名においては女児 16 名、男児 3 名と女児が多かった。この傾向は従来からの報告と同じであるが⁵⁾、理由は不明である。来院時には当然何らかの二次性徴の出現を見るわけであるが、女児では全例乳房の腫大が出現し、男児では外性器や睾丸の発達を見た。正常な女児においては思春期の発達は乳

房腫大, peak height velocity, 恥毛の出現, 初潮と進行し, 正常な男児においては睾丸の容量増大より開始するので²⁾, 思春期早発症児も二次性徴の出現開始は正常児と同様であった。しかし女児16名中5名は恥毛の出現前に性器出血が見られ, 思春期の進行が正常と異なる例も見られた。

骨成熟については来院時に骨年齢が暦年齢を上まわる例が18名中16名に認められた。身長も1例の small for date 児以外は標準以上であり, 診断上重要である。

また女児については膣スメアのエストロゲン効果が12名中10名において陽性であり, これも临床上重要な所見と思われた。

器質例の女児4名においては全例に二次性徴が出現し, 骨年齢が暦年齢を上まわっていた。この群は重症な基礎疾患に罹患後, 約4~5年後に二次性徴の出現を見ている。以前よりの報告では思春期早発症の原因となる頭蓋内の器質的病変として, 視床下部下垂体近傍腫瘍, 松果体腫瘍, 水頭症, 脳奇形, 脳炎および髄膜炎後遺症, 結節性硬化症, 外傷後遺症などがあげられている^{6,7,11)}, 我々の症例もこれらの報告^{7,12)}と同様な疾患を合併していた。Weinberger and Grant⁹⁾によれば後部視床下部の病変が発症に重要であるという。玉川¹²⁾は性早熟を来した重症脳損傷児の頭部CTによる検討により, 高度の水頭症や広汎な低吸収域を合併している例が多かったと報告しているが, 病変部位については言及していない。我々の症例はCT等の精査をしていないので, 病変部位との関連は不明であった。

治療については中枢性思春期早発症の原因があれば, それを除去するのが原則である¹³⁾。特発性と考えられる例については, 両親への十分な説明のみで薬物療法は不要である, という意見もある¹³⁾。しかし一般的には進行した二次性徴を退行させること, あるいは進行を停止させること, 性器出血を止めること, また最終身長を改善して短軀となるのを防ぐことなどを目的として薬物療法が行なわれる。初期にはNあるいはMPAを使用し, 最近の5年間ではCAの治療に移りつつある。臨床的な効果としては, 二次性徴を暦年齢相当に退行させることは困難であったが, 約半数は二次性徴の進行を停止させることができた。N, MPA, CAとも二次性徴に対しては抑制的に作用するという報告が多く¹⁵⁻²⁰⁾, 今回の検討と大きな差はなかった。しかし症例によっては通常の薬用量では症状の進行する例もあり, 病態に個人差があることが推測され薬用量も各個人によって調節されるべきと思われた。また同一人においても経過とともに抑制されていた二次性徴の進行を見ることも稀ではない²¹⁾。こ

れは薬物治療による間脳——下垂体——性腺系の抑制が完全でないことを示し, また一面では治療効果の判定を複雑なものとする。

二次性徴の抑制とともに骨成熟の急激な進行を抑制し, 最終身長を改善することは治療の大きな目標の1つである。骨成熟に対する抑制効果の判定法はいくつかあるが, 今回の検討においては暦年齢と骨年齢の進行を比較した。治療早期には骨年齢の進行が暦年齢の進行を上まわるが, 次第に骨年齢の進行は緩やかとなる。このことは治療による効果が緩やかに出現すると解釈することも可能であるが, 自然経過である可能性もあり¹⁶⁾, また骨年齢は進行すると判定しにくくなるなどの問題点を含んでいる。骨成熟抑制効果や, それによって期待される最終身長改善効果についての最も理想的な評価法は, 無治療群と治療群の最終身長を比較する方法であるが, 実際的には困難でこの方法によってなされた評価の報告はない。本邦において無治療群の最終身長に関する多数例の報告はないので, Mayo clinic を受診した思春期早発症96例を検討した Sigurjonsdottir and Hyles の報告⁶⁾を挙げる。即ち特発性の女児23例の最終身長の平均は153.1cm, 特発性の男児6例の最終身長の平均は155.1cmである。

