

産婦人科の必修知識(教育委員会企画)

—専門医を目指す若手医師のための教育プログラム—

4) 思春期女子の体重減少と無月経への対応

横浜市立大学
榊原 秀也座長：山形大学
倉智 博久

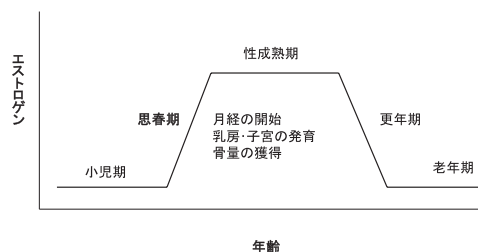
ライフステージとしての思春期と体重減少および無月経

女性における思春期はエストロゲンの上昇に伴って第2次性徴が発現する時期で、妊孕性の獲得、骨量の獲得にとって重要である(図1)。その急激な変化は身体的・精神的な不安定さをもたらし、「やせ」を礼賛する社会的風潮に惑わされて適正体重であるのに無理なダイエットを行うことになる。学校健診における「不健康なやせ」は中学3年で5.5%、高校3年で13.2%と報告されている。摂食障害を伴う場合には神経性症食欲不振症(AN)に陥ることがある。ANは思春期の代表的な心身症の一つで近年増加傾向にあり、若年女性では500人に1人の有病率である。重症化すると「死」に至る重篤な疾患で、死亡率6~10%と高い。また、水泳、バスケット、マラソン、バレー、新体操などの過度な運動によるやせによる無月経も大きな割合を占める¹⁾(表1)。

思春期女子の疾患の約半数は月経異常、さらにその半数を無月経が占める。実際、当科の統計では2003年から2011年までの9年間に受診した続発性無月経159例のうち、体重減少に起因するものは63例(39.6%)を占めていた。そのうち22例(34.9%)がANであった。また、同時期の原発性無月経63例中6例にもAN(9.5%)を認めた(表2)。

病態生理

まず体重減少が起り、それが5kg以上または10%以上になると無月経に至る²⁾。本症の本態は体重減少に対する生体防御機構として変化する各種物質がkisspeptinをはじめとする視床下部の神経伝達物質を介してGnRH分泌を抑制し無月経を惹起することである。体重減少がストレスとなりCRH、NPY、 β -endorphinなどが増加する。CRH、



(図1) 女性のライフステージとエストロゲン

Management of Body Weight Loss and Amenorrhea in Adolescent Girls

Hideya SAKAKIBARA

Department of Obstetrics & Gynecology, Yokohama City University, School of Medicine, Kanagawa

Key words: Amenorrhea · Body weight loss · Osteoporosis · Anorexia nervosa · Adolescent girl

(表2) 当科における思春期無月経患者の状況(2003～2011年)

・ 続発性無月経	159 例
体重減少性	63 例(39.6%)うち AN22 例(44.4%)
卵巣性	36 例(22.6%)
未熟性	20 例(12.6%)
PCO	18 例(11.3%)
下垂体性	11 例(6.9%)
その他	11 例(6.9%)
・ 原発性無月経	63 例
卵巣	37 例(59%)
視床下部	22 例(32%)うち AN6 例(3.2%)
下垂体	4 例(6%)
子宮・腔	2 例(3%)

AN：神経性食欲不振症

NPYは摂食異常を、 β -endorphinはダイエットハイと呼ばれる恍惚感をもたらし、共に側行動異常の原因となる。中枢以外の原因として脂肪細胞から分泌されるレプチンの低下の関与が示唆されている。ANや運動による体重減少により脂肪細胞から分泌されるレプチンが低下し、レプチンを介した視床下部からのGnRH分泌が抑制される。こうした症例に視床下部性無月経女性へのリコンビナント・レプチン投与により、LHパルスと月経周期が回復したという報告もある³⁾。また、その他の摂食関連物質としてインスリン、グレリン、peptide YYなどが挙げられている。さらに、ストレスによるコルチゾールの分泌亢進も無月経の原因の一つと考えられている⁴⁾。

また、無月経が持続すると通常はエストロゲンにより抑制されている骨吸収が亢進することにより、骨粗鬆症のリスクが高まる。Wiksten-Almströmer et al.⁵⁾によれば思春期の続発性無月経では骨量減少症/骨粗鬆症の頻度は52%であり、骨密度が最も低下していたのはANであった。これは、エストロゲンの低下にさらに体重減少による栄養障害が加わることによると考えられている。当科のデータでも続発性無月経を呈したANの骨密度は、摂食障害を伴わない続発性無月経症例に比して有意に低下していた⁶⁾。

また、運動性無月経ではしばしば疲労骨折がみられるが、これはエストロゲン低下による骨の脆弱化に過度の運動負荷が加わって引き起こされるものであると考えられている。米国スポーツ医学会では無月経、骨粗鬆症、摂食障害を“female athlete triad”として警鐘を鳴らしている⁴⁾(表3)。

