多嚢胞性卵巣症候群に関する全国症例調査の結果と本邦における新しい診断基準(2024)について

本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の検証に関する小委員会
委員長　　松崎利也
委　員　　岩佐 武、岩瀬 明、金﨑春彦、久具宏司
研究協力者　　木村文則、齊藤和毅、馬場 剛、原 鐵晃、野口拓樹、湊 沙希

I. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準

1993 年に設定され 2007 年に改定された本会の多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断基準[1,2]について本小委員会にて検証し、国内症例調査の解析結果[3]と改定国際基準 2018 (International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (IEBG) 2018))[4,5]に基づいて本会の診断基準の改定案を作成した。この改定案[3]は、第 75 回日産婦学会学術講演会、日産婦誌[3]にて提示した。併せて、抗ミュラー管ホルモン(anti-Müllerian hormone：AMH)の PCOS の診断における意義、診断基準内での位置付け、適切なカットオフ値についても提示したが、診断基準への採用時期については明言していなかった。その後に公開された改定国際基準(IEBG2023)[6,7]で AMH が採用されたことを受け、更なる議論と検証を行い AMH を組み込んだ最終案を作成し、理事会の承認を得て本会の PCOS の診断基準が改定された（表 1)。

表1　多嚢胞性卵巣症候群の診断基準
（日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会，2024）

以下の１～３の全てを満たすものを多嚢胞性卵巣症候群とする

1. **月経周期異常**
2. **多嚢胞卵巣　または　AMH高値**
3. **アンドロゲン過剰症　または　LH高値**

注1) 月経周期異常は、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直径2-9mmの小卵胞が10個以上存在するものとする。
注3) AMH高値を多嚢胞卵巣所見の代わりに用いることができる。AMHの測定時期は限定しない。カットオフ値として、アクセスおよびルミパルスによる測定の場合は20-29歳では4.4ng/mL、30-39歳では3.1ng/mL、エクルーシスの場合は20-29歳では4.0ng/mL、30-39歳では2.8ng/mLを用いる。また、AMH高値だけでPCOSを診断することはできない。AMHの測定は診断に必須ではない。
注4) アンドロゲン過剰症は、血中アンドロゲン高値またはアンドロゲン過剰症状で判定する。血中アンドロゲンの測定には総テストステロンを用い、測定系の基準範囲上限で判定する。アンドロゲン過剰症状は男性型多毛を用い、modified Ferriman-Gallweyスコア≧6を多毛有りとする。
注5) LH高値は、LH基礎値高値 かつ LH/FSH比高値で判定し(それぞれ正常女性の平均値+1×標準偏差以上)、肥満例(BMI≧25)では LH/FSH比高値のみでも可とする。アーキテクトによる測定の場合はLH≧7.1mIU/ml、LH/FSH比≧1.21、エクルーシスの場合はLH≧9.9mIU/ml、LH/FSH比≧1.51をカットオフ値の参考とする。
注6) 内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬など、ゴナドトロピン分泌に影響を与えうる薬剤を直近1ヵ月間以上投与していない時期に、直径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LH高値の検出率が低いことに留意し、必要に応じて再検査を行う。
注7) 思春期症例（初経後8年、概ね18歳未満）では卵巣所見およびAMHを用いず、1と3の2項目を共に満たす場合に「PCOS疑い」、1と3のいずれか1項目のみを満たす場合に「PCOSリスク」とする。1の項目は下記を参考に判定する。初経後１年未満は判定しない。初経後1年以上3年未満：21日未満あるいは45日を超える周期、初経後3年以上：21日未満あるいは38日を超える周期、初経後１年以上で90日以上の周期、初経遅延(15歳以降)、および15歳未満でも乳房発育の開始から３年経過し初経がない場合を、それぞれ異常とする。3の項目は成人の判定基準を用いて判定する。
注8) クッシング症候群、副腎酵素異常など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。思春期症例では中枢性および卵巣性排卵障害の鑑別にも配慮する。

今回の改定では、国際基準で長年重視されてきた多毛を採用した。また、診断に用いる血中アンドロゲンは、測定系の信頼性、国内の使用実績および健保適用の観点から総テストステロンに限定した。これらの臨床的ならびに生化学的アンドロゲン過剰症を合わせ、アンドロゲン過剰症と記載している。多毛のカットオフ値については、国内症例調査のデータから特異度が約 90%となるように modified Ferriman-Gallwey（mFG）スコアを 6 以上とした。実臨床での利便性を考え、小委員会で mFG スコアによる多毛評価シートを作成した（図 1）。診療時間の短縮と患者の羞恥心への配慮に加え、既に体毛を処理していることを想定すると、自己評価も有用と思われる。多毛に悩む患者は多く、診断基準への採用が多毛を治療対象とする端緒になることが期待される。

多嚢胞卵巣所見(polycystic ovarian morphology: PCOM)の判定については、従来の胞状卵胞数(antral follicle count: AFC)10 個以上のカットオフ値が、本会の診断基準構造に適した感度 95%以上に相当することを症例調査の解析結果により明らかにした。また、解析結果から血中 AMH 濃度が AFC を反映していること、AFC のカウントよりも客観性が高いことを明らかにし、卵巣所見の補助診断として AFC の代わりに AMH を使用できるものとした。また、世界に先駆け、卵巣所見判定のための年代別、測定系別の AMH カットオフ値を設定した。なお、国際基準を用いる場合の日本人における AFC と AMH のカットオフ値についても、今回の症例調査の解析から特異度 95%以上となる数値を算出し本稿に掲載する。

LH の項目は用語を LH 高値に変更した。LH 高値の判定方法が肥満の有無により異なることを注記に記載し、LH 基礎値と LH/FSH 比のカットオフ値の例を現在の測定系のものに更新した。

国際基準では 2018 年の改定から思春期条項が追加されている[4,5]。初経後 8 年以内は正常女性も PCOM 所見を呈することが多いため、国際基準では思春期例の診断に卵巣所見を用いず、排卵障害とアンドロゲン過剰症の 2 項目を満たすことで診断を確定し、1 項目のみを満たす症例を”at risk”と呼称して経過観察を行う。本会の診断基準では 3 項目のすべてを満たすことが診断の確定に必要であるため、卵巣所見を使えない思春期例では診断を確定できない。そのため、今回の改定で新たに設けた思春期条項では、卵巣所見以外の 2 項目を満たすものを「疑い」例、1 項目を満たすものを「リスク」例とし、治療や経過観察の対象となるよう注意を喚起している。

新診断基準は本邦における PCOS の診断に適し、up to date な診療に資するように作成されている。この診断基準が PCOS 患者の診療に有益なものとなれば幸いである。なお、web 上では診断基準改定のお知らせとともに、紙面の都合で割愛した症例調査の検討結果を掲載しているので、国内の最新データとしてご参照いただきたい。

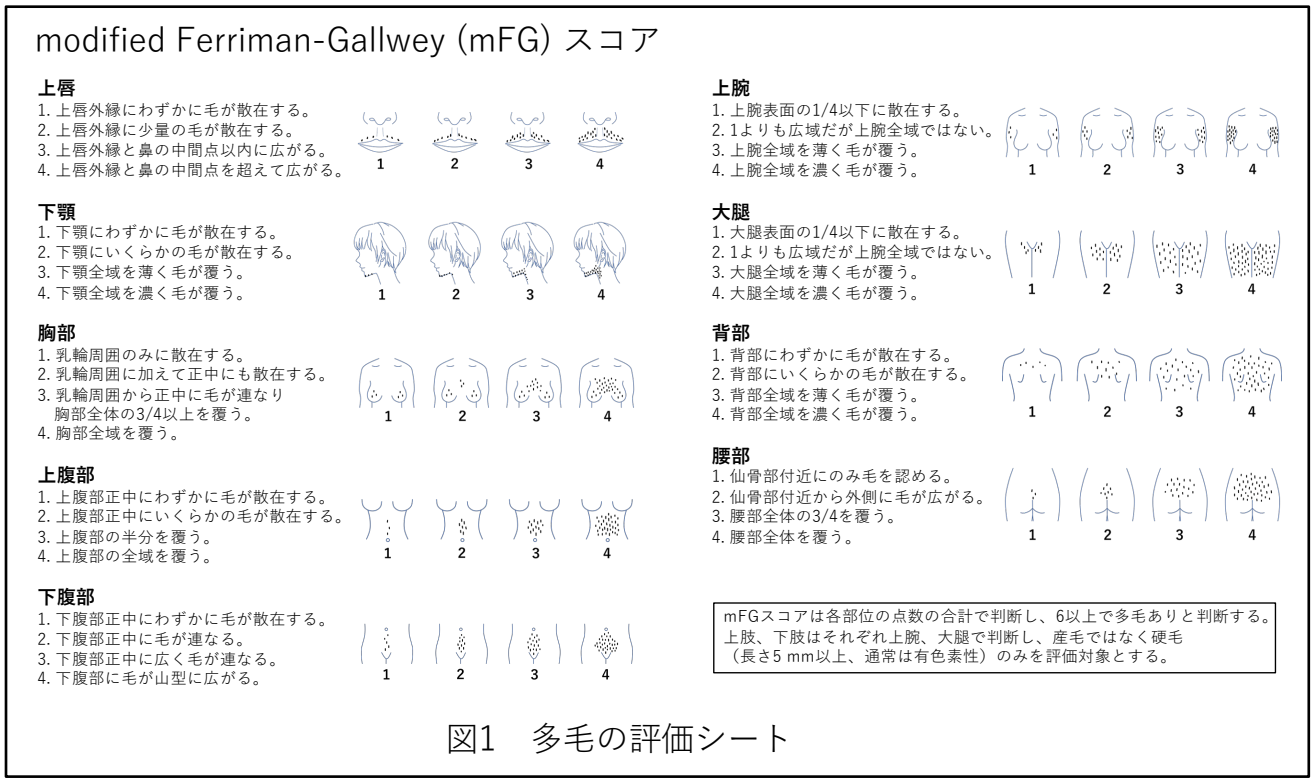

図1　多毛の評価シート

II. 多嚢胞性卵巣症候群に関する全国症例調査

1　目的

PCOS の表現型には人種差があるため、本邦では日本人の PCOS に適した本会の診断基準(日産婦 1993、日産婦 2007)[1,2]が広く用いられてきた。本診断基準は 2007 年の改定から十数年が経過し、検証を行うべき時期が来ている(表 2)[2]。また、本会会員を対象に 2021 年度に実施した診断基準に関する Web アンケート調査では、日本独自の診断基準が必要との意見が多数を占めていた[8]。一方、2003 年に作成された Rotterdam の診断基準[9]は、2018 年に IEBG2018[4,5]により国際基準として update されている。そこで、科学的根拠となるデータに基づいて診断基準を改定することを目的として PCOS 患者に関する全国症例調査を実施した。

