

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

(4) 早発卵巣不全 premature ovarian failure ; POF

1) 疾患の概念

POF は一般に40歳未満で無月経となり、内分泌学的に高ゴナドトロピン性低エストロゲン血症(hypergonadotropic hypogonadism)となる症候群である。30歳未満の0.1%、40歳未満の1%にみられ、無月経患者の5~10%を占めるとされている。早期卵巣不全、早発閉経(premature menopause)、ゴナドトロピン抵抗性卵巣症候群(gonadotropin resistant ovary syndrome : Gn-ROS)などとも表現されるが、その定義は必ずしも一致せず、診断基準も確立されていない。日本女性の平均閉経年齢は約50歳(45~56歳)と報告されており、日本産科婦人科学会では早発閉経の定義を43歳未満での閉経としている。早発閉経とは本来、卵子の枯渇による不可逆的な卵巣機能の廃絶を意味した用語であるが、POF では治療により排卵、妊娠に至った報告がある。病因は多岐にわたるが(表 E-3-1)、十分には明らかでなく、妊孕性回復の困難な症候群である。

2) 診断¹⁾

一般的には①40歳未満の続発性無月経、②ゴナドトロピン高値、③エストロゲン低値を示す症候群とされるが(表 E-3-2)、確立された診断基準はない。Anasti は①40歳未満、②4カ月以上の無月経、③1カ月以上の間隔を置いて2回測定した FSH が40mIU/mL 以上、宮川らは①40歳未満、②6カ月以上の続発性無月経、③ FSH 55mIU/mL 以上、LH18mIU/mL 以上、④ E₂ 20pg/mL 以下としている。また武内と桑原は表 E-3-2の診断基準を満たし、かつ①卵巣生検で卵胞が認められる、②治療により排卵が起こる、のいずれか一方の条件を満たすものを Gn-ROS としている。

(表 E-3-1) 早発卵巣不全の病因

1. 早期卵胞喪失 染色体異常 45, XO ; 45, XO/46, XX 卵胞障害 医原性 放射線被爆, 化学療法 環境汚染物質 2-bromopropane その他の外因性因子 内因性因子 ガラクトース血症 自己免疫疾患 特発性	2. 卵胞刺激の異常 ゴナドトロピン分泌の異常 ゴナドトロピンレセプター異常
---	--

(表 E-3-2) 早発卵巣不全の診断基準

1. 40 歳未満	
2. 第 2 度無月経	
3. ゴナドトロピン高値	血中FSH \geq 40mIU/mL,
エストロゲン低値	estradiol < 15 ~ 30pg/mL
4. 染色体正常核型	46, XX

3) 治療(表 E-3-3)

挙児を希望する場合はホルモン療法によってゴナドトロピンを正常化させ排卵誘発剤を使用する。この方法により約20%に排卵がみられたとの報告もあるが一般的に容易ではない。

(1) エストロゲン療法

エストロゲンの negative feedback によってゴナドトロピンが正常化し、顆粒膜細胞の増加、ゴナドトロピン受容体の増加によりゴナドトロピンへの感受性が高められると考えられる。具体的な方法としてはプレマリン[®]1.25mg/日を21日間投与し、その後半10~14日にプロゲステロン[®]5~10mg/日を併用投与する。これを休薬期間を置いて3~6周期行う。卵胞発育は、このホルモン療法の後に再増加する内因性のゴナドトロピンに反応して起こる。超音波断層法による卵胞計測も併用して行う。排卵成功例はこの方法によることが多いが、さらに hMG-hCG 療法を積極的に行う方法もある。

(2) Gonadotropin releasing hormone(GnRH)agonist 療法

GnRH agonist(スプレキュア[®]900 μ g/日)を4~8週間投与後、卵胞の発育を超音波断層法で計測したりエストロゲン値を測定し、次周期は hMG-hCG 療法を追加する。このような方法を数周期試みても、エストロゲンの増加や卵胞発育を認めない症例は排卵誘発は難しい。

(3) 副腎皮質ステロイド療法

自己免疫疾患が関与していると考えられる症例では、プレドニゾロン10~30mg/日を投与しながら排卵誘発を試みる。

(4) 卵子提供

米国では POF 患者の治療として提供された卵子と夫の精子で体外受精を行い、POF 患者の子宮に胚移植する方法が行われ、妊娠例が報告されている。しかし現在日本産科婦人科学会の会告では体外受精・胚移植は「婚姻した夫婦間に限定され」その施行は認められていない。

