

## E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

### Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Diseases

## 3. 内分泌疾患

### Endocrine Diseases

#### 2) 月経異常を伴う内分泌疾患

##### (1) 体重減少性無月経および神経性食欲不振症

###### はじめに

女性の性機能は体重・体脂肪と深く関連している。初経の発来には一定の体重・体脂肪が必要である。思春期の発来とともにエストロゲンの作用により乳房や腰部に体脂肪が増加し、女性らしい体型に発達する。間脳一下垂体-卵巣系の内分泌機能、妊娠・分娩などの生殖機能の正常化・維持にも適量の体脂肪が不可欠である。

近年、食生活の変化や運動不足などのために小児期から肥満症が増加しているが、一方で、女性のやせ願望が顕著となり問題となっている。特に、思春期女性では適正体重であるにもかかわらずやせたいと希望し、減食・節食をするため無月経や月経不順が起こる。思春期女性の続発無月経の誘因としては、美容を目的とした減食による体重減少が最も多い<sup>1)2)</sup>。学校健診における「不健康やせ」は中学3年では5.5%、高校3年では13.2%であった。また、現代の社会的背景のもとに神経性食欲不振症(anorexia nervosa: AN)の発生は若年化・急増しており、若年女性では500人に1人の頻度ともいわれている。ANの死亡率は6~10%と高く、死に直結する重篤な障害である。産婦人科を受診する機会もふえているため対応が必要である<sup>3)</sup>。

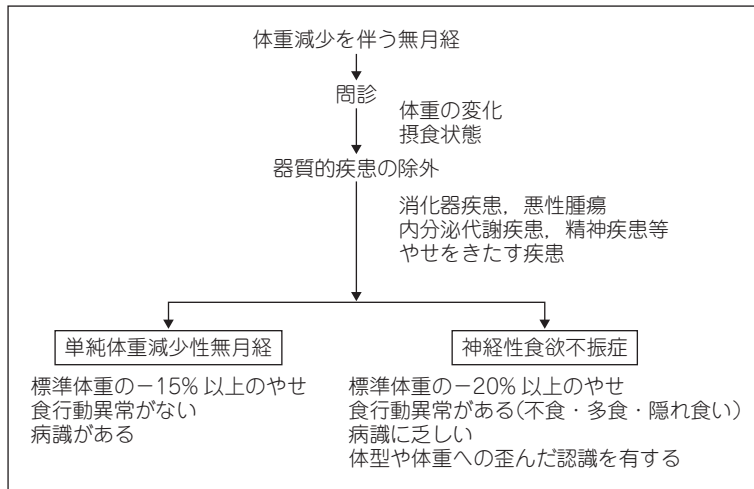
###### 診断

###### 1. 鑑別診断

体重減少を伴う無月経症例をみた場合、摂食障害であるANと鑑別する必要がある。摂食障害は心身症の代表的疾患のひとつであり、非常に対応の難しい疾患である。詳細な問診のうえ、やせをきたすような器質的疾患を除外診断し、心身症的背景の有無によりANとそれ以外の体重減少性無月経(単純体重減少性無月経)とに分類する(図 E-3-2)-(1)-1、表 E-3-2)-(1)-1)。

AN発症の背景には心理的・社会的ストレスがあり、それからの回避と考えられる場合が多い。発症の準備因子として完璧主義・強迫的などの病前性格があり、発症時には思春期特有の受験・就職・人間関係などの過大なストレスが加わる。体重減少は結果が数字としてあらわれ、達成感からくる自信が手早く得られる。やせていることに価値をおかれる現代社会では、周囲から賞賛や気遣いなどの注目が得られる方法でもある。食行動異常を軸とし、やせや無月経、徐脈をはじめとする身体的異常や抑うつなどの精神症状や行動異常を伴う<sup>3)</sup>。やせ願望や自分の身体への歪んだイメージ、体重増加への病的な恐怖も特徴的である。体重をコントロールできることに優越感を抱き、病識に欠ける者が多い<sup>3)</sup>。疾病を維持させるのは疾病利得と体重減少による身体、特に脳内の二次的変化による悪循環である(図 E-3-2)-(1)-2)。

