

思 春 期 早 発 症 例 の 検 討

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

南部 明民, 熊本 悦明, 高木 良雄

市立室蘭総合病院泌尿器科 (部長: 丸田 浩)

丸 田 浩

STUDY ON CASES OF PRECOCIOUS PUBERTY

Akihito NANBU, Yoshiaki KUMAMOTO and Yoshio TAKAGI

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

Hiroshi MARUTA

From the Department of Urology, Muroan General Hospital

Two boys and one girl with idiopathic precocious puberty were treated with medroxyprogesterone acetate (MPA) for 2 years and 2 months to 9 years and 5 months, and its efficiency was evaluated. Treatment with MPA suppressed the gonadotropin levels, the signs and symptoms of patients with precocious puberty, and also had a suppressive effect on bone-age advance, so these patients showed almost normal growth in height.

There has been controversy about the age when treatment for idiopathic precocious puberty should be finished. Our data suggested that the treatment should be stopped at 11~13 years when patients reach the age of puberty.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1715-1720, 1989)

Key words: Precocious puberty, Medroxyprogesterone acetate (MPA)

緒 言

第2次性徴が開始する時期は個人差が大きいが一般に男児で9歳, 女児で8歳までに第2性徴を認めた場合, 思春期早発症と診断されている。そのうち原因の見い出せない特発性思春期早発症は男児60%, 女児で80%を占めるといわれている。このような特発性思春期早発症例に対し, 従来は medroxy progesterone acetate (以下 MPA) による治療が主体であり, われわれも自験症例に対し MPA による治療を行い良い結果をえた。

しかし“どの時点で治療を終了するか”に関しては現在のところ定まった概念がない。われわれは暦齢および性腺, 副腎に対する影響等を考慮して, 暦齢が思春期開始年齢相当になった時点で治療終了時期としてきた。今回これら症例の治療, および治療終了後の経過についてまとめ, 治療終了時期について検討したので報告する。

対 象

自験の特発性思春期早発症例は5例であるが, そのうち治療終了後の十分な follow-up が可能だった3例を対象とした。男児2例, 女児1例で, 発症推定年齢は2歳, 2歳, 8歳で MPA 投与期間はそれぞれ9年5カ月, 6年2カ月, 2年2カ月であった。治療後の follow-up 期間は8年, 9年1カ月, 6年10カ月である。

結 果

Table 1 に3例の臨床経過を示した。男児2例, 女児1例である。発症推定年齢は2歳から8歳, 初診時年齢は2歳7カ月から11歳8カ月であった。治療期間は2年2カ月から9年8カ月である。

次に各症例の経過を示す。なお骨年齢は手根骨を用い, Greulich-Pyle の atlas¹⁾ を参考に6カ月を最小単位とした。身長年齢は1981年度の厚生省統計を用いた。外陰部, 乳房, 恥毛発育は Tanner の分類²⁾ で評価した。

症例1 2歳ごろより身長の急速な伸びがあり, 2

Table 1. Clinical data of our cases

No.Pts-sex	Age at onset	Age at diagnosis	Duration of treatment	Present age
1. H.T.- male	2yr.	2yr. 7mo.	9yr. 5mo.	20yr. 2mo.
2. Y.N.- female	2yr.	4yr. 8mo.	6yr. 2mo.	20yr. 1mo.
3. H.A.- male	8yr.	10yr. 8mo.	2yr. 2mo.	19yr. 10mo.

