

病気の顔貌と容貌（8）：女性化乳房症 (Gynecomastia)について

佐々木， 悠
Institute of Health and Science Kyushu University

原， 文彦
Sirakibaru Hara Hospital

二宮， 寛
First Department of Internal Medicine School of Medicine : Fukuoka University

上園， 慶子
Institute of Health and Science Kyushu University

他

<https://doi.org/10.15017/582>

出版情報：健康科学. 14, pp.123-130, 1992-02-08. 九州大学健康科学センター
バージョン：
権利関係：

研究資料

病気の顔貌と容貌（8）

——女性化乳房症(Gynecomastia)について——

佐々木 悠 原文彦* 二宮 寛**
上園 慶子 川崎 晃一 奥村 恂**

Facial and Body Appearances of Disease(8) —Gynecomastia—

Haruka SASAKI, Fumihiko HARA*, Hiroshi NINOMIYA,
Keiko UEZONO, Terukazu KAWASAKI and Makoto OKUMURA**

Summary

Gynecomastia is defined as excessive development of the male mammary gland. It should be differentiated from other causes of breast enlargement, especially increase of fatty tissue. It is also caused by lipoma, neurofibrosis and carcinoma. There are multiple causes of gynecomastia, some with physiologic explanation (in newborns, adolesecents, or the elderly), other representing pathologic states (incresae in estrogen/ androgen ratio), and most, perhaps, due to drug side effects. Carefully taken durg history; a thorough physical explanation for signs of feminization, chronic liver disease, hypogonadism, thyroid dysfunction and testicular tumors; and laboratory tests, including endocrine, liver and renal function, are essential.

In this report, we reviewed a pathophysiologic features of gynecomastia including our experiences.

Key words : Gynecomastia, Estrogen/androgen ratio, Hyperprolactinemia

(J ournal of Health Science, 14: 123—130,1992)

はじめに

女性のシンボルである乳房は無論、男性にもあるが、その本体は同じであっても成熟女性とはまったく異なっている。乳房の本体は乳腺である。その高まりの中心を“乳頭”と呼び、これを取り巻くメラニン色素に富んだ部位を“乳輪”と呼んでいる。乳房のふくらみの多くは脂肪組織であり、乳腺自体の発育とはあまり関連がない。しかし、臨床的には女性の二次性徴あるいは成熟過程の指標としてはTannerの5段階分類が用

いられる(図1)¹⁾。

随分昔のことであるが、乳房がボタン状に大きくなって、女性の乳房のようになるのではないかと心配して受診した中学生を経験したことがある。思春期男児の多くが経験する一過性のadolescent gynecomastia (pubetal gynecomastia)と呼ばれる現象である。また、最近、成熟女性と変わらない女性化乳房を秘かに悩んでいた学生で、これを契機に診断されたアンドロゲン受容体異常症である“ライフエンスタイン症候群”なる稀な一例をも経験した^{2,3)}。

Institute of Health Science, Kyushu University 11, Kasuga 816, Japan

*Sirakibaru Hara Hospital, Kasuga 816, Japan

**First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University,
Fukuoka 814-01, Japan

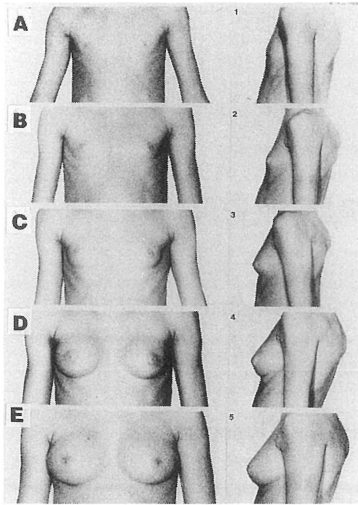


図1 乳房の発育(Tanner分類)

- A: 乳頭のみが突出,
 B: つぼみの時期, 小さなマウンドとして乳輪・乳頭が突出する。乳輪直径の増大。
 C: 乳輪・乳頭がさらに増大する。
 D: 乳輪・乳頭が突出し, 乳房の平面上に第2のマウンドを作る。
 E: 乳輪と乳房の輪郭の間に段差がなくなり, 乳頭のみが突出する。

