

第72回日本産科婦人科学会学術講演会
専攻医教育プログラム3:生殖・内分泌
2) 過多月経/過少月経の診断と治療

過多月経/過少月経の診断と治療

山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学
田村 博史

2020年4月23日 東京国際フォーラム

第72回日本産科婦人科学会学術講演会
利益相反状態の開示

筆頭演者氏名： 田村 博史
所 属： 山口大学産科婦人科

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

月経と月経異常

月経とは、「通常、約1か月の間隔で起こり、限られた日数で自然に止まる子宮内膜からの周期的出血」のことをいう。

月経異常

- (1) 無月経；原発性：満18歳になっても初経が起こらない
続発性：これまであった月経が3か月以上停止
- (2) 月経周期の異常；
 - 頻発月経：24日以内で発来した月経
 - 希発月経：39日以上3か月以内では発来した月経
- (3) 月経血量の異常；月経量20-140ml
 - 過少月経・過多月経
- (4) 月経持続期間の異常；持続日数3-7日間
 - 過短月経・過長月経
- (5) 機能性子宮出血；器質的疾患によらない子宮からの異常出血
- (6) 月経困難症；月経に随伴して起こる病的症状

月経血量の異常

過多月経：月経量が多いもの、通常140ml以上

過少月経：月経量が少ないもの、通常20ml未満

1周期の月経量を正確に測定することは不可能
他の人と経血量の比較はできない

→ 過多月経の診断は難しい

パッドの交換頻度、凝血塊の有無、
過去の月経量との比較(増加傾向の有無)など

… 主観的指標
→ 判断困難

80 mL以上の月経血があると60% の女性が貧血になる
貧血(鉄欠乏性)の有無：血中Hb, MCV, Fe, フェリチン

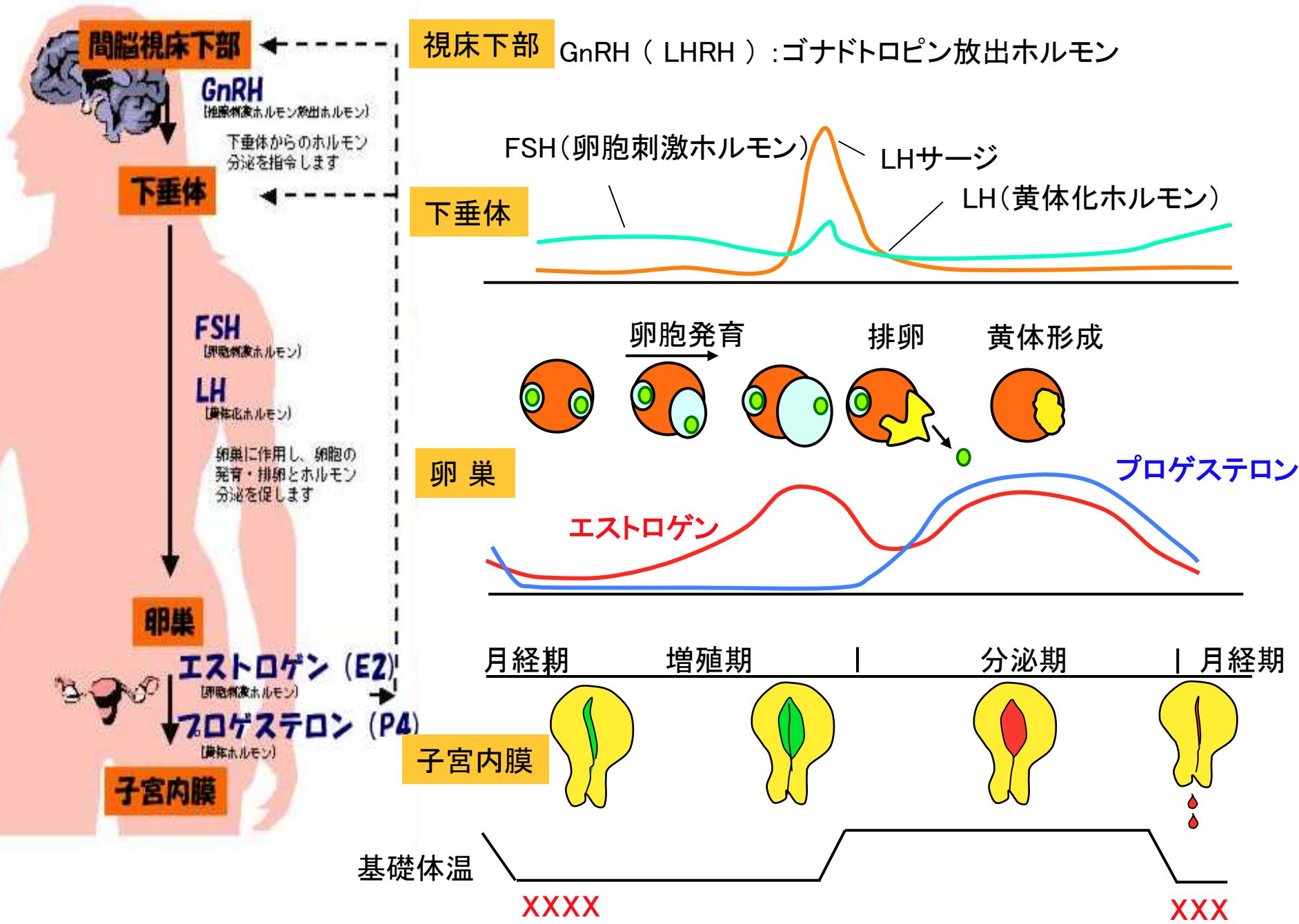
… 客観的指標

過多月経(80ml以上の経血量)に関連する因子(Warnerら2004より改変)

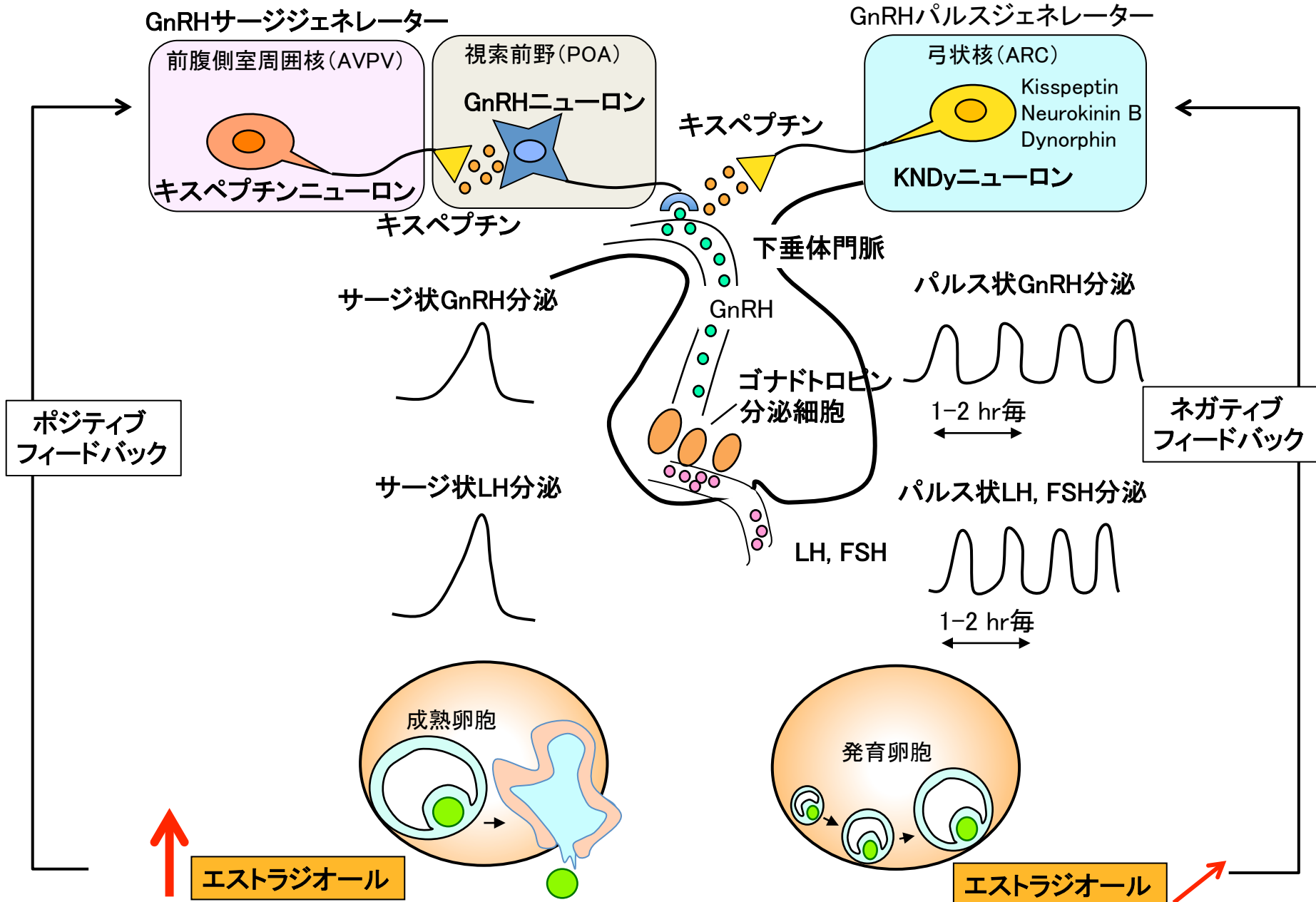
因子	オッズ比	95% CI
凝血塊サイズ50ペンス以上 ペンス：直径約2.75cmの英国硬貨	4.80	1.9-12.2
フェリチンレベル低値	5.71	1.9-17.4
生理用品の交換頻度		
3時間以上	1.00	
1～2時間毎	1.10	0.6-1.9
1時間以内	3.08	1.4-6.8

(女性医学ガイドブック 思春期・性成熟期編より 一部改変)

月経周期における内分泌(ホルモン)調節



生殖機能を制御する視床下部-下垂体ホルモンの制御



ゴナドトロピンによる卵胞発育、排卵、黄体形成

- 卵胞を発育、成熟させる
 - ・顆粒膜細胞の増殖
 - ・エストロジールの産生促進

- 排卵させる、黄体化
 - ・プロスタグランジン、サイトカイン、活性酸素などを誘導して卵胞破裂を促進
 - ・顆粒膜細胞の黄体化促進

FSH(卵胞刺激ホルモン)

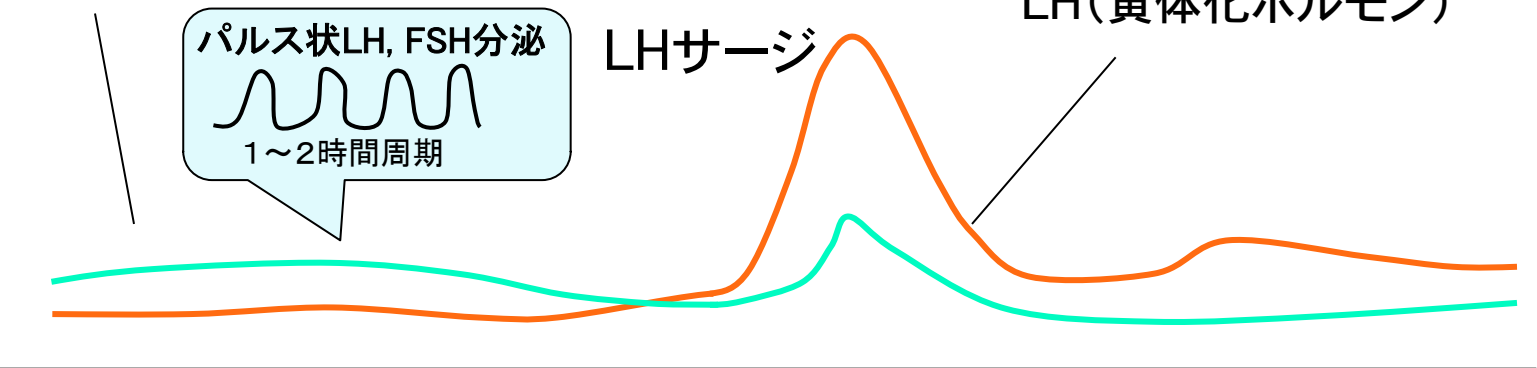
LH(黄体化ホルモン)

