

第70回日本産科婦人科学会  
専攻医教育プログラム5  
1)続発性無月経の診断と治療

# 続発性無月経の診断と治療

金沢大学医薬保健研究域医学系産科婦人科  
金沢大学附属病院周産母子センター

小野 政徳



第70回日本産科婦人科学会学術講演会  
利益相反状態の開示

演者氏名： 小野 政徳  
所 属： 金沢大学産科婦人科

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

# 緒言

- 日常診療において、**月経周期異常**を訴える患者は多い。**初経後から閉経期まで幅広い年齢で経験され**、適切な治療を提供するためには正しい診断が必要である。
- 月経周期異常を認める生殖年齢の患者は**不妊**に悩む場合もしばしばあり、適切な診断と治療により不妊治療の効果も期待できる。

# 無月経(Amenorrhea)とは

周期的な月経が発来すべき年齢層の女性において月経がない状態

## 原発性無月経

**18歳**になっても月経がこない

※14歳までに98%に初経がみられ、  
15歳から精査・加療を開始する

## 続発性無月経

これまでであった月経が**3カ月**以上停止

※生理的無月経の場合はこの期間にとらわれない

生理的無月経：初経以前，閉経以後，妊娠，産褥，授乳期における無月経

# 月経の開始と閉止

		正常	異常
月経の開始と閉止	初経	12歳	早発月経 10歳未満
			原発性無月経 18歳で初経なし
			初経遅延(日産婦案) 15歳～18歳未満で初経なし
			遅発初経(日産婦案) 15歳以降に初経が発来した
	閉経	50歳	早発閉経 40歳未満
			遅発閉経 55歳以降

- 海外では原発性無月経の基準を16歳前後にしていることが多い
- わが国の小児内分泌学会においても15歳頃までの介入を推奨している
- わが国の原発性無月経の定義に当てはまらない15歳～18歳未満の“初経遅延”も介入が必要である

## 原発性無月経

- 頻度は0.3～0.4%とまれ
- 14歳までに98%に初経
- 性分化異常や染色体異常など
- 15歳までに初経がない場合  
(初経遅延)は介入が望ましい

## 続発性無月経

- 頻度が高い
- ダイエット, 過度の運動,  
ストレス, 薬の副作用
- エストロゲン分泌の有無  
で第1度, 第2度に分類

# 主な無月経の原因

## 原発性無月経

### 視床下部性無月経

- Kallmann症候群
- Prader-Willi症候群
- 視床下部腫瘍

### 下垂体性無月経

- ゴナドトロピン欠損症

### 卵巣性無月経

- Turner症候群(45X)
- 副腎性器症候群(46XX)
- 精巣性女性化症候群(46XY)

### 子宮性無月経

- 性器閉鎖(腔中隔, 処女膜閉鎖)
- 腔欠損(Rokitansky-Kuster-Hauser症候群)
- 子宮欠損

## 続発性無月経

### 視床下部性無月経

- 神経性食思不振症
- 体重減少性無月経
- 心因性
- 高プロラクチン血症
- 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)
- 視床下部腫瘍

### 下垂体性無月経

- Sheehan症候群
- 下垂体腫瘍

### 卵巣性無月経

- 早発卵巣不全(POF)
- 卵巣破壊(手術・放射線・化学療法)
- Turner症候群(45X)

### 子宮性無月経

- Asherman症候群

Anteroventral Periventricular Nucleus (AVPV)  
Arcuate Nucleus (ARC)  
Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDy)

# 視床下部

キスぺプチンニューロン  
(AVPV Kisspeptin)

KNDyニューロン  
(ARC Kisspeptin)

視床下部性無月経

GnRH

下垂体

正のフィードバック

負のフィードバック

ゴナドトロピン

$\alpha$  LH $\beta$

$\alpha$  FSH $\beta$

LH

FSH

Luteinizing  
Hormone

Follicle-Stimulating  
Hormone

下垂体性無月経

E2 卵巣 E2

卵巣性無月経



# ホルモンの階級

所在	副腎	甲状腺	性腺 Hypothalamic-pituitary-gonadal axis	成長	乳腺
視床下部	CRH ↓	TRH ↓	Kisspeptin ↓ GnRH ↓	GRH ↓	(Dopamine) ⊥
下垂体	ACTH ↓	TSH ↓	LH, FSH ↓	GH ↓	PRL
末梢	COR	T3, T4	E, P, T	IGF-1	

- ホルモンには上下関係がある
- 下は上の命令に従う
- 視床下部のホルモンは測定できない
- 機能異常の部位を確定するために負荷試験が行われる

# 視床下部-下垂体-卵巣系(HPG-axis)

視床下部

キスペプチンニューロン  
(AVPV Kisspeptin)

KNDyニューロン  
(ARC Kisspeptin)

キスペプチン, GnRH  
ペプチドホルモン

GnRH

下垂体

ゴナドトロピン

$\alpha$  LH $\beta$

$\alpha$  FSH $\beta$

LH

FSH

ゴナドトロピン(gonadotropin):性腺刺激ホルモン  
下垂体前葉の性腺刺激ホルモン産生細胞から分泌

糖タンパク質ホルモン

LH:黄体形成ホルモン

排卵, 黄体化を促進

$\alpha$ サブユニットはLH,FSH,TSH,hCGで共通

FSH:卵胞刺激ホルモン

卵胞の発育, 分化, エストロゲン産生を促進

インヒビン

顆粒膜細胞から分泌され下垂体のFSH分泌を抑制

糖タンパク質ホルモン

インヒビン

抗ミュラー管ホルモン(AMH)

