

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

産婦人科の実際 (1997.09) 46巻9号:1227～1232.

これだけはマスターしたい症状別ホルモン療法
月経異常 —
遅発月経遅発思春期症—

千石一雄, 石川睦男

月 経 異 常

—遅発月経遅発思春期症—

千石 一 雄* 石川 睦 男*

13歳を過ぎても乳房・陰毛の発育が認められない症例は思春期遅発症として、また、15歳までに初経の認められない症例は遅発月経として精査が必要である。遅発月経は低ゴナドトロピン性の特発性思春期遅発症、中枢性性腺機能不全、高ゴナドトロピン性性腺機能不全ならびに性管分化異常に分類される。ホルモン療法としては、2次性徴の発現と人工的月経周期確立を目的とする性ステロイド補充療法ならびに排卵誘発法があるが、思春期導入にさいしては最終身長を十分に考慮する必要がある。

はじめに

思春期は2次成長の発現・発達などの生殖機能の成熟ならびに身体的、心理的に大いなる発達を遂げる時期であり、内分泌学的にも視床下部—下垂体—卵巢系の賦活化によるダイナミックな変化をもたらされる。思春期発来機序に関しては不明な点も多いが、中枢の性ステロイドおよび性ステロイド非依存性の抑制機構の解除による gonadotropin の分泌開始ならびに positive feed back 機構の獲得など中枢性機序が有力視されている。したがって、器質的または機能的原因によるこれらの内分泌機構の変調によりさまざまな性成熟の異常をもたらされる。本稿では、思春期遅発症・遅発月経の病因・診断ならびにホルモン療法の実際に関し概説する。

I. 遅発月経・思春期遅発症の定義

2次性徴の発現発達には卵巢性エストロゲンの分泌が深く関与しており、乳房の発育は陰毛の発育、初経発来に先立って発現する。図1に玉田ら¹⁾により報告された2次性徴の発現様式と年齢の関係を示す。近年の生活様式、社会的

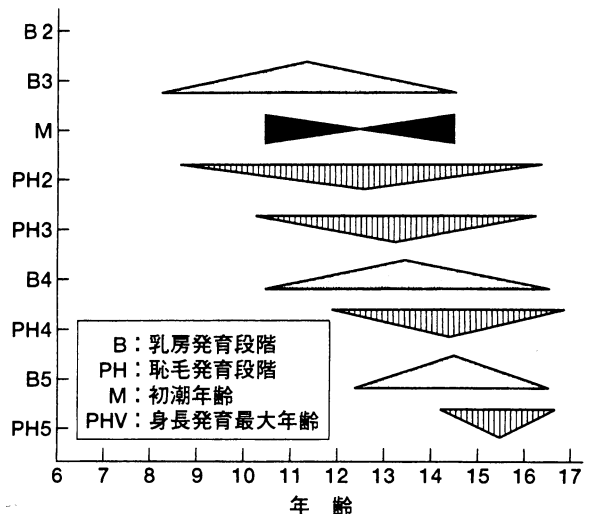


図 1 第2次性徴の発現様式 (玉田, 他, 1979)

*Kazuo SENGOKU, Mutsuo ISHIKAWA
 旭川医科大学産婦人科学教室
 〒078 旭川市西神楽4線5号3-11

表 1 思春期遅発症・遅発月経（無月経）の病因

高ゴナドトロピン性 性腺機能不全	ターナー症候群 gonadal dysgenesis (性腺形成不全症) ovarian failure (ステロイド産生酵素欠損)
低ゴナドトロピン性 性腺機能不全	特発性 (生理的) 思春期遅発性 体重減少, anorexia nervosa, 慢性消耗性疾患 甲状腺, 副腎機能低下症 視床下部性 Kallmann syndrome Frohlich syndrome Laurence-Moon-Biedl syndrome
	下垂体性 汎下垂体機能低下症 ゴナドトロピン単独欠損症 下垂体性小人症
性管分化異常	testicular feminaization syndrome (LH 値は高値を示す) Rokitansky-Kustner-Haiser 症候群 腔・子宮の発生異常

(Reindollar RH, 1981, より改変)