パルス状LH, FSH分泌
1~2時間周期

LHサージ

下垂体

卵巣

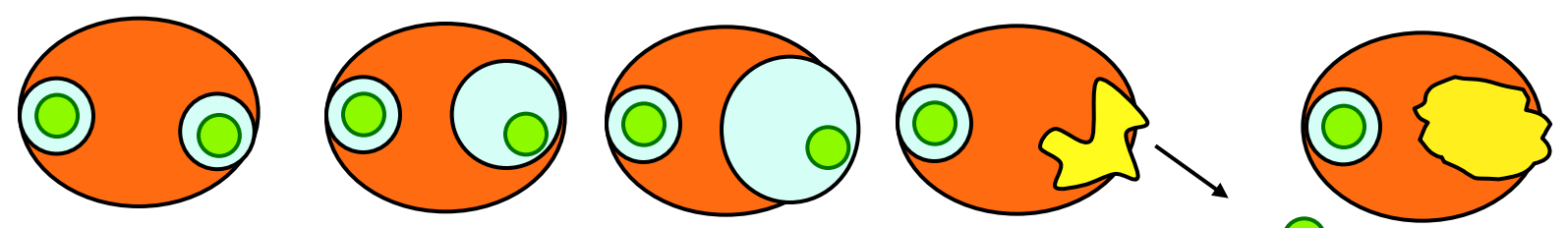


卵胞発育

成熟卵胞

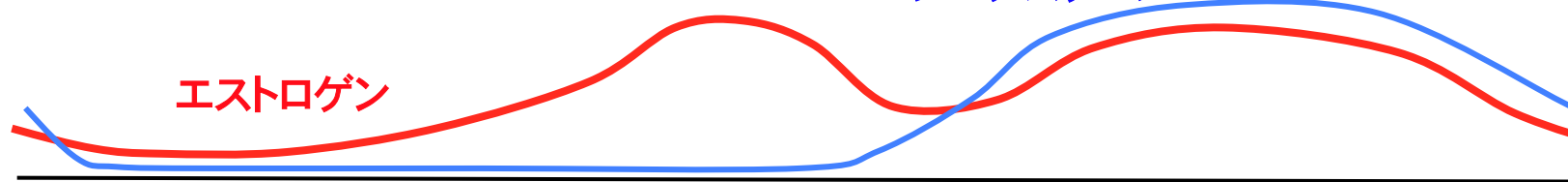
排卵

黄体形成

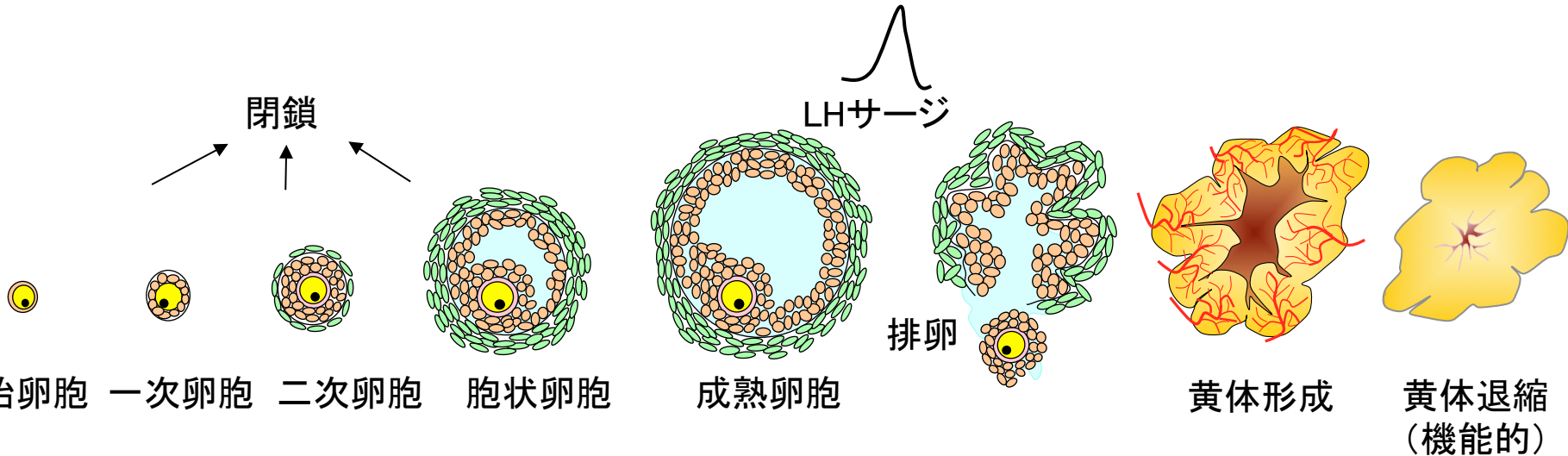
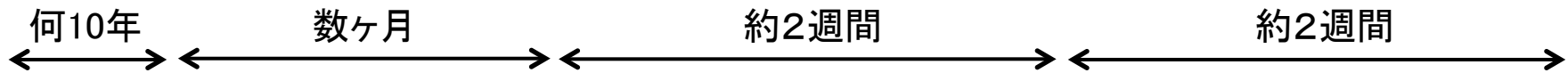


プロゲステロン

エストロゲン



卵巣内の卵胞の発育と卵子の成熟過程



原始卵胞 一次卵胞 二次卵胞 胞状卵胞 成熟卵胞 排卵 黄体形成 黄体退縮 (機能的)

卵細胞

第1減数分裂

第2減数分裂

前期で休止

一次卵母細胞 (2n)

LHサージで再開

二次卵母細胞 (n)

Gn非依存性

Gn依存性

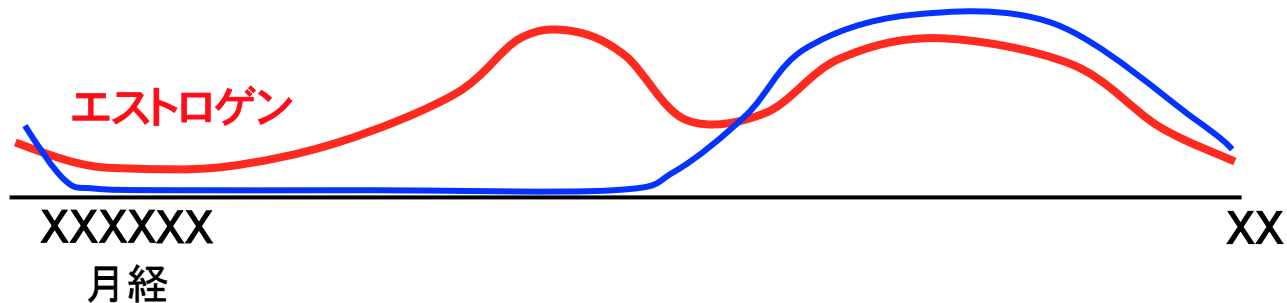
プロゲステロン

エストロゲン

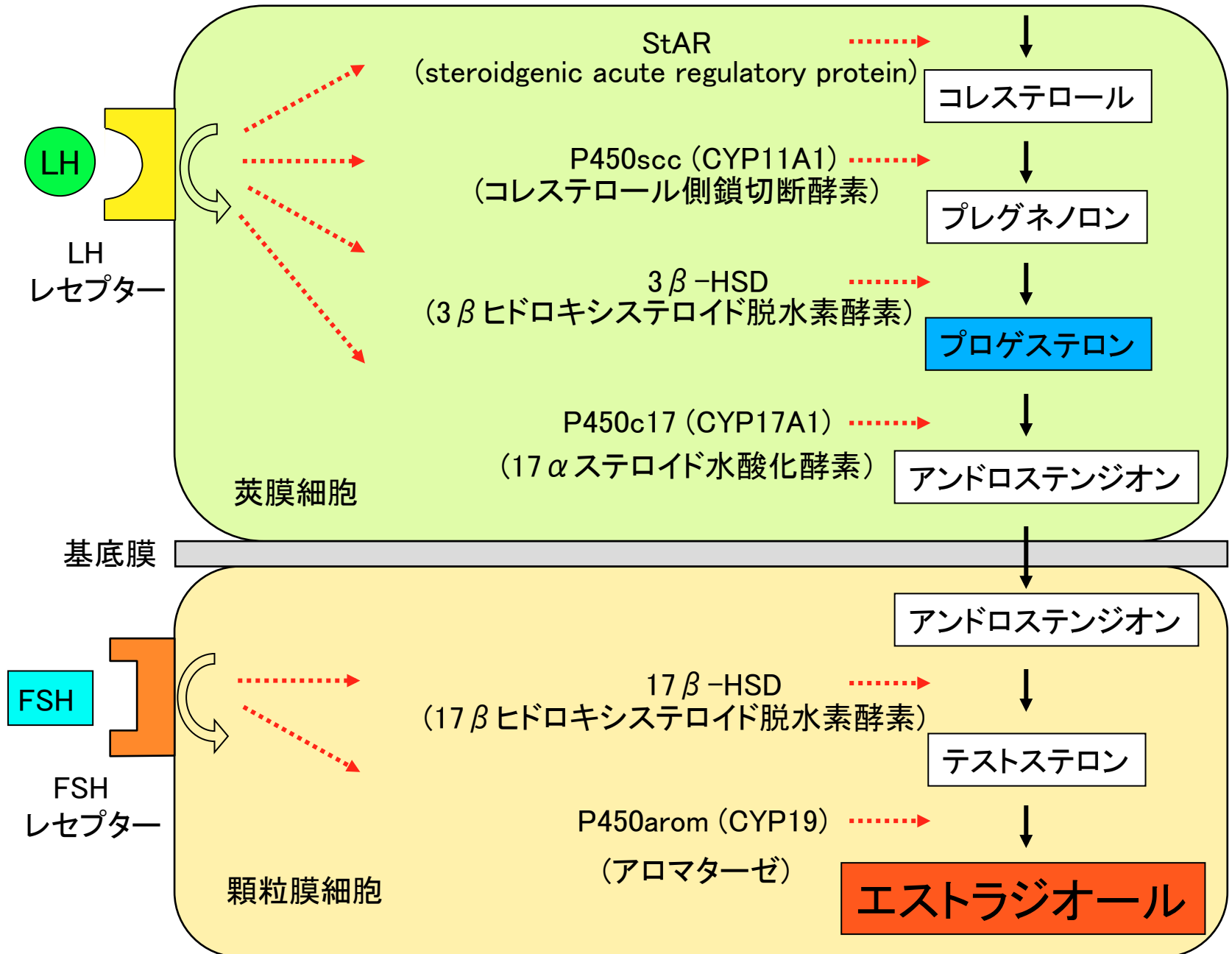
XXXXXX

月経

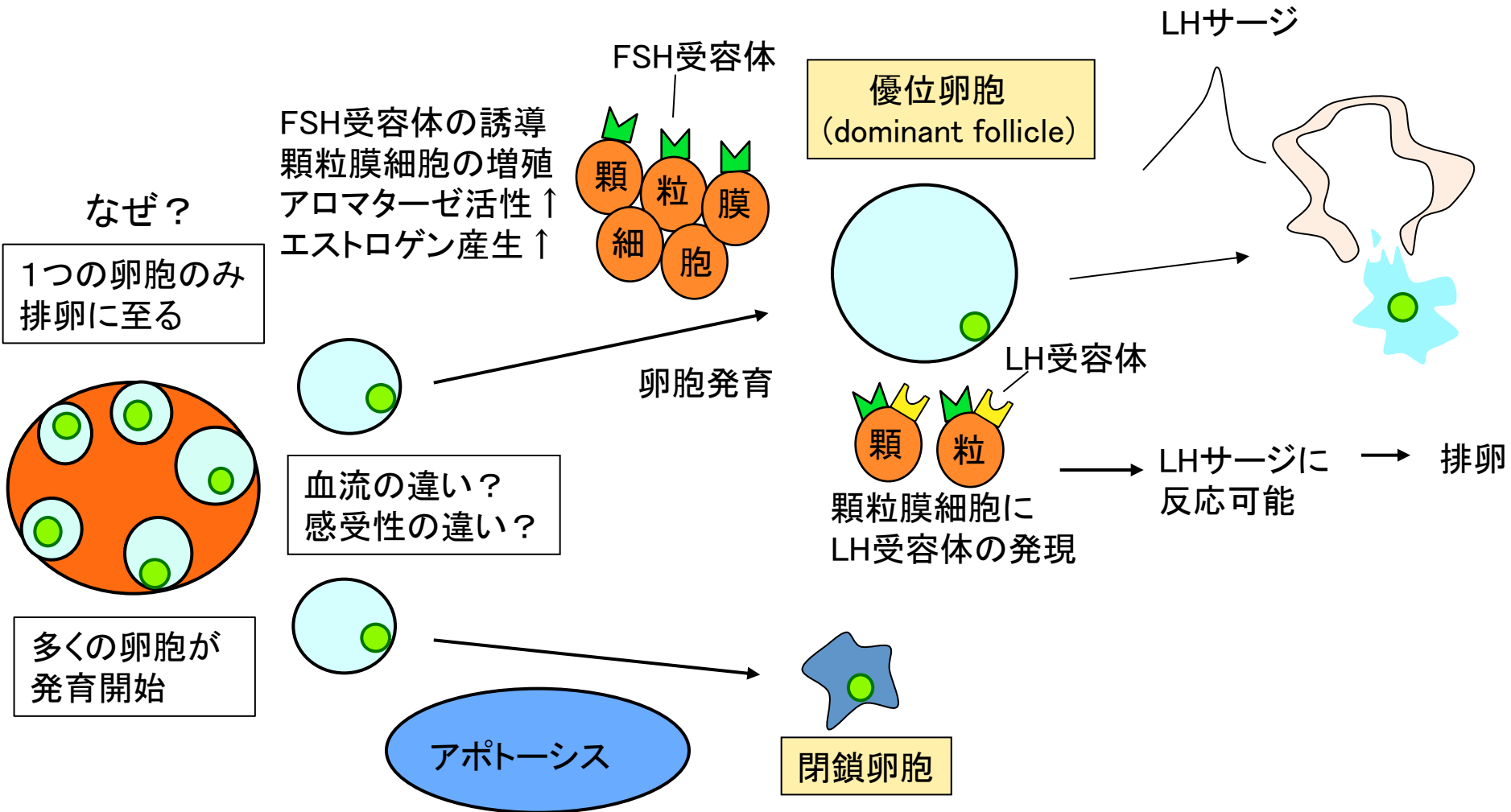
XX



胞状卵胞の性ステロイド産生 (two cell-two gonadotropin theory)

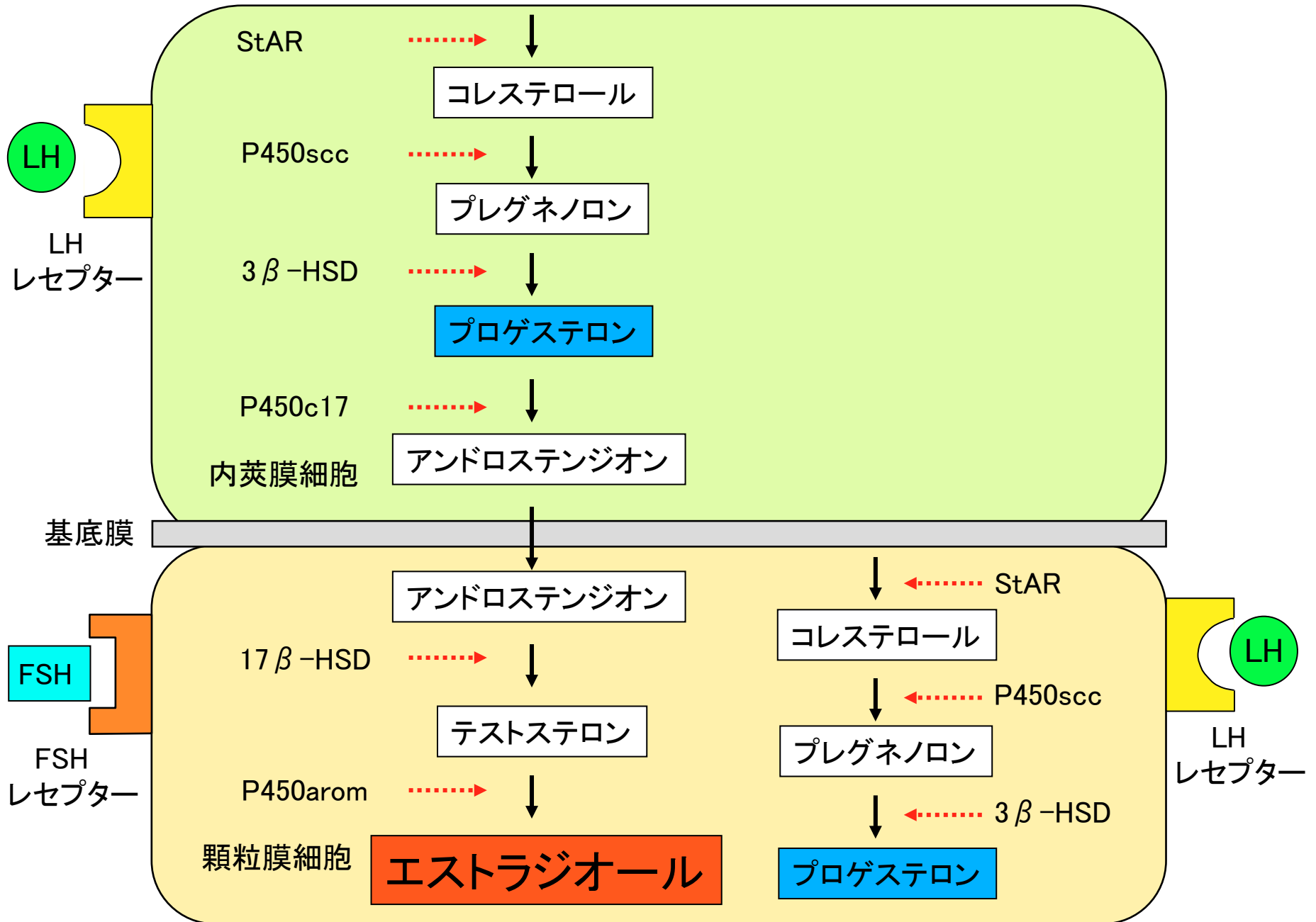


単一排卵機構 (優位卵胞の選別と卵胞閉鎖)