糖タンパク質ホルモン

卵巣

E<sub>2</sub>, P4

ステロイドホルモン

# ホルモンの種類

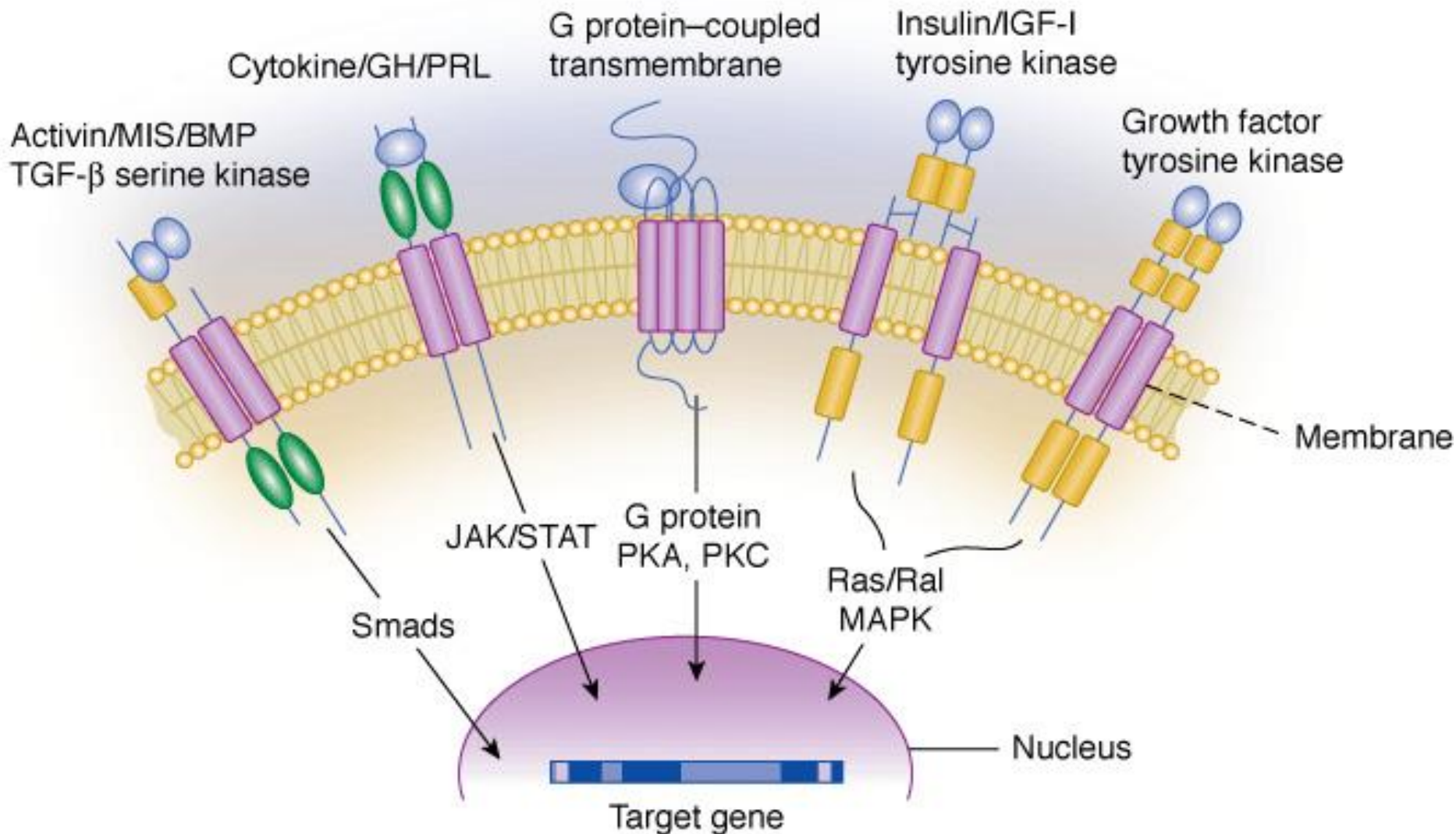
	脂溶性 or 水溶性	受容体	製剤・投与方法	主なホルモン
ペプチド・タンパク質	水溶性	細胞膜	注射	視床下部ホルモン 下垂体ホルモン 副甲状腺ホルモン
ステロイド	脂溶性	細胞内	内服、注射、塗布	副腎皮質ホルモン 性ホルモン ビタミンD
アミノ酸誘導体	水溶性 脂溶性	細胞膜 細胞内	注射 内服、注射	カテコラミン 甲状腺ホルモン

