

令和 5－6 年度 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治療指針の検証に関する小委員会作成
「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療指針（full version）」

令和 5－6 年度 日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会
委員長 岩瀬 明
副委員長 谷口文紀
幹事 北原慈和

令和 5－6 年度 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治療指針の検証に関する小委員会
小委員長 木村文則
委員 岩佐 武、金崎春彦、黒田恵司、齊藤和毅、原田美由紀、
馬場 剛、松崎利也
研究協力者 浦田陽子、久具宏司、野口拓樹、原 鐵晃、山中彰一郎

I. はじめに

2023 年、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会により、日本における多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の治療方針が改訂された^{1) 2)}。本邦の PCOS 患者は欧米とは異なる病態や臨床所見を示すことが以前から指摘されており、この新しい診断基準は、その特徴や PCOS に関する最新の知見、そして国際的な診断基準との整合性を考慮して策定された。

新しい診断基準では、特に思春期条項が設けられた点が注目される。これにより、思春期における PCOS の診断と早期介入の重要性が強調されている。さらに、診断項目としてアンドロゲン過剰症状や抗ミュラー管ホルモン（AMH）が採用されたことで、より詳細かつ客観的な診断が可能となった。AMH は卵巣予備能の指標として広く用いられており、PCOS における多数の卵胞の存在を反映することが知られている。

一方、2008 年に PCOS の治療指針が作成されて以来 15 年以上が経過し、その間に排卵誘発法の進歩、卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS）の予防法の確立など、PCOS 治療に関する新たな知見が多数蓄積されてきた。これらの進展に対応するため、そして新しい診断基準に基づいた治療法の解説が必要であることから、治療指針の改訂が強く求められた。

2023 年度から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治療指針の検証に関する小委員会」が活動を開始した。この小委員会では、日本産科婦人科学会会員を対象とした大規模なアンケート調査を実施し、PCOS 治療に対する会員の治療方法の傾向を詳細に分析した。この調査結果と、PCOS に関する最新の知見とエビデンスに基づいて治療指針を改訂した。

本治療指針においては、PCOS の新治療アルゴリズム（図 1）を提示し概要を説明した後に、①挙児希望のない PCOS の治療、②一般不妊治療における PCOS の治療、③腹腔鏡下卵巣開孔術（laparoscopic ovarian drilling or laparoscopic ovarian diathermy: LOD）、④高度生殖医療の 4 つの主要な項目に分けて解説する。この新しい治療指針は、最新の医学的知見に基づいた、より実践的な治療選択肢を提供することを目的としている。PCOS の病態は多岐にわたり、患者一人ひとりの状況に合わせた最適な治療を提供するために、この改訂された指針が重要な役割を果たすことになると思う。

また、今回の治療指針の公表においては、日本産科婦人科学会雑誌に「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療指針の検証に関する小委員会報告」として掲載したが、制限のある中でエッセンスを凝縮した内容となっている。膨大な新しいデータを丁寧に説明するとともに 2023 年度に施行した PCOS 治療に関するアンケート調査結果のすべてを付記することにより学会員により深い理解がえられると考え、「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療指針（full version）」として日本産科婦人科学会ホームページ上に掲載することとした。

（文責 木村文則）

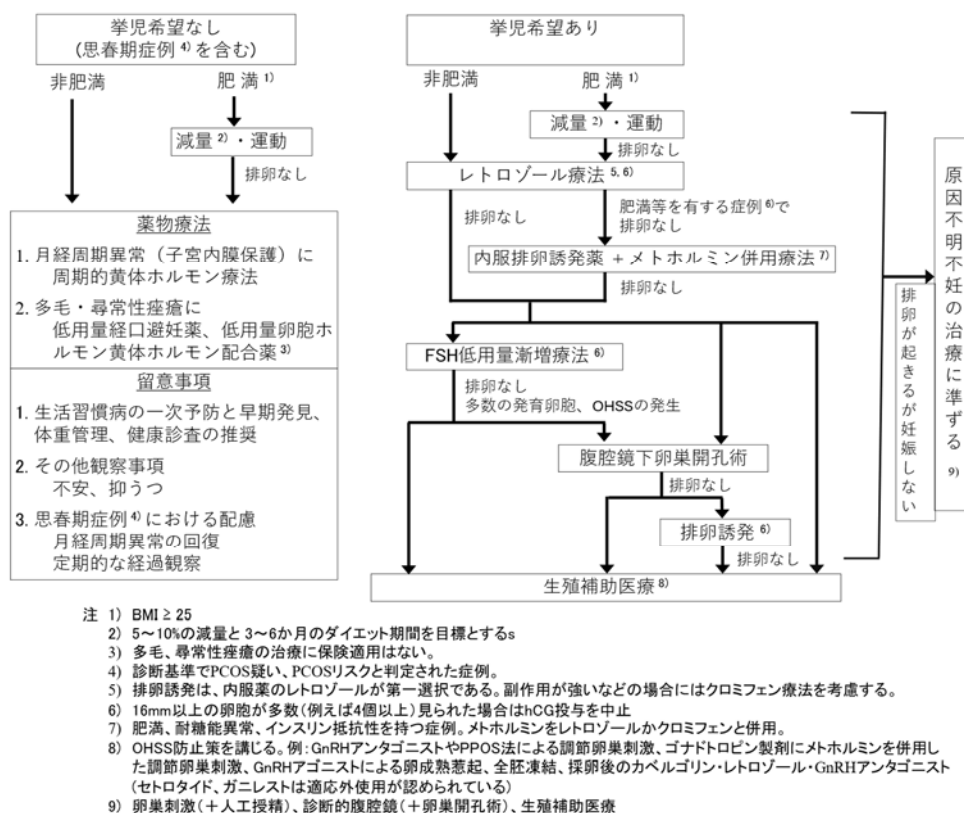


図 1. 多嚢胞性卵巣症候群の治療指針 (日産婦 2025) のアルゴリズム

文献

- 1) 松崎利也、岩佐 武、岩瀬 明、金崎春彦、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
- 2) 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, 松崎利也ら。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, 2024. https://www.jsog.or.jp/news/pdf/PCOS1_20231204.pdf

II. 概要

PCOS の治療指針（日産婦 2025）のアルゴリズムを前頁の図 1 に示した。前回の治療指針と同様に患者の挙児希望の有無に基づいて治療経路を大きく二つに分けている。

まず、挙児希望がない場合には、思春期症例も考慮に入れつつ、非肥満の PCOS 患者には月経周期異常（子宮内膜保護のため）に対する周期的黄体ホルモン療法（ホルムストローム療法）や、多毛・尋常性痤瘡に対する低用量経口避妊薬・低用量卵胞ホルモン黄体ホルモン配合薬といった薬物療法が推奨される。一方、肥満（BMI ≥ 25 kg/m²）の PCOS 患者には、5～10%の減量と 3～6 ヶ月間のダイエット期間を目標とした運動療法を先行させ、それでも排卵が見られない場合に薬物療法へ移行する。

次に、挙児希望がある場合には、まず非肥満の PCOS 患者にはレトロゾール療法が第一選択として推奨される。副作用が強いなどの場合にはクロミフェン療法も考慮される。肥満（BMI ≥ 25 kg/m²）の PCOS 患者の場合も、レトロゾール療法を開始する前に 5～10%の減量と運動が推奨される。レトロゾール療法で排卵しない場合や、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性を持つ症例では、内服排卵誘発薬（レトロゾールまたはクロミフェン）とメトホルミンの併用療法が考慮される。これらの治療で排卵が起きない場合には、FSH 低用量漸増療法へと進む。排卵誘発施行の際には、特に 16mm 以上の卵胞が多数（例えば 4 個以上）見られた場合は human chorionic gonadotropin (hCG) 投与を中止する。FSH 低用量漸増療法においても排卵が見られない、あるいは多数の発育卵胞が見られたり OHSS が発生したりした場合に、LOD が選択肢となることが多いが、他の不妊原因を持っているなどの患者の病状や背景により FSH 低用量漸増療法を施行せず腹腔鏡下卵巣開孔術も次の選択とすることも考慮する。また、患者の年齢などの患者背景により不妊症としての治療に重きをおき、生殖補助医療に移行することも考慮する。生殖補助医療の施行の際には、低刺激法、GnRH アンタゴニストや PPOS 法による調節卵巣刺激、ゴナドトロピン製剤にメトホルミンを併用した調節卵巣刺激、GnRH アゴニストによる卵成熟誘起 (maturation trigger)、全胚凍結、採卵後のカベルゴリン・レトロゾール・GnRH アンタゴニスト（セトロタイド、ガニレストは適用外使用が認められている）など、治療効果と OHSS 予防を考慮に入れ施行する。

薬物療法により排卵は起きているにもかかわらず妊娠しない場合には、他の不妊原因の検索が行われていることを再確認の上、それらに異常がない場合は、原因不明不妊に準じた生殖補助医療を含む治療を検討する。

留意事項として、全ての PCOS 患者に対して、生活習慣病の一次予防と早期発見、体重管理、健康診査が推奨される。また、不安や抑うつなどの精神的な側面にも配慮し、観察が必要である。思春期症例（診断基準で PCOS が疑われ、PCOS リスクと判定された症例を含む）においては、月経周期異常の回復と定期的な経過観察に特に配慮することが重要である。

Ⅲ. 挙児希望がない患者への治療

1. 挙児希望がない患者への治療の考え方

PCOS は若年女性における不妊症の主要な原因である。さらに PCOS は肥満、耐糖能異常、アンドロゲン過剰症、子宮体癌のリスクの上昇、抑うつ・不安障害など、不妊以外にも様々な健康問題をもたらす。近年 PCOS の病態への理解が進み、これらの健康問題との関わりが明らかになる中で、産婦人科医には PCOS 患者の健康指導の主導的立場を担うことが求められている。関連する各専門分野へ患者を的確につなげ、治療における主軸としての機能を果たすことが、PCOS 患者の包括的な健康増進に寄与するものと期待される。