Kaplan¹⁶⁾らの引用している Thumdrup の症例の最終身長も, 女児の平均151.6cm, 男児の平均151.1cm とほぼ同様である。この値は女子として約3パーセントイル, 男子としては3パーセントイル未満である。我々の症例で治療が終了して最終身長に達した症例は5例あり, いずれも女児で, N または MPA による治療を受け, その身長の平均は148.1cmであった。これは正常の成人女性と比較すると約5パーセントイルに相当する。米国人と日本人の思春期早発症の病態に差がないものと仮定して, 千葉大学小児科の治療群と Sigurjonsdottir and Hyles の無治療群の最終身長をパーセントイルで比較すると, 治療群がわずかに大きく, 治療効果があったと考えることもできるが, 例数が少なく, 断定はできない。無治療群の最終身長が不明である本邦においては, Δ 身長年齢/ Δ 骨年齢を検討してこの値が1以上となれば治療効果ありとする評価法が用いられることが多いが, 確立した方法ではない。日比は発症年齢, 身長などがほぼ同じ患者で無治療例と治療例のペアを作ることにより, 治療効果を判定する方法を提案しているが²²⁾, 多くのペアを作ることには困難と思われる。このように骨成熟抑制効果や最終身長改善効果は, 判定に困難を感じることも多い。

MPA の最終身長改善効果を疑問とする報告も多いた

め^{16,20,21}), 最近の症例に対してはゴナドトロピンの抑制効果の他に抗アンドロゲン作用を持ち、骨成熟抑制効果がより強いとされる CA を使用している。この薬物についても骨成熟の抑制効果を認める報告と²⁰), 認めない報告³³⁾の相反する見解がある。今回の症例の中にも3歳より使用して、 Δ 身長年齢/ Δ 骨年齢よりの検討では1以上となった症例もあるが、使用期間が短かくまたこの薬剤で治療を受けた例の最終身長に関する報告もないので、効果判定のためにはさらに長期間経過観察を続ける必要があると思われる。

内分泌学的な観点より検討すると、特発性、器質性とも間脳—下垂体—性腺系の賦活化が推測され、尿中へのゴナドトロピン、エストロゲン、テストステロンあるいは17-KSの排泄増加や、血中エストラジオール、テストステロンの高値、LH-RH 負荷後のLH、FSHの過大反応などが報告されている^{5,9-13,15,18,21})。今回の検討でも器質例は全例LHの過大反応、エストラジオールの高値があり、特発性の男児でもLHの過大反応、テストステロンの高値などが証明できる例が多かった。しかし特発性の女児においてはLH-RH 負荷後のLH、FSHの過大反応、エストラジオール高値を示す例は半数以下であった。臨床的に二次性徴が出現し、骨成熟が促進し、身長の増加が認められてもLH-RH 負荷試験、血中エストラジオール測定などで間脳—下垂体—性腺系の賦活化を証明できない例があることは、以前より報告がある^{20,24})。この乖離の理由としてゴナドトロピンの値が初診時低値でも経過とともに上昇してくる例がある事²⁵)、LH、FSH や性ホルモンは日内変動が認められ、夜間に高値となっている可能性がある事²⁷)、radioimmunoassayで低値でも生物学的活性は高まっている可能性がある事²⁶)などが考えられる。これらの理由の中で最も重要と思われるのは、夜間におけるLH、FSH、性ホルモンの分泌亢進である。正常児においてLH、FSHは睡眠依存性の分泌が認められ、思春期発来とともに夜間睡眠中の分泌が亢進し²⁸)、これにともなって性ホルモンが上昇する現象は以前より知られていた。このような現象は中枢性思春期早発症の患児にも認められ²⁸)、昼間の検査で低値でも夜間高値となる可能性を否定できない。以上述べた如く、LH-RHの1回静注法のみでは思春期早発症患児の間脳—下垂体—性腺系の賦活化を証明するには限界があり、採血量や技術的な問題はあがるがBoyar²⁸)らの施行したような24時間、あるいは夜間睡眠中に頻回に採血してLH、FSHのepisodic secretionを観察することが可能であれば、間脳—下垂体—性腺系の変化をより詳細に把握することが可能と思われる。

