

第66回日本産科婦人科学会学術講演会
専攻医教育プログラム7

内分泌疾患

東京都立墨東病院産婦人科

久具 宏司

無月経・希発月経・頻発月経

無月経

原発性無月経

満18歳を迎えても初経の起こらないもの

(産科婦人科用語集・用語解説集第3版、日本産科婦人科学会, 2013.5)

The absence of any menstrual flow by age 16

(McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine, 2002)

続発性無月経

これまでであった月経が3か月以上停止したもの

(生理的無月経を除く)

The absence of menstrual periods for three consecutive cycles or a time period of more than six months in a woman who was previously menstruating

初経の年齢

12.3 y (McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine, 2002)

12.43 y (Pediatrics 2006, 118:2245)

12.3 ± 1.0歳 (日産婦生殖内分泌委員会、日産婦誌 1997, 49:367)
日本と海外で大差はない。

既に初経を迎えている女性の割合 (既潮率?)

90% (13.75 y), 98% (15 y) (Pediatrics 2006, 118:2245)

92 ~ 100% (16歳), 98 ~ 100% (17歳) (プリンシプル産科婦人科学1997)

平均12歳ないし13歳で、大部分は満16歳までに発来する。
世界的にみて早発傾向あり。(総合産科婦人科学、1979)

初経を迎えていない女子に、 どの段階で介入するか？

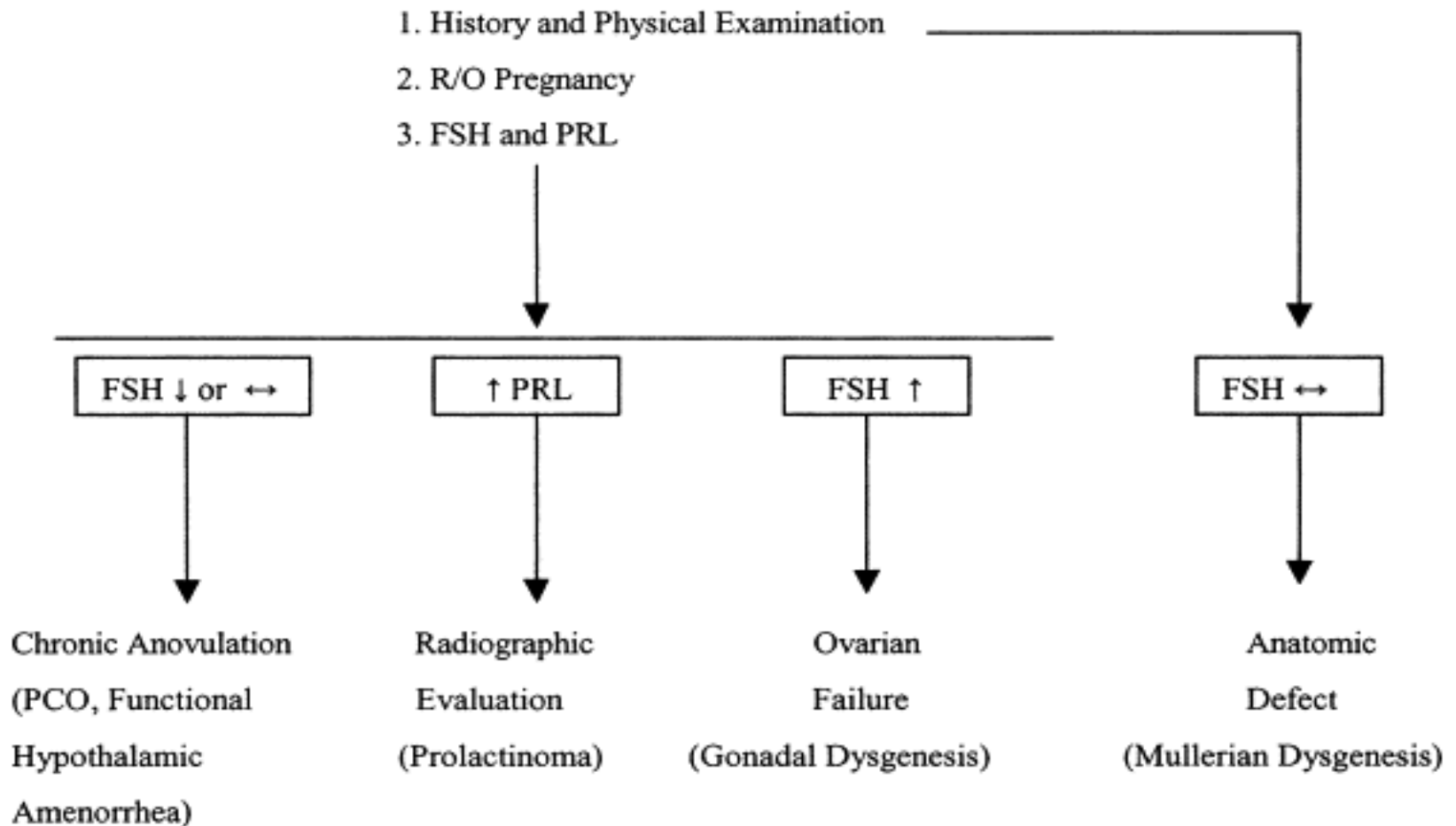
- ・第二次性徴が正常に見られるのに満15歳になるまでに初経が発来しない場合
- ・乳房発育が満10歳未満で見られた場合、その時点から5年以内に初経が発来しない場合
- ・満13歳になるまでに乳房発育が見られない場合

(The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008)

