

## 女児の思春期早発症の診断における年齢基準

国立成育医療センター内分泌代謝科

田中敏章

女児の思春期早発症の診断基準となる年齢は、外国の教科書には8歳未満で乳房の発育が認められた場合としているのがほとんどであるが[1-3]、米国では最近早くなってきており人種差も考慮すべきだという教科書もある[4]。実際に米国では、225名の臨床医が参加した外来小児科のネットワークを用いて、17,077名の女児を調査した[5]。それによると白人においては乳房の発育の平均年齢と標準偏差は $9.96 \pm 1.82$ 歳、恥毛の発育は $10.51 \pm 1.67$ 歳、初経は $12.88 \pm 1.20$ 歳であるのに対し、黒人は乳房発育 $8.87 \pm 1.93$ 歳、恥毛発育 $8.78 \pm 2.00$ 歳、初経 $12.16 \pm 1.21$ 歳と黒人の方が思春期は早かった。この報告を受けて、1999年 Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (米国小児内分泌学会)の委員会は、白人においては7歳未満で、黒人においては6歳未満で乳房または恥毛の発育がみられた場合を思春期早発症診断の年齢基準とし、今までの基準より白人では1年、黒人では2年も早くなった[6]。

日本の女児は、海外よりも思春期が早いといわれているが、日本の女児の思春期の発来時期の変化に関する大規模な調査はあまりみられず、初経の調査[7, 8]を除いて昔と比べて思春期が早くなったのかの調査もない。しかし、学校保健統計から間接的に思春期の時期の変化を推測することはできる。図1は、昭和26年より5年ごとの調査による女児の各年齢の身長を示したものである。17歳の身長は昭和26年より徐々に高くなり昭和61年

までに約5 cm 高くなっているが、それ以降はプラトーに達しており、成人身長の secular trend はほぼ止まったと考えられる。思春期のひとつの指標として、最大成長率年齢がよく用いられる。それをを用いるための方法は、まず身長を semi-longitudinal に追っていった成長曲線から成長率曲線を算出し、そのデータからピーク成長率年齢を算出する。たとえば昭和48年に5歳の女児の身長の経過は、6歳は昭和49年の身長、7歳は昭和50年の身長と順々に17歳まで追っていくことで、semi-longitudinal な成長曲線が得られる。この方法の方により算出した成長曲線が、図2である。以後年代は、そのとき5歳の女児の semi-longitudinal なデータを示すこととする。5歳時の身長が徐々に高くなるが、昭和48年5歳時の女児の成長曲線以降は、大きな変化は認められない。昭和48年5歳は、17歳時に昭和60年であり、横断的に検討した昭和61年以降成人身長がプラトーに達したという所見とほぼ一致する。この semi-longitudinal な成長曲線から成長率曲線を求めたのが図3である。各年度の横断的成長曲線よりも実際の思春期のスパートに近い急峻な成長率が得られる。思春期の指標となる最大成長率年齢が若い方にシフトしているのが分かる。ピーク年齢をささむ3年齢の成長率の加重平均より最大成長率年齢をもうすこし細かく計算してみたのが、図4である。昭和26年に5歳だった女児から昭和36年に5歳だった女児までは、最大成長率年齢は急速に、その後10年間は徐々に若年化しているが、昭和46年に5歳だった女児以降は若年化は認められず、昭和46年に5歳の女児の思春期発来時期をほぼ10歳頃とすると、昭和56年以降は思春期の時期の若年化もプラトーに達したと考えられる。

わが国においては、一番最初の厚生省の研究班の中枢性思春期早発症診断の手引き(昭和48年)[9]では、当初の外国の教科書と同様に8歳未満で乳房の発育、9歳未満で恥毛の発育、10歳未満で初経とされていた。当時正常児の二次性徴発現の総括的な調査はなく、外国、特に Tanner のデータ[10]をもとに作成したものと思われる。これ以後、わが国における正常女児における思春

