

## 小児の二次性徴に関する内分泌学・疫学的解析

樋口洋介

独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター 小児科

【要旨】思春期は身体成長と二次性徴の発現により、子どもから生殖可能な成人へと変化する重要な時期である。従来の思春期に関する疫学研究は女兒中心であったが、近年では最大成長率年齢 (APHV) が男女共に使用可能な思春期時期を表す有用な代替指標として注目されている。筆者らは厚生労働省 21 世紀出生児縦断調査データを用い、乳児期栄養方法と APHV の関連を検討した。約 13,000 名を対象とした SITAR モデル解析の結果、完全母乳栄養群では人工栄養群と比較して APHV の遅延が認められ、母乳栄養期間の延長に伴う曝露反応関係も観察された。この現象は Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) 学説により、胎児期・乳児期の環境要因が将来の発達に及ぼす適応反応として解釈される可能性がある。世界的に二次性徴の早期化が報告されており、実臨床でも思春期早発症の紹介頻度は増加してきており、世界的トレンドと同様の変化が日本でも生じていると考えられる。今後は学校保健統計データを活用し、日本人小児の APHV 推移を明らかにする研究といった、思春期に関わる疫学的・統計学的解析を継続していきたい。

【キーワード】母乳栄養、最大成長率年齢、思春期早発症、疫学

### 1. はじめに

2024 年 11 月に岡山医療センターで開催された院内発表会において、「Association between infant breastfeeding practices and timing of peak height velocity: A nationwide longitudinal survey in Japan」<sup>1)</sup> が Pediatric Research 誌に掲載されたことに対し、西崎賞 (Okayama Medical Center Good Clinical Study Award) を受賞する栄誉に浴した。本賞は当院の西崎良知名誉院長により、臨床研究の原著論文筆頭著者に対して毎年授与されているものである。当院は Baby Friendly Hospital・NICU に認定されており、筆者は小児科医として勤務する傍ら、専門分野である小児内分泌学と母乳栄養に関する臨床研究に取り組んでいる。今回の研究成果を一つの形にすることが出来た事を心より嬉しく思う。本稿では、筆者が当院着任以来研究テーマの一つとしている小児の二次性徴に関する内分泌学・疫学的解析について紹介したい。

### 2. 思春期の概要と集団に対する評価

思春期は、身体の成長と二次性徴の発現により子どもの身体から生殖可能な成人の体へと変化する重要な時期である。男児では精巣容量の増大、女児では乳房腫大が二次性徴の最初の徴候とされており、その後身長増加が促進される。日本人における平均的な思春期での獲得身長は男性で約 30 cm、女性で 25 cm とされ、最大成長速度 (peak height velocity: PHV) は二次性徴開始後、男性では 2 年後、女性では 1.5 年後に認められる。二次性徴の開始時期には大きな個人差があり、一般的には両親の二次性徴の時期と類似することが多い。遺伝的・エピゲノムの要因に加え、栄養状態、内分泌攪乱物質、心理社会的要因といった環境因子の影響も受けることが知られている。

近年、世界的に二次性徴の早期化が報告されている。例えば、白人女児を対象とした研究では乳房が Tanner 2 度となった割合が 50% となる年齢が、1997 年の 9 歳半前後から 2011 年には 8 歳半と 1 歳程度早く

なると報告されている<sup>2)</sup>。特に BMI85 パーセントイル以上の児でより顕著な早期化が観察された。また世界各地・各時期における女児の乳房 Tanner2 度到達年齢の推移を検討したメタアナリシスでは、1975 年以降 10 年毎に約3ヶ月早期化していることが示された<sup>3)</sup>。

これまでの思春期疫学研究は主に女児を対象としたものが多かった。その理由として、女児の二次性徴である乳房腫大や初潮は比較的分かりやすい指標である一方、男児の精巣容量増大や変声は客観的評価が難しく、集団に対して頻回かつ均質な評価が困難であることが挙げられる。

その中で近年最大成長率年齢(age at PHV: APHV)が注目されている。APHV は身体計測の縦断的データから算出可能であることから集団の思春期時期を表す代替指標として有用性が示されてきている。スウェーデンからの長期追跡報告では、1947 年から 1996 年にかけて、男児の APHV が 10 年ごとに 1.5 ヶ月ずつ早期化していることが示され、小児期 BMI で補正しても 1.2 ヶ月ずつ早期化が認められた<sup>4)</sup>。なぜ近年二次性徴が早期化してきているのか、その原因の一部は小児肥満が増えていることで説明可能ではあるが、全体的なメカニズムは依然として十分に解明されていない。

### 3. 乳児期の栄養方法と思春期時期の関連

今回受賞した研究は、乳児期の栄養方法の違いが APHV に影響する可能性を示したものである。厚生労働省 21 世紀出生児縦断調査の 2001 年出生コホートデータを用い、約 13000 名の小児における縦断的身長・体重測定結果から、SITAR (SuperImposition by Translation And Rotation)モデルにより APHV を算出した<sup>5)</sup>。SITAR モデルは、集団の縦断的成長データを基に平均的な成長曲線を作成し、これに3種類のランダム効果を加えることで個々人の成長曲線を説明する手法である。出生体重、幼児期 BMI、母親の年齢・教