満13歳 ⇒ 満15歳(16歳) まで継続的に観察する

原発性無月経の診断

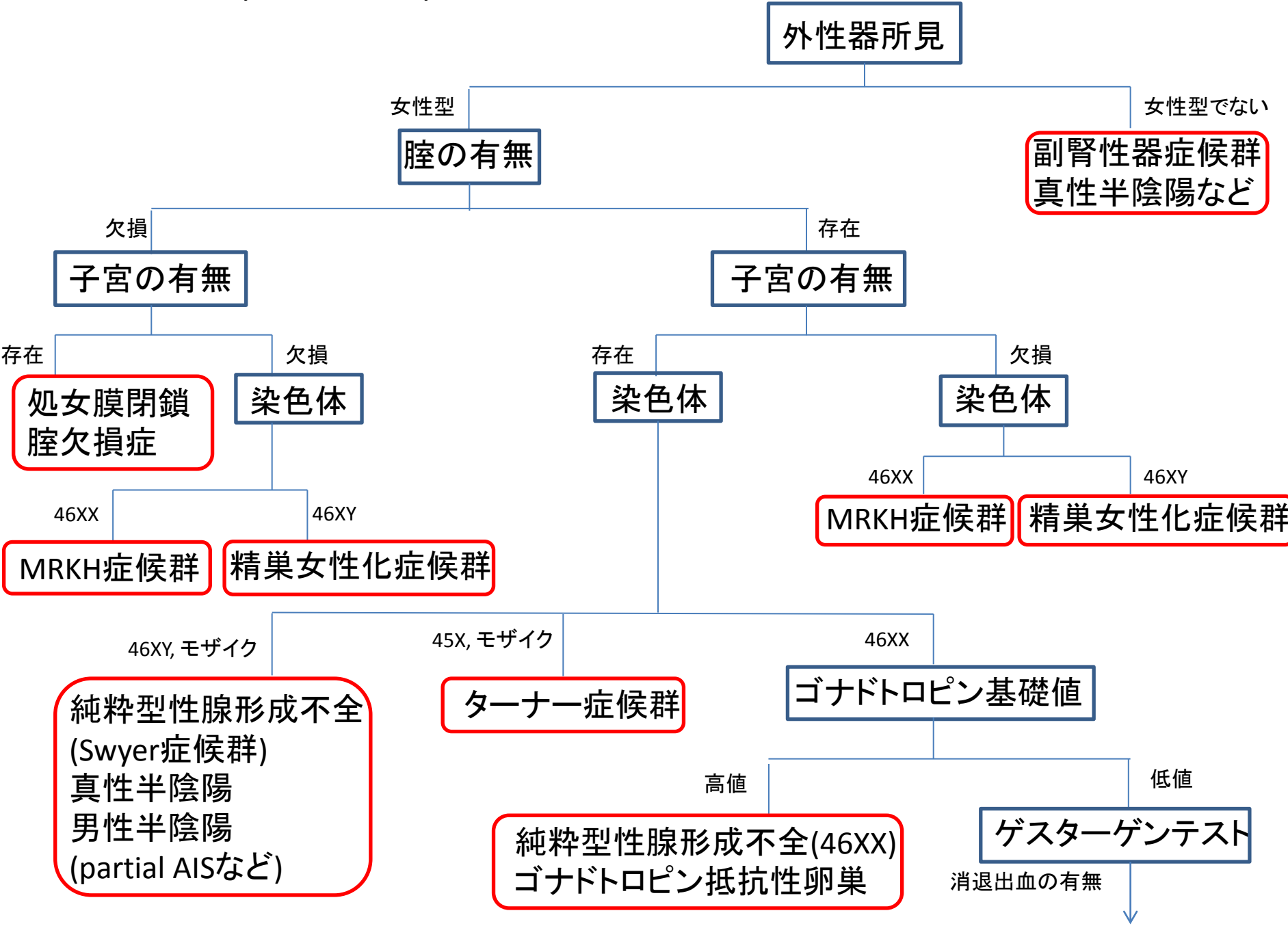
(The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008)

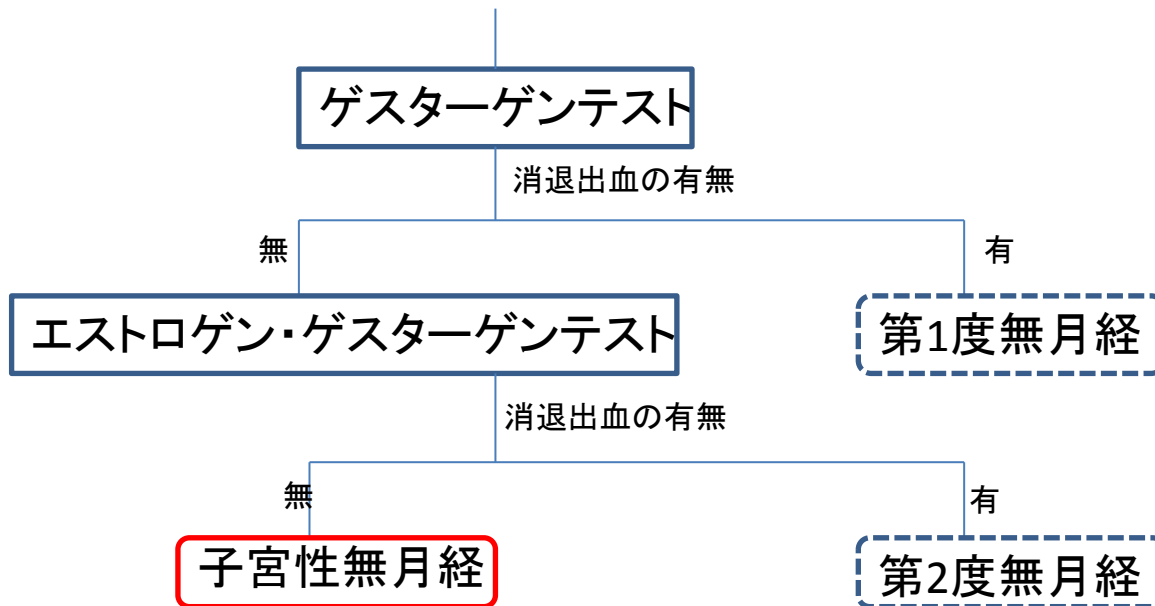


性機能障害の分類(WHO)

type	障害部位	FSH	estrogen	臨床像
I	中枢	low	low	第2度無月経
II	中枢-卵巣系	normal	normal	第1度など軽度無月経
III	卵巣	high	low	卵巣不全
IV	子宮			子宮性無月経
hyperPRL	高プロラクチン	normal	normal	高プロラクチン血症

MRKH症候群: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群





原発性無月経の治療の目標

性交渉の可能性

妊娠の可能性

第二次性徴の進行補助
子宮発育の促進
低エストロゲン状態の回避

原因により異なる

原発性無月経の原因別頻度(概数)

乳房発育不良	%
High FSH	40
46XX	15
46XY	5
abnormal	20
Low FSH	30
constitutional delay	10
prolactinomas	5
Kallmann syndrome	2
other central nervous system	3
stress, weight loss, anorexia	3
PCOS	3
congenital adrenal hyperplasia	3
other	1

乳房発育良好	%
Müllerian agenesis	10
androgen insensitivity	9
vaginal septum	2
imperforate hymen	1
constitutional delay	8

