

オンライン診療における緊急避妊薬に関する講習
-調剤する薬剤師さんへ向けての指導-(2021年版)

月経と月経異常 および 性周期のホルモン調節機序

日本産婦人科医会
安達 知子



月経

月経は、卵巣から分泌される性ステロイドホルモンの
周期的な消退によっておこる子宮内膜の剥脱性の出血

正常な月経

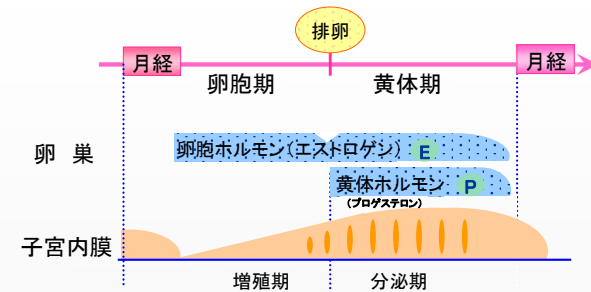
月経周期:25-38日、変動は±6日以内
持続期間:3-7日
経血量は20-140mL(血液量としてはもっと少ない)
月経随伴症状:なし または 有っても軽度

- 個人差やVariationがある
- 初経直後から正常月経周期を示す者は30-40%にすぎない
- 45歳を過ぎると、月経周期が短くなりやすく、無排卵性月経の頻度が増加する

本日のテーマと Key Words

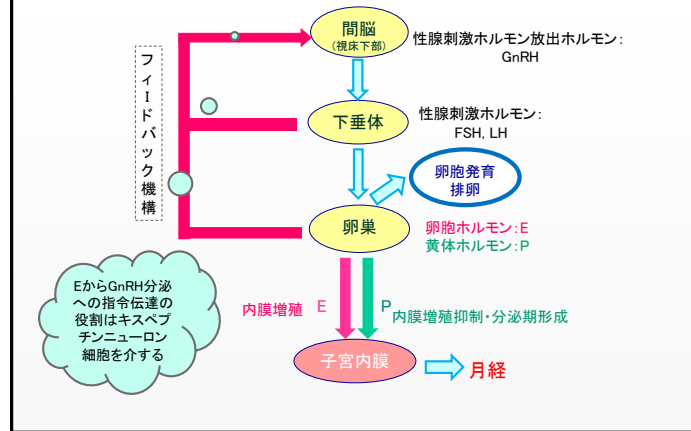
- ① 月経、排卵、月経周期、視床下部-下垂体-卵巣系ホルモン調節機序
- ② 月経異常(周期の異常、過多月経、随伴症状)
- ③ 異常妊娠(流産、異所性妊娠など)

女性ホルモンと月経周期



Eは子宮内膜を増殖させ頸管粘液の粘性を下げる。(精子が子宮内に進入しやすくなる)
排卵するとPが分泌される。Pは子宮内膜の増殖を抑制し、頸管粘液の粘性を上げる。
妊娠するためには、Eの分泌が先行し、排卵後にEとPが分泌する必要がある

月経周期の調節機構



フィードバック機構 (2)

卵胞発育と共にE (特に、エストラジオール: E₂) の分泌は高まり、この時期、EとFSHはネガティブフィードバックの関係にあり、FSHの分泌は低下する。また、黄体期は、PとLHはネガティブフィードバックの関係にある。

一方、卵胞期にEの血中濃度がある一定以上の高値になると、下垂体のLH分泌が促進される。すなわち、EとLHはポジティブフィードバックの関係にある。

この時のLH分泌はきわめて高値で津波のように高くなるということから、LHサージ(surge=つなみ)と呼ばれる。ヒトではLHサージの開始36時間後に排卵が起こる。

フィードバック機構 (1)

月経周期は中枢性のホルモンにより調節されており、間脳→下垂体→卵巣へと順次刺激ホルモンが分泌されて、卵巣から卵胞発育、排卵、黄体形成が起こり、これに伴いエストロゲン(E)の分泌やプロゲステロン(P)の分泌がおこる。

一方、中枢は卵巣(末梢)から分泌されるEとPの濃度によって、卵胞発育が十分か、黄体機能は十分かなどの情報を得ており、EとPによって逆に中枢性のホルモン分泌が調節されている。