検査所見

ゴナドトロピンおよびエストロゲンの低下とそれに起因する骨密度の低下がみられる。摂食障害や体重減少が高度の場合には貧血、低血糖、肝酵素の上昇、白血球の減少、高コレステロール血症、GHの上昇、 T_3 の低下など低栄養に起因する症状が出現する。

産婦人科受診契機

思春期の体重減少性無月経の産婦人科への受診契機の多くは続発性無月経であるが、前

(表3) 主な症状

<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ダイエット, 摂食障害, 過度の運動 ・ 無月経 5kg 以上または 10% 以上の体重減少 体重減少によるレプチンの低下→ GnRH パルスの減少 ストレスによる CRF の活性化→ GnRH パルスの減少 ・ 骨粗鬆症 エストロゲンの低下 体重減少, 摂食障害による栄養障害 <p>Female athlete triad 女子運動選手にみられる無月経, 骨粗鬆症, 摂食障害の3主徴 この状態で運動を続けると疲労骨折を起こしやすい</p>

(表4) ANの診断基準

- | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 標準体重から-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の歪んだ認識(体重増加に対する極端な恐怖など) 4. 発症年齢: 30歳以下 5. 無月経(女性の場合) 6. やせの原因と考えられる器質性疾患がない |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(厚生労働省特定疾患・神経性食欲不振症調査研究班 平成元年)

述のように原発性無月経患者でも稀にみられるので留意する。また、ANでは無月経以外の自覚症状がないために初めに産婦人科を受診することが多い。しかし、摂食障害であるANは心身症の一つであり、体重減少が高度になると生命に危険が及ぶこともあるため、ANが疑われる場合(表4)には専門医への紹介も念頭に置く必要がある。逆に、児童精神科から摂食障害治療中に無月経の治療を依頼される場合もある。

診 断

無月経の診断は、問診、身体所見、血算、生化学、内分泌学的検査等を系統的に行い、最終的に原因を特定する(表5)。

1) 問診 初経年齢、無月経期間、体重減少の有無、既往歴、常用する薬剤の有無を確認する。精神科で摂食障害の治療が開始されている場合には、薬剤性高プロラクチン血症の併発も念頭に置いて乳汁分泌の有無も確認する。また、摂食障害を鑑別するために食事内容を詳細に調べておくことも必要である。

2) 身体所見 身長、体重、BMIなどを確認する。ANでは低血圧、徐脈にも注意する。第2次性徴は乳房および恥毛の状態をTanner Stageにより評価する。

3) 血液検査 血算、生化学で貧血や低栄養の有無を、内分泌検査ではLH、FSH、E₂、PRLや甲状腺、副腎機能もチェックしておく。障害部位の確定にはGnRH負荷試験が有用である。

4) 画像診断 無月経期間が長期にわたる場合は、将来の妊孕性や骨粗鬆症を念頭にお

(表5) 診断

1) 問診	初経年齢, 無月経期間, 体重減少の有無, 既往歴, 常用薬剤の有無, 食事内容
2) 身体所見	身長, 体重, BMI, 血圧, 脈拍. 第2次性徴の評価(Tanner Stage), 乳汁分泌の有無
3) 血液検査	血算, 生化学など
4) 内分泌検査	LH, FSH, E ₂ , PRL 甲状腺機能, 副腎機能など LHRH test, P test, EP test
5) 画像診断	子宮の大きさ 超音波(経腹/経直腸/経腔)や骨盤 MRI など 骨密度 DEXA など

(表6) 治療

1. 体重減少への対応
①体重の回復を促す
②体重回復の必要性を説明する
③専門医へ紹介する
2. 無月経への対応
①体重の回復を優先する
②体重回復後の無月経には消退出血を起こす
3. その他の合併症への対応
①骨粗鬆症
②甲状腺機能低下症
③その他

いて超音波(経腹/経直腸/経腔)や骨盤 MRI による子宮の大きさや DEXA などによる骨密度の評価をしておくことが望ましい。

治 療

治療の手順としては、体重減少への対応、無月経への対応、骨密度低下などのその他の合併症への対応の順に考えていく(表6)。

1) 体重減少への対応: まずは体重の回復を図ることを優先する。標準体重の90%, BMI 19程度まで体重が回復すると血中エストロジオール値が上昇し、月経が回復する⁷⁾。

しかし、AN の場合には自己の体型や体重の認知に障害があり、体重増加を強く恐れているために体重増加を図ることは難しい。一方、無月経に関する治療は希望しているので、「やせ」により無月経が起きていることや「栄養障害」により骨粗鬆症や将来の妊孕性にまで影響することをよく「説明」することで治療に対して積極的に取り組むように誘導する。それでも困難な場合には、栄養相談など体重を回復するような生活指導や専門医によるカウンセリングを勧める⁸⁾。厚生労働省難治性疾患克服研究事業「中枢性摂食異常症に関する調査研究班」: 神経性食欲不振症のプライマリケアのためのガイドライン(2007年)⁹⁾によれば、標準体重の65%以下が6カ月以上改善しない場合や対人関係の問題や異常行動へ家族が対応できない場合などには専門医への紹介を勧めている。