(The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008)

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群 の治療

女児5,000人に1人

性交渉を可能にする → 造膣術

妊娠を可能にする → 子宮移植(報告例あり)
代理懐胎(日本では認可されず)

* 機能性子宮を有する場合は、妊娠の可能性あり

造膣術のいろいろ

術式名	膣となる組織	開腹か否か	利点	欠点
Frank	膣前庭粘膜	非開腹	容易、侵襲小	時間がかかる、浅い
Williams	大陰唇	非開腹	容易	浅い、膣角度不自然
Wharton	肉芽組織	非開腹	容易	分泌物、狭窄、プロテナーゼ使用
McIndoe	腹部や大腿の皮膚	非開腹	比較的安全	感染、瘢痕 プロテナーゼ使用
Ruge	S状結腸	開腹	自然の膣に近い、十分な深さ	手技困難、感染、分泌物、発癌
Davydov	骨盤腹膜	開腹	比較的自然	プロテナーゼ使用
Vecchietti	膣前庭粘膜	開腹	比較的短期間で	特殊な器具使用

開腹に代わり、腹腔鏡下でも行われる。

XY female

頻度 : Pure gonadal dysgenesis (Swyer症候群)

100,000新生児に5人

(Clinical genetic handbook, 2nd ed, Blackwell, Boston, 1993)

Androgen insensitivity syndrome (AIS)アンドロゲン不応症

100,000新生児に1~5人

(Acta Obstet Gynecol Scand, 1992 etc)

