

研修医のための必修知識

D . 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Diseases

1 . 内分泌疾患

Endocrine Diseases

(1) 月経異常

①無月経・希発月経・頻発月経

【月経】

月経とは「通常、約1カ月の間隔で起こり、限られた日数で自然に止まる子宮内膜からの周期的出血」である¹⁾。

【無月経¹⁾】

定義：月経がない状態をいう。

分類：生理的無月経 初経以前，閉経以後ならびに妊娠，産褥，授乳期における無月経をいう。

病的無月経 性成熟期における月経の異常な停止をいう。

原発性無月経 満18歳になっても初経が起こらないものをいう。

続発性無月経 これまであった月経が3カ月以上停止したものをいう。ただし，生理的無月経の場合はこの期間にとらわれない。

【原発性無月経の分類】

原発性無月経の原因として，染色体異常，なかでも Turner 症候群，精巣性女性化症候群が多く，中枢性(視床下部・下垂体性など)，性管分化異常が続いている。原発性無月経の分類を表 1²⁾に示した。さらに104例の原発性無月経患者の染色体分析の結果を表 2³⁾に示した。

【原発性無月経の診断】

原発性無月経診断のフローチャートを図 1 に示した。

問診：性管閉鎖では周期的な腹痛の訴えが重要。周期的腹痛がなく基礎体温が二相性であれば子宮性無月経を疑う。原発性無月経では遺伝的要因を有するものが多く，血縁者の月経異常の有無，身体的特徴など家族歴を聴取することが重要。母親の妊娠中あるいは新生児期のホルモン剤等の使用の有無，第二性徴の発現の有無・発現時期なども重要である。

全身所見：身長(低身長；Turner 症候群，副腎性器症候群など)，体重(肥満；Fröhlich 症候群，Laurence-Moon-Biedl 症候群など，るいそう；甲状腺機能亢進症，神経性食欲不振症など)，翼状頭・外反肘など(Turner 症候群)，嗅覚障害(Kallmann 症候群)・視力障害(Laurence-Moon-Biedl 症候群)などの有無，第二性徴の状態，乳汁分泌の有無，甲状腺腫脹の有無などを診察する。

(表1) 原発性無月経の分類

<p>I 見せかけの無月経</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 処女膜閉鎖症 2. 腔閉鎖・腔欠損 3. 腔中隔症(腔横中隔) 4. 頸管閉鎖症 <p>II 子宮性無月経</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 先天性子宮欠損症 2. 結核性子宮内膜炎 3. 幼児期 Asherman 症候群 <p>III 卵巣性原発性無月経</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 純型性腺形成異常(46XY) 2. 性腺形成異常 <ol style="list-style-type: none"> 1) Turner 症候群(45XO) 2) Turner 症候群(モザイク型) (XO/XX, XO/XY) 	<ol style="list-style-type: none"> 3. 卵巣形成異常(46XX) <ol style="list-style-type: none"> 1) ovarian aplasia (afollicular) 2) ovarian hypoplasia (follicular) 4. 原発性 FSH 不応症候群 <p>IV インターセックス・アンドロゲンによる原発性無月経</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 真性半陰陽(卵巣+精巣) 2. 女性(仮性)半陰陽(卵巣) 副腎性器症候群 3. 男性(仮性)半陰陽(精巣) 精巣性女性化症候群 <p>V 視床下部・前葉系の異常による原発性無月経</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 視床下部性原発性無月経 2. Kallmann 症候群 3. Fröhlich 症候群 4. Laurence-Moon-Biedl 症候群
---	---

参考文献(2)

(表2) 原発性無月経症例の染色体分析結果

	46XX	46XY	45XO	mosaic	その他	計
性腺分化異常	4(38.5)	8(7.7)	3(2.9)	12(11.5)	5(4.8)	68(65.4)
性管分化異常	23(22.1)	0	0	0	0	23(22.1)
男性型外性器	1(1.0)	3(2.9)	0	0	0	4(3.8)
その他[機能不全]	9(8.7)	0	0	0	0	9(8.7)
計	73(70.2)	11(10.6)	3(2.9)	12(11.5)	5(4.8)	104(100.0)

(): % 参考文献(3)

性器所見：外陰が男性型か女性型か，腔の有無，子宮腔部の有無，子宮体部の有無，恥毛の有無を調べる．停留精巣の有無の確認も必要である．

染色体検査：診断や治療方針の決定に最も重要な検査といえる．

内分泌学的検査：染色体検査が正常の場合，ゴナドトロピン値により障害部位を検索する．progesterone 負荷，estrogen + progesterone 負荷を行い，第一度，第二度，子宮性無月経の鑑別を行う．また，testosterone 値や尿中17-KS 値が高ければ副腎性器症候群を疑う．prolactin(PRL)値や甲状腺機能の検査も必要である．

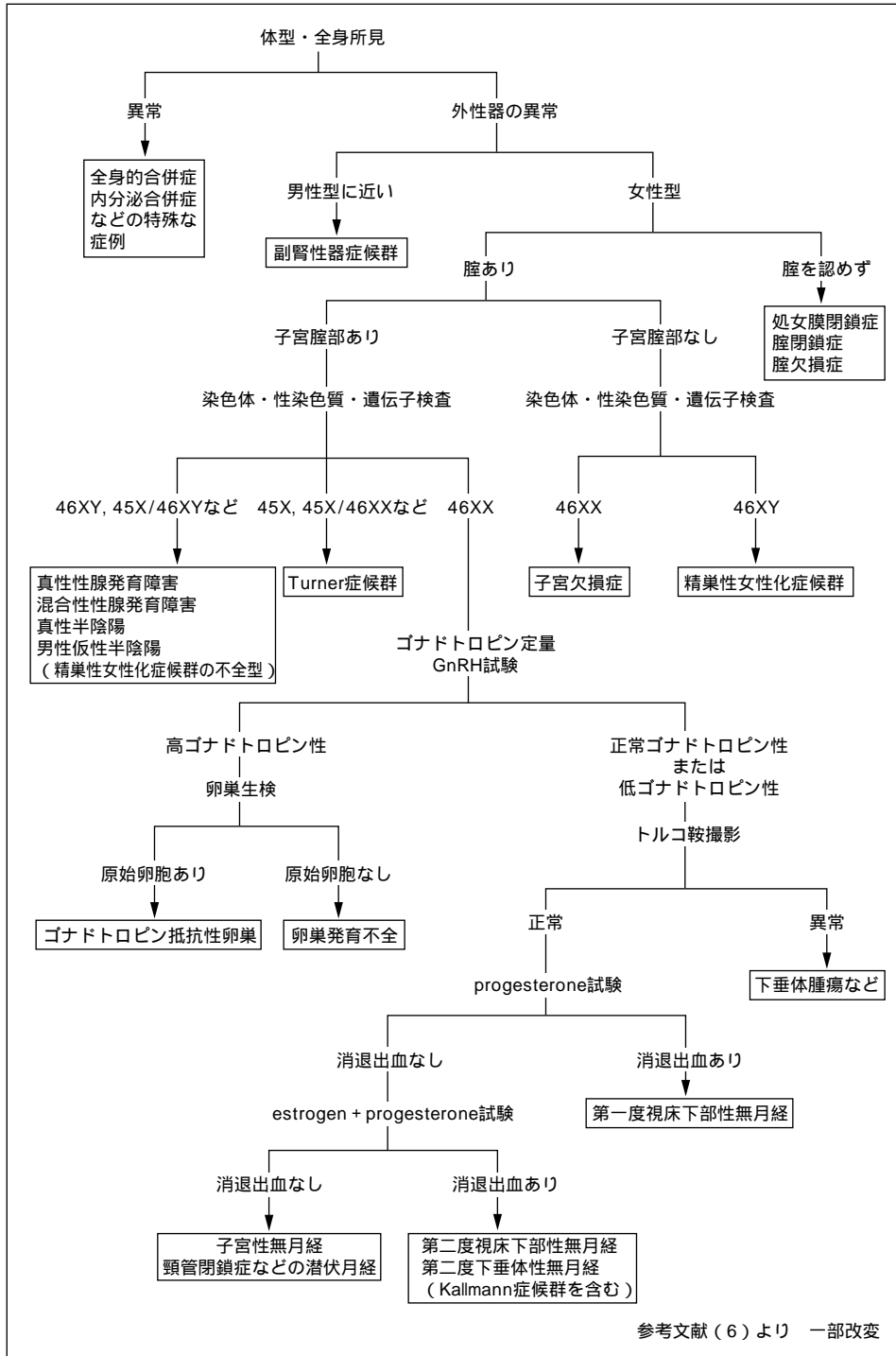
その他：超音波，MRI などの画像による内性器の有無，性腺腫瘍・副腎腫瘍・頭蓋内腫瘍等の検査が必要となることがある．また，hypogonadism の場合には骨密度の測定，低身長の場合には骨年齢の測定も重要である．

