

カレントレビュー

1. 内分泌

b. 早期卵巣不全

Premature Ovarian Failure

宮川 勇生

Isao MIYAKAWA

はじめに

わが国の1929年4月から1953年3月の間に生まれた女性の平均閉経年齢は、50.5歳(10%閉経年齢45.3歳, 90%閉経年齢56.3歳)である¹⁾。閉経を過ぎると卵胞の発育はみられなくなり, estrogen, inhibin 分泌の減少につれて gonadotropin (Gn)分泌が増加する。このような閉経後の内分泌環境, すなわち hypergonadotropic hypoenestrinism の状態が40(35)歳未満の若い年齢で生じて無月経となった場合を premature ovarian failure (POF)と診断している。POFは30歳未満の0.1%に, 40歳未満では1%にみられる。また, 18歳になっても初経をみない女性では10~28%が, 続発無月経の女性では4~18%がPOFとなり, 決して稀な病態ではない²⁾。これまで, POFの日本語訳には「早発卵巣不全」が用いられてきたが, 日本産科婦人科学会教育・用語委員会

[産科婦人科用語集・第4版(1995), 産科婦人科用語解説集・第2版(1997)]で「早期卵巣不全」と定められた³⁾⁴⁾。また, この病態を表現する診断名として, POFのほかに premature menopause(早発閉経)をはじめ数々の呼称があるが, それぞれの定義は必ずしも一致しているわけではない。このように, POFは病態の複雑さから, 診断名に限らず, 定義, 病因, 診断基準, そして治療のどの点を取っても未解決の問題を残している症候群である⁵⁾。

ここでは, POFを臨床的にどのように捉えて考えるか, そしてその病因, 診断, 治療法について述べる。

Premature ovarian failure の疾患概念

Gnが高値で estrogen 低値の卵巣性無月経は, hypergonadotropic hypogonadic amenorrheaと呼ばれ, 卵胞の存在, 排卵誘発の可能性を否定するものと考えられてきた。したがって, もし, このような病態が40歳未満で起こると表1の1.から7.に示されているような数々の臨床診断名が付され, 挙児希望の女性にとっては絶望的な疾患として取り扱われてきた。

歴史的には, Kisch(1920)が9歳で初経があり17歳で閉経した症例を報告, また, Atria(1950)が precocious menopause (La menopausia pre-

大分医科大学産科婦人科学教室

〒879-5593 大分県挾間町医大ヶ丘1-1

Department of Obstetrics and Gynecology, Oita Medical University, Idaigaoka 1-1, Hasama, Oita, Japan

Key words : Premature ovarian failure · Premature menopause · Secondary amenorrhea · Gonadotropin-resistance ovary syndrom · Ovulation induction

表1 POFの病態を表現する診断名

- | |
|--|
| 1. Premature ovarian failure |
| 2. Premature menopause |
| 3. Primary ovarian failure |
| 4. Hypergonadotropic hypogonadism |
| 5. Hypergonadotropic ovarian failure |
| 6. Hypergonadotropic amenorrhea |
| 7. Hypergonadotropic ovarian anovulation |
| 8. FSH-resistant ovary syndrome * |
| 9. Gonadotropin-resistant ovary syndrome * |
| 10. Resistant ovary syndrome * |
| 11. Insensitive ovary syndrome * |

*：卵胞が認められるもの

coz)の20例の臨床症状、診断、ホルモン療法などについての報告をしている²⁾。さらに、Björö (1962)⁶⁾がこの病態の診断にはGn測定が重要であることを指摘し、Keettel and Bradbury (1964)⁷⁾が初めてPOFの診断名で報告している。

ところが、1960年の初めにHertzが、そしてDe Moraes-Ruehsen and Jones (1967)⁸⁾が同じ臨床症状と内分泌学的検査成績でありながら原始卵胞が存在し排卵誘発可能な症例を見出し“the resistant ovary syndrome”と呼称して紹介し、さらに、1969年には3症例を追加報告した⁹⁾。その後、同様な病態に対してVan Campenhout et al. (1972)¹⁰⁾やKoninckx and Brosens (1977)¹¹⁾は“gonadotropin-resistant ovary syndrome”，Shangold et al. (1977)¹²⁾は“insensitive ovary syndrome”などの診断名を用いて報告している。