このように男性に乳腺の増殖により乳房が腫大した状態を女性化乳房(女性化乳房症: gynecomastia)というが, 性ホルモンの分泌や代謝の急激な変化によって惹起される生理的なものから, 種々病的なものまで多くの疾患背景を有する病態である⁶⁾。

女性化乳房の概念:

女性化乳房(gynecomastia)とは,ギリシャ語のgini-

kos(女性; gyne=woman)とmastas(乳房; mastos=breast)に由来している。16世紀のアリストテレスの時代より既に本症の記載があり, 1556年にはAeginetaによって初めて外科的な手術も行われた⁴⁾。しかし, その最初の記載は甲状腺機能亢進症で有名なCarl von Basedow(1799-1854)によるとされている。彼は今日いうBasedow病の症例に”swollen breast colostrum secretion”と女性化乳房を記載したのである(1854年)。その後多く報告があるが, 1933年ジョンポプキンス大学のMenville⁴⁾によってより明確なgynecomastiaの概念が提唱され注目されるようになった(図2)。

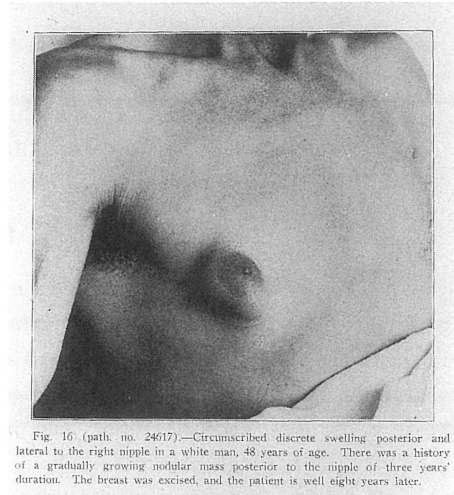


図3 円盤状に乳輪下硬結を認める(48歳, Menvilleの論文より)

小さなボタン型あるいは円盤型に乳輪下硬結(button subareolar enlargement)(図3)として触知するものから, 成熟した女性とまったく変わらないような女性化乳房(feminine type)までである(図4)。時に自発痛,

GYNECOMASTIA

JOHN G. MENVILLE, M.D.
 NEW YORK

Gynecomastia, derived from the Greek words: gyne, woman, and mastos, breast, has been a recognized entity since the days of Aristotle,¹ who reported that he had examined several such anomalies. The surgical removal for tumefaction of the breast was first advised by Paulus Aegineta² in 1556. He was followed by such men as Haly Abbas³ and Abul-Casimir el Zahrawi.⁴ In 1880, Olphan⁵ wrote an interesting article on gynecomastia. Schuchardt,⁶ in 1884-1885, reviewed the literature for new tissue formation in the male breast and from his findings published three papers. Two of these dealt with pathologic conditions, while the third described 40 cases as examples of true gynecomastia. Gruber,⁷ in 1886, concluded that true gynecomastia was a physiologic phenomenon with all the characteristics of the female organ. Schuchardt,⁶ however, included mastitis in his classification.

Gruber,⁷ Langer,⁸ Luschka⁹ and Momberger¹⁰ were some of the first to study the gross and microscopic anatomy of the breast. They

From the Surgical Pathological Laboratory, Department of Surgery, Johns Hopkins Hospital and University.

図2 Gynecomastiaを提唱したMenville, JG(1933年)の論文

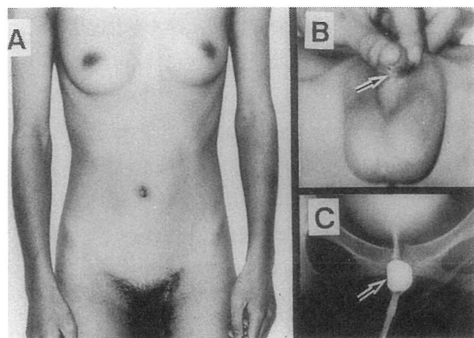


図4 Reifenstein 症候群(19歳, 男児)(自験例)