【原発性無月経の治療】

治療の方法は多様である．治療の目的として，排卵・妊娠を期待すること，性腺の悪性腫瘍発生の予防，内分泌環境や QOL の改善などがある．

排卵誘発：下垂体性・視床下部性の無月経で拳児を希望する場合，hMG-hCG 療法を





(図 1) 原発性無月経の診断

中心として排卵誘発を行う。副腎性器症候群に副腎皮質ホルモン剤、甲状腺機能異常に甲状腺剤、抗甲状腺剤が有効な場合もある。

性腺摘除：精巢性女性化症，XYpure gonadal dysgenesis など，Y染色体を含む性腺が体内にある場合，性腺の悪性化が起こりやすく，性腺摘除が必要である。摘除の時期は，精巢性女性化症では悪性化の率が比較的低いので，その完全型では嚴重にフォローしながら第2次性徴が完了してから行い，その他では診断後早期に行うのが望ましい。近年では腹腔鏡下手術も行われる。子宮・卵管の摘出の適応はない。

ホルモン療法：hypogonadismの場合，第2次性徴の不良や骨密度の低下している場合にはestrogen補充療法やKaufmann療法が必要である。まれにovarian hypoplasiaなどでは排卵周期のあらわれることもある。副腎性器症候群では副腎皮質ホルモン投与にて下垂体からのACTH分泌を抑制しandrogen過剰産生を予防する。

処女膜切開・子宮口開口・造腔術：性管閉鎖では閉鎖部位の開口を行う。Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群などの腔欠損症では性交可能となるように造腔術を行う。非観血的方法（プロテーゼ圧迫法など），前庭腔粘膜・腹膜・腸管を利用した方法，最近では人工皮膚など再生医学を応用した方法もある。

【続発性無月経の分類】

第一度・第二度無月経：内因性estrogen分泌の有無を臨床的に判断することに主眼をおく分類。progesteron投与により消退性出血が認められれば内因性estrogen分泌と子宮内膜の存在を診断できる。

病態・原因による分類：表3に分類を示した。

【続発性無月経の診断】

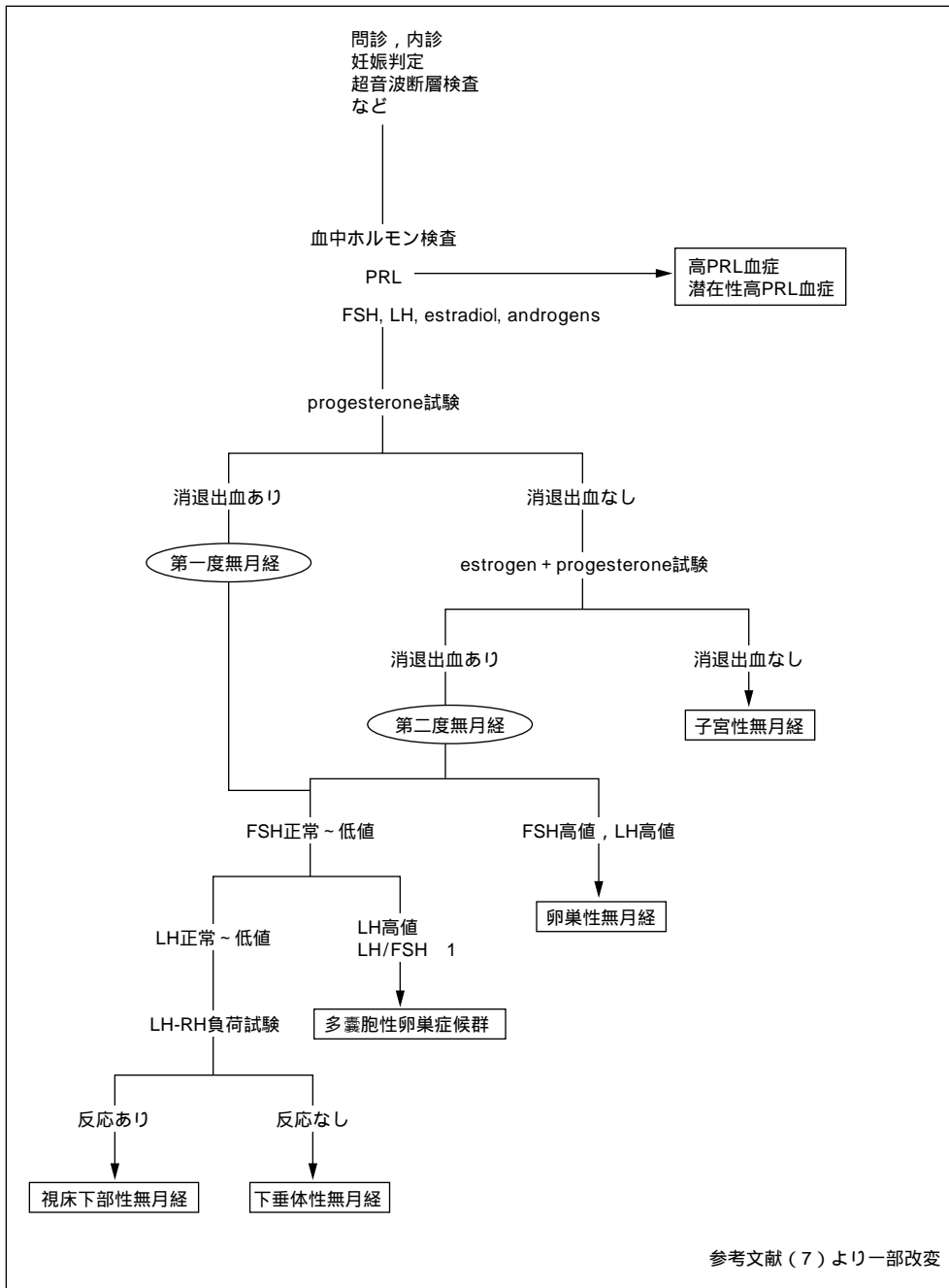
診断のおおまかな流れを図2に示した。

問診：年齢，月経歴，妊娠・分娩歴，妊娠の可能性，家族歴の聴取をする。加えて，既

(表3) 続発性無月経の分類(生理的無月経を除く)