単純体重減少性無月経では心因的背景はなく、単によりスリムにより美しくなりたいと



(図 E-3-2)-(1)-1) 体重減少を伴う無月経の診断手順

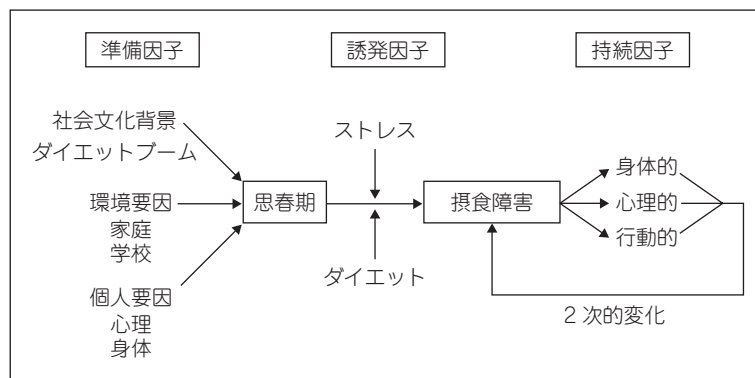
(表 E-3-2)-(1)-1) 神経性食欲不振症の診断基準

|   |
|---|
| <p>A. 厚生省特定疾患・神経性食欲不振症調査研究班</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 標準体重の-20%以上のやせ</li> <li>2. 食行動の異常(不食, 大食, 隠れ食い, など)</li> <li>3. 体重や体型について歪んだ認識</li> <li>4. 発症年齢 30 歳以下</li> <li>5. (女性ならば)無月経</li> <li>6. やせの原因と考えられる器質的疾患がない<br/>(備考: 1, 2, 3, 5 は既往歴を含む)</li> </ol> <p>B. DSM-IV</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 年齢と身長に対する正常体重の最低限, またはそれ以上を維持することの拒否<br/>(例: 期待される体重の 85% 以下の体重が続くような体重減少)</li> <li>2. 体重が不足している場合でも, 体重が増えること, または肥満することに対する強い恐怖</li> <li>3. 自分の体の重さまたは体型を感じる感じ方の障害: 自己評価に対する体重や体型の過剰な影響, または現在の低体重の重大さの否認</li> <li>4. 初潮後の女性の場合は, 無月経(ホルモン投与後のみに消退出血が起きている場合も無月経とみなす)</li> </ol> |
|---|

いう動機から減食・節食をはじめ、急速に体重を減少した結果として続発無月経に至ったものであり、体重減少の程度は AN より軽度で 15~18% 程度が多い。無月経は必ず体重の減少した後に発症する。食行動異常も極端なものではなく、通常、努力して食事制限をしている。

## 2. 無月経

無月経の程度は体重減少の程度と相関し、体重減少が著しいほど卵巣機能は低下し、第 2 度無月経におちいる<sup>1)</sup>。そのため、AN における第 2 度無月経の割合は 80~90% と多い<sup>2)3)</sup>。初経初来前の発症では原発性無月経となる。体重減少に伴う無月経の間脳一下垂体-卵巣系の病態は、①視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)の分泌低下、律動性分泌の低下または消失、②下垂体ゴナドトロピンである LH と FSH、特に LH の分泌低



(図 E-3-2)-(1)-2) 摂食障害の病因

下があり、体重減少度と並行する。律動性分泌消失し、前思春期に類似する。③ GnRH 負荷試験に対してゴナドトロピンは無～低反応であり、体重減少度と相関する。④ GnRH の連続投与によりゴナドトロピンの反応性は回復する。⑤これらの異常は体重の回復により正常化する。体重回復に伴って、まず FSH が回復し、遅れて LH が回復する。

以上より体重減少による無月経は視床下部における GnRH 分泌が低下し、二次的に下垂体機能低下を生じたものである。特に AN ではその障害がより高度である。

体重減少による無月経の発生機序には、視床下部の多数の神経伝達物質が介在している。体重減少がストレスとなり視床下部のコルチコトロピン放出ホルモン(CRH)、ニューロペプチド Y(NPY)、 $\beta$ -endorphin が増加する。CRH は摂食抑制、NPY は摂食促進作用を有し、 $\beta$ -endorphin はダイエツトハイといわれる恍惚とした気分をもたらす。これらの変化は異常食行動の原因となる。 $\beta$ -endorphin と NPY には GnRH 分泌抑制作用がある。また、レプチンは脂肪細胞から分泌され、NPY 分泌の抑制と POMC 分泌の促進によって摂食を抑制する。一方、レプチンは摂食調節とは別の経路で視床下部の神経内分泌を介して生殖機能を調節する。すなわちキスペプチンの分泌を介して GnRH 分泌を調節している。さらに、主に胃で産生されるグレリンも摂食増加、運動量低下、GnRH 抑制など複数の機序によってエネルギー代謝を正の方向に導く作用がある。すなわち、体重減少に対する生体の防御機構として変化する各種物質が GnRH 分泌を抑制し、無月経を惹起すると考えられている。