これをフィードバック機構といい、末梢のホルモンの濃度が一定量以上ある時、中枢のホルモン分泌が抑制される場合をネガティブフィードバック機構、促進される場合をポジティブフィードバック機構という。

月経異常の定義と分類

1. 月経発来の異常

- 1) 早発月経: 初経発来が10歳未満
- 2) 遅発月経: 初経発来が15歳以上

2. 月経周期の異常

- 1) 無月経:
 - (1)原発無月経: 18歳になっても初経発来のないもの
 - (2)続発無月経: 3ヵ月以上月経が停止したもの
- 2) 頻発月経: 月経周期が24日以内
- 3) 希発月経: 月経周期が39日以上
- 4) 不整周期: 25-38日の正常周期に当てはまらない月経
- 5) 周期変動: ±6日以内でない変動

3. 月経持続日数の異常

- 1) 過短月経: 出血日数が2日以内
- 2) 過長月経: 出血日数が8日以上

4. 月経量(経血量)の異常

- 1) 過多月経: 経血量が異常に多いもの
- 2) 過少月経: 経血量が異常に少ないもの

5. 月経随伴症状がある

- 1) 月経困難症: 月経期間中に月経に伴って起こる病的症状
- 2) 月経前症候群: 月経前3~10日間の黄体期に続く精神的あるいは身体的症状で月経発来と共に減弱あるいは消失するもの

月経周期の異常—無月経

・原発無月経:

18歳になっても初経発来のないもの

・続発無月経:

3ヵ月以上月経が停止したもの

・生理的無月経:

思春期前、妊娠中、産褥期、閉経後

・病的無月経:

ホルモン分泌の異常、子宮の異常など

続発無月経: 3ヵ月以上月経が停止したもの

無月経の程度により以下の3つに分類

第1度無月経 黄体ホルモンの分泌がない=排卵がない

第2度無月経 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの両方の分泌がない

子宮性無月経 子宮内膜が女性ホルモンに反応しない
子宮内膜が癒着している
→高度の内膜炎、頻回の子宮内搔爬など
元々子宮がない、子宮摘出後など

日本における原発無月経の頻度

原発無月経は思春期の月経異常の2.0~11.6% (米国 2.5%)

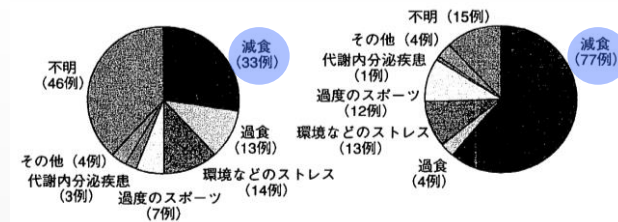
原因

1. **染色体異常** : 34.9~40.7%
2. **性器の発生異常** : 17.4~25.4%
3. **中枢性無月経** : 11.1~20.6%
(神経性食思不振症による視床下部性無月経が最多)
4. **基礎疾患にともなう無月経** : 2.3~4.8%
(ほとんどは代謝性疾患、腫瘍性のものは極めて稀)

続発無月経の誘因

第1度無月経

第2度無月経



続発無月経の誘因は、原発無月経の原因と大きく異なる。

出典: 中村幸雄: 日本産科婦人科学会雑誌 51:755,1999

続発無月経の原因

(生理的無月経を除く)

1. 視床下部性無月経

- 原因不明視床下部機能不全
- 体重減少とダイエット
- 激しいスポーツトレーニングによるエネルギー不足など
- 心因性(ストレス)
- 乳汁漏無月経症候群, など

2. 下垂体性無月経

- Sheehan症候群
- 下垂体腫瘍
(PRLGH産生腫瘍), など

3. フィードバック機構の異常

- 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS), など

4. 卵巣性無月経

- 早発卵巣不全
- その他卵巣機能の著しい低下, など

5. 子宮性無月経

- Asherman症候群, など

高プロラクチン(PRL)血症による無月経

- 排卵障害の15-20%に高PRL血症が、高PRL血症の70%に無月経が認められる
- PRLは下垂体前葉から分泌され、視床下部のドーパミン(プロラクチン抑制因子: PIF)により抑制的に調節される