2. 肥満・耐糖能異常

要点

- ・ BMI 25 kg/m² 以上を治療対象とし、「減量」を第一選択治療とする。
 - ・ 3～6 ヶ月のダイエット期間で 5～10% の減量を短期的目標とする。
 - ・ 生活習慣変容で効果が不十分であると判断される場合はメトホルミンの併用を考慮する。
 - ・ 肥満の有無に関わらず、PCOS 患者は耐糖能異常を合併する場合があることに留意する。
 - ・ 耐糖能異常を合併する PCOS 患者に対して、メトホルミンを治療薬として考慮する。
 - ・ 糖尿病と診断される症例については専門科による管理が考慮する。
-

PCOS の病因は解明されていないものの、肥満・耐糖能異常を伴う患者はそれらに介入することで臨床症状が改善する例がある。従って、肥満・耐糖能異常を伴う PCOS 患者の治療は、それらの是正が第一選択となる。

① 肥満を伴う PCOS の治療指針

肥満によるインスリン抵抗性の増大は、PCOS の臨床像と内分泌動態の悪化をもたらし、排卵誘発剤の効果を減じる。BMI 25 kg/m² 以上の PCOS 症例で、減量により排卵障害、高アンドロゲン血症およびインスリン抵抗性の改善効果があること、BMI 25 kg/m² 未満の症例では、減量による改善効果がないことが報告されている¹⁾。2023 年に小委員会で行なったアンケートでは、耐糖能異常がない場合、BMI 25～30 kg/m² を治療対象にしている産婦人科医は 29.2% に留まっていた。一方、耐糖能異常がある場合では BMI 25～30 kg/m² の患者を治療対象にしている産婦人科医は 63.2% であった。

体重の 5% の減少でも排卵の再開、内分泌・代謝動態や精神症状が改善することが報告さ

れているため²⁾、3～6 ヶ月での 5～10%の減量を短期的目標とする。

International evidence-based guideline 2023 では、健康増進目的の運動目標を設定している。健康維持と体重増加の予防として週に 150～300 分の中強度の運動、または週に 75～150 分の高強度の運動が推奨されている。適度な体重減少と体重再増加の予防として週に 250 分以上の中強度運動、または週に 150 分以上の高強度運動が推奨されている。また、これに加えて筋力強化活動も週に 2 回以上行うことが理想とされている³⁾。同ガイドラインにおいて、栄養指導について推奨される特定の食事内容（低炭水化物食など）はなく、一般的に健康的とされる食事内容であれば、患者個々の好みに則った食事が受容されている。

生活習慣改善はメトホルミンの単独使用よりもインスリン抵抗性を改善させるとのメタ解析がある⁴⁾。また、生活習慣改善にメトホルミンを追加した場合、それぞれの単独治療に比して 6 ヶ月後の BMI、皮下脂肪組織量が低く、および月経周期数が多いとの報告があり⁵⁾、適応のある症例であればメトホルミンの併用が推奨される。

難治性の肥満に対する GLP-1 受容体作動薬の有効性を示した報告もあるが⁶⁾、海外においても積極推奨に至っていない。妊娠中の安全性は確認されていないため、添付文書上は生殖能を有する者で 2 ヶ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用することと記載されている。中止後のリバウンドにも注意する必要がある。

② 耐糖能異常を伴う PCOS の治療指針

PCOS には耐糖能異常を合併する割合が高く、痩せ型でも 75%、肥満体型ではその 95% が耐糖能異常を合併し⁷⁾、特にアジア人でその傾向が顕著である⁸⁾。正常体重以下の PCOS において、40 歳以上、高アンドロゲン血症、アジア系民族は、将来の 2 型糖尿病の発症リスクが高く、PCOS 診断後も定期的な耐糖能異常スクリーニングが提案されている⁹⁾。

糖尿病の診断、治療については専門科の成書に譲るが、メトホルミンは 2 型糖尿病、もしくは耐糖能異常を合併している PCOS 症例に対して最も一般的に用いられている薬剤である。処方の際は 1 日 500mg を 2 回食直前又は食後に経口投与で開始し、維持量は通常 1 日 750～1,500mg である。メトホルミンは BMI の低下や空腹時血糖の低下が期待され、血中テストステロン濃度を低下させる。一方、ざ瘡などのアンドロゲン過剰症状の改善はそれほど認めないとの報告もある¹⁰⁾。内服にあたっては嘔気・嘔吐をはじめとする胃腸障害の副作用に注意する必要がある。また、頻度は高くないものの、腎機能障害や脱水状態の患者では乳酸アシドーシスの発症リスクが上昇することが知られている。メトホルミンを PCOS 患者へ処方する際には、耐糖能異常、糖尿病（もしくは肥満）を合併している場合にのみ可能であることに留意する。

耐糖能異常に対するイノシトールがサプリメントとして注目されている¹¹⁾ が、エビデンスとしては不十分であり、International evidence-based guideline 2023 でも推奨には至って

いない。

3. アンドロゲン過剰症状

(経口避妊薬・低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬の使い分け)

要点

- ・主要徴候として多毛を評価し、ざ瘡や脱毛も参考所見として把握する。
 - ・生化学的な指標として総テストステロンを評価する。
 - ・患者の希望を加味しつつ、皮膚科への紹介や美容処置に関する情報を提供する。
 - ・薬物療法は、経口避妊薬(Oral contraceptives : OC)/ 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤 (Low dose estrogen progestin : LEP)を第一選択とする。配合されるプロゲスチンの特性を考慮し、患者の症状に応じて薬剤を選択する。
 - ・肥満や耐糖能異常が併存する場合には、これらの積極的な治療を考慮する。
-

日本産科婦人科学会の PCOS 診断基準が改定され、2024 年度版より「血中男性ホルモン高値」が「アンドロゲン過剰症」へと変更された¹²⁾。これに伴い、PCOS の診断のための評価項目に多毛が新たに加わった。International Evidence Based Guideline 2018 および 2023 においては、臨床的アンドロゲン過剰症の見た目の重症度に関わらず、その心理社会的負の影響に注意を払うことが推奨されている。また多毛の評価指標である modified Ferriman-Gallwey (mFG) score についても従来の 95 パーセンタイルを想定した cut off 値である 8 から、85 から 90 パーセンタイルを想定した 4 から 6 程度に設定することが推奨されており、より積極的な診断と治療が求められている^{3, 13, 14)}。多毛の診断においては脱毛などの美容処置により表現型が修飾されている可能性を念頭におき、mFG の図による患者の自己評価も活用する。また評価は長さ 5mm 以上の有色素性の体毛を対象とし、産毛は評価対象とならないことに注意を要する。一方で、ざ瘡に関しては、現時点で国際的に広く認められた有用な評価指標はない。患者には PCOS のアンドロゲン過剰症として多毛、ざ瘡、脱毛などの症状がみられ得ることを説明し、これらの症状により患者の QOL が障害されているかを聴取する。生化学的な指標としては、総テストステロンを評価対象とする。生体内において生物活性を示すのは遊離テストステロンであるが、直接的な測定における精度の問題や、計算式から求める方法では測定が保険診療外となる性ホルモン結合グロブリン(SHBG)が必要となることから、臨床において利用することは難しい¹⁵⁾。また、アンドロステンジオンや副腎由来のアンドロゲンを反映するデヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体 (DHEA-S) は PCOS の一部患者や他疾患の鑑別において有用である可能性があるものの、総テストステロンを上回る臨床上的有用性はない。アンドロゲン過剰症状の重症度が高い場合や患者の生活に著しく支障を来す場合には、患者の希望も加味しながら後述の薬物療法に加えて皮膚科やその他専門施設への紹介や情報を提供する。

アンドロゲン過剰症に対する薬物治療としては OC/LEP、抗アンドロゲン薬が候補として挙がる。抗アンドロゲン薬にはアンドロゲン受容体の阻害薬やテストステロンを DHT に変換する 5α リダクターゼの阻害薬が実臨床で使用されているが、これらの薬剤はいずれも PCOS は保険適用外である。また、インスリン抵抗性は代償性高インスリン血症に伴い莢膜細胞における LH の刺激効果の増強や、肝臓における SHBG の合成・分泌の抑制を介してアンドロゲン過剰症を増悪させるため、インスリン抵抗性を治療対象として考慮すべきである¹⁶⁾。

OC/LEP は視床下部に作用して GnRH の分泌を抑制する。これにより下垂体からの LH と FSH の分泌が低下し、卵巣におけるアンドロゲンの合成が抑制される。また、OC/LEP は配合されるプロゲステンの特性によりステロイド受容体への作用に差がある。いずれの OC/LEP も GnRH の抑制効果によりアンドロゲン過剰症状の改善が期待できるが、とくに第 4 世代のプロゲスチンに分類されるドロスピレノンは抗アンドロゲン作用があることが報告されている¹⁷⁾。他の世代のプロゲスチンと比較して、第 4 世代のプロゲスチンは PCOS 患者のアンドロゲン過剰症を改善するという報告が散見される³⁾。しかし、現時点では特定の世代の OC/LEP を推奨するだけの十分なコンセンサスは得られておらず、今後の知見の集積が期待される。処方においては、血栓症のリスクを考慮してエストロゲン含有量が低用量または超低用量の製剤を第一選択として用いる。とくに、PCOS 患者においては肥満を呈する患者の割合が一般集団よりも高いため、血栓症リスクには特に注意を払う必要がある。

4. 月経周期異常・子宮内膜増殖症予防

要点

- ・ PCOS 患者は月経周期異常のため、子宮内膜増殖症や子宮体がんのリスクが高いことを認識する。
 - ・ 不正性器出血がなく、内膜肥厚 (20 mm 以上) を認めない症例に対しての定期的な子宮内膜病理検査や MRI 撮像の必要性は低い。
 - ・ 子宮内膜が 20 mm を越えるような症例や不正性器出血を認める症例では、子宮体がんの検索を行なう。
 - ・ 月経周期異常の治療は、子宮内膜保護の観点でプロゲステン療法を第一選択とし、アンドロゲン過剰症も併せて治療する場合などには OC/LEP を考慮する。
-