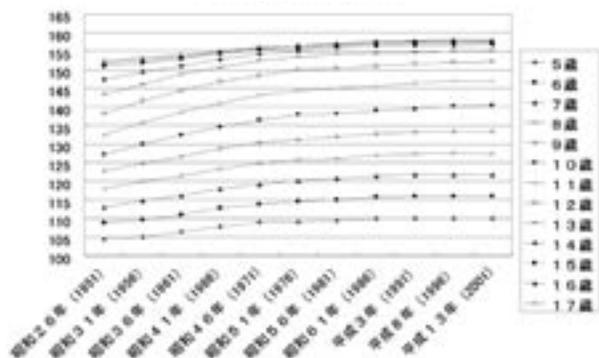


図1 横断的年代別身長の変化

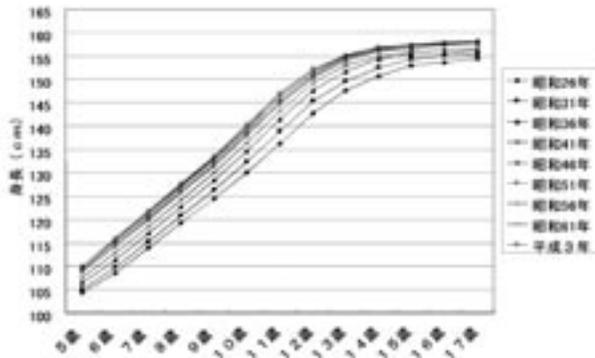


図2 Semi-longitudinal 成長曲線

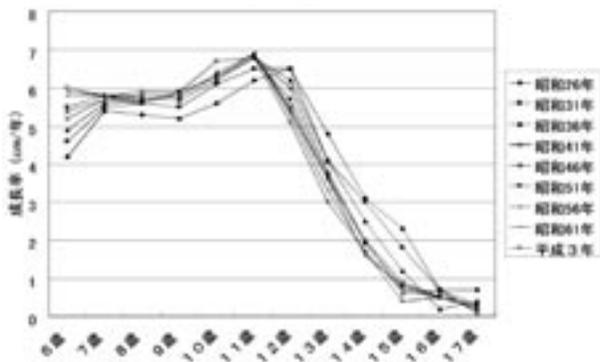


図3 成長率曲線

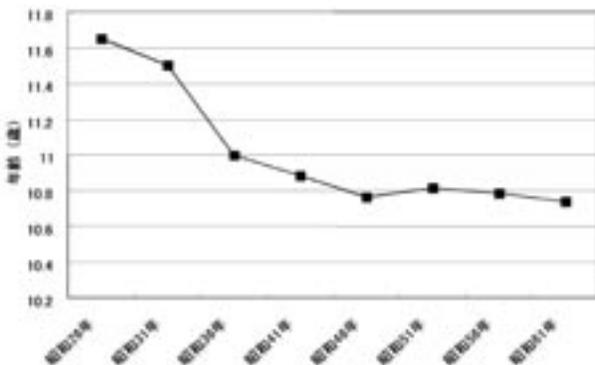


図4 年代別最大成長率年齢

期段階の調査は、玉田 [11] が320名の小中学生で横断的に調べているが、平均と標準偏差が記されておらず、Tanner 2以上の乳房発育は、図から判断すると6歳代で約5%，7歳代で約15%，8歳代で約20%であるのが、9歳代で急激に約70%に増加する。また10歳代は約85%，11歳代は100%となっている。中央値は9歳代にあると考えられるが、この年齢の母数が42名であり、平均値や標準偏差を検討するには年齢幅がありすぎる、

また各年齢の例数が少なすぎる。また Matsuo [12] は、やはり横断的データで $10.0 \pm 1.4$ 歳と報告しているが、わが国の標準値とするにはやはり例数が少ない (n=58)。

その後、間脳下垂体障害調査研究班は、昭和58年度の報告書で、立花の中枢性思春期早発症の患者の解析 [13] をもとに、思春期早発症の診断基準となる年齢を1年引き下げ、7歳未満で乳房の発育、8歳未満で恥毛の発育、9歳未満で初経を認めたときとした [14] が、多数例の健常女児の調査をもとにしたものではなかった。この基準が、長く診断の手引きとして使われていたが、平成13年に、われわれのデータを基に改訂された [15]。

平成元年から平成11年に小学校を卒業した女児864名を対象にした。すでに思春期の若年化はプラトーに達しており、十分現在の基準になりうる対象である。これらの女児に対し、4月の健診のときに1名の養護教諭が乳房成熟の Tanner 段階をチェックした。同時に身長・体重を測定した。解析には、そのうち測定値や生年月日の欠落がある32名を除いた832名のデータを用いた。乳房成熟の Tanner 段階をそのまま評価すると、図5のごとく6歳ですでに Tanner 2度が約10%存在し、累積頻度曲線はシグモイド曲線を描かない。これは、そのまま思春期が進行しない一過性の乳房発育があるためであると考えられた。一過性の乳房発育の場合には Tanner 1度に戻ってしまったり、そのまま Tanner 2度で継続する。通常思春期が進行する場合には、Tanner 2度の段階は1年以上続かない。そこで Tanner 2度を思春期が進行する最初の段階（思春期発来）としてとらえるため、Tanner 2度が2年続いた場合や、Tanner 2度の次の