2　方法

対象症例は 2020 年 4 月から 2022 年 3 月に日産婦 2007[2]または Rotterdam 2003[9]で診断した PCOS 症例（PCOS 群）とした。また排卵障害がなく、卵管因子、男性因子または原因不明不妊で上記期間に生殖補助医療を開始した症例をコントロール群とした。PCOS 群は全国の国公私立大学病院（81 施設）および国公私立大学病院以外の生殖補助医療登録施設（562 施設）、 合計 643 施設を対象施設として、コントロール群は全国の生殖補助医療登録施設(625 施設)を対象施設として症例調査を行った。また PCOS 群およびコントロール群ともに、上記期間において直近に診断または治療を開始した連続する症例で、施設の偏りを避けるため各施設からの上限を 10 症例とした。回答期間は 2022 年 9 月から 12 月で、米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システム REDCap（Research Electronic Data Capture）[10]を用いて、データを Web 上で収集、集積し、データベースの構築と管理を行った。

両群共通の調査項目は症例の背景、LH、FSH、AMH などのホルモン値、AFC とした。それらに加え、PCOS 群では臨床症状、卵巣腫大、アンドロゲンの測定値も調査した。月経周期異常、生化学的および臨

床的アンドロゲン過剰症の発現率と集積状況、LH 高値等の内分泌異常は、日産婦 2007 で診断した PCOS 895 例を解析対象とし、記載のない症例や不適切的症例をそれぞれの項目の解析から除外した。

血中アンドロゲン高値は、各測定系の添付文書の基準範囲上限で判定した [11-16]。生化学的アンドロゲン過剰症（テストステロン高値）と臨床的アンドロゲン過剰症（多毛、尋常性痤瘡）の集積状況を検討し、テストステロン高値から、多毛、更に尋常性痤瘡を用いた場合のアンドロゲン過剰症の検出率の向上をそれぞれ算出した。

LH 高値は、日産婦 2007 に従い、非肥満例では LH 基礎値高値かつ LH/FSH 比高値で判定し、肥満例(BMI≧25)では LH/FSH 比高値のみで判定した。LH 基礎値と LH/FSH 比のカットオフ値は正常女性の平均値+1×標準偏差で、先行研究で算出された数値（アーキテクト®（アボットジャパン合同会社）は LH≧7.1 mIU/ml、LH/FSH 比≧1.21、エクルーシス®（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）は LH≧9.9 mIU/ml、LH/FSH 比≧1.51）を用いて判定した [17]。日産婦 2007 に則って、血中アンドロゲン、LH 基礎値、LH/FSH 比を用い、肥満例、非肥満例に分けて測定系ごとに内分泌異常率を算出し、先行研究の成績と比較した。卵巣所見および AMH は、それぞれ年齢階層別に分析し、感度 95%以上となる AFC、AMH の年齢階層別カットオフ値をそれぞれ算出した。

AMH 値は、異なる 3 測定系（アクセス®（ベックマン・コールター株式会社）、エクルーシス®、ルミパルス®（富士レビオ株式会社））の測定結果を、下記の回帰式を用いてルミパルスの数値に統合して解析した [18]。［ルミパルス］＝1.0×［アクセス］＋0.015 （相関係数 r=0.997, n=137）」、［ルミパルス］＝1.1×［エクルーシス］－0.041 （相関係数 r=0.988, n=139）。

なお本研究は徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会による承認の下で実施した。

3　結果

(1)回答状況

PCOS 群は回答施設 117 施設、回答率 18.2%(117/643)、回答症例数 986 例、コントロール群は回答施設 103 施設、回答率 16.5%(103/625)、回答症例数 965 例であった（表 3）。PCOS 群の解析対象は、月経周期異常に関しては日産婦 2007 または Rotterdam 2003 を満たす症例（986 症例）としたが、その他の項目に関しては日産婦 2007 を満たす症例のみ（895 症例）とした。

(2)症例の背景

平均年齢は PCOS 群がコントロール群よりも有意に若く 4.9 歳の差があった（表 3）。BMI は PCOS 群が有意に高かった。肥満者（BMI≧25）の割合は PCOS 群(26.0%)がコントロール群(15.9%)よりも有意に高く、BMI 25 以上の肥満者では肥満度の各カテゴリーもそれぞれ PCOS 群が有意に高かった（表 3, 4）。

(3)月経周期異常

月経周期異常は 98.7%の症例に存在し、その内訳は希発月経(59.9%)、無排卵周期症(22.0%)、第一度無月経(18.1%)の順で多かった（表 5）。

(4)卵巣所見

超音波検査による PCOM 所見は 99.6%の症例に、卵巣腫大は 33.9%の症例に見られた（表 6）。解析対象全例の AFC は PCOS 群がコントロール群よりも有意に多かったが、PCOS 群の評価時年齢が PCOS 群で 4.2 歳若かった（表 7）。年齢階層に分けた ROC 解析では、20-29 歳、30-34 歳、35-39 歳の 3 つの年齢階層の全てで評価時年齢は PCOS 群とコントロール群の差は 0.3~1.2 歳となり、PCOS 群の AFC が有意に多かった。また、両群ともに年齢の高い階層ほど AFC の平均値が少なかった。年齢階層別の ROC 分析では、各年齢階層の AUC は 0.89-0.93 であり（図 2）、本会の診断基準に適する感度 95%以上のカットオフ値は、全年齢、20-29 歳および 5-39 歳において 10 個、30-34 歳において 11 個と年齢による差

は少なかった（表 8）。また、国際基準の診断基準に適する特異度 95%以上のカットオフ値は、20-29 歳、30-34 歳において 21 個、35-39 歳において 20 個であり、年齢による差は少なかった。

（５）アンドロゲン過剰症

生化学的アンドロゲン過剰症として、血中アンドロゲンを測定している症例は全体の 67.5%で、測定された項目は総テストステロンが 90.2%と最も多く、遊離テストステロンが 11.1%で、アンドロステンジオンを測定した症例はなかった（表 9）。また総テストステロンを測定した症例の中で、高値を示した症例の割合は 33.2%であった。

臨床的アンドロゲン過剰症の出現頻度は、多毛、尋常性痤瘡、低声音、陰核肥大の順に多く、多毛は 13.5%の症例に認められた（表 10）。

テストステロン高値、多毛、尋常性痤瘡の全ての回答に不備がなかった症例 596 例のうち少なくとも１つの症候を有する症例 254 例を対象として、アンドロゲン過剰症の症候の集積状況を検討した（図 3）。テストステロン高値は 181 症例で、そのうち 27 症例に多毛を認めた。多毛を認めた 82 症例のうち、55 症例はテストステロン値が正常であった。アンドロゲン過剰症の判定項目としてテストステロン高値に多毛を加えると、アンドロゲン過剰症の検出率は 30.4%上昇した（181 症例→236 症例）（図 4）。更に尋常性痤瘡を加えるとアンドロゲン過剰症の検出率は 7.6%上昇した（236 症例→254 症例）。

（６）LH、LH/FSH 比

使用された LH、FSH の測定系はアーキテクトとエクルーシスが多く、両者を合わせると全体の 8 割を占めていた（表 11）。PCOS 群の測定時期は、「月経不順の初診時等に 1cm 以上の卵胞が存在しないことを確認して実施した」が 38.8%と最も多く、次いで「周期の 2～3 日目」、「4～6 日目」の順に多く、「高 LH が確認できなかったため周期の 10 日目以降に再検査した」は 0.9%であった（図 5）。コントロール群の測定時期は、「周期の 2～3 日目」、「4～6 日目」の順に多く、それらが全体の 92.8%を占めていた。

アーキテクトとエクルーシスのいずれの測定系においても、LH 基礎値、LH/FSH 比は PCOS 群がコントロール群よりも有意に高く、FSH は PCOS 群が有意に低かった（表 12）。また LH 基礎値、LH/FSH 比は、エクルーシスの数値がアーキテクトよりも高かった。LH 基礎値は BMI と有意な負の相関を示し（rs=-0.16、p<0.01）、LH/FSH は BMI との有意な相関が無かった（rs=-0.07、p=0.06）。PCOS 群を肥満の有無により分けて検討すると、肥満 PCOS は非肥満 PCOS よりも LH 基礎値 が有意に低く（表 13）、LH 基礎値が高値を示した症例の割合も有意に低かった（表 14）。一方、LH/FSH 比および LH/FSH 比が高値を示した症例の割合は肥満群と非肥満群の間で有意差がなかった（表 13、14）。本会の診断基準における LH 高値は、非肥満例では LH 基礎値高値かつ LH/FSH 高値、肥満例では LH/FSH 高値で判定する（表 1、2）。本会の診断基準の規定で LH 高値となる症例は、非肥満例で 71.3%、肥満例で 78.4%、全症例では 73.1%であった（表 15）。LH 高値の解析対象の内の 61.5%でテストステロンが測定され、測定例の内の 37.6%がテストステロンの高値を示した。LH 高値、テストステロン高値のいずれかを満たす内分泌異常は PCOS 症例の 77.7%に見られた。

（７）AMH 値

使用された AMH の測定系は、アクセスとエクルーシスが多く、次にルミパルスが続き、その 3 者でほとんど全てを占めていた（表 16）。いずれの測定系においても、PCOS 群の AMH 値はコントロール群の 3 倍以上で有意に高かったものの、測定時年齢は PCOS 群が 31 歳、コントロール群は 35 歳と PCOS 群が有意に低く両群間で 4 歳程度の差があった（表 17）。測定系間の回帰式 [18]を用いて、アクセス、エクルーシスの測定値をルミパルスに換算し、3 つの測定系の測定値を統合した。統合データの全年齢での解析結果は測定系別の解析結果と同様、PCOS 群が有意に高かった。年齢階層別の検討では、20-29 歳、30-34 歳、35-39 歳の全ての年齢階層で、両群間の測定時年齢の差が 0.2～0.9 歳と小さく、全ての年齢階層で AMH 値は PCOS 群が有意に高かった（表 18）。また両群ともに年齢の高い階層ほど AMH 値が低か

