

## Case 20-2010: A 32-Year-Old Woman with Oligomenorrhea and Infertility

(New England Journal of Medicine 2010;363:178-86)

## 【主なプロブレムについて】

## 1. 不妊症

不妊症は「避妊していないのに 2 年以上にわたって妊娠に至れない状態」と定義される。原因としては男性因子・女性因子が 40% ずつ、両因子によるものが 10% 程度、残り 10% 程度が原因不明といわれている。

		原因	検査
男性因子	造精機能障害	精索静脈瘤、精巣炎	精液検査(液量、pH、総精子数、運動率、奇形率、白血球)
	その他	精路通過障害、性機能障害、副性器炎	
女性因子	卵管因子	卵管炎(クラミジア感染症) 子宮内膜症による卵管閉塞	子宮卵管造影 卵管通気法(Rubin テスト) 腹腔鏡
	子宮因子	子宮筋腫、子宮奇形、子宮内膜ポリープ Asherman 症候群(子宮腔癒着症)	子宮卵管造影、子宮内膜日付診 子宮鏡、エコー
	膣・頸管因子	頸管粘膜分泌不全 抗精子抗体	頸管粘液性状検査 Huhner 試験、エコー
	排卵因子	Turner 症候群などの性腺発育不全 黄体機能不全、各種原因による <b>排卵障害</b>	基礎体温表 ホルモン検査

本症例の患者では、子宮卵管造影検査正常、子宮内膜正常所見であり、排卵予報キット陰性、FSH 低値、エストロゲン低値といった所見から、排卵障害による不妊症が最も疑われる。

## 2. 続発性無月経(稀発月経)

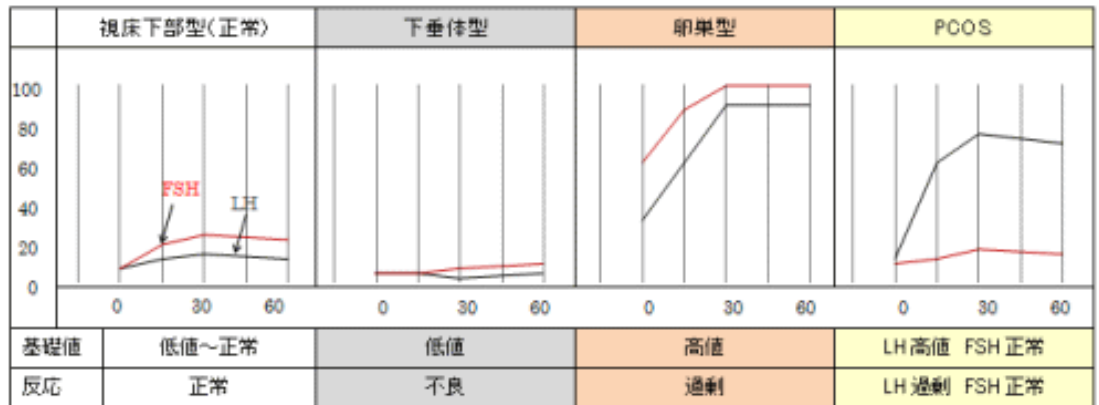
続発性無月経は障害部位別に以下のように分類される。多くは視床下部-下垂体-卵巢のいずれかの障害による排卵障害が原因である。

視床下部性 (間脳性)		特発性間脳性無月経、心因性、減食性、運動性 神経性食思不振症 Argonz-del Castillo 症候群(特発性に間脳からのPRL抑制因子↓⇒高PRL血症) Chiari-Frommel 症候群(分娩後、間脳からのPRL抑制因子↓⇒高PRL血症)
下垂体性	腫瘍性	<b>PRL 産生腫瘍(Forbes-Albright 症候群)</b> <b>GH 産生腫瘍(先端巨大症)</b> <b>ACTH 産生腫瘍(クッシング病)</b>
	非腫瘍性	Sheehan 症候群(分娩時大量出血による下垂体前葉壊死、汎下垂体機能↓) Empty sella 症候群(トルコ鞍の空洞化)
卵巢性		卵巢腫瘍、抗がん剤・放射線などによる卵巢機能障害、特発性早発閉経 <b>多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)</b>
子宮性		Asherman 症候群(子宮腔癒着症； 子宮腔内操作)
医原性		ドパミン産生↓ (レセルピン、 $\alpha$ -メチルドパ) ドパミン受容体遮断 (クロルプロマジン、スルピリド) PRL 産生・分泌↑ (エストロゲン製剤)
その他		甲状腺疾患、副腎疾患、SLE などの自己免疫疾患

続発性無月経の患者に対しての問診・診察の際のポイントは、身長、体重、月経歴、分娩歴、第二性徴の有無、ストレスや体重減少歴、肥満の程度、運動、薬剤歴、既往歴(STDの有無)、手術の既往、男性化徴候の有無、甲状腺腫大の有無、乳汁分泌の有無などである。

検査としては hCG、LH、FSH、エストロゲン、プロゲステロン、PRL、DHEAS、テストステロン等のホルモン測定、基礎体温測定、LH-RH 負荷試験・クロミフェン負荷試験、子宮・卵巣のエコー等を行う。

(LH-RH 負荷試験)