- A: 著名な女性化乳房
B: 尿道下裂(術後)
C: 男性腺様構造

圧痛を認め、片側性のこともあるが、多くは両側性で痛みもない。本症を成因別に分類すると、1)種々の疾患背景を有する、内分泌環境の不均衡によってもたらされる内因性のもの、2)薬剤などによる外因性のもの、3)原因不明の特発性(idiopathic)に分けられる。また臨床的には(1)び慢性(diffuse type)、(2)線維腺腫型(fibroadenoma type)、(3)女性型(feminine type)などに分けることも可能である。一方、病理学的には原疾患による相違はなく、むしろ発症から罹病期間に相関し、乳腺の実質組織である腺房および導管の増殖を主体とする腺組織増生型(flourid type)と実質組織周辺の線維組織および脂肪組織の増殖が主とする線維増生型(fibrous type)に分けられる^{7,8)}。

発症頻度は報告者によってまちまちであり、第2次世界大戦時の海軍病院に入院した10万人の患者のうち8人であったと報告から、在郷軍人病院の入院・外来患者100人中の30%に、17歳から58歳までの健常男児306人中径2cm以上の硬結として触知したものは36%⁹⁾、また447人の剖検例のなかで病理学的に40%と高頻度に認められたとする報告もある。各年齢相に発症するが、本症の年齢分布は2峰性を示し、最高ピークは60歳代の癌年齢相に一致、他は10代-20歳代に認められる⁹⁾。

病態生理と発症要因について：

本症の発症には多くのホルモン因子が関与し、すべての例を一元的に説明することは困難である。乳房の発育とエストロゲンとの関連はよく知られているが、男児に於けるエストロゲンは主として睾丸以外の腺組

織において転換酵素の作用(aromatization)によってテストステロンから産生され、その量は極めて微量である¹⁸⁾。しかし、このバランスが何等かの原因によって破綻を来すことがある。即ち、女性化乳房例の血中エストロゲンは必ずしも高値ではない。相対的なエストロゲンの高値とアンドロゲンの低下、エストロゲン/アンドロゲン比の上昇が重要であると考えられる^{6,9,10)}。最近、Wilson⁹⁾はその成因について、1) 睾丸機能不全などに見られる相対的なエストロゲン・アンドロゲン比の増加、2) 腫瘍自身からのエストロゲンの分泌、肝硬変などに認められるエストロゲン前駆体の増加、遺伝的な腺外組織からのエストロゲンの合成亢進、3) 薬剤性と大きく3つのカテゴリーに分けられるとしている。

また、新生児にも認める一過性の女性化乳房は母親あるいは胎盤性のエストロゲンによるものであり、思春期(14歳前後がピーク)の乳房肥大は、その発症早期に一過性の血中エストラジオールの上昇、あるいは、性ホルモンそのものに対する乳腺の感受性亢進などによるが¹¹⁾、多くは一年半から二年以内に自然消滅する⁶⁾。また、50~70歳代に発症するものは老人性肥大(senescent hypertrophy)として本来の女性化乳房とは区別する研究者もいる。その他、本症の発症には、肝・腎障害による性ホルモンの代謝異常の関与も重要である。

女性化乳房の臨床的意義：

本症は肥満者にしばしば認める脂肪沈着による見かけ上の乳房肥大(lipomastia)(偽性女性化乳房、pseudogynecomastia)、良性の脂肪腫(lipoma)、神経線維腫(neurofibromatosis)、さらには悪性度の高い男性乳癌との鑑別、生理的な本症と内分泌疾患や各種系統疾患による病的なものとを鑑別することが重要である。したがって、それぞれの原疾患に伴う他の徴候や症状をも考慮して判断しなければならない。

鑑別すべき疾患群を表1に示した。日常診療のなかでは肝硬変症、甲状腺機能亢進症、アジソン病、睾丸腫瘍(絨毛上皮腫)、副腎皮質疾患、肺腫瘍(大細胞癌；human chorionic gonadotropin産生腫瘍)などの他、長期に渡る薬剤服用の既往は常に念頭におくべきものと考えられる。