◆ペプチドホルモンは遺伝子にコードされている

◆ステロイドやアミノ酸誘導体は基質から酵素によって作られている

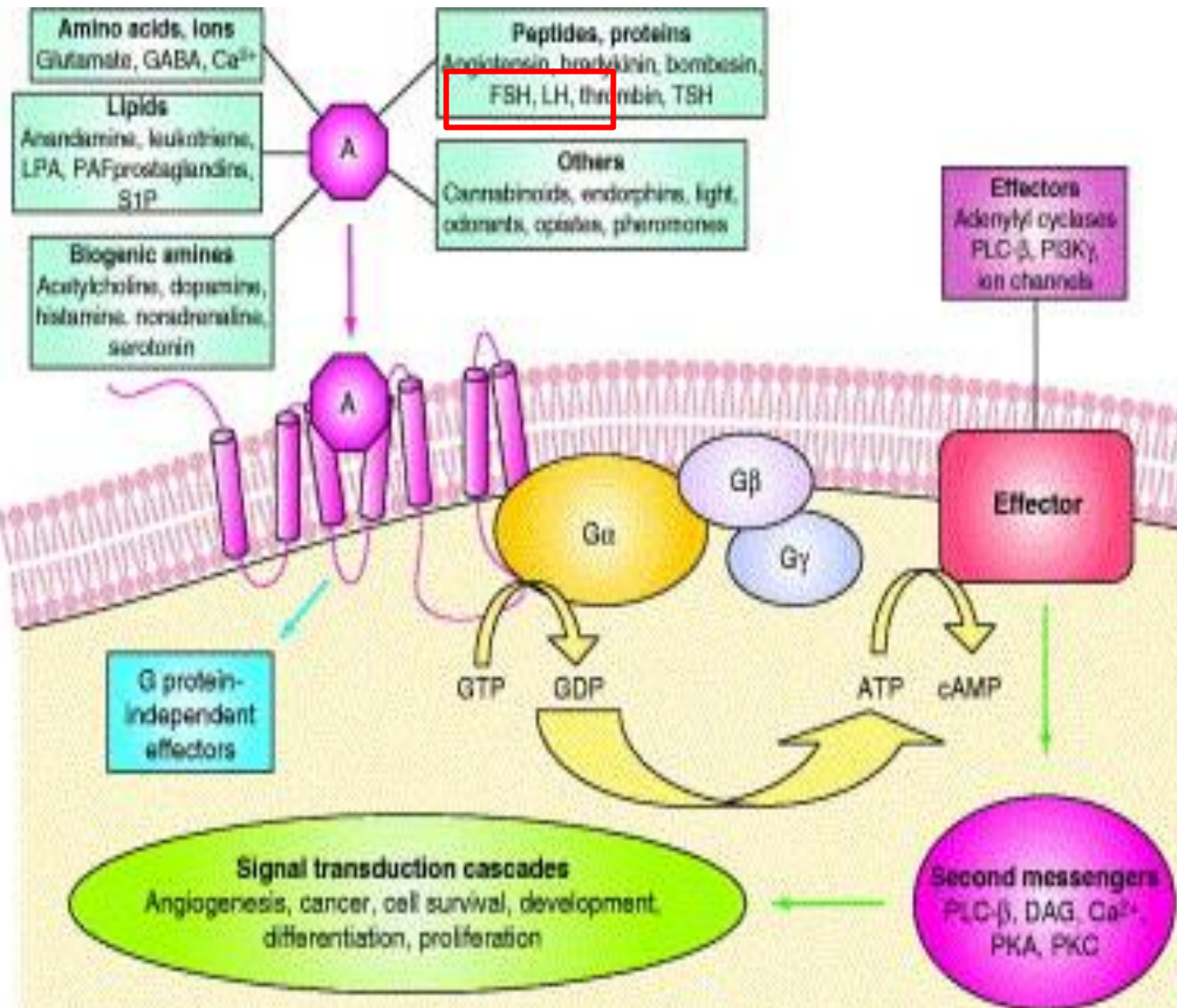
# 水溶性(ペプチド・タンパク質)ホルモンの受容体

水溶性ホルモンは細胞膜の脂質二重層を超えて細胞内に入れない  
→細胞膜上の受容体と結合し、シグナル伝達系を介して核に情報を伝える





# 7回膜貫通(G蛋白共役)型受容体



The Nobel Prize in Chemistry 2012  
Robert J. Lefkowitz, Brian Kobilka

Share this: [f](#) [G+](#) [t](#) [+](#) [e](#) 473

## The Nobel Prize in Chemistry 2012



Photo: U. Montan  
**Robert J. Lefkowitz**  
Prize share: 1/2



Photo: U. Montan  
**Brian K. Kobilka**  
Prize share: 1/2

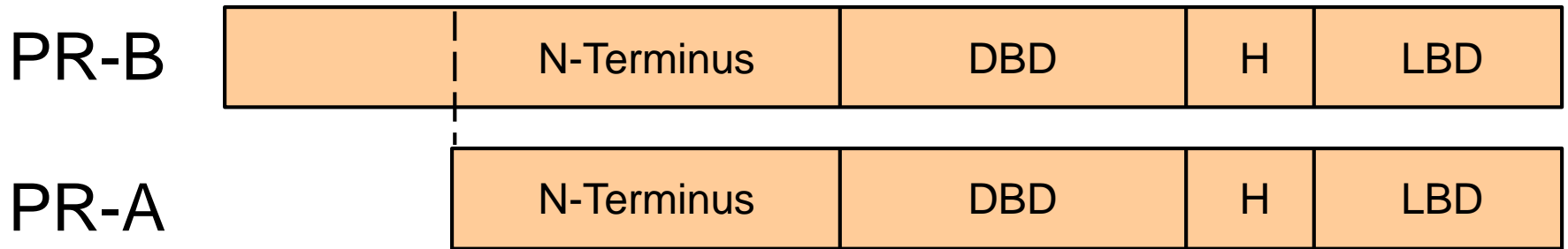
The Nobel Prize in Chemistry 2012 was awarded jointly to Robert J. Lefkowitz and Brian K. Kobilka "for studies of G-protein-coupled receptors"