原因疾患		頻度(%)
間脳障害	機能的: Chiari-Frommel 症候群(産褥後乳漏症)	12.8
	原因不明	17.8
	器質性: 間脳および近傍の腫瘍など	2.6
下垂体の障害	プロラクチン産生腫瘍	34.3
	成長ホルモン産生腫瘍(アクロメガリー)	4.0
甲状腺	原発性甲状腺機能低下症	5.2
薬剤性	抗うつ薬、消化性潰瘍薬・制吐剤、降圧利尿薬	8.6
その他	胸部手術後や帯状疱疹など	14.7

多嚢胞性卵巣症候群の診断基準

(polycystic ovary syndrome: PCOS) (日本産科婦人科学会 2007)

以下の1~3の全てを満たす場合をPCOSとする

- 月経異常
- 多嚢胞卵巣
- 血中男性ホルモン高値 またはLH高値かつFSH基礎値正常

注記より抜粋

- 月経異常は、無月経、希発月経、無排卵周期症のいずれかとする。
- 多嚢胞卵巣は超音波断層検査で行う。(ネックレスサインは代表的な所見)
- 男性ホルモンは、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれか
- LH ≥ FSH
- 体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

- しばしば、糖代謝異常・インスリン抵抗性を示す。
- 時に、軽度の高プロラクチン血症を呈するが診断基準には含まれない
- PCOSに男性化兆候が合併したものをStein-Leventhal syndromeという

月経異常の分類

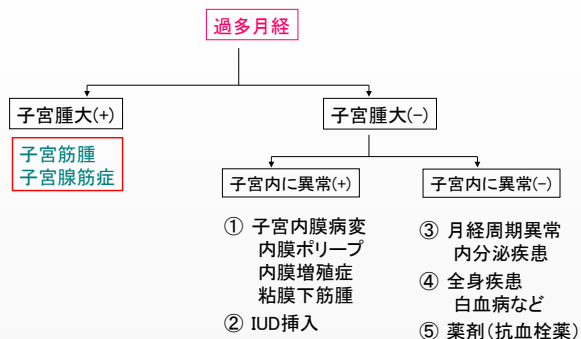
3. 月経持続日数の異常

- 1) 過短月経: 出血日数が2日以内
- 2) 過長月経: 出血日数が8日以上

4. 月経量(経血量)の異常

- 1) 過多月経: 経血量が異常に多いもの
- 2) 過少月経: 経血量が異常に少ないもの

過多月経のフローチャート



月経困難症とは

月経時あるいはその直前から下腹部痛や腰痛が始まり、月経期間中に日常の社会生活を営むことが著しく困難なものをいう

女性全体の1/4-1/3に認められ、25歳以下の若い女性に頻度は高い(約40%)

機能性月経困難症と器質性月経困難症の2つに分類される

月経異常の分類

5. 月経随伴症状

- 1) **月経困難症**: 月経期間中に月経に伴って起こる病的症状
- 2) **月経前症候群**: 月経前3~10日間の黄体期に続く精神的あるいは身体的症状で月経発来と共に減弱あるいは消失するもの

月経困難症の分類

1. 機能性(原発性)月経困難症

若年女性に多い!

2. 器質性(続発性)月経困難症

- ・ 子宮内膜症
- ・ 骨盤内炎症(クラミジア感染など)
- ・ 性器奇形
- ・ 子宮筋腫
- ・ 子宮腺筋症
- ・ IUD挿入
- ・ 癒着による牽引痛
- ・ 骨盤内うっ血

機能的(原発性)月経困難症

- ・ 排卵周期に伴って生じることが多い
- ・ 黄体期後期から月経開始時に子宮内膜から産生される**プロスタグランジン(PG)**は経血を排出する作用を担う
- ・ より多量に分泌されたPGが子宮筋を過度に収縮させ、**血管の攣縮や子宮筋の虚血**などを引き起こすことにより生じる
- ・ 無排卵の場合は、子宮發育不全の子宮腔内に月経血が貯留し、これが**硬い頸管を通過する際の刺激**によって起こる
- ・ 子宮前屈や後屈の強い女性に起こりやすいとの報告もある
- ・ 若年者では月経への不安や緊張などの**心理的要因**も大きい
- ・ 月経痛は成長と共に徐々に弱くなって消失することが多い