本邦の第19回乳癌研究会(1976年)の全国集計3,325名のなかで記載のあった150例中では心・肺疾患が26.7%と最も多く、肝疾患23.3%、内分泌疾患14.4%とされている¹²⁾。

肝疾患の場合、アルコール性肝障害、ランネク型の肝硬変症に多く認め、同時に性欲低下や睾丸萎縮を認

めることも少なくない。肝内でのエストロゲン不活性化能の低下も考えられるが、一方エストロゲンのクリアランスには変化がないとする指摘もある。特にアルコールは視床下部・下垂体・性腺系に直接作用し、血中テストステロンは低下する。睾丸は肝臓、網膜とともにアルコール脱水酵素(ADH)を有しておりエタノールの分解が行われる。大酒家では生じたアセトアルデヒドによって睾丸の萎縮とテストステロンの合成低下が引き起こされる。また肝硬変ではアンドロステンゼオン、テストステロンなどのエストロゲン前駆体からのエストロゲンへの変換亢進、更には性ホルモン結合グロブリン(sex hormone binding globulin)の低下による遊離型テストステロンの減少など相対的にエスト

ロゲン優位の状態にあると考えられる⁹⁾。また、類似の機序によって顔面の毛細血管拡張、クモ状血管腫などの発生も促される。図5は肝硬変症に伴った本症の一例である。

女性化乳房はhypogonadismにもしばしば認められ、クラインフェルター症候群や睾丸女性化症候群、ムンプスなどによる睾丸萎縮(orchitis)などの高ゴナドトロピン血症を呈する疾患が含まれる。これらは基本的にはテストステロンの分泌低下や作用減弱がありLH、FSHなどの高値を来し相対的なエストロゲンの産生増加に基づくと考えられる。同様の機序は異所性ゴナドトロピン産生腫瘍(主として肺癌)や絨毛性ゴナドトロピン産生の睾丸腫瘍でも認められる¹³⁾。しかしなが

表1 女性化乳房を来す疾患とその鑑別

PHYSIOLOGIC GYNECOMASTIA
Newborn
Adolescence
Aging
PATHOLOGIC GYNECOMASTIA
Deficient production or action of testosterone :
Congenital anorchia
Klinefelter syndrome
Androgen resistance (testicular feminization and Reifenstein syndrome)
Defects in testosterone synthesis
Secondary testicular failure (viral orchitis, trauma, castration, neurologic and granulomatous diseases, renal failure)
Increased estrogen production :
Estrogen secretion :
True hermaphroditism
Testicular tumors
Carcinoma of the lung
Increased substrate for peripheral aromatase :
Adrenal disease
Liver disease
Starvation
Thyrotoxicosis
Increase in peripheral aromatase
Drugs :
Estrogens(diethylstilbestrol, birth control pills, digitalis)
Gonadotropins
Inhibitors of testosterone synthesis and or action (Ketoconazole, alkylating agents, spironolactone, cimetidine)
Unknown mechanisms (busulfan, ethionamide, isoniazid, methylodopa, tricyclic antidepressants, penicillamine, diazepam, marijuana, heroin)
Idiopathic

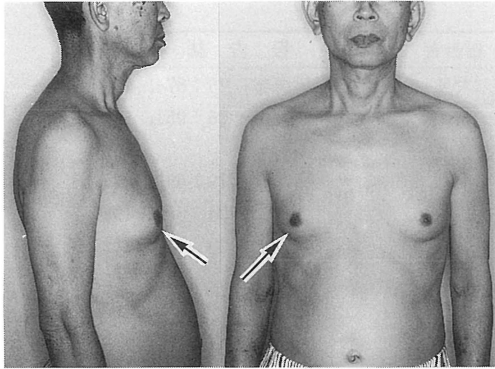


図5 肝硬変症(51歳, 男性)に認めた女性化乳房 (自験例)