った。年齢階層別の ROC 分析で、AUC は 0.93〜0.95 であった(図 6)。カットオフ値として、① 感度 95%以上、② Youden index、③ 特異度 95%以上の数値をそれぞれの年齢階層別に選択した(表 19)。①は 3〜4ng/mL、②は 4〜6ng/mL、③は 6〜10ng/mL であった。①〜③のカットオフ値は年齢階層が高いほど低かったが、①では 30-34 歳と 35-39 歳のカットオフ値は同等であった（表 20)。感度 95%以上の年齢階層別 AMH カットオフ値を、回帰式を用いてルミパルスから他の測定系の数値に換算した。アクセスの数値はルミパルスと同等で、エクルーシスはそれらよりも 10%程度低かった（表 21)。AMH と AFC の相関関係は有意であり、年齢階層別および全年齢の Spearman の順位相関係数は、PCOS 群で 0.25 から 0.57、コントロール群で 0.57 から 0.65 と、PCOS 群がそれぞれ小さかった（表 22)。

4　考察

(1)肥満

国民健康・栄養調査（令和元年）[19]によると、国内の女性で肥満(BMI≧25)の割合は、20 歳代で 8.9%、30 歳代で 15.0%、40 歳代で 16.6%である。今回の症例調査のコントロール群の平均年齢は 35.0 歳で、肥満者(BMI≧25)の割合は 15.9%と、国民健康・栄養調査の 30 歳代の肥満者の割合と一致していた。一方、PCOS 群の平均年齢は 30.1 歳で、肥満者の割合は 26.0%とコントロール群よりも有意に高かった。また、2007 年の小委員会報告の PCOS 患者における肥満者の割合 25.9%と同等であった[2]。なお、海外では日本の肥満 2 度以上に該当する BMI 30 以上を obese としている。日本の PCOS 患者では肥満を伴う症例が欧米よりも少ないが、BMI 30 以上(肥満 2 度以上)になると日本の PCOS ではわずか 10.3%と海外よりも顕著に低い（表 23）[20,21]。肥満を伴う PCOS ではインスリン抵抗性の関与があり、肥満の有無で PCOS の病態は異なる。日本と欧米の PCOS 患者の体型と病態には相違が大きいと思われる。

(2)月経周期異常

日本[1,2]や中国[22]の PCOS 診断基準では月経周期異常の存在を必須としている。PCOS では卵巣に存在する多数の小卵胞からエストロゲンが慢性的に分泌されるため、体重減少などの他の要因が加わらない限り第二度無月経になることはなく、無排卵周期症（頻発月経を含む)、希発月経、第一度無月経の月経周期異常を呈する。月経周期異常の内で 2007 年の小委員会報告も今回の調査も希発月経が最も多かった[2]。なお、海外の無月経の基準は月経停止が 3 ヵ月以上と限らず、6 ヵ月以上とするものがある。例えば米国産科婦人科学会は続発性無月経を 6 か月以上の月経停止としており、日本で第一度無月経と判定される症例の一部は米国では希発月経に分類される。

(3)多嚢胞卵巣所見

PCOM 所見は欧米の PCOS でも高頻度に見られ（表 23）[23]、今回を含むこれまでの国内の 3 回の調査でも 82.9 %、97.8 %、99.6 %といずれも高頻度であり、特に 1993 年の診断基準で必須項目となってからは、当然ながらほぼ 100%となっている。2007 年の本会の診断基準で、卵巣所見の判定は少なくとも一方の卵巣で 2-9 mm の小卵胞が 10 個以上存在するものとされている[2]。今回の症例調査では、国内で初めてとなる AFC のカットオフ値に関する詳細な検討を行なった。日産婦の診断基準では診断に用いる 3 項目全てを満たす構造となっているため、それぞれの項目に高い感度が求められる。感度 95%以上となる AOC のカットオフ値を算出したところ、20-29 歳、35-39 歳および全年齢では 10 個、30-34 歳では 11 個と、従来通りの 10 個を支持する結果であった（表 8）[2]。この結果から、新診断基準でも PCOM 所見の判定に用いる AFC のカットオフ値は従来と同様とした（表 1)。

また、国際基準では診断基準に用いる 3 項目のうち 2 項目でも診断が確定するため、各項目には高い特異度が求められ、本会の診断基準とは AFC のカットオフ値は異なる。2003 年に発表された Rotterdam の診断基準では AFC のカットオフ値が 12 個以上とされていた。2003 年当時の超音波診断装置の性能は現在よりも劣り、その後の性能向上により小卵胞の検出力が高まったとされ、AFC のカットオフ値を上方に修正する必要性が指摘されていた。国際基準で PCOM を判定するための AFC のカットオフ値は、

IEBG2018 により 20 個以上に改定されている[4-7]。我が国の PCOS 患者を国際基準にて診断する場合の AFC のカットオフ値として、今回の症例調査結果を用いて検討したところ、特異度 95%以上となる数値は 20 個以上であり IEBG2018 のカットオフ値に一致する結果が得られた（表 8）。

今回の調査における AFC の ROC 分析では、いずれの年齢階層でも AUC が 0.89-0.93 と高く、解析の精度は高い。しかしながら、施設間の AFC のデータの分布範囲は広く、2-9mm の小卵胞を正確に、また日本全国で均質に計測することが簡単ではないことを示唆している。本会の新診断基準で卵巣所見の判定に客観性に優れる AMH が採用されたことから、AFC のカットオフ値とその運用については引き続き検討すべき課題であると思われる。なお、卵巣腫大を示した患者の割合は、1993 年、2007 年および今回の症例調査において 2〜4 割と低く感度の面で問題が大きく、判定法の再現性も不明であり、診断基準への採用に十分なデータは得られなかった。

（4）アンドロゲン過剰症

生化学的アンドロゲン過剰症は血中アンドロゲンの高値で判定する。日産婦 2007 ではアンドロゲンの測定項目としてテストステロン、遊離テストステロン、アンドロステンジオンを挙げていた[2]。近年の測定系の測定精度向上により[2,24]、総テストステロンの高値率は、2007 年の症例調査では 14.3%、今回の症例調査では 33.2%と上昇している。一方、遊離テストステロンの高値率は、2007 年の症例調査では 65.3%、今回の症例調査では 7.5%と極端な差が見られた[2]。また、IEBG2018[4,5]において、遊離テストステロンの直接的測定は精度が低く女性における有用性が否定されている。今回の調査では測定されたアンドロゲンの大半が総テストステロンであり、保険収載、測定系の精度を考慮し、新診断基準での血中アンドロゲン測定には総テストステロンを用いることとした（表 1）。

アンドロステンジオンは保険収載されておらず今回の調査では測定例が全くなかったが、国際的にはテストステロン値が正常な患者における補助診断と位置付けられている。2007 年の調査では PCOS 患者における高値率が 67.5%と総テストステロンよりも高く、LH 基礎値高値(68.2%)と同程度であったことから、アンドロステンジオンの有用性と位置付けについては、今後再検討の余地があるものと思われる。

臨床的アンドロゲン過剰症について、今回の調査では多毛の出現頻度が 13.5%と 2007 年の小委員会報告の 10.5%と同等であり、欧米における 7 割と比べ明らかに低率であった[2,25]。多毛以外の症状は尋常性痤瘡、低声音、陰核肥大の順に多く、これら 3 つ症状のうち 1 つでも認める症例の割合も 10.3%と低く、欧米よりも低率と思われる（表 23）[2,20,21,23-25]。しかしながら、多毛、尋常性痤瘡は治療対象となる症状であり、日本の PCOS でも注目すべきであると思われる。多毛は国際基準に採用されているが、日産婦 2007 では採用していなかった。今回の症例調査で、テストステロン高値に加え多毛を採用すると、アンドロゲン過剰症の検出率が 30%向上することがわかった。国内の体毛に関する報告から多毛の客観的なカットオフ値を設定し、新診断基準に採用した（表 1）。

（5）LH、LH/FSH 比

今回の症例調査では、LH, FSH の測定に使用されていた測定系は、アーキテクトとエクルーシスの 2 つが大半を占めている。LH、FSH の測定値は測定系により異なり、エクルーシスはアーキテクトよりも LH の測定値が高い。アーキテクト、エクルーシスにおける LH、LH/FSH 比のカットオフ値の例[17]を、診断基準の注記に例示した(表 1)。今回の症例調査のデータにこれらのカットオフ値を当てはめて PCOS の内分泌異常検出率を算出すると、先行研究の検出率[17]、および 1993 年、2007 年の症例調査の検出率[1,2]と同等であった。また、肥満例では下垂体からのゴナドトロピン分泌能が低くなるので、LH を用いず LH/FSH 比だけで LH 高値を判定して良いことにも留意する必要がある。

LH のパルス状の分泌パターンと血中半減期の短さに加え内因性性ステロイドホルモンによる影響を受けやすいことから、1 回の検査で LH 高値を検出できるとは限らない。今回の検討で、LH, FSH 値の測定時期は PCOS 群において、「月経不順の初診時等に 1cm 以上の卵胞が存在しないことを確認して実施した症例」が全体の 4 割で最も多かった。「高 LH が確認できなかったため周期の 10 日目以降に再検査した症例」は 1%未満と極めて低かった。保険診療上、同一月に複数回測定することが難しい場合には、