このように、同じ臨床症状と内分泌学的検査成績でありながら、病理組織学的には卵巣に卵胞が認められない症例と認められる症例が存在することが明らかになり、前者はpremature menopauseをはじめとする診断名で、また、後者はgonadotropin-resistant ovary syndrome(ゴナドトロピン抵抗性卵巣症候群, Gn-ROS)などの診断名で呼ばれている(表1)。しかし、両者

はまったく異なった独立した疾患(症候群)なのか、あるいはGn-ROSは卵胞(卵子)が喪失しつつある単なる一過程なのか明らかでない。加えるに、試験開腹や腹腔鏡下手術で卵巣の肉眼的所見は小さく萎縮状であること、さらに病理組織学的に卵胞がみられないことが確認されてpremature menopauseの最終診断が下された後に、自然に、また治療により排卵・妊娠した症例が報告された^{12)~19)}。このような症例がいくつか集積されると、腹腔鏡下手術による卵巣組織の切除では診断に十分でないことが指摘され¹³⁾¹⁴⁾、さらに、この病態にpremature menopauseの診断名を当てると、国際的にも、また、日本産科婦人科学会教育・用語委員会の定義にもみられるように、「閉経は卵巣機能の衰退または消失によって起こる月経の永久的な閉止をいう」との定義²⁰⁾に合致しなくなり、診断名まで曖昧さを残すことになった。そこでpremature menopauseよりPOFの診断名が多く論文にみられるようになってきた。しかし、このPOFの診断名は必ずしも卵胞が認められない症例と認められるGn-ROSの症例を含む診断名として広義に用いている報告者¹⁵⁾¹⁶⁾²¹⁾ばかりではなく、premature menopauseのなかにGn-ROSも含めてPOFの同意語として用いている報告者もいる²²⁾²³⁾。

著者は、POFの診断名には病理組織学的に卵胞が認められない症例と認められる症例(Gn-ROS)が含まれるとの見解が臨床的立場から理解しやすいと考える。その理由は、①すべての症例に卵巣の病理組織学的検査を行うことは無理であり、むしろ手術による危険性や癒着、さらに卵巣組織が減少することを考慮すると患者にとって利益が少ないため、一般に臨床症状と検査成績で診断している。②卵巣のごく一部の切除では両側卵巣の全体を表現できず、たとえ組織学的に卵胞の存在が否定されてもその後に妊娠する症例がある。③治療においては両者を

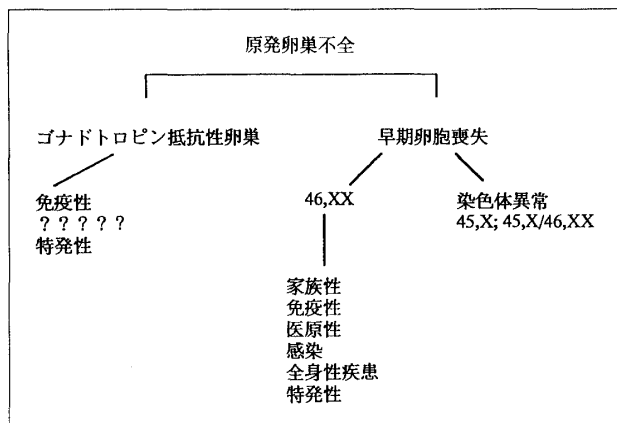


図1 原発卵巣不全の病因分類(Friedman et al.²⁴⁾より改変)

必ずしも区別する必要性はない。などによる。

日本産科婦人科学会教育・用語委員会では「早発閉経」の年齢定義を、その病態分布より「43歳未満での閉経」と定義しているが、POFの年齢定義との関連において今後の検討を要する内容と考える。また、premature menopauseの診断名には続発無月経であることが明確であるが、POFの診断名を用いている報告のなかには原発無月経も含めている報告者¹⁰⁾¹⁶⁾もいて一致した見解がなく、この症候群の取り扱いをますます複雑にしている。さらに、本症候群の病態から「premature ovarian failure」より「premature ovarian dysfunction」がその病態をより正確に表現していると考え²⁾。