また正常児においては間脳—下垂体—性腺系の賦活化(gonadarche)に先立って、副腎よりアンドロゲンの分泌が亢進する現象(adrenarche)が知られている。このadrenarcheの生理的意義についてはgonadarcheの誘導に関係する、という報告もあるが²⁸)、今回の検討においてはadrenarcheの指標としてDHEA-Sを測定した結果では、DHEA-Sの値は暦年齢相当でありadrenarcheの先行は否定的であった。すなわち中枢性思春期早発症においてはadrenarcheがgonadarcheの発来に関係しているとは思われなかった。

現在主として使用されるMPA、CAともに黄体ホルモンの誘導體であり、前者は下垂体に対するnegative feedbackにより、また後者はnegative feedbackと末梢での抗アンドロゲン作用により思春期早発症に対して有効とされ、使用されてきた。今回の検討でMPA、CAともLH-RH 負荷後のLHのピーク値を抑制する傾向にあり、CAの方がより強かった。FSHについては治療前後で差は認められず、MPA、CAとも同様でありnegative feedbackによる抑制が弱いと思われた。興味深いことには、一度抑制されたLHの反応も経過中に再び上昇してくる例もあり、患児の間脳—下垂体系は安定した状態にとどまるのではなく、成熟する途中にあると考えられた。

一方テストステロン、エストラジオールなどの性ホルモンについては、完全に思春期前の値に抑制しておくことは困難であった。これについてはLH-RH 負荷後のLHのピーク値が抑制されることは多くの報告で一致しているが^{5,16,19,20})、河野らは夜間睡眠中のLH、FSHのepisodic secretionは治療前と同様に治療後も保たれていたと報告している²⁹)。この事実を考慮に入れるとエストラジオール、テストステロンが完全に抑制されない事も理解できる。河野ら²⁹)はCAの夜間服用量を増加させることにより治療効果を増すことができるのではないかと指摘している。

MPA、CAの内分泌機能に与える影響で、ゴナドトロピン系以外で重要なものは下垂体—副腎皮質系への抑制である^{17,30-33})。MPA、CAとも副作用は肥満、眠気といった比較的軽いものが多い中で、この副腎皮質系への抑制効果は最も注意すべき副作用と思われる。MPA、CAとも種々の負荷試験後のコルチゾールの反応を抑制するとの報告があるが^{17,31-33})、今回の検討でインスリン負荷後のコルチゾールの反応は、MPA使用群では大部分が正常と思われたが、CA使用群では逆に正常反応例は少数であった。CAがどのような機序で副腎を抑制するかについては、下垂体のACTHの分泌を抑制する報

告^{31,32)}, 副腎を直接抑制する報告³⁰⁾, 下垂体と副腎の双方を抑制するという報告³³⁾など様々である。CA 使用者にインスリンを負荷し ACTH とコルチゾールの反応を見た著者らの結果によれば³⁵⁾, ACTH とコルチゾールの反応の両方が悪い例, ACTH は正常でもコルチゾールの反応が悪い例の群があった。よって CA は下垂体の ACTH 抑制と副腎に対する直接抑制の2つの作用を持ち, コルチゾール分泌反応が悪くなると考えるのが妥当と思われた。以上のように CA は下垂体—副腎皮質系を抑制するが, 臨床的に副腎不全の症状が出現した例の報告は非常に少なく³⁴⁾, 今回の検討でも CA 使用者で副腎不全の症状が出現した例は見られなかった。この事は CA 自身がコルチゾール様の作用を持ち, 血中コルチゾール値が低くても副腎不全の症状が出現しないとも考えられるが, さらにレニン—アンジオテンシン—アルドステロン系に与える CA の影響を検討し, この系が正常のために副腎不全の症状が出にくいのか否かについて確かめる必要がある。