月経困難症と子宮内膜症

子宮内膜症ではその90%に月経困難症を認める。一方で、機能的月経困難症と考えられているものの中には、子宮内膜症が潜んでいる可能性が高い。

さらに機能的月経困難症が将来内膜症を発症するという研究もある。(Treloar SAら: Am J Obstet Gynecol, 2010)

ACOG Committee Opinion. Endometriosis in Adolescents. 2005

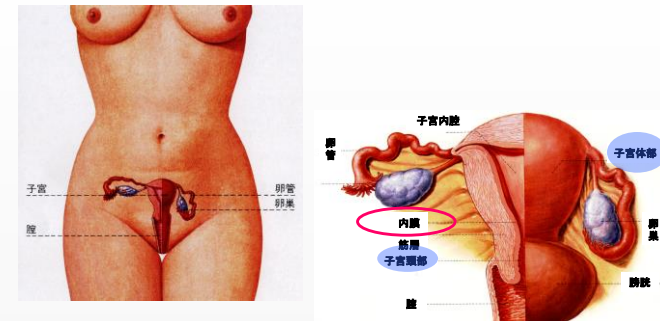
思春期女子の月経困難症では、潜在的内膜症の合併率も高く、NSAIDs使用だけよりも、むしろ低用量OCをはじめとするestrogen-progestin combined therapyが推奨され、子宮内膜症の進行・進展を抑制するため、長期間の使用が勧められている。

器質性(続発性)月経困難症

原因として、**子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫、骨盤内炎症**、性器奇形、IUD挿入などが挙げられ、癒着による牽引痛、骨盤内うっ血、循環障害による虚血、組織間隙への出血による刺激痛などで痛みが発生すると考えられる

また、子宮内膜症や子宮腺筋症、骨盤内炎症は機能的月経困難症と同様に**PG産生**が関与するといわれている

子宮の位置と構造

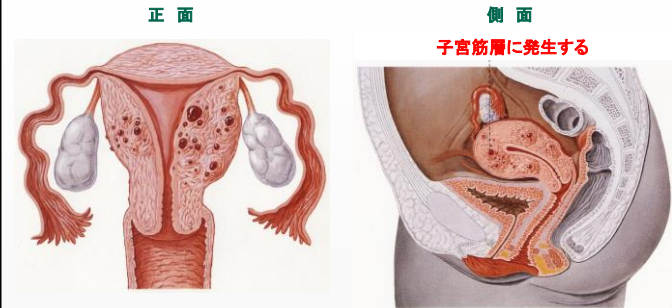


出典: ILLUSTRATION OF ENDOMETRIOSIS ©Medical Tribune企画 1998

子宮内膜症とは

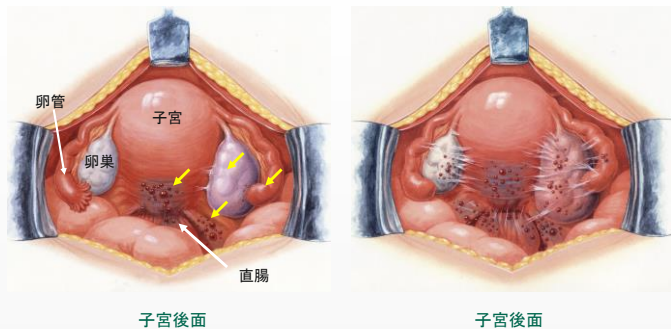
- 1) 近年初経の若年化、**晩婚 少産、生活習慣の変化**などにより、エストロゲンに暴露される期間が長くなり、**子宮内膜症は増加**している。
- 2) 子宮内膜症は**生殖年齢の約10%**に認められ、原因不明の不妊症の女性の**40-60%**に認められる疾患。
- 3) 子宮内膜症は**月経痛等の痛みの強い**ことが多く（約90%）、**卵巣腫瘍(チョコレート嚢胞)**を形成すると持続的な痛みや破裂の可能性の他、**卵巣癌の合併(0.7%)**に注意が必要で、**不妊症**と併せて、QOLを損ないやすい疾患。