ら, エストロゲン/アンドロゲンの比がより重要な因子であると考えられる。また, エストロゲンの作用効果は標的器官である乳腺のエストロゲン感受性にも影響されるのでこれらの関与も考慮する必要がある。図4 Aは著明な女性化乳房を契機に発見されたライフエンスタイン症候群の一例とその性腺系機能検査(表2)の成績である。血中テストステロン値は異常高値を示しているが, その効果は発現されず, 血中エストラジオールの高値によって女性ホルモン優位の状態を示している。また, 本例におけるアンドロゲン不応性の原因は九大第三内科との共同研究によってアンドロゲン受

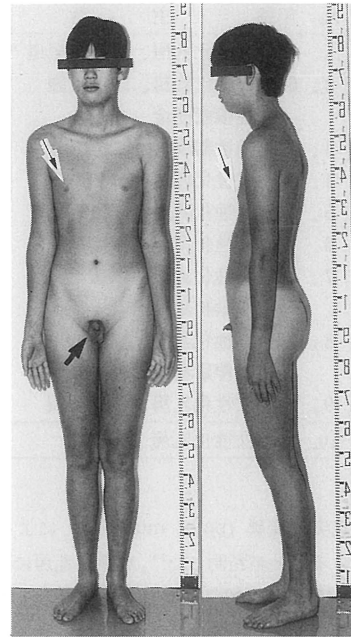


図6 Klinefelter症候群(19歳, 男性)の女性化乳房, さほど著名ではない。性腺系の萎縮を認める(黒矢印)(自験例)

表2 Reifenstein 症候群 (19歳、男性) の性腺系ホルモン成績

Testosterone	2304ng/dl	(320-1030)
Free testosterone	2200ng/dl	(410-1100)
SHBG	57nM/L	(M: 10-55)
5 α -dihydrotestosterone	1.58ng/dl	(0.20-0.80)
T/DHT Ratio :	14.56	
DHEA	4.2ng/ml	(1.2-7.5)
DHEA sulfate	2190ng/ml	(500-3000)
Progesterone	1.3ng/ml	(M: 0.16-0.42)
Estrogen :		
Estron(E1)	57.4pg/ml	(23-83)
Estradiol(E2)	88.0pg/ml	(M: <65)
Estriol(E3)	<5.0pg/ml	(<5.0)
Androsterone	0.568ng/ml	(0.175-0.910)
Androstendione	1.3ng/ml	(0.5-2.4)
Urinary KGS :		
Androsterone	3.76mg/day	(1.1-4.2)
Etiocolanolone	1.52mg/day	(0.55-2.60)
Urinary E/A ratio :	0.407	

() : Normal range

表3 本邦に於ける Reifenstein 症候群報告例

No.	年齢	主 訴	染色体	報告者	報 告 誌
1.	14	女性化乳房、陰莖部尿道下裂	/	大島	最新医学, 25: 674, 1970.
2.	60	女性化乳房、尿道下裂 性機能不全	46XY	岩動	内科, 26: 951, 1970.
3.	18	外性器異常	46XY	小松	泌尿紀要, 19: 693, 1973.
4.	14	女性化乳房	46XY	雪村	ホと臨, 34: 385, 1986.
5.	16	女性化乳房、尿道下裂	46XY	菅尾	泌尿紀要, 33: 545, 1987.
6.	14	女性化乳房、尿道下裂	46XY	同上	同上
7.	20	女性化乳房、尿道下裂 移動精巣	46XY	佐藤	泌尿器外科, 1: 565, 1988.
8.	16	女性化乳房、尿道下裂 右停留精巣	46XY	同上	同上
9.	15	女性化乳房、尿道下裂	46XY	同上	同上
10.	20	女性化乳房	46XY		自験例 1990.