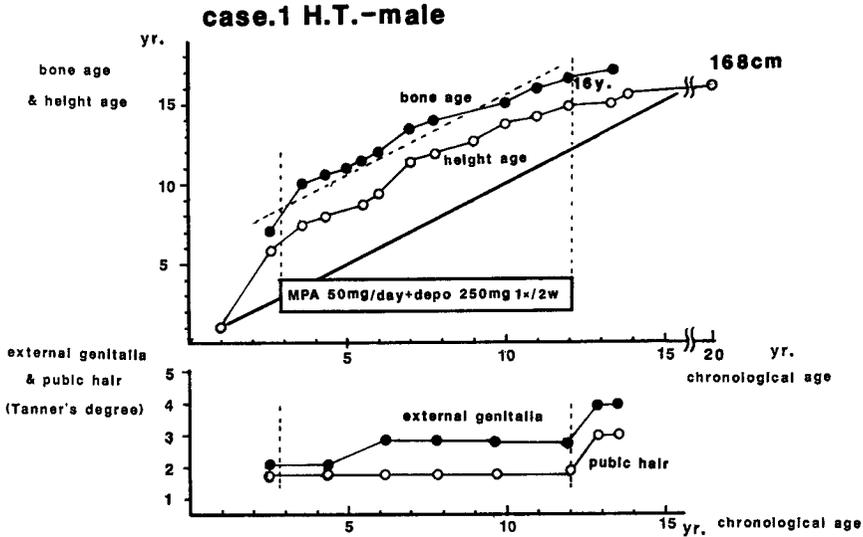


Fig. 1. The effect of MPA therapy on bone age, height age, external genitalia and pubic hair in case 1

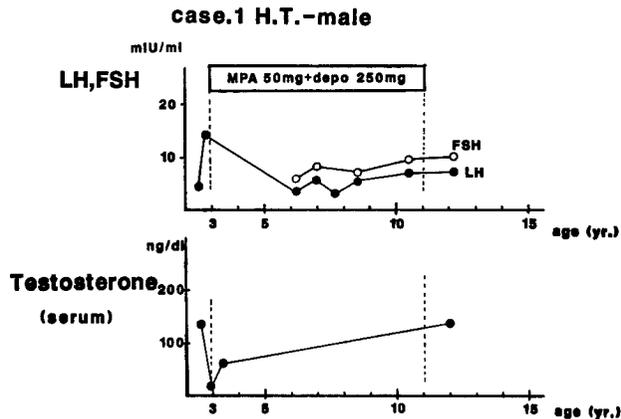


Fig. 2. The effect of MPA therapy on LH, FSH and testosterone in case 1

歳3カ月で陰茎の増大と陰毛を認め、2歳7カ月で当科を受診した。受診時、身長年齢は5歳6カ月、骨年齢は7歳に達していた。2歳8カ月より治療を開始し、12歳1カ月まで9年5カ月間維持量としてMPA 50 mg/day および2週間に1度MPA-depo 250 mg 筋注による治療を行った (Fig. 1)。MPA 治療開始後1年間は骨年齢、身長年齢とも急激な進行があったが、

その後は正常の発育とほぼ平行に推移した。このため、現在20歳で、身長は168 cm とほぼ成人の正常値まで伸ばすことができた。外陰部の成長も治療期間中抑制されていた。Fig. 2 に症例1のLH、FSH、testosterone の推移を示した。LH、testosterone とも治療前は2歳齢としては異常高値を示していたが、治療期間中はそれぞれ抑制されている。症例1は内分泌

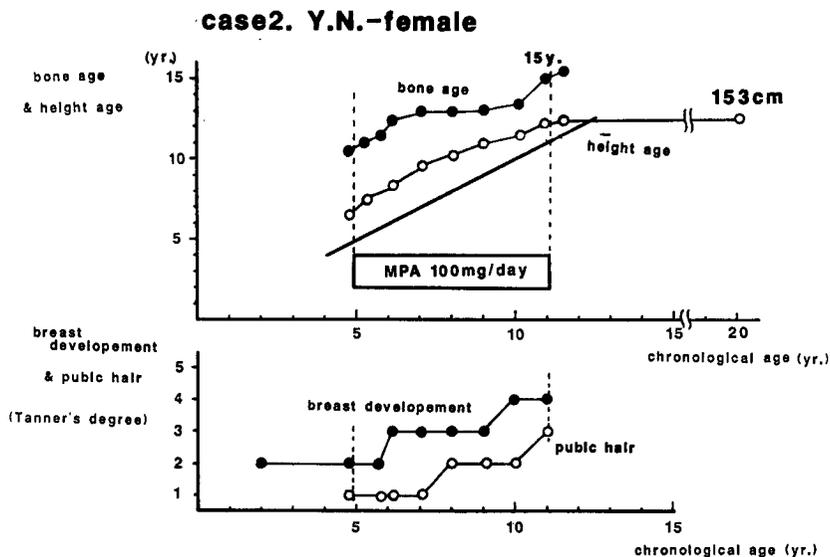


Fig. 3. The effect of MPA therapy on bone age, height age, breast development and pubic hair in case 2

