

第 64 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

## 1. 無月経

島根大学医学部産科婦人科

講師 金崎 春彦

### Amenorrhea

Haruhiko KANASAKI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane University School of Medicine, Shimane*

#### はじめに

月経に関連する主訴で産婦人科を受診するケースは多く、月経異常についてはその病態・原因を把握して適切に対応する必要がある。月経は「通常、約一カ月の間隔で起こり、限られた日数で自然に止まる子宮内膜からの周期的出血」と定義されるが、それがない状態が無月経である。無月経には生理的無月経と病的無月経があり、さらには病的無月経を原発性と続発性とに分けてそれぞれの鑑別診断を行う必要がある。わが国の平均初経年齢は概ね 12 歳代とされているが<sup>1)</sup>、満 18 歳を過ぎても初経が起こらないのが原発性無月経、これまであった月経が 3 カ月以上停止したものが続発性無月経である。

#### 月経発来の際序

女性の性周期は視床下部—下垂体—卵巣系により支配される。視床下部より分泌される Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) は視床下部より分泌され、下垂体前葉に存在するゴナドトロピン (Follicle-stimulating hormone ; FSH,

Luteinizing hormone ; LH) 産生細胞に作用し、ゴナドトロピンの合成・分泌を促進する。FSH は卵巣に作用して卵胞を発育させてエストロゲン分泌を促し、エストロゲンは子宮に作用して子宮内膜を増殖させる。LH は排卵を促し、排卵後の黄体からプロゲステロンを分泌させる。エストロゲン作用で肥厚した子宮内膜はプロゲステロンにより分化・脱落膜様変化を起こす。妊娠が成立しない場合、黄体の退縮による性ステロイドホルモンの分泌低下・消退が子宮内膜の剝離を引き起こし、月経を引き起こす。

#### 原発性無月経

満 18 歳を過ぎても初経をみないものが原発性無月経である。現在 14 歳までに 95% 以上初経があるといわれており、16 歳になっても初経がなければ検査を考慮する必要がある。原発性無月経の頻度としては 0.3~0.4% と稀な疾患であり、性分化異常や染色体異常など、根本的な生殖器の要素に起因することが多い。

**Key Words:** Primary amenorrhea, Secondary amenorrhea, Gonadotropin  
今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

2

【表1】 原発性無月経の分類

見せかけの無月経
処女膜閉鎖症
腔閉鎖・腔欠損 (Mayer-Rokitansky-Küstner 症候群)
腔中隔 (腔横中隔)
頸管閉鎖症
子宮性無月経
先天性子宮欠損症
結核性子宮欠損症
幼児期 Asherman 症候群
卵巣性原発性無月経
純粋型性腺形成異常 (46, XY)
性腺形成異常
Turner 症候群 (45, X)
Turner 症候群 (モザイク型)
卵巣形成異常 (46, XX)
Ovarian aplasia (afollicular)
Ovarian hypoplasia (follicular)
視床下部性原発性無月経
Kallmann 症候群
Frölich 症候群
視床下部腫瘍 (頭蓋咽頭腫など)
下垂体性無月経
ゴナドトロピン欠損症
インターセックス・アンドロゲンによる原発性無月経
真性半陰陽 (卵巣+精巣)
女性 (仮性) 半陰陽 (卵巣)
副腎性器症候群 (先天性副腎皮質過形成)
男性 (仮性) 半陰陽 (精巣)
精巣性女性化症候群

### 原発性無月経の分類

原発性無月経は障害部位別に大きく分けて、見せかけの無月経、子宮性無月経、卵巣性原発性無月経、視床下部・下垂体前葉系の異常による原発性無月経、インターセックス・アンドロゲンによる原発性無月経とに分けることができる(表1)。

#### 1) 見せかけの無月経・子宮性無月経

見せかけの無月経は子宮からの出血はあるものの、性器閉鎖、腔欠損などにより月経血が体外へ出ないものをいい、ある程度貯留した段階で腹痛などの症状を引き起こす。子宮性無月経は性ステロイドによる子宮内膜肥厚・分化が起こらないため月経が生じない。

#### 2) 卵巣性原発性無月経

卵巣ステロイド分泌異常に起因するものであ

る。原発性無月経の30~40%に染色体異常があるといわれ<sup>2)</sup>、中でもTurner症候群は性腺形成異常に伴う卵巣性無月経の代表疾患である。Turner症候群の典型例は45,Xの核型をもつが、40%がモザイクであり、いずれも特徴的な臨床症状と性染色体異常をもつ。その他卵巣形成異常によっても無月経となる。