PCOS では多数の小卵胞から分泌されるエストラジオール (E_2) に加えて脂肪組織から産生・分泌されるエストロンにより、血中エストロゲン値は比較的高値となる。また、排卵しないことにより内膜は黄体からのプロゲステロン作用を受けずにエストロゲンに曝露され続ける (unopposed estrogen) こととなる。結果として子宮内膜過形成状態となり、そ

のうち一部の症例が子宮内膜異型増殖症や子宮体がんを発症する¹⁸⁾。挙児希望のない PCOS 患者の月経周期異常に対する治療目的は子宮内膜保護である。メタ解析において、PCOS 患者は PCOS でない女性よりも子宮体がん、および子宮内膜増殖症が有意に増加し (オッズ比[odds ratio: OR]: 6.01, 95% confidential interval [CI] : 3.38 - 10.70)、子宮体がんのオッズが高かった (OR: 7.08, 95% CI: 4.05 - 12.38)³⁾。しかし、肥満や 2 型糖尿病も子宮体がんのリスク因子であり、交絡因子となってリスクを引き上げている可能性も指摘されている¹⁹⁾。子宮体がんはその 90%が不正出血を伴うとされており²⁰⁾、その侵襲性や費用対効果の面からも、無症状患者の子宮内膜スクリーニング検査は推奨されていない。ただ、経膈超音波検査で子宮内膜が 20mm を越える症例に関しては精査が考慮される²¹⁾。子宮内膜保護のためには、子宮内膜に対して定期的にプロゲステロンを作用させ、消退出血を起こす必要がある。2023 年に小委員会で行なったアンケートでは月経周期異常に対してエストロゲン・プロゲステン療法 (カウフマン療法) を行なっているという回答が 51.9%あった。PCOS での無月経は基本的に内因性エストロゲンが十分にある第 1 度無月経であるため、ホルムストローム療法で消退出血が期待できる。処方の一例としては、メドロキシプロゲステロン (プロベラ®2.5mg もしくはヒスロン®5.0mg) 2.5~10mg/日を 4 週毎に 12~14 日内服する。

5. 抑うつ・不安障害

要点

- ・ PCOS 患者には抑うつ、不安障害の症状の有無につき聴取する。
 - ・ 精神症状への介入が望ましいと判断した場合には、専門施設への紹介を考慮する。
-

PCOS 患者では、非 PCOS 患者と比較して抑うつや不安障害を呈する割合が高い^{13, 22, 23)}。PCOS 患者のうつと不安障害について解析した 2017 年のメタ解析では、30 文献における PCOS 患者 3050 名と対照群 3858 を解析し、中等度および重度の抑うつ (OR: 4.18, 95% CI: 2.68 - 6.52; 11 studies)、中等度および重度の不安障害 (OR: 6.55, 95% CI: 2.87 - 14.93; five studies) のリスクが上昇することが報告されている²²⁾。また、57 文献を対象とした 2018 年のメタ解析でも、抑うつ (OR: 2.79, 95% CI: 2.23 - 3.50)、不安障害 (OR: 2.75, 95% CI: 2.10 - 3.60)、双極性障害 (OR: 1.78, 95% CI: 1.43 - 2.23)、強迫性障害 (OR: 1.3, 95% CI: 1.22 - 1.55) など、さまざまな精神障害のリスクが上昇することが報告されている²³⁾。精神障害をきたす原因は不明だが、肥満やアンドロゲン過剰症による多毛やざ瘡、などの PCOS に特徴的な臨床像は自尊感情を低下させる可能性があり、無月経ないし月経不順に伴う妊孕性への不安も精神的負担となる²⁴⁾。これらの慢性的なストレスは PCOS 患者の QOL に影響を及ぼすことが報告されており、QOL の評価には従来使われている方法として SF-36 や WHOQOL などの評価スケールがある。しかし、これらは運動機能、痛

みなど多岐にわたる項目を包括的に評価するものであり、PCOS 患者の評価に最適とはいえない。より PCOS 患者に特化した評価法として 26 の評価項目からなる PCOSQ も利用されている²⁵⁾。一方で、抑うつや不安症状を評価する場合には HADS、HAM-A、HAM-D などのスケールが用いられる。多数の質問項目により多角的に患者の精神症状を評価するものから、10 前後の質問事項からなり外来診療でのスクリーニングに有用なものも存在するため、目的に応じて使用を検討する。

PCOS 患者では抑うつや不安障害をスクリーニングすることが望ましいものの、多くの患者はこれらの精神症状が PCOS と関連することを認識していない。そのため、精神症状のスクリーニングに対して抵抗感を持つ患者もいるであろうことを念頭に置く必要がある。とくに若年の患者の場合には、より一層の配慮が必要である。初診時には精神的な症状に関しては簡単な問診に留め、状況を見ながら以後の受診時にスクリーニング評価を提案するなどの対応も考慮する。スクリーニングによって精神症状への介入が望ましいと判断した場合には、患者の希望も加味しながらカウンセリングなどの情報提供や、精神医療の専門施設への紹介を検討する。

6. 思春期患者の診断と治療における留意点

要点

- ・過度の体重増加を防ぐために健康的な生活スタイルの確立へ向けて介入する。
 - ・無排卵に伴う月経異常に対してホルムストローム療法を考慮する。
 - ・アンドロゲン過剰症状改善のために、OC/LEP の使用を考慮する。
 - ・不安や抑うつ、摂食障害について評価し、必要に応じて支援する。
 - ・初経開始 8 年後（概ね 18 歳以上）に超音波検査で卵巣形態を評価、あるいは AMH を測定する。
 - ・PCOS の各種症状につき対症療法を行い、定期的に再評価する。
-

① 思春期 PCOS 患者の診断とその意義

性成熟期では女性の 5~15%程度が PCOS とされ、その月経異常は思春期から発症し持続する特徴がある。月経不順のある思春期女子が後に PCOS と判明する症例は当然存在する。また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 と思われる症例もある²⁶⁾。今回の診断基準改正では注記に思春期条項を設け、我が国における PCOS の診断基準（2024）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。

「PCOS 疑い」例については成人 PCOS 診断の Rotterdam 基準を既に満たし、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。一方

「PCOS リスク」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、これら1つの存在が将来的な PCOS 発症リスクに繋がる割合を具体的に示した報告はまだないものの、PCOS 症例を含むことには論を待たない。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で、PCOS と確定診断されなくなるリスクをできるだけ回避し、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。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高アンドロゲン症状への介入、④（現時点で合併し得る）抑うつ・不安障害への介入・支援が挙げられる。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、ホルムストローム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²⁷⁾。

② 思春期 PCOS 疑い例・リスク例の治療・管理について

思春期 PCOS 疑い及びリスク例に対する管理としては肥満、月経不順、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異常を助長する²⁸⁾。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²⁹⁾、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、月経周期の回復がみられることがランダム化比較試験（RCT）により示されている³⁰⁾。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ホルムストローム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、OC/LEP は子宮内膜保護に加え、ざ瘡、多毛の改善にも有効である³¹⁾。LEP は PCOS に保険適用は無いが、月経困難症の治療薬として思春期少女にも保険適用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。多毛においては、レーザー、光脱毛・電気脱毛などの美容療法も選択可能である旨のアドバイスも精神的な安心につながるとされる。また 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³²⁾。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必要がある³²⁾。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^{33, 34)}、十分なエビデンスは無く現時点では推奨できない。

③ PCOS の早期診断・医学的介入の有益性

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、対象療法および経過観察を行い月経不順の再評価（初経 3 年後）と、初経開始 8 年後に超音波による卵巣形態の観察、あるいは AMH の測定を行い、PCOS の診断に至るかどうか確認する。「PCOS 疑い例」、「PCOS リスク例」として経過観察の対象とすることで、診断の遅れや診断機会の喪失を回避する必要がある。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見つけ出し、適切な健康管理を始めることが望ましい。新たな PCOS の診断基準（2024）で卵巣所見以外の項目から PCOS 疑い例、PCOS リスク例として将来的に PCOS と診断される可能性のある患者をピックアップし、適切な情報提供、経過観察、および治療により、将来的な子宮内膜癌、糖尿病や心疾患などの生活習慣病発症の予防措置が求められる。

（文責 金崎春彦、齊藤和毅、山中彰一郎）

文献

- 1) 久保田俊郎、苛原稔、小辻文和、原田省、藤原敏博、松崎利也、吉木尚之. 生殖・内分泌委員会報告「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療法に関する治療指針作成のための小委員会」報告. 日産婦誌 2009; 61: 902-912
- 2) Gu Y, Zhou G, Zhou F, et al. Life Modifications and PCOS: Old Story But New Tales. *Front Endocrinol* 2022; 13: 808898
- 3) Teede H, Tay CT, Laven J, et al. International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline>
- 4) Kim CH, Chon SJ, Lee SH. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 7802
- 5) Naderpoor N, Shorakae S, Courten B, et al. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 560-574
- 6) Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14: 1081-1089
- 7) Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod* 2013; 28: 777-784
- 8) Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-

regression. *Hum Reprod Update* 2018; 24: 455–467

9) Glinborg D, Kolster ND, Ravn P, et al. Prospective risk of type 2 diabetes in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Biomedicines* 2022; 10: 1455

10) Sam S, Ehrmann DA. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2017; 60: 1656–1661

11) Zhao H, Xing C, Zhang J, et al. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health* 2021; 18: 171

12) 松崎利也、岩佐武、岩瀬明、他. 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* 2023; 75: 624–631

13) Teede H, Misso M, Costello M, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.

www.monash.edu/medicine/mchri/pcos

14) Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440–1447

15) Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman J. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666–3672

16) Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab* 2020; 35: 100937

17) Muhn P, Fuhrmann U, Fritzemeier KH, et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 761: 311–335

18) Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013; 78: 782–785

19) Ignatov A, Ortmann O. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. *Cancers* 2020; 12: 1766

20) Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21: 181–209

21) Minagawa Y, Sato S, Ito M, et al. Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 149–154

22) Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2017; 32: 1075–1091

23) Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2018; 62: 318–325

- 24) Jones GL, Hall JM, Balen AH, et al. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 15–25
- 25) Cronin L, Guyatt G, Griffith L, et al. Development of a health-related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1976–1987
- 26) 勝俣則行. 学童期の多嚢胞性卵巣症候群. *ホルモンと臨床* 2001; 49: 983–986
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47
- 33) Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1153–1160
- 34) 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
- 35) Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 58–61
- 36) 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
- 37) Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013; 78: 782–785
- 38) 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
- 39) Ibanez L, Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2691–2695
- 40) 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
- 41) Pena AS, Witchel SF, Hoeger KM, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med* 2020; 18: 72
- 42) Rosenfield RL. Perspectives on the International Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020; 3: 445–447
- 43) 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
- 44) Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 371: m3464
- 45) 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

IV. 一般不妊治療（内服および注射製剤による排卵誘発法）

1. 排卵誘発法の選択

要点

- ・ PCOS の不妊は排卵障害が原因のため排卵誘発を行うが、多胎や OHSS リスクを避け単一卵胞の発育を目指し段階的に治療する。
 - ・ BMI $\geq$ 25kg/m² の肥満 PCOS 患者には、まず減量と運動が推奨され、これにより排卵再開が期待できる。
 - ・ 非肥満例や減量で排卵しない肥満例には内服薬による排卵誘発を行い、レトロゾールが第一選択である。
 - ・ 内服薬で排卵しない場合は注射薬（FSH 低用量漸増療法）や LOD を検討し、状況により生殖補助医療（ART）へ移行する。
 - ・ 排卵誘発で多数の卵胞が発育した場合、多胎妊娠防止の投与をキャンセルすることがあり、特に 16mm 以上の卵胞が 4 個以上ある場合は推奨される。
-

PCOS の不妊原因は排卵障害であるため、不妊治療として排卵誘発が行われる。一方、多数の卵胞が発育すると OHSS や多胎妊娠が発生する場合があるため、できる限り単一卵胞の発育を目指す必要がある。広義の一般不妊治療には、① 減量・運動、② 内服薬による排卵誘発法、③ 注射薬による排卵誘発法、④LOD が含まれる。

肥満例（BMI $\geq$ 25kg/m²）には、減量・運動が第一選択となる。4～8 週のダイエット期間と 5～10%の減量を当初の目標とする。これが達成できた場合には、3～5 ヶ月のダイエット持続を目標とする。6 ヶ月の食事指導、運動指導を通じて、5～8%の減量に成功した場合、約 50～60%以上の症例で排卵が再開したことが報告されている^{1,2)}。運動指導として、健康維持と体重増加の予防には週に 150～300 分の中強度運動、または週に 75～150 分の高強度運動が推奨されている。適度な体重減少と体重再増加の予防として週に 250 分以上の中強度運動、または週に 150 分以上の高強度運動が推奨されている。また、これに加えて筋力強化活動も週に 2 回以上行うことが理想とされている³⁾。

非肥満症例（BMI<25kg/m²）、あるいは減量・運動では排卵しない肥満症例では、第一選択として内服薬による排卵誘発法を行う。従来はクロミフェンクエン酸塩（以下、クロミフェンと記載）が第一選択薬であったが、排卵率・妊娠率・生産率、副作用等の観点において、いずれもレトロゾールがクロミフェンに比べて優れており^{4,5,6,7)}、レトロゾールを第一選択薬とする。これらの内服薬は副作用が異なるので、レトロゾールで嘔気や頭痛の副作用が強く出た場合にはクロミフェンを試すとよい。「肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性（IR）」を有する症例で、内服排卵誘発薬で排卵しない場合には、内服排卵誘発薬とメトホルミンを併用する^{8,9,10,11,12,13,14)}。なお、ART における調節卵巣刺激（COS）

としてのレトロゾール、内服排卵誘発薬とメトホルミンの併用療法は、2022 年 4 月より保険適用となっている。

内服薬による排卵誘発法において排卵しない症例は、第二選択として注射薬による排卵誘発法（FSH 低用量漸増療法）または LOD に移行する。それらの選択には、患者背景、治療歴、施設状況等を勘案の上、患者と相談して決定する。これらの治療法でも排卵が起きない場合や、逆に多数の卵胞が発育してしまう場合には、第三選択として ART に移行する。年齢や治療歴等を考慮して、ART を第二選択として選択する場合もある。

排卵誘発により多数の卵胞が発育した場合には、多胎妊娠の発生を防ぐために hCG 投与をキャンセルする。ホリトロピンアルファ開発時のメルクセローノ社の内部資料によると、多胎妊娠率は 15mm を超えるサイズの卵胞の個数が多いほど高率であった（1 個 5.1%、2 個 11.7%、3 個 20.0%、4 個以上 50.0%）^{15,16)}。この成績から、16mm 以上の卵胞が 4 個以上ある周期では hCG の投与をキャンセルすることが推奨されてきた^{17, 18, 19, 20)}。全国アンケート調査では、キャンセル基準として「卵胞平均径 16mm 以上の卵胞が 4 個以上」が最も多く、次いで「卵胞平均径 16mm 以上の卵胞が 3 個以上」が用いられていた²¹⁾。16mm 以上の卵胞が 4 個以上発育した周期での hCG のキャンセルは妥当であるが、3 個、あるいは 2 個であっても、年齢や治療歴等を勘案し患者と十分に相談する。また卵胞数のコントロールに苦慮する場合や OHSS を発症した場合には、LOD や ART を検討する。

各治療法の周期の上限は、全国アンケート調査では、9 割以上がいずれの治療法の上限も 3～6 周期としていた²¹⁾。周期の上限は、年齢等の患者背景、これまでの治療歴、副作用、患者の意向を考慮する。治療歴が少なく若年であれば、累積妊娠率の観点から排卵の誘発に成功している治療法の上限を不妊症の定義に合わせて 12 周期実施することは妥当である。

また排卵の誘発に成功しているが、12 周期以上の間、妊娠が成立しない場合には、原因不明不妊の治療に準じて対応していく必要がある。具体的には複数排卵を許容する卵巣刺激、卵巣刺激と人工授精の併用、診断的腹腔鏡（+LOD）、ART といった選択肢が挙げられる。排卵障害以外の不妊原因も有している場合には、それらの原因に応じた治療法も行う必要があるため、個別に対応する。

（文責 岩佐 武、松崎利也、野口拓樹）

2. レトロゾール療法

要点

・レトロゾールは PCOS 患者の排卵誘発に有効で、クロミフェンよりも高い妊娠率と生産率が期待できる。

・通常、月経周期 3 日目から 5 日間、1 日 1 回 2.5mg を経口投与し、効果が不十分な場合は 5mg に増量する。

・疲労、めまい、稀に傾眠があり、多胎妊娠のリスクもあるが、重篤な副作用や胎児への先天性形態異常リスクの増加はないか、あっても少ないと考えられます。

①適応

妊娠を望む PCOS 患者に対する排卵誘発

②投与方法（用法および用量）

通常、レトロゾールとして 1 日 1 回 2.5mg を月経周期 3 日目から 5 日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の 1 回投与量を 5mg に増量する。排卵が起きない場合には、治療歴、患者の年齢等を考慮し、メトホルミンの併用、FSH 低用量漸増療法、LOD または生殖補助医療に移行する。排卵が起き、6 から 12 周期の治療を行っても妊娠しない場合には、原因不明不妊に準じた治療に移行する。

③臨床成績（副作用を含む）

レトロゾールはアロマターゼ阻害薬であり、卵巣におけるアンドロゲンからエストロゲンへの変換を抑制する。PCOS におけるフィードバックシグナルを削減し、エストロゲンのネガティブフィードバック機構を阻害することで視床下部の GnRH パルス状分泌の頻度を正常化させ、下垂体からの LH 分泌を抑制し、FSH 分泌を促進して排卵を起こす。また、卵巣内のアンドロゲン濃度の上昇が、卵胞発育を促進する可能性も考えられている²²⁾。

i) 治療成績

PCOS を対象とした以下のような報告がある。

28.9±4.5 歳（平均±標準偏差）の PCOS 女性 374 人に対してレトロゾールを 2.5mg から 7.5mg まで用いて排卵誘発を 5 周期実施した結果、排卵率は 61.7%、累積生産率は 27.5%、流産率は 31.8%、双胎妊娠率は 3.4%であった⁴⁾。PCOS 女性 376 人に対してクロミフェンを 50mg から 150mg まで用いた結果と比較して、この結果は、累積生産率は 1.44 倍（95% CI: 1.10 - 1.87, p=0.007）高く、排卵率は 1.28 倍（95% CI: 1.19 - 1.37, p<0.001）高かった²³⁾。

28.3±4.4 歳の PCOS 女性 80 人を対象にレトロゾールを 2.5 から 5.0 mg まで用いた排卵誘発を 6 周期実施した結果、患者あたりの排卵率は 83.8%、妊娠率は 61%、生産率は 48.8%、排卵した患者あたりの妊娠率は 70.1%、周期あたりの排卵率は 75%、周期あたりの妊娠率は 19%、周期あたりの生産率は 15%、排卵周期あたりの単一卵胞（18 mm 以上）率は 85.1 %、流産率は 18.4%、早産率は 8.2%、双胎妊娠率は 6.1%と報告されている²³⁾。PCOS 女性 79 人を対象にクロミフェンを 50mg から 100mg まで用いた結果と比較し、この結果は、妊娠率は 1.4 倍（95% CI: 1.1 - 2.0, p=0.022）高く、排卵した患者あたりの妊娠率は 1.4 倍（95% CI: 1.04 - 1.9, p=0.024）高く、周期あたりの妊娠率 1.5 倍（95% CI: 1.03 - 2.3, p=0.036）高く、周期あたりの排卵率は 1.1 倍（95% CI: 1.01 - 1.2, p=0.045）