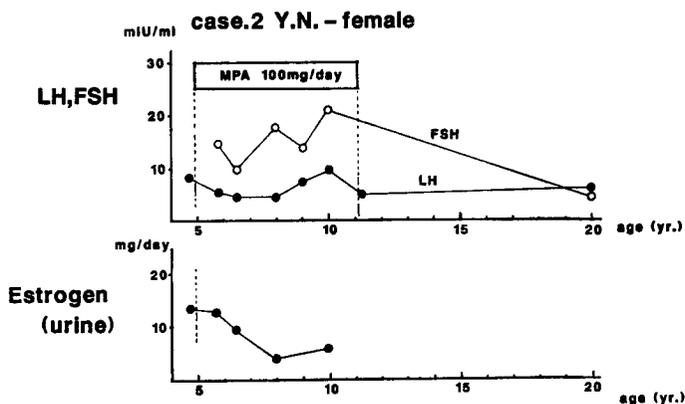


Fig. 4. The effect of MPA therapy on LH, FSH and estrogen (urine) in case 2

泌学的にも長期にわたり良い control がえられた。

症例 2 : 女兒の case で 2 歳時より乳房の發育を認めた。当科を受診したのは 4 歳 8 カ月で骨年齢はすでに 10 歳齡であった。4 歳 11 カ月より維持量として 100 mg/day を 11 歳 1 カ月まで 6 年 2 カ月間投与した。治療開始後、骨年齢、身長年齢ともにその進行は正常發育以下に抑制されている。陰毛は 8 歳時まで、性器出血は 10 歳まで認めなかった。現在 20 歳 1 カ月であるが、身長は治療終了点と変わらず 153 cm であった (Fig. 3)。血中 LH, FSH と尿中 estrogen の推移を Fig. 4 に示した。LH は各年齢の正常上限に維持されているが FSH の control はやや不良である。尿中 estrogen は治療開始後低下している。現在は内

分泌学的には正常で menstruation も regular である。

症例 3 : 8 歳で陰茎の發育, 9 歳で陰毛を認めている。当科を受診したのは 10 歳 8 カ月と比較的遅く 10 歳 11 カ月より 13 歳 1 カ月まで 2 年 2 カ月 MPA 50 mg/day を投与した。受診時外陰部はすでに Tanner の 4 度であり、骨年齢は受診時 12 歳であった。治療開始後約 1 年間は骨年齢の進行は充分に抑制されず、現在 20 歳時の身長は治療終了点と変わらず 154.3 cm に終わった (Fig. 5)。内分泌の推移は治療前 LH, FSH, testosterone とも高値であったが、治療前後はそれぞれ抑制されている (Fig. 6)。現在 19 歳 8 カ月で、精液検査を施行したが精子数 4100 万/ml, 運動率 40