アンドロゲン不応症は、アンドロゲン不応の程度により病型が分かれる。

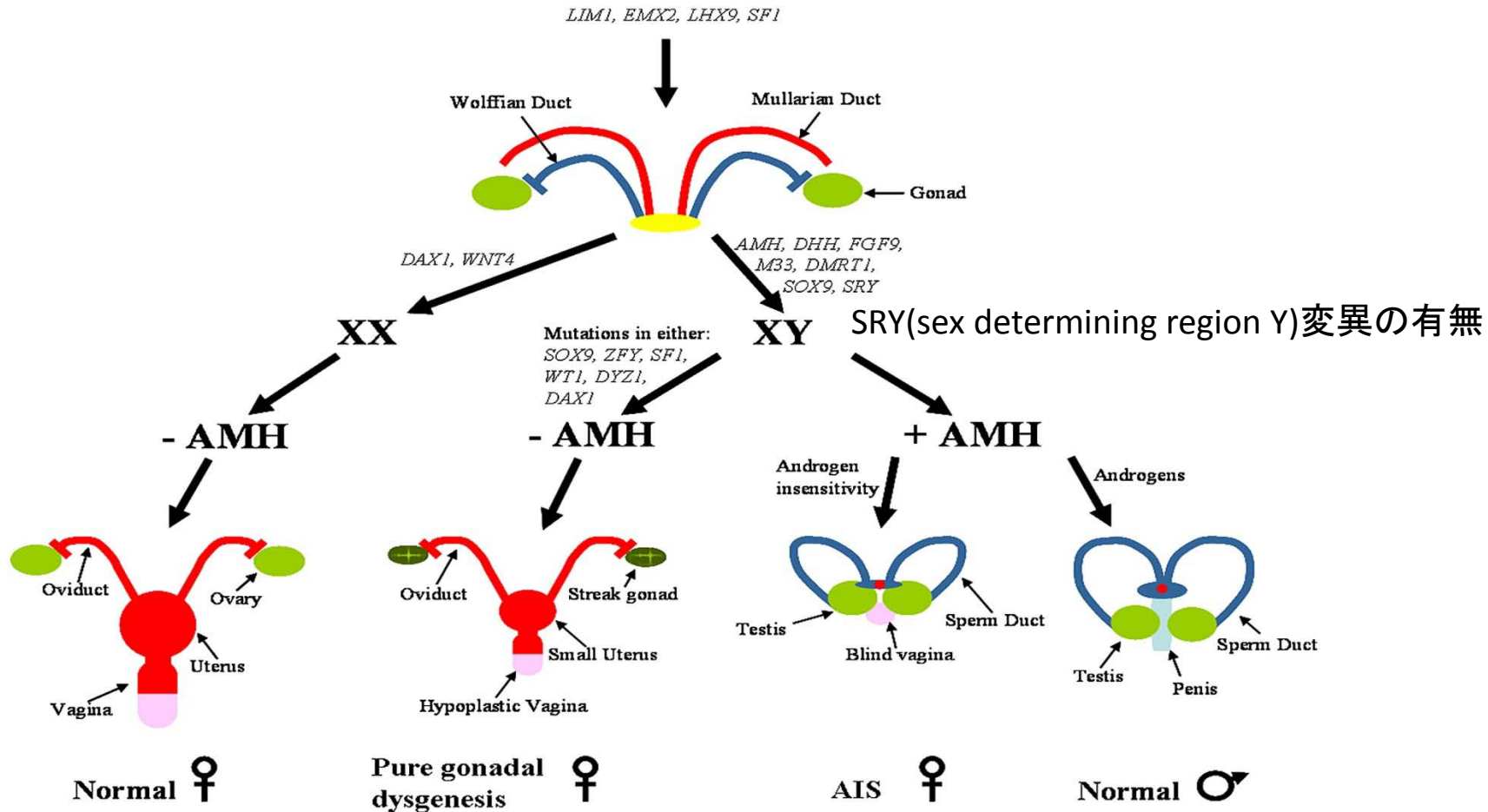
Complete AIS: complete female

Partial AIS: ambiguous genitalia

Minor AIS: infertile male

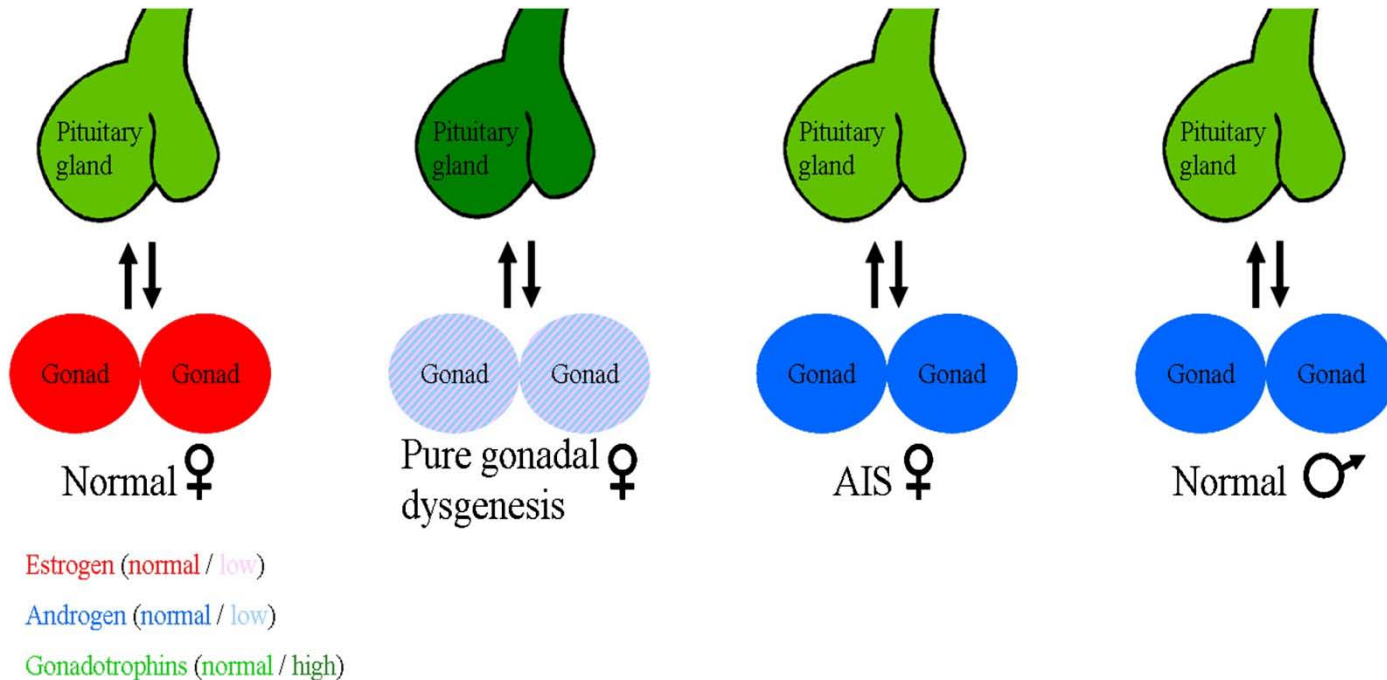
性ステロイド欠如のため、骨粗鬆症や心血管疾患のリスクがある。

Pure gonadal dysgenesisとアンドロゲン不応症 (内外性器の分化)



XY female

Pure gonadal dysgenesisとアンドロゲン不応症 (ホルモン分泌)



Pure gonadal dysgenesisとアンドロゲン不応症

	性腺の特徴	性管の特徴
アンドロゲン不応症	正常精巣	ウォルフ管
Pure gonadal dysgenesis	Streak gonads (ovarian stroma or Undifferentiated stroma)	ミュラー管
Mixed gonadal dysgenesis	Streak gonad + Dysgenetic/normal testis	ミュラー管(発育不良)
Partial gonadal dysgenesis	Dysgenetic testis (bilateral)	ミュラー管+ウォルフ管

Mixed gonadal dysgenesis: XY以外の核型も存在する(45,X/46,XY、モザイク、など)
外陰表現型は、男性型、不明瞭、女性型

XY femaleにおける腫瘍発生

	アンドロゲン不応症	Pure gonadal dysgenesis
腫瘍の種類	Seminoma 他にTeratoma Testicular tubular adenoma	Gonadoblastoma Dysgerminoma
好発年齢、頻度	30歳代後半～50歳代前半 3.6%(25歳), 33%(50歳) Partial type > Complete type	30% (46%, 75%の報告もあり) 年齢とともに上昇
対応	思春期を過ぎてから摘出 (性ステロイド産生あり)	診断が確定しだい摘出 (性ステロイド産生なし)

ターナー症候群

- ・2,500女児に1人の頻度。
- ・第二次性徴の認められる例は、45,Xで14%、モザイクで32%。
- ・思春期の過程を完了する例は、約10%。
- ・自然に妊娠が成立する例は、2%。
- ・腹腔鏡による生検で卵胞が検出される例は、26%。
モザイク、FSH低値、AMH高値、
思春期が自然に発来したもの、初経が自然に発来したもの

ターナー症候群の妊娠

高い流産率

ターナー症候群女性の妊娠は、大動脈解離のリスクのためにハイリスク妊娠となる。

Turner syndrome is a relative contraindication for pregnancy, and patients should be encouraged to consider alternatives, such as gestational surrogacy or adoption.

(Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2012; 97(2):282-284)

ターナー症候群へのホルモン補充

Age	Suggestions
10-11	自然の思春期発来を観察。Tanner stagingと血中FSH値で。
12-13	自然の発来がなくFSH上昇があれば、low dose E ₂ を開始。
12.5-15	E ₂ 用量を漸増し、約2年かけて成人の用量に達せしめる。
14-16	周期的なP投与を開始。E ₂ 単独投与で2年経過、または破綻出血が起きた時
14-30	成人用量のKaufmann療法を30歳まで続ける。
30-50	低用量HRTで十分に骨粗鬆症を予防できる。CEE 0.625mg/day相当。
50<	HRTを行うか否かは他の閉経後女性と同等に考慮。

(The Turner Syndrome Consensus Study Group: J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(1):10-25)

実際の投与方法 (日本小児内分泌学会薬事委員会: 日本小児科学会雑誌 2008; 112(6):1048-1050)

1) エストラジオール貼付剤(エストラナーテープ) 2) 結合型エストロゲン(プレマリン)

1/8枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1/10錠 1日1回 6~12か月

1/4枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1/4錠 1日1回 6~12か月

1/2枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1/2錠 1日1回 6~12か月

1枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1錠 1日1回 6~12か月

最大量で6か月投与、または破綻出血があればKaufmann療法へ移行。

Congenital hypogonadotropic hypogonadism (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism) = CHH (IHH)