挙児を希望しない場合は骨粗鬆症や性器萎縮の予防のためのエストロゲン・プロゲステロン補充療法の適応となる。

(表 E-3-3) 早発卵巣不全の治療

1. 挙児希望の場合
1) エストロゲン療法
(1) エストロゲン・プロゲステロンの周期的投与
(2) エストロゲン+ hMG-hCG
2) GnRH agonist 療法
(1) GnRH agonist
(2) GnRH agonist + hMG-hCG
3) 副腎皮質ステロイド療法
4) 卵子提供 ART 療法(外国)
2. 挙児希望なし
1) エストロゲン・プロゲステロン補充療法

(5) 副腎性器症候群 adrenogenital syndrome**1) 疾患の概念**

副腎性器症候群は原発性無月経の約2%を占めるとされ、副腎皮質由来の性ステロイドの分泌過剰によって、性器の形態や性功能などに異常をきたす症候群である。男性化と女性化に分けられるが、大部分が前者で女性仮性半陰陽の代表疾患である。染色体劣性遺伝の形式をとる。病因として先天性副腎皮質過形成(congenital adrenal hyperplasia) :

乳力低下などをきたし、放置すれば脱水、ショックに至る新生児死亡の最も多い原因のひとつである。早期の治療が必要となる。

(2) 11 β -ヒドロキシラーゼ欠損症

わが国の頻度は CAH の約1%。デオキシコルチゾール、デオキシコルチコステロン、テストステロンが過剰となる。デオキシコルチゾール、デオキシコルチコステロンには強力な塩分貯留作用があり高血圧をきたす。またテストステロン増加により男性化が起こる。

(3) 3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症

CAH の0.3%。アルドステロン分泌障害のため塩分喪失をきたし、重症例ではショックにいたる。デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)が増加し、肝臓でアンドロゲンに転換され弱い男性化を示す。

(4) steroidogenic acute regulatory protein(stAR)欠損症(リポイド副腎過形成; Prader 症候群)

わが国では CAH の約5%を占める。副腎のミトコンドリアのコレステロール移送タンパク(stAR)が先天的に欠損する病態である。すべてのステロイドホルモンが産生されず、生命維持が困難な場合が多い。外陰部は女性型である。

(5) 17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症

デオキシコルチコステロン分泌増加のため高血圧をきたし、アンドロゲン、エストロゲン合成障害のため性腺機能低下症の原因となる。

(6) 後天性副腎腫瘍

きわめて稀。男性化、無月経などをきたす。

3) 検査

染色体は46,XX である。21-ヒドロキシラーゼ欠損症では血中デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)、17 α -ヒドロキシプロゲステロン(濾過紙による新生児マススクリーニング)、テストステロンの増加、コルチゾールの低下、低 Na 血症、高 K 血症、尿中17-ケトステロイド(KS)および尿中プレグナントリオール高値が認められる。またデキサメサゾン2mg/日を1週間投与するデキサメサゾン抑制試験で、尿中17-KS の低下を認める。11 β -ヒドロキシラーゼ欠損症では血中アンドロステンジオン、DHEA-S の高値、尿中17-KS の高値を認める。3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症では血中 DHEA-S 高値を示す。17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症では血中 DHEA-S が低値をとる。

4) 治療

副腎皮質ホルモンの早期からの適切な補充により男性化を抑制し、原発性無月経を防ぐことができる。男性化にはヒドロコルチゾール(コートリル[®])10~20mg/日やデキサメサゾン(デカドロン[®])0.25~2.5mg/日を、塩分喪失型にはヒドロコルチゾール(コートリル[®])10~20mg/日と酢酸フルドコルチゾン(フロリネフ[®])0.05~0.1mg/日を併用する。尿中17-KS を指標としながら、肥満、電解質異常や高血圧などに注意する。17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症では第2次性徴発達障害を示すため、エストロゲン補充を行う。また男性化が高度であった場合は陰核形成術などの外科的治療が必要となることがある。副腎皮質腫瘍の場合は腫瘍摘出術を行う。

(6) 甲状腺疾患に伴う月経異常

1) 疾患の概念

甲状腺機能障害による月経異常の発生率は12%であり、続発性無月経患者の58%に甲状腺機能異常を認めたとの報告がある。また甲状腺中毒症患者には排卵性希発月経や無排卵性月経が、甲状腺機能低下症患者の75%に無月経や希発月経が認められている⁴⁾。また

原発性甲状腺機能低下症による thyrotropin releasing hormone(TRH), thyroid stimulating hormone(TSH)の増加が早発月経(思春期早発症)の原因のひとつにあげられる一方で、甲状腺ホルモンの減少が性腺を抑制し遅発月経(思春期遅発症)の原因にもなると考えられ、視床下部—下垂体と甲状腺系、性腺系は複雑な相互関連を形成している。