2) 無月経への対応: 無月経に対しては2~3カ月に1回の消退出血を起こすことを原則とする。第一度無月経に対してはHolmstrom療法、第二度無月経に対してはKaufmann療法を選択する⁹⁾。標準体重の70%を下回る極度の体重減少性無月経では、貧血の助長や体力の消耗を避けるために月経の誘導を行わずに体重の回復を待つ¹¹⁾¹²⁾。しかし、原発性無月経や長期にわたる無月経で子宮の委縮や骨量減少を伴う場合には、貧血や栄養状態が改善後に体重の回復を待たずにエストロゲン補充療法や継続的なKaufmann療法を開始することも考慮する。

3) その他の合併症への対応：甲状腺機能低下症、骨粗鬆症などが認められる場合にはそれぞれホルモン補充を考慮する。Kaufmann 療法などのエストロゲン補充でも骨密度の上昇がみられない場合には、必要に応じてカルシウムや活性型ビタミン D₃、ビタミン K₂等を投与する。

予 後

予後に関する報告は少ないが、Kohmura et al.によれば、産婦人科を受診した AN 患者の10年後の月経再開率は約80%で、その90%で妊娠が成立していた¹³⁾。当科における体重減少性無月経患者の月経再開率は、単純体重減少性無月経と AN でそれぞれ49%、36%であった。妊娠の予後に関しては身体機能が回復している場合には妊娠中の合併症や児の予後に一般女性と比べて差がないといわれている。Ekeus C et al.の AN 既往のある女性1,000名の出産に関する大規模研究では、児体重の低さと帝王切開のオッズ比上昇以外は、合併症や児の予後に一般女性と比べて有意差は認めなかった¹⁴⁾。一方、産褥期はうつ病の危険率が高くなるという報告がなされている¹⁵⁾。

まとめ

思春期における低エストロゲン状態は思春期以降も性成熟期の「不妊」や「周産期異常」、更年期以降の「骨粗鬆症」や「うつ」などに繋がっていくので、長期にわたる継続的なフォローを行っていくことが必要である。また、摂食障害の患者は無月経を主訴に産婦人科を初診することが多く、重症化すると生命の危険に及ぶ可能性もあるので、専門診療科への紹介も念頭に置いた鑑別診断も重要である。

謝 辞

第63回日本産科婦人科学会学会集會での発表の機会をお与え戴きました第63回集會会長星合 昊教授ならびに座長の労をお取り戴きました倉智博久教授に心からお礼申し上げます。また、共に女性健康外来で診療・研究を行っている教室の先生方に感謝の意を表します。

《参考文献》

1. 高橋健太郎, 喜多伸幸. 思春期における月経異常. 産婦人科治療 2009; 569—576
2. 甲村弘子. 思春期の摂食障害とその対応. 産婦人科治療 2009; 611—616
3. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. Ann N Y Acad Sci 2008; 135: 163—178
4. Andersen AE, Ryan G. Eating disorders in the Obstetric and Gynecologic Patient Population. Obstet Gynecol 2009; 141: 1353—1367
5. Wiksten-Almströmer M, Hirschberg AL, Hagenfeldt K. Reduced bone mineral density in adult women diagnosed with menstrual disorders during adolescence. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 543—549
6. 榊原秀也, 五来逸雄, 多賀理吉, 他. 神経性食指不振症における骨塩量の測定. 思春期学 1991; 9: 186—190
7. 丸山 史, 内海 厚, 吉沢正彦, 他. 摂食障害患者と無月経—BMIを指標とした予後調査より—. 思春期学 2000; 18: 177—181
8. 鈴木(堀田)真理. 思春期の摂食障害. 小児内科 2007; 39: 1335—1359
9. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「中枢性摂食異常症に関する調査研究班」. 神経

性食欲不振症のプライマリケアのためのガイドライン（2007年）.

10. 松本清一. 思春期婦人科外来—診療・ケアの基本から実際まで—(第一版). 東京：文光堂, 1995；41：61
11. 田嶋公久, 折坂 誠, 小辻文和. 心身状況における月経不順の特徴と治療方針—痩せと月経異常—. 産婦治療 2001；50：177—182
12. CQ6—01 (2)思春期女子の治療上の留意点は？ 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会（編）, 東京：日本産科婦人科学会, 2011
13. Kohmura H, Miyake A, Aono T, et al. Recovery of reproductive function in patients with anorexia nervosa : a 10 year follow up study. Eur J Obstet Gynecol Biol 1986；22：293—296
14. Ekeus C, Lindberg L, Lindblad F, et al. Birth outcomes and pregnancy complications in women with a history of anorexia nervosa. BJOG 2006；113：925—929
15. Crow SJ, Agras WS, Crosby R, et al. Bulimia symptoms and other risk behaviors during pregnancy in women with bulimia nervosa. Int J Eat Disord 2004；36：220—223