高かった²³⁾。

2022 年のコクランレビューでは PCOS 女性にレトロゾールを用いたタイミング療法では、臨床妊娠率 32-39%、生産率は 27-35%、妊娠あたりの流産率は 24%、双胎妊娠率は 1.6%と報告されている²⁴⁾。

ii) 副作用

疲労、めまい、まれに傾眠が起こるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させることと添付文書に記載がある。また、PCOS における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発に本剤を用いた場合、多発排卵により多胎妊娠が発生する可能性がある。

学術論文内でのレトロゾールの副作用は以下の通りである。28.3±4.4 歳の PCOS 女性 80 人を対象にレトロゾールを 2.5 から 5.0 mg まで投与し、タイミング療法を 6 コース実施した結果、重症の副作用は 1.3% (出血性嚢胞 1 例)であり、軽症の副作用は 15%(12 例)であった。軽症の副作用の内訳は、嚢胞形成 3.8%(3 例)、下痢 2.5%(2 例)、吐き気 2.5%(2 例)、嘔吐 2.5%(2 例)、hot hands 1.3%(1 例)、頭痛 1.3%(1 例)、頸部痛 1.3%(1 例)、尿路感染症 1.3%(1 例)、皮疹 1.3%(1 例)であった²³⁾。また、2022 年のコクランレビューでは PCOS 女性におけるレトロゾールを用いたタイミング療法では、卵巣過剰刺激症候群の発生率は 0.5%程度と報告している²⁴⁾。

iii) 胎児毒性

2005 年、Biljan らは、レトロゾール周期で出生した児 150 名と他院で出生した low risk 児 36,050 名を比較したところ、全先天異常発症率には差がなかったが、運動機能に関する先天異常と心臓形態異常の発生率がそれぞれレトロゾール群で有意に多かったとの結果を学会にて発表した²⁵⁾。この発表をうけてレトロゾールの胎児毒性について注意喚起されたが、その後は胎児毒性リスクが上昇するという報告はない。ただし、レトロゾール周期を自然排卵周期と比較した報告は少なく、既報の多くがクロミフェン周期と比較し、胎児毒性リスクは上昇しないと報告している。2021 年のレトロゾールの胎児毒性についてのシステマティックレビューにおいても、レトロゾール周期で妊娠した児の先天性胎児形態異常の発生率は 2.15% (101/4697)で、クロミフェン周期、自然排卵周期と差はなかった²⁶⁾。

(文責 原田美由紀、浦田陽子)

3. クロミフェン療法

要点

・排卵障害による不妊症に用いられ、月経周期 5 日目から 5 日間、1 日 50mg で開始、最大 100mg まで増量する。2～3 周期で排卵がなければ中止し、妊娠しない場合も約 6 周期を上限とする。

- ・抗エストロゲン作用で FSH 分泌を促進し排卵を誘発する。PCOS 患者でも排卵率や生産率の報告がある。
 - ・長く使うと抗エストロゲン作用で子宮内膜が薄くなり、子宮頸管粘液が減ることで妊娠しにくくなる場合がある。
 - ・頭痛や吐き気、ほてりなどが一般的で、稀に視覚症状が出るため車の運転には注意が必要である。卵巣腫大や多胎妊娠のリスクもある。
-

①適応

排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発

②投与方法（用法および用量）

第 1 周期はクロミフェン酸塩として 1 日 50mg で開始し、周期の 5 日目から 5 日間投与する。排卵が起きない場合は、次の周期から 1 日 100mg に増量する。用量・期間は保険適用内では、1 日 100mg、5 日間が限度である。2、3 周期投与しても排卵がみられない場合には投与を中止する。排卵が見られる場合でも、抗エストロゲン作用で累積妊娠率が頭打ちになる 6 周期程度を一応の上限とする。

③臨床成績（副作用を含む）

クロミフェンは抗エストロゲン薬であり、視床下部弓状核のエストロゲン受容体に結合し、エストロゲンのネガティブフィードバック機構を阻害することで PCOS 患者の GnRH パルス状分泌の頻度を正常化し、下垂体からの LH 分泌を抑制、FSH 分泌を促進して排卵を起こす。治療が長引くと、抗エストロゲン作用による子宮内膜の菲薄化や子宮頸管粘液の分泌低下を来し、妊娠に不利になる。

i) 治療成績

28.8±4.0 歳の PCOS 女性 376 人に対して、クロミフェンを 50mg から 150mg まで用いた 5 周期の治療成績から、累積生産率は 19.1 %、排卵率は 48.3 %、流産率は 29.1 %、双胎妊娠は 7.4 %と報告されている²³⁾。また、28.1±4.2 歳の PCOS 女性 79 人を対象にクロミフェンを 50 から 100mg まで投与し 6 周期実施した結果、患者あたりの排卵率は 79.7%、妊娠率は 43%、生産率は 35.4%、排卵した患者あたりの妊娠率は 50.8%、周期あたりの排卵率は 67%、周期あたりの妊娠率は 12%、周期あたりの生産率は 10%、排卵周期あたりの単一卵胞（18 mm 以上）率は 83.1%、流産率は 17.6%、早産は 5.9%、双胎は 0%と報告されている²³⁾。

ii) 副作用

頭痛、嘔気、嘔吐などの消化器症状、ホットフラッシュ、肝機能異常、虚血性視神経症などがあり、添付文書には霧視等の視覚症状があらわれることがあるので、服用中は自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すると記載されている。卵巣腫大や多胎妊娠は自然周期と比較して高率となる。重症の卵巣過剰刺激症候群を引き起こ

すことはまれではあるが、PCOS では卵巣腫大に注意する。

PCOS 女性への副作用については、28.1±4.2 歳の PCOS 女性 79 人を対象にクロミフェンを 50 から 100mg まで投与し 6 周期実施した結果、重症の有害事象として、出血性嚢胞 1.3%(1 例)と急性胆嚢炎 1.3% (1 例)が報告されている。軽症の有害事象としては、嚢胞形成 3.8%(3 例)、ホットフラッシュ 3.8%(3 例)、片頭痛 1.3%(1 例)、low mood 1.3%(1 例)、肝酵素上昇 1.3%(1 例)、皮疹 1.3%(1 例)が報告されている²³⁾。

(文責 原田美由紀、浦田陽子)

4. メトホルミン併用療法

要点

- ・他の排卵誘発薬で効果不十分な PCOS 患者のうち、肥満、耐糖能異常、またはインスリン抵抗性がある場合に適用される。
 - ・レトロゾールやクロミフェンと併用し、月経開始後 2～5 日目から 1 日 500mg で開始、排卵までに最大 1500mg まで増量する。
 - ・クロミフェン抵抗性 PCOS 患者の排卵率、妊娠率、生産率を改善し、レトロゾールとの併用でも良好な結果が報告されている。
 - ・食欲不振や下痢などの消化器症状が多く、重篤な乳酸アシドーシスは稀だが肝腎機能低下例は注意が必要。
 - ・妊娠初期の服用による胎児の奇形発生率や流産率への影響は確認されておらず、催奇性はないと考えられている。
-

①適応

ゴナドトロピン製剤を除く排卵誘発薬（レトロゾール、クロミフェン）で十分な効果が得られない PCOS 患者で、肥満、耐糖能異常、または IR のいずれかを呈する者。

②投与方法（用法および用量）

レトロゾール、クロミフェンとの併用で、通常、月経開始後 2～5 日目から 500 mg の 1 日 1 回経口投与より開始する。患者の忍容性（主に嘔気などの副作用）を確認しながら、500 mg の 1 日 3 回 経口投与を超えない範囲で増量し、排卵までに中止する。メトホルミンを併用する薬剤は、通常投与の最大量であり、レトロゾールの場合は 5mg を月経周期 3 日目から 5 日間、クロミフェンの場合は 1 日 100mg か、150mg(詳記必要)を月経周期 5 日目から 5 日間投与する。

③臨床成績（副作用を含む）

i) クロミフェン - メトホルミン併用療法の臨床成績

メタ解析では、クロミフェン-メトホルミン併用療法はクロミフェン単独療法に比べ、排卵率、妊娠率が優れ、特に、BMI 30 kg/m²未満のサブ解析で優れている¹⁰⁾。さらに重要な情報は、治療指針に採用されているようにクロミフェン抵抗症例を対象とした場合の成績であり^{10, 11, 13, 14)}、メタ解析で排卵(76.4%、26.4%)^{10, 11)}、妊娠(27.4%、3.8%)¹²⁾、生産(15.4%、1.8%)¹²⁾の全てで大きな差がみられ、併用療法が明らかに優れていることが示されている。国内のアンケート調査では、クロミフェン抵抗 PCOS 症例においてクロミフェン-メトホルミン併用療法の周期別排卵率は 65.1%、周期別妊娠率は 9.9% (症例別はそれぞれ 69.9%、21.9%) であった⁹⁾。月経初日から卵胞成熟までの日数は 20.0 ± 6.3 日 (平均 ± 標準偏差) (最小 10 日 ~ 最大 43 日) であった。単一卵胞発育率は 81.1% で多胎妊娠や OHSS は発生していない。空腹時インスリン値が 15 μU/mL 以上の群の排卵率は 15 μU/mL 未満の群よりも高く、体格別の検討では、BMI 30 kg/m²以上の症例の妊娠率は 50% と、BMI 30 kg/m²未満の 3 群よりも有意に高かった。このデータの大半はメトホルミンの投与量が 750mg/日以下 (平均投与量 690.1mg) で海外の使用量に比べると少ない。国内でもメトホルミンの投与量を 1,500mg に増量し、750mg で排卵しなかった症例の 87.5% に排卵が起きたとの報告がある^{8, 27)}。

ii) レトロゾール - メトホルミン併用療法の臨床成績

クロミフェン抵抗症例を対象として、クロミフェン - メトホルミン併用療法、レトロゾール - メトホルミン併用療法を比較した成績が報告されている。1 周期目の周期別妊娠率に差はないが、3 周期目の周期別妊娠率が 9.6%、20.6% と、レトロゾール - メトホルミン併用療法が高かったとの報告があり、クロミフェンの子宮内膜内菲薄化によるものと考察されている²⁸⁾。

iii) メトホルミンの副作用

メトホルミンの副作用で頻度の高いものは、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感などの消化器症状であり、4 % 程度の頻度で発症する。また、この副作用のために投与中断を余儀なくされる場合もある。重篤な副作用として乳酸アシドーシスがあり、10 万人あたり年間 3~4 人の頻度で、肝・腎機能低下症例に起きる。あらかじめ肝腎機能をチェックしておくことが重要で、また、初期症状の悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等が現れた場合には受診するように指導しておく。また、同系統の薬剤で重篤な低血糖がおきたとの報告もあるため、対処法を本人と家族に指導しておく。

