

I. レクチャーシリーズ—どうあるべきか21世紀の女性医療—

6. 早発閉経の病態と取り扱い

聖マリアンナ医科大学
産婦人科教授
石塚 文平

座長：東京医科歯科大学教授
麻生 武志

定義および発症頻度

病名としての早発閉経 (premature ovarian failure ; POF) は、一般に40歳未満の自然閉経と定義される。具体的には40歳未満で卵巣手術、癌化学療法、放射線照射などに起因しない続発性無月経で血中 FSH 値40mIU/ml 以上を呈する症例を指す。広義には染色体異常を有する症例も含める。かつては早期閉経では卵巣機能の低下が常に不可逆的と考えられていたが、最近では排卵、妊娠、分娩例が報告されるようになり、またその発症頻度が決して稀ではないことが明らかになり、臨床的にもより注目されるようになった。

Coulam et al.¹⁾ の Rochester における前向き追跡調査によれば、その頻度は30歳までに1,000人に1人、40歳までで100人に1人という。また、我々が川崎市北部3区で行った一般住民調査(全50歳女性1,436人対象の自記式郵送調査)によれば、0.54%が40歳未満で自然閉経したと答えており、Coulam のデータと同じオーダーで POF が発症していることが推察された。無月経、不妊を訴えて来院する症例中には当然これ以上の割合で POF 患者が含まれる。

最近では、多くの POF 症例で血中 FSH 値が一時的に正常値に戻ることが明らかになっており、診断は必ずしも容易ではない。さらに、最近では無月経を呈さず持続的に FSH 高値を示す症例の存在が報告されており、これを occult ovarian failure または incipient ovarian failure (IOF) と呼ぶ²⁾。これらを考慮すると、POF およびその類似疾患の頻度は実際には更に高いと考えられる。

自験例の分析

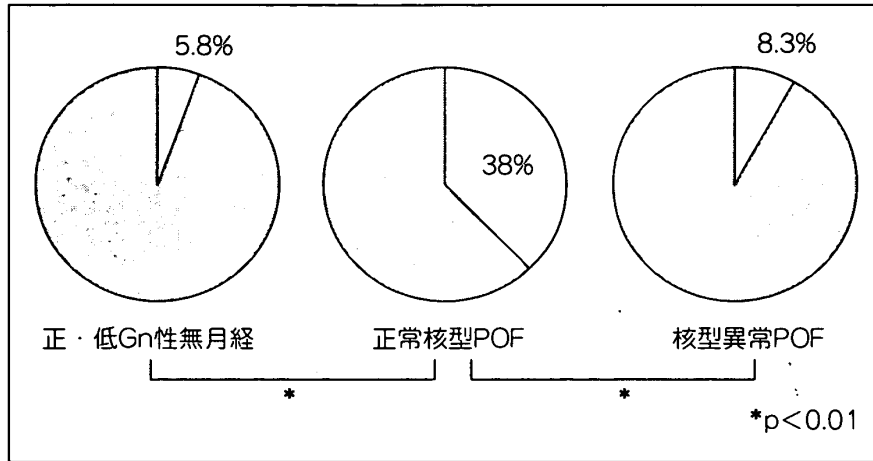
今回我々は、1年以上経過観察し得た自験例60例の解析を行ったが、その内訳は正常核型48例(80%)、染色体異常症例12例(20%)であった。正常核型 POF 症例の38%に抗核抗体が認められた。これは対照群である正または低ゴナドトロピン性無排卵症における出現率5.8%に比し有意($p < 0.01$)に高い出現率であった(図1)。抗核抗体陽性例では、平均発症(閉経)年齢が 24.7 ± 5.1 歳と、抗核抗体陰性例の 32.9 ± 5.1 歳より有意($p < 0.01$)に低