#### 3) 視床下部下垂体性無月経

視床下部におけるGnRHの分泌障害やGnRHの受容体異常によりゴナドトロピンが分泌されないことに起因する。嗅覚異常を伴うKallman症候群、性腺機能低下に肥満、精神発育遅滞を伴うLaurence-Moon-Bidle症候群、筋緊張低下を伴うPrader-Willi症候群はGnRH分泌不全による。視床下部腫瘍、下垂体機能障害による無月経もある。ゴナドトロピン欠損症は下垂体性の原発性無月経である。

#### 4) インターセックス、アンドロゲンによる原発性無月経

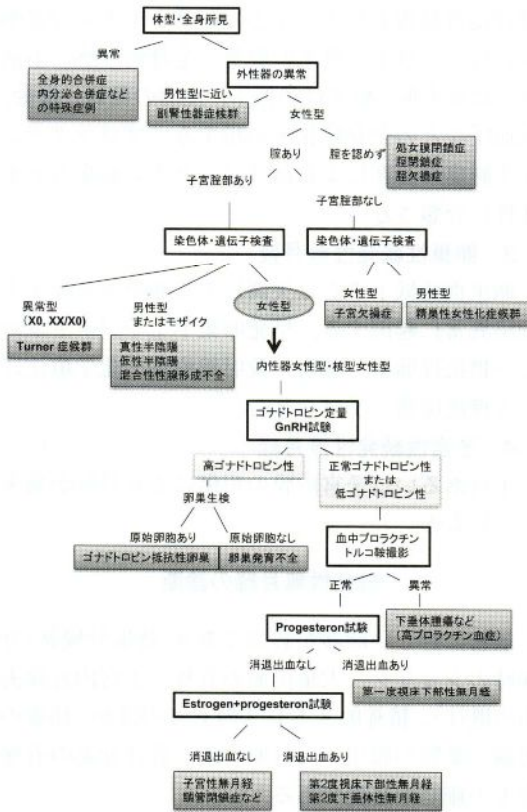
無月経でかつ、性別の判断が難しい場合が多い。真性半陰陽は卵巣、精巣の両方の性腺を有する疾患で、女性と判定されているものが約40%である。46,XXが多いが、時にモザイク例も認められる。染色体は女性型であるが外性器が男性型を示す代表疾患は副腎性器症候群(先天性副腎皮質過形成)であり、先天性のステロイド代謝系の酵素欠損に起因する。精巣性女性化症候群はアンドロゲンレセプター異常による症候群であり、染色体は男性、外性器が女性型を示す。

### 原発性無月経の診断

原発性無月経の鑑別診断のフローチャートを図1に示す<sup>3)</sup>。

1. 理学的所見：全身所見の観察(低身長、肥満、るいそう、翼状頸、外反肘、嗅覚異常、視力障害など)の他、局所の診察が必要である。乳房発育などの第二性徴の発現程度、外性器の男性化徴候の有無、恥毛の有無・量や陰の有無・長さを確認する。

2. 染色体検査：通常は末梢血を用いて検査するが、モザイクと考えられる例では皮膚生検組織



【図1】 原発性無月経の鑑別診断  
文献3) より 一部改変

での染色体検査も行う。

3. 内分泌検査：ホルモン基礎値としてゴナドトロピン(LH, FSH)、プロラクチン、エストラジオール、プロゲステロン、テストステロンを測定する。無月経の原因部位はゴナドトロピン基礎値で推測がつく。必要に応じてLH-RHテスト、TRHテストも行う。高アンドロゲン血症が疑われる場合はDHAS、アンドロステジオン測定が望ましい。副腎性器症候群が疑われる場合は尿中17-ケトステロイド(17-KS)、17 $\alpha$ -ヒドロキシコルチコステロイド(17-OHCS)、コルチゾールを測定し、デキサメサゾン抑制試験も施行する。