病因

もし、自然閉経に近い年齢で hypergonadotropic hypogonadism (hypogonadism) の現象が起これば、加齢による視床下部・下垂体・卵巣系の変化の過程とも考えられるが、若い年齢で何故このような病態が生じるのか十分には明らかでない。本病態は症候群であり数々の病因が挙げられているが、実際には各症例ごとの病因を明らかにできないことが多い。病因の分類にも病態が複雑なだけに異なる分類があるが、Friedman et al. (1983) の POF の同意語として用

表2 若い女性における hypergonadotropic amenorrhea の病因分類(Rebar²⁵⁾より改変)

1. 遺伝的要因
2. 酵素欠損
3. ギナドトロピン分泌における欠陥 (異常)
4. ギナドトロピン受容体そして / 又はその後の伝達機構の欠陥 (異常)
5. 自己免疫疾患
6. 先天性胸腺形成不全
7. 医原性
8. 特発性

いられている primary ovarian failure の分類が理解しやすい(図1)²⁴⁾。また、Rebar(1990)²⁵⁾は表2のような病因を挙げている。さらに、1996年に American Society for Reproductive Medicine から発行された小冊子²⁶⁾ [Early Menopause (Premature Ovarian Failure), A Guide for Patients] の病因分類では genetic factors, autoimmune disorders, destruction of the ovaries, unknown factors としている。また、Aiman and Smentek(1985)¹⁶⁾は236例の POF 症例を病因・頻度別に分類し、その内訳は①resistant ovaries 25例(11%), ②autoimmune 27例(11%), ③afollicular 127例(54%), ④etiology undetermined 57例(24%)であったと報告している。

なかでも、POF(Gn-ROS)がアジソン病、重症筋無力症、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能低下症、systemic lupus erythematosus などの自己免疫疾患に合併してみられることが多く、POFを免疫学的アプローチで研究した報告は興味深い^{27)~35)}。表3に POF に免疫学的関与を示す事項をまとめた。POFにおける卵巣への Gn 作用や卵巣機能に関して①血中抗 Gn 抗体の存在、②卵巣における抗 Gn 抗体の存在、③顆粒膜細胞、卵子や Gn(FSH, LH)の受容体に対する自己免疫抗体、いわゆる抗卵巣抗体の存在による卵巣機能低下、④Gnの生物学的機能(活性)低下、などが考えられてきた。しかし、Damewood et

表3 POFにおいて免疫の関与を支持する事実 (Anasti²⁾より改変)

1. 他の自己免疫疾患との合併	
2. 血中自己抗体の存在	①抗卵巣抗体
3. 卵巣炎の組織学的所見	②抗ゴナドトロピン受容体抗体
4. 感染症との関連	③抗ステロイド産生細胞抗体
5. 細胞性免疫機能の変化	④抗透明体抗体
6. 免疫抑制療法による卵巣機能の回復	⑤その他の組織および非組織特異的抗体
7. 胸腺摘出による卵巣機能不全のマウスモデル	

al.(1986)³⁰⁾, Ho et al.(1988)³¹⁾, Anasti et al.(1995)³⁴⁾の一致しない研究成績からも推察されるように, POFの病因として自己免疫現象がどの程度関与しているのか, また, 卵巣のどの成分を抗原とした免疫反応なのか十分には明らかでない. さらに, 少ない症例の研究成績ではあるが, 自己免疫抗体の関与した症例はなかったとの報告もある²³⁾. しかし, polyglandular failure syndromeを伴った症例においては抗卵巣抗体が認められる確率が高い²⁾. 一方, Gnのradioimmunoassayとradio-ligand receptor assayの不一致をGnの構造から検討した病因説も遺伝子・分子生物学的手法の発展でGnの構造の変異が見出され, POFの病因の一部の解明に結びつきつつある³⁶⁾³⁷⁾. さらに, 卵胞の閉鎖をapoptosisつまり「プログラムされた細胞死」とみる考えも興味深い. Gn, estrogen, growth factors, cytokines(IL-1 β), nitric oxideは生殖細胞をapoptosisから救い, tumor necrosis factor- α , Fas ligandやandrogenはapoptosisを助長する³⁸⁾³⁹⁾. 著者は, gonadotropin releasing hormone agonist(GnRHa)療法によりGnを低下させることで排卵可能な症例があることから, 諸病因による卵巣からのestrogen低下, そしてその結果生じる過剰なGnの上昇による卵巣のGn receptorの減少(down-regulation)を考えている.