メトホルミンに催奇性はないと考えられている。参考データとして、PCOS 患者で妊娠初期にメトホルミンを内服した場合の新生児の大奇形の発生率はメタ解析によると 2.2%(4/139)、内服しない場合で 6.3%(4/63) と差がない²⁹⁾。PCOS 患者と PCOS 以外の糖尿病患者のデータを合わせても、妊娠初期にメトホルミンを内服した患者での奇形発生

は 1.7%であり、一般の率と同等と推測される¹⁸⁾。最近の前向きコホート研究でも、妊娠初期の内服は大奇形の発生率や流産率に影響しないことが確認されている³⁰⁾。

(文責 岩佐 武、松崎利也、野口拓樹)

5. FSH 低用量漸増療法

要点

- ・内服排卵誘発薬で排卵が起きない症例に用いる。
 - ・自己注射可能な FSH 製剤を体型、年齢、不妊期間、AMH 濃度などを考慮して 37.5～75 単位で開始し、卵胞発育をみながら少量ずつ増量する。
 - ・複数の卵胞が育った場合、特に 16mm 超が 4 個以上の場合は多胎妊娠を防ぐため hCG 投与を中止する。
 - ・治療効果をみながら、次周期以降の初期投与量や増量ペースを患者に合わせて調整する。
 - ・単一卵胞発育率は約 69%、多胎妊娠率は約 5.7%と報告されている。
-

①適応

内服排卵誘発薬で排卵が起きない症例

②投与方法（用法および用量）

第一周期では投与日数が長引く傾向があるが、遺伝子組換え FSH 製剤(ゴナールエフ®)の自己注射で行うと本療法を実施しやすい。また、自己注射デバイスでは投与量の微調整も可能である。FSH 製剤の初期投与量は 37.5～75 単位の間で、体型、年齢、不妊期間、不妊治療期間、血中 AMH 濃度などを考慮して設定する。例えば、不妊治療歴が短い症例には 37.5 単位か 50 単位で慎重に始めたり、体型で判断するなら BMI 20 kg/m² 未満では 37.5 単位か 50 単位、20 以上 30 未満では 50 単位か 62.5 単位、BMI 30 kg/m² 以上では 62.5 単位か 75 単位などとする³¹⁾。初期投与量で 7 日間連日投与し、超音波検査による卵胞計測を行う。その後は週 2、3 回の頻度で超音波検査を行い、10-12mm 大の卵胞が見られたら FSH 依存の発育が始まっていると判断し、投与量を固定して投与を続行する。卵胞の発育速度を 1 日 2mm 程度と予測し、18mm を超える日までに次の超音波検査を行い、投与日数が過剰になるのを防ぐ。

初期投与量を 7 日間または 14 日間連日投与して 10mm 大の卵胞が見られない場合には、1 日あたりの FSH 投与量を 12.5 単位（または初期投与量の 1/2 を超えない範囲で）増量して投与を続ける。1 週間毎に増量の可否を判断し、4～5 週間の投与で卵胞発育が見られない場合にはその周期の治療を終了し、次の周期では次の用量からの治療を試みる。

卵胞は平均径 18mm で成熟卵胞とみなすが、16mm でも排卵する可能性が高い。16mm を超える卵胞が複数個発育している場合には多胎妊娠が発生する可能性がある。不妊期間や不妊治療歴が短い患者、20 代の患者などでは、発育卵胞が 2 個であっても多胎の発生が危惧されるので、hCG を投与するかキャンセルするかについて患者と相談する。また、患者背景に関わらず、平均径 16mm を超える卵胞数が 4 個以上の場合には hCG の投与をキャンセルすることが望ましい^{16,32)}。

第 1 周期で単一排卵に成功した場合には、卵胞が成熟した時の最終的な 1 日投与量とその症例に適している初期投与量と判断する。その投与量またはそれよりもやや少ない投与量を次の周期における初期投与量の候補にする。一方、複数の卵胞が発育した周期を経験した場合は、以後の周期の初期投与量を少し減らして実施し、増量判定を 2 週間毎とするなどの治療スケジュールの個別化を行う。

③臨床成績（副作用を含む）

単一卵胞発育は 69%(54-88%)、多胎妊娠は 5.7%(0-14.1%)と報告されている¹⁶⁾。

（文責 岩佐 武、松崎利也、野口拓樹）

文献

- 1) Matsuzaki T, Douchi T, Oki T, et al. Weight reduction using a formula diet recovers menstruation in obese patients with an ovulatory disorder. *Reprod Med Biol* 2017; 16: 268–275
- 2) Cowan S, Lim S, Alycia C, et al. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome - beyond diet and physical activity. *BMC Endocr Disord* 2023; 23: 14
- 3) Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2023; 120: 767–793
- 4) Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 119–129
- 5) Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD010287
- 6) Wang R, Li W, Bordewijk EM, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019; 25: 717–732
- 7) Abu-Zaid A, Gari A, Sabban H, et al. Comparison of Letrozole and Clomiphene Citrate in Pregnancy Outcomes in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci* 2024; 31: 883–905
- 8) Matsuzaki T, Iwasa T, Matsui S, et al. Insulin Resistance and Metformin Treatment in

- Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Mamm Ova Res* 2014; 31: 17–22
- 9) Matsuzaki T, Tungalagsuvd A, Iwasa T, et al. Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol* 2017; 16: 179–187
- 10) Morley LC, Tang T, Yasmin E, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD003053
- 11) Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, et al. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006; 86: 1432–1437
- 12) Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 527–537
- 13) Creanga AA, Bradley MH, McCormick TC, et al. Use of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 959–968
- 14) Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: CD006105
- 15) Ares-Serono. A phase III, open, randomised, multicentre study to compare the safety and efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) administered subcutaneously with that of urinary human follicle stimulating hormone (Metrodin) given intramuscularly, to induce ovulation in WHO Group II anovulatory infertile women. Internal Report, 1995
- 16) Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 493–499
- 17) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 編. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023. 日本産科婦人科学会, 2023
- 18) 久保田俊朗、苛原稔、小辻文和、他. 「本邦における多嚢胞性卵巢症候群の治療法に関する治療指針作成のための小委員会」報告. *日産婦誌* 2009; 61: 902–912
- 19) Taketani Y, Kelly E, Yoshimura Y, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin alfa) for ovulation induction in Japanese patients with anti-estrogen-ineffective oligo- or anovulatory infertility: results of a phase II dose-response study. *Reprod Med Biol* 2010; 9: 91–97
- 20) Taketani Y, Kelly E, Yoshimura Y, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin alfa) versus purified urinary follicle-stimulating hormone in a low-dose step-up regimen to induce ovulation in Japanese women with anti-estrogen-ineffective oligo- or

anovulatory infertility: results of a single-blind Phase III study. *Reprod Med Biol* 2010; 9: 99–106

21) 木村文則、岩佐武、金崎春彦、他. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療指針の検証に関する小委員会（令和5年度）検討結果報告. *日産婦誌* 2024; 76: 638–645

22) 水口雅博、松崎利也、苛原稔. アマターゼ阻害剤による治療の試み（2）排卵誘発. *Hormone Frontier in Gynecology* 2008; 15(1): 67–73

23) Amer SA, Smith J, Mahran A, et al. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2017; 32(8): 1631–1638

24) Franik S, Le QK, Kremer J, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 9(9): CD010287

25) Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 84(Suppl 1): S95

26) Pundir J, Achilli C, Bhide P, et al. Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021; 27: 474–485

27) 松浦広明、他. メトホルミン 750mg/日投与が無効な PCOS 症例において、メトホルミンの継続投与および増量は有効か. 第 53 回日本生殖医学会, 2008 年 10 月 22–23 日, 神戸

28) Bjelica A, Trninić-Pjević A, Mladenović-Segedi L, et al. Comparison of the efficiency of clomiphene citrate and letrozole in combination with metformin in moderately obese clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome patients. *Srp Arh Celok Lek* 2016; 144: 146–150

29) Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 658–663

30) Scherneck S, Schlinke N, Beck E, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol* 2018; 81: 79–83

31) Matsuzaki T, Iwasa T, Yanagihara R, et al. Pilot study of the optimal protocol of low dose step-up follicle stimulating hormone therapy for infertile women. *Reprod Med Biol* 2018; 17: 315–324

32) Loumaye E. A phase III, open, randomized multicenter study to compare the safety and efficacy of recombinant human follicle - stimulating hormone (Gonal F) administered subcutaneously with that of urinary human follicle stimulating hormone (Metrodin) given intramuscularly, to induce ovulation in WHO group II anovulatory infertile women. Internal Report. Geneva: Ares-Serono, 1995