ゴナドトロピン分泌不全による性腺機能低下である。

男性では、4,000～10,000人に1人

女性では、男性よりも2倍以上少ない、とされている。

分類と頻度

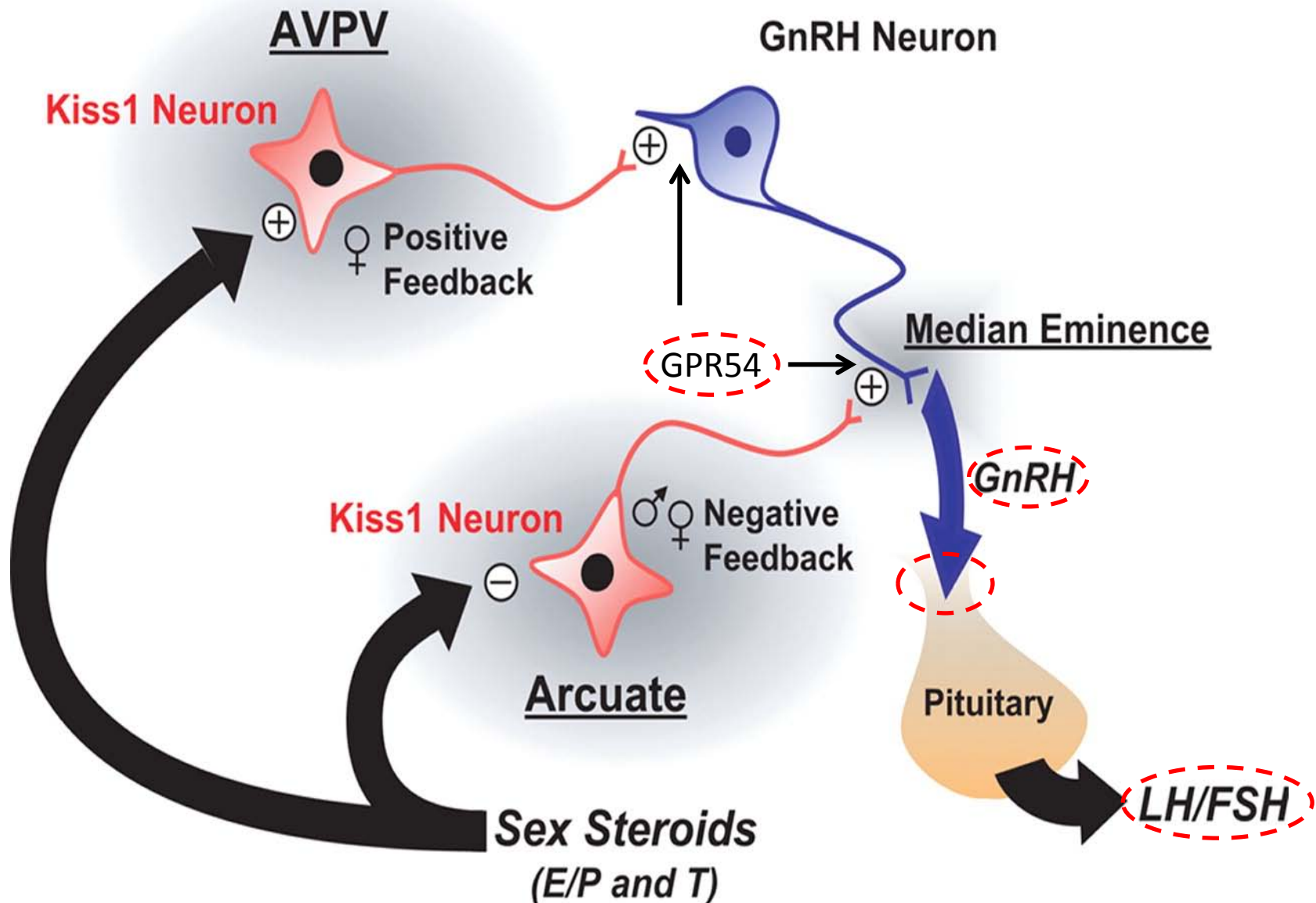
Normosmic non-syndromic CHH	51%
Kallmann's syndrome	41%
Syndromic CHH and adrenal hyperplasia with DAX1 mutations CHH multiple pituitary deficiencies associated with PROP1 mutations CHARGE syndrome Bardet Biedl syndrome Prader-Willi syndrome etc	8%

(Brioude F, et al: Eur J Endocrinol 2010; 162:835-851)

Normosmic non-syndromic CHHの原因

(site of mutation)

1. GnRH receptor (GnRHR)
2. G protein-coupled receptor 54 (GPR54)
3. Neurokinin B (NKB)
4. GnRH1
5. Gonadotropin



(Gottsch MI, et al: Mol Cell Endocrinol 2006; 254-255:91-96 改变)

Syndromic CHHの原因となる遺伝子

遺伝子	KAL 1	FGFR 1	PROK 2	PROKR 2	CHD 7	FGF 8
遺伝形式	X連鎖劣性	常染色体優性	常染色体劣性	常染色体劣性	不明	常染色体優性
随伴症状	片側腎欠損	口唇口蓋裂、歯牙欠損	痙攣、睡眠障害	痙攣、睡眠障害	CHARGE症候群	口唇口蓋裂、色盲

FGF: fibroblast growth factor

FGFR: fibroblast growth factor receptor

PROK: prokineticin

PROKR: prokineticin receptor

CHD 7: Chromodomain helicase DNA binding-protein 7

CHARGE: Coloboma of iris, Heart malformation, Atresia of nasal choanae, Retardation of growth and development, Genitourinary anomaly, Ear anomaly

CHH (IHH)の治療

(1) Kaufmann療法(妊娠希望のない場合)

(2) 排卵誘発

	GnRH療法	Gonadotropin療法
GnRHR異常	無効(軽症例では有効)	有効
GPR54異常	有効	有効
NKB異常	有効	有効
GnRH1異常	有効	有効
Gonadotropin異常	無効	有効
Kallmann syndrome	無効～有効	有効