必要に応じて翌月に再検査するなどの対応を考慮する。

(6)AMH 値

AMH の測定には、アクセス、エクルーシス、ルミパルスの 3 つの測定系が使用されていた。エクルーシスは Beckman Coulter Generation 1(Gen1)を、現在のアクセスとルミパルスは Beckman Coulter Generation 2 (Gen2)をそれぞれスタンダードとしているため、アクセスとルミパルスの測定値は同等であるがエクルーシスの測定値はそれらよりも 1 割程度低い。ルミパルス開発時のデータによると、ルミパルスとアクセスおよびエクルーシスとの相関係数はそれぞれ 0.997、0.988 と極めて高く、回帰式も示されている。今回の検討では測定値をルミパルスに換算し、20-29 歳、30-34 歳、35-39 歳の 3 つの年齢階層に分けて解析を行ったところ、いずれの年齢階層においても PCOS 群で有意に、また顕著に高かった。AMH は、主に卵胞発育初期の直径 2〜9mm の前胞状卵胞、小胞状卵胞の顆粒膜細胞から分泌されるので、卵巣予備能や AFC が多いことが特徴の PCOS 患者では血中 AMH 値が高くなる。なお、AMH は原始卵胞のリクルートメントや胞状卵胞以降のゴナドトロピン依存性の卵胞発育を阻害し、顆粒膜でのエストラジオール(E_2)の分泌を低下させる。E_2 には AMH 産生を抑制する作用があるため、E_2 の分泌低下により AMH 産生が助長されることも推定されている[26,27]。

ROC 分析では、いずれの年齢階層においても AUC が 0.92-0.96 と高値であり AMH の PCOS 診断における精度は高い。ROC 分析による Youden index を AMH のカットオフ値として PCOS を診断する試みは国内外において多数報告されている[27-30]。Youden index は感度と特異度のバランスを考慮したものであるが、Youden index の感度は今回の症例調査でも 84-91%程度、特異度は 87-91%程度と、従来の報告と同様に十分ではなく、AMH を単独で PCOS の診断に用いることは不適切である。本会の PCOS 診断基準に AMH を組み込むとすれば、AMH が AFC と相関を示す特性を生かし卵巣所見を AFC または AMH のいずれかにより判定することが妥当であり、その位置付けで新診断基準に AMH を採用した。国際基準（IEBG2023)でも同様の位置付けで診断基準への AMH の採用が公表されている[6,7]。

本会の診断基準では 3 項目の全てを必須とするため、各項目の感度を重視し、卵巣所見の項目では AFC で 95%以上の感度を担保している。新診断基準において AFC を補完する位置付けとなる AMH も、AFC と互換性のあるものとし、感度を重視したカットオフ値を設定した。感度を 95%とすれば特異度は 48-72%程度と低くなるが、診断基準の他の項目を満たすことで診断基準全体の最終的な特異度は高くなる。感度 95%以上の年齢階層別の AMH カットオフ値は、30-34 歳と 35-39 歳のカットオフ値が同等の値であったため、これらを 30-39 歳にまとめた。回帰式を用いて他の測定系での数値を算出し、20-29 歳、30-39 歳の年齢階層別に、測定系別の AMH カットオフ値（感度 95%以上）を設定した（表 1、表 24)。IEBG2023 にも AMH は採用されているがカットオフ値が提示されておらず、年齢や測定系を考慮した検討が必要としている[6,7]。国際基準では特異度 95%以上(または Youden index)のカットオフ値が適していると思われ、今回の国内症例のデータから、日本人の PCOS 患者を国際基準で診断する場合の年齢階層別、測定系別のカットオフ値も設定した（表 25)。

AMH 値と AFC の相関関係については、PCOS 群、コントロール群ともに、いずれの年齢階層においても有意な相関関係を認めたが、相関係数は PCOS 群では 0.25-0.57（全年齢 0.39)、コントロール群では 0.51-0.62（全年齢 0.65）で、年齢を考慮しない過去の研究報告よりも低い。施設間の測定値のばらつきを統計的に比較したところ、AFC のばらつきが AMH のばらつきよりも有意に大きかった。今回の調査は多施設のデータであり超音波機器や計測者も同一ではないために、AFC のデータが均質でないことがその原因と考えられる。直径 2mm 付近の小卵胞をカウントするかどうかの判断は測定者により異なると思われる。また、AMH 値と AFC の相関が PCOS 群においてコントロール群より弱かったことも、小卵胞が多い PCOS で測定の正確性を欠くことを反映しているものと思われる。このように AFC の客観性には限界があり、測定手技の問題がない AMH の採用は卵巣所見の客観的な判定に寄与するものと思われる。

Ⅲ．本学会の PCOS の新診断基準の解説と診断の手引き

1　概要

日産婦の診断基準では、我々が PCOS として備えるべきと考える 3 項目を全て満たすことで診断が確定する。そのため、各項目の判定には 90～95%以上の高い感度が求められる。その原則を踏襲し新たな視点から作成した新診断基準の骨子は、1. アンドロゲン過剰症に多毛を採用、2. 思春期条項を新設、3. LH 高値の注記を現行測定系に更新、4. 卵巣所見の判定に AMH を採用の 4 点である。

1993 年版の診断基準では、アンドロゲン測定系の信頼性や多毛の判定の問題から、アンドロゲン過剰症を必須項目に採用することができなかった。その後の測定系の進歩により、2007 年版では高アンドロゲン血症を採用したが、判定の問題から多毛は採用されなかった。今回の新診断基準では、臨床的アンドロゲン過剰症の代表である多毛について、正常女性の体毛に関する国内の報告からカットオフ値を設定して採用した。多毛の採用により、新診断基準は Rotterdam の診断基準(Rotterdam2003)[9]との整合性がさらに向上したことになる。また、生化学的アンドロゲン過剰症については、保険収載の状況と測定系の信頼性から、総テストステロンのみの記載に変更した。思春期症例の診断については国際ガイドライン(IEBG2018)[4,5] を参考に、「PCOS 疑い」、「PCOS リスク」を設定した。下記に、改定の根拠とともに各項目の診断の手引きとなる実践的な解説を記載した。

2　月経周期異常

PCOS における排卵障害は胞状卵胞の発育停止[31]であるが、ゴナドトロピン基礎分泌があり、相応するエストロゲン分泌がみられる。そのため、PCOS 患者の月経周期異常は、ほとんどの場合、希発月経、無排卵周期症、第 1 度無月経である。希発月経は月経周期が 39 日以上 3 か月未満のもの、第 1 度無月経は 3 か月以上月経が停止し黄体ホルモン負荷により消退出血をきたすものである。無排卵周期症は排卵を伴わない月経様の周期で、基礎体温などにより判定する。無排卵周期症の患者は、頻発月経（月経周期が 24 日以下）の周期も見られる。なお、まれではあるが初経遅延や原発性無月経の一部が PCOS に起因することにも留意が必要である[32]。

3　多嚢胞卵巣所見

(1)卵巣形態の判定に関する前回改定までの経緯

1993 年に設定された PCOS の診断基準に用いる PCOM 所見では、①超音波断層検査で多数の卵胞の嚢胞状変化が認められることを必須項目とし、②内診又は超音波断層検査で卵巣の腫大が認められること、③開腹又は腹腔鏡で卵巣の白膜肥厚や表面隆起が認められること、④組織検査で内莢膜細胞層の肥厚・増殖，及び間質細胞の増生が認められることの 3 つを参考項目としていた[1]。2007 年の改定[2]の際には、経腟超音波診断の発達に言及し、PCOM は比較的容易に観察できるようになったこと、PCOM は必ずしも PCOS だけの特徴ではなく、他の排卵障害患者でも一過性に同様の所見を示す場合があること、さらに American Society for Reproductive Medicine (ASRM) および European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)の 2003 年の診断基準(Rotterdam2003)[9]において PCOM が診断基準の要素に採用され判定基準が示されたことを勘案し、日本の診断基準でも PCOM を定義することの必要性を指摘した。このような経緯と日本人の卵巣あたりの卵胞数に関する研究を参考に、PCOM の所見を「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 2～9 mm の小卵胞が 10 個以上存在するもの」とした[2]。

(2)今回の改定において卵巣形態の判定基準を据え置いた経緯

Rotterdam2003 における PCOM の判定基準は、片側卵巣全体で 2～9mm の卵胞数(AFC)が 12 個以上、または卵巣体積が 10cm^3 以上とされていた[9]。その後の超音波機器の性能向上により PCOM 判定の AFC のカットオフ値について、国際的に新しいコンセンサスが認められるようになってきた。ASRM お

よびESHREの協力のもとCentre for Research Excellence in PCOSにより2018年にIEBG2018が示された[4,5]。この中で、Rotterdam2003におけるPCOMの判定基準は、感度および特異度を検討した1つの研究に基づいて決められており、根拠となるデータが不十分であることが指摘された。それ以外に、対照群が適切に設定されていない、PCOMと非PCOM間で卵胞数のカットオフ値が明確に設定されていないなどの問題が指摘され、超音波診断機器の解像度の向上と相まってPCOM判定基準の改訂の必要性が示された。近年の11研究2961人のデータが解析され、感度と特異度のバランスが最適なYouden indexによるAFCカットオフ値は20個であることが示され、Rotterdam2003におけるPCOM判定基準に用いるAFCのカットオフ値が従来の12個から20個に改訂された。また、超音波機器の解像度が悪い場合や経腹超音波検査を用いる場合には判定に卵巣体積を用い、そのカットオフ値はオリジナルのRotterdam2003と同様に10 cm^3以上とされた。

一方国内では、2007年以降、PCOMの定義に関わる研究がなかった。そこで今回、本小委員会は全国症例調査を実施し、AFCに関するデータを解析したところ、PCOMの判定基準として95%以上の感度が得られるAFC（2〜9mm大の卵胞数)のカットオフ値は10個以上となり、年齢階層別の分析でも概ね同様の結果となった（表8)。このように、日本の診断基準の構造に沿って感度を重視する場合は、従来通りAFC10個以上の判定基準を支持する結果となった。一方、IEBG2018、IEBG2023においては、感度および特異度が最適となるAFCのカットオフ値が採用されている(Youden index)。今回のアンケート調査からROC分析でYouden indexを用いたカットオフ値を計算すると、年齢階層別解析により結果は異なるものの片側卵巣あたり16-20個以上となった。これはIEBG2018で示された片側AFC20個以上をカットオフ値とする結果に近かった。感度を重視した場合と感度および特異度の両者を考慮に入れた場合では、設定されるカットオフ値が異なることを理解しておく必要がある。