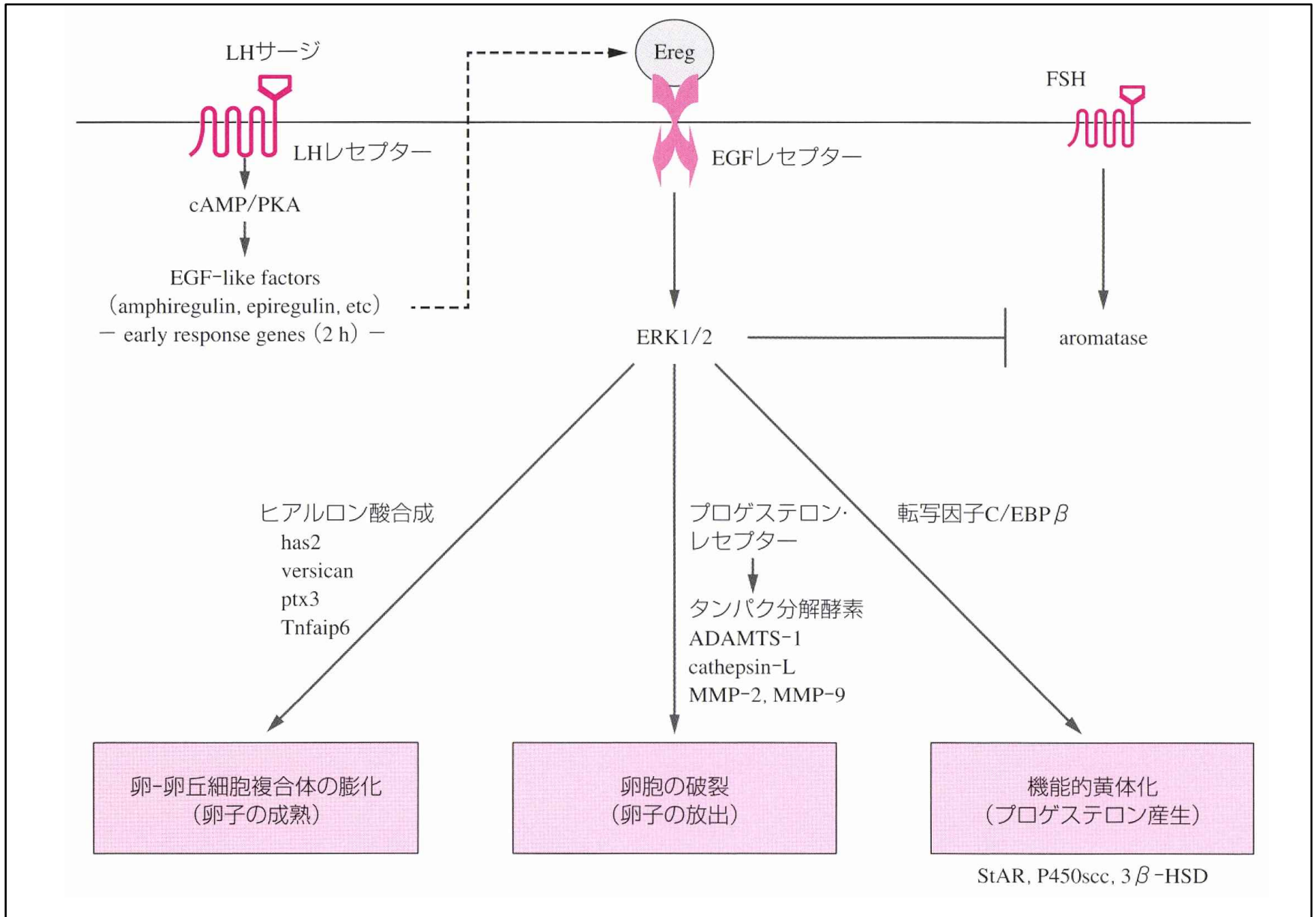


抑制因子: Gn、エストロゲン、GH、IGF-1、IL-1 β 、EGF、bFGF、NOなど
 促進因子: アンドロゲン、GnRH、TNF- α 、TGF- β など

排卵前卵胞期の性ステロイド産生(成熟卵胞)



排卵の分子メカニズム (LHサーージ後に誘導されるイベント)



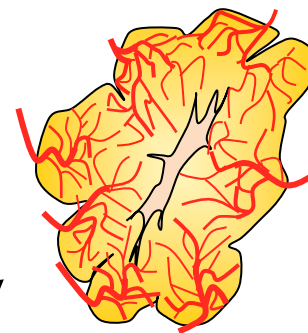
排卵後の黄体形成過程

卵胞破裂
 卵子の放出
 機能的黄体化

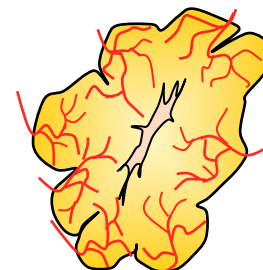
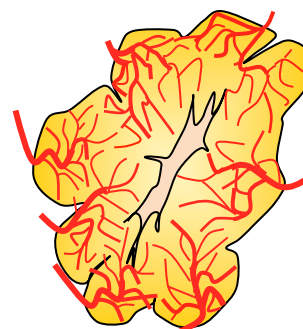
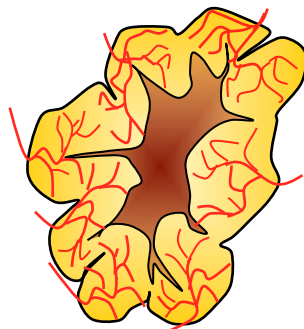
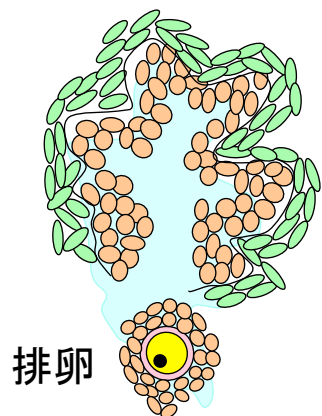
黄体血管網の構築

- コレステロール(基質)取り込み
- プロゲステロン合成
- プロゲステロンを血中へ運搬

黄体機能維持



妊娠黄体



黄体期初期

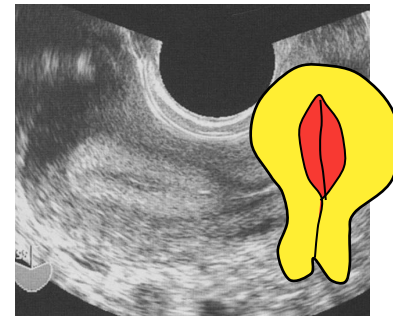
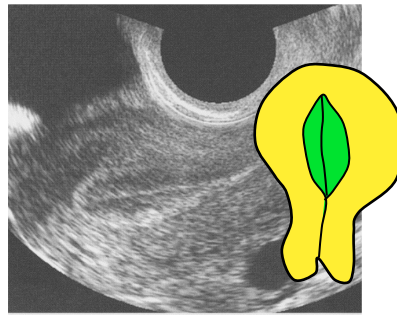
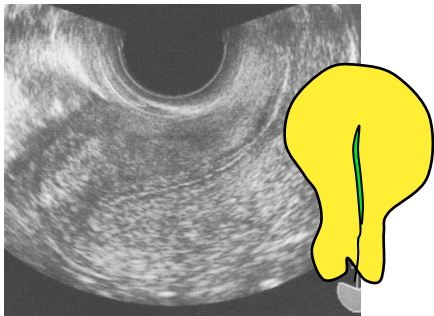
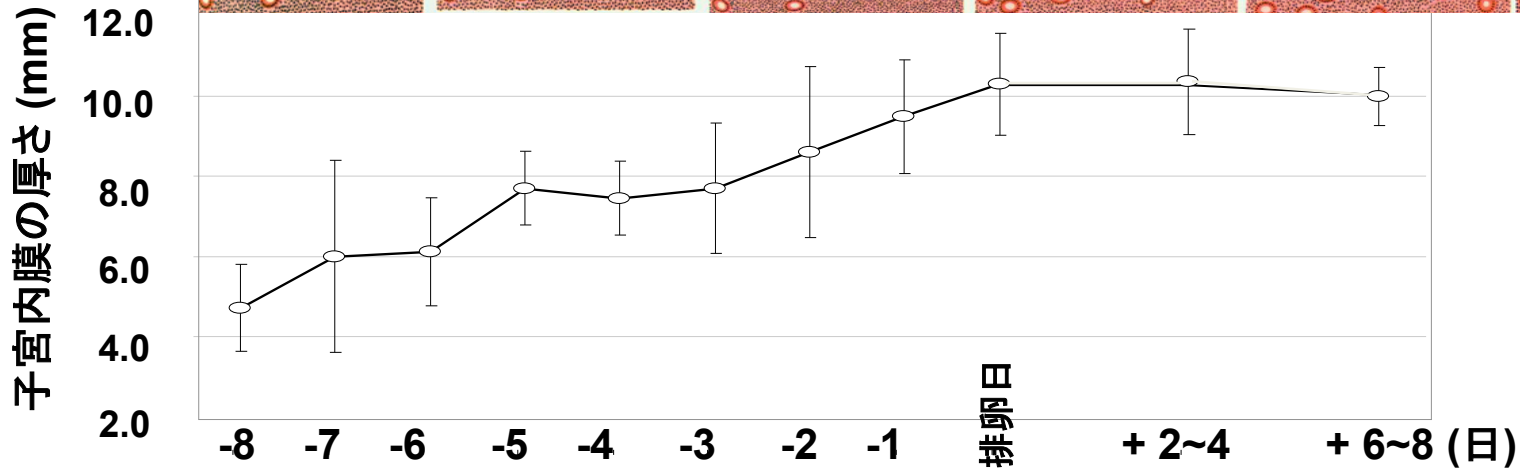
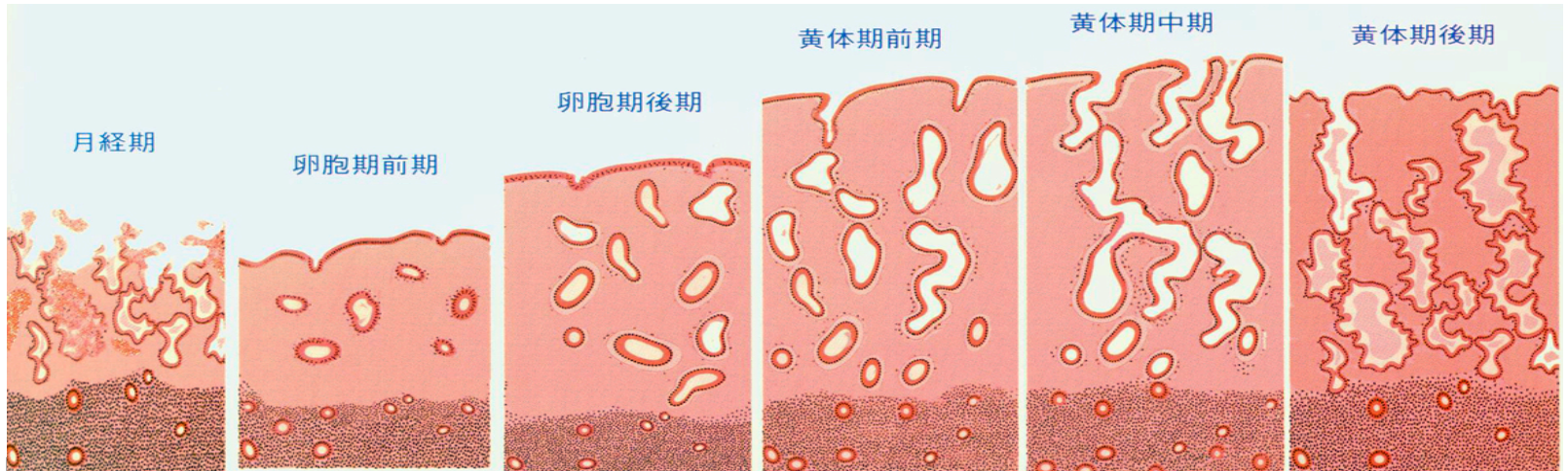
中期

後期

血管新生 (血管数、VEGF)	++	+++	-
血管成熟、安定化 (アンジオポイエチン、血管壁細胞)	-	+++	-
黄体血管抵抗 (黄体血管resistance index値)	↘	↓	↗
黄体機能 (プロゲステロン値)	+	+++	+

(VEGF: vascular endothelial growth factor)

子宮内膜厚の月経周期に伴う変化



子宮内膜の発育(増殖)