1. 視床下部性無月経
 - 1) 間脳性腫瘍(頭蓋咽頭腫ほか), 脳庭動脈瘤
 - 2) 外傷, 放射線障害
 - 3) 全身性・消耗性疾患, 内分泌疾患
 - 4) 視床下部疾患(Fröhlich症候群など)
 - 5) Chiari-Frömmel症候群, Argonz-del-Castillo症候群
 - 6) 薬剤性(ドパミン拮抗剤, セロトニン増加剤など)
 - 7) 心因性(ストレスなど)
 - 8) 摂食障害(anorexia nervosaなど), 体重減少
 - 9) GnRH欠損・機能障害
 - 10) 原因不明視床下部機能低下
2. 下垂体性無月経
 - 1) Sheehan症候群
 - 2) 下垂体腫瘍
 - 3) GnRH受容体異常, LH遺伝子異常, FSH欠損症など
 - 4) 下垂体腫瘍外科的治療後
3. 卵巣性無月経
 - 1) 早発卵巣機能不全
 - 2) 染色体異常(Turner症候群など)
 - 3) 外科的治療, 放射線治療, 薬物(抗がん剤など)治療後
4. 多嚢卵巣症候群
5. 子宮性無月経
 - 1) Asherman症候群
 - 2) 子宮内膜炎
 - 3) 頸管癒着
6. その他
 - 異所性ホルモン分泌腫瘍など

参考文献(5)より改変



(図2) 続発性無月経の診断

往症，婦人科疾患・他科疾患の有無・内服薬や治療の詳細を確認する．さらに生活習慣・環境の変化，体重の増減，精神的ストレスの有無についての聴取も重要である．

全身所見：身長，体重，多毛・脱毛の有無，乳汁分泌の有無，甲状腺腫脹の有無，手掌

の黄染(るいそうのカロチン症)などを診察する。Sheehan 症候群では恥毛・腋毛の脱落のみられることがある。

性器所見：子宮の大きさ・形態，卵巣の大きさ・形態，膣萎縮の有無，頸管粘液の性状などを診察する。

内分泌学的検査：血清ゴナドトロピン値(LH 値, FSH 値, LH/FSH 比), PRL 値, TSH 値の卵胞期初期の基礎値は重要である。潜在性高 PRL 血症や視床下部性と下垂体性の鑑別に TRH 負荷試験や LH-RH 負荷試験を施行することもある。重症視床下部性の場合 GnRH 低量前投与(ブセレリン®150 μ g/day 7 日間など)後の検査などで下垂体性との鑑別を要することもある。estradiol 値, progesterone 値, androgen(testosterone, DHEA, DHEA-S 等)値, 甲状腺ホルモン値などの測定も行う。progesterone 負荷, estrogen + progesterone 負荷を行い, 第一度, 第二度, 子宮性無月経の鑑別を行う。成長ホルモン値, ACTH 値, コーチゾル値の測定が必要となることもある。

その他：高 PRL 血症では MRI などによる下垂体腺腫の検索は欠かせない。性腺腫瘍・副腎腫瘍・頭蓋内腫瘍等の検索が必要となることがある。また, hypogonadism の場合には骨密度の測定も必要。さらに, 体重減少の症例などでは血算, 肝機能評価などが必要となる。

【続発性無月経の治療】

治療は, その原因に対応した治療が原則となる。たとえば, 甲状腺疾患や腫瘍性病変の場合はその治療を原則とする。

高 PRL 血症：下垂体 macro-adenoma の場合は外科的治療の対象となる。薬剤性の場合は原因薬剤を極力中止するようにする。外科的治療対象外, 薬剤性以外あるいは原因薬剤を中止できない場合, ドーパミン受容体作動薬による薬物療法を施行する。プロモクリプチン(0.625~5mg/day), テルグリド(0.25~1mg/day)を投与する。悪心・嘔吐の副作用の頻度が高いので, 血中 PRL 値の推移をみながら低用量から開始し維持量まで漸増する。

月経周期の回復・調整：第一度無月経には, progesterone 周期的投与(Holmstrom 療法), 第二度無月経には Kaufmann 療法を行う。第二度 第一度, 第一度 自然周期回復と改善のみられる場合もある。挙児希望のある場合は排卵誘発を施行する。詳細は他に譲るが, クロミフェン療法, ゴナドトロピン療法などがある。過排卵, 多胎妊娠, 卵巣過剰刺激症候群の予防として, FSH 漸減投与法, 漸増投与法, 律動的投与法などが試みられる。挙児希望のない例や長期間妊娠に至らない挙児希望例にクロミフェン単独投与のみを継続しつづけることは不可逆的な子宮内膜の菲薄化などを招く可能性もあり避けなければならない。PCOS 症例に腹腔鏡下卵巣電気焼灼あるいはレーザー蒸散(ovarian drilling 法)が行われることもあり, 自然排卵の発来や排卵誘発剤に対する良好な反応性の回復が期待できる。

【月経周期¹⁾】

月経周期日数	月経開始日より起算して, 次回月経開始前日までの日数をいう。正常範囲は周期日数が25~38日の間にあり, その変動が6日以内である。
頻発月経	月経周期が短縮し, 24日以内で発来した月経をいう。
希発月経	月経周期が延長し, 39日以上で発来した月経をいう。
不正周期	上記の正常周期に当てはまらない月経周期をいう。

【頻発月経】

生理的なものもあるが黄体機能不全の場合もあり，黄体期持続日数，黄体期中期ホルモン検査(progesterone 10ng/ml 以上の確認など)などが必要である．挙児希望のある場合は luteal support が必要となる．

【希発月経】

無月経に準じて診断治療する．

②過多月経・過少月経

一般に，月経血量は20～140g 平均50～60g とされている．

【月経持続日数および量¹⁾】

月経持続日数の正常範囲は3～7日である．

過短月経 出血日数が2日以内のものをいう．

過長月経 出血日数が8日以上続くものをいう．

過多月経 月経血量が異常に多いものをいう．

過少月経 月経血量が異常に少ないものをいう．

【過少月経・過短月経】

器質的疾患(子宮内癒着，子宮内膜炎，子宮發育不全など)では原疾患の治療を原則とする．子宮内癒着や子宮發育不全などでも今後の挙児希望がなく月経痛，月経血の鬱滞などがなければ経過観察でよい場合もある．挙児希望のある場合は，子宮内癒着では癒着剝離の後，再癒着防止のため子宮腔内バルーン，IUD の留置，estrogen 剤投与，Kaufmann 療法などを施行する．子宮發育不全で稀発月経を伴っている場合などはそれに応じて progesterone 投与や，Kaufmann 療法などを施行する．