おわりに

MPA, CA とも臨床的にも内分泌学的にも効果が認められても, 完全に満足すべき治療法とは言い難い。より治療効果をあげるためには投与量, 投与方法に工夫をこらすとともに, ゴナドトロピンに対して抑制効果が強く, 副腎機能に影響を与えない治療法, たとえば LH-RH analogue 療法などを追求していく必要がある。

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲をいただいた中島博徳教授に深謝します。又, 数々の御助言をいただいた新美仁男講師に深謝します。更に貴重なる症例に多大なる御協力をいただいた, 国立療養所下志津病院小児科, 数馬欣一博士に謝意を表します。ここに呈示した患児の治療・管理の多くは教室の内分泌研究班の諸先生方によって行なわれたものであり, ここに深く感謝致します。

本研究の一部は, 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班研究費によった。本論文は学位審査論文である。

SUMMARY

Clinical and endocrinological observations were conducted in 23 patients with central sexual precocity. Of the 23, the condition was idiopathic in 19 and of organic etiology in four. Sixteen out of 18 patients in the idiopathic group and all of the patients in the organic group showed accelerated bone maturation. The patients in the organic group and the male patients in the idiopathic group showed elevated levels of serum estradiol or

testosterone as well as higher LH responses to LH-RH than those of prepubertal children. On the other hand, among the female patients in the idiopathic group less than half showed elevated serum estradiol levels and increased LH responses to LH-RH. Fifteen patients in the idiopathic group were treated with 19-nor-17 α -ethinyltestosterone, medroxyprogesterone acetate or cyproterone acetate. The progression of precocity was halted in about half of these patients. During treatment, LH responses to LH-RH were lower than those before treatment, but FSH responses remained unchanged. The average final height attained by the treatment was 148.1 cm in the five female patients.

文 献

- 1) Marshall, W. A. and Tanner, J. M.: Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child.* **44**: 291-303, 1969.
- 2) Marshall, W. A. and Tanner, J. M.: Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch. Dis. Child.* **45**, 13-23, 1970.
- 3) 中島博徳, 村田光範: 症候別に見た鑑別診断小人症・巨人症. *小児科臨床* **17**, 1384-1398, 1964.
- 4) 国分知子, 久富優子, 大内力男, 森 弘, 神戸川明, 古屋清英, 田根 培, 吉田孝雄, 高木繁夫: Dehydroepiandrosterone および Dehydroepiandrosterone Sulfate の Radioimmunoassay による簡易測定法の開発. *日内分泌誌* **54**, 117-130, 1978.
- 5) Reiter, E. O., Kaplan, S. L., Conte, F. A. and Grumbach, M. M.: Responsivity of pituitary gonadotropes to luteinizing hormone-releasing factor in idiopathic precocious puberty, precocious thelarche, precocious adrenarche and in patients treated with medroxyprogesterone acetate. *Pediatr. Res.* **9**, 111-116, 1975.
- 6) Sigurjonsdottir, T. J. and Hyles, A. B.: Precocious puberty. A report of 96 cases. *Am. J. Dis. Child.* **115**, 309-321, 1968.
- 7) 日比逸郎: 中枢性思春期早発症. *内科* **41**, 236-243, 1978.