実際は、Gonadotropin療法が行われることが多い。

GnRH療法は、GnRH(ヒポクライン)を律動的(パルス)に注入するので、生理的状态に近く、過剰刺激のリスクが小さい



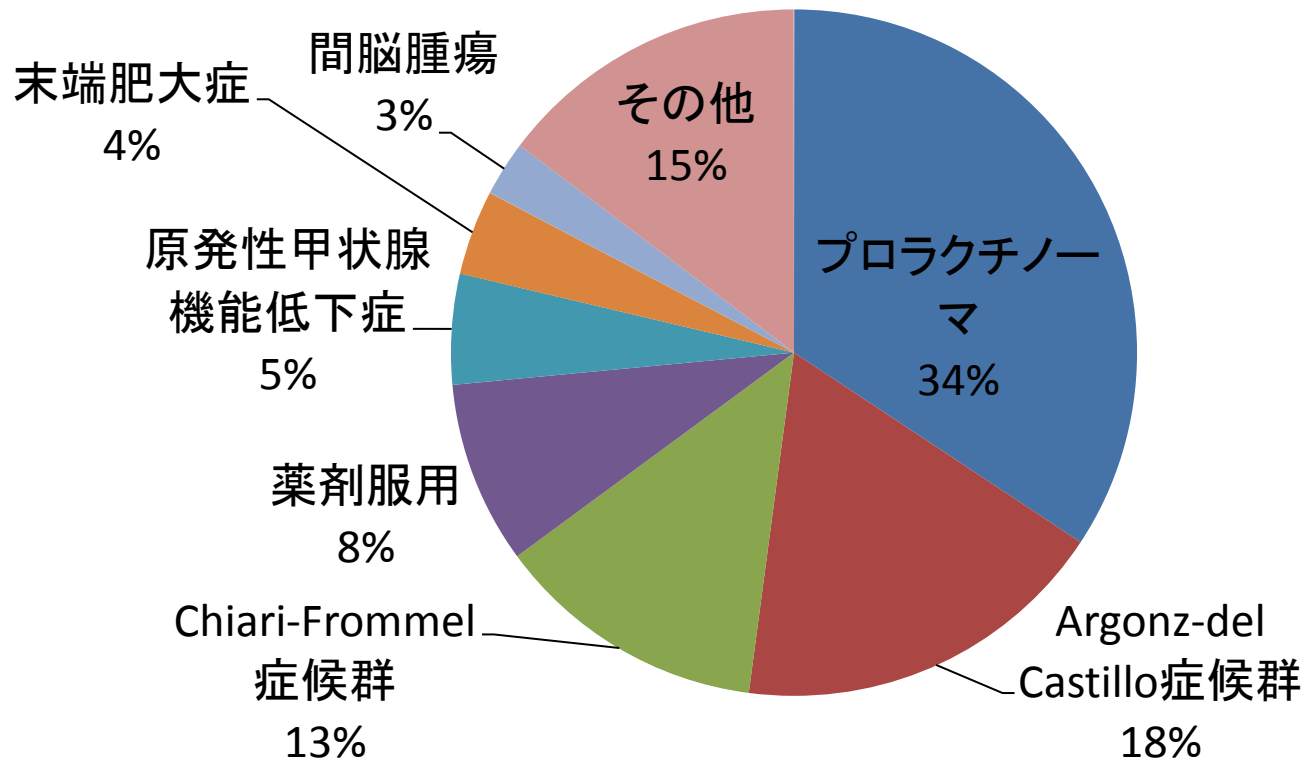
Pituitary causes of amenorrhea

Tumor	Prolactinoma
	Other hormone-secreting pituitary tumors
	Nonfunctional tumors (craniopharyngioma)
	Metastatic tumors
Space-occupying lesions	Empty sella syndrome
	Arterial aneurysm
Pituitary necrosis	Postpartum pituitary necrosis (Sheehan syndrome)
	Panhypopituitarism
Systemic inflammatory disease	Sarcoidosis
	Hemochromatosis
Other	Pituitary stalk interruption syndrome
	Ectopic location of the posterior pituitary

Pituitaryに原因あるものとしては、Hyperprolactinemiaが最も多い。
(Primary hypothyroidismに注意)

高プロラクチン血症の原因

高プロラクチン血症の原因別頻度(N=1112)



(厚生省間脳下垂体機能障害調査研究班、1982)

プロラクチンの分泌調節

PIF (prolactin-inhibiting factor)

dopamine

GABA (γ -aminobutyric acid)

PRF (prolactin releasing factor)

TRH (thyrotropin-releasing hormone)

VIP (vasoactive intestinal peptide)

PHI (peptide histidine isoleucine)