2) 診断, 検査

①甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症の主な臨床症状としては易疲労性、寒さに敏感、皮膚乾燥、眼瞼浮腫、緩慢な話し方、徐脈などで、月経異常としては過多月経、希発月経、無月経などを認める。検査所見としては遊離サイロキシン(free-thyroxine : free-T₄)、遊離トリヨードサイロニン(free-triiodothyronine : free-T₃)の低下、TSHは原発性甲状腺機能低下症では上昇、視床下部—下垂体性の甲状腺機能低下症であれば低下する。月経異常を伴う場合は血中LH、FSH、E₂、プロゲステロン値が低値である hypogonadotropic hypogonadism に陥りやすい。また原発性甲状腺機能低下症患者の10~50%に高プロラクチン血症、乳汁漏出を伴う無月経がみられる。これは甲状腺ホルモンの低下でフィードバックにより視床下部からTRHが亢進したか、甲状腺ホルモンによって生合成されるプロラクチン抑制因子(prolactin inhibiting factor : PIF)の減少によって高プロラクチン血症となり、視床下部—下垂体—卵巣系を抑制したと考えられる⁵⁾。

甲状腺機能低下症に特有な症状を示さず、血中T₃は低値、T₄は正常域~低値だがTSHの高値を認めない低T₃症候群のひとつに体重減少性無月経がある。一般に低T₃症候群には甲状腺ホルモンは必要ないとされているが、体重減少性無月経患者に甲状腺剤を投与すると多食により体重が増加する。甲状腺剤投与により hypogonadotropic hypogonadism が改善し、T₃が高いレベルに維持されている場合には排卵誘発率が高くなる⁴⁾ことが報告されている。

②甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症の症状は甲状腺腫、手指振戦、心悸亢進、眼球突出で、月経異常の頻度は12~58%と報告者により差がある。過多月経や排卵性不整周期症などの排卵性月経異常が多い。また甲状腺機能亢進症患者ではLH-RHに対するLH、FSH分泌が亢進しているが、月経異常を伴うものはその反応性が低く、LH、FSH分泌レベルが低下すると希発月経に至る。甲状腺機能亢進症にみられる月経不順は大部分が甲状腺機能の治療により改善する。

3) 治療

①甲状腺機能低下症

L-サイロキシン(チラジン S[®])50μg/日またはL-トリヨードサイロニン(チロナミン[®])5μg/日で開始し、心悸亢進、暑がり、いらいら、息切れなどの過剰投与時の症状に注意し、free-T₄、TSH値を指標にしつつ、それぞれ100~200μg/日、20μg/日を維持量とする⁴⁾。

②甲状腺機能亢進症

メルカプトイミダゾール(MMI;メルカゾール[®])20~30mg/日またはプロピルチオウラシル(PTU;チウラジール[®])200~300mg/日を初回量とし、free-T₃値を指標にして甲状腺機能が正常化すれば投与量を漸減、それぞれ5~10mg/日、50~100mg/日を維持量とする。

《参考文献》

1. 宮川勇生. a. 内分泌. b. 早期卵巣不全. 日産婦誌 2000;52:1237—1245
2. 赤祖父一知, 原田文典, 西田悦郎. 副腎疾患と性機能. 産婦人科学書第1巻. 生殖医学. 森 崇英, 飯塚理八, 谷澤 修, 藤本征一郎(編), 東京: 金原出版, 1994: 305—

311

3. 宋 友厚, 安田圭吾. 副腎皮質ホルモン合成障害. 内科学第7版. 杉本恒明, 小俣政男 (編), 東京: 朝倉書店, 1999; 1457—1461
4. 望月真人. 甲状腺疾患による月経異常とホルモン療法. 図説産婦人科 VIEW-17. 内分泌異常のホルモン療法—代表的な治療法からみたその適応. 伊吹令人, 広井正彦 (編), 東京: メジカルビュー社, 1995; 126—139
5. 足高善彦, 高田昌代. 内分泌系と性機能. 新女性医学大系. 12排卵と月経. 武谷雄二 (編), 東京: 中山書店, 1998; 331—344

〈榎原 久司*〉

*Hisashi NARAHARA

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

Key words: premature ovarian failure · premature menopause · adrenogenital syndrome · thyroid function · menstrual disorder

索引語: 早発卵巢不全, 早発閉経, 副腎性器症候群, 甲状腺機能, 月経異常