V. 腹腔鏡下卵巣開孔術 (LOD)

要点

- ・本法は、挙児希望がある PCOS 患者の second line therapy として行われ、18 歳から 38 歳の薬剤（主にクロミフェン、レトロゾール）抵抗性排卵障害を有する患者を対象とする。
 - ・術前術後に卵巣機能、卵巣体積の評価を行い、開孔数ではなく、治療強度（総開孔体積＋総負荷熱量）を設定する。モノポーラーを用いて両側卵巣、または片側卵巣に行い、術中および術後に生理食塩水で洗浄する。
 - ・術後成績は、排卵率 64%、術後 1 年以内の妊娠率 52%、自然流産率 12%、生産率 46% で、薬剤のみで治療した時と比較して、生産率は同等もしくはやや低いが、多胎率と OHSS 発生率は低くなる。
-

1. PCOS に対する排卵誘発における LOD の位置づけと作用機序

LOD はエネルギーデバイスを用いて卵巣に小孔を開け、卵巣組織を部分的に切除・除去することにより自然排卵を回復させる術式である。LOD が月経周期の正常化に有効である作用機序は明らかではないが、主として卵巣予備能の低下によりリクルートされる卵胞が減少し、アンドロゲンの産生が低下するため、視床下部のエストロゲンに対するフィードバック機構とゴナドトロピン分泌異常が是正されることによると考えられている¹⁾。

LOD を first line therapy として他の治療法と比較した報告は少なく、クロミフェンとほぼ同等の生産率、排卵率、流産率だが²⁾、全身麻酔を必要とする手術療法で、手術に伴う合併症があるため、あくまでも second line therapy と位置づける^{3,4)}。

全国アンケート調査の結果、腹腔鏡下手術を実施している 196 施設のうち、半数以上の施設で LOD が施行されている。概ね 6 割の医師が執刀経験を有したが、LOD を first line therapy として施行する医師は、4.8% (16/332 人) に留まり、内服薬による排卵誘発およびゴナドトロピン療法を行うも排卵しない場合に LOD を実施する医師が最も多く、全体の 60.8% (202/332 人) を占めた。

2. 適応症例と適応年齢

① 適応症例

i) 日本産科婦人科学会基準⁵⁾ もしくはロッテルダム基準⁶⁾ に従って診断された PCOS 患者で、薬剤抵抗性の場合。薬剤抵抗性とはレトロゾール (5mg/日：保険で認められる上限) もしくはクロミフェン (150mg/日：保険適用で認められる上限は 100mg/日) で排卵しない場合をいう。

ii) 頻回な婦人科診察を希望しない、あるいは、遠方で頻回に受診できない PCOS 不妊症

患者で、特に次回挙児希望時に自然妊娠を希望した場合。

iii) PCOS で、ゴナドトロピン療法 (FSH 低用量漸増療法を含む) や薬剤による卵巣刺激で OHSS を起こした場合。

iv) PCOS 患者が、排卵の誘発に成功しても妊娠しないために腹腔内を検索する場合や、卵管因子のために卵管形成術を要する場合などの理由で腹腔鏡手術の適応となる場合。

② 適応年齢

治療効果の報告が多い 18~38 歳が適応となる^{6,7,8,9)}。IVF を希望しない場合は、適応年齢を延ばすことは可能である。

全国アンケート調査でも、LOD を実施する際に年齢を考慮する医師の中で、35 歳未満を適応とする医師が最も多く、次いで 37 歳以下を適応とする医師が多く、合わせて全体の 79.7% (165/207 人) を占めた。

③ 留意点

i) 高アンドロゲン症状 (多毛、ざ瘡等) の改善を目的とした治療にはならない¹⁰⁾。

ii) 肥満患者 (特に BMI 30 kg/m² 以上) では、術中術後の合併症が増えるので手術前に体重減少を図る³⁾。肥満例では LOD の効果が下がるとする報告もある¹¹⁾。

iii) 薬剤で排卵があるにもかかわらず 1 年を超えて妊娠しない症例に対して、原因不明不妊として原因検索のひとつとして腹腔鏡を行った時に、治療強度に配慮しながら実施することは考慮する。

iv) LOD を繰り返して行うことは稀だが、最初の LOD 後に排卵が回復しなかったり、IVF ヘスステップアップし中等症から重症の OHSS を発症したような難治例で、AMH が十分高値である場合は慎重に考慮する¹²⁾。

3. 手術手技

① 手術の概要

使用デバイスとしては、モノポーラー電極が汎用される。

i) 腹腔鏡および鉗子ポートを設置後、周囲組織の熱損傷を避けるため卵巣を周囲組織から持ち上げ、モノポーラー針状穿刺針で卵巣皮質を切開モードで穿通し、その後間質の凝固を行う。

ii) 卵巣血流を阻害しないように、卵巣門から 8-10mm 以内の開孔はしない^{9,13)}。

iii) 開孔部周辺組織の熱変性を減少させるため、一定の開孔毎に生理食塩水で冷却する。すべて開孔し止血確認後、骨盤内を生理食塩水で洗浄し、適宜癒着防止法を行い、手術を終了する^{6,9,14)}。

② 術前評価

i) 内分泌学的検査 (AMH, FSH, LH, E₂, 総テストステロン:可能な項目)

ii) 卵巣体積の計測

2-D 超音波もしくは、3-D 超音波で計測する。2-D 超音波の場合は、卵巣体積(cm³)は

$0.523 \times \text{長径} \times \text{短径} \times \text{幅}(\text{cm})$ で算出する^{8,11)}。

iii) 治療強度の設定

LOD の治療強度は、主に「総開孔体積」と「総負荷熱量」により規定され则认为られる。

「総開孔体積」 $=a \times (\text{開孔面積} \times \text{開孔の深さ}) \times \text{総開孔数}$

a: 開孔の形状により規定される係数 (例: 円柱状の場合は $a=1$ 、円錐状の場合は $a=1/3$)

「総負荷熱量」 $=\text{エネルギーデバイスの出力} \times \text{凝固時間} \times \text{総開孔数}$

適切な治療強度を設定することで、治療効果を最大化し、過剰な卵巣機能の低下を回避することができる。術後の自然排卵率 60%、卵巣刺激を加えた時の排卵率 80%を期待できる効果を得るための総開孔数は過去の文献を参考にすると、3 個～18 個程度と幅がある。総開孔体積が大きい時は総負荷熱量を下げ、総開孔体積が小さい時は総負荷熱量を上げる必要がある。

例えば、Amer らは^{9,11,14)}、直径 4mm、深さ 8mm で開孔、1 孔あたり $30\text{W} \times 5 \text{秒} = 150\text{J}$ の負荷熱量とし、単位体積あたりの開孔数は $0.6 \text{個}/\text{cm}^3$ (卵巣体積を PCOS の基準値 10cm^3 とすると 6 個) で上記の成績を得ている。総開孔体積は、 $2 \times 2 \times \pi \times 8 \times 6 = 192\pi \text{cm}^3$ であり、総負荷熱量は、 $150 \times 6 = 900\text{J}$ である。

一方、直径 2mm、深さ 4mm で開孔し、1 孔あたり $40\text{W} \times 2 \text{秒} = 80\text{J}$ の負荷熱量とした報告では¹⁵⁾、単位体積あたりの開孔数は $1.8 \text{個}/\text{cm}^3$ (これは PCOS の卵巣体積基準値 10cm^3 とすると 18 個) で同様の成績を得ている。総開孔体積は、 $1 \times 1 \times \pi \times 4 \times 18 = 72\pi \text{cm}^3$ であり、総負荷熱量は、 $80 \times 18 = 1440\text{J}$ である。

③ 使用デバイスと開孔する卵巣の選択

i) デバイスの選択

モノポーラーが推奨される。バイポーラーは 2 ヶ所で組織と接触して開孔するため、卵巣の組織破壊が大きくなる¹⁶⁾。またレーザーは術後付属器周囲癒着が多いとする報告もある¹³⁾。

ii) 開孔側と術式の選択

卵巣へのダメージを少なくするため、片側卵巣のみ開孔術する unilateral LOD(ULOD)が試みられることがある。術後の付属器周囲癒着は左側に多い⁹⁾ ので、通常は右側を開孔する。両側を開孔する bilateral LOD(BLOD)の治療成績と比較すると、排卵率 (59%対 70%)、臨床妊娠率 (34%対 46%) はやや低いが、生産率は同等⁴⁾、とする報告もある。しかし、質の高い報告はなく今後の症例の集積が必要である。一方、それぞれの卵巣に対して単位体積あたりの熱容量負荷を調整すれば、BLOD が ULOD (月経の回復、排卵率、生産率) より優れているとする報告がある¹⁷⁾。ULOD とした場合も両側卵巣から排卵する¹⁸⁾。このことは、卵巣局所の変化が、視床下部・下垂体系にも及ぶことを示し LOD の作用機序を考えるうえで興味深い。

その他の術式として、経腔的なアプローチ (transvaginal hydrolaparoscopy) や細径内視鏡

(microlaparoscopy)を用いた報告があるが、効果と安全性についてはまだ確立されていない¹⁹⁾。

④ 術後評価

i) 内分泌学的検査 (AMH, FSH, LH, E₂, 総テストステロン:可能な項目)

ii) 卵巣体積の計測

手術1か月後、卵巣体積を計測し、卵巣体積の低下を評価する。卵巣体積は、術後1か月は経時的に低下するが、術後1ヶ月以降は低下しない²⁰⁾。

4. 臨床成績

① LOD を first line therapy とした時の治療成績

LOD を first line therapy とした治療成績の報告は少ない。無排卵を有しロッテルダム基準で診断された PCOS 不妊症患者に対し、first line therapy とした成績では、排卵率: 21/33 (64%)、術後1年以内の妊娠率 17/33 (52%)、自然流産率 2/17 (12%)、生産率 15/33 (46%)であった²⁾。

② 単位体積熱容量負荷と固定熱容量負荷の比較

単位体積当たりの熱容量を決めて負荷した方が、卵巣の大きさにかかわらず一定の熱容量を負荷する術式より、排卵率、臨床妊娠率は高く、流産率は変わらない⁴⁾。しかし、質の高い解析ではないため、今後のデータの蓄積が必要である。

③ 効果持続および長期成績 (自然排卵率・妊娠率・生産率)