- 8) 西本育夫, 小島 至, 尾形悦郎: 性早熟症. 日本臨床 40, 1305-1316, 1982.
- 9) Weinberger, L. M. and Grant, F. C.: Precocious puberty and tumors of the hypothalamus. Arch. Intern. Med. 67, 762-792, 1941.
- 10) Balagura, S., Shulman, K. and Sobel, E. H.: Precocious puberty of cerebral origin. Surg. Neurol. 11: 315-326, 1979.
- 11) Mckiernan, J.: Precocious puberty and non-accidental injury. Br. Med. J. 14, 1059, 1978.
- 12) 玉川公子: 重症脳損傷児の性発育. 小児科 22, 1465-1476, 1981.
- 13) Odell, W. D.: The physiology of puberty: Disorders of the pubertal process. In: Endocrinology Vol. 3 DeGroot, L. J., Cahill, G. F., Odell, W. D., Martini, L., Potts, J. T., Nelson, D. H., Steinberger, E. and Wingrad, A. I. eds. 1363-1379, Grune and Stratton, New York, 1979.
- 14) Job, J. C. and Canlorbe, P.: Sexual Precocities. In: Pediatric Endocrinology. Job, J. C. and Pierson, M. eds. 395-407, John Wiley and Sons, New York, Chichester, Brisbane and Toronto 1981.
- 15) 中島博徳, 倉持正昭: 生後3カ月より月経を見た思春期早発症の1例. ホと臨床 15, 427-430, 1967.
- 16) Kaplan, S. A., Ling, S. M. and Irani, N. G.: Idiopathic isosexual precocity. Therapy with medroxyprogesterone acetate. Am. J. Dis. Child. 116, 591-598, 1968.
- 17) Sadeghi-Nejad, A., Kaplan, S. L. and Grubach, M. M.: The effect of medroxyprogesterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty. J. Pediatr. 78, 616-624, 1971.
- 18) Collipp, P. J., Kaplan, S. A., Boyle, D. C., Plachete, F. and Kogut, M. D.: Constitutional isosexual precocious puberty. Effect of medroxyprogesterone acetate therapy. Am. J. Dis. Child. 108, 399-405, 1964.
- 19) Kupperman, H. S. and Epstein, J. A.: Medroxyprogesterone acetate in the treatment of constitutional sexual precocity. J. Clin. Endocrinol. 22, 456-458, 1961.
- 20) Kauli, R., Pertzlan, R., Prager-Lewin, R., Günebaum, M. and Laron, Z.: Cyproterone acetate in treatment of precocious puberty. Arch. Dis. Child. 51, 202-208, 1976.
- 21) Laron, Z., Kauli, R., Zeev, Z. B., Comaru-Schally, A. M. and Schally, A. V.: D-TRP⁶-analogue of luteinising hormone releasing hormone in combination with cyproterone acetate to treat precocious puberty. Lancet ii, 955-956, 1981.
- 22) 厚生省公衆衛生局 難病対策課編: 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班, 昭和55年度総括研究事業報告書 日比逸郎: 中枢性性早熟症分科会のまとめ. 233-263.
- 23) Werder, E. A., Mürset, G., Zachmann, M., Brook, C. G. D. and Prader, A.: Treatment of precocious puberty with cyproterone acetate. Pediatr. Res. 8, 248-256, 1974.
- 24) Bidlingmaier, F., Butenandt, O. and Knorr, D.: Plasma gonadotropins and estrogens in girls with idiopathic precocious puberty. Pediatr. Res. 11, 91-94, 1977.
- 25) 吉田 久, 北川照男, 多田啓也, 中島博徳編集: 小児内分泌・代謝異常——検査の進め方と治療の実際—— 金原出版株式会社 東京 大阪 京都, 131, 1977.
- 26) Lucky, A. W., Rich, B. H., Rosenfield, R. L., Fang, V. S. and Roche-Bender, N.: LH bioactivity increases more than immunoreactivity during puberty. J. Pediatr. 97, 205-213, 1980.
- 27) Matthews, M. J., Parker, D. C., Rebar, R. W., Jones, K. L., Rossman, L., Carey, D. E. and Yen, S. S. C.: Sleep-associated gonadotropin and oestrodiol patterns in girl with precocious sexual development. Clin. Endocrinol. 18, 601-607, 1982.
- 28) Boyar, R. M., Finkelstein, J. W., David, R., Roffwarg, H., Kaplan, S., Weikman, E. D. and Hellman, L.: Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in sexual precocity. New Engl. J. Med. 289, 282-286, 1973.
- 29) 河野 登, 白川悦久, 宮尾益久, 大島一洋, 齊

藤史郎：中枢性早熟症の睡眠時ゴナドトロピン分泌に及ぼす cyproterone acetate の影響。日児誌 85, 585-590, 1981.