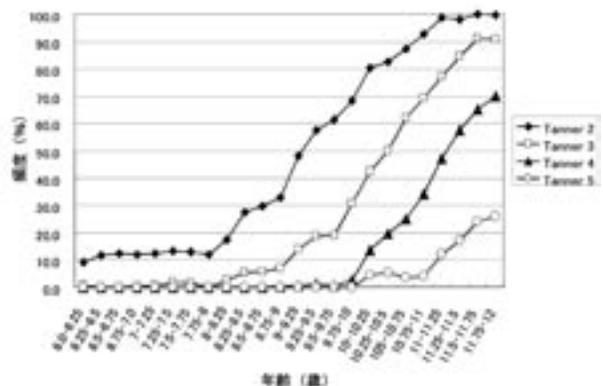


図5 乳房成熟の累積頻度

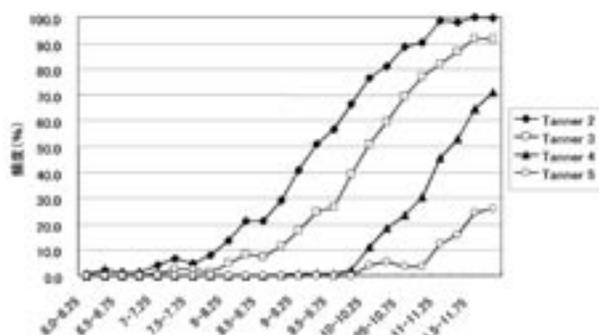


図6 乳房成熟の累積頻度（修正後）

年が Tanner 1 度になった場合は、最初の Tanner 2 度を Tanner 1 度とした。また Tanner 1 度から Tanner 3 度になったときは、中間の年齢を Tanner 2 度の開始年齢としてデータの修正後解析したのが図 6 である。乳房成熟の累積頻度曲線はシグモイド曲線を描き、思春期発現の標準値の作成に用いられると考えられた。Tanner 2 度の累積%が50%を超えた年齢は9歳10ヵ月だった。Tanner 2 度になった年齢の平均は $9.74 \pm 1.09$ 歳、身長の平均は $134.1 \pm 6.8$ cm、体重の平均は $29.5 \pm 4.3$ kg、肥満度の平均は $0.5 \pm 10.7\%$ であった。このデータから思春期開始年齢の標準値（平均 $\pm 2$  SD）は、7歳7ヵ月～11歳11ヵ月と考えられた。間脳下垂体機能障害調査研究班ではわれわれのデータをもとに検討し、「女兒で7歳6ヵ月未満の乳房発育」を新しい思春期早発症の臨床徴候の診断基準とした。

今回の縦断的解析で明らかになったことは、一過性の乳房発育が6歳時に約10%とかなりの頻度で認められたことで、縦断的観察でなければ明らかにならなかった貴重なデータである。これは、われわれの診療時の臨床的経験とも一致する。したがって、6歳ごろの乳房発達は必ずしも思春期の開始とは考えずに、経過をみてその後の乳房成熟から retrospective に思春期の開始時期を決めるのがよいと考えられた。

## 文献

- 1) Bridges N (2001) Disorders of puberty. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds) Clinical Pediatric Endocrinology, 4th ed. Blackwell Science, Oxford, pp.165-179.
- 2) Rosenfield RL (2002) Puberty in the female and its disorders. In: Sperlin MA (ed) Pediatric Endocrinology, 2nd ed. Saunders, Philadelphia, pp.455-518.
- 3) Cone RD, Low MJ, Elquist JK, Cameron JL (2003) Neuroendocrine disorders of gonadotropin regulation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Plonsky KS (eds) Williams Text Book of Endocrinology, 10th ed. Saunders, Philadelphia, pp.152-154.
- 4) Lee PA (2003) Puberty and its disorders. In: Lifshitz F (ed) Pediatric Endocrinology 4th ed. revised and expanded. Marcel Dekker Inc., New York, pp.211-238.
- 5) Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM (1997) Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. Pediatrics 99, 505-512.
- 6) Kaplowitz PB, Oberfield SE, and the Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (1999) Pediatrics 104, 936-941.
- 7) 玉田太朗 (1975) 思春期の医学. 産婦人科の世界 8, 749-761.
- 8) 村上弘一, 窪田興志, 中川俊信, 道倉康仁, 赤祖父一知, 三輪正彦, 坂井明美, 島田啓子 (1988) 石川県における初経発来年齢の時代的推移. 母性衛生 29, 185-190.
- 9) 中枢性性早熟症診断の手引き. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班, 昭和48年度総括報告書 (1974) pp.33.
- 10) Tanner JM (1962) Growth at Adolescence, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- 11) 玉田太朗 (1978). 思春期の内分泌. 日本内分泌学会雑誌 54, 1331-1340, 1978
- 12) Matsuo (1993) N Skeletal and sexual maturation in Japanese children. Clin Pediatr Endocrinol 2(suppl 1), 1-4.
- 13) 立花克彦 (1985) 中枢性思春期早発症の臨床的研究 第1編 原因疾患及び二次性徴の検討. 日本小児科学会雑誌 89, 2118-2123.
- 14) 中枢性性早熟症（思春期早発症）診断の手引き. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班, 昭和58年度総括報告書 (1984) pp.25.
- 15) 中枢性性早熟症診断の手引き. 厚生労働省厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班, 平成13年度総括報告書 (2002) pp.34-35.