環境の変化にともない思春期女子の性機能・身体発育には著しい変化が認められ、とくに初経年齢の早発傾向が顕著である。1992年の全国調査による統計では、平均初経年齢は12歳3.7カ月と報告されており²⁾15歳では98%以上に初経が認められる。したがって、15歳以上で初経を認めるものを遅発月経、18歳までに初経が認められない場合を原発無月経と定義されている。日本産科婦人科学会の用語委員会では思春期遅発症を『適正な年齢を過ぎても乳房発育、陰毛発生及び初経発来のすべてを見ないものと言う。その年齢は現状では乳房発育11歳、陰毛発生13歳、初経発来14歳である』と定義している³⁾。したがって、13歳を過ぎても乳房発育などの2次性徴の認められないもの、15歳になっても初経の認められないものは思春期遅発症または遅発月経として精査治療すべきであると考えられる。

II. 遅発月経・思春期遅発症の分類

思春期遅発症の精査を進めるさいには、永続的に思春期発来をみないものと、遅れて思春期

が発来するものとが混在していることになる。前者は性腺機能低下症であり後者の大部分は特発性思春期遅発症である。性腺機能低下症の分類には種々のものが報告されているが、内分泌学的には、高ゴナドトロピン性性腺機能不全 (hypergonadotropic hypogonadism), 低ゴナドトロピン性性腺機能不全 (hypogonadotropic hypogonadism) ならびに性管分化異常に分類される。低ゴナドトロピン性性腺機能低下を示すものとして中枢機能の成熟がなんらかの原因により単純に遅れている特発性 (体質性) 思春期遅発症、または肥満、低身長、体重減少、慢性消耗性疾患、副腎、甲状腺疾患、中枢神経系疾患、ゴナドトロピン単独欠損症、下垂体機能低下症に起因するものがあげられる。一方、高ゴナドトロピン性性腺機能低下を示すものとして性染色体異常 (ターナー症候群)、染色体異常をともしない性分化異常 (gonadal dysgenesis), ステロイドホルモン産生酵素欠損症、一部の性管分化異常 (testicular feminization syndrome) が含まれる。そのほか、無月経を呈するものとして、Rokitansky-Kustner-Hauser 症候群を代表とする子宮・腔の発生異

常がある (表1)⁴⁾。

1. 特発性思春期遅発症

視床下部-下垂体-卵巣系の異常をとまわず単に思春期発来の時期が遅れるものであり、内分泌疾患や慢性疾患が否定されれば本症と診断可能である。臨床的には、暦年齢と比較し低身長、性発育の遅れを認めるが骨年齢とはよく相関している (身長年齢相当の骨年齢)。また、多くの場合思春期遅発の家族歴を有している。内分泌学的には基礎値ならびに LH-RH 刺激後の反応性も暦年齢に比し成熟が遅れているが、骨年齢相当の発達を示す。しかし、夜間の分泌低下など生理的成長ホルモンの分泌低下による低身長をとまなうことが多い。本症は加齢とともに正常な2次性徴がみられるものであり、心理的、社会的問題が生じないかぎりにおいては治療の対象とはならない。

2. 高ゴナドトロピン性性腺機能不全

性腺の異常により2次性徴の発育障害をきたすものであり、Turner 症候群に代表される染色体異常、性染色体異常をとまなわない性腺形成不全 (gonadal dysgenesis)、ステロイドホルモン産生酵素欠損症が含まれる。高ゴナドトロピン性性腺機能不全は、思春期遅発症の40%以上に認められると報告されている。

1) Turner 症候群

X染色体異常により発現する卵巣形成不全による2次性徴欠如と低身長、翼状頸、外反肘などの外表奇形をとまなう症候群である。本症候群の染色異常の核型は(45, X)を基本型としモザイクも多く存在する。その他、2本目のX染色体の短腕が欠損し長腕のみ(46, XXp-), 長腕が2本連なる〔46, Xi (Xq)〕または環状X rX およびそのモザイクが存在する。したがって、45X と 46XX のモザイクの場合卵巣内に卵胞が存在し妊娠能を有する症例も報告されている。

2) 睾丸性女性化症 (Testicular feminization)

性染色体はXYで遺伝的に男性であり睾丸を有し、男性ホルモンの生成分泌は正常である

が、標的臓器のホルモン感受性が先天的に欠如しているため、男性ホルモンの作用が表現されない性管分化異常である。したがって、外陰、乳房は女性型、陰は存在するが盲管状であり卵巣は欠如する。外観上は女性のため無月経を主訴として来院することが多く、血中テストステロンは正常男性に等しく、FSHは正常でLHの上昇を認める。睾丸が腹腔内または鼠径管内に存在する場合には癌化する可能性があるので除睾丸の適応となる。