今回の調査は、日本人を対象とした貴重なデータであるものの、病院に通院しているART患者を対照にしていること、測定者や測定機器（解像度など）が一定ではないことなどのバイアスがある。今回の解析結果でPCOM判定のためのAFCカット値を変更する成績が得られず、新診断基準ではPCOMの判定基準を従来のまま据え置くこととした（表1, 2)。

(３)卵巣形態の定義に関する留意事項

本小員会は、2022年に日本産科婦人科学会員を対象とするPCOSの診断に関するアンケート調査を実施した[8]。PCOMについて、①小卵胞の数え方を示す、②小卵胞の数え方は参考にとどめ多嚢胞パターンで判断する、のどちらがよいかを質問したところ、それぞれの割合は、39.1%と60.1%であった。同様に日産婦の診断基準にも卵巣サイズを採用するのがよいかという問いに関しては、①採用するのがよい、②卵巣サイズを加える必要はない、③どちらとも言えない、のそれぞれの割合は27.2%、53.9%、18.8%であった。この結果から、日本国内の実臨床の現場ではAFCのカウントや卵巣体積に具体的な判定基準を用いずに診療している医師が多いことが推察され、国内外の診断基準の趨勢とは乖離した状況にあると考えられた。

国際的なPCOM判定基準の変更や今回の症例調査結果を踏まえ、本小委員会は、①国際的にはPCOSにおけるPCOMの定義が大きく改定されていること、②これらに伴いPCOSの研究を行う場合には、日本の診断基準のみならず、国際的な診断基準を加味して実施する必要があること、③IEBG2018の指摘（研究手法の問題点を含め）を理解し、本邦においても新たなPCOMの判定基準策定のためのエビデンスを蓄積する必要があることを留意するよう学会員に提言する。

４　アンドロゲン過剰症

(１)日本の診断基準の必要性と診断基準1993

本邦におけるPCOSの診断において、アンドロゲン過剰症の取り扱いは長く議論されてきた。1935年に報告されたStein-Leventhal症候群は両側卵巣の多嚢胞性腫大、肥満、男性化徴候および月経異常を伴うものと報告され[33]、その後卵巣の多嚢胞性腫大、排卵障害、高アンドロゲン状態を特徴とするPCOS

として広く認知されるようになった。一方で、これら全ての臨床徴候を満たさない症例が多数存在することが次第に明らかとなり、基準が曖昧なことから診断に苦慮することが多くなった。さらに PCOS の発現型には民族差があり、今回の症例調査も含め(表 23)、わが国の PCOS 患者は肥満とアンドロゲン過剰症を示す割合が低いことが報告されている[1,2]。そのため、欧米で典型的症状とされる肥満や多毛などの症状を診断指標として日本にそのまま導入することには多くの問題があった。

1990 年代に入り、排卵誘発薬の研究や不妊治療の標準化のためには、日本人女性に適用可能な診断基準を設定することが必要不可欠となった。そのため、日本産科婦人科学会の生殖・内分泌委員会は「本邦における PCOS の診断基準の設定に関する小委員会」を設置し、日本初の PCOS の診断基準(日産婦 1993)を設定した[1]。日産婦 1993 では、原因不明かつ表現型が多様な本疾患に対して、まずは臨床現場の現実を反映した診断基準を作成する必要があった。そのため、全国の生殖内分泌の主要診療施設に対してアンケート調査を行い、出現頻度の高い徴候を診断基準に反映した。その結果、①月経異常、②LH 値の異常高値かつ FSH 値正常値、③卵巣の多嚢胞状変化が必須項目となった。一方で、多毛や尋常性痤瘡などの臨床的アンドロゲン過剰症、および生化学的アンドロゲン過剰症（血中テストステロンまたはアンドロステンジオンの高値）は参考項目に留められた。その理由として、臨床的アンドロゲン過剰症に関しては、①評価が主観的であること、②美容脱毛などにより評価が難しい場合があること、③東アジア系民族では高アンドロゲン血症でも多毛を示すことが少ない、などの多くの問題が存在することが挙げられた。また生化学的アンドロゲン過剰症に関しても、①評価対象としてどのアンドロゲンを測定するかについてのコンセンサスはなく、②その測定方法についても十分に信頼のおける精度のものが存在しないことが大きな障害となった。さらに③正常女性における基準値は明確に定められておらず、基準となる集団をどのように設定するか、年齢や BMI などの影響をどのように考慮するかの問題が存在した。以上の理由から、臨床的・生化学的アンドロゲン過剰症が PCOS の主要な病態であることに議論の余地はないものの、日産婦 1993 では参考所見に留められることとなった。

（２）日産婦 1993 の問題点と日産婦 2007

わが国独自の PCOS 診断基準が作成されて日常診療に寄与する一方で、国際的な診断基準との差異は研究者に新たな問題をもたらした。すなわち、1990 年に NIH が設定した基準(NIH1990)では①排卵障害と②アンドロゲン過剰症の 2 つを満たすことを必須としているため[34]、日産婦 1993 で診断された PCOS 患者の中には、NIH1990 を満たさないものが存在した。このことは、日本の PCOS と海外の PCOS は異なったものとの指摘を受け、研究論文が認められないという事態を少なからず招いた。その後 ASRM と ESHRE が協議して策定した診断基準、Rotterdam2003 では①排卵障害、②アンドロゲン過剰症、③多嚢胞性卵巣の 3 つのうち 2 つを満たした場合に PCOS と診断することとなり、アンドロゲン過剰症は診断の必須項目ではなくなった[9]。しかしながら、わが国においてアンドロゲン過剰症の扱いは依然として国際基準との整合性を図るために避けては通れない課題であった。

日産婦 1993 が公表されて 10 年以上が経過し、その問題点を解決して新たな基準を示すために「本邦における PCOS の新しい診断基準の設定に関する小委員会」が設置され、日産婦 2007 が設定された[2]。この診断基準では、①月経異常、②多嚢胞性卵巣に加えて③血中男性ホルモン高値 または LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常の全てを満たすものが PCOS として定められた。診断基準改定のために一般産婦人科医を対象に取られたアンケートでは、血中のアンドロゲン測定には保険適用の総テストステロンが採用されていることが明らかとなった。一方で、日産婦 1993 で診断された PCOS の過半数において遊離テストステロンやアンドロステンジオンが高値になるのに対して、総テストステロンが高値を示す割合は 15%程度と低かった。測定対象として総テストステロンが適当であるか否かは議論の余地を残すものの、診断基準が臨床現場で使用可能であることは必須であるため、範囲を広げて総テストステロン、遊離テストステロン、およびアンドロステンジオンのいずれかを測定対象としてよいとされた。また臨床的アンドロゲン過剰症に関しては、客観的な評価が困難であるとの判断から日産婦 2007 でもなお基準として採用されなかった。

このように、アンドロゲン過剰症に関しては国際基準にも準拠したわが国の診断基準を設定すること

の必要性が長年議論されてきた。しかし、測定すべき対象となるアンドロゲンやその測定方法、基準値に関して十分なコンセンサスが得られておらず、また臨床的アンドロゲン過剰症の評価法が定まっていないことから、国際的基準との乖離が依然残された。一方で多くの研究により、多毛には血中のアンドロゲン濃度のみならず、毛嚢局所における5α還元酵素などによるアンドロゲン産生が関わることが明らかとなってきた。このことは、血中アンドロゲン濃度と多毛などの臨床的アンドロゲン過剰症の発症状況に乖離が起こりうることを示唆し、生化学的および臨床的アンドロゲン過剰症の両方を評価することの重要性を示すものである。さらに2018年にはASRMとESHREの協力のもとCentre for Research Excellence in PCOS によってIEBG2018が作成され、PCOSの診断と管理の指針が示され[4]、IEBG2023にも引き継がれている。このガイドラインでは、アンドロゲン過剰症の基準の不明瞭さのために未診断、未治療となっている潜在的PCOS患者にケアを行きわたらせることも意図しており、アンドロゲン過剰症への対応の標準化を図る機運が世界的に盛り上がっている。このような中で、わが国の診断基準も改訂されてから15年が経ち、アンドロゲンの測定方法が改良されていることからも、改めてアンドロゲン過剰症の取り扱いについて検証すべき時期が来ているものと思われる。

(3)臨床的アンドロゲン過剰症の導入

臨床的アンドロゲン過剰症として、多毛や尋常性痤瘡が評価されることが多い。とくに多毛はmFGスコアなどによる視覚的指標を用いた評価がIEBG2018で推奨されている[35]。従来このmFG scoring systemでは、95パーセンタイルであるmFGスコア≧6〜8がカットオフ値として用いられていた。しかしIEBG2018では多毛がPCOS患者に及ぼす心理社会的負の影響を重視し、またより広くケア対象となるPCOS患者を拾い上げることを目的として、カットオフ値を85〜90パーセンタイル相当であるmFGスコア≧4〜6へと下方修正している。また多毛の評価方法に関しても言及しており、カットオフ値の設定や重症度は民族により異なること、硬毛（長さ>5 mm、形と質感に民族差あり、通常は有色素性）のみを評価対象とすべきであり、産毛を含めて評価した場合には過大評価となる可能性があることなどが述べられている。一方で、本邦の女性における多毛の頻度のデータは少ないものの、市川らの報告では369名の健常ボランティアのうちmFGスコア≧6の女性は33名（8.9%）とされている[36]。この結果はIEBG2018で提示されたカットオフ値、および一般集団で想定される頻度に概ね合致する結果であり、わが国のPCOS患者にも臨床的アンドロゲン過剰症の指標として多毛を導入し得ることを示唆している。前述の通り、国際的な診断基準およびガイドラインとわが国の診断基準の整合を図ることは、国際標準の医療を行う上で臨床的、学術的に大変重要である。一方で、診断基準に臨床的アンドロゲン過剰症を追加することはPCOSと診断される患者を増やし、病態の多様性を増大させる懸念があることに留意する必要がある。

