

生殖・内分泌 クリニカルディベート

「拳児希望のない月経異常に排卵誘発剤を使うべきか？」積極派 vs 慎重派

2) 慎重派

東京医科歯科大学
原田 竜也座長：鳥取大学
原田 省

月経異常には、月経開始(初経)あるいは閉止(閉経)の異常、月経周期の異常、月経血量の異常、月経随伴症状の異常がある¹⁾が、排卵誘発剤の使用に関する本ディベートでは月経周期の異常が対象となる。月経周期の異常には月経間隔により、無月経・希発月経・頻発月経に分けられる²⁾が、その原因は視床下部性・下垂体性の月経異常や多嚢胞性卵巣症候群の他に、高プロラクチン血症・甲状腺機能異常・副腎機能異常などの疾患も考えられる²⁾。後者に挙げられる基礎疾患によるものについては、拳児希望の有無に限らずその疾患の治療が第一選択となる。

これらの月経周期異常の多くは無排卵であり³⁾、また本ディベートでのテーマである体重減少性無月経は無排卵である⁴⁾。そこで無排卵性の月経周期異常に対してどのような治療が適切かという問題になるが、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2011(CQ304)⁵⁾によると、拳児希望のない月経周期異常に対してはホルムストルム療法またはカウフマン療法を行うことを推奨している。そのため基本的な治療方法としてはホルムストルム療法またはカウフマン療法ということになる。ただ一方で短期間の排卵誘発剤使用はひとつの選択肢として挙げられている⁵⁾。

そもそも、無月経の患者に対し月経を起こす理由としては、子宮内膜萎縮の防止、骨量減少の抑制、子宮内膜増殖症・子宮内膜癌のリスク低下、機能性出血の減少、精神的安定などが挙げられる³⁾。そこで無月経でのリスクをエストロゲンレベルで分類すると、プロゲステロン曝露がないことによる相対的なエストロゲン増加、すなわち第一度無月経の状態と、分泌低下によるエストロゲン減少である第二度無月経に分けられる。プロゲステロン曝露がないことによる相対的なエストロゲン増加により子宮内膜増殖症・子宮内膜癌のリスク上昇や破綻出血による機能性出血の増加が起こり³⁾、一方子宮内膜萎縮や骨量減少はエストロゲンの分泌低下により生じる。一般的なカウフマン療法では適切なエストロゲンとそれに続くプロゲステロンの曝露があるため、子宮内膜増殖症・子宮内膜癌のリスクは低下し破綻出血は減少する。またエストロゲン補充により子宮内膜萎縮や骨量減少は回避される。また副効用として、カウフマン療法は10~15%程度の症例では排卵誘発効果も

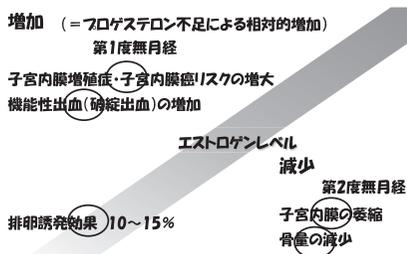
We should Prudently Use Ovulation Inducing Agents for Menstruation Disorder Patients without Desire to Bear Children

Tatsuya HARADA

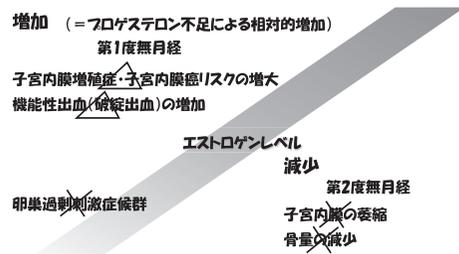
Tokyo Medical and Dental University, Graduate School, Comprehensive Reproductive Medicine, Tokyo

Key words : Menstruation disorders · Amenorrhea · Clomifene · Kaufmann therapy

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。



(図1) カウフマン療法のメリット



(図2) クロミフェンのデメリット

見られること⁶⁾から、この治療のみで月経周期が回復するものも存在する(図1)。

そこで排卵誘発剤を見てみると、薬剤投与の簡便性やリスクの低さ、また排卵誘発率の高さから本疾患で使用するものとしてはクロミフェンとなる。クロミフェンは1961年に開発された内服の排卵誘発剤であり、主に抗エストロゲン作用を有する非ステロイドの物質である。視床下部への抗エストロゲン作用により GnRH パルスを変化させ、ゴナドトロピン分泌を促進することによる排卵誘発効果が得られる。その排卵誘発効果は第一度無月経に対しては56.3%、第二度無月経5.9%、無排卵性周期症75.0%とされている⁶⁾。また副作用としては、卵巣過剰刺激症候群発生頻度は0.4%であるが実際腹部膨満感・腹痛などを訴える患者はそれ以上に多い⁷⁾。そしてクロミフェンの抗エストロゲン作用により子宮内膜が萎縮する。排卵誘発成功例では、挙児希望のない月経周期異常症例に予期せぬ妊娠をもたらす可能性もある。