内膜腺増殖

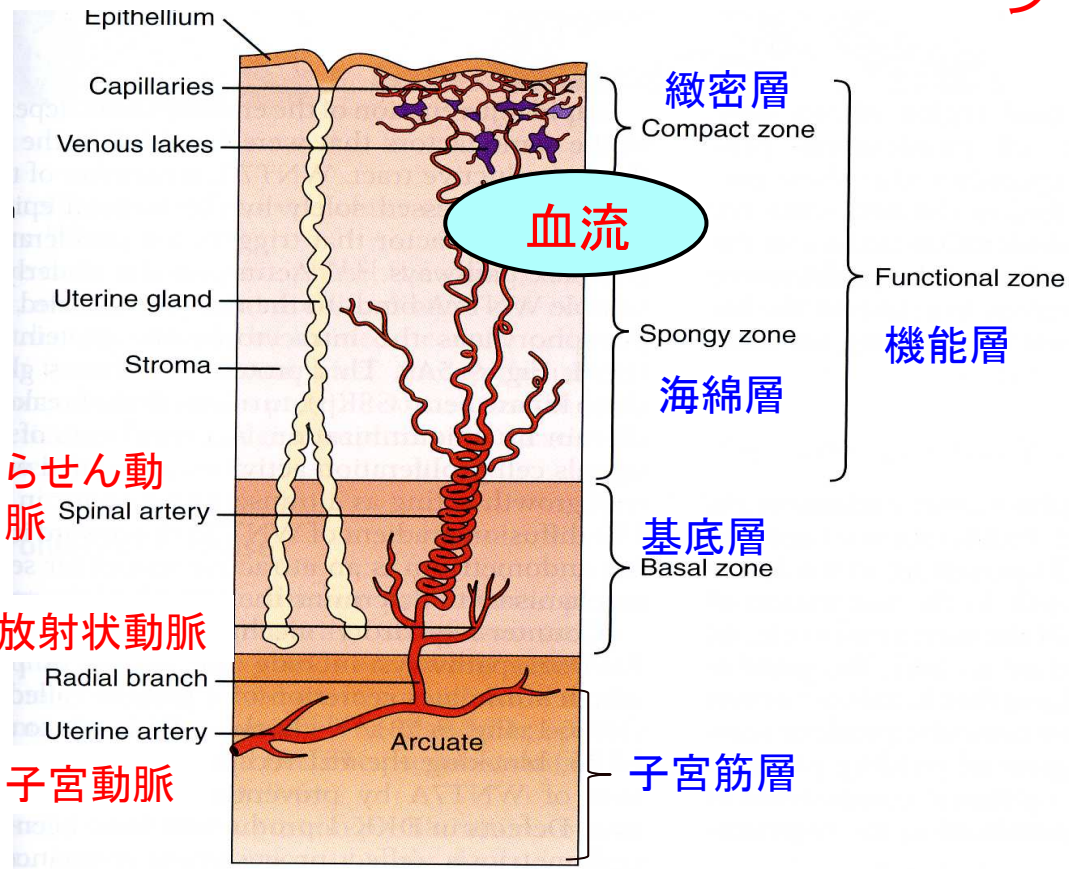


血管新生

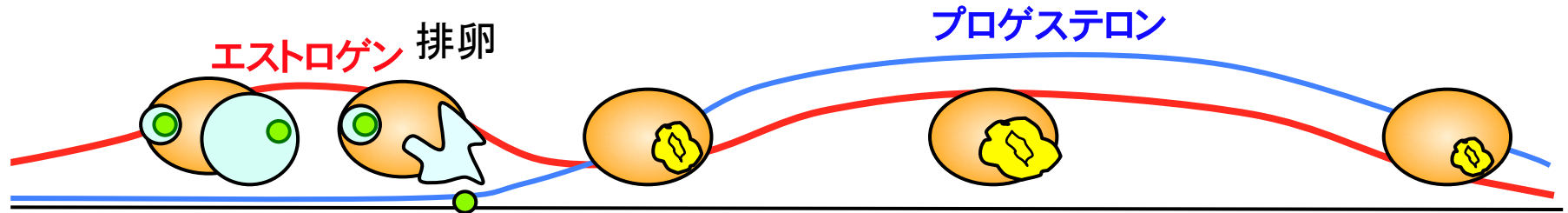
1. 子宮内膜腺上皮の発育(増殖)
2. 血管新生
3. 子宮血流

VEGF(血管内皮増殖因子)
サイトカイン、ケモカイン
増殖因子、接着因子など

エストロゲン



月経周期に伴う子宮内膜の病理学的変化

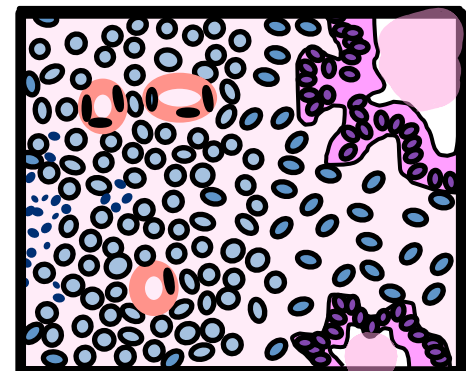
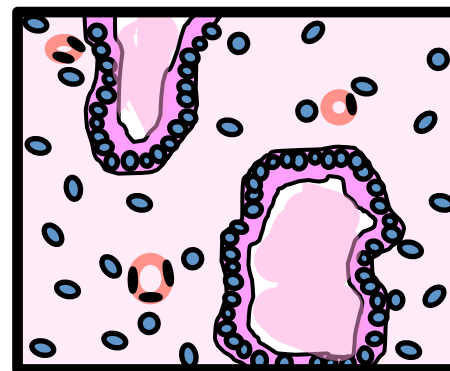
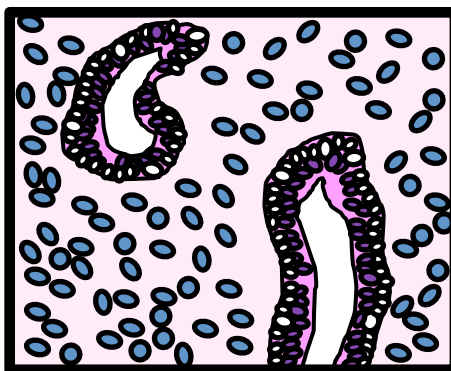
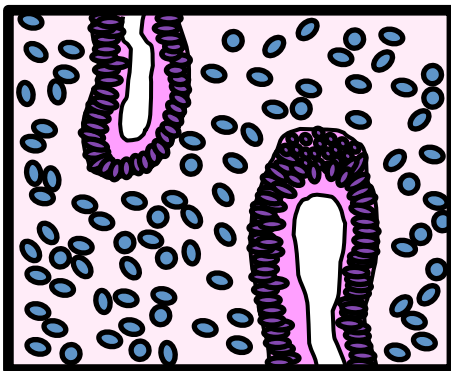
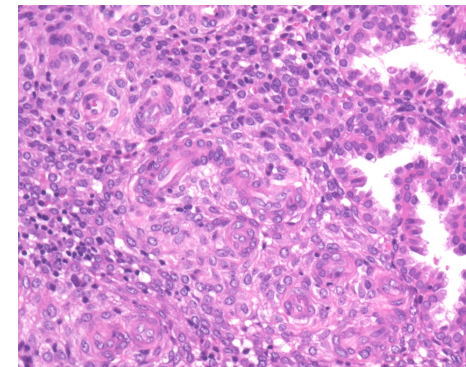
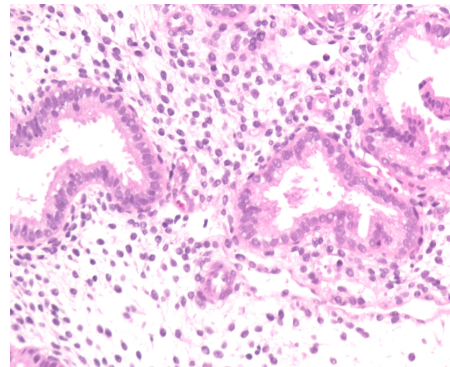
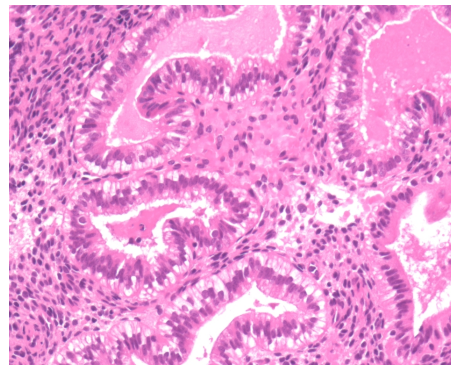
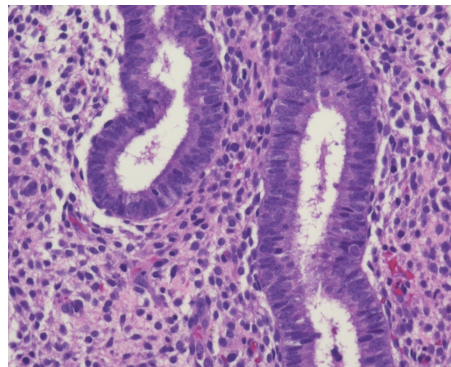


増殖期後期

分泌期初期

分泌期中期

分泌期後期(脱落膜化)



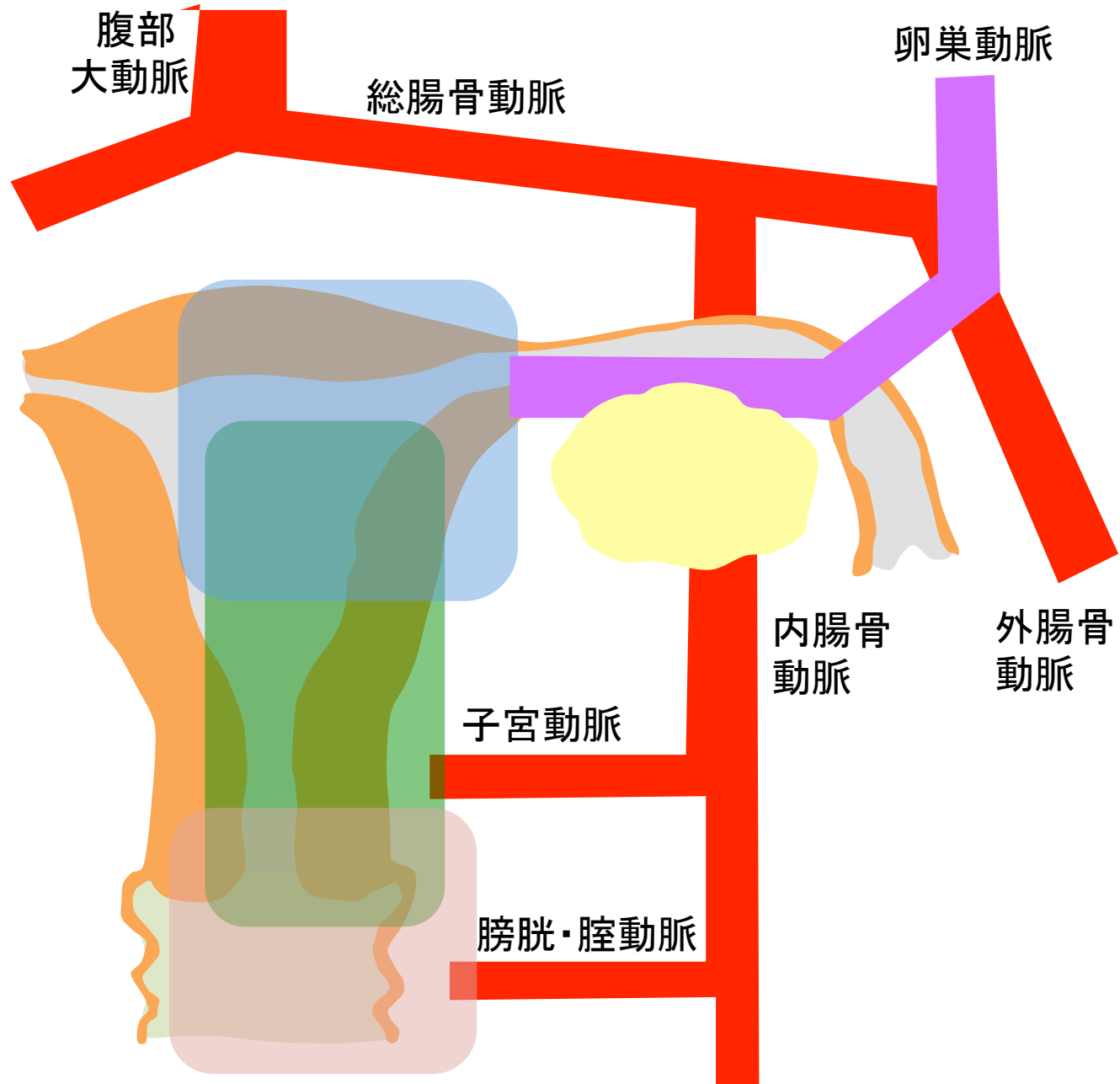
腺は迂曲、核の偽重層

核下空胞の出現
(分泌の開始)

