

# 早発卵巣不全・早発閉経に関する諸問題

宮崎 薫, 丸山 哲夫

慶應義塾大学医学部産婦人科

## はじめに

ヒト女性においては、思春期に卵巣機能を含む生殖能が確立されて成人期に至る。しかし、年齢とともに卵巣内の原始卵胞は双指数関数的に減少し [1], 卵巣機能は低下する。卵巣機能の終結をもって閉経となり、特に40歳未満では早発閉経と診断される。しかし、非可逆的であるはずの早発「閉経」でも、診断の後に排卵のみならず妊娠・出産に至る例が稀にある。明らかな「閉経」でない限り、hypergonadotropic hypogonadismを呈する40歳未満の無月経は、早発卵巣不全 [primary ovarian insufficiency (POI) /premature ovarian failure (POF)] として取り扱うのが望ましい。

Coulam らの唯一の前向きコホート試験によれば、その頻度は40歳までで1%, 30歳までで0.1%とされている [2]。POIの原因は、X染色体異常 (Turner 症候群, Fragile X premutation), 遺伝子変異 (FSHR, NOBOX, FOXL2 etc.), 環境因子 (ウイルス感染, 化学療法, 手術など), 免疫異常 (橋本病などの自己免疫疾患) があるが、原因を特定できないことも多い [3]。POIの診断としては、これまでの報告から、①40歳未満の続発無月経, ②血中卵巣刺激ホルモン (FSH) 40 mIU/ml 以上 (原則として1ヵ月以上の間隔を置いて2回測定) を満たすものとするものが多い [3]。

## POI 診療における抗ミュラー管ホルモン (AMH) の役割と意義

AMH は原始卵胞, 前胞状卵胞, および小胞状卵胞の顆粒膜細胞に発現している [4]。胞状卵胞および閉鎖卵胞においては, AMH 発現は消失する。AMH は卵胞動員を阻害し, かつ前胞状卵胞および小胞状卵胞のFSH依存性発育/選択を阻害する。

Knauff らは, 正常卵巣機能保持者から POI 患者に至

るまでの2段階として初期卵巣機能不全 (IOF), 移行期卵巣機能不全 (TOF) を定義し, それぞれの群で AMH 値が有意に異なることを報告した [5]。このように AMH は POI に至る前の卵巣機能低下を鋭敏に検出しようが, その一方で完全に POI の段階となった患者群においては, AMH の有用性に否定的な報告が多い [6, 7]。

## POI に対する排卵誘発・不妊治療

POI 患者の生涯にわたる自然妊娠率は5~10%といわれ [8], 実際数々の症例報告が存在する。Van Kasteren らは POI 症例の卵巣機能の回復や妊娠獲得のための治療に関する多くの報告を調査し, 治療方法と妊娠例についてまとめている (表1) [8]。表1のようにエストロゲン投与が多く行われ, その頻度に従って妊娠例も多数報告されているが, 無治療での妊娠例も存在する。

一方, Tartagni らは, POI の症例にエストロゲン (エチニルエストラジオール) を前投与し FSH を低下させた後に調節卵巣刺激を開始した症例群 (E 治療群) とプラセボを投与後に調節卵巣刺激を開始した症例群 (対照群) の2群間の治療成績を比較した [9]。E 治療群の排卵率, 妊娠率はそれぞれ32, 25%であったが, 対照群

表1 POIの排卵誘発法  
(Van Kasteren, et al. Hum Reprod Update, 1999より引用)

治療方法	研究論文数	妊娠数
無治療	9	11
Clomiphene citrate (CC)	1	1
Gonadotropins (HMG)	1	1
Estrogens (E)	23	32
Oral contraceptives	2	2
E+CC	1	1
E+HMG	1	1
GnRHa	1	1
GnRHa+HMG (IVF-ICSI)	1	1
GnRHa+HMG+E	2	1
GnRH+GnRHa+HMG	1	0
Corticosteroids±E	7	3
Hypophysectomy±HMG/E/CC	2	3
Total	52	59

連絡先: 宮崎 薫, 慶應義塾大学病院産婦人科  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35  
TEL: 03-5363-3819  
FAX: 03-3226-1667  
E-mail: inquirer83@yahoo.co.jp

ではどちらも0%であった。この報告は、エストロゲン投与がPOIの妊孕性を改善する可能性を示しているが、さらなる大規模臨床試験による検証が望まれる。

エストロゲン療法の作用メカニズムに対する仮説は、以下の通り考えられている。まず、エストロゲンはnegative feedback作用により高FSH環境を是正することで、残存卵胞におけるFSH受容体を誘導し、FSHに対する卵巣の反応性を改善する[9]。また、エストロゲンは顆粒膜細胞のFSH受容体に対するFSHの刺激作用を促進する[10]。さらに、FSHのFSH受容体への結合を促進することも報告されている[11]。

