

第 66 回日本産科婦人科学会・学術講演会 生涯研修プログラム

クリニカルカンファレンス 12 (女性ヘルスケア・生殖) —原発性無月経の管理—

2. 原発性無月経と生殖医療

慶應義塾大学医学部産婦人科学

専任講師 丸山 哲夫

Primary Amenorrhea and Reproductive Medicine

Tetsuo MARUYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

【原発性無月経とは】

本邦における初経の発来年齢は 12.3 ± 1.0 歳であり、14 歳までにはほぼ 100% が初経を迎える¹⁾。原発性無月経とは「満 18 歳を迎えても初経の起らないもの」と日本産科婦人科学会では定義されているが、上記の事実から、15 歳になっても初経をみない場合は、原発性無月経の可能性を考えて検査を開始するのが望ましい。原発性無月経の頻度は 0.1% 未満とされている²⁾。その病因・病態は多様であり、ゴナドトロピンレベル、二次性徴の有無、原因臓器別などによるいくつかの分類方法がある。臓器別では、約 50% が性腺、25% は中枢、20% が性管の異常によるとされている³⁾。

本稿では、性腺異常による原発性無月経としてターナー症候群と性腺異形成、性管異常による無月経として Myer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群、最後に中枢性無月経について、それぞれの疾患概要と現在施行可能な生殖医療中心に概説するとともに、未来型生殖医療についても考察する。

【ターナー症候群 (Turner Syndrome, TS)】

<概要>

頻度は女児 2,000～2,500 人に 1 人とされている。原因は X 染色体の異常であり、典型的な核型である 45,X の他に、X 染色体の部分欠失や 45,X/46,XX などのモザイクも認められる。低身長および卵巣機能不全による原発性無月経や第二性徴の欠如を主徴とする。ただし、第二性徴は、前者の典型例でも 14% に、後者のモザイク例では 32% に認められる⁴⁾。TS 全体では、2～5% に初経が発来し妊孕能もあるとされるが、最終的には早発閉経(早発卵巣不全)になる⁵⁾⁶⁾。45,X の生殖細胞は配偶子への発生段階で消滅するので、卵胞が認められる例では、卵巣に残存する少数の 46,XX の生殖細胞がその由来と考えられている。少数でも卵胞が存在する場合は、妊娠する可能性があるため、その点も含めたカウンセリングが必要となる。

<TS の生殖医療>

一般に、低身長に対しては成長ホルモンを投与

Key Words: Turner syndrome, Gonadal dysgenesis, Myer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, Hypogonadotropic hypogonadism, Reproductive medicine

今回の論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

し、第二性徴に関連するホルモン不足に対してはホルモン補充療法を行う。

妊娠に際して留意すべき点は、母体および胎児のリスクである。自然あるいは生殖補助医療による妊娠のいずれにおいても、胎児染色体異常(自身の卵子の場合)あるいは未成熟子宮により、流産、早産、胎児発育不全などになりやすい⁶⁾。母体のリスクとしては、甲状腺機能異常、肥満、糖尿病、高血圧などがターナー症候群の約40%に診みられる⁶⁾。特に、大動脈解離による母体死亡のリスクが1~2%あるとされている⁶⁾。そのハイリスクゆえに、TSでは妊娠を相対的禁忌とする考え方もある。本人・家族への十分な説明と同意のもと、関連する各科と連携した万全の対応を取ったうえで、妊娠の可否を決定する。

自身の卵子で妊娠を目指す場合、自然(子宮内授精を含む)妊娠、体外受精(新鮮・凍結胚移植)、あるいは将来の妊娠に向けて小児期、思春期、あるいは若年の間に卵子凍結保存や卵巣組織凍結保存が行われる⁵⁾⁶⁾。ただし、後2者の凍結保存については、近年報告例は増加してきているものの、あくまでも実験的治療の範疇にある⁵⁾⁶⁾。

上述の通り、TSの95~98%は原発性無月経であり、残りの2~5%も早発閉経となる。したがって、自身の卵子を用いて妊娠を目指すことが出来る患者は非常に少ない。新鮮胚あるいは凍結卵・凍結卵巣組織を用いる生殖医療が行える期間は極めて限られている。したがって、通常海外では、非血縁者あるいは血縁者からの卵子提供が行われる。その妊娠率は胚移植あたり17~40%と報告されている⁵⁾⁶⁾。なお、本邦においては、卵子提供は日産婦の会告では認められていないが、複数の営利あるいは非営利団体が卵子提供を斡旋あるいは実施しているのが現状である。提供された卵巣組織の部分移植といった治療も理論的には可能である⁵⁾⁶⁾。