serotonin

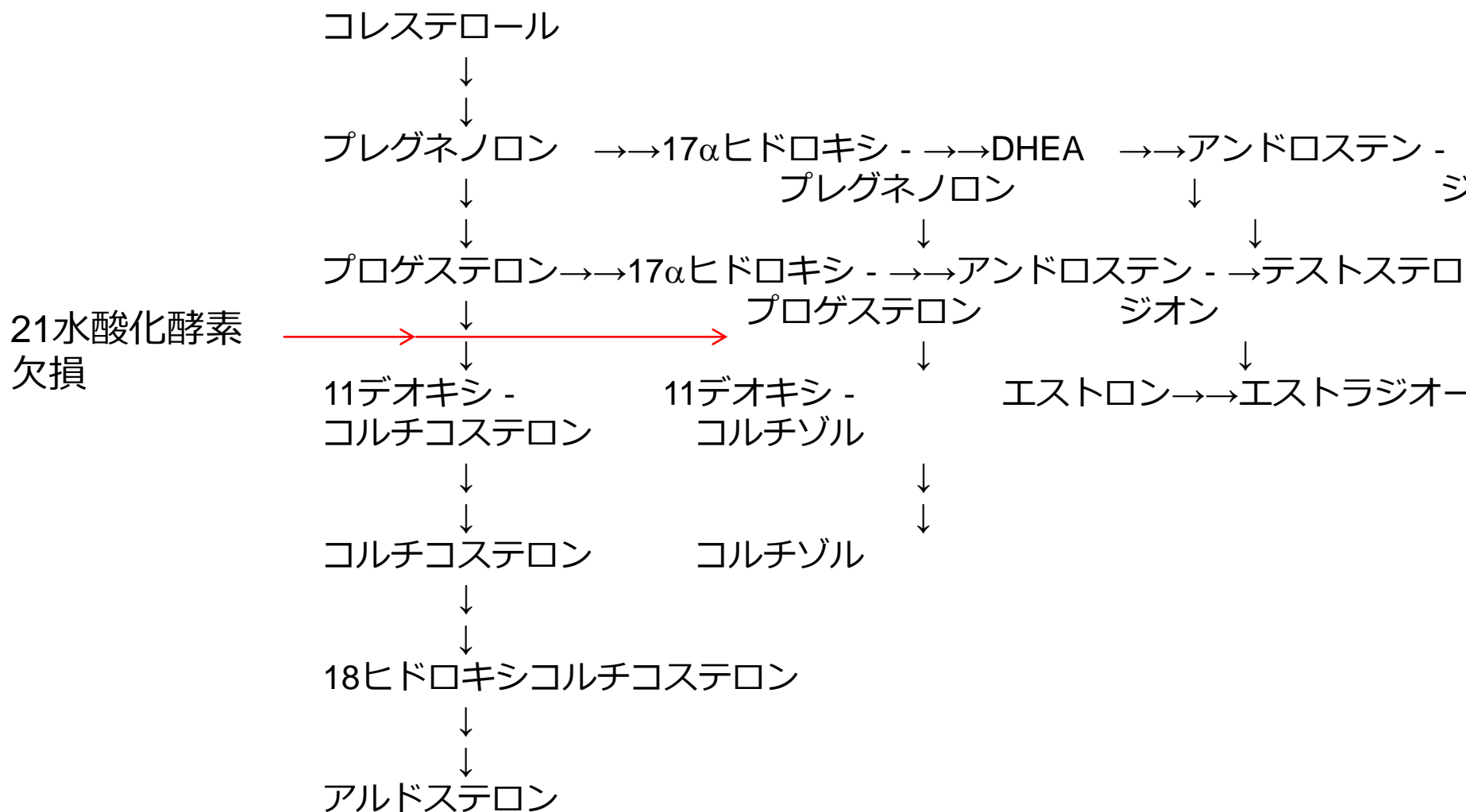
opioid peptides

主たる分泌促進因子は不明のままであった。

Prolactin-releasing peptide (PrRP) の発見(1998)

主要な分泌促進因子??

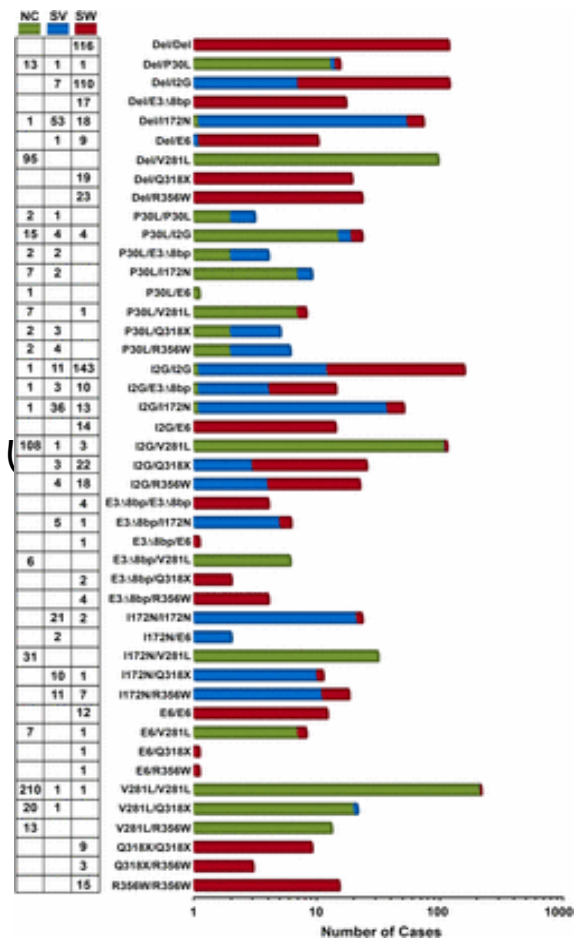
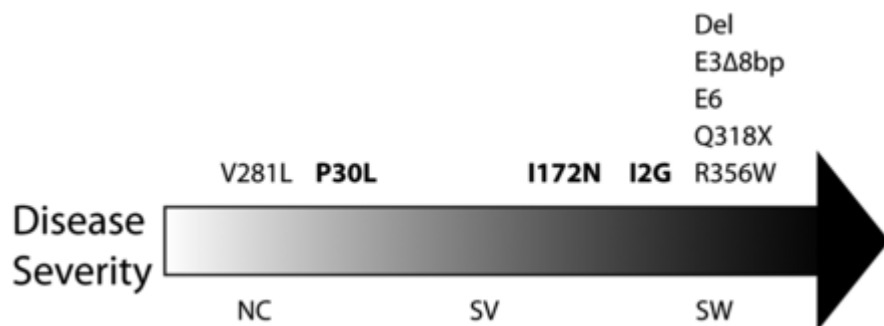
先天性副腎過形成症 (CAH)



先天性副腎過形成症 (CAH)