**続発性無月経**

続発性無月経とはこれまであった月経が3カ月以上停止したものと定義される。生理的無月経は

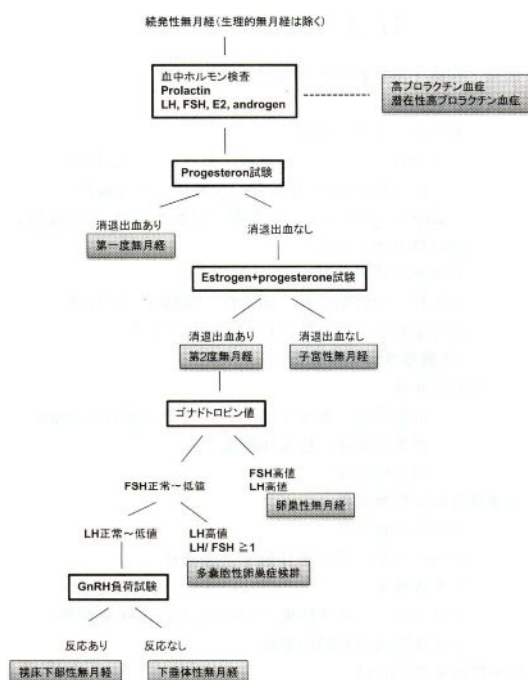
【表2】 続発性無月経の分類

間脳・視床下部性続発性無月経 <機能性疾患> 高プロラクチン血症 薬剤性(ドパミン拮抗剤, セロトニン増加剤) Chiari-Frommel 症候群(分娩後, 乳汁漏出) Argonz-del-Castilo 症候群(妊娠無関係, 乳汁漏出) 神経性食思不振症 体重減少性無月経 心因性(神経緊張性, 環境性, 運動性)無月経 内分泌疾患, 全身性消耗疾患に伴うもの (多嚢胞性卵巣症候群) <器質性疾患> 間脳腫瘍(視床下部とその近傍に発生する腫瘍) 頭蓋咽頭腫, 松果体腫瘍など 頭部外傷後 下垂体性続発性無月経 Sheehan 症候群 Simonds 病(汎下垂体低下+悪液質) 下垂体腫瘍 プロラクチン産生腫瘍(Forbes-Albright 症候群) 下垂体腫瘍外科的治療後 卵巣性続発性無月経 早発卵巣不全(POF) ゴナドトロピン抵抗性卵巣 卵巣破壊(手術, 放射線, 化学療法) 染色体異常(Turner 症候群など) 子宮性続発性無月経 子宮内膜炎 外傷性子宮腔癒着症(Asherman 症候群) 頸管癒着 手術による子宮摘出
--

除くが、初経開始後数年間の月経周期の異常は必ずしも異常とはいえず<sup>4)</sup>、性成熟期の過渡期にある生理的現象であることに注意する。

**続発性無月経の分類**

続発性無月経の場合、内因性エストロゲン分泌の有無を臨床的に判断するためプロゲステロン投与を行い、消退出血があればエストロゲン分泌が保たれている第一度無月経と診断する。プロゲステロンのみで消退出血がない場合、エストロゲンとプロゲステロンを投与して消退出血を認めれば第二度無月経であり、子宮内膜の存在を診断できる。続発性無月経もその障害部位により間脳視床下部性、下垂体性、卵巣性、子宮性に分類される(表2)。



【図2】 続発性無月経の鑑別診断  
文献7)より一部改変

### 1. 間脳・視床下部性続発性無月経

多くは機能的であるがGnRHの分泌不全、あるいは正常な律動的分泌が生じていない場合に続発性無月経となる。高プロラクチン血症の90%以上に月経異常を認め、無月経患者の約20%が高プロラクチン血症に起因する<sup>5)</sup>。若い女性のダイエットによる体重減少性無月経は視床下部性であるが、精神病である神経性食欲不振症(anorexia nervosa)との鑑別は重要である。後者の場合、①食行動の異常(不食、多食、隠れ食い)、②体重に対するゆがんだ態度(やせ願望)、③病識が乏しい、などが特徴的である。また肥満女性の約半数に無月経を認めるという報告もある<sup>5)</sup>。その他内分泌疾患や消耗性疾患による続発性無月経もこの範疇に入る。

### 2. 下垂体性続発性無月経

下垂体からのゴナドトロピン分泌不全は、無月経となる。出産分娩時の大量出血により下垂体前葉の虚血性壊死が生じることで発症する。無月経のみならず、成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、

副腎皮質刺激ホルモンなどの前葉ホルモン分泌不全に伴い、陰毛・腋毛の脱落、全身倦怠感、不活発、食欲不振、耐寒性の低下、皮膚の乾燥、痩せ、低血圧などの全身症状が出現する。プロラクチン産生腫瘍の存在による高プロラクチン血症も下垂体性に分類される。

