

クリニカルカンファレンス(生殖内分泌領域)；2. 思春期の女性医学

## 2) 月経不順・続発性無月経

座長：佐世保中央病院特別顧問

石丸 忠之

大分大学

教授

檜原 久司

帝京大学教授

綾部 琢哉

### はじめに

思春期女性の身体発育の向上に伴い、初経年齢の低年齢化、性機能の早熟化がみられる。一方、社会・生活環境の変化による視床下部・下垂体・卵巢系の機能異常あるいは器質的疾患により月経不順や続発無月経となり、外来を受診する思春期の患者も少なくなく、的確に個々の病態を評価できるか否かは将来の妊孕性に関連し重要な問題である<sup>1)</sup>。

### 思春期の月経不順・続発性無月経

#### 1. 月経不順・続発性無月経の分類

本邦の女性では、平均12歳で初経が始まるが、この初経が18歳になっても発来しない場合を原発性無月経といい、その多くは子宮や卵巢に先天的な異常がある。一方、続発性無月経とは、これまであった月経が3カ月以上停止したもの(妊娠中、産褥期、閉経後などの生理的無月経は除く)をいう。

続発性無月経の分類として、性ステロイドホルモン投与後の消退出血の有無による分類(第1度無月経、第2度無月経)が挙げられる。ゲスターゲン単独投与で消退出血をみるものを第1度無月経、ゲスターゲン単独では消退出血が起きず、エストロゲンを併用投与してはじめて消退出血が得られるものを第2度無月経という。第2度無月経の症例では、エストロゲンの基礎的な分泌もないことを示し、第1度無月経と比較して重症であり、治療に抵抗する。また、障害部位(原因)別分類(視床下部性無月経、下垂体性無月経、卵巢性無月経、子宮性無月経など)がある。

#### 2. 思春期の続発性無月経の誘因

我々は、思春期の続発無月経の取り扱いについて一定の指針を設けることを目的としてアンケート調査を実施した<sup>2)</sup>。これらの結果およびbody mass index(BMI)、無月経の期間についての検討から、

①続発無月経に至った誘因としては、減食による体重減少が最も多い。

### Irregular Menstruation and Amenorrhea

Hisashi NARAHARA

Oita University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Oita

Key words : Adolescent · Irregular menses · Amenorrhea · Weight loss · Stress

- ②第1度無月経の誘因は、不明が最も多く、減食がこれに次ぐ。
- ③第2度無月経の誘因は、減食が最も多く、減食が誘因の第2度無月経では同誘因の第1度無月経に比較して初診時までの体重減少が著しく、BMIが低い。
- ④環境などのストレス、過度のスポーツは、第2度無月経の危険因子であり、逆に、肥満や誘因が不明である場合は第1度無月経である可能性が高い。
- ⑤無月経の期間を第1度無月経と第2度無月経で比較すると、第2度無月経の方が第1度無月経より無月経の期間が長い。

などが判明した。これらは、第2度無月経の危険因子として、一定限度以上の減食による痩せ、環境などのストレス、過度のスポーツなどが挙げられること、また、長期に及ぶ無月経も第2度無月経の重要な危険因子であることを示している。

### 3. 思春期のやせ願望とダイエットの心身への影響

日本産科婦人科学会、生殖・内分泌委員会により行われた12歳から19歳の女性に対するダイエットに対する意識調査の結果<sup>3)</sup>を紹介する。現在の体重に対する意識で、自分の現在の体重を「やせている」と答えたのは4.5%に過ぎず、「ちょうど良い」35.5%、「太っている」と思っている思春期の女性は60%に及んでいた。希望体重でも、「やせたいと思っている」が80%近く、「このままで良い」19.7%で、「太りたい」は1.9%にしか認められなかった。

実際の肥満度と希望体重との関係では、実際に自分がやせている肥満度80未満の人のうち、28.1%は「さらにやせたい」と思っていて、「太りたい」と思っている人は15.7%しかいなかった。やせ傾向のある人、肥満度80~90未満の人も、その62.1%が「さらにやせたい」と考えていた。

この意識調査から、思春期の女性の多くが必要以上にやせ願望を持っていることが考えられ、これが前述の無月経の誘因としてのダイエットに強い関連があることが予想された。

### 4. 思春期の続発無月経の治療(アンケート調査結果<sup>2)</sup>)

思春期の続発無月経をいかに取り扱うべきかについては、議論の多いところであり、未婚女性の排卵誘発は必ずしも必要ではなく、消退出血を起こさせることを目的とするものから、少なくとも1年に一回は排卵誘発を行うべきであるという意見があり、一定の見解には達していない。我々のアンケート調査において、ホルモン療法施行例について第1度無月経と第2度無月経とでホルモン療法の内訳を比較した結果、以下のものであった。