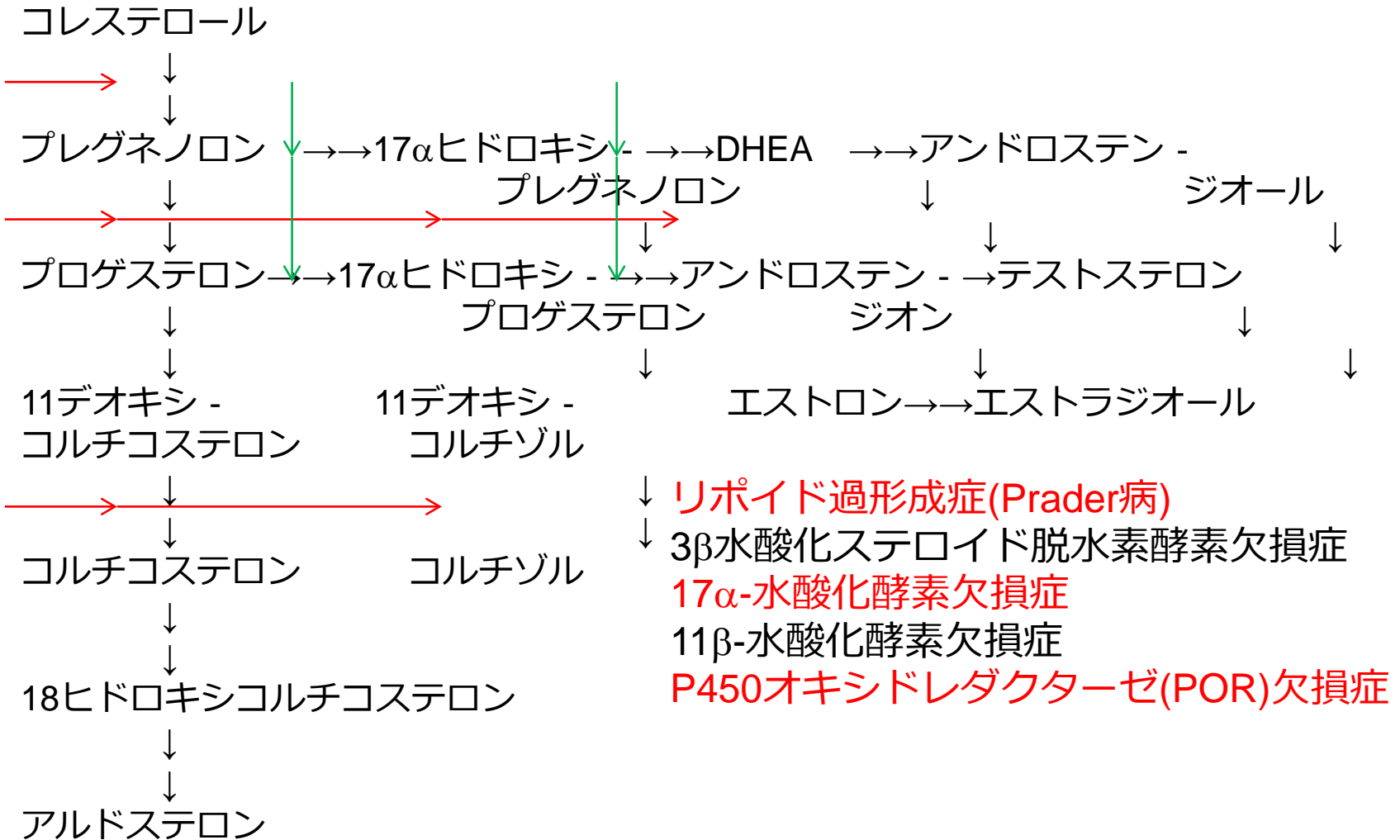
21水酸化酵素欠損症

- CAHの90%以上を占める
- 1.5~2万人に1人の頻度
- 常染色体性劣性遺伝
- 新生児マススクリーニングの対象、
17-OHP高値により診断
- 3つの病型、軽症から順に、非古典型(NC) –
単純男性化型(SV) – 塩喪失型(SW)
- 原因として、さまざまな遺伝子の変異が知られている
- 重症例は、幼時に診断され、
手術を受けている場合が多い。



(New MI, et al: PNAS 2013; 110(7):2611-2616)

その他のCAH



その他

卵巣腫瘍により原発性無月経となっているもの
granulosa cell tumor

(Kota SK, et al: Indian J Endocrinol Metab 2012; 16(5):836-839)

(Adachi T, et al: J Obstet Gynaecol Res 2012; 38(3):597-600)

mucinous cystadenoma (non-functional)

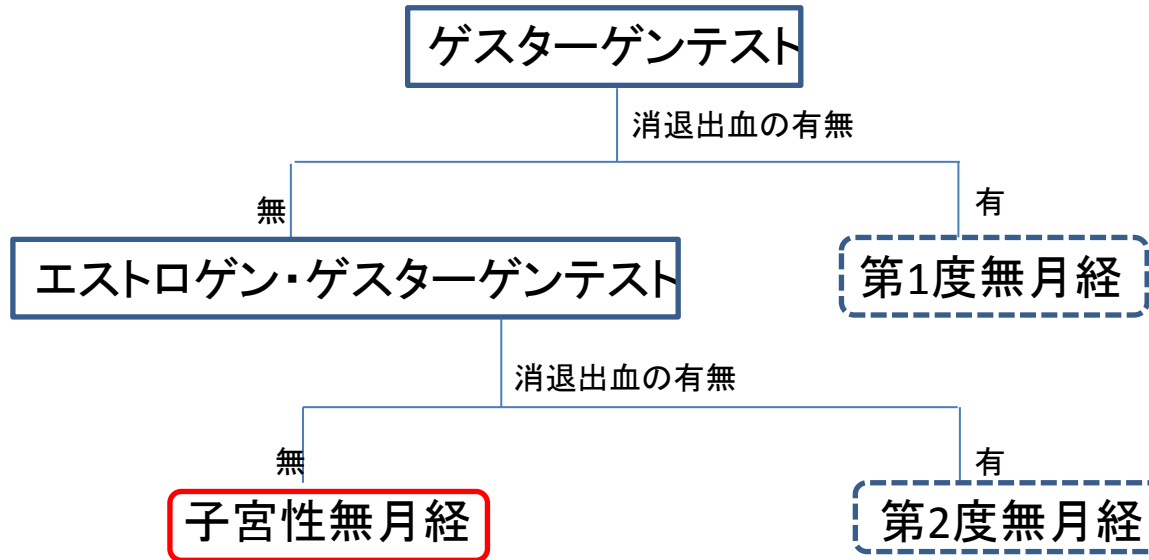
(Thomas RL, et al: Obstet Gynecol 2012; 120(2 Pt2):473-476)

Leydig cell tumor (progesterone-secreting, normal sized)

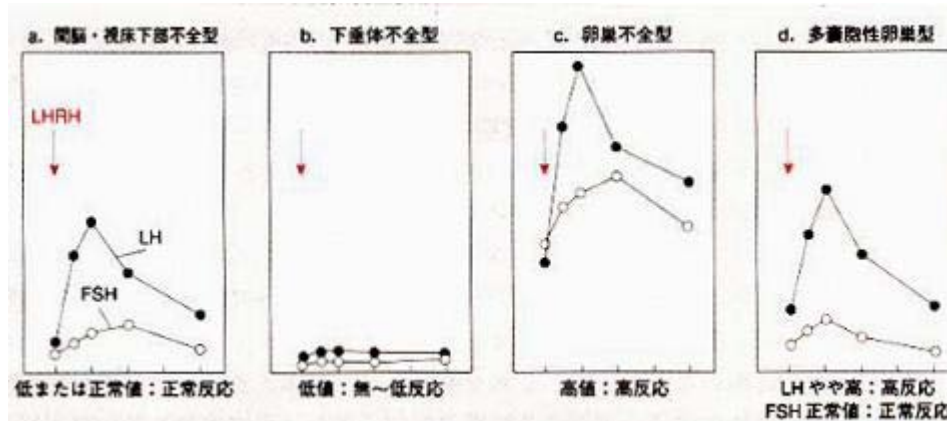
(Bry-Gauillard H, et al: Fertil Steril 2008; 90(4):1198,e1-e5)

いずれも腫瘍摘出により、ゴナドトロピン値が正常化し、初経をみる。

続発性無月経



GnRHテスト



続発性無月経と稀発月経

稀発月経：月経周期が延長し、39日以上で発来
(続発性無月経の軽症とみることもできる)

体重減少性無月経
多嚢胞性卵巣症候群

どちらも、まず食事など、生活習慣の改善