無月経の重症度の判定として、第1度・第2度無月経の鑑別を行う。プロゲステロンテストで消退出血(+)であれば、エストロゲン分泌が保たれ子宮内膜の増殖がある**第1度無月経**と判断される。治療としてはプロゲステロン周期投与を行う。プロゲステロンテストで消退出血(-)の場合、エストロゲン・プロゲステロンテストで消退出血(+)であれば**第2度無月経**であり、内因性エストロゲンの分泌も低下しているのより重症度が高い。治療としては、**Kaufmann 療法**(エストロゲン 10 日間⇒エストロゲン+プロゲステロン 10 日間投与)を行う。

本症例では LH・FSH低値、エストロゲン低値、PRL 正常、クロミフェン負荷試験不応であり、中枢性排卵障害を疑い、LH-RH 負荷試験で視床下部・下垂体性を鑑別し、下垂体疾患を疑って頭部 MRI を撮影するべきであった。

### 3. 下垂体腺種

- ①非機能性:ホルモン産生による症状(-)、腫瘍圧迫による視野障害
- ②GH産生腺腫:巨人症(小児)、先端巨大症(成人)
- ③TSH産生腺腫:甲状腺機能亢進症状
- ④PRL産生腺腫:乳汁分泌、無月経
- ⑤ACTH産生腺腫:クッシング病

本症例の患者のGH値は著名に上昇、IGF-1 値は軽度上昇、75gOGTTではGH値の異常高値(抑制なし)を認めた。TSH、サイロキシンは軽度低下、コルチゾール正常、PRLは軽度上昇していた。視野検査は正常であった。

#### 【診断】GH産生性下垂体腺腫による先端巨大症(アクロメガリー)

##### ■先端巨大症(アクロメガリー)

下垂体腺腫による GH 産生過剰により、肝臓での IGF-1 の放出が増加、他組織に影響を及ぼす。

症状は、顎前突、前頭隆起、深い鼻唇溝、頭蓋骨肥厚、歯間間隙の拡大、反対咬合、顔面浮腫、巨大舌大、skin tags、多汗、瘰癧、頭痛、低ゴナドトロピン・低エストロゲン、インスリン抵抗性・糖尿病、高血圧、睡眠時無呼吸、主根管症候群(両手のしびれ)、関節痛、大腸ポリープ、心肥大、弁機能不全などがある。

治療は経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術(Hardy 法)を行う。術後残存腫瘍に対し、薬物療法としてソマトスタチンアナログ、GH 受容体アンタゴニスト、ドパミンアゴニストを使用する。放射線照射が必要になる例ある。

無治療の先端巨大症は、特に糖尿病や心疾患の合併があると10-15年程度生存期間を短縮すると報告されているため、早期発見、早期治療が重要である。



補足:本症例でみられた男性化徴候について

### ●多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome; PCOS)

詳しい原因は不明であるが、卵巣に嚢胞が多発する。LHの異常高値(かつFSH正常)を示し、無排卵／稀排卵、多毛・男性型脱毛・痤瘡・肥満などの高アンドロゲン徴候、インスリン抵抗性を特徴とする。

#### PCOS の Rotterdam criteria(2003 年)

以下の3項目中2項目を満たし、他の原因(先天性副腎過形成、アンドロゲン産生腫瘍、Cushing 症候群等)がない

1. 稀発排卵もしくは無排卵
2. 臨床的かつ／もしくは検査で高アンドロゲンの所見がある
3. 多嚢胞性卵巣(少なくとも片側の卵巣に直径 2-9mm の 12 個以上の嚢胞)

本症例の患者は、稀発月経があり、軽度の高アンドロゲン臨床徴候を呈していた。このため、PCOSの表現型を起こしうる原因を考慮・検索するべきであった。先天性副腎過形成、クッシング症候群、先端巨大症、アンドロゲン産生腫瘍などはPCOSの表現型を呈しうる。先端巨大症の女性 14 名を検査したところ、50% が多発卵巣嚢胞を有し、43% がRotterdam criteriaを満たしたという報告がある。先端巨大症の女性は、エストロゲン・テストステロン値正常であっても、高アンドロゲン症状を呈する頻度が高い。これはGHまたはIGF-1 の卵巣機能への直接の影響、もしくは高インスリン血症を介したGHの間接作用と考えられている。

#### 【後記】

今回は知識がなくても論理的に考えれば鑑別疾患を追っていけるような症例を選びました。

下垂体腺腫による低ゴナドトロピン-低エストロゲン性の稀発月経・不妊(#1-5)を訴える女性が、GH 産生過剰による症状(#10,11,13,14,15,16,17,18)、PCOS 様所見(#6,7,8,9,13,14,15)を有していた症例です。※#12 の前頭洞炎は先端巨大症で起こりやすいものなのかは、調べてもわかりませんでした。

今回の女性は幸運にも無治療で自然妊娠され、他疾患の精査中に偶然下垂体病変が見つかりましたが、もっと早くに診断・治療ができていたはずの機会が何度かありました。検査結果をしっかりと評価して原因を絞り、次の検査を組み立てる重要性を感じた症例でした。ちなみに、この女性は手術・薬物治療後、無事に第 2 児を自然妊娠・分娩されました。