3. 中枢性腺機能不全

視床下部-下垂体に機能的または器質的疾患が存在し、下垂体からのゴナドトロピンの分泌が低下または欠如し2次性徴に異常をきたすものである。先天的な間脳-下垂体障害、頭蓋内腫瘍、慢性消耗性疾患、体重減少性無月経、甲状腺、副腎疾患ゴナドトロピンの単独欠損、下垂体性小人症などが含まれる。

1) 下垂体性小人症、汎下垂体機能低下症

特発性および器質性下垂体性小人症にとまなう性腺機能低下症は、その障害程度に応じゴナドトロピン分泌不全をとまなうものにとまなわないものに分けられる。ゴナドトロピンの分泌不全をとまなわない成長ホルモン単独欠損は自然に2次性徴発現が認められるが、汎下垂体機能低下症では性成熟の障害のみならず他の内分泌異常を呈し、加齢にとまなう2次性徴の発現は認められない。内分泌学的にはLH-RHにたいする反応が認められず、また、LH-RHの連続負荷後もゴナドトロピンの分泌は認められない。器質性下垂体小人症による続発性性腺機能低下症の原因としては、頭蓋内咽頭種がもっとも多く、成長ホルモン、ゴナドトロピン分泌不全のほか、甲状腺機能低下症をきたすことが多い。

2) ゴナドトロピン単独欠損症

大部分は視床下部からのLH-RH分泌不全によりゴナドトロピンの分泌不全をきたす疾患であり下垂体性のゴナドトロピン単独欠損はきわめてまれである。家族性と特発性があり、成長ホルモンの分泌不全をとまなわないため身体

発育は正常で、思春期遅発、無月経などの異常を主訴に来院することが多い。ゴナドトロピン単独欠損に嗅覚異常をともなう Kallmann 症候群は代表的疾患である。LH-RH の単回または反復刺激によりゴナドトロピン分泌が認められる。

4. その他

視床下部の基質的な疾患により肥満、尿崩症、性腺機能低下症を示す Frolich 症候群、性腺機能低下症に肥満、網膜色素変性などの異常をともなう Laurence-Moon-Biedl 症候群が有名ではあるが比較的古な疾患である。

5. 性管分化異常

Rokitansky-Kustner-Hauser 症候群など内分泌学的に異常は認められず乳房、陰毛の発育を認めるが、子宮、膣の発生に異常があるため無月経を呈する。本疾患には 20~40% に泌尿器型の異常、5~10% に骨の異常が合併する。このほか処女膜閉鎖、膣中隔による原発性無月経がある。

III. 診断手順

临床上 13 歳を過ぎても乳房・陰毛の発育が認められない症例は思春期遅発症として検査を進める。また、遅発初経、原発無月経は結果としての診断名であり、15 歳までに初経の認められない症例は遅発初経として検査を進めていくべきである。診断手順は図 2 に示すように、まず、問診、身体および 2 次性徴の発達を評価し、膣・性器の状態を観察する。知能発育状況、身長、体重減少、過激な運動、ストレス、肥満、嗅覚異常の有無、家族の 2 次性徴発来状況の確認も大切である。乳房・陰毛の発育状態は Tanner の stage 分類により評価するが、個人差が大きいことへの留意が必要である。内性器の形態評価には、超音波、MRI が有用である。内分泌機能のルーチン評価として LH, FSH, PRL 値の測定、甲状腺および副腎機能を確認する。内外性器の形態異常、ゴナドトロピン値が高値を示す場合は染色体検査を行い、ターナー症候群、

gonadal dysgenesis, testicular feminization syndrome が疑われる症例では腹腔鏡検査を施行する。低ゴナドトロピン性性腺機能不全の場合は LH-RH テストにより障害部位を特定し生理的思春期遅延と器質的異常との鑑別が重要である。視床下部障害例でも長期の罹患例では単回の LH-RH に反応を示さない場合も少なくなく、LH-RH テストで下垂体の反応不良例では LH-RH を連続または反復投与後の反応性を評価することが重要である。無月経をともなう場合はゲスターゲンテストを施行し、消退出血の認められない症例にはエストロゲン・ゲスターゲンテストを行い消退出血の有無を観察する。出血が認められない場合は子宮性無月経と診断される。高 PRL 血症、下垂体機能障害例ではトルコ鞍の X 線撮影、CT スキャン、MRI を施行する。