前述の卵巣刺激法も含めて、ゴナドトロピン療法がしばしば行われるが、無効のことが多く、たとえ反応がみられたとしても大量のゴナドトロピンを必要とするため、効果的な治療法とは言いがたい[12]。さらに、POI患者に対するEBMのない試験的卵巣刺激は精神的負担を増加させるとの報告もあり[13]、POI患者にゴナドトロピン療法など精神的あるいは肉体的に侵襲を伴う医療介入を行う際には、十分なケアと説明が必要と考えられる。

POIの挙児に対して唯一EBMのある治療は卵子提供であり[3]、米国では17,000回/年が試みられている。本邦では、JISART（日本生殖補助医療標準化機関）などから実施報告例がある。しかしながら、未だ倫理的問題が十分に議論されているとは言いがたく、現時点で我が国においてPOI患者に卵子提供を積極的に推奨することは困難である。卵巣移植の報告もあるが[14]、一卵性双胎姉妹の一方がPOI患者、もう一方が正常卵巣機能をもつ場合というきわめて限られた症例にのみ適応となる。

## 自験例

自験例のうち、妊娠が成立した4例の要約を表2に示す[15]。いずれも抗がん剤投与や放射線照射の既往はなく、染色体は正常核型(46, XX)で、 $27 \pm 8.5$ 歳(平均 $\pm$ SD; 19~35歳)でPOIの診断に至った。 $29.8 \pm 5.7$ 歳(23~35歳)より種々の薬剤投与を行いながら卵胞発育をモニタリングした。個々の症例別にみると、卵胞発育周期と非発育周期とで比較した場合、症例によっては有意差をもって( $P < 0.05$ )、前者より後者の方が血中FSH値は高く、血中エストラジオール(E2)値は低い。すべての症例に当てはまるわけではない。3例は人工授精、1例はタイミング療法にて妊娠に至った。卵胞発育モニタリング開始から妊娠までの期間は、 $4.8 \pm 2.8$

年(2~8年)であった。

症例2を紹介すると、22歳でPOIと診断され、27歳から妊娠に向けてのフォローアップを開始し、35歳で子宮内人工授精にて妊娠が成立し出産となった。フォロー開始から妊娠までの7年余の間は、ホルモン補充療法を基本の治療としてほぼ毎月2回の卵胞チェックを行ったが、排卵回数はわずか5回であった。特に4回目と妊娠・出産に至った最後の5回目の排卵の間隔は約3年間であった。約6年間のフォローを要して挙児を得た症例4においては、消退出血4日目でFSH 46 IU/L、 $E2 < 10$  pg/mLであった。同日より結合型エストロゲンを投与したところ、同18日目に排卵を確認し、人工授精により妊娠が成立し29歳で出産に至った。4症例とも妊娠経過に問題なく、正期産で正常経産分娩となった。

## POI患者の生殖予後に影響を与える因子

自験例からも明らかのように、POI患者はしばしば間欠的な卵巣機能回復を呈する。この現象がどのような患者において、あるいはどのような周期において起こるのか予測できれば、より効率的なフォローアップにつながる可能性がある。

われわれは、挙児を得るべくフォローしたPOI患者25名の620周期について、臨床的、内分泌学的、遺伝学的、免疫学的な各パラメーターと卵巣機能の一時的回復(卵胞発育、排卵、妊娠)との関連を後方視的に検討した(表3)。

まず、POI患者25名について、卵巣機能の一時的回復が認められた症例とそうでない症例で各パラメーターに差異があるか検討したものの、発症年齢、診断時の血中E2値、血中FSH値、妊娠分娩歴、抗がん剤投与の既往、染色体異常の有無、自己抗体の有無のいずれも有意差は認められなかった。次にわれわれは、フォローした620周期について、卵巣機能の一時的回復が認められた周期とそうでない周期で違いがあるか検討した。その結果、卵胞発育および排卵が認められた周期の血中E2基礎値( $135.5 \pm 205.8$  pg/mL)は、そうでない周期の血中E2基礎値( $14.6 \pm 19.4$  pg/mL)と比較して有意に高値であった。ROC解析にて、カットオフ値は15.5 pg/mLであった。以上より、POI患者にて血中E2基礎値が15.5 pg/mL以上の周期では、卵胞発育および排卵が認められる可能性が高いといえる(area under curve = 0.674)。

同様にPOI患者の卵巣機能の予測因子を検討したものとして、Bidetらの報告が挙げられる[6]。彼らは、358名のPOI患者について後方視的および前方視的検討を

表2 妊娠症例の背景  
(Maruyama T, et al. Endocr J, 2013より引用)