腺腔の拡大、グリコゲン分泌
間質浮腫、螺旋動脈の肥厚

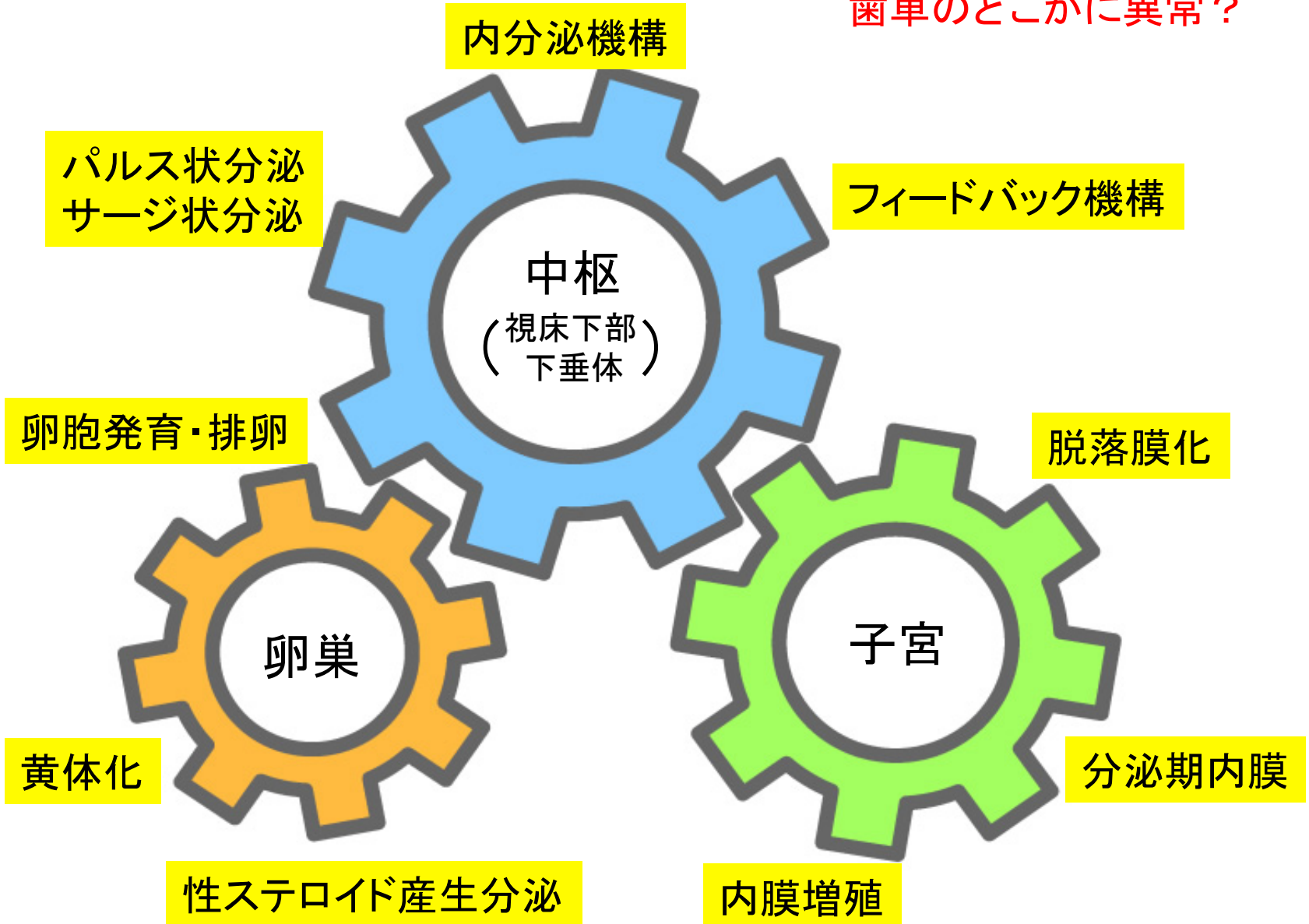
内膜腺の鋸歯状迂曲、
間質細胞の前脱落膜化、
顆粒球の浸潤

子宮脈管系(動脈支配)



月経の異常＝月経調節機構の破綻

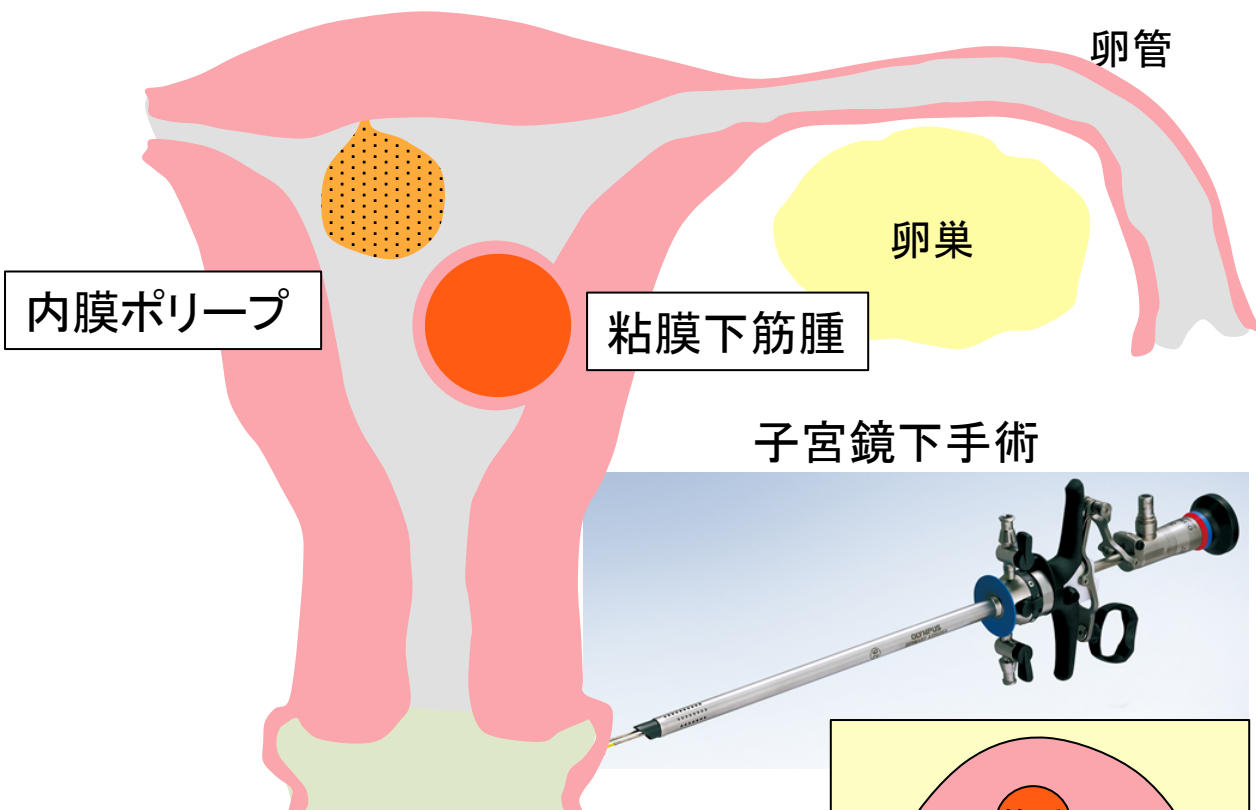
歯車のどこかに異常？



過多月経の分類、原因、疾患

分類	原因	疾患
器質性	骨盤内病変	子宮内膜ポリープ 子宮筋腫 子宮腺筋症 子宮内膜増殖症/子宮体癌
	血液凝固障害	凝固因子異常 抗凝固剤投与
	内科疾患	血液疾患(白血病、血小板減少症など) 重度肝機能障害
機能性	内分泌異常	排卵障害、黄体機能不全
	原因不明	特発性過多月経

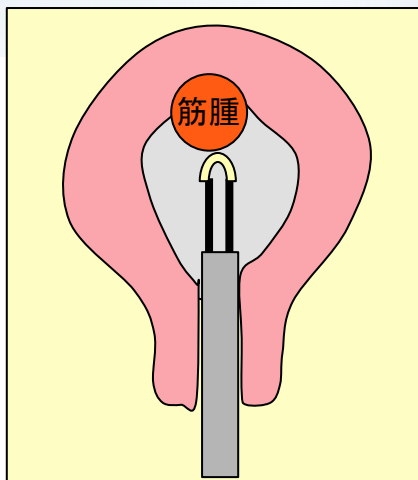
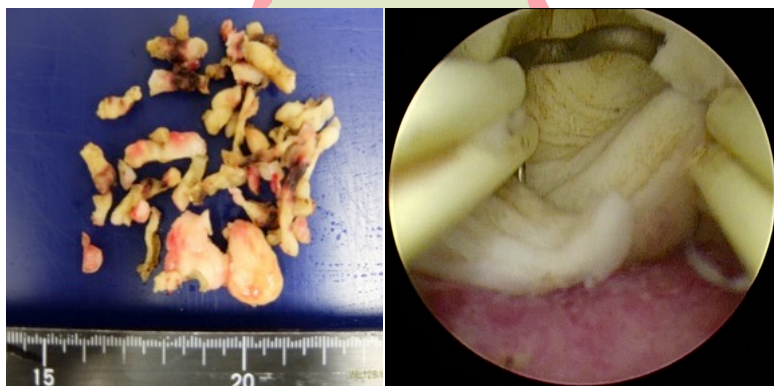
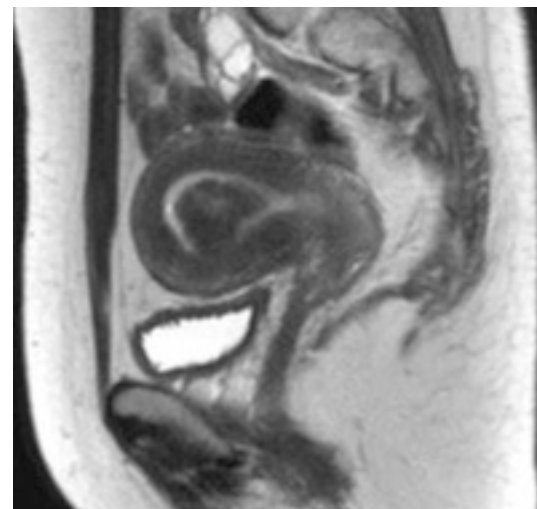
過多月経の原因となる子宮内腔病変に対する診断、治療



ソノヒステログラフィー
(通水超音波検査)



MRI



過多月経の原因:子宮筋腫

子宮筋腫:

子宮平滑筋から発生する良性腫瘍
約 95% が体部、約 5% が頸部に発生

頻度: 婦人科腫瘍性疾患中で最多
30 歳以上女性 20 ~ 30%
(顕微鏡的なも含めると 約 75%)

筋層内筋腫
60-70%
子宮筋層内に発育

漿膜下筋腫

20-30%

子宮外側に向けて発育

粘膜下筋腫

5-10%

子宮内腔に向けて発育

卵管

卵巣

	過多月経	月経困難症	圧迫症状 (腫瘤感、頻尿、便秘)	不妊
漿膜下	△	△	○	△
筋層内	○	○	○	○
粘膜下	◎	◎	△	◎

◎強くみられる

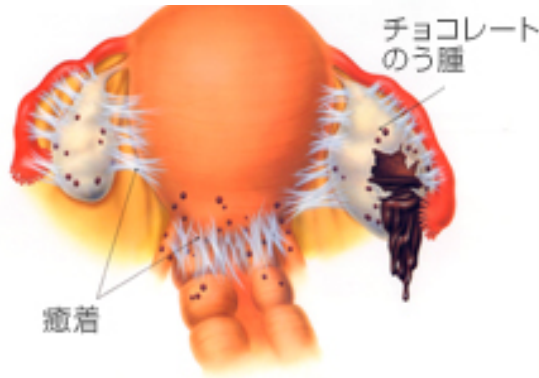
○みられる

△みられることがある

過多月経の原因：子宮腺筋症

子宮腺筋症：子宮筋層内に異所性
子宮内膜組織を認める疾患

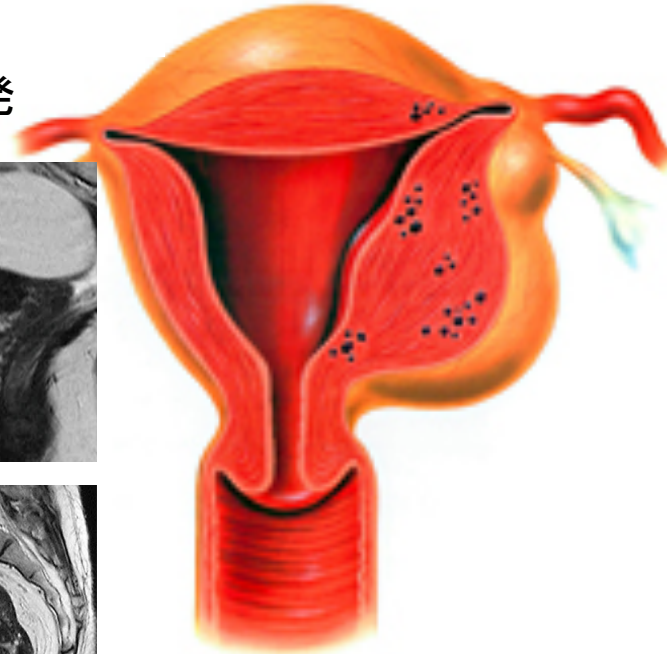
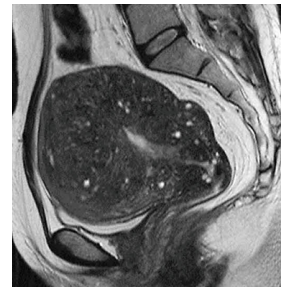
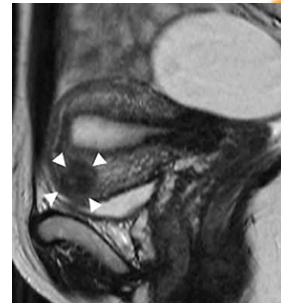
子宮内膜症：
子宮内膜組織が異所性に
発生する疾患



○頻度
30歳代後半から40歳代に好発

○分類
・腫瘍形成型(腺腫)
正常筋層と境界が比較的明瞭な限局性腫瘍を形成するタイプ

・びまん型
内膜組織が子宮筋層内にびまん性に存在し境界不明瞭

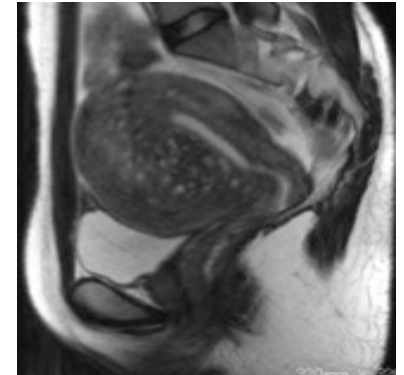
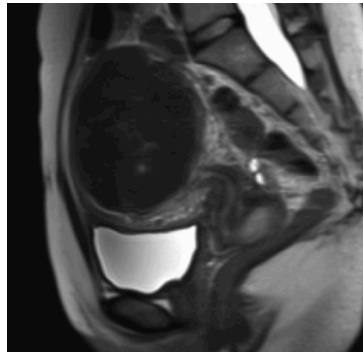


MRIを用いた子宮腺筋症の局在部位による分類(Kishi 2012)

- Subtype I : (intrinsic type) 子宮筋層内側に病巣が存在
- Subtype II : (extrinsic type) 子宮筋層外側に病巣が存在
- Subtype III : (intramural type) 子宮筋層に孤立性に病巣が存在
- Subtype IV : (indeterminate type) 子宮筋層全層に及ぶ病巣
または、分類不可能なもの