IV. 治療

遅発月経・思春期遅発症の治療法は、その原因に基づいた内分泌環境の正常化を目的とする。したがって、甲状腺機能低下、副腎機能不全、または下垂体腫瘍による高 PRL 血症など器質疾患がある場合はその原因の除去、現疾患の治療を行う。また、ホルモン療法としては 2 次性徴の発現と人工的月経周期確立を目的とする性ステロイド補充療法と妊孕能まで考慮した排卵誘発などの積極的治療法がある^{5)~7)}。

1) 特発性思春期遅発症・中枢性性腺機能不全
特発性（生理的）思春期遅発症と診断された場合は、病態と予後を十分に説明し、今後の 2 次性徴が正常に発来する旨を本人が納得し精神的ストレスが解消される場合は特別の治療を必要とせず、定期的な検査による経過観察をする。しかし、性発達の遅れによる不安、精神的ストレスが強い場合には、エストロゲン療法による思春期の導入も考慮すべきである。一般に特発性思春期遅発症には低身長をともなうことが多く、いまだ投与量、投与時期などに関し一定の見解が得られていないものの、成長ホルモンの

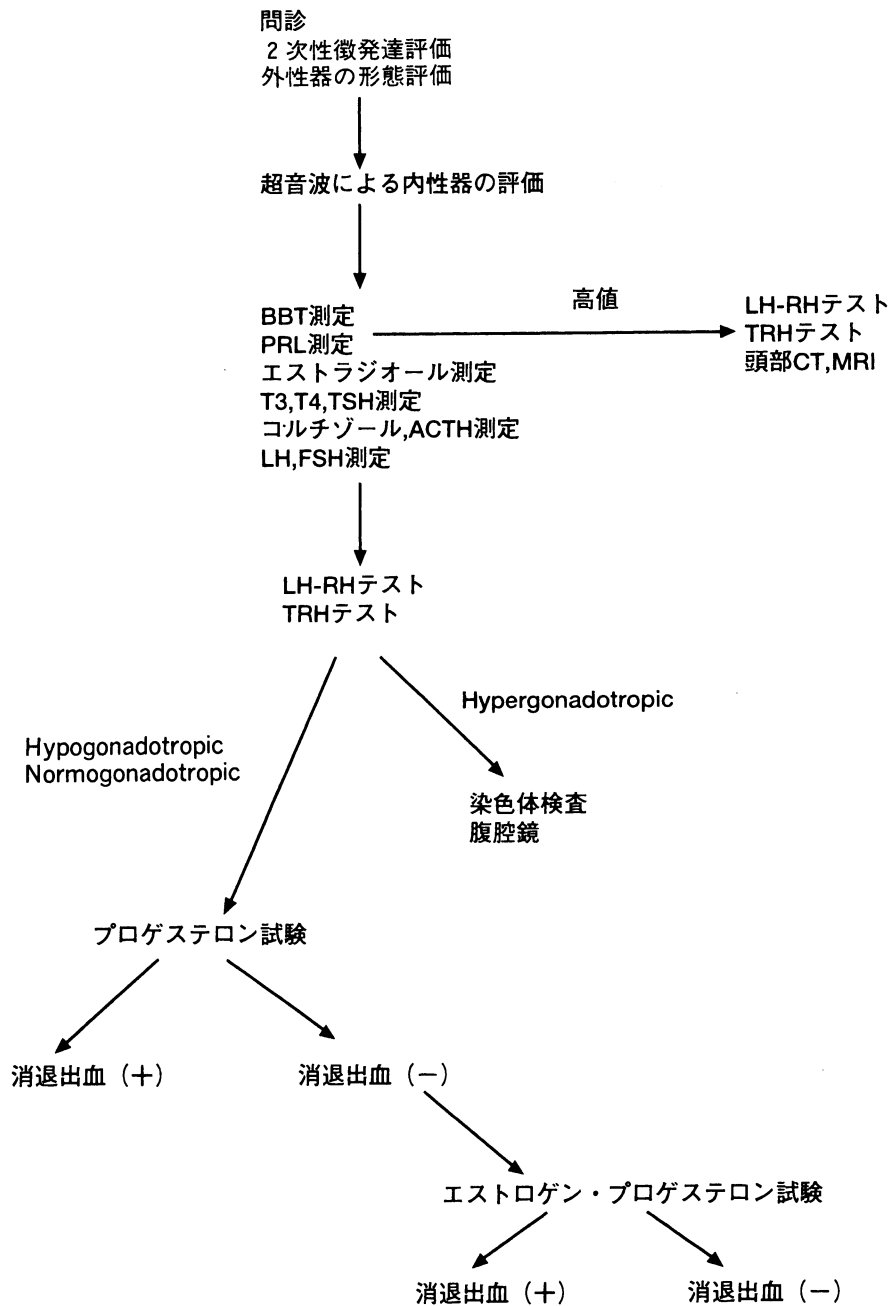


図 2 検査手順

投与を推奨する報告もある。さらに、下垂体性、視床下部性の中枢性性腺機能不全においても低身長をとまなう場合が多く、エストロゲンの骨端線閉鎖促進作用からも成長ホルモン投与による身長発育促進の治療を行った後、性ステロイド補充療法による2次成長促進を図るべきとする意見もある。エストロゲン補充療法としては、エチニルエストラジオール（プロセキソール）少量持続療法（25～100 ng/kg/日）が一般に用

いられる⁸⁾。この治療では、骨年齢の急速な進行はなく、最終身長への悪影響はないとされているが、暦年齢15歳以上から治療が推奨されている。低用量の結合型エストロゲン（プレマリン、1/2錠）0.3 mg/day 20日間、後半10日間は酢酸メドロキシプロゲステロン（プロベラ、ヒスロン5 mg）を併用したKaufmann療法を周期的に繰り返す、2次性徴、身長発育を観察しながら、プレマリン量を0.625～1.25 mg/日に増量

していく方法も推奨されている。蛋白同化ホルモンの併用は骨端線の早期閉鎖による最終身長低下が認められることより、最近では用いられない。排卵誘発による性成熟促進法としては、ゴナドトロピン療法、GnRH 律動的投与が用いられる。ゴナドトロピン療法は HMG または FSH 75~150 単位を連日または隔日に投与し、十分な卵胞発育が観察された後に HCG 5000 単位を投与する。GnRH 律動投与法は、ミニポンプを使用し、GnRH (ヒポクライン) 10~20 μg を 90~120 分間隔で律動的に皮下投与する。