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age of POI onset	34	22	35	19
Age of menarche	12	11	13	13
Age at initial visit to our outpatient clinic	36	24	35	23
Pregnancy history	G4P1	G0	G0	G0
Serm FSH at initial diagnosis by our hospital	76	208	47.6	100
Serum E <sub>2</sub> at initial diagnosis by hospital	22	12	13	11
Age at initiation of FM	34	27	35	23
Karyotype	46, XX	46, XX	46, XX	46, XX
Other laboratory data	none	mild leukopenia, SSB-Ab (+), and elevated CH50	mildly elevated Ab	ACA- anti-nuclear Ab (+), TPO-Ab (+)
Months of FDCs after initiation of FM	2, 4, 5, 8, 9, 10, 17, 19, 20, 21	21, 44, 46, 51, 85	1, 6, 9, 15, 16, 18, 20, 28	1, 25, 28, 36, 48, 55, 61, 62, 67
Duration of FM (months)	23	85	28	67
Number of FM cycles	17	56	20	54
FDCs	10	5	8	9
NFDCs	7	51	12	45
Initial serum FSH in FDCs (MEAN±SD)	24.1±21.4	16.5±8.6	26.9±21.9	22.4±18.0 <sup>a</sup>
Initial serum FSH in NFDCs (MEAN±SD)	33.0±27.5	25.9±19.3	37.0±17.0	37.1±13.0 <sup>a</sup>
Initial serum E <sub>2</sub> in FDCs (MEAN±SD)	221.8±215.0	303.0±311.4 <sup>b</sup>	118.3±187.7	263.8±78.1 <sup>c</sup>
Initial serum E <sub>2</sub> in NFDCs (MEAN±SD)	not tested	16.5±19.1 <sup>b</sup>	26.3±24.5	15.8±1.9 <sup>c</sup>
Treatments: FDCs/total FM cycles(%FDCs)				
no treatment	2/3(66.7)	3/6(50)	4/6(66.7)	4/5(80)
estrogen alone	2/7(28.6)	0/37(0)	1/8(12.5)	4/41(9.8)
clomiphene alone	2/2(100)	0/1(0)	1/1(100)	0/1(0)
hMG alone	0/0(0)	0/2(0)	0/1(0)	0/0(0)
GnRH <sub>a</sub> alone	0/0(0)	1/3(33.3)	0/0(0)	0/0(0)
estrogen+hMG	2/3(66.7)	1/3(33.3)	0/0(0)	0/0(0)
clomiphene+hMG	2/2(100)	0/0(0)	0/1(0)	0/0(0)
GnRH <sub>a</sub> +hMG	0/0(0)	0/4(0)	2/3(66.7)	1/3(33.3)
prednisolone	0/0(0)	0/0(0)	0/0(0)	0/4(0)
Methods for insemination				
TSI	9	0	2	3
IUI	0	5	1	4
IVF	0	0	0	0
ICSI	0	0	0	0
A pregnancy achievement cycle				
Age at achievement of pregnancy	36	35	38	29
Initial serum FSH in the pregnancy achievement cycle	5.8(day6)	17(day2)	21(day6)	46(day4)
Initial serum E <sub>2</sub> in the pregnancy achievement cycle	506(day6)	25(day2)	<10(day6)	<10(day4)
Treatment for follicle development	none	none	estrogen therapy	estrogen therapy
Method for pregnancy	TSI(day7)	IUI(day12)	IUI(day26)	IUI(day18)
hCG for ovulation	+	+	+	+
Luteal support	+	+	+	+
Pregnancy outcome	NSD, 39wk, female, 2880g	NSD, 40wk, female, 3450g	NSD, 39wk, female, 2908g	NSD, 39wk, male, 3208g
Pregnancy course	uneventful	uneventful	uneventful	uneventful

<sup>a</sup>,  $P < 0.01$ ; <sup>b</sup>,  $P < 0.0001$ ; <sup>c</sup>,  $P < 0.0001$ Ab, antibody; ACA, anti-cardiolipin; FDCs, follicle development cycles; FM, follicle monitoring; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, *in vitro* fertilization; IUI, intrauterine insemination; NFDCs, Non-follicle development cycle; NSD, normal spontaneous delivery; TSI, timed sexual intercourse; SSB, Sjogren syndrome type B antigen; TPO, Thyroperoxidase

表3 既報と当院でのPOI患者比較

	Bidet et al. JCEM, 2011	慶應, unpublished
患者数	358	25
調査・観察開始～終了年	1997～2010	2000～2009
調査・観察期間(月)	1～423*	12～85***
POI発症年齢(推定)	26.6±7.9	28.6±7.6
診断時血清FSH(mIU/ml)	77.0±40.6	72.9±43.7
卵胞発育再開患者数	86(24%)**	17(68%)****
妊娠数	15(4.5%)	4(16%)
	*聞き取り調査を含む	**経腔超音波検査(+血清E2値)
	**①自然妊娠	****①胞状卵胞の存在
	or ②3～6週間以内の2回連続した性器出血	and ②E2>25(卵胞径14mm以上であれば不要)
	or ③FSH 13 mIU/mL(HRT非施行時)	

加え(表3), 多変量解析の結果, POI患者における卵巣機能回復の予測因子として, POIの家族歴, 続発性無月経, 超音波で卵胞が見られること, 血中インヒビンB値, 血中E2値を挙げている[6].