【過多月経・過長月経】

性成熟期ではしばしば子宮筋腫とくに粘膜下筋腫，内膜ポリープ，子宮内膜増殖症，子宮腺筋症などの器質的疾患が原因となる．若年者では無排卵周期など機能的な原因が大半である．器質的疾患のある場合は，その疾患の治療を優先する．IUD が原因の場合もある．特発性血小板減少性紫斑病(ITP)などの血液疾患や，抗凝固剤などの投与を見落とさないよう注意する．子宮体部癌のスクリーニングも必要である．子宮筋腫や子宮腺筋症で挙児希望のない場合は，子宮全摘も考慮する．器質的疾患がない場合，短期的止血法として，progesterone 剤投与，estrogen + progesterone 剤投与，D & C を施行する．周期的に繰り返す場合は，しばしば月経周期が延長し相対的に estrogen 過剰となっているので，progesterone 剤周期的投与，estrogen + progesterone 剤周期的投与，Kaufmann 療法などで，月経をコントロールする．無排卵周期で挙児希望のある場合は，クロミフェン投与や hCG あるいは hMG + hCG 投与で排卵周期を回復することで月経量をコントロールできることもある．

③機能性子宮出血

器質性疾患を認めない子宮からの不正出血をいう．多くは内分泌異常によるが，まれに血液疾患によるものもある⁴⁾．

過多月経，過長月経に準じて診断治療する．血液疾患，肝疾患，抗凝固剤などの薬物使

用、甲状腺・副腎などの内分泌疾患の有無に注意する。器質性疾患、特に子宮癌の否定は重要である。

④月経痛・月経前緊張症

【月経困難症】

月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状をいう。下腹痛、腰痛、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢および憂うつ順に多くみられる。無排卵性月経には通常みられない⁴⁾。

機能性月経困難症：初経後2～3年より始まる。月経の初日および2日目ころの出血が多いときに強く、痛みの性質は痙攣性、周期性で、原因は頸管狭小や prostaglandin (PG) 過剰による子宮の過収縮である⁴⁾。

器質性月経困難症：35歳くらいから始まる。月経前4～5日から月経後まで続く持続性の鈍痛のことが多い。子宮内膜症、子宮筋腫などの器質的疾患に伴うものをいう⁴⁾。

産科婦人科用語解説集⁴⁾によれば上記のごとくであるが、近年では器質性月経困難症(続発性月経困難症)は20代から多くみられ、子宮内膜症、子宮腺筋症によるものが多い。その他では、子宮筋腫、頸管狭窄、子宮内腔癒着、子宮奇形(副角子宮など)、内膜ポリープなどがあげられる。

【月経困難症の治療】

器質性月経困難症の治療では、その器質性疾患の治療を原則とするが、機能性月経困難症(原発性月経困難症)と同様以下のような保存的治療を行う場合もある。

保存的治療：PG合成阻害剤；月経困難の原因としてPG過剰が考えられ、naproxen, mefenamic acid, flufenamic acidなどが月経困難症の第一選択薬としてよく用いられる。estrogen + progesterone製剤(経口避妊薬を含む)；排卵を抑制し、過剰な内膜の増殖が抑制されることなどから月経痛の改善につながる。β₂-受容体刺激剤・Ca拮抗剤；子宮収縮を直接抑制し月経痛を緩和するが、月経のコントロールや月経困難症に対する保険適応はない。機能性月経困難症では、精神心理療法や精神安定剤などが有効な場合がある。

手術療法：子宮筋腫、内膜ポリープ、頸管狭窄などでは、それぞれに応じた手術を施行する。子宮内膜症症例では、癒着剥離、病巣除去(深部内膜症を含む)・焼灼などが有効である。さらに、子宮内膜症症例や保存的治療で無効な機能性月経困難症症例には、仙骨子宮靭帯切断や仙骨前神経叢切除を施行する。近年ではlaparoscopic uterosacral nerve ablation(LUNA)など腹腔鏡下での手術が普及してきている。

【月経前症候群(月経前緊張〔症〕)】

月経前、3～10日の黄体期のあいだ続く精神的あるいは身体的症状で、月経発来とともに減退ないし消失するものをいう。いらいら、のぼせ、下腹部膨満感、下腹痛、腰痛、頭重感、怒りっぽくなる、頭痛、乳房痛、落ち着きがない、憂うつ順に多い。月経困難症に比べ、精神症状と乳房症状が多い。そのほか浮腫あるいは体重増加を主徴とする場合もある。症状の周期性より診断は容易である。原因は不明であるが、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの不均衡説、精神的葛藤説、社会的不安説などが考えられる。40歳から更年期にかけて多い⁴⁾。

精神科領域では premenstrual dysphoric disorder : PMDD の名称で呼ばれる。月

経前症候群 (premenstrual syndrome : PMS) の原因として, estrogen と progesterone のアンバランス, PRL 分泌亢進, アルドステロン分泌亢進, セロトニン分泌低下, β -エンドルフィンなどオピオイドペプチド分泌低下, ビタミン B₆低下などの原因が唱えられているが確立されたものはない。診断は上記のような症状が月経前に周期的にあらわれること, 精神神経疾患や気質の疾患を除外することでなされるが, COPD (calendar of premenstrual experience) スコアなどを用いる基準もある。

治療: PMS は排卵周期にのみ起こるとされており, 挙児希望のない症例では排卵抑制はひとつの選択肢となる (GnRH agonist, Danazol, 経口避妊薬投与など)。さらに以下のような薬剤が用いられる。progesterone 剤, estrogen + progesterone 剤; estrogen と progesterone のアンバランスの改善。精神安定剤; ベンゾジアゼピン系薬剤など。選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (selective serotonin-reuptake inhibitor: SSRI, paroxetine など); 主に抗うつ剤として使用され, 欧米では PMS に使用されているが, 本邦ではあまり使われていない。漢方薬; 当帰芍薬散, 加味逍遙散, 桂枝茯苓丸など。

その他, ビタミン B₆投与, 抗アルドステロン療法, 食事療法, 精神療法 (カウンセリング) などが行われる。

《参考文献》

1. 日本産科婦人科学会編. 月経に関する定義 (1990). 産科婦人科用語集 (第4版). 東京: 金原出版, 1995; 付録38 40
2. 五十嵐正雄. 原発性無月経, 続発性無月経. 内分泌婦人科学 生殖内分泌の基礎と臨床 東京: 南山堂, 1978; 139 184
3. 和田真一郎, 佐藤 修, 星 信彦, 櫻木範明, 藤本征一郎. 原発性無月経・遅発月経. 臨婦産 2000; 54: 354 361
4. 日本産科婦人科学会編. 産科婦人科用語解説集 (第2版). 東京: 金原出版, 1997
5. 安達知子. 月経異常. 臨婦産 2000; 54: 398 402
6. 武谷雄二. 月経異常. 武谷雄二編. 新女性医学体系4 女性の症候群. 東京: 中山書店, 1998; 15 37
7. 田中俊誠. 特集 月経不順. 産婦の実際 2001; 50: 巻頭