No.5 と 6, No.7-9 は同胞例

容体の点突然変異 (point mutation) によるアミノ酸置換によることが判明した²⁰⁾。女性化乳房に関しては一時抗エストロゲン剤の投与を試みたが、最終的には乳房形成術が必要であった。従来の本邦報告例のほとんどが女性化乳房を主訴に発見されていることが注目される(表3)。図6はクラインフェルター症候群の症例であるが、女性化乳房はさほど著明ではない。Klinefelterの原著(1942年)以来、性腺系の萎縮とともに女性化乳房が強調されているが、本症候群の50~60%であり、全ての症例に認めるわけではない。

甲状腺疾患にも認められ、特に甲状腺機能亢進症では高頻度(10~40%)に認められ、一般に甲状腺機能の正常化とともに消失する(図8)。機能亢進症の場合、前駆体であるテストステロンからのエストロゲンえの変換亢進、甲状腺ホルモンそのものによって性ホルモ

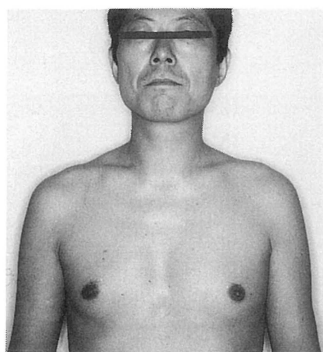


図8 バセドウ病(33歳)に伴った女性化乳房(自験例)

ン結合蛋白の合成が促進し、相対的な遊離エストロラディオールの高値を招くことなどが指摘されている。しかし、その詳細は不明である。一方、甲状腺機能低下の場合、血中プロラクチン高値を認めることも少なく¹⁹⁾、thyrotropin releasing hormone(TRH)に対するプロラクチン反応も高反応である。しかし、種々の原因による女性化乳房患者の血中プロラクチン値は多くは正常範囲内にあり¹⁴⁾、その発症にプロラクチンがどの程度関与しているかは明かではない。

その他、栄養障害や慢性疾患の体重減少時および、その回復期(refeeding gynecomastia)に一過性の本症が認めることが報告されている。また、慢性腎不全および、人工透析中の患者などにも認められる¹⁵⁾。

薬剤の場合(drug-induced gynecomastia)、女性ホルモン剤とそれ以外の薬剤に分けられるが、ジギタリス投与、抗結核剤(INH;ヒドラジド)、精神安定剤、利尿剤、抗アルドステロン剤であるスピロラクトンなどである。スピロラクトンやシメチジンはジヒドロテストステロンと受容体レベルで拮抗し、内分泌環境の不均衡を招来する。一方、ジギタリスはその構造式よりエストロゲン類似作用を有するとされている。抗精神薬はしばしばプロラクチン分泌増加を招くことが知られている。

図9はバーター症候群の症例に長期にわたってスピロラクトンを投与、有痛性の女性化乳房に苦慮した症例である。また、図9は非代償期の肝硬変症で、利尿剤とスピロラクトン投与中に女性化乳房を呈した症例である。抗潰瘍剤であるシメチジン投与例でも同様の症例を経験しているが、いずれも薬剤中止によっ



図7 Bartter症候群(32歳, 自験例), スピロノラクトンの長期投与による女性化乳房

て自然消した。

一般に特発性のもはホルモン治療が有効な例も少ないが, 内分泌疾患に合併する本症は自然消滅することはなく, 原疾患の治療により消失することも稀であり, ホルモン治療の効果も悲観的である¹⁶⁾。

おわりに

哺乳類の雄や男性における乳腺がいかなる目的で残っているのかは謎である。女性化乳房と言ってもその程度はさまざまであるが, 妊娠と関係しない乳汁漏出(galactorrhea)と同様に, ちょっとした観察で発見される病態である。悪性のものでない限り放置する場合も少なくないが, 本症に対するコンプレックスを出来る限り除去してあげることは大切なことである。本症を認めた場合, 既往歴, 合併症の有無, 栄養状態, 薬剤服用の有無などについて注意深い問診を要することは言うまでもないであろう。

文 献

- 1) Tanner JM: Growth and endocrinology of the adolescent. Gardner LI(ed), In Endocrine and Genetic Disease of Childhood. Saunders, Philadelphia, 1969, P.19-60.
- 2) 宗 祐人, 小山洋一, 中林正一, 八尾恒良, 佐々木 悠, 池田 稔, 二宮 健: Reifenshtein症候群