- ①第1度無月経では、カウフマン療法が77.1%、クロミフェン療法が50.5%の症例で施行されていた。
- ②第2度無月経ではカウフマン療法が95.5%、クロミフェン療法が28.5%の症例で施行されていた。
- ③hMG-hCG療法はほとんど施行されていなかった。

治療効果の指標として、治療後にBBTが一相性に留まったか二相性となったかを検討した。回答が得られた症例のうち、第1度無月経では61%の症例でBBTにおいて二相性が認められたのに対し、第2度無月経では二相性が少なくとも1回でも確認されたのは33%に留まり、両者の間には有意差が認められた。これらの結果は、第2度無月経はホルモン療法などの治療に抵抗性であることを示している。

### 5. 思春期の続発性無月経の障害部位および病態

視床下部性、下垂体性、卵巣性、子宮性、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、高プロラクチン血症などの病態が挙げられるが、ここでは思春期の無月経の主たる病態と考えられる視床下部性無月経について述べる。

視床下部性無月経は、思春期の月経不順・続発性無月経の障害部位では最も多いと考えられる。精神的ストレス、過度の体重減少(体重減少性無月経)、過度の運動負荷、環境の変化などが視床下部性無月経の原因としてあげられる。排卵が正常に認められる場合でも、月経周期は一定ではなく、むしろ正常範囲内ではあるが多少のずれがあることが普通である。黄体期の期間はほぼ一定であるので、このずれは卵胞期の長さの差による。卵胞期においては、視床下部の性中枢、特に cyclic center による周期的な神経性のインパルスが卵胞発育に重要である。月経周期の多少のずれは、この cyclic center の機能(周期性)の変動によりもたらされると考えられている。

視床下部の性中枢はオピオイドやカテコールアミンなどを介した周囲の脳内神経性インパルスに影響を受けやすいため、精神的ストレスなどの強い刺激が生じると、cyclic center の機能(周期性)が障害され、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)の分泌異常が起こり、その程度により稀発月経、次いで無月経に至る<sup>4)5)</sup>。やせ願望から生じたダイエットによる体重減少は広い意味のストレスと考えられ、身体的には、このストレスが精神と脳、すなわち心身の病的な相互作用を生じる。減食やストレスによる第2度無月経では視床下部障害があり、GnRH 分泌不全(分泌頻度と振幅の低下)が生じ、LH 分泌頻度と振幅の低下が起こるものと考えられている。最近では、この GnRH 分泌不全には、レプチンやニューロペプチド Y、オレキシンなどの神経伝達関連物質が介在していることが示唆されているが、そのメカニズムの解明が期待される。

#### 6. 思春期の月経不順・続発性無月経の治療

思春期における月経不順・続発性無月経の治療は、挙児希望がない場合がほとんどであるため、排卵誘発は行わず、性ステロイドホルモン療法を実施するのが原則となる。

第1度無月経か第2度無月経かを診断した後、ストレスや体重減少などの誘因除去が困難であるか、または、除去のみでは改善が認められない場合にはホルモン療法を施行する。第1度無月経であっても無月経が長期間(12カ月以上)持続する場合や体重減少などの誘因の程度が著しい場合、第2度無月経に移行しやすいため、カウフマン療法を4~6周期施行する<sup>6)</sup>。

カウフマン療法は、内服薬による場合では、消退出血開始後5日目からエストロゲン剤(プレマリン<sup>®</sup> 1.25mg/日)20日間+ゲスターゲン剤(プロゲストン<sup>®</sup> 5mg/日、ルトラール<sup>®</sup> 4mg/日)10日間併用。エストロゲン剤は連日20日間で内服し、後半の10日間はゲスターゲン剤を併用する。筋注による場合では、消退出血開始後5日目にエストロゲンデポ剤(プロギノンデポ<sup>®</sup> 10mg、オパホルモンデポ<sup>®</sup> 5mg)を筋注後、10日後にエストロゲン・ゲスターゲン合剤(EP ホルモンデポ<sup>®</sup>)を1A筋注する。第1度無月経に対しては、ゲスターゲンのみの投与で消退出血を起こすゲスターゲン療法や排卵誘発を目的としたクロミフェン療法が施行されることもある。これは、クロミフェン(クロミッド<sup>®</sup> 50~150mg/日)を消退出血開始後5日目から5日間で内服し、卵胞発育、排卵の有無を必要に応じて確認する。50mg/日から始め、3周期排卵が認められない場合は増量する。排卵誘発への効果は、第1度無月経では60%程度であり、第2度無月経ではほとんど無効である。