そこでクロミフェンの無排卵性月経異常でのリスクに対する効果を考える(図2)。まずエストロゲン増加の第一度無月経に対する効果という点、排卵誘発が成功するのは半数程度である。排卵によるプロゲステロン分泌により子宮内膜増殖症・子宮内膜癌のリスク低下が期待されるが、その効果は排卵誘発率を上回ることはない。機能的出血については排卵すればすべて解決するわけではなく、その効果についてはさらに低いと考えられる。一方でエストロゲン低下状態の第二度無月経では、その排卵誘発機序を考えても排卵誘発効果はきわめて低く、エストロゲンの分泌さえも起こらない可能性が高い。結果として骨量の減少に対する効果はないも同然である。さらに子宮内膜萎縮については、実際の不妊症症例の超音波像を示す。本症例の内膜厚はすべて排卵直前の超音波像であるが、クロミフェン治療前は7mm以上あった内膜が使用するにつれ4mm程度へひ薄化してしまうことがわかる。このことから、クロミフェンは誘発効果が期待できないだけでなく、たとえ卵巣からエストロゲン分泌が起こったとしても、クロミフェンの抗エストロゲン作用により内膜を増殖させることは難しい⁸⁾。さらに初期量のクロミフェンを用いても多数の卵胞が発育し、卵巣過剰刺激症候群を起こす可能性もある。本症例では軽症の卵巣過剰刺激症候群ではあるものの、腹痛・腹部膨満感の訴えがあり医原性疾患を惹起してしまうことになりかねない。このようにクロミフェンでは、月経を起こす目的の多くを達成することが困難である。

ここで、今回のテーマである体重減少性無月経について考えてみたい。この疾患には神経性食欲不振症と単純性体重減少性無月経がある。その特徴は、視床下部性無月経で頻度は続発性無月経の11.3~13.2%とされている。ただし思春期に限ると半分近くにまで達するとの報告⁴⁾もある。そして重要なのは、第2度無月経が85.3~100%とほとんどを占めていることである。また最大の特徴として、体重の回復とともに月経が回復する可能性

が高い⁴⁾。ただし体重が回復してもすぐには月経が回復せず、年単位の時間経過が必要なこともある。また患者にとって重要な妊孕能については、長期的には問題はない⁹⁾。ただその治療として最も重要なことは体重の回復である。

そこで体重減少性無月経に対するカウフマン療法について示す。当然ながら、無月経に伴うさまざまなリスクを回避すべく定期的な月経が得られ、一方で自然排卵が回復する可能性がある。ここで体重減少性無月経に対してカウフマン療法が効果的であった当科での症例を示す¹⁰⁾。症例は20歳、急激な体重減少とともに無月経となった、単純性体重減少性無月経である。第2度無月経であり、初診時の下垂体ゴナドトロピン値は感度以下で、GnRH 負荷テストに対しては無反応であった。4周期にわたるカウフマン療法を行ったところゴナドトロピンの基礎値は、FSHが11.0mIU/ml、LHが4.8mIU/mlと上昇しGnRH 負荷テストは正常な反応を示した。その後は約2年にわたるカウフマン療法により第一度無月経の状態にまで回復した。このようにカウフマン療法によっても、ゴナドトロピン分泌などを含めた無月経の状態の改善が図ることが可能である。

一方で、体重減少性無月経に対するクロミフェン療法について考察したい。体重減少性無月経のほとんどが第二度無月経であり⁴⁾、クロミフェン療法の第二度無月経に対する効果は5.9%と低く⁶⁾、体重減少性無月経患者にクロミフェンを使用し排卵が起こる可能性は極めて低い。このことから第一選択はカウフマン療法であり、同時に体重増加を図ることとなる。体重が増加し第一度無月経の状態に回復するまでは、その治療法はカウフマン療法しかないと考えられ、効果的でないクロミフェンの使用はすべきではない。使用するにしても第一度無月経の状態まで回復してからである。

最後に、クロミフェンは使用法が簡便であり排卵誘発効果も高く有用な排卵誘発剤である。しかしながら、月経を周期的に起こすという本来の目的に対し効果的でない症例が多く存在した医原性ともいべき有害な事象もあることから、挙児希望のない月経周期異常患者への使用は慎重にならざるを得ない。

謝 辞

発表を終えるにあたり、座長の労をおとり頂いた原田 省先生、発表の機会をお与えいただいた平松祐司会長に深甚なる謝意を表します。

《参考文献》

1. 武谷雄二. 月経異常. 新女性医学体系4. 女性の症候学 1998; 15—37
2. 日本産科婦人科学会(編). 3. 内分泌疾患. 産婦人科研修の必修知識2011. 2011; 416—445
3. 安藤一道, 伊吹令人. 排卵障害の症状とその治療. 新女性医学体系13. 排卵障害 1998; 35—49
4. 堂地 勉, 永田行博. 肥満・やせと排卵障害. 新女性医学体系13. 排卵障害 1998; 84—91
5. 日本産科婦人科学会(編). 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011. 2011; 96—97
6. 安部裕二. 3A-1クロミフェン療法・シクロフェニル療法. 生殖医療ガイドブック 2010 2010; 184—186
7. 原田竜也, 久保田俊郎. 排卵誘発剤の使用—クロミフェン. 産婦人科の実際 2009; 58: 1695—1701

