

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) 早発卵巢不全の診断基準

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) 早発卵巢不全の治療

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、性器の形態や性機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) :