〈三國 雅人*, 藤本征一郎*〉

(2) 月経異常を伴う内分泌疾患

1 体重減少性無月経

2 神経性食欲不振症

【はじめに】

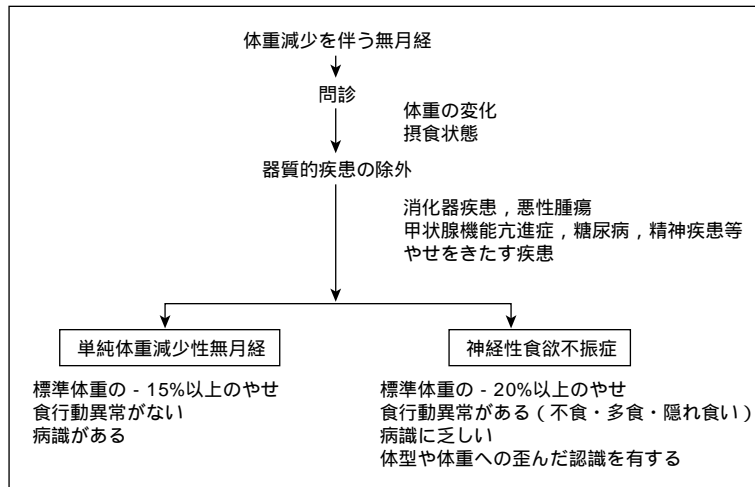
女性の性機能は体重・体脂肪と深く関連している。初経の発来には一定の体重・体脂肪が必要である。思春期の発来とともにエストロゲンの作用により乳房や腰部に体脂肪が増加し, 女性らしい体型に発達する。間脳 下垂体 卵巣系の内分泌機能の正常化・維持にも適量の体脂肪が不可欠である。

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

*Masato MIKUNI, *Seiichiro FUJIMOTO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University, Sapporo

Key words : Menstruation · Amenorrhea · Dysfunctional uterine bleeding · Dysmenorrhea · Premenstrual syndrome



(図 3) 体重減少を伴う無月経の診断手順

(表 4) 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"> 1. 標準体重の - 20% 以上のやせ 2. 食行動の異常(不食, 大食, 隠れ食い, など) 3. 体重や体型について歪んだ認識 4. 発症年齢 30 歳以下 5. (女性ならば) 無月経 6. やせの原因と考えられる器質的疾患がない <p>(備考: 1, 2, 3, 5 は既往歴を含む)</p> <p>B. 米国精神医学会 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 (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) 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 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 4. 初経後の女性の場合は, 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)
--

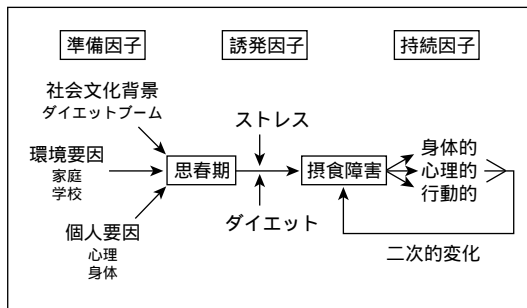
で, 女性のやせ願望が顕著となり問題となっている。特に, 思春期女性では適正体重であるにもかかわらずやせたいと希望し, 減食・節食をするため無月経や月経不順が起こる。思春期女性の続発無月経の誘因としては, 美容を目的とした減食による体重減少が最も多い^{1,2)}。また, 現代の社会的背景のもとに神経性食欲不振症(anorexia nervosa: AN)の発生率は急増しており, 若年女性では500人に1人の頻度ともいわれている。産婦人科を受診する機会もふえているため対応が必要である³⁾。

【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、対応の非常に難しい疾患である。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3表4)。



(図4) 摂食障害の病因

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手法でもある。食行動異常を軸とし、やせや無月経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³⁾。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³⁾。疾病を維持させるのは、疾病利得と体重減少による身体の二次的变化による悪循環である(図4)。

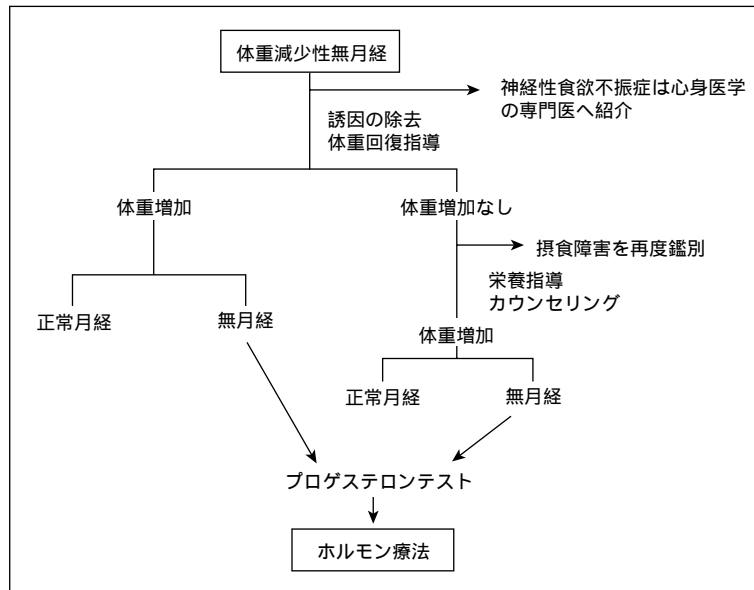
単純体重減少性無月経では心因的背景はなく、単によりスリムに、より美しくなりたいという動機から減食・節食をはじめめる。急速に体重を減少した結果として続発無月経に至ったものであり、体重減少の程度はANより軽度で-15~18%程度が多い。無月経は必ず体重が減少した後に発症する。食行動異常も極端なものではなく、通常、努力して食事制限をしている。

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¹⁾。そのため、ANにおける第2度無月経の割合は80~90%と多い^{2,3)}。体重減少に伴う無月経の間脳 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の分泌低下があり、体重減少度と並行する。律動性分泌は消失し、思春期前期に類似する。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、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ことが示唆されている。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)、 β -endorphinが増加する。CRHは摂食抑制、NPYは摂食促進作用を有し、この変化は異常食行動の原因となる。 β -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、視



(図5) 体重減少性無月経の取り扱い

床下部のレプチン受容体に結合して食欲やエネルギー代謝を調節するほか、性機能に密接に関係している。血清レプチン濃度は体脂肪量と相関しており、体脂肪情報を脳に伝達する信号として機能する。また、レプチンは血中 LH や E2 と並行して変化し、性周期を維持する役割があることもわかってきた。すなわち、体重減少に対して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

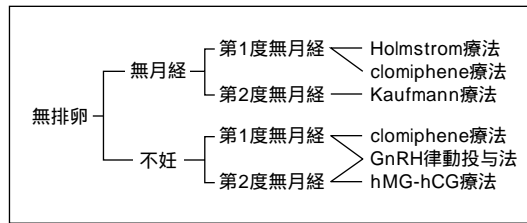
体重減少が無月経の原因であることを認識し、体重回復に努めて正常月経周期を回復することが治療目標である。正常月経周期が回復しない場合には、性ステロイドホルモンの補充療法や妊娠を目的とした排卵誘発を行う。長期的には、骨塩量の回復や骨粗鬆症の予防にも考慮する。

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、栄養療法(中心静脈栄養)や身体療法が優先される。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。著者らの経験では、ANの76%が産婦人科を初診していた³⁾。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、体重のことはあまり触れないようにし、治療からのドロップアウトを防止する(図5)。