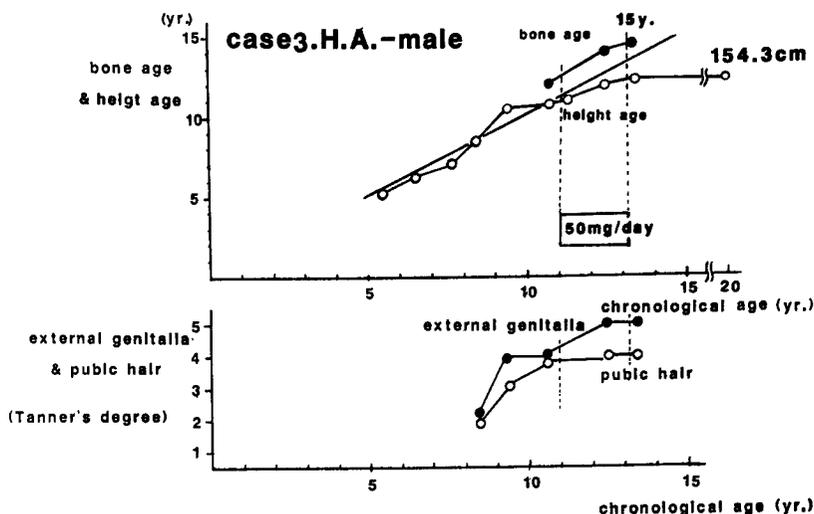


Fig. 5. The effect of MPA therapy on bone age, height age, external genitalia and pubic hair in case 3

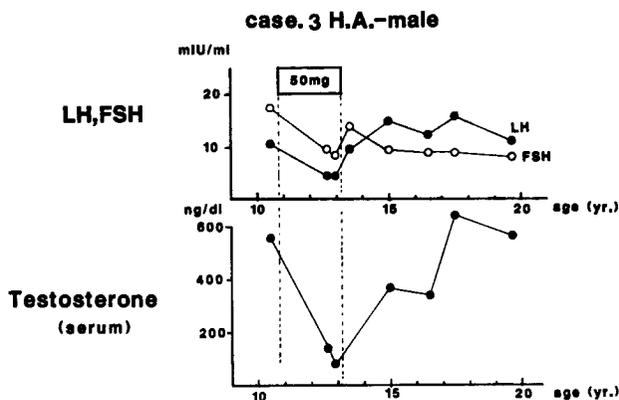


Fig. 6. The effect of MPA therapy on LH, FSH and testosterone in case 3

%, 奇形率10%以下という結果であった。

骨年齢を基準として暦齢と骨年齢との比を治療前と治療後1年ごとで比較すると、MPAにより骨年齢の進行の抑制が認められた (Fig. 7)。同様に身長年齢も、やはりその進行は抑制されていた (Fig. 8)。特に症例1では治療開始が2歳8カ月と早かったためか全治療期間中の骨年齢の進行は暦齢の75%におさえることができた。逆に身長年齢は治療期間中、暦齢の88%を保つことができ、これにより最終的に168cmの身長がえられたと考えられた。

次にMPAのもつ副作用としての副腎機能に対する影響を、治療前および治療終了点でのACTH投与に対する17-OHCSの反応性にて検討した (Fig. 9)。症例1および症例2の6-9年の長期投与例では

治療終了時点での17-OHCSの反応性が悪いと判断しACTHの補充療法を2-3カ月必要とした。症例3は2年10カ月の投与であったが治療終了時点での副腎機能は正常に保たれていると判断した。

考 察

持発性思春期早発症に対する治療は第2次性徴の進行を抑えるとともに、骨の過剰な成熟を抑制し最終身長を正常に近づけることがその主眼である。治療薬としては従来はMPAが主体であった³⁻¹⁰⁾が、近年LH-RH analogなどによる治療が試みられ成果をあげている。しかし特発性思春期早発症の治療終了時期に関しては現在のところ定まった見解のないのが現状である。