以上の点を踏まえ、本小委員会では臨床的アンドロゲン過剰症を本邦の診断基準に組み込むことを提案する。評価対象は多毛とし、その基準をmFGスコア≧6と設定する。基準値をIEBG2018で提示される4〜6の範囲の中で厳しい値に設定することにより、安易に診断基準を緩めて疾患概念が曖昧なものとならないよう配慮した。これにより、多毛が明らかでテストステロン正常値の患者もPCOSとして診断することができるようになり、適切に治療介入されるようになると期待される。なお、尋常性痤瘡には世界的に受け入れられた視覚的評価指標が存在しないこと、脱毛にはアンドロゲン過剰症以外の様々な病態が関与し特異性が低いことから、現時点では尋常性痤瘡や脱毛はアンドロゲン過剰症の診断基準として採用するには十分な根拠がないと判断した。

実臨床における多毛の評価では、患者が脱毛などの美容処置を受けている場合も多いことを念頭に評価する。掲載する自己評価シート（図1）を用いて患者自身に多毛の有無を確認することにより、美容処置前の状態の評価が可能となり、さらに診療の煩雑さも軽減されることが期待される。

今回の改定でPCOSの主要病態である臨床的アンドロゲン過剰症を診断基準に含めることにより、わが国のPCOS患者における現状がより明らかになると共に、診断基準が国際標準により近づくことになる。一方、診断対象の安易な拡大は疾患概念を曖昧なものとし、病態への理解を阻害する可能性もあるため、今後も知見を集積してより良いものに変えていく努力が必要と思われる。

(4)生化学的アンドロゲン過剰症の再検討

生化学的アンドロゲン過剰症に関しては、アンドロゲンの測定対象について再検討した。日産婦 2007 では、測定対象としてテストステロン、遊離テストステロン、アンドロステンジオンを挙げていた。一方で前述の IEBG2018、IEBG2023 では calculated free testosterone、free androgen index、もしくは calculated bioavailable testosterone が推奨され、テストステロンを測定する際には LC-MS/MS や抽出クロマトグラフィ-免疫学的測定などの高精度な測定方法が勧められている。しかしこれらの高精度な測定法を日常診療で用いることは困難であり、また遊離ないし生物活性を有するテストステロンの算出に必要な SHBG は保険適用外であるため、本邦で保険診療の範囲内で評価することは事実上不可能である。また、遊離テストステロンを直接的に測定することはその精度の低さから IEBG2018 でも明確に否定されている。診断基準は臨床現場で使用可能なものでなければならない一方で、研究を行う上ではその根幹に関わるため国際基準との整合性を保つ必要がある。そのため、生化学的アンドロゲン過剰症を臨床で評価する際には保険適用されている総テストステロンを用いることとする。また、研究目的にアンドロゲンを測定する場合には、遊離ないし生物活性を有するテストステロンや Free androgen index を総テストステロン、SHBG などから算出することを推奨する。アンドロステンジオンや DHEA-S に関しては、PCOS に対して保険適用ではないことに加え、IEBG2018 においてテストステロンの値が正常な患者において補助診断として測定が考慮される、との位置付けであるため注釈文から除外した。今回の診断基準改定に先立って行われたアンケート調査でも、アンドロステンジオンを測定している医師の割合は生殖専門医であっても 1%以下であり[8]、今回の症例調査でも測定例はなかった(表 9)。そのため、注釈から削除しても大きな支障はないものと推測される。国際的なガイドラインとの整合性と臨床現場での使用の双方を考慮して、新診断基準では生化学的アンドロゲン過剰症に関して総テストステロンのみを測定対象とした。

5　LH 高値

(1)日本人女性の PCOS 診断における LH の意義

PCOS の病態において中心的役割を果たしているのは卵巣におけるアンドロゲンの過剰産生であるが、PCOS の表現型には人種差があり北東アジアの PCOS は多毛が少ない特徴がある。本邦の調査結果を欧米の報告と比較すると、本邦では多毛や肥満などのアンドロゲン過剰症状の出現頻度が低く[1,2,8,15,20,23] (表 20)、高アンドロゲン血症の検出率も低い。一方、LH 高値は PCOS を代表とするフィードバック障害の特徴であり、この所見により視床下部性、下垂体性および卵巣性の排卵障害を鑑別することができる。LH 高値は非肥満 PCOS で検出されやすい特徴があり本邦の PCOS では検出率が高い。したがって、PCOS としての内分泌的異常所見を検出するために、アンドロゲン過剰症を補完する位置付けで LH 高値を採用している。

なお、PCOS では、卵巣に存在する多数の小卵胞から慢性的非周期的に性ステロイドホルモンが分泌され、個々の卵胞発育に見合わない過剰なフィードバックシグナルが視床下部に作用し、ゴナドトロピン分泌は卵胞期後期相当の LH 優位になる。小卵胞にとって過剰の LH は莢膜細胞からのアンドロゲン産生を助長する。このように PCOS の病態において LH 高値はアンドロゲン過剰産生と密接に関与し、アンドロゲン過剰産生を間接的に反映したものである。

(2) LH 高値判定のための検査時期、肥満例に対する配慮

LH 分泌は性ホルモン、卵巣の活動に影響を受けるため、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に検査を実施する。排卵が起きていないことや 1 cm 以上の卵胞が存在しないことも USG などで確認しておく。正確な診断には治療開始前の評価が望ましいが、月経または消退出血から 10 日目までの時期は LH 高値の検出率が低いことにも留意し、周期の 10 日目以降の採血を考慮する[37]。また、LH はパルス状に分泌され、かつ血中半減期が短いため、パルスの振幅の範囲内で測定値が変動する。したがっ

て、PCOS を疑うが高 LH を検出できない場合には再検査を考慮する。

LH 高値は、LH 基礎値と LH/FSH 比の両者が高値である場合に有りと判定する。しかしながら、一般的に肥満によりゴナドトロピン分泌能が低下することが知られており、実際、肥満 PCOS では血中 LH 基礎値が非肥満 PCOS よりも低く、LH 基礎値高値の検出率が十分ではない[37-39]。一方、LH/FSH 比高値は肥満 PCOS でも高い検出率を示す。そのため、BMI 25 以上の肥満例では LH/FSH 比高値だけで LH 高値を判定できる[2]。

(3)LH 基礎値と LH/FSH 比のカットオフ値

PCOS における LH 高値の判定は、正常女性における LH 基礎値と LH/FSH の平均値+1 標準偏差をカットオフ値として用いる[2]。正常女性における数値の平均値+標準偏差とすることに絶対的な根拠はないが、今回の PCOS 症例調査を含め、本会が実施した過去 3 回の症例調査で、PCOS とされる患者の多くで、そのカットオフ値による LH 高値が検出されている。また、PCOS タイプのフィードバック障害とは異なるゴナドトロピン分泌パターンを示す視床下部性、下垂体性および卵巣性の排卵障害を鑑別するには有用である。

ホルモン測定値は使用する測定系により少し異なる数値を示す。令和 2 年度に本小委員会が実施したアンケート調査では、LH 値、FSH 値の測定に用いられている測定系は、アーキテクトが 40.8%、エクルシースが 42.9%と、この 2 つの測定系が大半を占めていた[7]。最近の国内の報告で、アーキテクトとエクルシースのカットオフ値が示されており[17]、今回の症例調査のデータに当てはめて検討したところ(表 14)、先行論文[17]、および過去の症例調査[1,2]と同等の内分泌異常検出率が確認できた。今回の改定で、診断基準の注記に LH 基礎値、LH/FSH 比のカットオフ値として、アーキテクトでは 7.1mIU/mL、1.21、エクルシースでは 9.9mIU/mL、1.51 と例示した。

6．AMH

(1)AMH の概要

AMH は、1953 年に Jost らにより、ウサギ胎仔の精巣中に、Müller 管を退縮させる因子として発見された[40]。男性の胎児では、妊娠 9 週頃から精巣の Sertori 細胞で分泌される AMH により Müller 管が退縮し、アンドロゲンにより Wolff 管から男児の生殖器が分化する。一方、女性の胎児では、生殖器の分化時期に AMH が分泌されないため、Müller 管は退縮せず女性の生殖器に分化する。妊娠 36 週頃から、胎児卵巣の前胞状卵胞および小胞状卵胞の顆粒膜細胞より AMH の分泌が始まる[41]。AMH 分泌は 24-25 歳頃にピークを迎え、閉経に向けて低下する[42,43]。AMH は前胞状卵胞、小胞状卵胞の顆粒膜細胞から分泌されるため、残存卵胞数を反映するので卵巣予備能の指標となる[44,45]。2022 年 4 月から、不妊症の患者に対して、調節卵巣刺激療法における治療方針の決定を目的とした AMH 測定が保険適応となった。生殖補助医療の分野のみならず、PCOS や早発卵巣不全の診断、一般不妊治療の分野などにおいても、AMH 測定の有用性に関する報告が散見される[29,45-48]。

(2)PCOS 診断基準への AMH 採用の意義

AMH は小卵胞の顆粒膜細胞から分泌され、PCOS の PCOM 所見を反映する[26]。PCOM の判定に用いる AFC と高い相関を示し、PCOS 患者の各種パラメーターのうち、卵巣所見(AFC および卵巣体積)のみが AMH を規定する独立した因子である[30]。本邦の PCOS 診断基準は全診断項目を必須とする構造であるため、各診断項目の感度を重視する必要があり、PCOM の判定でも、AFC が 10 個以上とするカットオフ値は 95%以上の高い感度を求めて設定されたものである。そのため AMH を卵巣所見の判定に採用する場合にも、感度 95%以上のカットオフ値とする必要がある。海外では Youden index を用いた AMH カットオフ値の検討が散見されるが、診断基準に採用する際には各診断基準の構造に則したカットオフ値の設定が求められる[29,45-49]。また AMH 値は年齢とともに低下するので、年齢階層別のカットオフ値を設定する必要がある。

今回の全国症例調査のデータを解析して得られた、PCOS の卵巣所見判定のための AMH カットオフ値（感度 95%以上）は、アクセス、ルミパルスにおいて 20-29 歳で 4.4ng/mL、30-39 歳で 3.1ng/mL、エクルーシスにおいて 20-29 歳で 4.0ng/mL、30-39 歳で 2.8ng/mL であった（表 24）。以上をふまえ、PCOS 診断基準の「2. PCOM」を「2. PCOM または AMH 高値」に変更し、AMH 高値は、年齢階層別のカットオフ値を用いて判定する旨を注 3）に追記した。