Photos: Copyright © The Nobel Foundation

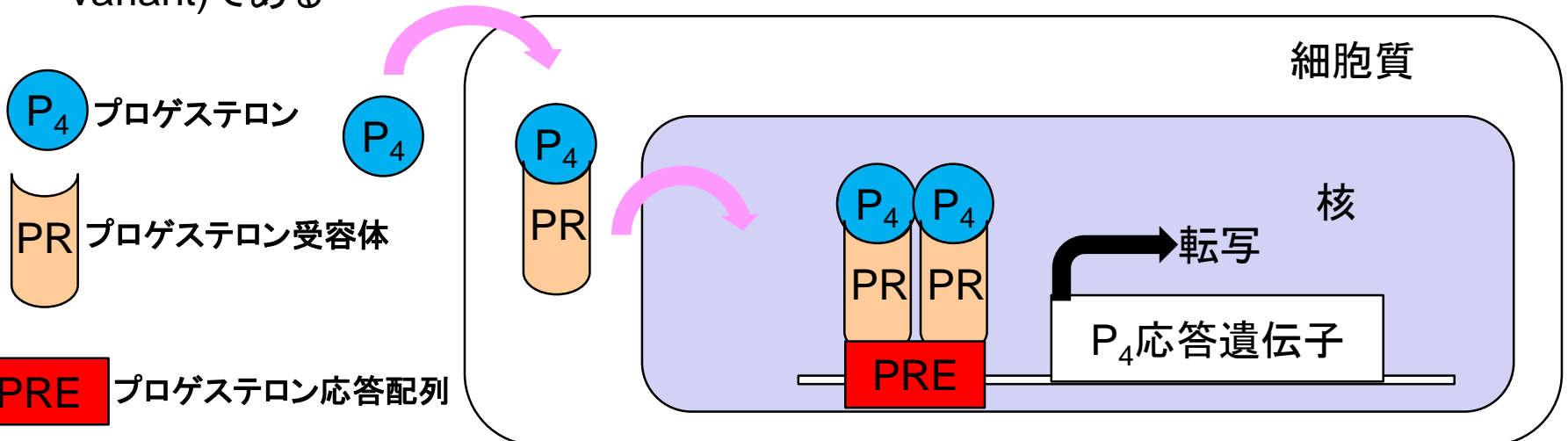
# 脂溶性ホルモンの細胞内受容体

## プロゲステロン受容体:PR

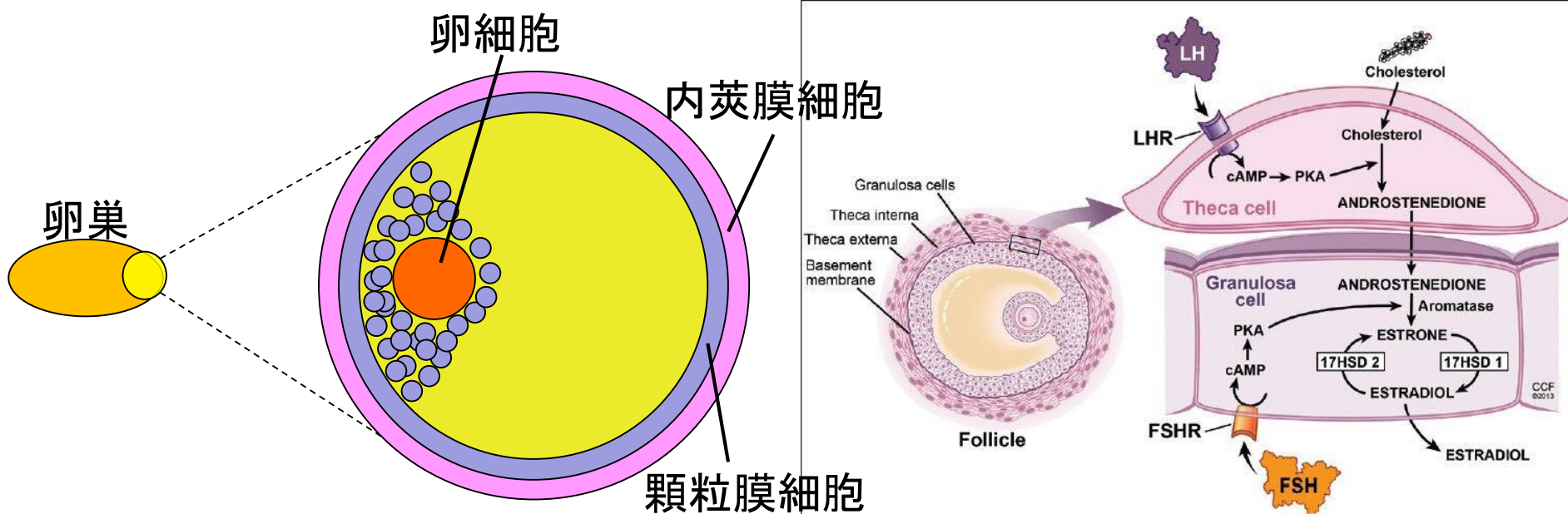
### DNAに結合する転写因子



- PRにはPR-AとPR-Bの2つのアイソフォームが存在する
- PR-Aは分子量81kDa, PR-Bは分子量116kDaである
- これらのアイソフォームは同一遺伝子にコードされる
- PR-AはPR-BのN末端に位置する164個のアミノ酸が欠損したアイソフォーム(splicing variant)である



# 卵巣におけるステロイドホルモン産生機構



Doshi et al., Journal of Mid-life Health 2013

FSHと LHはtwo cell theoryと呼ばれる内荏膜細胞と顆粒膜細胞の相互作用でEstradiol( $E_2$ )を合成する



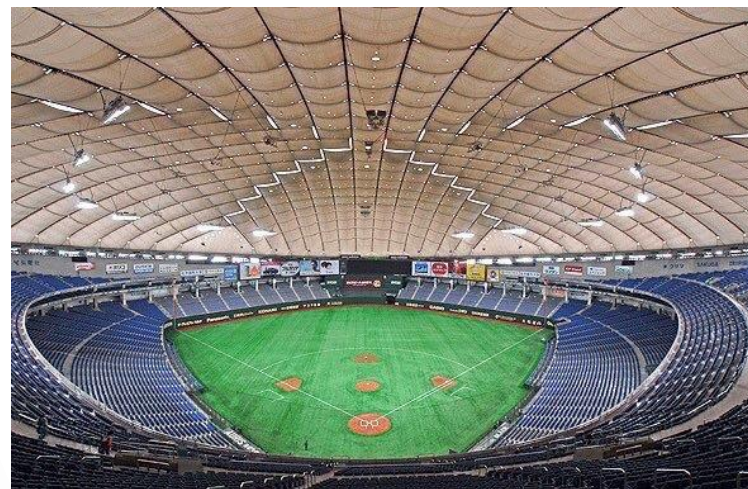
# 正常女性のホルモン基準値

	LH(mIU/mL)	FSH(mIU/mL)	E2(pg/mL)	P4(ng/mL)
卵胞期	1.8~7.0	5.2~14.4	13~70	1以下
排卵期	5.6~34.9	5.6~14.8	70~240	1以下
黄体期	1.0~7.8	2.0~8.4	70~160	5~30
閉経期	6.7~38.0	26.2~113.3	10以下	1以下