自験例のPOF 32例の検討では, 血族結婚は3例(9.4%), 染色体検査を行った18例のうち3例

表4 POFとGn-ROSの診断基準 (武内と桑原⁴⁰⁾)

1. 40歳未満
2. 第2度無月経
3. 血中FSH $\geq$ 40mIU/ml, estradiol < 30pg/ml
4. 染色体が46, XX
1. ~ 4. の基準を満たし, かつ
5. 卵巣生検で卵胞が認められる
6. 治療により排卵が起こる
の両方又はいずれか一方の条件を満たすものをGn-ROS

(16.7%)に異常がみられた. また, 抗核抗体などの自己免疫疾患に関与する検査成績は3例(9.4%)で陽性であった.

診断

一般的には, ①40歳未満の続発無月経, ②Gn高値, ③estrogen低値, の条件を満たす症候群をPOFととらえているが, 詳細なPOFの診断については一定の基準はない.

Anasti(1998)は①40歳未満で, ②4カ月以上の無月経, ③1カ月以上の間隔を置いて2回測定したFSH値が40mIU/ml以上としている. FSHを2回測定して診断しているのはGn値が一時的に異常値を呈するが, 変動し次周期は正常値に戻る症例を除くためである²⁾. 田中ら(1988)⁴⁰⁾は①40歳未満の性成熟婦人, ②少なくとも6カ月間以上の無月経(原発無月経を含む), ③低estrogen状態(血中estradiol-17 β (E₂) < 15

pg/ml), ④ 高 Gn 状態(血中 FSH > 40mIU/ml), ⑤ 正常核型(46, XX)を有する. と定義して報告している. また, 武内と桑原(1997)⁴¹⁾は表4のような診断基準を提唱しているが, Gn-ROS については retrospective な診断法になっている. 著者らは① 40歳未満で, ② 6カ月以上の続発無月経, ③ Gn 値は閉経後女性の平均値 FSH 55mIU/ml(2nd IRP HPG), LH 18mIU/ml(1st IRP LH)以上, 特に FSH の動態に注目し, ④ E₂値については20pg/ml 以下としている. しかし, FSH 値は必ずしも卵巣に残っている卵胞数を反映しているとは限らないことも明らかである.

治療

POF は症候群であるためその病因が多岐にわたる. さらに, 病態生理が十分解明されていないこともあり, 卵巣(排卵)機能の回復, さらに妊娠を期待することは極めて難しい疾患のひとつである. しかし, 少なくとも POF の一部には自己免疫疾患の関与があること, Gn 高値の病態にあること, これまでの POF 患者の排卵, 妊娠に結びついている治療は estrogen 療法が基本となっていること, などから治療法として 1) Glucocorticoid 療法, また, 2) Estrogen 療法, さらに, 新しい治療法として, 3) GnRHa 療法, 4) その他, などが挙げられる(表5).

1) Glucocorticoid 療法: 種々の自己免疫抗体が陽性の症例には, prednisolone 10~30mg/day を投与しながら排卵誘発を試みる. 自己免

疫抗体の関与が示唆される POF の患者に fluo-cortolone 10mg/day を投与し, hMG-hCG で排卵誘発した Blumenfeld et al.(1993)⁴²⁾は3周期の治療で約40%に妊娠が可能であると報告している.

2) Estrogen 療法: ほとんどの症例が第2度無月経であり, また, hMG-hCG 療法には無反応のことが多い¹¹⁾. これまでの排卵や妊娠成功例の多くが estrogen 療法や estrogen 療法後の hMG-hCG 療法, pill 療法などの estrogen 療法を基本としたものである. 著者も POF で妊娠分娩した2症例を報告しているが, estrogen progestogen cyclic therapy(EPCT)によるものであった¹⁸⁾¹⁹⁾.