Clinical Management of Premature Ovarian Failure

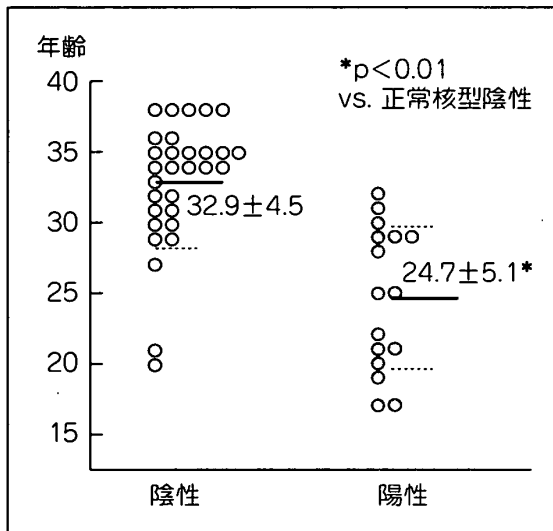
Bunpei ISHIZUKA

Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine,
Kanagawa

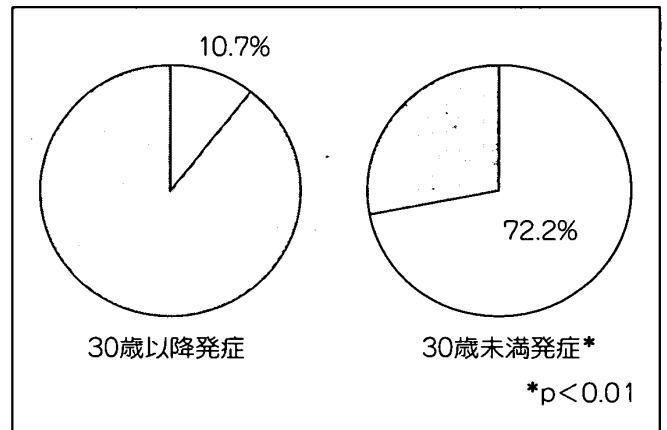
Key words : Follicle · Amenorrhea · Antiovarian antibodies · Estrogen ·
Chromosome



(図1) POH 症例における抗核抗体出現率



(図2) 正常核型 POH における発症年齢と抗核抗体の有無



(図3) POH 症例における抗核抗体出現率

(表1) 自己抗体の有無により分類した正常核型 POH 症例の比較

	自己抗体	
	あり(n=21)	なし(n=27)
卵胞発育率	66.7%	33.3%*
排卵率	21.4%	25.0%

*p < 0.05

かった。抗 DNA 抗体、抗 SSA 抗体など特異的抗核抗体は、抗核抗体陽性例中、計 7 例に認められ、3 例には他の自己抗体(抗サイログロブリン抗体、抗ミクロソーム抗体、抗カルジオリピン抗体各 1 例)が併存していた。臨床的自己免疫疾患を合併していたのは 6 例で、その内訳は SLE4 例、Basedow 病 1 例、抗リン脂質抗体症候群 1 例であった。自己抗体陽性例の多くは、30 歳以下発症例で、陰性例の多くは 30 歳以上発症例であった(図2)。30 歳以降発症例の抗核抗体出現率は 10.7% と正常女性の出現率の範囲であるのに対し、30 歳未満発症例では 72.2% と高率であった(図3)。

すなわち自験例の約 40% では自己免疫の関与が示唆され、自己免疫の関与のない症例は比較的高齢(30 歳以降)で発症することが示さ

(表2) 染色体異常を伴うPOF症例

No.	閉経年齢	核型	抗核抗体	ターナー徴候	卵胞発育	排卵
1	14	45, X/46, XX	-	-	-	-
2	15	46, X, t(X; 8) (q22; q22)	-	+	-	-
3	17	46, X, i(Xq)	-	+	-	-
4	17	*1	-	-	-	-
5	18	*2	-	+	-	-
6	20	*3	-	-	-	-
7	20	46, X, del(X) (q21)	-	+	-	-
8	25	47, XXX/46, XX	-	-	+	-
9	26	46, X, del(X) (q22, 3)	-	-	+	+
10	32	46, XX, t(q35; q14)	-	+	+	-
11	33	46, X, del(X) (q24)	+	-	+	+
12	35	45, X/48, XXXX/46, XX	-	-	+	-
	22.7 ± 7.4					

*1; 47, XXX/47, XX, + mar1/47, XX, del(1)(q21), + mar2/46, X, del(X)(p11.2)/46, XX, t(1; 10)(q23~25; p11.2-13)/46, XX, t(7; 14)(q36; 11.2)/45, XX, -20/46XX
 *2; 45, X/46, X, psu dic(X)rea(X; X)(q22; p11)
 *3; 46, XX, t(3; 5; 15; 12)(3pter → 3q21 :: 5q15 → 5q22 :: 12q13 → 12qter; 5pter → 5q15 :: 3q21 → 3qter; 15pter → 15q13 :: 5q22 → 5qter; 12pter → 12q13 :: 5q15 or 5q22 :: 15q13 → 15qter)

れた。

経過観察中に一度でも卵胞発育の証明が得られた例は自己抗体陽性例では66.7%であったのに対し、陰性例では33.3%と陽性例で有意(p<0.05)に高かった。しかし、一度でも自然排卵を認めるか、排卵誘発に成功した例は自己抗体陽性例中21.4%、陰性例中25.0%と自己抗体の有無による有意差がなかった(表1)。正常核型症例中、4例(自己抗体陽性例3例、陰性例1例)が妊娠し、3例が正常正期産に至り、1例が流産した。