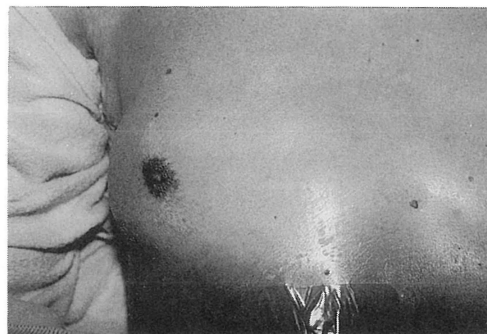


図9 非代償期肝硬変症(53歳)のスピロノラクトン投与中の女性化乳房(自験例)

祐人, 池田 稔, 柴本忠昭, 名和田 新: Reifenshtein症候群の一例とアンドロゲン受容体分析。ホルモンと臨床(興味ある内分泌疾患, 17集), 1992(印刷中)

- 4) Menville, JG: Gynecomastia. Arch Surg., の一例。日内会誌, 79:1083-1084, 1990.
- 3) 佐々木 悠, 小河 淳, 土師正文, 大橋昌夫, 宗 26:1054-1083, 1933.
- 5) Nuttall, FQ: Gynecomastia as a physical finding in normal man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48(2):338-340, 1979.
- 6) Rodrigueg - Rigau, LJ and Smith, KD.: Gynecomastia, In Endocrinology Ed by Ge-Groot, L.J., W.B. Sanders Company, Philadelphia, p.2207, 1989.
- 7) Nicolis, GL., Modlinger RS., and Gabrilove JL: A study of the histopathology of human gynecomastia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 32:173-178, 1971.
- 8) Bannayan, GA. and Hadju, SI: Gynecomastia: Clinocopathologic study of 351 cases. Am. J. Clin. Pathol., 57:431-437, 1972.
- 9) Wilson JD: Gynecomastia; A continuing diagnostic dilemma. New Engl. J. Med., 324:334-335, 1991.
- 10) Wilson, JD, Aiman, J., MacDonald, PC: The pathogenesis of gynecomastia. Adv. Intern. Med., 25:1-32, 1980.
- 11) LaFranchi, SH., Parlow, AF., Lippe, BM., Coyotupa, J. and Kaplan, SA.: Pubertal gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level. Am. J. Dis. Child., 129:927-235, 1975.

- 12) 石田常博, 泉雄 勝: 女性化乳房症, *Geriat. Med.*, 26:795-799, 1980.
- 13) 野田康信, 下平雅哉, 伊藤久芳, 権田秀雄, 田岡規雄, 鈴木道生, 金子路江: 女性化乳房を伴う Human Chorionic Gonadotropin産生肺大細胞癌の2例. *日胸疾会誌*, 28(5): 781-785, 1990.
- 14) Turkington RW: Serum prolactin levels in patients with gynecomastia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34:62-67, 1972.
- 15) 泉雄 勝, 岩崎美子, 田 綾子: 女性化乳房: ホルモンと臨床(臨増):346-59, 1990
- 16) 高塚雄一, 弥生恵司, 古妻嘉一, 梶 正博, 田根浩, 相川隆夫, 神前五郎: 女性化乳房症177例の臨床的検討. *日外会誌*, 82(8):841-849, 1981.
- 17) Carlson, HE: Gynecomastia. *New Engl. J. Med.*, 303:795-799, 1980.
- 18) MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD and Siiteri PK: origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49: 905-916, 1979.
- 19) 佐々木 悠, 秋吉恵介, 種田二郎, 亀井博之, 前原史明, 福島武雄, 柴本忠昭, 奥村 恂: 原発性甲状腺機能低下症(橋本甲状腺炎)に認められた可逆性下垂体過形成. *総合臨床*, 39:1942-1952, 1990.
- 20) 坂井善之, 中尾隆介, 高柳涼一, 関屋健策, 土師正文, 佐々木 悠, 名和田 新: Reifenstein症候群の一例におけるアンドロゲン受容体の分子生物学的解析. *日内分泌会誌*, 67: 906, 1991.