さらに, 九州7大学病院における「Clinical and laboratory evaluation of patients with premature ovarian failure in 7 university hospitals」(九州生殖内分泌懇話会)による POF と診断された後に排卵・妊娠した19例の集計でも, 排卵した13例中8例が, また, 妊娠した6例中5例が estrogen 療法を基本とした治療によるものであった⁴³⁾. Estrogen の排卵機構への作用について, estrogen の negative feedback による Gn 値の正常化のほかに, 卵巣の Gn 受容体の増加により Gn への感受性を高めることなどが考えられる. 著者が実際に行っている EPCT は, 消退出血5日目より Premarin® 1.25mg/day, 20~21日間, その後半に Lutoral® 4mg/day, あるいは Progesteron® 5~10mg/day を追加投与する方法で, 連続3~6周期, 休薬期間を置きながら繰り返す. なお, 黄体ホルモン剤は子宮体癌発生抑制の点から12日間以上の投与が望ましい⁴⁴⁾. 排卵はこの EPCT 中に, あるいは EPCT の休薬期間に少しずつ再増加する Gn の増加に反応して突然起こる. また, POF では排卵抑制剤である pill 服用中にも排卵を生じることがある²²⁾⁴⁵⁾. また, EPCT 後, あるいは estrogen 療法後に hMG-hCG 療法を積極的に行う方法もあ

表5 POF の治療法

- | |
|---------------------------------------|
| 1. Glucocorticoid 療法 |
| 2. Estrogen 療法 |
| ① Estrogen progestogen cyclic therapy |
| ② Estrogen + hMG-hCG |
| 3. GnRH agonist 療法 |
| ① GnRH agonist 療法 |
| ② GnRH agonist + hMG-hCG |
| 4. その他 |

る。

3) GnRH agonist 療法: POF の病態の特徴は hypergonadotropism である。この病態を改善させるために、最近 GnRHa が臨床応用され、下垂体 GnRH receptor に down-regulation を起こし Gn 分泌を抑制するだけで、また、GnRHa を投与しながら hMG-hCG 療法を加えることで排卵、妊娠成功例の報告がなされた^{46)~51)}。具体的な方法は GnRHa[Buserelin acetate (Sprecur®) 900 µg/day を鼻腔内に噴霧]を 4~8 週間投与し、投与中および投与中止後の卵巣の反応性(卵胞の発育)を estrogen 値、超音波断層法で観察する。さらに、次周期では GnRHa を投与しながら、体外受精・胚移植で過排卵を起こす方法と同じように、hMG-hCG 療法を追加する。このような方法を数周期試みても estrogen の増加、卵胞発育がみられない場合は、卵胞の存在は考えがたく排卵誘発は無理である。

このように、本療法は卵胞の存在を非観血的に知る検査法でもある。

著者ら⁵²⁾は、POF における卵胞の存在を非観血的に知る検査法としての GnRHa の有用性を POF の10例に投与して検討した。GnRHa 投与により Gn は低下し、投与中に1例で E_2 が 50pg/ml 以上となった。GnRHa 投与中止後には4例に E_2 の増加がみられたが残りの6例にはみられなかった。さらに、GnRHa 投与のもとに hMG-hCG 療法を追加し排卵誘発を試みたところ、 E_2 の増加が認められていた4例のうちの2例に排卵が、そのうちの1例に妊娠が認められたが、流産に終わった。POF 患者は第2度無月経であることから推察できるように、長期の卵巣ホルモン欠落のため、たとえ排卵、受精に成功しても受精卵を受け入れる子宮、子宮内膜の萎縮がみられることが多く流産する頻度が高い。したがって、妊娠を目的にする場合には EPCT を数周期行った後に GnRHa 療法での排卵誘発が望ましい。また、卵巣機能の回復が望

めない場合でも性器の萎縮、骨粗鬆症の予防のために、卵巣ホルモン補充療法としての EPCT が必要となる。

POF に関する多くの報告より、排卵機能の回復の予測は困難であるが、20%に排卵が、5~10%に妊娠の可能性がある²⁾。

4) その他: 米国では POF 患者の治療法として、提供された卵子と夫の精子を用いて体外受精を行い、ホルモン療法により配偶子の受け入れ状態にある POF 患者の子宮に胚移植を行う方法により妊娠の成功例が報告されている⁵³⁾。さらに、最近ではこのような assisted reproductive technology を用いて、Turner's syndrome⁵⁴⁾ や正常に自然閉経した高齢の女性の妊娠も可能になっている⁵⁵⁾。しかし、わが国では、日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植の診療・研究に関する倫理委員会の会告により、このような他人の卵子を用いる体外受精・胚移植の方法は行われない。