表2に染色体異常を伴う12例の内訳を示す。全例、X染色体の異常を示し、発症年齢はX染色体のpairing failureの程度にほぼ反比例し、pairing failureが大きいほど若い傾向がみられた。発症年齢が25歳以上の症例では全例で卵胞発育の証明が得られ、うち2例は排卵誘発に成功した。核型異常症例の41.7%に卵胞の発育が認められた。核型異常群の平均発症年齢は22.7±7.4歳と正常核型例に比し有意に若かったが、発症年齢の分布は14歳から35歳に亘っていた。

なお、ヒト卵巣のhomogenateを基質として抗核抗体陽性例の血清に対する抗原性をWestern blotにて検討すると、陽性例の80%において約80kDの部分に抗原性が認められた。この抗原蛋白が何であるかを現在検討中である。

(表3) POFにおける排卵

- ◆ 排卵は、エストロゲン投与中・投与後、GnRHアゴニスト投与中・投与後に起こる
- ◆ hMG単独投与での排卵成功例はほとんどない。
- ◆ hMG投与そのものの有効性は明らかでない。
- ◆ 自然緩解、排卵誘発の成功は稀で、いつ起こるかわからない。

病態および取り扱い(表3)

現在、POFに有効な根本的治療法はない。挙児を希望しない症例ではKaufmann療

(表4) POF を取り扱ううえでのポイント

<p>① 診断：血中FSH値40mIU/ml以上。(1～2週の間隔で2回以上) 対象には無月経(原発性、続発性)のほか、不妊症例、月経不順症例も含まれる。</p> <p>② 検査：自己抗体 甲状腺機能検査 生化学検査一般</p> <p>③ 挙児希望例ではできるだけ早い時期に排卵誘発を試みる。</p> <p>④ 排卵は稀でいつ起こるかわからない。BBT測定、定期的な排卵発育、FSH、E₂値のチェック</p> <p>⑤ 挙児希望がない場合はエストロゲン補充を行い、QOLの向上を目指す。</p> <p>⑥ 膠原病、骨粗鬆症に注意。</p> <p>⑦ 良好な信頼関係と精神的サポートが必要。</p>

法によりホルモン補充と月経周期の維持を図る。挙児希望例では消退出血後にhMGを投与する。この際、血中FSH値を測定し、十分な低下を確認しているが、FSH抑制がその後の排卵誘発に有効であることを示す統計学的な根拠は今のところ得られていない。しかし、GnRH agonistによってゴナドトロピン値を抑制しただけで、その直後に自然排卵する症例も経験しているため、ゴナドトロピンレセプターのdesensitizationの関与を全く否定することはできない。卵胞発育はKauffman療法中にみられるのが一般的である。hMGは150IU/日から始め無効ならば徐々に投与量を増加させていくが、225IU/日以上での投与で成功することはほとんどない。

POFでは長く経過観察をすると卵胞発育を認めたり、自然排卵を起こしたりする例が高頻度で認められることが明らかになった。挙児希望例では、こうした自然緩解時を見逃さずに妊娠成立を図ることが重要であるが、自然緩解は散発的に起こるので、長期間かつ定期的に経腔超音波などで観察することが必要である。こうした観察はKauffman療法中にも行う。hMG投与が無効でも、その後の周期で卵胞発育がみられることがあるので十分な観察が必要である。自然緩解時以外に排卵誘発を試みても、成功率は非常に低い。しかし、逆に染色体異常例でも排卵誘発は不可能ではない(表2)³⁾。

まとめ

POFは決して稀な病態ではなく、これまでの定説通り一部症例では自己免疫の関与が示唆された。高率に認められる抗核抗体の病因への関与は明らかではない。しかし、発症年齢の違いなどより、抗核抗体陽性群と陰性群は病因論的に異なったgroupである可能性は否定できない。患者は少なくとも通常の閉経年齢までは通院する必要があり、多くの症例では心理的な負担も大きく、医師との良好な信頼関係が治療上是非必要である。

表4にPOF症例の取り扱い上の注意点を列挙する。

《参考文献》

1. Coulam CB, Admson SC, et al. Incidence of premature ovarian failure. *Obstetrics & Gynecology* 1986 ; 67 : 604—606
2. Kasteren V, Yvonne M, et al. Incipient ovarian failure and premature ovarian failure show the same immunological profile. *AJRI* 2000 ; 43 : 359—366
3. Coulam CB, Stringfellow S, et al. Evidence for a genetic factor in the etiology of premature ovarian failure. *Fertility & Sterility* 1983 ; 40 : 693—695