1pg/mLとは？

東京ドームの容積124万 m<sup>3</sup> =12.4億L  
スティックシュガー1本=3g

3g/12.4億L=2.4pg/mL





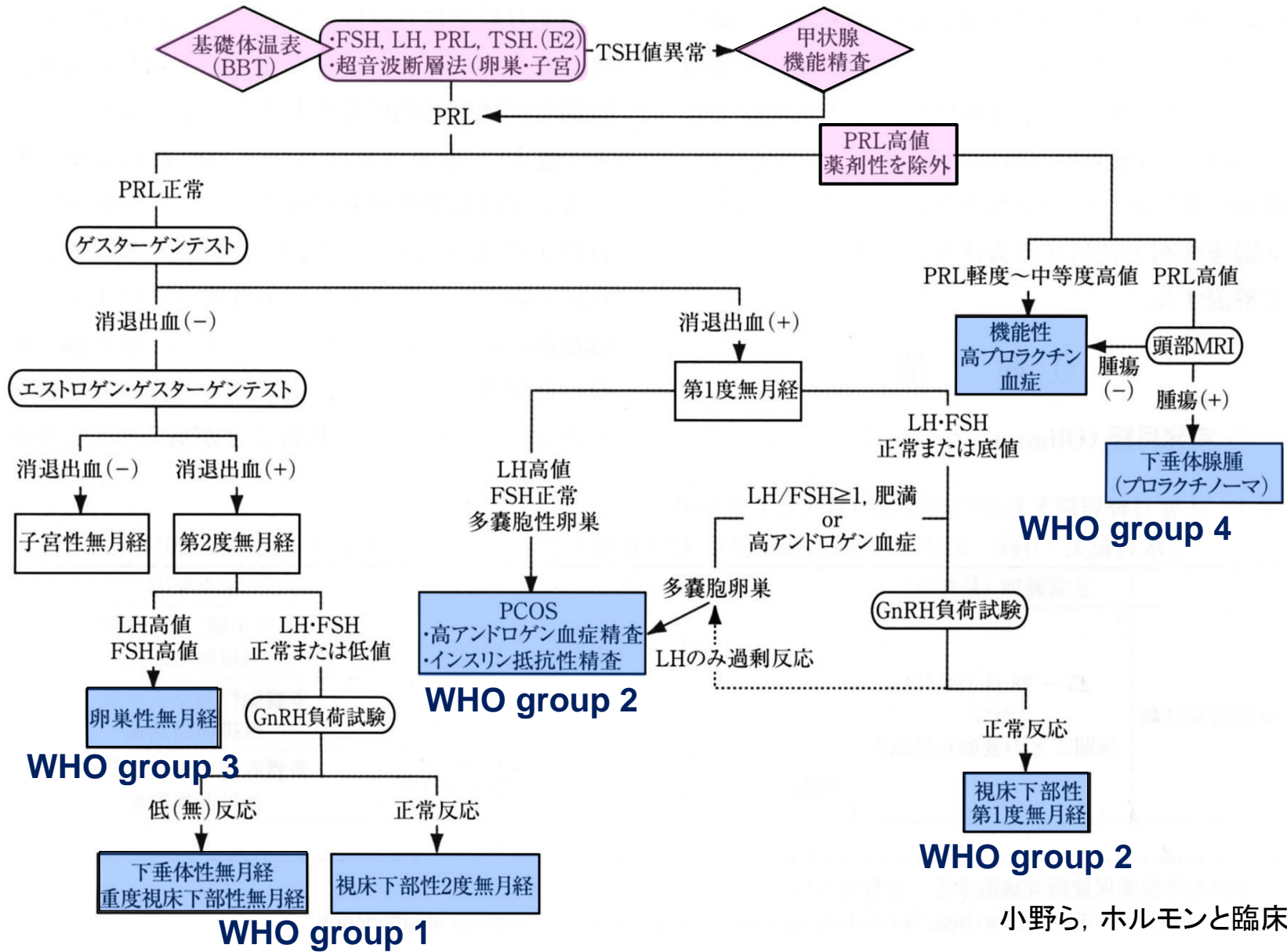
# 続発性無月経

これまでであった月経が3か月以上停止した状態と定義される。原因別分類では妊娠、視床下部性、下垂体性、卵巣性、子宮性、その他の原因として、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺機能障害、糖尿病、薬剤などが挙げられる。原因が多岐にわたるため、続発性無月経の診断は系統だった原因検索がなされる。

# WHOによる排卵障害の分類

所在	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
障害	視床下部・下垂体機能不全	視床下部・下垂体機能低下	卵巣機能不全	高プロラクチン血症
LH,FSH	↓	正常(PCOSではLH>FSH)	↑	正常
E <sub>2</sub>	↓	正常	↓	正常
頻度	中	最も高い	低	高
P test	—	+	—	+
EP test	+	+	+	+

# 続発性無月経診断の流れ



# WHOによる排卵障害の分類

所在	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
障害	視床下部・下垂体機能不全	視床下部・下垂体機能低下	卵巣機能不全	高プロラクチン血症
LH,FSH	↓	正常(PCOSではLH>FSH)	↑	正常
E <sub>2</sub>	↓	正常	↓	正常
頻度	中	最も高い	低	高
P test	—	+	—	+
EP test	+	+	+	+

# 体重減少性無月経の取り扱い

## CQ308 体重減少性無月経の取扱いは？

### *Answer*

1. 身長と体重から，重症度を評価する。(A)
2. 神経性やせ症（神経性食欲不振症）を疑ったときは専門とする医師に紹介する。(B)
3. 内分泌学的検査により障害部位を確認する。(B)
4. 標準体重の90%までの体重回復を目指す。(B)
5. 長期の低エストロゲン状態のときは，骨量を測定し，ホルモン補充療法を行う。(B)
6. 排卵誘発は妊娠を希望し，全身状態が改善したときに行う。(B)