おわりに

POF の疾患概念、病態生理、治療について概説した。POF の治療の要点は自己免疫疾患など原因をつきとめることであり、そして Gn 生合成・分泌を抑制することである。将来、現在臨床試験中の GnRH antagonist (Nal-Glu) も、POF の治療薬のひとつに加えられるものと思われる⁵⁶⁾⁵⁷⁾。また、免疫療法⁵⁸⁾、卵胞の apoptosis を調節する治療⁵⁹⁾、さらに、POF の病因となる放射療法やがん化学療法に際しては治療開始前に卵子や卵巣組織を採取、凍結保存し、その卵子を用いた治療法も選択肢になることであろう。POF は一時的であれ排卵機能の回復が期待できることから、特に挙児希望の若い女性にとって決して絶望的な疾患ではない⁶⁰⁾⁶¹⁾。

文 献

1. 教育・用語委員会報告「本邦婦人の閉経年齢について」に関する委員会提案理由。日産婦誌 1995;

- 47 : 449—451
2. *Anasti JN*. Premature ovarian failure : an update. *Fertil Steril* 1998 ; 70 : 1—15
3. 日本産科婦人科学会編. 産科婦人科用語解説集 第2版. 東京 : 金原出版, 1997 ; 120
4. 日本産科婦人科学会編. 産科婦人科用語集 第4版. 東京 : 金原出版 1999 ; 36(英和)
5. 宮川勇生. Premature ovarian failure (POF) の臨床. *日産婦誌* 1995 ; 47 : N-173—N-176
6. *Björö K*. Secondary oligo-amenorrhoea. A clinical and endocrinological evaluation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1962 ; XLI(Suppl 6) : 1—47
7. *Keettel WC, Bradbury JT*. Premature ovarian failure, permanent and temporary. *Am J Obstet Gynecol* 1964 ; 89 : 83—96
8. *De Moraes-Ruehsen M, Jones GS*. Premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1967 ; 18 : 440—461
9. *Jones GS, de Moraes-Ruehsen M*. A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969 ; 104 : 597—600
10. *Van Campenhout J, Vauclair R, Maraghi K*. Gonadotropin-resistant ovaries in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1972 ; 40 : 6—12
11. *Koninckx PhR, Brosens IA*. The “Gonadotropin-resistant ovary” syndrome as a cause of secondary amenorrhea and infertility. *Fertil Steril* 1977 ; 28 : 926—931
12. *Shangold MM, Turksoy RN, Bashford RA Hammond CB*. Pregnancy following the “Insensitive ovary syndrome”. *Fertil Steril* 1977 ; 28 : 1179—1181
13. *Sutton C*. The limitations of laparoscopic ovarian biopsy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974 ; 81 : 317—320
14. *Polansky S, de Papp EW*. Pregnancy associated with hypergonadotropic hypogonadism. *Obstet Gynecol* 1976 ; 47 : 47S-51S
15. *Nakai M, Tutsumi H, Arai M*. Successive pregnancies in a patient with premature ovarian failure. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol* 1984 ; 18 : 217—224
16. *Aiman J, Smentek C*. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1985 ; 66 : 9—14
17. *Ohsawa M, Wu M-C, Masahashi T, Asai M, Narita O*. Cyclic therapy resulted in pregnancy in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1985 ; 66 : 64S-66S
18. 宮川勇生, 田中哲二, 井上 博, 小池弘幸, 森 憲正. 早発閉経と妊娠. 産と婦 1986 ; 53 : 1137—1143
19. *Miyakawa I, Inoue H, Yamao T, Tanaka T, Koike H, Mori N*. Estrogen progesterone cyclic therapy for patients with premature menopause. In : *Ichinoe K, et al., Eds. Preservation of tubo-ovarian function in gynecologic benign and malignant diseases*. New York : Raven Press 1988 ; 48 : 523—531
20. 用語委員会報告. 「月経の定義」に関する委員会提案理由. *日産婦誌* 1988 ; 40 : 814—815
21. *Tulandi T, Kinch RAH*. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol Survey* 1981 ; 36 : 521—527
22. *Szlachter BN, Nachtigall LE, Epstein J, Young BK, Weiss G*. Premature menopause : A reversible entity? *Obstet Gynecol* 1979 ; 54 : 396—398
23. *Board JA, Redwine FO, Moncure CW, Frable WJ, Taylor JR*. Identification of differing etiologies of clinically diagnosed premature menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1979 ; 134 : 936—944
24. *Friedman CI, Barrows H, Kim MH*. Hypergonadotropic hypogonadism. *Am J Obstet Gynecol* 1983 ; 145 : 360—372
25. *Rebar RW*. Hypergonadotropic amenorrhea in young women. *Fertility News* 1990 ; 24 ; Endocrine & Fertility Forum, 1—3
26. American Society for Reproductive Medicine. Early Menopause (Premature Ovarian Failure), A Guide for Patients. 1996 ; 1—14
27. *Tang VW, Faiman C*. Premature ovarian failure : A search for circulating factors against gonadotropin receptors. *Am J Obstet Gynecol* 1983 ; 146 : 816—821
28. *Alper MM, Garner PR*. Premature ovarian failure : Its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985 ; 66 : 27—30
29. *Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF*. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986 ; 67 : 604—606
30. *Damewood MD, Zacur HA, Hoffman GJ, Rock JA*. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986 ; 68 : 850—854
31. *Ho PC, Tang GWK, Fu KH, Fan MC, Lawton JWM*. Immunologic studies in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1988 ; 71 : 622—626
32. *Luborsky JL, Visintin I, Boyers S, Asari T, Caldwell B, deCherney A*. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 69—75
33. *Kim JG, Moon SY, Chang YS, Lee JY*. Autoimmune premature ovarian failure. *J Obstet Gynaecol* 1995 ; 21 : 59—66.
34. *Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM*. The use of human recombinant gonadotropin receptors to search for immunoglobulin G-mediated pre-