卵子提供では、第三者の介在という点も含めて倫理的社会的な問題が存在する。他方、自己卵子を用いる場合でも、小児期・思春期での採卵や卵巣組織採取という外科的介入のリスクとベネフィット、またその自己決定権の所在と妥当性について

も難しい判断が迫られる。

【性腺異形成(Gonadal dysgenesis)】

性腺の分化異常であり、核型が46,XYの場合、完全型および部分型の性腺(精巣)異形成がある⁷⁾。その他、46,XXの性腺(卵巣)異形成や45,X/46,XYなどの混合性性腺(卵精巢性)異形成がある⁷⁾。

<46,XY 性腺異形成>

頻度は1/20,000であり、精巣分化に関与する遺伝子の異常が原因とされる。その代表例は、Y染色体上のsex-determining region Y(SRY)である。SRYが変異または欠失すると、抗ミュラー管ホルモン(anti-müllerian hormone, AMH)が産生されないため、ミュラー管が退縮せずに、女性型の内外性器が作られる⁷⁾。この完全型XY女性は、Swyer症候群とも呼ばれ、性腺の発生は認めず(索状性腺)、高ゴナドトロピンおよび低エストロゲンとなり、第二性徴は欠如する。エストロゲンを主体とするホルモン補充療法が行われる。

重要な点は、Swyer症候群などY染色体成分を有する場合、未熟性腺から悪性腫瘍が発生する確率が約25%あるとされている⁷⁾。従って、思春期あるいはそれ以降の出来るだけ早い時期に予防的に両側性腺摘除術を行うのが望ましい。性腺摘除が不可の場合は嚴重なフォローアップが必要となるが、生涯に亘って定期的なフォローアップは難しいので、その点も踏まえた説明が求められる。性腺摘除に際しては、将来の妊孕性についての質問も想定される。患者の年齢、背景、理解度などを考慮しながら、後述する生殖医療に言及したカウンセリングを行うのが望ましい。なお、46,XY性腺異形成の原因として、SRY以外にDDH, SF-1, DAX-1などの遺伝子異常が報告されている⁷⁾。

<性腺異形成に対する生殖医療>

卵子提供による妊娠は可能であり、妊娠例の報告もされている⁷⁾。TSとは異なり、妊娠経過にも異常を認めず、無事出産に至っているが、ほぼ全例帝王切開となっており⁷⁾。オキシトシンやプロスタグランディンに対する反応性の低下が考えられている。児にも明らかな異常を認めていない。ただし、性腺異形成の妊娠については、症例数が少

ないので、正確なリスクは不明である。

【Myer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群 (MRKH 症候群)】

＜概要＞

出生女児 5,000 人に 1 人の割合で発生する原発性無月経と先天性膣欠損を主徴とする比較的まれな症候群で、胎生期のミュラー管の分化異常が原因と考えられている。膣は完全欠損から部分欠損までさまざまである。通常、子宮は欠損あるいは痕跡子宮を認めるのみで、正常卵管および正常卵巢は存在する。核型は 46,XX と正常女性型である。内分泌動態は正常女性とほぼ同じであり二次性徴を有するため、思春期までは無症状で経過する。その後、原発性無月経あるいは性交障害を訴えて受診することが多い。

＜MRKH 症候群に対する生殖医療＞

性交障害に対しては造膣術が行われる。挙児に関しては、卵巢は正常に存在するので、生殖補助医療を用いて卵子を採取して代理懐胎にて児を得ることは可能である。しかし、本邦では、法的な拘束力はないものの、関連学会の指針に基づき代理懐胎は認められていない。

その他の治療戦略としては、子宮移植があげられる。これまで幾つかのグループが小動物や非ヒト霊長類で研究を行ってきたが、複数のグループがそれぞれ独立してヒトへの子宮移植を実施した⁸⁾。流産となるも妊娠例が 2 例報告されている⁸⁾。Brännström らは 8 人の MRKH 症候群の患者に移植を行った⁸⁾。現在体外受精により妊娠を試みているが、まだ妊娠が成立したとの報告はない。また、未来型医療のひとつとして、組織工学を用いた人工子宮の作成が考えられている⁹⁾。

【中枢性原発性無月経】

＜概要＞

視床下部・下垂体の構造・機能の不全により、低ゴナドトロピン血症と低エストロゲン血症を呈する原発性無月経である。

体質的な思春期遅発や神経性食思不振症などによる症候性無月経を除外したうえで、中枢のゴナ

ドトロピン分泌調節あるいはその関連経路の先天的な異常に起因する原発性無月経を、isolated (idiopathic) / congenital hypogonadotropic hypogonadism (IHH/CHH) と呼ぶ。嗅覚異常 (anosmia) を呈する Kallmann 症候群とその関連疾患、また嗅覚異常を認めない (normosmic) 非症候性の IHH/CHH の二つに大別される。IHH/CHH の原因として、古くは GnRH 受容体の変異を嚆矢として、新しくはそのリガンドである GnRH、キスペプチンを内因性リガンドとする GPR54、ニューロキニン B とその受容体などの変異が報告されている¹⁰⁾。しかし、IHH/CHH の約 70% は原因不明である¹⁰⁾。下垂体腫瘍、empty sella syndrome、pituitary stalk interruption syndrome などは下垂体性無月経を呈する。