子宮腺筋症



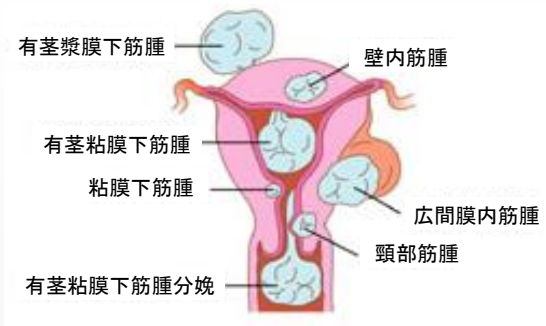
出典: ILLUSTRATION OF ENDOMETRIOSIS ©Medical Tribune企画 1998

子宮内膜症の進行



出典: ILLUSTRATION OF ENDOMETRIOSIS ©Medical Tribune企画 1998

子宮筋腫



月経前症候群とは (premenstrual syndrome; PMS)

『月経前3～10日間の黄体期に続く精神的あるいは身体的症状で月経発来と共に減弱あるいは消失するもの』と日本産科婦人科学会で定義されている

治療編

PMSの症状

身体的症状

むくみ、乳房緊満感
便秘
頭痛、下腹部痛
など

精神的症状

緊張不安、いらいら感
抑うつ感
無気力感
集中力低下、など

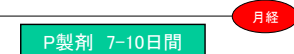
月経のある女性の5～20%前後にみられる。
精神症状の強いものを月経前気分不快症候群PMDDといい、4%程度にみられる。

月経の誘導

カウフマン治療 (Kaufmann therapy)



ホルムストローム治療 (Holmstrom therapy)



排卵障害に対する基本的治療

高プロラクチン血症	ドパミン作動薬による治療 外科的治療 (macroadenoma)
甲状腺機能低下	甲状腺ホルモン剤の補充
視床下部性無月経	クロミフェン療法→FSH/hMG-hCG療法
下垂体性無月経	FSH/hMG-hCG療法
卵巣性無月経	カウフマン療法, FSH/hMG-hCG療法, GnRH製剤 (?)
多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)	クロミフェン療法→FSH/hMG-hCG療法 →GnRH製剤+ FSH/hMG-hCG療法 腹腔鏡下手術 (ovarian drilling)

子宮内膜症(含:疼痛)に対するホルモン療法

- LEP(低用量OC)
- 黄体ホルモン製剤: ジエノゲスト、ジドロゲステロン
- GnRHアゴニスト
- ダナゾール療法→低用量ダナゾール療法
- 黄体ホルモン放出型子宮内システム(IUS)
- GnRHアンタゴニスト(子宮筋腫に伴う症状に適用)
- アロマターゼ阻害剤(乳がんに適用)

機能性月経困難症の対応と治療

- ・ 腰や下腹部を暖めたり、ストレッチ運動などで骨盤の血流を良くする
- ・ 疼痛に対して鎮痛剤の速やかな投与、我慢の必要はなし
- ・ 子宮発育不全にともなう月経痛には鎮痙薬の投与
- ・ 低用量エストロゲン・プロゲステン配合剤(LEP)は、鎮痛薬が無効の場合にしばしば有用
- ・ 漢方薬投与は鎮痙効果や血液の循環を良くして有効
- ・ 精神的因子に対しては、月経をネガティブに考えないような指導、カウンセリングや時に精神安定剤が有効
- ・ 婦人科を受診して、器質的疾患の精査を行う。器質性月経困難症であれば、その治療(薬物、手術治療を含む)を行う

PMSの治療

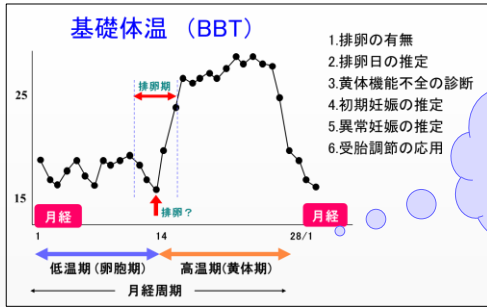
非薬物療法

- ◆ 月経の機構やPMSについての理解
- ◆ 生活習慣を見直した規則正しい生活
- ◆ 食生活:
塩分、アルコール、コーラなどの制限
複合炭水化物を増やした食生活
(4~6回の分食も有効)
- ◆ 運動療法: 有酸素運動を中心とした運動
- ◆ リラクゼーションを取り入れる
- ◆ 必要に応じて精神科医にカウンセリング