## 体重減少性無月経 (Amenorrhea caused by weight loss)の病態生理

- 体重減少は**ストレス**として**生体に作用**しcorticotropin-releasing hormone(CRH), ニューロペプチドY(NPY), オレキシン,  $\beta$ エンドルフィンの産生・分泌を促進する.
- NPY,  $\beta$ エンドルフィンには**GnRH分泌抑制作用**がある.
- 脂肪細胞から産生される**レプチン**はNPYの抑制とともに, **キスペプチン**を介して **GnRHパルス分泌を調節**する.
- 胃で産生される**グレリン**も摂食を増加させ, **GnRH分泌を抑制**する.

GnRHのパルス分泌が低下しゴナドトロピンの分泌低下, 特にLHパルスの減少により性腺機能が抑制され無月経となる.

## 体重減少性無月経 (Amenorrhea caused by weight loss)の管理

- **生活習慣の改善**: やせの女性には栄養士と連携して栄養に関するカウンセリングを行う。
- 摂食障害の場合は**精神科**, **心理カウンセラー**を交えた**チーム医療**が勧められる。
- アスリート女性が続発性無月経を呈する場合には**栄養士**, **競技の指導者と連携**して運動量に見合った適切なカロリーを摂取するよう指導する。
- 摂取カロリーと運動量の調整を行うことで運動性無月経が改善することが期待できる。
- 血中E<sub>2</sub> 20 pg/mL未満の低エストロゲンが判明したアスリートに対しては, DEXA法等で**骨密度を測定**する。
- 骨量減少を認めるアスリートには将来の健康維持や妊孕性保持という観点のみではなく, **骨折等アスリート生命そのものに直結する問題であることを本人と指導者に理解してもらいながら治療**を行う。



# WHOによる排卵障害の分類

所在	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
障害	視床下部・下垂体機能不全	視床下部・下垂体機能低下	卵巣機能不全	高プロラクチン血症
LH,FSH	↓	正常(PCOSではLH>FSH)	↑	正常
E <sub>2</sub>	↓	正常	↓	正常
頻度	中	最も高い	低	高
P test	—	+	—	+
EP test	+	+	+	+



# PCOSの取り扱い

## CQ321 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の診断と治療は？

### Answer

1. 日本産科婦人科学会による診断基準 (2007年) に基づいて診断する. (A)
2. 挙児希望がない女性に対しては
  - 1) 肥満があれば減量など生活指導を行う. (B)
  - 2) 定期的な消退出血を起こさせる. (B)
3. 挙児を希望している女性に対しては
  - 1) 肥満があれば減量を勧める. (B)
  - 2) 排卵誘発にはまずクロミフェン療法を行う. (B)
  - 3) 肥満, 耐糖能異常, インスリン抵抗性のいずれかを認め, かつクロミフェン単独で卵胞発育を認めなければ, メトホルミンを併用する. (C)
  - 4) クロミフェン抵抗性の場合はゴナドトロピン療法または腹腔鏡下卵巣多孔術を行う. (B)
  - 5) ゴナドトロピン療法を行う際は, 低用量で緩徐に刺激する. (B)

# 多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic ovary syndrome: PCOS)

## 多嚢胞性卵巣症候群の診断基準(日産婦2007)

以下の1~3すべてを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする

1. 月経異常
2. 多嚢胞卵巣
3. 血中男性ホルモン高値またはLH基礎値高値かつFSH基礎値正常

注1) 月経異常は無月経, 稀発月経, 無排卵周期症のいずれかとする.

注2) 多嚢胞性卵巣は, 超音波断層検査で両側卵巣に多数の小卵胞がみられ, 少なくとも一方の卵巣で2~9 mmの小卵胞が10個以上存在するものとする

注5) LH高値の判定は,  $LH \geq 7 \text{ mIU/mL}$  (正常女性の平均値 +  $1 \times$  標準偏差) かつ  $LH \geq FSH$  とし, 肥満例 ( $BMI \geq 25$ ) では  $LH \geq FSH$  のみでも可とする.

# WHOによる排卵障害の分類

所在	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
障害	視床下部・下垂体機能不全	視床下部・下垂体機能低下	卵巣機能不全	高プロラクチン血症
LH,FSH	↓	正常(PCOSではLH>FSH)	↑	正常
E <sub>2</sub>	↓	正常	↓	正常
頻度	中	最も高い	低	高
P test	—	+	—	+
EP test	+	+	+	+

# 早発卵巣不全の取り扱い

## CQ312 早発卵巣不全 (POF) の取り扱いは？

### Answer

1. 問診を的確に行う。(A)
2. 内分泌学的検査などにより原因を検索する。(B)
3. 挙児希望がない場合はホルモン補充療法を行う。(B)
4. 挙児希望がある場合は Kaufmann 療法を行う。(B)

