

特別講演

早発卵巣不全の病因・病態・治療に関する研究

聖マリアンナ医科大学 石 塚 文 平

早発卵巣不全 (primary ovarian insufficiency: POI) は 40 歳未満の高ゴナドトロピン性無月経と定義される。POI 症例はエストロゲン欠乏による健康上の問題にさらされるほか、絶対不妊とされ、生殖機能を失ったという喪失感とストレスに悩む、産婦人科医が主治医として一生の健康管理に責任を持たなければならない患者群である。しかし、これまで産婦人科医の POI に対する取り組みは十分であったとはいえない。

【定義、頻度】

高ゴナドトロピン血症の定義は伝統的に、40 mIU/ml 以上とされてきた。自然発症 POI の頻度は年齢とともに上昇し、Coulam らの前方視的調査によれば 40 歳までで 1% とされる。さらに 45 歳未満の高ゴナドトロピン性無月経 (early menopause) の頻度は約 22% と高率であり、そのかなり前より不妊である可能性が高く、最近の不妊患者の高齢化を考慮すると、今後、不妊治療の重要な問題となるものと思われる。卵巣機能は経年的に減退するため、治療上は POI の定義にあまりとらわれすぎないようにすべきである。

【病因】

当院の自然発症 POI 症例 408 例のうち 15% に染色体異常が認められ、そのほとんどが X 染色体の異常であった。POI 関連遺伝子の候補として数々の遺伝子が挙げられているが、疫学的にも検討されているのは *FMR1* 遺伝子のみである。*FMR1* の第 1 エクソンに存在する CGG リピート数 50~200 を premutation と呼ぶが、こうした症例に POI の発症が多いことが知られている。我々の検討ではこの CGG リピートが 40 を超えると POI の発症に修飾的因子として働くことが示された。我々は全症例で 15 種類の自己抗体を測定しているが、自然発症例では陽性率が有意に高い。これらの病理学的意義は明らかではないが、自己抗体陽性例中約 20% の症例は実際に自己免疫疾患を合併している。胸腺摘出ラットを用いて自己免

疫と POI 発症の機序を検討している。

【病態】

多くの POI 症例は発症の前後に hot flush を自覚している。不妊、月経異常を主訴として来院する症例で FSH 値、AMH 値を測定し、卵巣機能の予後を推測して治療方針を決定すべきであろう。発症前の月経周期はさまざまであり、月経が不順となり数年して徐々に無月経へと向かう症例と、突然無月経となる症例が存在する。卵巣機能は徐々に POI に向かって低下すると考えられるが、これまでの各施設での検討によると、AMH 値が最も早く低下する傾向がみられる。今後、POI の予測法として最も期待される。

【治療】

POI 症例に対するホルモン補充に関してはこれまで検討されてこなかったが、我々は育児を希望する症例には、高用量のエストロゲンおよびプロゲステインを組み合わせることで血中 E2 値を 80~180 pg/ml に維持している。不妊治療を目的としない場合は、E2 貼付剤 1 枚/2 日または結合型エストロゲン 0.625mg/日とゲスターゲンの組み合わせで投与している。また、20 歳代までの独身女性には低用量ピルの投与を基本としている。これらのホルモン補充を 40 歳代後半以降まで続けた 50 症例の検討では、18% に高脂血症が認められるが骨粗鬆症は認められなかった。

我々は、アンドロゲンを組み合わせたホルモン補充により数カ月間 FSH 値を低値に維持した後、rFSH/hMG を投与することにより、卵胞発育率を向上させた(対症例採卵率 30%)。また、全症例に対して ART を行っており、AMH が測定不能の症例でも凍結胚が得られ、妊娠可能であることを証明している。さらに、卵巣組織凍結-体外原始卵胞活性化(IVA)-再移植-体外受精による治療を開始している。本講演ではこれらにつき詳細に報告する。