薬物療法

- ◆ 対症療法
 - ・むくみ→利尿剤
 - ・頭痛、腹痛→鎮痛剤
 - ・精神症状(イライラなどの軽症)
ビタミンB6製剤やカルシウム
- ◆ 漢方薬
当帰芍薬散、五苓散、加味逍遙散など
- ◆ 向精神薬
 - ・セロトニン取込み阻害剤(SSRI)
 - ・その他 抗不安剤、鎮静剤
- ◆ ホルモン療法
 - ・LEP(特にドロスピレノン配合薬)
実薬の連続投与等は有効とする報告あり
 - ・GnRHアゴニスト: 排卵周期を抑制

排卵日は事前にはわからない。性交を持つ時期により妊娠する確率は異なる

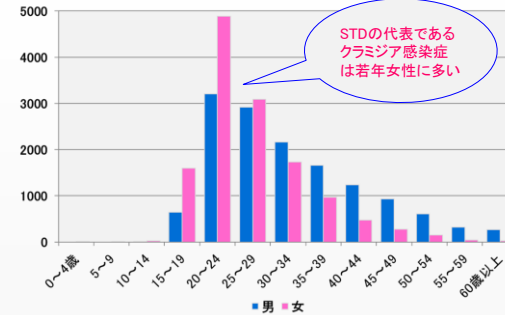


妊娠した場合、異常妊娠の可能性もある ⇒ 正常妊娠の確認は必須

参考資料

年齢別 性器クラミジア感染症の患者数

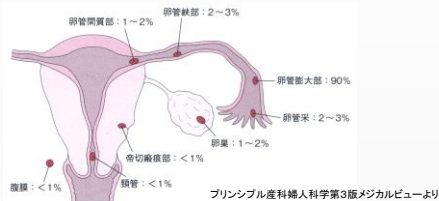
出典:厚生労働省 感染症発生動向調査 (令和元(2019)年定点モニター報告)



子宮・両側付属器周囲の癒着などにより、卵管の運動性が阻害されやすい ⇒ 異所性妊娠が生じやすい

異常妊娠

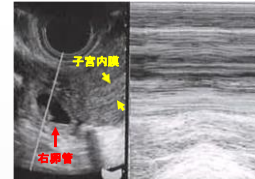
- 流産: 10-15% (40歳以上では40%以上の頻度)
- 異所性妊娠: 約1% ⇒ 母体死亡の原因となりうる
生殖補助医療やクラミジア感染症既往で増加
卵管妊娠が95%以上を占める



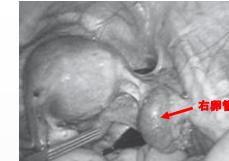
- 胞状奇胎: 0.2-0.3% (東南アジア人に多く、欧米人に少ない)

参考資料

右卵管妊娠(妊娠7週);右卵管内に胎児(心拍+)を認める

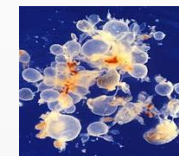


左と同一症例の腹腔鏡所見:右卵管膨大部の腫大とダグラス窩に少量出血を認める

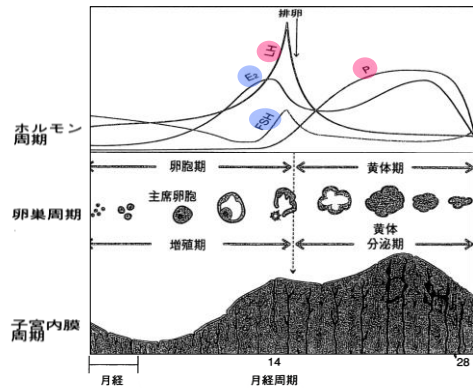


プリンシプル産科婦人科学第3版メジカルビューより

胞状奇胎



月経周期とホルモン分泌/卵巣・子宮内膜の形態への理解を深め、ホルモン治療の安全な指導を行ってください



ご清聴ありがとうございました.