## 治療と管理

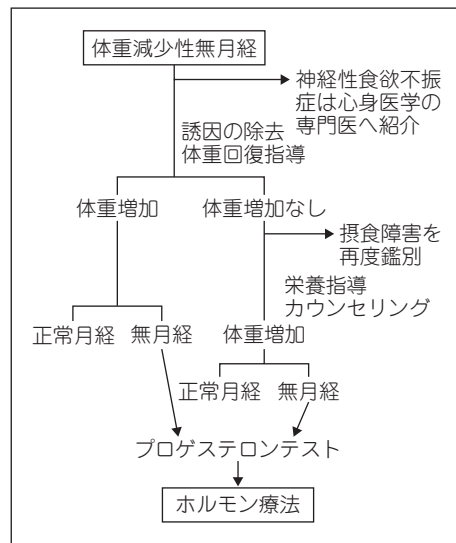
### 1. 治療方針

体重減少が無月経の原因であることを認識し、体重回復に努めて正常月経周期を回復することが治療目標である。正常月経周期が回復しない場合には、性ステロイドホルモンの補充療法や妊娠を目的とした排卵誘発を行う。長期的にはライフサイクルを視野に入れ、健全な妊娠・分娩・育児や骨粗鬆症の予防にも考慮する。

### 2. 体重回復の指導

体重減少前の体重または標準体重の90%以上を目標に体重の回復を指導する。しかし、AN のみならず単純体重減少性無月経においても体重の回復は容易でないことが多い。単純体重減少性無月経ではやせ願望がある一方、病識があるので治療は受け入れやすい。まず食事制限をやめさせ、正確な栄養学的情報を提供して体重回復を待ち、フォローアップを続ける。

AN では体重減少が高度になると生命に危険が及ぶため、入院安静や栄養療法などの身



(図 E-3-2)-(1)-3) 体重減少性無月経の取り扱い

体療法が優先される。栄養療法では再栄養症候群(Refeeding syndrome)に注意する。ANの治療には精神療法が不可欠であるため、心療内科や精神科の専門医に治療を依頼する。われわれの経験では、ANの76%と高率に初診診療科として産婦人科を選んでいた<sup>3)</sup>。ANの初期治療において体重増加を迫ることは逆効果になるので、疾患をわかりやすく説明したり、本人の話をじっくり聞くようにし、治療からのドロップアウトを防止する(図 E-3-2)-(1)-3)。

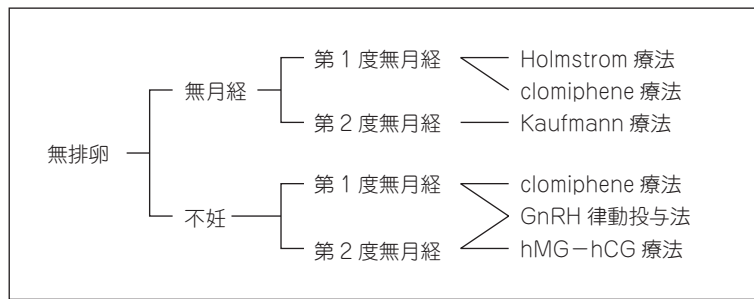
長期間の低エストロゲン状態は子宮内膜の萎縮や骨塩量の低下を招く。しかしながら、体重減少によるトリヨードサイロニン低下<sup>3)</sup>や徐脈、無排卵は飢餓時にエネルギー消費を抑制したり、妊娠を避け生命を維持しようとする合目的な生体反応である。われわれはホルモン補充療法で標準体重の75%以上、排卵誘発で標準体重の85%以上を治療基準と考えている。本症は卵巣機能は元来正常であるため排卵誘発の成功率は高い。体重減少中に妊娠すると母子に重大なトラブルを招く可能性があるため、栄養状態が改善してから計画的に妊娠することを心がける。体重が元の体重または標準体重の90%まで回復すると月経が再開することが多いが、体重回復後も約30%の症例に無排卵が続く。重度の体重減少例や発症3年以上経過した無月経例は難治である<sup>1)</sup>。月経を回復したANの妊孕性低下はみられないが、完璧主義、認知機能不全などの特徴を残す者は周産期の再発や産後うつ病などのリスクが高い。

