

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Diseases

3. 内分泌疾患

Endocrine Diseases

2) 月経異常を伴う内分泌疾患

(3) 多嚢胞性卵巣症候群

はじめに

多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome, PCOS)は、特有の臨床症状(排卵障害に起因する月経異常、不妊、多毛、肥満)、卵巣の特徴的形態変化(多嚢胞性変化)、内分泌異常(血中 LH \geq FSH, 高アンドロゲン血症)を主徴とし、産婦人科臨床と比較的よく遭遇する疾患である。PCOS の臨床像は、正常に近い症例から Stein-Leventhal Syndrome のような典型例まで多岐にわたり、広範かつ多彩なスペクトラムを呈する疾患といえる。また、本邦においては、明らかな高アンドロゲン血症や男性化徴候を呈する症例は欧米に比して少なく、人種によってその臨床像が異なることも知られている。このため、PCOS の診断・治療に関してコンセンサスを得るべく、国内外で診断基準の作成とその改定が従来より行われてきた。

2003年に欧州ヒト生殖学会(ESHRE)と米国生殖医学会(ASRM)の間で統一された PCOS の診断基準(ESHRE/ASRM2003)が作成された。この診断基準では、PCOS 様の病態を惹起する他の内分泌疾患を除外したうえで、①希発・無排卵、②高アンドロゲン症状・高アンドロゲン血症、③多嚢胞卵巣、の3つのうち2つを満たすものを PCOS としている。一方本邦では、1993年に本邦独自の PCOS の診断基準案が作成されたが、ESHRE/ASRM2003との互換性および本邦での PCOS の特徴を考慮に入れて、2007年4月に表 E-3-2)-(3)-1に示す PCOS の新しい診断基準が作成された。

改定の要点は、1)LH 高値と男性ホルモン高値を相補的に併存させたこと(表 E-3-2)-(3)-1, 項目3と注4)、2)超音波断層法による卵巣の多嚢胞所見の判定基準を明確にしたこと(表 E-3-2)-(3)-1, 注2)、3)血中 LH 基礎値の高値の判定基準を提示したこと(表 E-3-2)-(3)-1, 注3と注5)、である。

病因・病態

PCOS は、卵巣楔状切除により排卵率および妊娠率の改善を認めることから、長い間卵巣自体の異常が原因とされていたが、現在は図 E-3-2)-(3)-1に示すように視床下部—下垂体—卵巣系の異常に加えて、副腎系および糖代謝異常が複雑に関与した病態が考えられている。ただし、このような病因メカニズムがすべて PCOS に関与していると考えるよりも、LH の中等度過剰分泌あるいは卵巣での自律的分泌亢進による、アンドロゲン産生の増加が、PCOS に共通した病態であると理解するのが妥当であろう。いずれにせよ、この異常な内分泌代謝の悪循環(vicious cycle)を断ち切ることが、まだ確立していないものの、PCOS の根本的な治療戦略となる。

(表 E-3-2)-(3)-1) 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準

多嚢胞性卵巣症候群の新診断基準 (日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会, 2007)
以下の1～3の全てを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする 1. 月経異常 2. 多嚢胞卵巣 3. 血中男性ホルモン高値 または LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常

- 注 1) 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。
- 注 2) 多嚢胞卵巣は、超音波断層検査で両側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で 2-9mm の小卵胞が 10 個以上存在するものとする。
- 注 3) 内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に、1cm 以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から 10 日目までの時期は高 LH の検出率が低いことに留意する。
- 注 4) 男性ホルモン高値は、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を用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。
- 注 5) LH 高値の判定は、スパック-S による測定の場合は $LH \geq 7 \text{ mIU/ml}$ (正常女性の平均値 $+1 \times$ 標準偏差) かつ $LH \geq FSH$ とし、肥満例 (BMI ≥ 25) では $LH \geq FSH$ のみでも可とする。その他の測定系による場合は、スパック-S との相関を考慮して判定する。
- 注 6) クッシング症候群、副腎酵素異常、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。

診断

(1) 問診・身体所見

①肥満とその定量化

- ・身長および体重より Body Mass Index(BMI)を算出
- ・ $BMI = \text{体重(kg)} / [\text{身長(m)}]^2$
- ・ $BMI \geq 25$ を肥満と判定

②男性化徴候

低音声、陰核肥大、喉頭隆起の突出、骨格筋の発達など

③皮膚症状

多毛(Ferriman-Gallway の多毛スコア)、座瘡、男性型脱毛(頭頂部・後頭部)、黒色棘細胞腫(インスリン抵抗性の徴候；首、腋下、鼠径部にみられる黒色びまん性の色素沈着)