長期間の無排卵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の低下³⁾や卵巣機能低下は、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。著者らは、ホルモン補充療法は標準体重の75%以上の症例、排卵誘発は標準体重の85%以上ある症例を治療の適応と考えている。体重減少性無月経症例の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、母児ともに重大な合併症を招く可能性がある。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%の症例には無排卵状態が続く。体重減少が重度の例や発症3年以上経過した無月経例は難治である¹⁾。



(図6) 体重減少性無月経のホルモン療法の指針

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 は第1度無月経に対して70~80%の排卵誘発効果があるため、選択してもよい。無月経に対する治療は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確認する。回復がな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。3周期程度施行してから、第1度無月経に移行すれば Holmstrom 療法または clomiphene 療法とする。第2度無月経を持続する症例には 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、直接卵巣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 を律動的に投与すると下垂体機能が改善し排卵を誘発できる(図6)。

4. 骨塩量の管理

体重減少に加え、無排卵による低エストロゲン状態が長期間続くと、骨塩量低下は加速する^{2,3)}。女性の骨密度の最大値を示す時期は10歳代後半ともいわれており、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ほか、積極的にホルモン補充療法を行う。多くの例では、ホルモン補充療法により骨塩量の改善がみられる。

【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、生殖能力や骨代謝に悪影響を及ぼす病態である。特に、ANは死を招くこともあり、社会的能力の発達を損なう重大な疾患であることを認識し、積極的に産婦人科医も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、現実には患者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まで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、体重減少性無月経やANの管理を行っている²⁾。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、患者と治療者間の良好な関係を構築することが重要である。産婦人科医の役割としては、治療のドロップアウトを防ぐ初期の対応、他科との連携、そして長期的な産婦人科的管理と患者への多面的な支援が求められている。

《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*, 河野 美江*, 寺川 直樹**〉

3 乳汁漏出性無月経

授乳期以外に乳汁の漏出を認め無月経を伴うものを乳汁漏出性無月経という。乳汁漏出性無月経の約90%に血中プロラクチン(PRL)値の上昇が認められる。血中PRLの上昇を伴う場合、高PRL血症性無月経、排卵障害と呼び、間脳下垂体 卵巣系が抑制され月経異常、黄体機能不全、不妊を引き起こす。また、高プロラクチン血症のうち、1976年のWHOの分類では視床下部下垂体にSOL(space occupied lesion)が存在するものをGroup V、存在しないものをGroup VIとしている。

【PRLの産生・分泌】

PRLは下垂体前葉のPRL産生細胞(ラクトロフ:lactotroph)から産生・分泌される。PRLの産生・分泌は視床下部からのPRL放出抑制因子(PIF)と放出促進因子(PRF)により調節されている(表5)。生理的条件下では主に抑制的に調節されており、何らかの原因または薬剤によりPIFの主要な物質であるドーパミンの分泌が抑制された場合や、PIFとPRFのバランスが破綻した場合、下垂体からのPRLの分泌が亢進し高PRL

Toshiko TODA*, Yoshie KOHNO*, Naoki TERAOKA**

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

** Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine, Tottori

Key words : Body weight loss · Secondary amenorrhea · Anorexia nervosa · Adolescence · Bone mass

(表5) PRL 分泌調節に関する主な因子

PRL 分泌抑制因子 (PIF)	PRL 放出促進因子 (PRF)
Dopamine	Thyrotropin releasing hormone (TRH)
-Aminobutyric Acid (GABA)	Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)
Calcitonin	Secretin
Endothelin	Peptide Histidine Isoleucine (PHI)
	Growth Hormone Releasing Factor (GRF)
	Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP)

血症が惹起され、乳汁分泌、月経異常などの多様な臨床症状が発現する。

【高 PRL 血症におけるゴナドトロピン分泌異常メカニズム】

高 PRL 血症性無月経症例の血中 LH, FSH は正常婦人と差が認められないことより、高 PRL 血症ではゴナドトロピン分泌の基礎分泌が保たれている。しかし、高 PRL 血症下では視床下部におけるドーパミン代謝の亢進や β エンドルフィン活性の上昇を介して視床下部からの GnRH の分泌不全をきたす。このため、LH の律動的分泌の頻度・振幅の減少・欠如、エストロゲンによる LH 分泌に対するポジティブフィードバック機構が障害される。これらの中枢性の異常により卵胞発育、排卵が障害され月経異常をきたすものと考えられている。また、卵巣にも PRL 受容体が存在し、高 PRL 血症下では卵胞における性ステロイドホルモンの産生が抑制されることが報告されているが、排卵障害の主因は中枢性機序によるものと考えられる。

【病因】

血中 PRL を上昇させる因子

血中 PRL を上昇させる諸因子を表 6 に示す。

1) 生理的因子

生理的因子による血中 PRL の上昇は一過性、可逆的であるが、運動、ス

(表6) PRL の上昇もたらす諸因子

生理的因子
睡眠
運動
食事・飲水
精神的ストレス
月経周期 (排卵期と黄体期)
妊娠
授乳
乳房刺激
視床下部機能障害
機能性
Chiari-Frommel 症候群
Argonz-del Castillo 症候群
視床下部・下垂体茎の器質性障害
視床下部腫瘍
頭蓋咽頭腫
胚芽腫
下垂体茎離断
炎症・肉芽
下垂体炎
サルコイドーシス
下垂体障害
垂体 PRL 産生腫瘍
アクロメガリーにともなうもの
empty sella 症候群
薬剤因子
神経原性
胸壁疾患
ヘルペス
胸部手術後
脊髄疾患
その他
甲状腺機能低下症
慢性腎不全
肝硬変
副腎皮質不全

(表7) 高プロラクチン血症の原因疾患と頻度

原因疾患	頻度(%)
プロラクチノーマ	34.3
機能性	30.6
(Chiari-Frommel 症候群)	12.8
(Argonz-del Castillo 症候群)	17.8
薬剤服用にともなうもの	8.6
原発性甲状腺機能低下症	5.2
アクロメガリーにともなうもの	4.0
間脳腫瘍	2.6
その他	14.7
合計	100

(文献1より改変)

(表8) 高プロラクチン血症を起こす薬剤

ドーパミン生成抑制剤
レセルピン
-メチルドーパ
オピアト
抗ドーパミン作動性薬
フェノサイアジン系
Chlorpromazine
Thioridazine
Perphenazine
ブチロフェノン系
Haloperidol
三環系抗うつ剤
Imipramine
ベンズアミド系
Sulpiride
Metoclopramide
H ₂ 受容体拮抗薬系
Tagamet
下垂体直接作用
エストロゲン
経口避妊薬

トレス、授乳などが過度にかつ長期間持続する場合は月経異常や乳汁漏出の原因となることもある。

血中 PRL 値は月経周期による変動は少ないものの、排卵期と黄体期中期で高値を示す。また、日内変動があり睡眠時で上昇するが、夜間の PRL 値が正常範囲を超える場合は潜在性高 PRL 血症として病的な意味がある。食事、ストレスなどででも上昇する。