測定機器や測定者間の誤差など種々の要因に左右される AFC 値に比べ、AMH 値は客観的で信頼性が高いと思われ[50]、今回の多施設を対象とした全国症例調査で、施設間のデータのばらつきは AFC が AMH よりも有意に大きいことが示された。AMH 高値が PCOS の卵巣所見を生化学的に表すことは十分に理解されるものであり、今回、十分な国内症例調査に基づき、測定系、測定時年齢も考慮して国内の診断基準に特化した AMH カットオフ値を設定した。AMH 高値を採用することで、卵巣所見を客観的に評価することができ、PCOS の診断の精度向上に資するものと思われる。

7. 思春期における PCOS の診断と管理における留意事項

(1)本留意事項作成の経緯

本小委員会が 2021 年度に実施したアンケート調査では、思春期の月経不順患者で PCOS(PCOS)を疑う場合の診療指針があると役立つという回答が 81.4%に上っていた[8]。また、国際基準も IEBG2018 による改定で思春期 PCOS の診断に関する記述が追加され、以後、思春期における PCOS の診断と管理の重要性が広く認識されている。今回は、PCOS の新診断基準に思春期条項を加え(表 1)、この「思春期の PCOS 疑い例の診断と管理における留意事項」を作成した。

(2)日本における思春期 PCOS 疑い例の取り扱いの現状

性成熟期では女性の 5~15%程度が PCOS とされ、その月経周期異常は思春期から発症し持続する特徴がある。思春期女子が月経不順を主訴として産婦人科を受診することは少ないが、後に PCOS と判明する症例が含まれている。

一方、学校検診などを契機として、肥満、耐糖能異常および糖尿病で小児科医が管理している症例の中にも PCOS と思われる症例が散見される[51]。無月経などの月経周期異常や多毛を有する症例では、女性ホルモン療法などの治療を要すると考えられるが、小児科医側も PCOS の理解が必ずしも十分ではなく、産婦人科医との連携も十分とは言えない状況である。

(3)思春期 PCOS 疑い例に早期介入する意義

思春期 PCOS 疑い例に対する早期介入の意義としては、①月経周期異常を端緒とした子宮体癌の発症予防、②将来のメタボリック症候群・生活習慣病の発症リスク軽減、③うつ病などの精神疾患の発症リスクの軽減、予防が挙げられる。若年の子宮体癌は PCOS などの月経不順が持続する患者から発生しており、PCOS では子宮体癌の発症率が 2.7 倍に増加すると報告されている[52]。子宮体癌の発症には、慢性的な排卵障害のために子宮内膜がエストロゲンに長期間暴露されることが関与していると考えられる。したがって、第 1 度無月経や無排卵性の月経不順を呈する場合には、子宮内膜を保護し子宮体癌の発症を予防するため、周期的に黄体ホルモンを投与する治療(Holmstrom 療法)が不可欠である。また、肥満例においては将来的な糖尿病、脂質異常症および高血圧症などの生活習慣病発症を予防するために早期からの減量指導や薬物療法が重要となる[53]。

(4)思春期 PCOS の診断

思春期女子の卵巣は多嚢胞性に腫大していることが多いため、初経後 8 年間は成人の PCOM の判定基準を思春期女子に適用することが出来ない[54]。また、経腟あるいは経直腸超音波を思春期女子に実施すること自体が現実的ではない。そのため思春期女子の PCOS を確定診断することは困難であるが、将来 PCOS と診断される可能性があるハイリスク症例をピックアップすることは重要である。今回の PCOS

新診断基準(2024)（表 1)では注記に思春期条項を設け、1. 月経周期異常と 3. アンドロゲン過剰症または LH 高値という内分泌異常の 2 項目を共に満たす場合に「PCOS 疑い」、いずれか 1 項目のみを満たす場合に「PCOS リスク」とすることを記載した。

月経周期については、初経後の数年間は不規則であることが多く、思春期女子では初経後最初の 1 年間で 85%、3 年経過後も 59%が無排卵周期とされる[55]。2018 年に出された IEBG2018 に初経からの年数を考慮した月経周期異常の判定基準が記載されており[4,5,56,57]、当面は、我が国においても思春期 PCOS の月経周期異常の判定にこれを参考にした判定基準を用いる（表 1, 26）。

アンドロゲン過剰症の総テストステロン高値と多毛については、思春期女子における基準値・カットオフ値が確立されていない問題がある。したがって、成人の基準を用いてもそれらの存在を判定できる程の顕著な所見を有する場合にアンドロゲン過剰症があると判定する。

PCOS の発症機序は不明であるが、視床下部 GnRH のパルス状分泌の分泌頻度の増加とそれに伴う下垂体 LH の上昇に起因する視床下部-下垂体-卵巣系のフィードバック障害が存在する。このことは思春期の PCOS 例でも同様と考えられ、実際、思春期においても LH 値の高い月経不順例を経験することは多い。思春期の LH のカットオフ値は報告されていないため、成人のカットオフ値を用いることになるが、LH 値が低いストレス性や体重減少性などの視床下部性の排卵障害を除外するには一定の有用性があると考えられる。

「PCOS 疑い」例については、改定案の 1. 月経周期異常と 3. アンドロゲン過剰症または LH 高値という内分泌異常の 2 項目を満たすものであり、成人 PCOS 診断の Rotterdam2003 基準[9]を既に満たしている。日本においては、成人後（概ね 18 歳以降）に卵巣所見を満たせば確定診断に至ることになる(表 1)。一方「PCOS リスク」例は、月経周期異常のみ、あるいはアンドロゲン過剰/LH 高値の内分泌異常のみとなり、それぞれの存在が将来の PCOS 発症に繋がる割合を具体的に示した報告はまだないものの、成人で頻度の高い PCOS 症例を多数含むことには論を待たない。

月経周期異常の項目のみを満たす PCOS リスク例については、思春期における月経周期異常は成年後も持続する事が多い[58]。成長の過程で体脂肪量は増加し、テストステロン値は思春期から成人期にかけて上昇することが知られ[59]、思春期に成人の基準値を超えていなくとも、テストステロン高値や多毛が後に顕在化してくる可能性がある。もちろん、中枢性・卵巣性の月経周期異常を除外しておく必要はある。

内分泌異常、ことにアンドロゲン過剰症の項目のみを満たす PCOS リスク例については、性成熟とともに月経周期異常が顕在化する可能性がある。実際、思春期に月経周期が整でも成長とともに不整になる症例があり[60]、思春期前に早期恥毛発育がある症例では初経後の数年間に月経周期が整から不整になるリスクがあることも報告されている[61]。思春期前から成年期に起きる脂肪蓄積は PCOS の病態に影響を与える因子であり、PCOS の月経周期異常を顕在化させる要因となる。そのことは、体重増加による PCOS の発症が成人後にも見られること、逆に成人の肥満 PCOS 症例において体重減少が月経周期の回復に有効であることからも推測できる。なお、月経周期異常がなく、LH 高値を示す症例は想定していない。

なお、IEBG2018[4,5]、IEBG2023[6,7]も思春期における PCOS 診断について言及しており、①不規則月経②アンドロゲン過剰症の 2 項目の存在で PCOS とし（1990 年の NIH の診断基準[34]）と同様の厳しい診断)、1 項目のみを満たす症例を「リスク例」としている。今回の改定案の思春期条項は上記 IEBG2018 にも合致し、「PCOS リスク」も設定している。「PCOS リスク」は幅広い症例をフォローする公衆衛生上のメリットを考慮したものであるが、その設定が妥当であるかについては、今後データを蓄積して検証する必要がある。

成人 PCOS と診断された女性に対する大規模調査により PCOS の確定診断に至るまでに 3 名以上の専

門家、2 年以上年数を要した患者が多数存在することが明らかになっている [62]。本診断基準を用いて思春期に「PCOS 疑い」、「PCOS リスク」に該当する患者を特定して、幅広い症例を経過観察することで、成人後の診断機会喪失を回避し、思春期からの適切な指導、管理および対症療法が行われることが期待される。

(5)思春期 PCOS 疑い例の管理

PCOS の早期診断と早期からの医学的介入は健康管理に有益である。そのために、思春期「PCOS 疑い例」、および「PCOS リスク例」には、適切な指導、対症療法および経過観察を行い、診断の遅れや診断機会の喪失を回避する。初経 3 年後に月経周期の再評価を、初経開始 8 年後に超音波による卵巣形態の観察を行い、PCOS の診断に至るか確認する。

思春期 PCOS 疑い例に対する管理としては肥満、月経周期異常ならびに多毛を中心とするアンドロゲン過剰症状への対応が挙げられる。PCOS 患者では肥満を認める症例が正常女性よりも多く、また肥満の存在は PCOS 患者における代謝異常や月経周期異常を助長する [63]。肥満を伴う患者において体重制限、カロリー制限、運動の推進などの生活習慣への介入が、高血圧、脂質異常、耐糖能異常を改善することは明白であり [64]、肥満を伴う思春期 PCOS 症例においても減量と運動により血中テストステロン値が減少、月経周期の回復がランダム化比較試験（RCT）により示されている [65]。したがって、思春期 PCOS 疑い例、リスク例においても、肥満があれば、まずは体重のコントロール、カロリー制限、運動を推奨する等の健康的な生活スタイルの確立へ向けた介入が必要である。

薬物治療については、排卵のない月経周期異常に対する Holmstrom 療法は子宮内膜保護、子宮体癌発症予防のために必要であり、低用量卵胞ホルモン黄体ホルモン配合薬(LEP)/低用量経口避妊薬(OC)は子宮内膜保護に加え、ニキビ、多毛の改善にも有効である [66]。LEP は PCOS に保険適応は無いが、月経困難症の治療薬として思春期少女にも保険適応薬として安全に使用されている。思春期 PCOS 患者のアンドロゲン過剰症状を取り扱う場合には、十分な説明と同意の下で、自費診療として OC の使用も選択肢となり得る（表 27）。

PCOS 患者にみられる中等度から高度の不安やうつ傾向は、思春期においてより高頻度に認められるので [4,5]、思春期 PCOS 疑い例あるいはリスク例では不安や抑うつ、摂食障害の有無に関しても注意する。これらの他に、メトホルミンや抗アンドロゲン剤の有効性を示す報告も存在するが [67,68]、十分なエビデンスは無く現時点では推奨できない。