- ture ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 824—828
35. Geva E, Amit A, Lerner-Geva, Lessing JB. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril* 1997 ; 67 : 599—611
 36. Takahashi K, Ozaki T, Okada M, Kurioka H, Kanasaki H, Miyazaki K. Increased prevalence of luteinizing hormone β -subunit variant in patients with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1999 ; 71 : 96—101
 37. Tibiletti MG, Testa G, Vegetti W, Alagna F, Taborelli M, Dalpra L, Bolis PF, Crosignani. The idiopathic form of premature menopause and early menopause show the same genetic pattern. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 2731—2734
 38. Amsterdam A, Dantes A, Selvaraj N, Aharoni D. Apoptosis in steroidogenic cells : structure-function analysis. *Steroids* 1997 ; 62 : 207—211
 39. Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 1997 ; 59 : 349—363
 40. 田中俊誠, 吉田 博, 及川 衛, 大河内俊洋, 飛世義則, 根岸広明, 桜木範明, 山本 律, 藤本征一郎. 排卵周期を回復する Premature ovarian failure (POF) について. *日産婦誌* 1988 ; 40 : 247—250
 41. 武内裕之, 桑原慶紀. 排卵障害の治療. 早期卵巣不全 (POF). *産と婦* 1997 ; 53 : 195—203
 42. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, Shmuel Z, Golan D, Makler A, Brandes JM. Premature ovarian failure—the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil Steril* 1993 ; 59 : 750—755
 43. Nagata Y, Douchi T, Utsunomiya T, Nakamura G, Ishimaru T, Miyakawa I, Mori H, Okamura H. Clinical and laboratory evaluation of patients with premature ovarian failure in 7 university hospitals. *日不妊会誌* 1992 ; 37 : 63—69
 44. Whitehead MI, Fraser D. Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 1313—1322
 45. Alper MM, Jolly EE, Garner PR. Pregnancies after premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986 ; 67 : 59S-62S
 46. Menon V, Edwards RL, Lynch SS, Butt WR. Luteinizing hormone releasing hormone analogue in treatment of hypergonadotrophic amenorrhoea, *Br J Obstet Gynaecol* 1983 ; 90 : 539—542
 47. Fleming R, Hamilton MPR, Barlow DH, Cordiner JW, Coutts JRT. Pregnancy after ovulation induction in a patient with menopausal gonadotropin levels after chemotherapy. *Lancet* 1984 ; 1 : 399
 48. 伊藤 潔, 田村みどり, 河野秀昭, 渡辺英子, 古橋信之, 星合 昊, 平野睦男. 早発卵巣不全に関する臨床的検討. *産婦の世界* 1989 ; 41 : 145—149
 49. Surrey ES, Cedars MI. The effect of gonadotropin suppression on the induction of ovulation in premature ovarian failure patients. *Fertil Steril* 1989 ; 52 : 36—41
 50. 宮川勇生, 榎原久司. 早発閉経の病因と治療. *臨婦産* 1991 ; 45 : 472—474
 51. 八幡哲朗, 田村正毅, 加藤龍太, 山本泰明, 長谷川功, 田中憲一. 早発卵巣不全 (POF) 症例に対する GnRH agonist を併用した排卵誘発の成績. *産婦の実際* 1998 ; 47 : 281—285
 52. 河野康志, 榎原久司, 宮川勇生. 早発卵巣不全における GnRH agonist 投与の有効性. *Hormone Frontier in Gynecology* 1995 ; 2 : 381—384
 53. Sauer MV, Paulson RJ. Consecutive pregnancies in a menopausal woman following oocyte donation. *Gynecol Obstet Invest* 1991 ; 32 : 118—120
 54. Foudila T, Söderström-Anttila, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 532—535
 55. Paulson RJ, Thornton MH, Francis MM, Salvador HS. Successful pregnancy in a 63-year-old woman. *Fertil Steril* 1997 ; 67 : 949—951
 56. Ditkoff EC, Cassidenti DL, Paulson RJ, Sauer MV, Paul WL, Rivier J, Yen SSC, Lobo RA. The gonadotropin-releasing hormone antagonist (Nal-Glu) acutely blocks the luteinizing hormone surge but allows for resumption of folliculogenesis in normal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 165 : 1811—1817
 57. Bouchard P, Fauser BCJM. Gonadotropin-releasing hormone antagonist : new tools vs. old habits. *Fertil Steril* 2000 ; 73 : 18—20
 58. Rizzo LV, Caspi RR. Immunotolerance and prevention of ocular autoimmune disease. *Curr Eye Res* 1995 ; 14 : 857—864
 59. Hsueh AJ, Eisenhauer K, Chun SY, Hsu SY, Billig H. Gonadal cell apoptosis. *Recent Prog Horm Res* 1996 ; 51 : 433—456
 60. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995 ; 63 : 1—11
 61. 宮川勇生. Primary ovarian failure は治るか. *臨婦産* 1992 ; 46 : 416—418