### 3. 無月経の治療

治療の対象は、体重は回復したが無月経を持続する症例(体重は回復しないがすでに体重減少が止まっており精神的にも安定している無月経症例を含む)と既婚で挙児を希望する症例である。

#### ①未婚女性の無月経の治療

若年女性の場合には一般的に積極的な排卵誘発は行わず性ステロイドホルモンを補充する。第1度無月経なら、周期の後半に黄体ホルモン剤を投与するHolmstrom療法を行う。clomiphene citrateは第1度無月経に70~80%の排卵誘発効果があるため、比較的年長者に選択される。両療法とも3周期程度施行し、薬剤を中止して月経周期の回復の有無を



(図 E-3-2)-(1)-4) 体重減少性無月経のホルモン療法の指針

確認する。回復無ければ治療を再開する。第2度無月経の症例には Kaufmann 療法を行う。これも3周期程度施行してから、第1度無月経となっていれば Holmstrom 療法または clomiphene 療法とする。第2度無月経のままであれば Kaufmann 療法を反復する。Kaufmann 療法は長期化することが多いため、患者が女性としての自信を失ったり、将来の妊孕性を心配することがある。未婚女性に対しても、排卵誘発の可能性を示すことは自信を与え、精神的な安定から治療の受け入れがよくなる。このような症例には hMG を投与し卵胞発育を確認してみせる。

#### ②無排卵性不妊症の治療

第1度無月経の場合は clomiphene 療法が第1選択である。3周期反復投与して排卵しない場合は中止する。clomiphene 無効例と第2度無月経例には直接卵巢を刺激するゴナドトロピン療法を行う。また、本症の病因は視床下部の GnRH 分泌低下であるため、GnRH を律動投与すると下垂体機能を改善し排卵を誘発できる(図 E-3-2)-(1)-4)。

#### 4. 骨塩量の管理

体重減少、栄養不足、過度の激しい運動に加え、無排卵による低エストロゲン状態が長期間続くと骨代謝に影響を及ぼし骨塩量低下が加速する<sup>23)</sup>。女性の全身の骨は3歳までに約35%、それ以降思春期までに約20%、その後思春期を通じて40~60%が形成される。女性の腰椎骨は15歳で最大骨密度となり完成する。小児期~思春期の栄養・体重・月経の状態は最大骨塩量を規定する因子になる。骨粗鬆症の予防のためにも、月経の回復しない例には食事や運動などの生活指導の他、積極的にホルモン補充療法を行う。AN における骨代謝は骨吸収増加と骨形成低下というアンカップリング状態にあり、HRT のみでは AN の骨塩減少は回復できない。AN の最も重く回復困難な合併症が骨粗鬆症である。

#### おわりに

体重減少性無月経は妊孕性獲得に重要な女性の発育段階に発症し、将来的な生殖能力や骨代謝に悪影響を及ぼす病態である。特に AN は死亡率が高く、精神と身体の双方を蝕み、社会的能力や人生の QOL を低下させる重大な疾患である。産婦人科医もこれを認識し、積極的に予防・診断・治療に関わっていく必要がある。精神科・心療内科と連携することはいうまでもないが、現実には紹介後の治療継続率は意外に低く、難治性である。患者が多く専門家の少ない現状では、患者の受診した診療科である程度対応することが必要となる。当院では思春期外来において若年者の月経異常の受診に対応し、体重減少性無月経、AN の管理を行っている<sup>2)</sup>。患者のフォローアップは数年から10年以上となることもあるので、良い患者—治療者関係を構築することが重要である。産婦人科医の対応として、治療ドロップアウトを防ぐような初期対応と、他科との連携、長期的な産婦人科的管理、患者への多面的な支持が求められている。

## 《参考文献》

1. 生殖・内分泌委員会報告 思春期における続発性無月経の病態と治療に関する小委員会（平成9年度～10年度検討結果報告）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
2. 戸田稔子，長廻久美子，河野美江．当科における思春期女性受診者の臨床的検討．思春期学 1998；16：319—323
3. 戸田稔子，河野美江．産婦人科診療における摂食障害患者．思春期学 2000；18：372—376

〈戸田 稔子\*，寺川 直樹\*\*〉

---

\*Toshiko TODA, \*\*Naoki TERAKAWA

\*Department of Obstetrics and Gynecology, Matsue Seikyo Hospital, Shimane

\*\*Tottori University Faculty of Medicine, Tottori

**Key words** : Body weight loss · Amenorrhea · Anorexia nervosa · Adolescence · Bone mass

**索引語** : 体重減少，無月経，神経性食欲不振症，思春期，骨塩量

---