### 3. 卵巣性続発性無月経

卵巣機能低下または失調による卵巣ステロイド分泌異常に起因する。早発卵巣不全やゴナドトロピン抵抗性卵巣、手術・放射線療法・化学療法による機能廃絶が挙げられる。

### 4. 子宮性続発性無月経

子宮あるいは子宮内膜の損傷により月経が発来しないもの

## 続発性無月経の診断

最初に詳しい問診が必要であり、妊娠分娩歴(分娩時のショック、大量出血の有無、子宮内容除去術の既往)、精神的ストレスの有無のほか、体重の増減、薬物の服用、内科的疾患、乳汁分泌の有無などの確認が必要である。

続発性無月経の鑑別診断のフローチャートを図2に示す<sup>7)</sup>。血中のゴナドトロピン値、プロラクチン値によりほぼ病変の推定が可能で、LH-RHテストにてほぼ確実に診断することが可能である。プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、アンドロゲン等の測定も重要である。

## 無月経の治療

無月経の治療は多様である。原発性か続発性か、妊娠希望の有無により治療を選択する。

### 1. ホルモン補充療法

Turner症候群などの卵巣性の原発性無月経あるいは、卵巣性の続発性無月経で挙児希望の無い第二度無月経の場合は性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)補充療法を行う。これは低エストロゲン血症による骨塩量低下や脂質代謝異常を予防する為でもある。第一無月経の場合、ゲスターゲン療法(Holmstrom療法)が有効である。第一度無月経の場合には、子宮内膜過形成や子宮内膜癌のリスクが高まる為、無月経状態の放置は良くない

い<sup>8)</sup>。

### 2. 手術療法

見せかけの原発性無月経に対しては造腔、腔形成術など。XY型の性腺異常の無月経症例に対しては、男性化予防、悪性化予防第二次性徴以降性腺摘除術を行う。続発性無月経の場合、Asherman症候群に対する子宮内腔癒着剝離術や脳外科手術(下垂体-間脳腫瘍)が無月経の治療となる。

### 3. 排卵誘発法

原発性無月経で視床下部・下垂体性疾患に対しては挙児希望があればゴナドトロピン療法(hMG療法)やGnRHパルス療法が適応になる。続発性無月経の場合、第一度無月経例にはクエン酸クロミフェンあるいはシクロフェニル療法を行い、下垂体性無月経や第二度無月経、クロミフェン無効例に対してはhMG療法を行う。

### 4. 原因の除去

甲状腺疾患などの内分泌異常を伴う場合は、原因疾患に対する治療が必要である。また、肥満による無月経例では減量指導を行う。原発性無月経である副腎性器症候群に対しては副腎皮質ステロイド投与が有効である。

### 5. 抗プロラクチン療法

高プロラクチン血症に対しては薬剤性や器質的疾患を検索した後、プロモクリプチン、テルグリド、カベルゴリンといったドーパミン受容体作動薬を投与する。

### おわりに

無月経は日常診療において比較的好く遭遇する

疾患であり、診断にいたるフローチャートはすでに確立されている。しかし、外性器異常症例や染色体異常を伴う場合、あるいは心身症的背景を有する無月経症例に対しては対応が難しい場合もある。挙児希望のある卵巣性無月経症例においても同様である。月経異常は女性にとって極めてデリケートな問題であり、我々医療者は誠意をもって対応することが重要であろう。

### 文 献

- 1) 玉田太朗. 産婦人科 Clinical Data 婦人科 初経. 産科と婦人科 1993; 60増刊号: 148-151
- 2) 三宅 侃, 森重健一郎, 谷澤 修. 産婦人科 Clinical Data 婦人科 原発性無月経の原因. 産科と婦人科 1993; 60増刊号: 152-153
- 3) 武谷雄二. 月経異常. 武谷雄二編. 新女性医学体系4 女性の症候学. 東京: 中山書店; 1998. p. 15-37
- 4) 楠原浩二. 思春期にみられる月経異常—続発性無月経. 川越慎之介, 他編. 図説産婦人科 VIEW 7. 思春期婦人科疾患とその管理—性的成熟過程における疾患をどう取り扱うか. 東京: メジカルビュー社; 1994. p. 82-92
- 5) 乳汁漏出性無月経. 日本産科婦人科学会編. 産婦人科研修の必修知識 2011. 2011. p. 426-431
- 6) 河上征治. 肥満婦人の生殖機能及び estrogen 代謝に関する研究. 日本不妊学会雑誌 1969; 14: 288-291
- 7) 田中俊誠. 特集 月経不順. 産婦の実際 2001; 50: 巻頭
- 8) Schachter M, Shoham Z. Amenorrhea during the reproductive years—Is it safe? Fertil Steril 1994; 62: 1-16