2) 病的因子

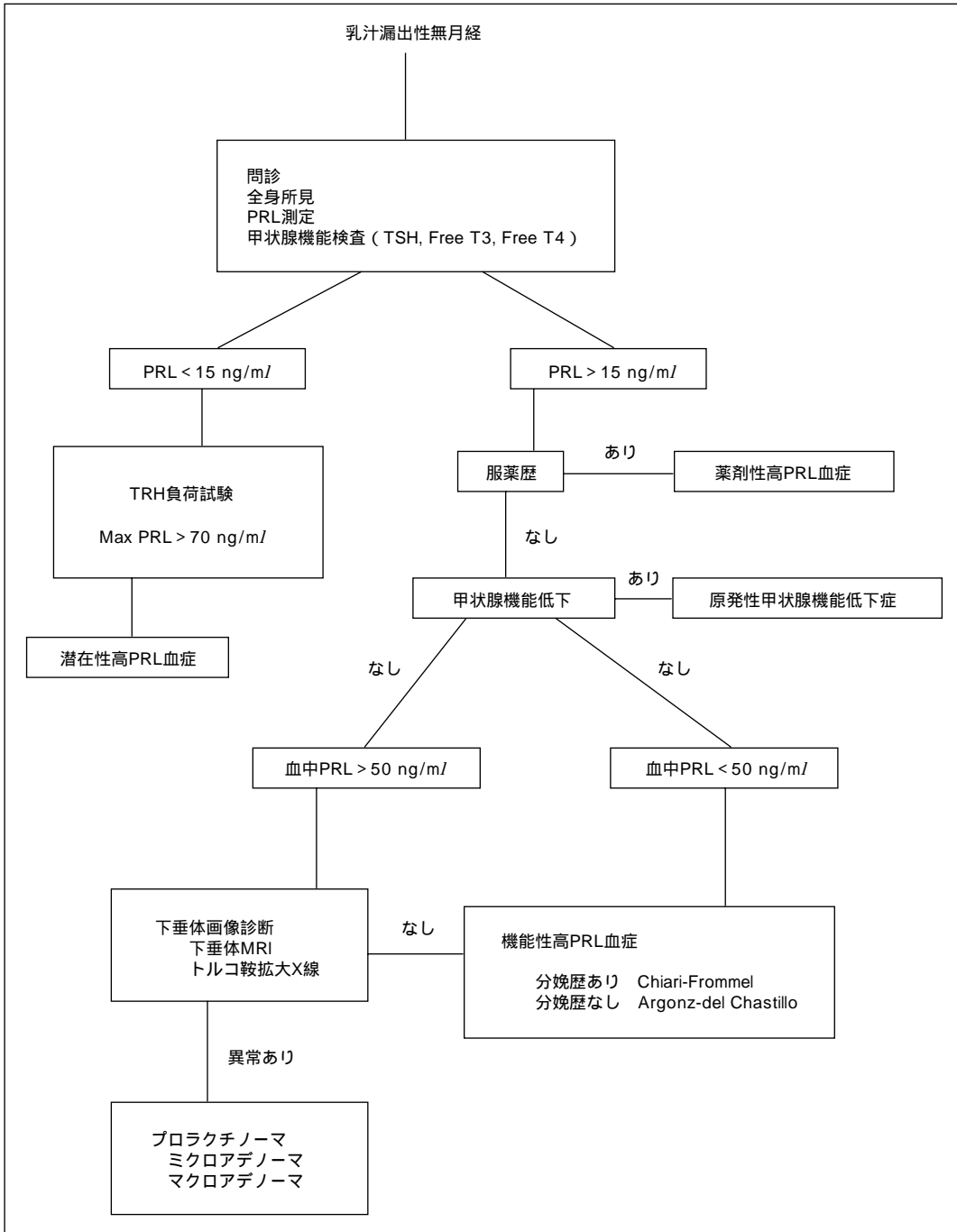
高プロラクチン血症をきたす病態・疾患は多彩であり、厚生省の間脳下垂体機能障害調査研究班が行った原因、疾患別頻度の調査結果を表7に示す¹⁾。PRL産生下垂体腫瘍(プロラクチノーマ)が最も多く、次に視床下部機能障害で、分娩後無月経と乳汁分泌が持続する Chiari Frommel 症候群と、分娩とは関係の認められない Argonz-del Castillo 症候群を合わせると約30%にのぼる。次いで薬剤服用、原発性甲状腺機能低下症が多い。

プロラクチノーマでは腫瘍自体より PRL が持続的に産生・分泌され、視床下部機能障害(Chiari-Frommel 症候群, Argonz-del Castillo 症候群)では視床下部の機能障害による PRL 放出抑制因子(PIF)の障害が PRL 上昇機序として考えられる。

高 PRL 血症をきたす主な薬剤を表8に示す。主要な PIF であるドーパミン産生を抑制する薬剤、ドーパミン受容体に作用しドーパミンの作用を抑制する薬剤は PRL 分泌を亢進する。胃腸薬、制吐剤、降圧剤などの頻度が高い。原発性甲状腺機能低下では TRH の上昇を介して二次的に PRL の産生分泌が亢進し、胸壁疾患、乳癌手術後では神経反射によりセロトニンニューロン、VIP、オキシトシンなどの作用により PRL 分泌が促進される。慢性腎不全では PRL の代謝・排泄の遅延や PRF の蓄積が原因と考えられる。

【臨床症状】

1) 月経異常, 2) 乳汁漏出, 3) 不妊が主要症状である。



(図 5) 乳汁漏出性無月経の診断手順



1) 月経異常

高 PRL 血症の90%近くに無月経，稀発月経，無排卵周期症，黄体機能不全などの月経異常が認められ，無月経患者の約20%が高 PRL 血症に起因する。

2) 乳汁漏出

乳汁漏出は本人が自覚する程度に漏出するものから，搾るとにじむ程度のものでさまざまであるが，すべてを含めると高 PRL 血症の約90%に乳汁漏出を認める。乳汁漏出と血中 PRL 濃度には相関が認められないとされており，また，乳汁漏出を認めても血中 PRL 濃度が正常である症例も認められる。非妊時の乳汁分泌には PRL 以外の因子や乳房の感受性も関与している。

3) 不妊

高 PRL 血症により排卵障害を認める場合は不妊の原因となることは当然であるが，原因不明不妊とされるなかに，潜在性高 PRL 血症による卵胞成熟障害，黄体機能不全などによる不妊が含まれている可能性も考慮する必要がある。

【診断・鑑別診断】

乳汁漏出性無月経，高 PRL 血症は種々の病因で発症するので，系統的検査により原因を正確に診断することが，適切な治療方針の決定につながる。図5に鑑別診断手順を示す。

1) 問診・身体所見

1. 月経異常の有無
2. 妊娠・分娩歴
3. 薬剤服用の有無
4. 乳汁漏出の有無
5. 脳神経症状(視力低下・視野狭窄・頭痛の有無)

特に，現在または最近までの薬剤服用の有無，生活習慣(睡眠・起床サイクル，運動の状態)に関し詳細な問診を行う。乳汁漏出の自覚がない場合もあるので詳細な診察も重要である。視野狭窄，頭痛などの脳神経症状を認める場合はプロラクチノーマが疑われる。ヘルペス感染，胸部手術はん痕にも注意する。

2) 内分泌検査

1. 血中 PRL の基礎値

血中 PRL 値が $15\text{ng}/\text{mI}$ 以上の場合高 PRL 血症と診断される。血中 PRL 値は日内変動があり睡眠時で上昇，また，食事，ストレスでも上昇する。また，排卵期と黄体期中期で高値を示すことより，採血に当たっては，卵胞期初期で食後2時間以降の安静状態時に行うことが推奨されており²⁾，2~3回繰り返し検査することが望ましい。