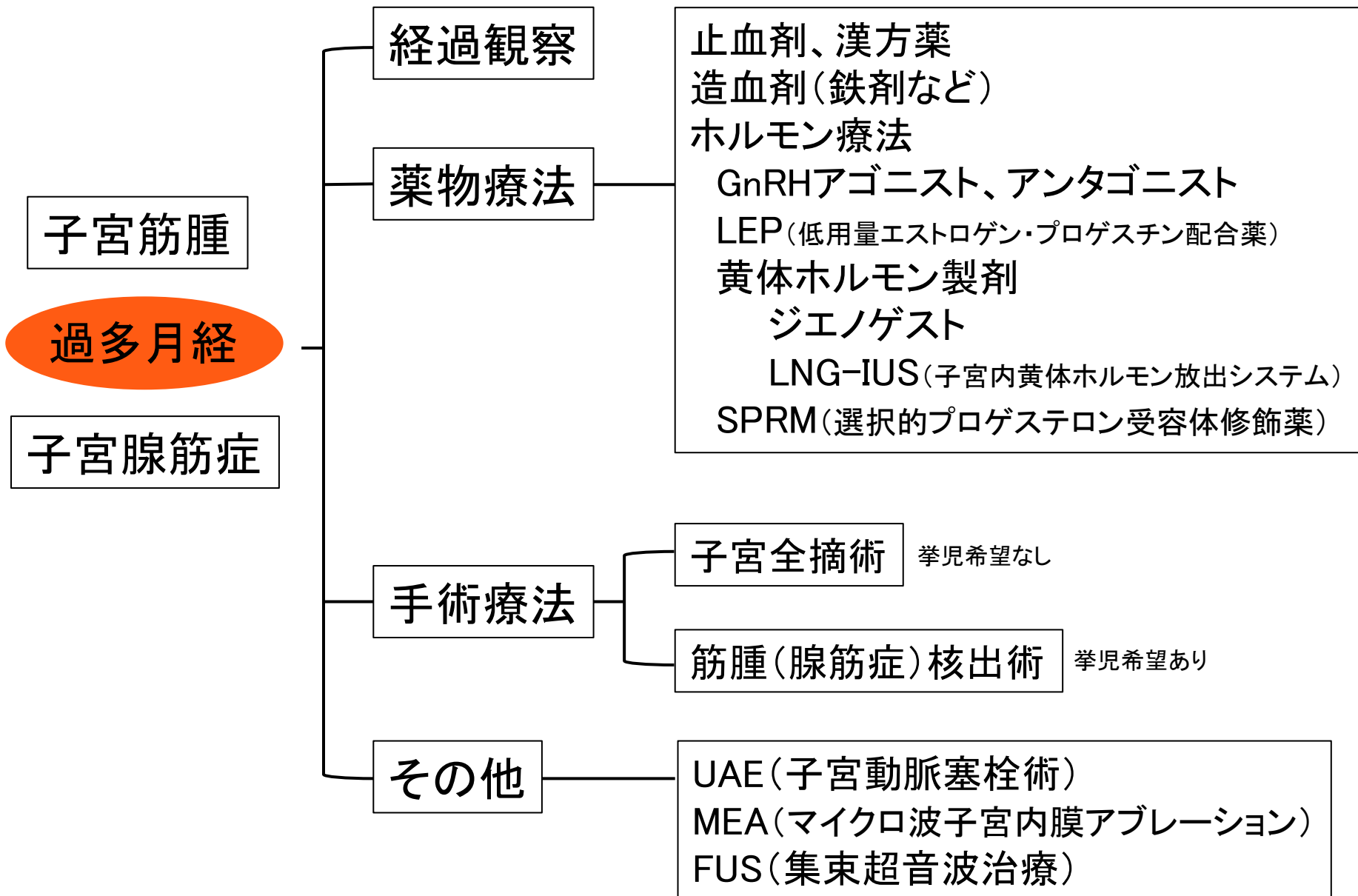
- 症状
- ・過多月経、不正性器出血
 - ・月経困難症
 - ・慢性骨盤痛
 - ・不妊症
 - ・妊娠予後(合併症)

子宮筋腫、子宮腺筋症の画像診断



	子宮筋腫	子宮腺筋症	
		腺筋腫型 (focal type)	びまん型 (diffuse type)
超音波所見 腫瘍像 子宮筋層厚さ	低エコー 円形、楕円形腫瘍 筋層肥厚(-)	低エコー 円形、楕円形腫瘍	低エコー 円形～多様な形態の腫瘍 筋層の不均整な肥厚
石灰化	伴うことあり	伴うことなし	
MRI T2強調 Junctional zone 筋層、内膜 病変内	境界明瞭な低信号腫瘍 JZ、内膜の圧排はあっても、境界は明瞭平滑 ひび割れ、網目状高信号 (speckled appearance)	境界不明瞭な低信号腫瘍 JZと連続する境界不明瞭な低信号 JZのびまん性あるいは限局性肥厚(12mm以上) 内部に点状高信号域を伴うことあり (異所性内膜組織、小嚢胞を反映)	
T1強調	変性によって様々	点状の高信号域(異所性内膜からの出血を反映)	

過多月経を伴う子宮筋腫・子宮腺筋症の管理



性ホルモン依存性疾患である子宮筋腫と子宮内膜症 (子宮腺筋症)

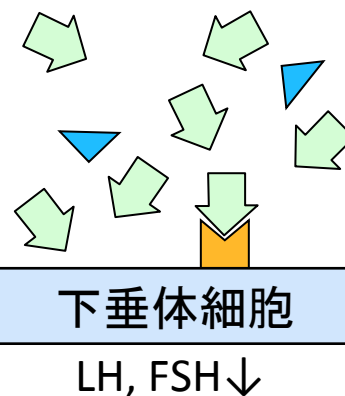
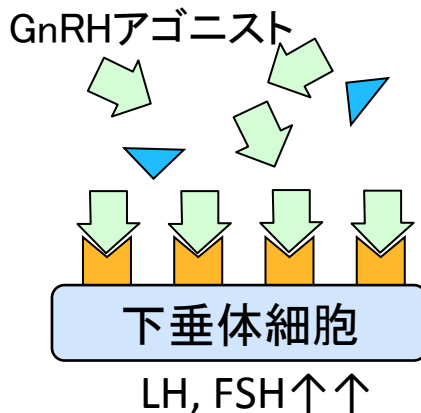
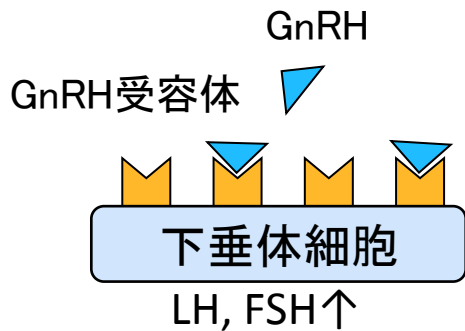
	エストロゲン	プロゲステロン
子宮内膜症 (子宮腺筋症)	増殖	退縮
子宮筋腫	増殖	増殖

子宮筋腫および子宮腺筋症に対するホルモン療法

	作用機序	子宮筋腫	子宮腺筋症 (子宮内膜症)	保険適応	薬品名
GnRH アゴニスト	ゴナドトロピン分泌低下 低エストロゲンと低プロ ゲステロンによる作用	○	○	子宮筋腫 子宮腺筋症	スプレキュア、 ナサニール、 リュープリン、 ゾラデックス
GnRH アンタゴニスト	ゴナドトロピン分泌低下 低エストロゲンと低プロ ゲステロンによる作用	○		子宮筋腫 過多月経、下腹痛、 腰痛、貧血	レルミナ
LEP配合薬 (エストロゲン/プロゲステン)	排卵抑制、内膜増殖抑制、 PG産生抑制、子宮収縮抑制 による経血量の減少	△ 縮小効果一	○	月経困難症	ルナベル ヤーズ ジェミーナなど
ジェノゲスト	排卵抑制、内膜と内膜 症増殖抑制作用	△ 縮小効果一	○	子宮内膜症 子宮腺筋症	ディナゲスト ジェノゲスト
LNG-IUS(子宮内黄体ホ ルモン放出システム)	内膜増殖抑制による経血量 の減少と月経困難の改善	△ 縮小効果一	○	避妊、過多月経 月経困難症	ミレーナ
SPRM(選択的プログステ ロン受容体修飾薬)	筋腫細胞の増殖抑制、 アポトーシス誘導	○		子宮筋腫 (承認申請中)	ウリプリスタル 酢酸塩
ダナゾール	アンドロゲン作用、LH、 FSH、エストロゲン分泌 抑制、内膜増殖抑制	△ 縮小効果一	△	子宮内膜症 乳腺症	ボンゾール

GnRHアゴニストとアンタゴニストの作用機序

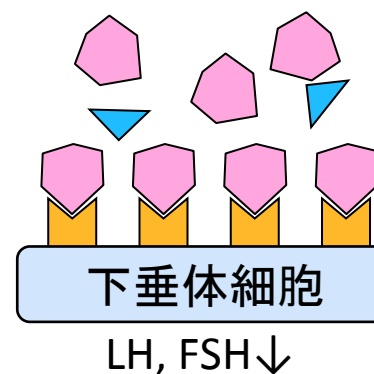
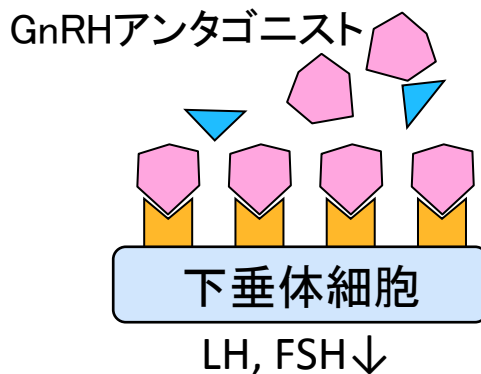
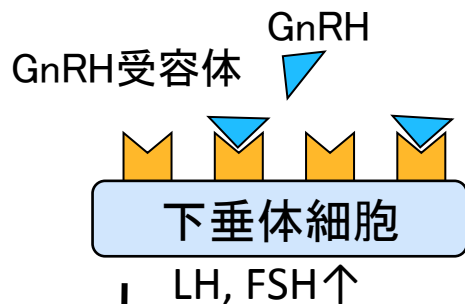
GnRHアゴニスト



脱感作現象
受容体数の減少



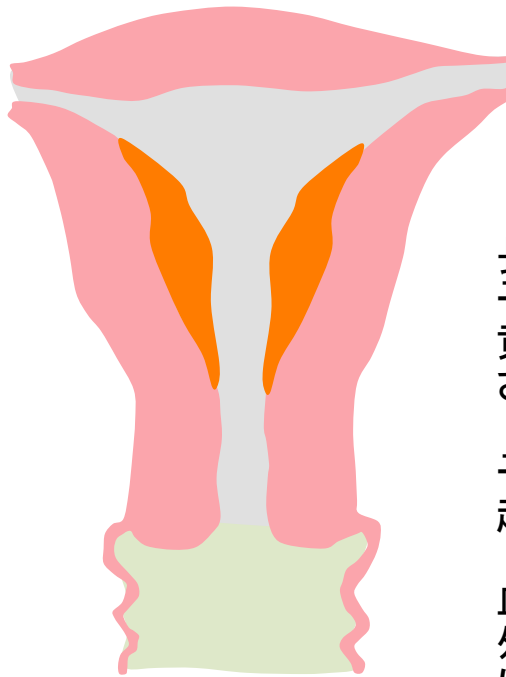
GnRHアンタゴニスト



flare upなし
受容体数変化なし



子宮内黄体ホルモン放出システム ノルボゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS)



過多月経、
月経困難症
(保険適応)

長期間(約5年間)にわたり、
子宮内膜局所に高濃度の
黄体ホルモン(LNG)が維持
され内膜が萎縮。

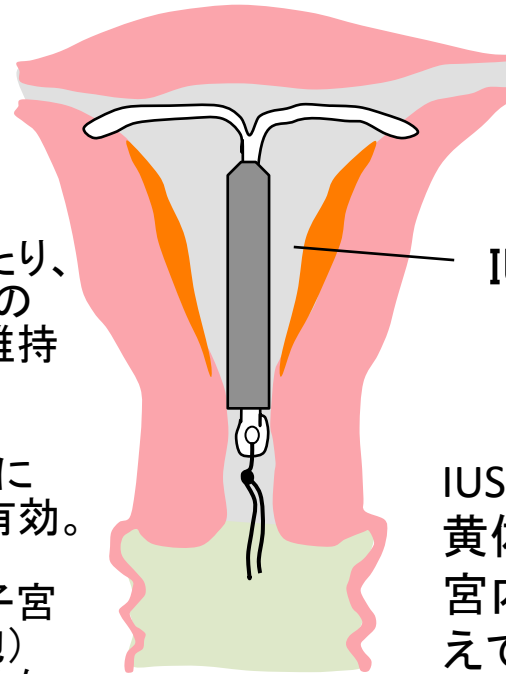
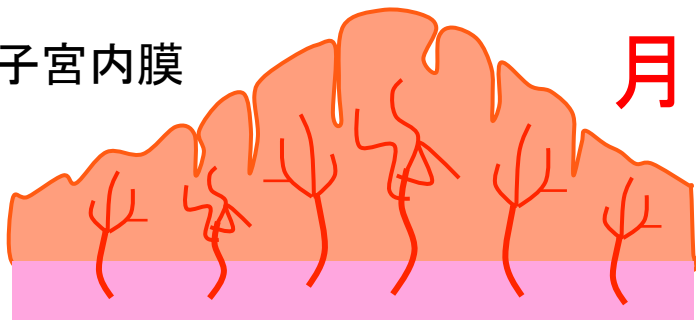
子宮筋腫や子宮腺筋症に
起因する過多月経にも有効。

血中濃度が低いため、子宮
外病変(チョコレート嚢胞)
には効果ないが、全身的な
副作用は少ない。

排卵

子宮内膜

月経



IUS



IUSから放出される
黄体ホルモンが子
宮内膜の増殖を抑
えて内膜が薄くなる

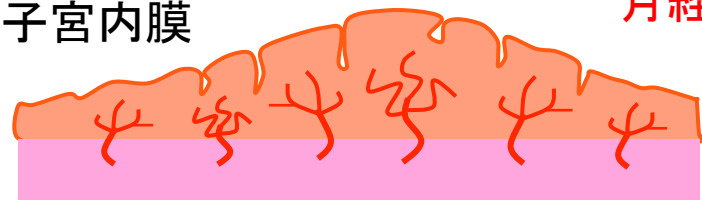
排卵は抑制しない

↓
月経量が減少

子宮内膜

排卵

月経



子宮動脈塞栓術 (UAE: uterine arterial embolization)