(2) 内分泌検査

① LH, FSH, プロラクチン(PRL), エストラジオール(E2)基礎値の測定

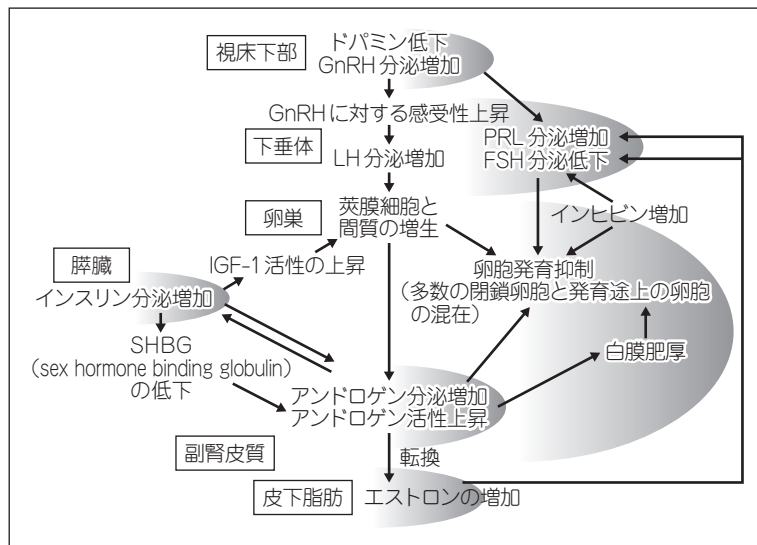
基礎値の測定は、排卵誘発やホルモン薬を投与する前、あるいは投与していない時期に 1cm 以上の卵胞が存在していないことを確認のうえで行う。月経または消退出血から間もない時期(概ね10日目までの時期)は、中枢抑制効果により、高 LH の検出率が低いことに留意する。PRL, E2の測定は希発月経・無月経の診断のなかで行われる。

高 LH の基準

以下のいずれかに該当する場合、高 LH と判断する。

a) スパック-S で測定の場合

- i) $LH \geq 7 \text{ mIU/ml}$ かつ $LH \geq FSH$



(図 E-3-2)-(3)-1) PCOS の病態

- ii) 肥満例(BMI \geq 25)では LH \geq FSH のみでも可
- b) スパック-S 以外の測定系の場合
 - i) スパック-S との相関式で換算して上記 a) i)に該当
 - ii) LH \geq 平均値+標準偏差かつ LH \geq FSH
 - iii) 肥満例(BMI \geq 25)では LH \geq FSH のみでも可

なお、一般人口の約10%に存在する変異 LH を有する症例では、スパック-S による測定を用いると LH が低値となる。したがって、PCOS を疑うも LH が低値の場合、他の測定系による LH 測定、あるいは後述する男性ホルモン値の検索を考慮する。

②男性ホルモン値の測定

高 LH が認められた場合、診断という点では男性ホルモン値測定は必ずしも行わなくてもよい。ただし、よりの確な病態把握のためには測定するのが望ましい。

測定対象項目は以下の3つで、各測定系の正常範囲上限を超える場合、男性ホルモン高値と判定する。

- ・テストステロン
- ・遊離テストステロン
- ・アンドロステンジオン(保険未収載)

③ゲスターゲンテスト

PCOS のなかで無月経(希発月経)を呈する症例が対象となる。通常、PCOS に限らず無月経の原因検索のための検査の一環として行われる。

無月経を呈する PCOS の80~90%は第1度無月経である。E2値でも代用可能であるが、第1度・第2度無月経の鑑別は、どの排卵誘発剤あるいはホルモン療法を選択するかを判断する際に参考となる。

④その他の内分泌検査

必須ではないが、参考となる検査項目には以下がある。

- ・ GnRH 負荷試験：LH 過剰反応かつ FSH 正常反応となる。
- ・ デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)(保険未収載)、デヒドロエピアンドロステロ

ンサルフェート(DHEA-S)：DHEA-Sは主に副腎由来のアンドロゲンであるが、PCOSの約10%に高値を認める。

・エストロン(E1)(保険未収載)：PCOSの約40%に高値がみられる。E1/E2比の高値は、PCOSのほぼ100%に認められた。

⑤インスリン抵抗性・耐糖能異常

図E-3-2)-(3)-1に示すように、インスリン抵抗性(高インスリン血症)がPCOSの病態に深く関与している。特に肥満を伴うPCOSでは、インスリン抵抗性を認めることが多いので、空腹時血糖(FBS)・空腹時インスリン値(IRI)の測定や糖負荷試験などにより、HOMA指数($HOMA-IR = FBS \times IRI \div 405$)などの指標を用いてインスリン抵抗性・耐糖能異常の有無を調べる。また、肥満症例は、いわゆるメタボリックシンドロームを有している可能性もあり、血中脂質値などの測定も考慮する。