POF症例では、禁忌でない限り**エストロゲン補充**を受けることが推奨されており、子宮を有する場合は**黄体ホルモン**も併用する。

エストロゲン補充により**骨量の減少予防**を図る。

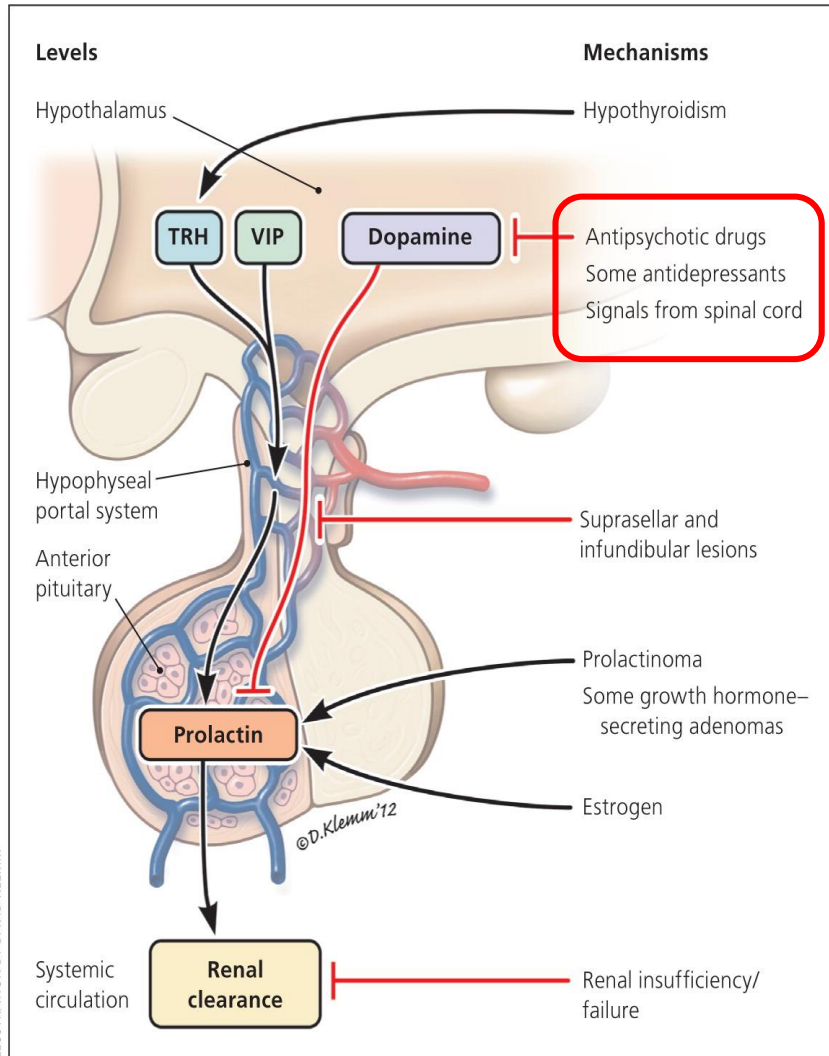
ホルモン療法と同時に適度な運動、健康的な食生活、カルシウムとビタミンDの摂取、禁煙などを心がけるように指導する。

# WHOによる排卵障害の分類

所在	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
障害	視床下部・下垂体機能不全	視床下部・下垂体機能低下	卵巣機能不全	高プロラクチン血症
LH,FSH	↓	正常(PCOSではLH>FSH)	↑	正常
E <sub>2</sub>	↓	正常	↓	正常
頻度	中	最も高い	低	高
P test	—	+	—	+
EP test	+	+	+	+

# プロラクチン (prolactin:PRL)

プロラクチンは下垂体前葉から分泌される分子量2万3000の蛋白ホルモンである。主に乳腺に作用し、乳蛋白の合成、乳汁の分泌を促進する作用がある。視床下部から分泌される**ドーパミン**によって**抑制的に調節**されている。



Prolactin inhibiting factor: PIF

- Dopamine
- GABA

Prolactin releasing factor: PRF

- Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
- Vasoactive intestinal peptide (VIP)
- Serotonin

様々な薬剤が高プロラクチン血症を起こす

抗精神病薬・抗うつ剤・抗潰瘍剤:ドーパミン受容体拮抗薬  
血圧降下剤:ドーパミン合成阻害剤  
ホルモン剤:エストロゲン製剤(下垂体への直接作用)



# 高プロラクチン血症の診断

## CQ317 高プロラクチン血症の診断は？

### *Answer*

1. 月経異常や乳汁漏出がある場合にはプロラクチン（PRL）測定を行う。(A)
2. PRL 値が高い場合、甲状腺機能検査も行う。(B)
3. 薬剤服用（精神科、内科）、甲状腺疾患症状の有無、頭痛、視野狭窄の有無を問診する。(B)
4. 乳汁漏出の有無は左右とも確認する。(B)
5. PRL 値が 100ng/mL を超える場合は、プロラクチノーマの可能性を考えて MRI 施行を考慮し、場合により内分泌内科医または脳神経外科医に紹介する。(B)

# 高プロラクチン血症の治療

## CQ318 高プロラクチン血症の治療は？

### *Answer*

1. 視床下部性に対しては，ドパミン作働薬による治療を行う。(A)
2. 薬剤性の場合は中止，減量または変更に関して処方医と相談する。(B)
3. プロラクチノーマの場合，内分泌内科医または脳神経外科医と相談し，主としてドパミン作働薬による治療を行う。(B)
4. 下垂体卒中，視力視野障害を起こす腫瘍，薬剤抵抗例，薬剤療法不応例などは外科療法の適応となり，脳神経外科医に紹介する。(B)



# 無排性の月経周期異常の管理

## CQ303 無排卵性の月経周期異常はどう管理するか？

### *Answer*

1. 問診, 身体所見, 内分泌学的検査などから, 月経周期異常の原因を検索する. (B)
2. 挙児の希望がない場合はホルモン療法を行う.
  - 1) 慢性の無排卵周期による頻発月経や希発月経では, 周期的なプロゲステロンの投与 (Holmstrom 療法) を行う. (B)
  - 2) 第1度無月経では周期的なプロゲステロンの投与 (Holmstrom 療法) を行う. (B)
  - 3) 第2度無月経では周期的なエストロゲンとプロゲステロンの投与 (Kaufmann 療法) を行う. (B)
  - 4) 経口避妊薬 (OC) などのエストロゲン・プロゲステロン配合薬の投与を行う. (C)
3. 現在, 挙児の希望がある場合は排卵誘発を行う. (B)