育・喫煙歴などを調整変数として投入した解析の結果、完全母乳栄養群では女児において人工栄養群と比較して APHV の遅延が認められ、混合栄養群はその中間に位置した。早産児を除いた感度分析では男児においても同様の結果が得られた。また、男女を統合した解析では、母乳栄養期間の延長に伴い APHV が遅延する曝露反応関係がみられた。本研究の限界として、両親の成長パターンや二次性徴に関する情報、母親の妊娠前 BMI、児の体組成や脂肪量などの詳細なデータが得られなかった点が挙げられる。しかしながら、乳児期の栄養方法が思春期時期に影響を及ぼしうることを男女共に示した意義深い結果であった。

本研究で観察された現象の機序は明らかではないが、その一部は DOHaD (developmental origins of health and disease)学説で説明可能かもしれない。DoHaD 学説とは、胎児期や生後早期の発達過程における様々な環境により、将来の環境を予測した適応反応が生じ、その適合の程度が将来の疾病リスクに関わるという概念である<sup>6),7)</sup>。この理論に基づけば、本研究結果は人類の長い歴史において母乳栄養中心の環境から人工栄養が加わった環境変化に対する乳児の適応反応を示すものとも解釈できる。ただし、乳児期栄養方法の違いが思春期時期に及ぼす影響、個人や集団にとってどのような生物学的意義を持つのか、その臨床的・公衆衛生的意味については今後さらなる検討が必要である。

### 4. 日本人の思春期時期について

筆者が当院で診療を行う中でも、思春期早発症およびその疑い例として紹介される頻度が近年男女共に増加していると実感している。その一つの要因として、2016 年度に文部科学省より学校保健安全法施行規則の一部改正に関する省令が出され、「座高の検査を必須項目から削除したことに伴い、児童生徒等の発育を評価する上で、身長曲線・体重曲線等を積極的に

活用することが重要となること」という通達がなされたことが挙げられる。これにより学校現場での成長曲線活用が促進され、従来より成長促進が発見されやすくなり、医療機関受診につながった影響も考えられる。しかし、世界的な早期化トレンドと同様の変化が日本でも生じていると考えるのが妥当であろう。

日本人小児集団の APHV に関しては 1992 年に男児で 13.05±0.94 歳、女児で 11.05±1.05 歳と報告されている<sup>8)</sup>。しかし、これは 1970 年前後に出生した集団を基に算出であり、それ以降の長期的推移に関するデータは存在しない。今回の研究で用いた厚生労働省 21 世紀出生児縦断調査の 2001 年出生コホートデータからは、男児の APHV が 12.72±0.81 歳、女児で 10.82±0.90 歳と算出された。APHV の算出方法はそれぞれで異なるために直接的比較は困難であるが、仮に集団として 0.2-0.3 歳 APHV が変化した場合、APHV の標準偏差が 0.8-1.0 歳であることを考慮すると約 0.2-0.4 SD の変化に相当する。もともと平均から 2 SD 以上思春期進行が早い場合を思春期早発症と定義していることから、平均値が仮に 0.4 SD 変化すれば、対象となる児の割合が 2.3 パーセントイル(約 2 SD)から 5.5 パーセントイル(約 1.6 SD)へと変化し、思春期早発症の定義に該当する児が約 2.5 倍にも増加する計算となる。

日本は学校保健安全法により幼稚園から高等学校まで身体測定が義務付けられており、毎年度全国の小中高等学校を対象とした約 70 万人の児童・生徒による標本調査統計データが公表されている<sup>9)</sup>。今後、このデータを活用して日本人小児の APHV 推移を明らかにできればと考えている。

## 5. おわりに

今回受賞した論文の Discussion において、「The overall mechanism for puberty onset has not been elucidated; however, various exposures from the prenatal period to infancy can affect puberty timing,

which manifests even more than 10 years later.」という一文を記した。自ら仮説を立て、計画・構想から関与し、解析結果において最も印象深く感じた知見を論文として公表できたことは、研究者として非常に貴重な経験となった。今後も思春期に関わる疫学的・統計学的解析を継続し、この未知の分野の解明に貢献していきたい。

## 【利益相反】

なし

## 【引用文献】

- 1) Higuchi Y, Matsumoto N, Fujiwara S, et al. Association between infant breastfeeding practices and timing of peak height velocity: A nationwide longitudinal survey in Japan. *Pediatr Res* 2023; 94: 1845-1854.
- 2) Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics* 2013; 132: 1019-1027.
- 3) Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, et al. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020; 174: e195881.
- 4) Ohlsson C, Bygdell M, Celind J, et al. Secular Trends in Pubertal Growth Acceleration in Swedish Boys Born From 1947 to 1996. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 860-865.
- 5) Cole TJ, Donaldson MDC, Ben-Shlomo Y. SITAR--a useful instrument for growth curve analysis. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 1558-1566.
- 6) Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733-1736.
- 7) Gluckman PD, Hanson MA. Developmental

origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004; 56: 311-317.

- 8) Suwa S, Tachibana K, Maesaka H, et al. Longitudinal Standards for Height and Height Velocity for Japanese Children from Birth to Maturity. *Clin Pediatr Endocrinol* 1992; 1: 5-13.
- 9) e-Stat 政府統計の総合窓口: 学校保健統計調査. 検索日 2025/9/4, <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00400002&tstat=000001011648>