Abstract

Premature ovarian failure (POF) is clinically defined by the triad of amenorrhea, elevated gonadotropin and hypoestrinism in women younger than age 40 (35). The incidence of POF is reported to be 1 in 100 by age 40 and 1 in 1,000 by age 30. POF is not uncommon but, it remains very difficult to induce ovulation and conception in these cases, even though there have been many studies on the treatment of patients with POF.

POF was first considered irreversible on the basis of early studies, and was associated with permanent sterility because of the absence of primordial follicles. But, de Moraes-Ruehsen and Jones reported that there are patients with follicles as a "the resistant ovary syndrome" in those clinically diagnosed with POF. In addition, successful pregnancies have been reported in patients diagnosed with POF or premature menopause on the basis of histologic finding in the ovaries. So, "premature ovarian dysfunction" may be a more suitable name of the disease.

POF may occur due to genetic factors, autoimmune disorders, destruction of the ovaries by iatrogenic factors or unknown factors. There are particularly interesting immunologic studies on patients with POF : ① the association of other autoimmune disorders, ② the demonstration of circulating antibodies to ovarian tissue in sera of women with this disorder, and ③ the histologic finding of a lymphocytic infiltrate within ovaries of some patients with POF.

The use of fertility drugs, such as clomiphene citrate or human menopausal gonadotropins, to stimulate the ovaries is unsuccessful. The literature contains reports of successful therapy in the restoration of ovulation and pregnancies in patient with POF by using glucocorticoid, estrogen (pill, hormone replacement therapy), gonadotropin releasing hormone agonist and assisted reproductive technology with donor eggs. It is important to counsel patients about the possible intermittent return of ovarian function and the 5%~10% chance of pregnancy.

The definition, etiologic factors, classification, diagnosis and treatment of POF have not been established.

In this paper, it's etiologic factors, classification, diagnosis and treatment were reviewed.