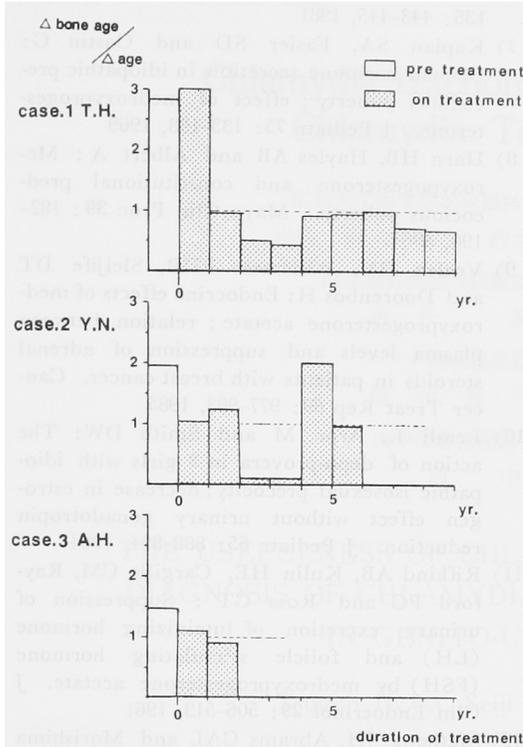


Fig. 7. The effect of MPA therapy on bone age velocity

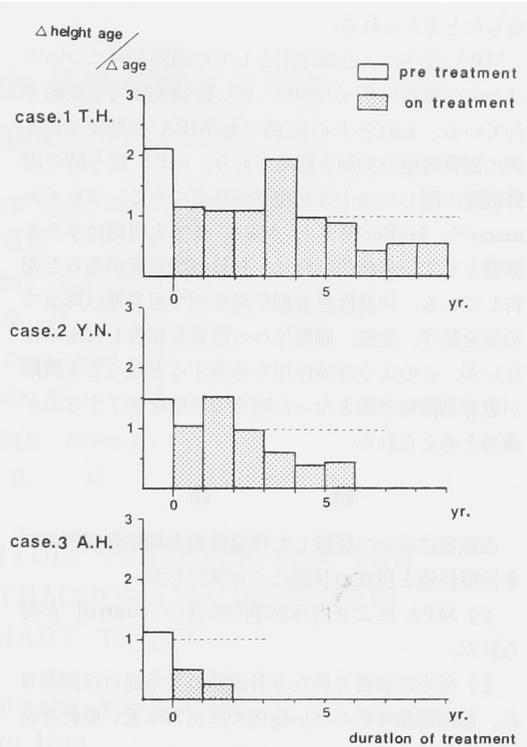


Fig. 8. The effect of MPA therapy on height age velocity

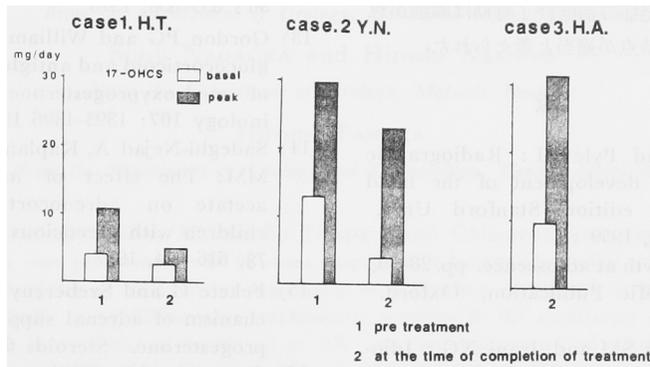


Fig. 9. The effect of MPA therapy on ACTH test

正常に近い最終身長をえるという観点だけからすると、骨の成熟（骨年齢の進行）をできうるかぎり遅らせて長管骨の成長を促せばよく、このため骨端線の閉鎖時点が治療終了の目安となる。一方、性腺への影響を考えると、暦齢が思春期の開始時期となった時点で治療を終了して開始した第2次性徴を完了させるのが適当である。

われわれは、性腺への影響を重視し、暦齢が思春期開始年齢になるのを治療終了時期の一応の基準とした。

今回これら症例の follow-up を行ったところ3症例とも治療終了時点では骨端線が閉鎖していなかったにもかかわらず治療終了後の身長の増加はほとんど認められなかった。これは治療終了により sex steroids の抑制がなくなり骨の成熟が急速に進行し骨端線が閉鎖したためと推測される。しかも各症例のいわゆる思春期以降の内分泌学的状態、精液所見、生理周期等から考えると正常に近い pattern の第2次性徴が得られており、思春期早発症に対する内分泌学的治療は成