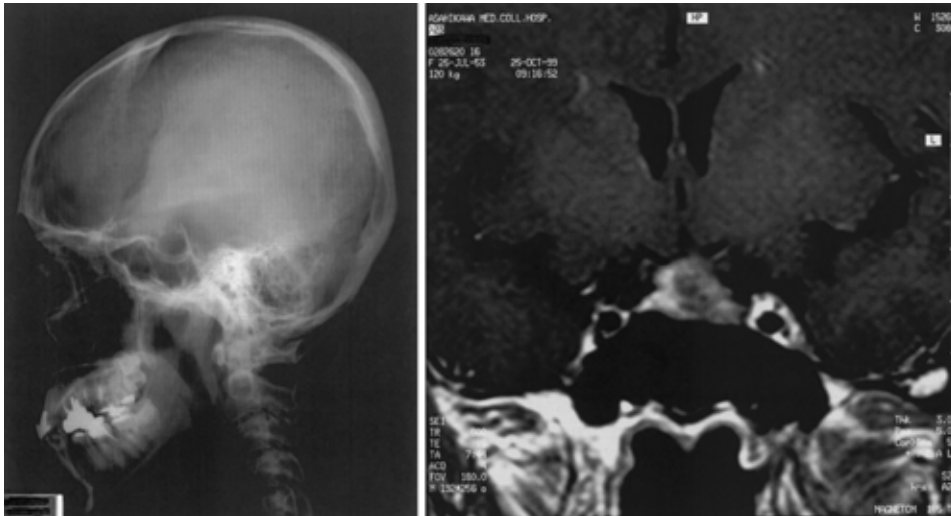
PRL 値 $50\text{ng}/\text{mI}$ とくに $100\text{ng}/\text{mI}$ 以上ではプロラクチノーマが疑われる。

TSH, free T3, free T4などの甲状腺機能検査も同時に行う。

2. 負荷試験

血中 PRL 値の基礎値が正常の場合でも，TRH 負荷試験による潜在性高 PRL 血症の診断が必要な場合がある。

TRH $500\mu\text{g}/\text{mI}$ 負荷後の PRL 値が $70\text{ng}/\text{mI}$ 以上の時は潜在性高 PRL 血症と診断できる。プロラクチノーマでは基礎値は高値であるが反応は不良で基礎値の2倍以下の低反応を示す。



(程塚 明 博士より提供)

(写真1)

3. 画像診断

プロラクチノーマは腫瘍の大きさによりマイクロアデノーマ(腫瘍サイズ10mm未満)とマクロアデノーマ(10mm以上)に分類される。

血中 PRL 値が50ng/ml 以上の場合はプロラクチノーマが原因である可能性があるため、下垂体 MRI 検査や頭部単純 X 線写真あるいはトルコ鞍拡大写真撮影を行う。特に MRI は骨からのアーチファクトがなく下垂体前葉と後葉の識別が可能であり下垂体腺腫の検出率が高い。マクロアデノーマではトルコ鞍拡大 X 線写真でトルコ鞍の拡大、変形、破壊像が認められることがある(写真1)。

【治療・管理】

原因となる基礎疾患を正確に診断し、それに対する治療を行うことが基本である。治療の目標はプロラクチンの正常化による性腺機能の回復、乳汁分泌の停止ならびにプロラクチノーマの場合には腫瘍の縮小による局所圧迫症状の除去、下垂体機能の正常化を目指す。

【薬剤性】

原則として原因となる薬剤を中止あるいは変更する。しかし、主作用が副作用を上回る場合など原疾患に対する治療が優先されるべきか否か検討を必要とする場合も多い。

【甲状腺機能低下症】

甲状腺ホルモン剤の補充療法により甲状腺機能が改善すると血中 TSH, PRL 値が正常化し、乳汁漏出、月経異常も改善する。

【機能性】

間脳機能障害による PIF の一つであるドーパミンの分泌不全が原因と考えられており、ドーパミンアゴニストによる薬物療法が主体となる。ドーパミン作動薬はドーパミンが結

合する下垂体プロラクチン産生細胞受容体と結合しプロラクチンの産生・分泌を抑制する。現在、麦角アルカロイドのプロモクリプチン(パーロデル[®]), テルグリド(テルロン[®])の2種類がある。プロモクリプチンの服用時には、嘔気、嘔吐などの副作用を軽減するため、食事中ないし食直後に1日量1.5~2.5mgより開始しPRL値が正常化する維持量まで暫時増量する。テルグリドはドーパミンD2受容体に親和性が高く、また、中枢のドーパミン神経系後D2受容体に対しては部分作動薬として作用するので嘔吐などの消化器症状が軽度である。1日0.5mgから開始し増量する。80%の症例で排卵周期が回復するが排卵にいたらない場合は排卵誘発剤を併用する。

【潜在性高PRL血症】

ドーパミンアゴニスト療法の適応となる。一般に少量の投与量で効果が得られる。

【プロラクチノーマ】

ドーパミンアゴニストを用いた薬物療法、手術療法、放射線療法があるが、放射線療法は下垂体機能低下症を高率に合併することが多く、手術療法が不可能な症例などに限られる。治療法は腫瘍の大きさ、浸潤の程度・方向、年齢、挙児希望の有無などにより選択される。マイクロアデノーマに対してはドーパミンアゴニストによる血中PRL値の正常化率は80%以上で、腫瘍サイズの縮小も認められる。手術療法としては経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術(Hardy手術)が行われるが、PRL値の正常化率は70%程度であり、薬物療法より低率である。したがって、現在ではマイクロアデノーマの治療法としてはドーパミンアゴニストが第一選択であり、手術療法は若年婦人ですぐに挙児を希望しない場合などに限られる。マクロアデノーマに対してもドーパミンアゴニスト療法が第一選択であるが、視野・視力障害などの臨床症状を伴う症例や、挙児希望がある場合は、妊娠により腫瘍が増大する場合があるので、妊娠前の手術療法が選択される。しかし、PRL値の正常化率は30%程度であり、ドーパミンアゴニストの追加投与が必要になる場合が多い。手術の絶対適応は下垂体卒中、視力・視野障害をきたす巨大腫瘍、ドーパミンアゴニスト抵抗症例、副作用による不耐容症例である。

【ドーパミン作動薬療法時の管理】

高PRL血症治療時は血中PRLが正常化しそれを持続することが目標となる。PRL値が正常化後も3カ月は投与を継続し、その後一旦中止する。中止後1カ月後にPRL値を測定し正常値であれば治療を中止し経過観察とする。

プロラクチノーマでは血中PRL値と画像診断による腫瘍の大きさを指標として治療の継続、中止を判断する。

《参考文献》

1. 青野敏博. 女性性腺機能低下症. プロモクリプチン 基礎と臨床 東京:メディカルトリビューン 1983;72-102
2. 日母研修ノート No 24 高プロラクチン血症の臨床 1984
(石川 睦男*, 千石一雄*)

*Mutsuo ISHIKAWA, *Kazuo SENGOKU

*Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College, Hokkaido

Key words : Hyperprolactinemia · Galactorrhea · Amenorrhea · Prolactinoma