(3) 超音波検査

超音波断層法検査を用いて、卵胞の嚢胞状変化および卵巣腫大の有無を観察する。2～9mmの小嚢胞が、少なくとも一方の卵巣で10個以上存在する場合に、多嚢胞卵巣(PCO)と診断する。ただし、PCOS以外の希発・無排卵症例でも、卵巣の多嚢胞性変化がみられることがあり、注意を要する。

(4) PCOSと鑑別すべき疾患

- a. Cushing症候群
- b. 副腎の酵素異常症(副腎性器症候群)
- c. 体重減少性無月経の回復期
- d. 副腎のアンドロゲン産生腫瘍
- e. 卵巣のアンドロゲン産生腫瘍
- f. 莢膜細胞増殖症
- g. 高プロラクチン血症
- h. 単純肥満

以上の検索から、表E-3-2)-(3)-1の診断基準の必須3項目を満たせば、PCOSと診断される。

治療

(1) 肥満

BMI \geq 25を肥満とし、食事指導やライフスタイルの改善を行い、適切な減量に努める。これは、生活習慣病の一次予防という点からだけでなく、排卵障害に対しても効果がある。

インスリン抵抗性がある場合は、食事指導などによるライフスタイルの改善の後、あるいは並行して、メトフォルミンやインスリン抵抗性改善薬(ピオグリタゾンなど)の投与も考慮する。その際は、内分泌代謝内科などとの連携が望ましい。また、インスリン抵抗性は高アンドロゲン血症の要因にもなり得るので、明らかなインスリン抵抗性が存在しなくても、欧米では、挙児希望の有無にかかわらずPCOSにメトフォルミンを使用することがある。しかし、日本では保険適応もなく、また本邦と欧米とで相違するPCOSも多数存在することから、インスリン抵抗性のないPCOS症例には慎重な投与が望ましい。

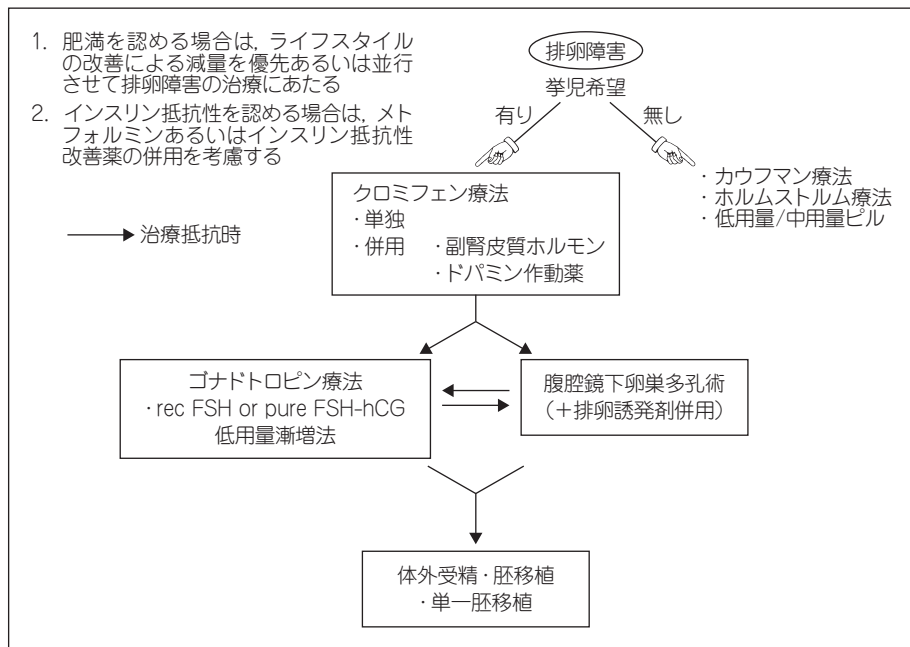
(2) 排卵障害および月経異常

肥満がある場合は、体重の5～7%の減量で排卵率と妊娠率の改善を認めるので、まず食事指導やライフスタイルの改善を優先あるいは並行して行う。治療の手順を図E-3-2)-(3)-2に示した。