(6)最後に

PCOS が女性の生涯にわたる健康に大きな影響を与える疾患であることを考慮すると、早期に典型例や疑い例を拾い上げ、思春期からの適切な指導、管理および対症療法が行われることが望ましい。診断基準に思春期条項を採用することを契機に、本邦において思春期 PCOS 疑い例、リスク例をピックアップできる体制を構築するとともに、取り扱い指針を策定する必要があると思われる。

IV. PCOS の診断に関する今後の課題

日本人の PCOS を対象に、日本人の考える PCOS の概念を診断するには、日産婦の診断基準が適している。この度、17 年振りの改定案を作成した。しかしながら PCOS の診断についてはいくつかの課題がある(表 28)。今回の新診断基準では Rotterdam2003、IEBG2023 との整合性が高まり、2007 年版と同様に、この診断基準で診断した PCOS は基本的には Rotterdam の診断基準も満たす。しかしながら、日本の診断基準における PCOS の概念は欧米の診断基準よりも概して狭く、診断基準の基本的構造と各項目の判定にも相違点があるので、国際的な研究活動の際には両方の診断基準を意識しておく必要がある。

新診断基準は慎重な立場で多毛を採用している。今後、多毛のデータを集積し、日本人におけるカットオフ値を再検討する必要がある。改定案ではアンドロゲン測定項目を総テストステロンに限定したが、2007 年の小委員会報告では PCOS におけるアンドロステンジオンの陽性率は総テストステロンより高

かった。最近、アンドロステンジオンの新測定系が開発されているので、新測定系で検討する余地がある。

卵巣所見について、測定者間の誤差に加え、超音波機器の性能に影響を受ける面があり[4,5]、海外と同様に[69]、施設間での均質な計測が困難である。今後も検討を続ける必要があるが、AOC の均質な判定は現実的には困難かも知れない。卵巣所見の判定には AMH による客観的な評価が有効であると思われ、AFC の問題点を補完するために AMH の保険収載が望まれる。

思春期条項の採用により思春期症例がクローズアップされることになる。知見が集積され、思春期症例の取り扱いについて検証が可能となることが期待される。

新診断基準(2024)は科学的に妥当であり、会員にとって使いやすい診断基準となることを期待する。

文献

1) 杉本 修、青野敏博、森 崇英、矢内原巧、桑原惣隆、武谷雄二、三宅 侃、田辺清男、苛原　稔. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準設定に関する小委員会(平成 2 年～平成 4 年度)検討結果報告. 日産婦誌. 1993; 45:1359-1367.
2) 水沼英樹、苛原 稔、久具宏司、高橋健太郎、堂地　勉、藤井俊策、松崎利也. 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) 松崎利也、岩佐 武、岩瀬 明、金﨑春彦、久具宏司、齊藤和毅、馬場 剛、原 鐵晃、野口拓樹、湊 沙希. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の検証に関する小委員会(令和 3 年度)検討結果報告. 日産婦誌 75: 624-631, 2023
4) International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome; 2018. https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline. Accessed 2 April 2023.
5) Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018;33:1602–1618.
6) Recommendations from IEBG 2023. Advance access publication. 2 August 2023. Eur J Endocrinol.
7) International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome; 2023. https://www.monash.edu/medicine/mchri/pcos/guideline. Accessed 24 August 2023.
8) 松崎利也、岩佐 武、岩瀬 明、金崎春彦、久具宏司、木村文則、齊藤和毅、馬場 剛、原 鐵晃、湊 沙希. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の検証に関する小委員会. 日産婦誌, 2022;74:681-685.
9) The Rotterdam ESHRE ASRM-sponsored PCOS Consensus Work Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long- term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81:19-25.
10) ホームページ. 2023. https://projectredcap.org, (参照 2023-04-02)
11) アーキテクト®・テストステロン II、アボットジャパン合同会社、2019 年 12 月改訂（第 7 版）
12) エクルーシス®試薬 テストステロン II、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社、2021 年 9 月改訂（第 7 版）
13) シーメンス・イムライズ トータルテストステロン II、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティク

ス株式会社、2014 年 4 月改訂（第 4 版）
14) ルミパルスプレスト® テストステロン、富士レビオ株式会社、2022 年 6 月改訂（第 8 版）
15) フリーテストステロン・RIA キット「SML」、Immunotech s. r. o.、2022 年 2 月改訂（第 3 版）
16) アクセス DHEA-S、ベックマン・コールター株式会社、2013 年 12 月改訂（第 6 版）
17) Yanagihara R, Matsuzaki T, Aoki H, et al. Compatible cut-off values for LH and the LH/FSH ratio in diagnostic criteria of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology for polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res. 2023;49:253-264.
18) ルミパルス AMH、富士レビオ株式会社、2019 年 8 月作成（第 1 版）、2021 年 4 月改訂（第 2 版）
19) 令和元年国民健康・栄養調査報告. 厚生労働省. 2019. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyou/r1-houkoku_00002.html, (参照 2023-04-02)
20) Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. Fertil Steril. 1963;14:631-653.
21) Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update, 2012;18:618-637.
22) Wang FF, Pan JX, Wu Y, et al. American, European, and Chinese practice guidelines or consensuses of polycystic ovary syndrome: a comparative analysis. J Zhejiang Univ Sci B. 2018;19:354-363.
23) Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2014;20:334-352.
24) Niki H, Matsuzaki T, Kinouchi R, et al. Improvement in diagnostic performance of the revised total testosterone measuring system in Japanese women with polycystic ovary syndrome. J Med Invest. 2014;61:65-71.
25) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91:456-488.
26) Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update. 2014;20:370–385.
27) Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, et al. Role of anti-Mullerian hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: a review. Reprod Biol Endocrinol. 2015;13:137.
28) Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, et al.Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3332-3340.
29) Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-müllerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? Hum Reprod. 2012;27:2494-2502.
30) Matsuzaki T, Munkhzaya M, Iwasa T, et al. Relationship between serum anti-Mullerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. Endocr J. 2017, 30;64:531-541.
31) Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update.*

2004;10:107-10117.
32) Rachmiel M, Kives S, Atenafu E, et al. Primary amenorrhea as a manifestation of polycystic ovarian syndrome in adolescents: a unique subgroup? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:521-525.
33) Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-91.
34) Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR and Haseltine F, Eds., Polycystic Ovary Syndrome, Blackwell Scientific, Boston, 1992, 377-384.
35) Yildiz BO, Bolour S, Woods K, et al. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update. 2010 Jan-Feb;16(1):51-64.
36) 市川 弥生、浅井 光興、正橋 鉄夫、ほか．本邦性成熟婦人の多毛症に関する臨床統計的研究 多毛症と月経異常との関連について．日産婦誌 1988;40:1719-1724
37) Iwasa T, Matsuzaki T, Murakami M, et al. Reproducibility of luteinizing hormone hypersecretion in different phases of the menstrual cycle in polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res, 2009, 35:514-519
38) Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, et al. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. Clin Endocrinol Metab, 1997, 82:3728-3733
39) Pagán YL, Srouji SS, Jimenez Y, et al. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91:1309-1316
40) Jost A. Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. Recent Prog Horm Res. 1953;8:379-418.
41) Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, et al. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3836-3844.
42) Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. Fertil Steril. 2011;95:747-750.
43) Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, et al. A validated model of serum anti-mullerian hormone from conception to menopause. PloS One. 2011;6:e22024.
44) Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. Int J. Mol. Sci. 2021;22:12507.
45) Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, , et al. Anti-mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Hum Reprod Update. 2014;20:688-701.
46) La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, , et al. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? Hum Reprod. 2009;24:2264-2275.
47) Teede H, Misso M, Tassone EC, et al. Dabadghao P, Laven JSE. Anti-Müllerian hormone in PCOS: a review informing international guidelines. Trends Endocrinol Metab. 2019;30:467-78.
48) Dietz de Loos A, Hund M, Buck K, , et al. Antimüllerian hormone to determine polycystic ovarian

morphology. Fertil Steril. 2021;116:1149-57.
49) Dewailly D. Toward a universal serum antimüllerian hormone threshold as a surrogate for polycystic ovarian morphology on ultrasound: the story is not over…. Fertil Steril. 2021;116:1158-1159.
50) Arvis P, Rongières C, Pirrello O, et al. Reliability of AMH and AFC measurements and their correlation: a large multicenter study. J Assist Reprod Genet. 2022;39:1045-1053
51) 勝俣則行. 学童期の PCOS. ホルモンと臨床 2001, 49: 983-986.
52) Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. Steroids, 2013, 78: 782-785.
53) 厚生労働省研究班. 小児メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究. 平成 18 年報告書, 2007, 73: 1328-1343.
54) Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, et al. A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries: is a revision of the Rotterdam criteria needed? Hum Reprod, 2010, 25: 3117-3122.
55) Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction. Trends Endocrinol Metab, 1998, 9: 58-61.
56) Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. BMC Med, 2020, 18: 72.
57) Rosenfield RL. Perspectives on the International Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2020, 33: 445-447.
58) Wiksten-Almstromer M. Hirschberg AL. Hagenfeldt K. Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic factors. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87: 1162-1168.
59) Apter D. Vihko R. Endocrine determinants of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71: 970-974.
60) Wang YX, Arvizu M, Rich-EdwardsJW, et al.Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. BMJ, 2020, 371: m3464.
61) Ibanez L, de Zegher F. Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84: 2691-2695.
62) Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, et al. Delayed Diagnosis and a Lack of Information Associated With Dissatisfaction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102: 604-612.
63) Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev, 2013, 14: 95-109.
64) Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, , et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98: 4565-4592.
65) Lass N, Kleber M, Winkel K, et al. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96: 3533-3540.
66) Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 1105-1120.
67) Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, et al.Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:

1153-1160.
68) Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, et al. Metformin or oral contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. Pediatrics, 2016, 137. e20154089.
69) Guscott A, Deslandes A, Parange N, et al. Australasian sonographers' knowledge, awareness, and attitudes towards the international evidence-based guidelines for the diagnosis of polycystic ovarian syndrome. Australas J Ultrasound Med. 2023;26:34-45.