適応: 子宮筋腫に伴う症状(過多月経、月経困難症、貧血など)改善(保険適応)
産科・婦人科領域における多量子宮出血に対する緊急止血

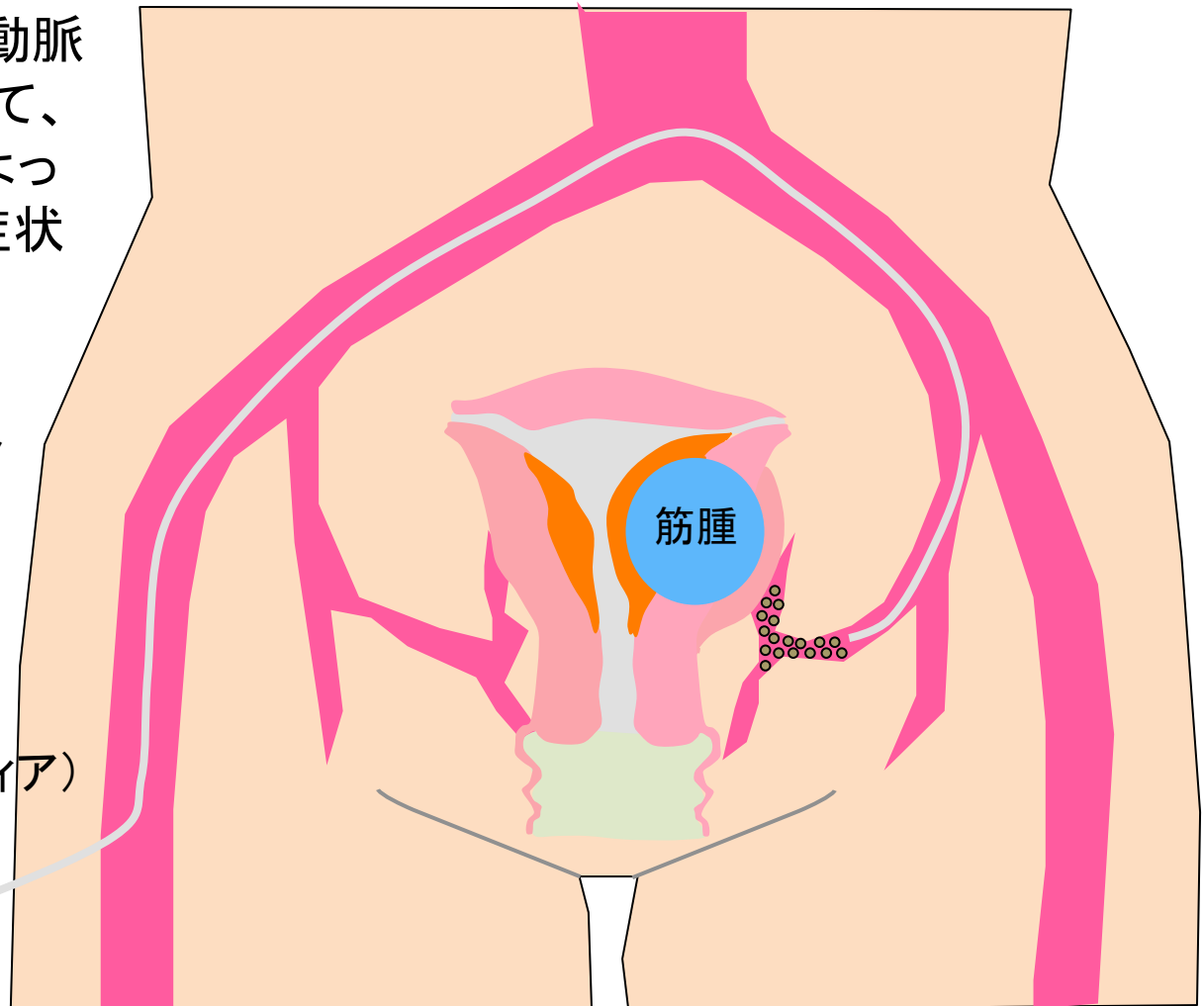
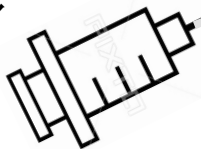
子宮筋腫を栄養する子宮動脈の血流を止めることによって、筋腫を縮小させ、筋腫によって生じる過多月経などの症状を改善する治療法。

○実施方法

- ・大腿動脈よりカテーテル挿入
- ・骨盤内血管造影
- ・子宮動脈の分岐部の確認
- ・子宮動脈にカテーテル挿入
- ・子宮動脈の塞栓

吸収性ゼラチンスポンジ
球状塞栓物質(エンボスフィア)
液体塞栓物質

- ・骨盤内血管造影
- ・塞栓効果を確認



MRガイド下集束超音波治療(FUS: focused ultrasound surgery)

超音波発生装置から発生する超音波を筋腫核に集中させ、振動エネルギーを熱エネルギーに変換させることで、筋腫組織を焼灼、凝固壊死させる治療法。

MRIの3D画像で筋腫の部位を同定しながら、リアルタイムで照射部位を確認しながら治療できる。MR画像の位相データを基に筋腫内の温度マップを表示できるため、筋腫組織を確実に熱焼灼、凝固壊死させることが可能。

非侵襲的治療であり、入院不要(日帰り治療が可能)

○適応除外となる症例

大きな筋腫(10cm以上)

多発筋腫(4個以上)

変性の強い筋腫

拳児希望がある症例

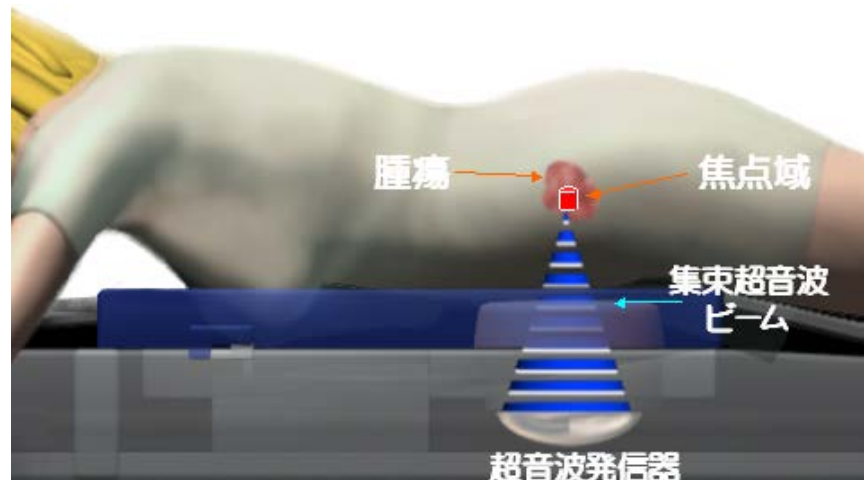
腹壁と筋腫の間に腸管がある症例

UAEの治療歴がある

○問題点

保険適応外(自費診療)

施行可能な医療機関が限定される



CQ305

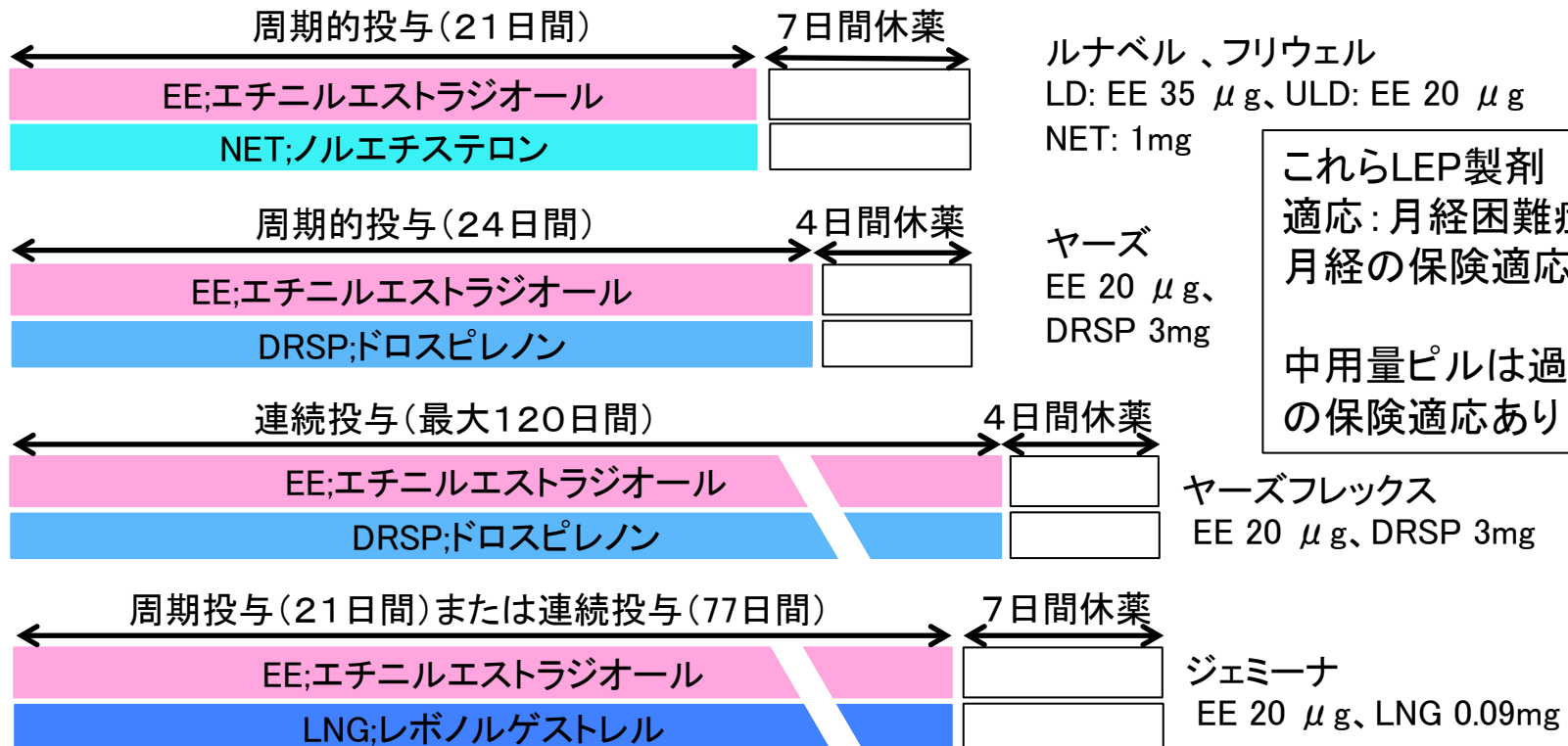
器質性疾患のない過多月経の薬物療法は？

Answer

1. エストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与する(C)
2. 抗線溶薬(トラネキサム酸)を投与する(C)
3. レボノルゲストレル放出子宮内システムを使用する(C)

低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬 (LEP: low dose estrogen progestin)

低用量経口避妊薬 (OC: oral contraceptives) との違い OC: 避妊目的、LEP: 月経困難症



これらLEP製剤
適応: 月経困難症(過多月経の保険適応はない)

中用量ピルは過多月経の保険適応あり

ヤーズフレックス
EE 20 μ g、DRSP 3mg

ジェミーナ
EE 20 μ g、LNG 0.09mg

過多月経に対する抗線溶薬(トラネキサム酸)



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding (Review)

Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M

Cochrane Database Syst Rev. 2018

抗線溶薬と他の治療法を比較した13のランダム化比較試験 (RCT) のレビュー

- ・抗線溶薬(トラネキサム酸)は、1回の月経周期あたり経血量40～50%減少させる。
- ・抗線溶薬治療は、他の過多月経治療法(LNG-IUS以外)より優れていた。
- ・プラセボは10.9%に対し、トラネキサム酸は36.3%で過多月経が改善した。
- ・抗線溶薬の服用で血栓症などの副作用が増加するというエビデンスはなし。

問題点

- ・臨床研究のエビデンスの質が低い(研究方法、対象など)。
- ・多くの研究でトラネキサム酸3～4g/日が使用されていた。

日本では、トラネキサム酸 0.75-2g/日(性器出血に対する保険適応)



この量で過多月経に有効かエビデンス少なく注意が必要

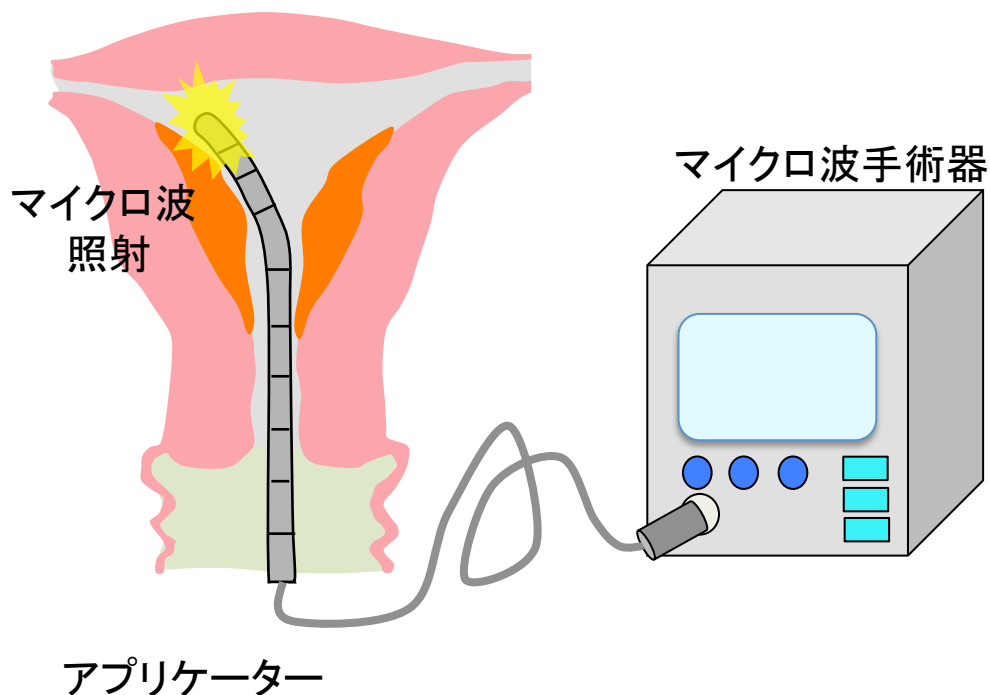
CQ306 器質性疾患のない過多月経に対する薬物療法以外の治療は？

Answer

1. 急性の大量出血には子宮内膜搔爬術を行う。(C)
2. 子宮内留置バルーンでタンポナーデを行う。(C)
3. 妊孕性温存が不要な場合には子宮摘出術あるいは子宮内膜アブレーションなどを行う。(C)
4. 子宮動脈塞栓術を行う。(C)

マイクロ波子宮内膜アブレーション(MEA)

マイクロ波で子宮内膜組織を凝固、壊死させ月経量を減少させる。



過多月経の改善率90%程度
現在全国で30数施設で施行可能

適応: 過多月経(保険適応)
機能性および器質性
(子宮筋腫、子宮腺筋症)
妊孕性温存希望なし
(子宮摘出は回避したい)