POIの排卵誘発においては, 高FSH環境を是正することが肝要と考えられている一方で, 血中FSH値よりむしろ血中E2値が卵胞発育の予測因子として重要であるという結果が認められた点は興味深い. このことは, 症例ごとに, あるいは周期ごとに卵胞発育にとって至適なFSH値が異なることを示唆しているのかもしれない.

### POIにおける新たな治療の可能性

基礎分野における卵子幹細胞とその新生という最近の新説により, POIの病態と治療戦略にもパラダイムシフトが起きつつある. Whiteらによれば, 生殖年齢のヒト女性の卵巣において, 表面抗原DDX4を用いて卵子幹細胞を単離することが可能であり, それらを免疫不全マウスに移植すると, 卵子幹細胞由来の卵子が形成された[16]. もしもPOI患者の卵巣にも卵子幹細胞が存在するのであれば, それを単離培養し, 卵子を大量に得ることができるかもしれない. 別の戦略として, 卵子幹細胞からミトコンドリアを回収して利用することも考えられている.

Kawamuraらは, 卵巣組織凍結-原始卵胞体外活性化をマウスにて成功させたうえで, ヒトにおけるPOI不妊治療へ応用し, 実際に妊娠も得ている[17]. 具体的には, POI患者の卵巣組織を摘出して凍結保存し, 必要時にこれを融解する. 卵巣組織の細断によりヒッポシグナル伝達が破壊され, これにAkt刺激を加えることで2次卵胞発育を促進することができるという. ヒッポシグナル伝達, Aktともに細胞分裂の制御に重要な役割を担っており, その経路を修飾することで原始卵胞が活性

化された事実は興味深い. ただし, 複数の外科的侵襲や高度生殖医療技術の多用を要する点や, 前述の試験的排卵誘発以上にPOI患者への精神的肉体的負担が多である点など, 通常の臨床診療として行うには解決すべき課題は多い. 今後, さらなる結果の蓄積が期待される研究である.

### おわりに

妊娠希望のあるPOI患者においては, 自身の卵子で妊娠できる可能性が少ないながらもあることを説明したうえで, 治療の選択肢を提示すべきである. ただし, 留意すべきは, 過大な期待はもたせない, 卵子提供を望まない場合には長期間のフォローアップが可能な態勢作りを確立する, 患者を精神的・肉体的・経済的に疲弊させない, ことなどが挙げられる. 卵胞発育を予測できるマーカーの探索や, 卵巣組織凍結-原始卵胞体外活性化といった新たな技術の進歩が望まれる.

### 引用文献

1. Faddy MJ (2000) Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol* 163, 43-48.
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF (1986) Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67, 604-606.
3. Nelson LM (2009) Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360, 606-614.
4. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP (2006) Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 131, 1-9.
5. Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, et al (2009) Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 786-792.
6. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, et al (2011) Resumption of ovarian function and pregnancies

- in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 3864-3872.
7. 石塚文平 (2012) 早発卵巣不全の病因, 病態, 治療に関する研究. *日産婦誌* 64, 1760-1765.
  8. van Kasteren YM, Schoemaker J (1999) Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 5, 483-492.
  9. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, et al (2007) Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 87, 858-861.
  10. Ireland JJ, Richards JS (1978) Acute effects of estradiol and follicle-stimulating hormone on specific binding of human [125I]iodofollicle-stimulating hormone to rat ovarian granulosa cells in vivo and in vitro. *Endocrinology* 102, 876-883.
  11. van Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J (1995) Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 64, 273-278.
  12. 橋原久司, 河野康志 (2011) 早発閉経 (早発卵巣不全) をめぐり最近の話題. *産婦治療* 103, 17-21.
  13. Awwad JT, Ghazeeri GS, Hannoun A, Isaacson K, Abou-Abdallah M, et al (2012) An investigational ovarian stimulation protocol increased significantly the psychological burden in women with premature ovarian failure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91, 1273-1278.
  14. Silber SJ, Gosden RG (2007) Ovarian transplantation in a series of monozygotic twins discordant for ovarian failure. *N Engl J Med* 356, 1382-1384.
  15. Maruyama T, Miyazaki K, Uchida H, Uchida S, Masuda H, et al (2013) Achievement of pregnancies in women with primary ovarian insufficiency using close monitoring of follicle development: case reports. *Endocr J* 60, 791-797.
  16. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, et al (2012) Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 18, 413-421.
  17. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, et al (2013) Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 17474-17479.