功したと考えられる。

MPA 投与による副作用としての副腎抑制については多くの報告¹¹⁻¹⁵⁾があり、また動物実験でも証明されている。われわれの症例でも MPA 長期投与例 2 例に副腎機能の抑制を認めており、MPA 投与時の副腎機能に関しては十分な注意が必要である。また Camaco¹⁶⁾、Heller¹⁷⁾らは MPA が睪丸組織に与える影響として、染色体の異常、間質の肥厚等があると報告している。特発性思春期早発症例で思春期以降まで治療を続け、性腺、副腎等への影響を報告したものは無いが、このような副作用も考慮すると遅くとも年齢が思春期開始年齢となった時点で治療を終了するのが適当と考えられた。

結 語

当教室において経験した特発性思春期早発症例につき治療経過と現在の状態につき検討した。

1) MPA により内分泌学的に良い control が得られた。

2) 従来の報告と異なり骨成熟の異常進行は抑制され、治療開始年齢の早い症例では正常に近い最終身長がえられた。

3) 3 例中 2 例に副腎機能の抑制を認め、補充療法を必要とした。

4) 特発性思春期早発症の治療終了時期は年齢が思春期開始時期となった時点が適当と考えられた。

文 献

- 1) Greulich WW and Pyle SI: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd. edition, Stanford Univ. Press, California, 1959
- 2) Tanner JM: Growth at adolescence. pp. 28-39, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1962
- 3) Kaplan SA, Ling SM and Irani NG: Idiopathic isosexual precocity. Am J Dis Child 116: 591-598, 1968
- 4) Schoen EJ: Treatment of idiopathic precocious puberty in boys. J Clin Endocrinol 226: 363-370 1966
- 5) Richman RA, Underwood JE, French FS and Van Wyk JJ: Adverse effect of large dose of medroxyprogesterone (MPA) in idiopathic isosexual precocity. J Pediatr 79: 963-971, 1971
- 6) Lee PA: Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls. Am J Dis Child 135: 443-445, 1981
- 7) Kaplan SA, Fasier SD and Costin G: Growth hormone secretion in idiopathic precocious puberty; effect of medroxyprogesterone. J Pediatr 75: 133-138, 1969
- 8) Harn HB, Hayles AB and Albert A: Medroxyprogesterone and constitutional precocious puberty. Mayo Clin Proc 39: 182-190, 1964
- 9) Veelen HV, Willemese PHB, Sleijfe DT and Doorenbos H: Endocrine effects of medroxyprogesterone acetate; relation between plasma levels and suppression of adrenal steroids in patients with breast cancer. Cancer Treat Rep 69: 977-983, 1985
- 10) Lemli L, Aron M and Smith DW: The action of depo-provera in 3 girls with idiopathic isosexual precocity; decrease in estrogen effect without urinary gonadotropin reduction. J Pediatr 65: 888-894, 1964
- 11) Rifkind AB, Kulin HE, Cargille CM, Rayford PC and Ross GT: Suppression of urinary excretion of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) by medroxyprogesterone acetate. J Clin Endocrinol 29: 506-513, 1961
- 12) Mathews JH, Abrams CAL and Morishima A: Pituitary-adrenal function in ten patients receiving medroxyprogesterone acetate for true precocious puberty. J Clin Endocrinol 30: 653-658, 1970
- 13) Gordon PG and William JJ: The in vivo glucocorticoid and antiglucocorticoid actions of medroxyprogesterone acetate. Endocrinology 107: 1393-1396 1980
- 14) Sadeghi-Nejad A, Kaplan SL and Grumbach MM: The effect of medroxyprogesterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty. J Pediatr 78, 616-624, 1977
- 15) Fekete G and Szeberenyi SZ: Data on mechanism of adrenal suppression by medroxyprogesterone. Steroids 6: 159-166, 1965
- 16) Camaco AM, Williams DL and Motalvo LM: Alternations of testicular histology and chromosomes in patients with constitutional sexual precocity treated with medroxyprogesterone acetate. J Clin Endocrinol 34: 279-286, 1972
- 17) Heller CG, Moore DJ, Paulsen CA, Nelson WO and Laidlaw WM: Effect of progeterone and synthetic progestins on the reproductive physiology of normal men. Fed Proc 18: 1057-1064, 1959

(1989年2月3日受付)