合併症: 下腹部痛
水様性帯下
子宮留血腫

過少月経の分類、原因、疾患

過少月経: 月経量が少ないもの、通常20ml未満

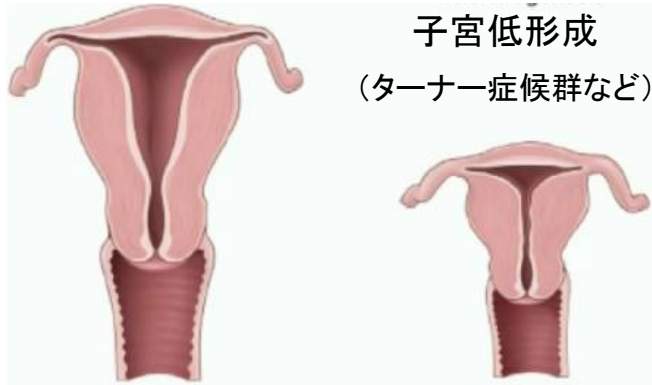
月経量が少ない事自体は、積極的治療の対象とはならないが、子宮自体の異常、内分泌異常、無排卵などが背景に存在している可能性がある。

分類	疾患
器質性	子宮奇形 子宮発育不全(Turner症候群など) 子宮内腔癒着(Asherman症候群) 子宮内搔爬術既往 子宮頸部円錐切除術既往 子宮内膜炎
機能性	無排卵周期症(多嚢胞性卵巣症候群PCOSなど) 排卵障害(高プロラクチン血症など) 甲状腺機能異常 黄体機能不全 特発性過少月経

過少月経の原因となりうる器質的疾患、異常

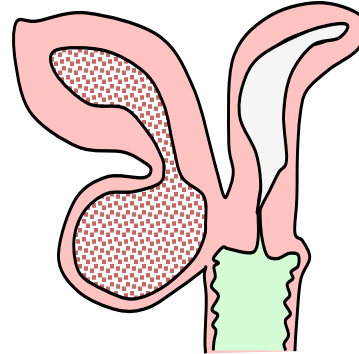
子宮発育不全

正常子宮

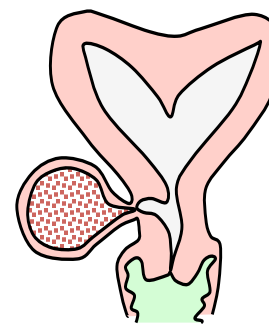


月経血の貯留を伴う子宮・腔奇形

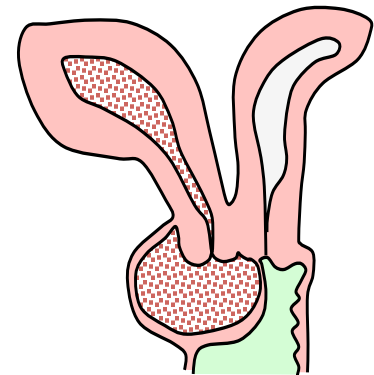
Wunderlich
症候群



Herlyn-Werner
症候群

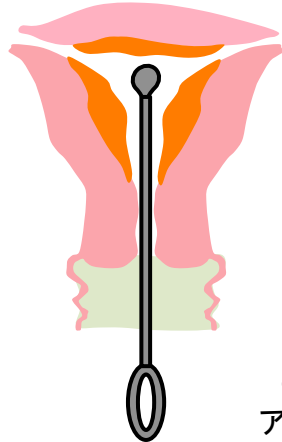


OHVIRA症候群

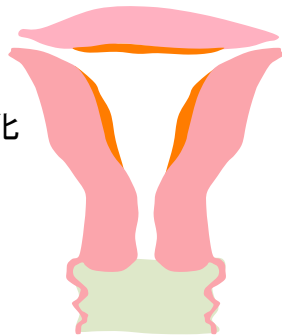


子宮内膜搔爬術合併症

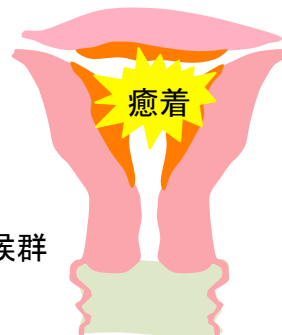
子宮内膜搔爬術



子宮内膜菲薄化

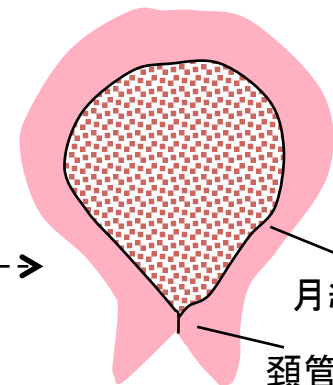
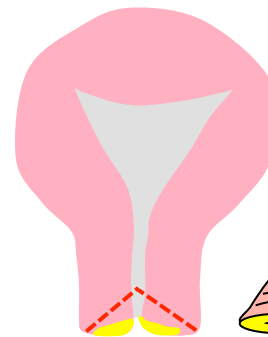


子宮内腔癒着
アッシャーマン症候群

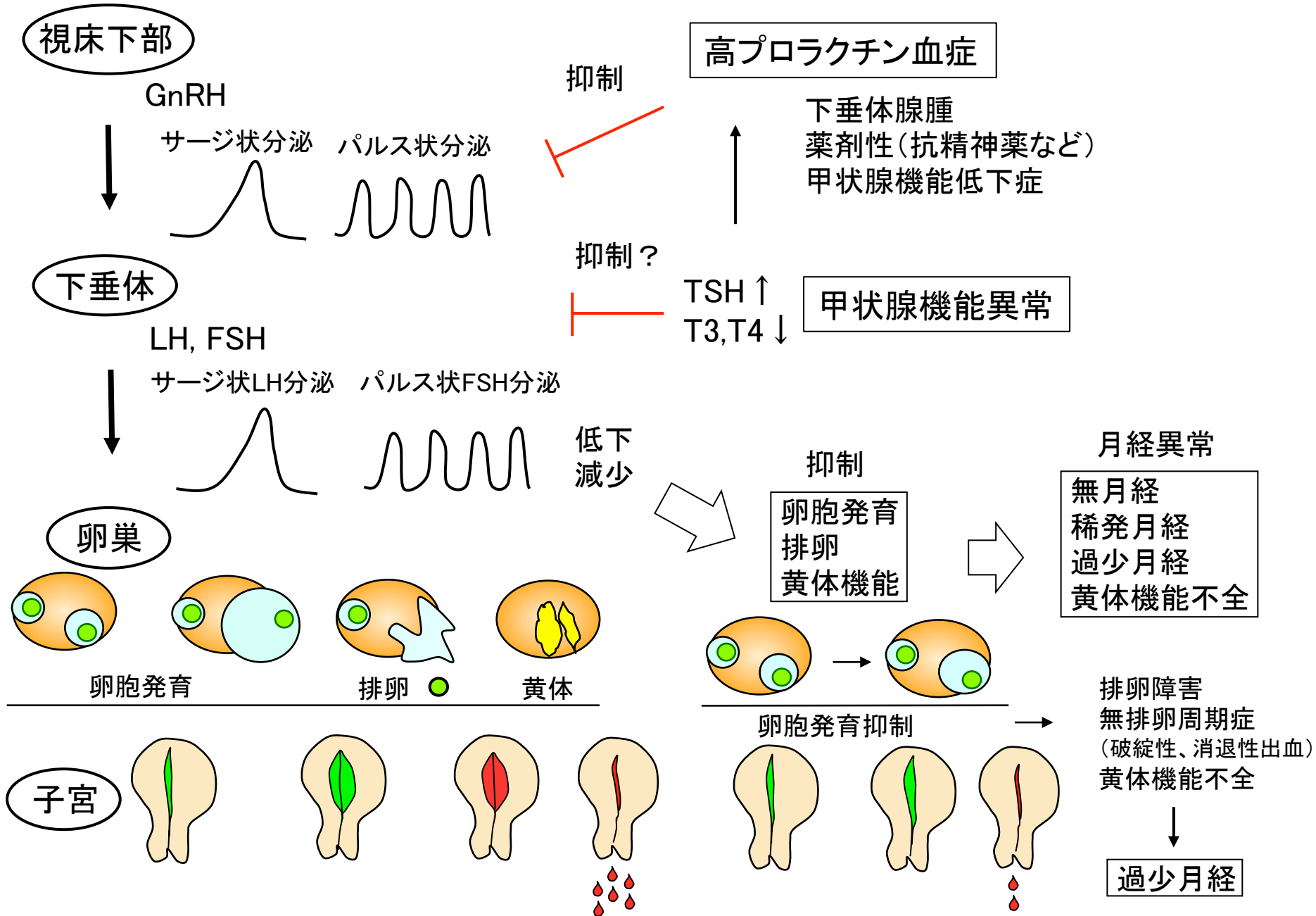


円錐切除術後の
子宮頸管狭窄

円錐切除術

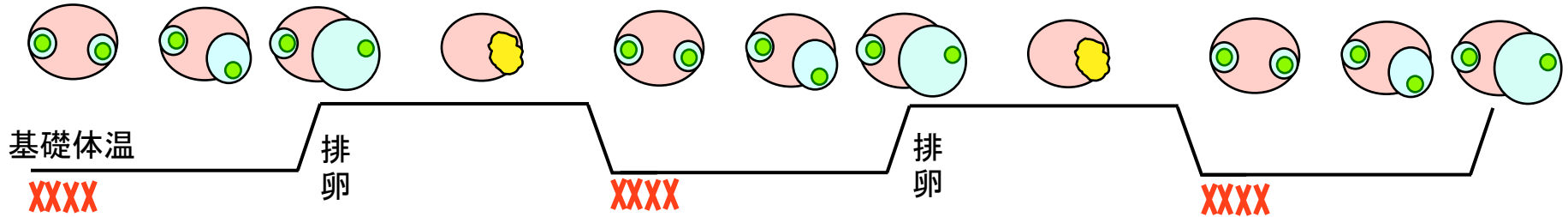


機能性過少月経(内分泌異常との関係)



多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)における月経異常

正常月経周期



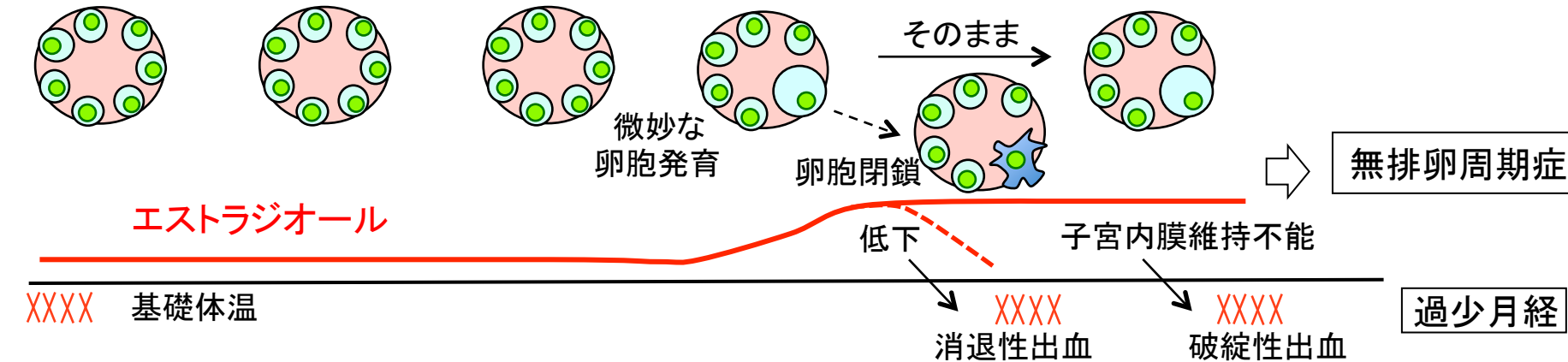
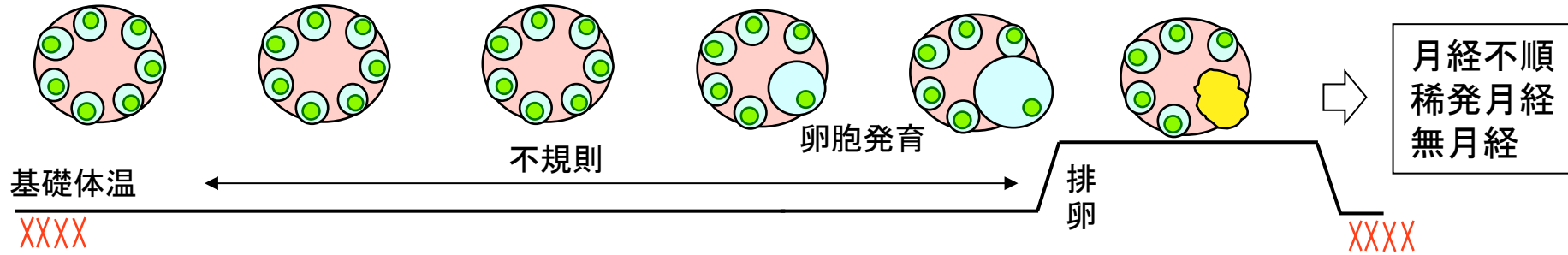
PCOS症例

診断基準(日本産科婦人科学会2007)

- 1.月経異常(無月経、稀発月経、無排卵周期症)
- 2.多嚢胞卵巣(2-9mmの小卵胞が10個以上)
- 3.血中男性ホルモン高値またはLH高値、FSH正常

挙児希望のない場合の治療法

- Holmstrom療法(P周期投与)
- Kaufmann療法(E+EP周期投与)
- LEP/OC周期投与



講演のまとめ

- 月経のメカニズムを正確に理解しましょう。
- 月経異常は視床下部-下垂体-卵巣-子宮の内分泌機構の破綻と捉えることができます。
- 過多月経/過少月経の原因は多様であり、器質的疾患の診断を正確に行いましょう。
- 過多月経/過少月経の治療には、手術療法、内分泌療法、非(低)侵襲的療法など多様なものがあるため、病態や保険適応等を考慮しながら適切な治療法を選択しましょう。

謝 辞

座長の労をおとりいただきました

滋賀医科大学医学部産科婦人科学講座

教授

村上 節先生

鳥取大学医学部附属病院女性診療科群

主任診療科長、教授

原田 省先生



YAMAGUCHI UNIVERSITY

山口大学

ならびに

ご清聴いただきました先生方に
深謝いたします