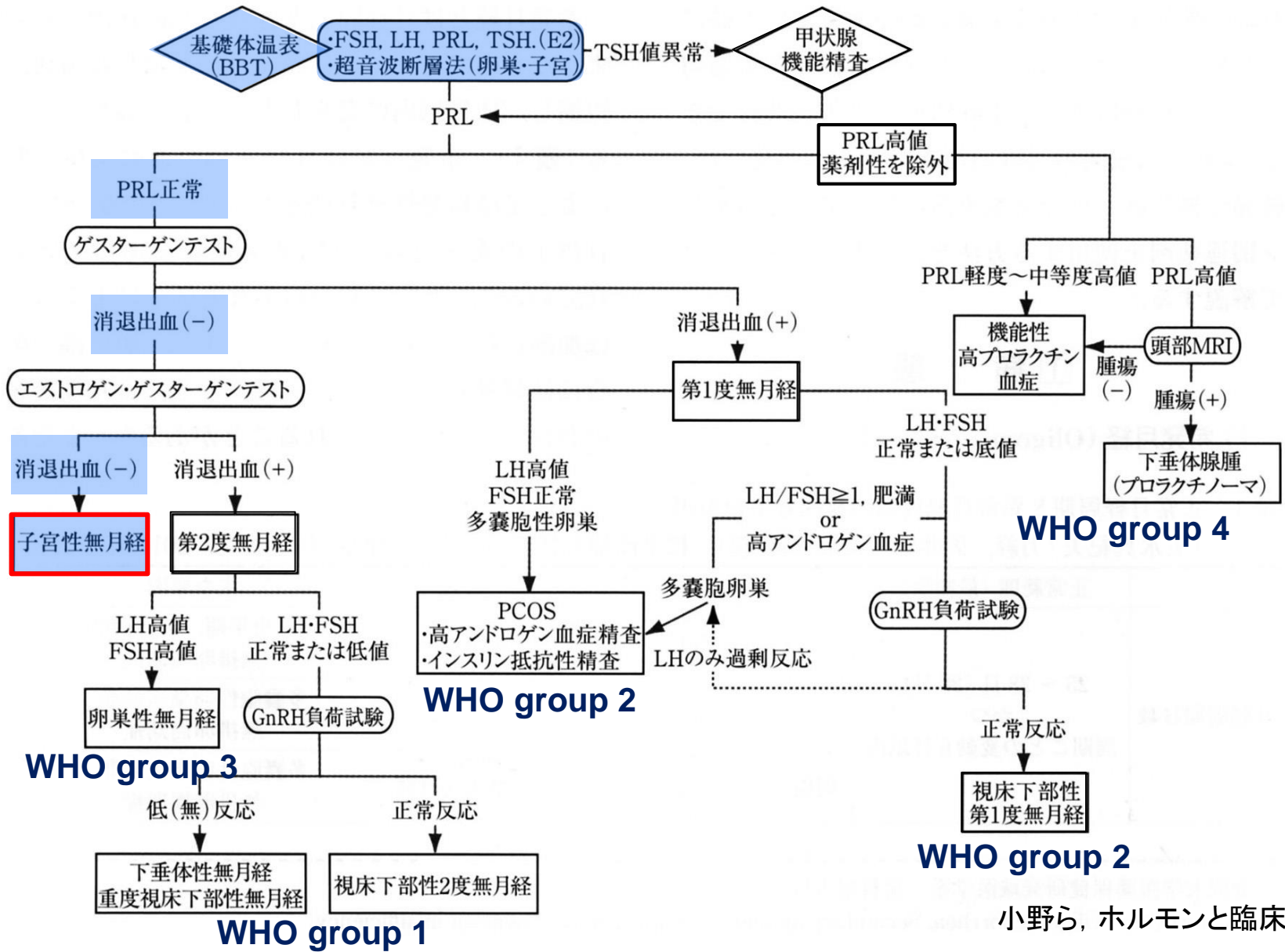
# 続発性無月経

## CQ302 続発無月経を診断する場合の留意点は？

### *Answer*

1. 妊娠の可能性を考慮しながら、詳細な問診を行う。(A)
2. 超音波検査で子宮内膜の厚み、卵胞発育などを観察し、多嚢胞卵巣、卵巣腫大、子宮留血症などの有無を確認する。(B)
3. FSH, LH, E<sub>2</sub>, プロラクチン, TSH を測定する。(B)

# 子宮性無月経診断の流れ



# 子宮性無月経について

子宮内膜基底層の損傷があると、損傷部の広さに応じて子宮腔の広範な癒着を起こし、無月経や過少月経を起こす (Intrauterine adhesions, Asherman's syndrome).

→子宮内は搔爬ではなく吸引が推奨されている

→子宮内感染も癒着の原因となりうる。

**子宮内膜欠損**：過多月経の治療で**子宮内膜の破壊・焼灼(例：MEA)**の治療を行ったあとの状態である。また、**子宮動脈塞栓術(UAE)**の合併症として子宮内膜が破壊された状態になることもある。

# 続発性無月経の病態のまとめ

所在	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group X
障害	体重減少性無月経など 視床下部・下垂体機能不全	PCOSなど 視床下部・下垂体機能低下	POFなど 卵巣機能不全	高プロラクチン血症	子宮・腔 続発性無月 経では子宮 性無月経も 考慮する
LH,FSH	↓	正常(PCOSではLH>FSH)	↑	正常	正常
E <sub>2</sub>	↓	正常	↓	正常	正常
頻度	中	最も高い	低	高	低
P test	—	+	—	+	—
EP test	+	+	+	+	—

座長の労をおとりいただきました  
東北大学産科婦人科学教室  
立花 眞仁先生 ならびに  
ご清聴いただきました先生方に  
深謝いたします

金沢大学医薬保健研究域医学系産科婦人科  
金沢大学附属病院周産母子センター  
小野 政徳