GnRH pulsatile 療法は、とくに視床下部性の性機能低下症に効果が高く、Kallmann syndrome がもっともよい適応となり多数の妊娠例も報告されている。また、特発性思春期遅発症においても種々検討されているが、性成熟と投与量との関係は十分に解明されておらず、また、ポンプ使用の煩雑さなど今後解決されるべき問題点も残されている。GnRH pulsatile 療法、HMG/HCG 療法などの排卵誘発法は生殖能力の獲得が目的であるため、挙児希望がない場合には性ホルモン補充療法が適応となる。したがって、GnRH, hMG/HCG 療法により思春期の導入を図った場合でも維持療法としては Kaufmann 療法などの性ホルモン補充療法を施行するのが一般的である。高ゴナドトロピン性性腺不全に起因する思春期遅発症では、先天的に卵巣の低形成、無形成をとらなうため、卵巣機能の正常化は不可能であり、二次性徴の発現、人工的な月経周期確立を目的とした性ステロイド補充療法 (Kaufmann 療法) を行う。Turner 症候群の

一部にはゴナドトロピン療法による妊娠例も報告されており、また成長ホルモン投与による身長発育促進も必要であるが詳述は別稿にゆずる。中枢性の性腺機能不全、高ゴナドトロピン性卵巣機能不全においてはエストロゲンの不足による骨、脂質代謝への影響も考慮し、長期のホルモン補充療法が必要であり少なくとも 50 歳前後までは性ホルモン補充療法を行い、その後の治療の継続に関しては通常の HRT 治療に準じて行う。

文 献

- 1) 玉田太朗, 他: 思春期の定義と範囲 産婦人科の実際, 28: 309~316, 1979.
- 2) 日野林俊彦: 初経年齢-第 8 回全国初潮調査より Hormone Frontier in gynecology, 1, 121, 1994.
- 3) 日本産科婦人科学会用語委員会: 月経に関する定義. 日産婦誌, 42: 6, 1990.
- 4) Reindollar RH, et al: Delayed sexual development: A study of 252 patients. Am J Obstet Gynecol, 140: 371, 1981.
- 5) 榎原久司, 他: 思春期遅発症. 図説産婦人科 VIEW, 7, メジカルビュー, 1994.
- 6) 武谷雄二: 無月経. 産婦人科の実際, 44: 1395, 1995.
- 7) 三宅 章, 他: 遅発月経及び原発無月経の取り扱い. 産と婦, 31: 31, 1995.
- 8) 岡田義昭, 他: 成長異常疾患ガイドブック, バイオメデス, 263, 1992.

* * * *

* * * *