＜中枢性原発性無月経の生殖医療＞

Kallmann 症候群を含め上記の IHH/CHH の治療については、妊娠希望の無い場合はカウフマン療法を行う。なお IHH/CHH のなかには、自発的に性周期が回復することがあるので¹¹⁾、休薬期間を置くことも考慮する。

妊娠を希望する場合は、GnRH 受容体やゴナドトロピンの変異、および下垂体性無月経についてはゴナドトロピン療法を行い、視床下部性無月経は GnRH 療法を用いて卵胞発育・排卵を図る¹²⁾。しかし、GnRH 療法は、GnRH を周期的且つパルス状に注入する特殊なポンプを長期間装着する必要がある、その煩雑さから実際に施行されることは少ない。したがって、CHH/IHH を含む多くの中枢性原発性無月経に対してゴナドトロピン療法が行われる。

性腺性や性管性の無月経とは異なり、中枢性原発性無月経では、ゴナドトロピン療法などにより妊娠が可能になる場合が多いので、その正確な診断に加えて、早い段階からの妊孕性を念頭においた対応が望ましい。診断を保留にしたままで自身の妊孕能に否定的な形で思春期を過ぎると、生殖年齢に達した時には既に、挙児を得るという心的母性衝動や人生設計が失われている場合がある。いたずらに挙児に価値を置く対応は慎まなければならないが、妊孕性を肯定し支持する姿勢では臨

みたい。

【おわりに】

原発性無月経を呈するそれぞれの病態に応じて、必要な治療・管理がある。そのうえで、現在あるいは将来の挙児の可能性が少しでもあれば、QOLという観点から、挙児を目的とする生殖医療を考慮した対応がなされる。その際、母体は勿論のこと、生まれてくる子どもの安全や未来に十分留意・配慮した生殖医療の提供・施行が望ましい。

なお、未来型医療として、卵巣の細切と薬剤による原始卵胞の活性化¹³⁾、あるいは胚性幹細胞(ESCs)/人工多能性幹細胞(iPSCs)から卵子を作出する¹⁴⁾という戦略も考えられる。前者は、卵巣性無月経である早発卵巣不全の患者に対して既に行われており、生児が得られている¹³⁾。後者については、マウスにおいて、ESCsから作出した卵子を用いて胎仔が得られている¹⁴⁾。ただし、政府指針は、ESCs/iPSCsからのヒト卵子の作成は許容しているものの、それを用いたヒト受精卵の作成を禁じている(「ヒト iPS 細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針」[平成22年5月20日文部科学省告示第88号])。このような未来型医療を論ずる前に、体内では配偶子を形成出来ない45,X細胞や遺伝子変異を有する体細胞から作成されたESCs/iPSCsが、卵子を作出するポテンシャルを有するのだろうか。今後の研究が待たれる。

文 献

- 1) 廣井正彦. 生殖内分泌委員会報告 わが国思春期少女の体格, 月経周期, 体重変動, 希望体重との相互関連について—アンケートによる. 日産婦誌 1997; 49: 367—377
- 2) Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 287—302
- 3) Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 371—380
- 4) Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1810—1813
- 5) Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril* 2011; 95: 2251—2256
- 6) Hewitt JK, Jayasinghe Y, Amor DJ, et al. Fertility in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 606—614
- 7) Jorgensen PB, Kjartansdottir KR, Fedder J. Care of women with XY karyotype: a clinical practice guideline. *Fertil Steril* 2010; 94: 105—113
- 8) Brannstrom M, Johannesson L, Dahm-Kahler P, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril* 2014; 101: 1228—1236
- 9) Miyazaki K, Maruyama T. Partial regeneration and reconstruction of the rat uterus through recellularization of a decellularized uterine matrix. *Biomaterials* 2014; 35: 8791—8800
- 10) Topaloglu AK, Kotan LD. Molecular causes of hypogonadotropic hypogonadism. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 264—270
- 11) Sidhoum VF, Chan YM, Lippincott MF, et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 861—870
- 12) Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1781—1788
- 13) Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 17474—17479
- 14) Hayashi K, Ogushi S, Kurimoto K, Shimamoto S, Ohta H, Saitou M. Offspring from oocytes derived from in vitro primordial germ cell-like cells in mice. *Science* 2012; 338: 971—975