第2度無月経の症例、特に6カ月以上無月経が続いていると考えられる症例では、低エストロゲン血症のため、骨塩量の低下、脂質代謝の異常が将来の骨粗鬆症や心血管系の異常をもたらす危険があるため、同様にカウフマン療法を施行する。カウフマン療法を4~6周期施行した後、基礎体温にて自然経過を観察し、改善が認められなければ、再度カウフマン療法を4~6周期行う。

高 PRL 血症では、マクロアデノーマを除外した後、テルグリド(テルロン<sup>®</sup> 0.5~1.0mg/

日)やプロモクリプチン(パーロデル® 2.5~5.0mg/日)を投与する。消化器症状が副作用としてあるため、少量から開始する。薬剤による高PRL血症では、可能であれば原因と考えられる薬剤の使用を中止する。

通常のダイエットの範疇を越え、食行動の異常を伴うものの代表として、神経性食思不振症がある。体重減少性無月経では無月経が唯一の症状であるのに対し、神経性食思不振症では無月経に加え、食行動の異常、精神症状、乏しい病識、著明なるいそう、活動性の亢進などがある。神経性食思不振症では死亡例も見られ、治療には診療内科、精神科などの協力が必要である。

頻発月経や稀発月経では、その程度(症状)によりカウフマン療法を考慮する。

## おわりに

ホルモン療法を中心とした治療が特に第2度無月経では無効である可能性が高いため、無月経とならないための予防が重要となる。それには、思春期の無月経の最大の誘因であるダイエットをいかに防ぐかを教育や医療の場で検討する必要がある。前述のように思春期にはやせ願望が必要以上に強く、これを是正することが求められるが容易ではない。

この理由として、やせ願望をもたらす根源が明らかでないことが挙げられる。根源とまではいなくとも、その1つにやせた女性を美化する風潮がある。では、やせた女性を美化する風潮はどこから生じるのか。対人関係や文化、男性の意識などのさまざまな社会的環境からの影響が考えられるが、それらがどのように影響しているのかを明確にし、やせ願望が何によりもたらされるかを明らかにすることは、ダイエットの予防、ひいては無月経の予防に今後の重要な課題となろう。

無月経、特に第2度無月経では低エストロゲン状態があり、骨量低下が認められる。ダイエットにより、低栄養、低体重が生じると低エストロゲン状態とあいまって骨量低下が加速すると考えられる。思春期は、最大骨塩量を形成する時期であり、この時期の骨量低下は将来の骨粗鬆症や骨折の発症の誘因となり得る。続発性無月経は、その後の妊孕性や骨粗鬆症・心血管障害の発生にも重大な影響を与えることから、誘因(原因)を早期に除去し、ホルモン療法を中心とした治療をすることが重要である。

### 《参考文献》

1. Warren MP. Clinical Review 77—Evaluation of secondary amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 437—442
2. 中村幸雄, ほか. 18歳以下の続発性無月経に関するアンケート調査—第1度無月経と第2度無月経の比較を中心として—. 日産婦誌 1999; 51: 755—761
3. 広井正彦, ほか. わが国思春期少女の体格, 月経周期, 体重変動, 希望体重との相互関連について—アンケートによる—. 日産婦誌 1997; 49: 367—377
4. 小林拓郎, ほか. 月経異常のホルモン療法. 産婦治療 1976; 32: 640—646
5. 小原満雄, ほか. 無月経におけるLH pulse分泌と視床下部—下垂体機能の相関に関する研究. 日産婦誌 1990; 42: 29—29
6. 中村幸雄. やせと性機能—体重減少性無月経—. 日産婦誌 1990; 42: N-83—N-86
7. 安藤一道, ほか. 排卵障害の症状とその治療. 新女性医学体系13. 武谷雄二, 他編 東京: 中山書店, 2000; 35—49
8. 榎原久司. 排卵現象のメカニズムとその異常. 日産婦誌 2000; 52: N-403—N-406