①挙児希望あり

i) クロミフェン療法

排卵誘発を目的に、第1度無月経を呈するPCOSに対しては、クロミフェン(50～150



(図 E-3-2)-(3)-2) PCOS に対する排卵障害の治療手順

mg/日)を第一選択薬として使用する。一般に PCOS では50%の排卵率と10~20%の妊娠率が得られている。

クロミフェン無効症例で、血中 DHEA-S が上昇している場合は、プレドニンやデキサメサゾンを併用することがある。軽度の高プロラクチン血症を認める場合は、ドパミン作動薬が併用される。

クロミフェン無効症例で肥満・インスリン抵抗性を認める場合は、さらに適切な減量に努める。このような症例に対して、メトフォルミンやインスリン抵抗性改善薬を併用することで、高アンドロゲン血症の是正や排卵率・妊娠率・流産率の改善がみられたとの報告が続いた。しかし最近、メトフォルミン(徐放剤)は、単独あるいはクロミフェンとの併用のいずれも、クロミフェン単独による排卵誘発効果には及ばないとの報告がなされた。現時点では、耐糖能異常・インスリン抵抗性のある PCOS に限って、メトフォルミンの投与を考慮するのが望ましい。

ii) ゴナドトロピン療法

いわゆる hMG-hCG 療法であり、クロミフェン単独あるいは併用療法が無効の場合に行うが、多胎と卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)が発生しやすいので注意を要する。そのリスクを最小限にするために、第一選択としては、recombinant FSH(recFSH)あるいは pure FSH(pFSH)の少量漸増療法が用いられる。具体的には、消退出血後あるいは月経後の初期より、recFSH あるいは pFSH を最低単用量から連日投与し、卵胞発育がみられない場合は原則としてその半量ずつ増量するなどして、主席卵胞径が18mm になった時点で hCG を投与する。一般に16mm 以上の卵胞が4個以上発育した場合は、その周期はキャンセルとする。この方法では、多胎や OHSS の発生は少ないが、通院日数が長くなるのが欠点である。しかし最近、recFSH の自己注射が保険で可能になったので、患者への負担はかなり軽減されるであろう。その他に FSH-GnRH

(表 E-3-2)-(3)-2) 腹腔鏡下卵巢多孔術とゴナドトロピン療法の比較

	腹腔鏡下手術	ゴナドトロピン療法
メリット	高排卵率(70～100%) 高妊娠率(40～80%) 外来受診頻度の軽減 多胎妊娠および OHSS のリスク回避	高排卵率(80～100%) 高妊娠率(30～60%)
デメリット	外科的治療に伴う一般的リスク 補助的排卵誘発剤の併用 治療効果の持続期間のバラツキ 術後癒着(0～30%) 卵巢萎縮・早発卵巢不全(まれ)	多胎妊娠(20～50%) OHSS(20～70%) 周期毎の頻回外来受診 治療途中でのキャンセルの可能性

パルス療法, pFSH 漸減療法, hMG 律動的皮下投与法などもある。通常の排卵誘発目的では, GnRH アゴニスト併用ゴナドトロピン療法は行われなくなった。

ゴナドトロピン療法は, 患者の経済的・肉体的負担が大きいため, 一般不妊検査(特に精液検査と卵管疎通性検査)を治療前あるいは治療開始後早期に施行し, 異常のないことを確認しておく。さらに, 多胎と OHSS については十分に患者に説明し, 周期キャンセルの可能性も含めてインフォームドコンセントを得ておく必要がある。

iii) 腹腔鏡下卵巢多孔術(laparoscopic ovarian drilling)

電気メスやレーザーにより, 卵巢表面に多数の穴を開ける腹腔鏡下手術である。その効果はゴナドトロピン療法に匹敵し, さらに, OHSS や多胎のリスクが少なく, 受診回数が少なく済むなど多くのメリットがある。そのため, クロミフェン無効症例が適応となる。排卵誘発剤の補助的併用が必要になる可能性や, 効果の持続が1～2年以内と比較的短い場合が多いこと, また手術に伴うリスク, といったデメリットがある。ただし, 効果はより長期に持続するという報告も少なくない。本法とゴナドトロピン療法のメリットとデメリットを表 E-3-2)-(3)-2)に示した。実地臨床では, ゴナドトロピン療法が不成功に終わった場合(排卵不成功あるいは OHSS 症例)に考慮されることが多いが, 卵巢多孔術はゴナドトロピン療法と同等の治療として位置付けられる。