- 30) 厚生省公衆衛生局 難病対策課編：厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班：昭和54年度総括研究事業報告書，日比逸郎：中枢性早熟症分科会のまとめ，233-266.
- 31) Girard, J., Baumann, J. B., Bühler, U., Zupinger, K., Haas, H. G., Staub, J. J. and Wyss, H. I.: Cyproteroneacetate and ACTH adrenal function. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 581-586, 1978.
- 32) Stivel, M. S., Kauli, R., Kaufman, H. and Laron, Z.: Adrenocortical function in child-

ren with precocious sexual development during treatment with cyproterone acetate. Clin. Endocrinol. 16, 163-169, 1982.

- 33) Heinze, F., Teller, W. M., Fehm, H. L. and Joos, A.: The effect of cyproterone acetate on adrenal cortical function in children with precocious puberty. Europ. J. Pediatr. 128, 881-88, 1978.
- 34) Girard, J. and Baumann, J. B.: Secondary adrenal insufficiency due to cyproterone acetate. Pediatr. Res. 9, 669, 1975.
- 35) 牛久英雄, 宮本茂樹, 中島博徳: Cyproterone acetate 休薬後の副腎機能. 小児科臨床 36, 583-586, 1983.

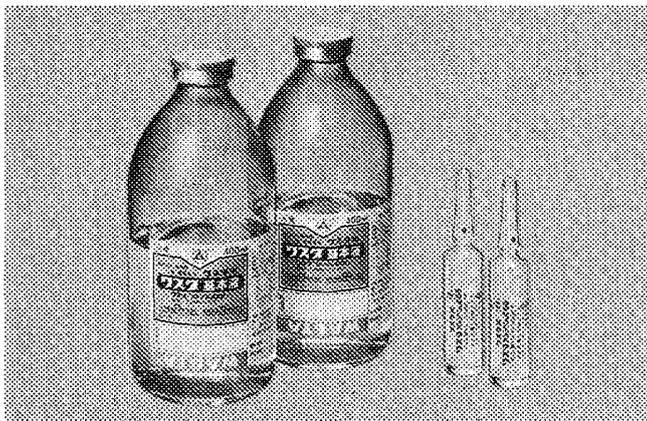
高カロリー輸液用糖・電解質液

新発売

ワスタ[®]

〈健保適用〉

ワスタはワスタ基本液とワスタカルシウム添加液からなる組合せ製剤である。



- アミノ酸として12%イスポール注射液を混合することによりバランスのとれたNa⁺, Cl⁻の投与ができる。
- リンとカルシウムの同時投与ができる。
- 必須微量元素である亜鉛を配合している。

〔組成〕ワスタ415ml中

ブドウ糖	112.5g (27.1%)	phosphate	3.6mmol
Na ⁺	20mEq	acetate	30mEq
K ⁺	20mEq	sulfate	5mEq
Ca ⁺⁺	5mEq	gluconate	4.8mEq
Mg ⁺⁺	5mEq	pH	5.0~6.0
Zn ⁺⁺	5μmol	浸透圧比	約8
Cl ⁻	3mEq	カロリー	450kcal

〔効能・効果〕

経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、カロリー補給に用いる。

〔包装〕

ワスタ基本液 400ml×10 ワスタカルシウム添加液 15ml×10

用法、使用上の注意等については添付文書をよくご覧下さい。



製造
大五栄養化学株式会社
大阪市淀川区野中北2丁目12番44号



販売
武田薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目27番地

(昭和58年2月作成: D1)