iv) 生殖補助技術(ART)：

原則として, 排卵障害自体は体外受精・胚移植(IVF-ET)の適応とはならない。しかし, クロミフェン無効症例に対してゴナドトロピン療法を行う場合, 少なくとも10～20%で多胎発生の可能性があり, その点でゴナドトロピン療法を不可とする考えがある。クロミフェン無効症例, あるいはクロミフェン治療後に卵巢多孔術を行うも最終的に不成功になった症例に対して, ゴナドトロピン療法を行うのではなく, IVF に続いて単一胚移植を行うことは, 多胎を回避する点で合理的ではある。その状況下で, PCOS を有する症例の IVF は, 通常の症例のそれと遜色のない妊娠率が得られたと報告されている。ただし, OHSS の発生リスクおよび周期キャンセル率の増加などの問題もあり, 本法の妥当性については, 卵巢刺激法や実際のアウトカムも含めて更なる臨床データの集積が待たれる。

② 挙児希望なし

月経周期の改善や体癌予防のために, 無月経第1度には, アンドロゲン作用のない(少ない)ゲスターゲン剤を単独で用いるホルムストルム療法, 第2度にはカウフマン療法を行うことにより, 定期的に消退出血を起こさせる。ただし, 第1度であっても内因性エストロゲンレベルは低いので, 適宜カウフマン療法を考慮する。休薬期間を時々置いて, 自発的な排卵の有無をみる。低用量ピルを用いることが欧米では一般的であるが, インスリ

ン抵抗性の増悪やピルに含まれるゲスターゲンにはアンドロゲン作用を有する製剤もあり、注意を要する。

(3) 多毛

薬物療法は効果発現までに時間を要するので、美容上の点から即効性のある毛嚢の電気凝固や除毛クリームなどを併用する。第1選択としては、アンドロゲン作用の少ないゲスターゲン剤を含んだ低用量/中用量ピルである。半年ほど使用して効果が認められない場合は、スピロノラクトン(自費)の単独あるいはピルとの併用療法を考慮する。

合併症・長期予後

欧米では、PCOS患者はメタボリックシンドロームのハイリスク群と位置付けられており、メタボリックシンドロームの臨床像である耐糖能異常、脂質代謝異常、2型糖尿病、高血圧、心血管病、閉塞性睡眠時無呼吸症候群などを、現在罹患している、あるいは将来発症する可能性が高いことが報告されている。その理由として、インスリン抵抗性がPCOSとメタボリックシンドロームの両者に共通する病態であることが挙げられている。ただし、本邦のPCOS患者に関しては、欧米のデータと比較して、PCOSとメタボリックシンドロームとの関連を強く示唆するデータが少ないのが現状であり、その点を明らかにすることが今後の課題である。いずれにせよ、産婦人科医は、生殖可能期間の主症状である月経異常・排卵障害・多毛などに対する治療を行うのみならず、PCOS特有の合併症を念頭において、必要に応じて他科との連携をとりながら、総合的かつ長期にPCOS患者を管理しフォローアップすることも重要であろう。

なお、産婦人科に関連したPCOSの重要な合併症として、子宮体癌がある。30歳以下の若年性子宮体癌の60%にPCOSが認められたとの報告があり、また、若年性子宮体癌の6割が高分化型を呈することから、排卵障害に起因するエストロゲンへの恒常的曝露が、子宮内膜増殖症・高分化型腺癌への進展を促していると考えられる。体癌の予防のため、PCOS患者の子宮内膜は、定期的にプロゲステロンに曝露される必要がある。PCOSの臨床像である肥満や糖尿病は子宮体癌の危険因子であるので、それらの改善にも努める。

月経異常の長期予後については、加齢とともに月経周期が整順化し、PCOS患者の70～80%は40歳代で月経が整順になったと報告されている。

《参考文献》

1. 吉村 泰典. 委員会報告のうち統一見解とした事項「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準」日産婦誌 2007; 59: 1131
2. 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会(平成17年度～平成18年度)検討結果報告. 日産婦誌 2007; 59: 868—886
3. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008; 89: 505—522/Hum Reprod. 2008; 23: 462—477
4. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1223—1236

〈丸山 哲夫*, 吉村 泰典*〉

*Tetsuo MARUYAMA, *Yasunori YOSHIMURA

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

Key words : Polycystic ovary syndrome · Infertility · Ovulation induction · Insulin resistance · Women's health

索引語 : 多嚢胞性卵巣症候群, 不妊, 排卵誘発, インスリン抵抗性, メタボリックシンドローム