長期予後に関する報告は少ないが、LOD 後の LH、FSH、アンドロゲンの変化が4~9年持続したとする報告²¹⁾や、LOD を先行した方が、ゴナドトロピン療法を先行した場合より、8-12年間経過観察すると、生産率が高く、排卵誘発や IVF が必要となる率が低く、第2子を授かっている率が高かった²²⁾とする報告がある。また、ゴナドトロピン療法よりも、10年後の周産期合併症や代謝、心血管系疾患の割合が低かった²³⁾とする報告もある。

5. LOD と他の排卵誘発法との臨床成績の比較

LOD はこれまで多くは、クロミフェン抵抗性の PCOS に対する術式として行われてきた。クロミフェン抵抗性 PCOS に対し LOD を行った時と、薬剤のみで治療した時の生産率、多胎妊娠率、妊娠率、流産率、OHSS 発生率、排卵率を比較した、コクランレビューの報告⁴⁾を表1および以下にまとめた。LOD は、生産率は薬剤のみで治療した時と比較して、同等もしくはやや低いが、多胎率と OHSS 発生率は低くなる方法といえる。ただし、このメタ解析も総開孔体積と総熱負荷量の両者を考慮して、治療効果および副作用の関係を検討した報告ではなく、穿刺針、開孔体積 (開孔面積、開孔の深さ)、熱負荷量 (1卵巣当たり、もしくは単位卵巣体積当たり) に様々なバイアスがある⁴⁾。

また、今回の治療指針改定で PCOS に対する排卵誘発の第1選択薬はレトロゾールとなっ

たが、レトロゾール抵抗性 PCOS に対して LOD を行った時と、薬剤のみで治療した時の治療効果を比較した質の高い報告は今のところない。

① 生産率

薬剤だけで治療した場合の生産率は 42%であるのに対し、LOD の場合は 28%から 40%と有意に低い (OR: 0.71, 95% CI: 0.40-0.92)。しかし、RCT に限った感度分析を行うと、薬剤だけで治療した場合の生産率 44%に対し、LOD の場合は 32%から 52%と治療間の差はなくなる (OR: 0.90, 95% CI: 0.59-1.36)。個々の薬物療法に関して、ゴナドトロピン療法、レトロゾール療法、メトホルミン併用療法いずれに対しても LOD は差がない。

② 多胎妊娠

薬剤だけで治療すると薬物全体として多胎妊娠の確率は 5%であるが、LOD の場合は 0.9%から 3.4%と有意に低い (OR: 0.34, 95% CI: 0.18-0.66)。RCT のみとした感度分析を行った場合でも同じく LOD の場合が有意に低い (OR: 0.18, 95% CI: 0.06-0.57)。個々の薬物療法に関しては、ゴナドトロピン療法では 10%と LOD よりも高く、メトホルミン療法では LOD と差がないが、その他の治療法に関してはデータがない。

③ 臨床妊娠

臨床妊娠率は LOD が 43%、薬物療法が 44%で、両者の間に差がない (OR: 0.86, 95% CI: 0.72 - 1.03)。

④ 流産

データの質は低い、LOD が 7%、薬物療法が 6%で、両者の間に差はない (OR: 1.11, 95% CI: 0.78 - 1.59)。

⑤ OHSS

データの質は低い、LOD は 1%で、薬物療法 2%、特にゴナドトロピン療法 3%と比較して OHSS のリスクは低い可能性がある (OR: 0.25, 95% CI: 0.07 - 0.91)。

⑥ 排卵

データの質が低く不確かだが、LOD と薬物療法による排卵率には差がない。

6. 合併症、副作用

① 付属器周囲癒着

卵巣周囲の癒着は開孔数と無関係に左側に多く⁸⁾、10~20%に生じるとされるが²⁴⁾、軽度から中等度が多く術後の妊娠率には影響を与えず、卵巣への熱負荷量とは相関しない。焼灼時の卵巣の温度上昇を、生理食塩水により低下させることが重要である¹¹⁾。

② 卵巣体積と卵巣機能の低下

古典的な楔状切除術ではコールドメスを用いて、両側卵巣の 50-70%が切除された。LOD でも施行後に卵巣体積は、卵巣当たり 1.2-6mL 減少する^{15, 16, 20, 21, 25)}。卵巣体積の低下は不可避かつ不可逆的で、血清 AMH が平均 2.1 ng/mL 低下するため²⁶⁾、治療効果があり、副作用が少ない最小限の手術手技が必要である。選択バイアスのため、卵巣機能が枯渇し

た報告は少ないが、単位体積熱負荷量が $200\text{J}/\text{cm}^3$ 以上で、術後の卵巣体積や胞状卵胞数 (antral follicle count: AFC) が $1/2$ 以下に減少したとする報告がある¹⁵⁾。また、思春期に LOD を受けると、保存的薬物療法を受けた患者と比較して、35-45 歳の時点で AMH, AFC が低く、FSH が高かったとする報告がある²⁷⁾。

重篤な卵巣機能の低下や卵巣体積の減少を防ぐために、あらかじめ、穿刺針により除去される卵巣体積と卵巣への総熱負荷量を計算しておくことが重要である。

7. その他

LOD 後は、クロミフェンやゴナドトロピンなど排卵誘発薬への感受性が上がるので²⁸⁾、LOD 後に自然排卵がない時は、IVF を行う前にこれらの薬剤を再度試みる価値はある。

(文責 原 鐵晃)

表 1. 他の治療法と比較した LOD の臨床成績

他の治療法と比較した LOD の臨床成績	生産率	多胎妊娠率	臨床妊娠率	流産率	OHSS 発生率	排卵率
対ゴナドトロピン療法	→	↓	→	→	↓	→
対レトロゾール療法	↓ →*	-	→	→	-	→
対レトロゾール+メトホルミン併用療法	-	-	→	-	-	→
対クロミフェン+メトホルミン併用療法	→	-	→	→	-	→
対メトホルミン療法	-	→	→	→	→	→
計	↓ →*	↓	→	→	↓	→

→：他の治療法と比較して有意差なし

↓：他の治療法と比較して LOD が有意に低い

-：データなし

*：感度分析を行った結果

文献

1) Chang RJ, Dokras A, Dumesic D. Polycystic ovary syndrome and hyperandrogenic states. In: Strauss III JF, Barbieri R, Dokras A, et al, eds. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 9th ed.

Philadelphia: Elsevier; 2024:516–547.

- 2) Amer SA, Li TC, Metwally M, et al. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:219–225.
- 3) International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. 2018. Available from: <https://www.nonashi.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline> [Accessed April 2, 2023].
- 4) Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2020;CD001122.
- 5) 松崎 利也、岩佐 武、岩瀬 明、他. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群に関する全国症例調査の結果と新しい診断基準(2024)について.
https://www.jsog.or.jp/news/pdf/PCOS1_20231204.pdf
- 6) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–47.
- 7) Amer SA, Li TC, Ledger WL. The value of measuring anti-Mullerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod* 2009;24:2760–2766.
- 8) Sunj M, Canic T, Baldani DP, et al. Does unilateral laparoscopic diathermy adjusted to ovarian volume increase the chances of ovulation in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 2013;28:2417–2424.
- 9) Mercorio F, Mercorio A, Sardo ADS, et al. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. *Fertil Steril* 2008;89:1229–1233.
- 10) Lepine S, Jo J, Metwally M, et al. Ovarian surgery for symptom relief in women with polycystic ovary syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;CD009526.
- 11) Amer SAK, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum Reprod* 2004;19:1719–1724.
- 12) Mahey R, Gupta M, Bansiwala R, et al. Successful IVF outcome after repeat laparoscopic ovarian drilling in a case of resistant PCOS. *BMJ Case Rep* 2020;13:e235628.
- 13) Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sci Biol Med* 2015;6:40–48.
- 14) Ott J, Wirth S, Nouri K, et al. Luteinizing hormone and androstendione are independent predictors of ovulation after laparoscopic ovarian drilling: a retrospective

cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:153.

15) 児玉 美穂、原 鐵晃、頼 英美、他. 腹腔鏡下卵巣開孔術後の卵胞発育の有無は、術前 LH/FSH 比と卵巣単位体積当たりの開孔数によって推測することができる. *日産婦内視鏡学会誌* 2022;38:19–25.

16) Hendriks ML, van der Valk P, Lambalk CB, et al. Extensive tissue damage of bovine ovaries after bipolar ovarian drilling compared to monopolar electrocoagulation or carbon dioxide laser. *Fertil Steril* 2010;93:969–975.

17) El-Sayed MLM, Amed MA, Mansour MAA, et al. Unilateral versus bilateral laparoscopic ovarian drilling using thermal dose adjusted according to ovarian volume in CC-resistant PCOS, a randomized study. *J Obstet Gynaecol India* 2017;67:356–362.

18) Balen AH, Jacobs HS. A prospective study comparing unilateral and bilateral laparoscopic ovarian diathermy in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994;62:921–925.

19) Zhang J, Zhou K, Luo X, et al. Variation of laparoscopic ovarian drilling for clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and infertility: A meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:1048–1058.

20) Vizer M, Kiesel L, Szabo I, et al. Assessment of three-dimensional sonographic features of polycystic ovaries after laparoscopic ovarian electrocautery. *Fertil Steril* 2007;88:894–899.

21) Amer SAKS, Banu Z, Li TC, et al. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod* 2002;17:2851–2857.

22) Nahuis MJ, Kose N, Bayram N, et al. Long-term outcomes in women with polycystic ovary syndrome initially randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotrophins. *Hum Reprod* 2011;26:1899–1904.

23) Nahuis MJ, Lhuis EJO, Bayram N, et al. Pregnancy complications and metabolic disease in women with clomiphene citrate-resistant anovulation randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotropins: a 10-year follow-up. *Fertil Steril* 2014;101:270–274.

24) Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016;22:687–708.

25) Elmashad A. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Mullerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2022;95:2342–2346.

26) Amer SA, Li TC, Ledger WL. The value of measuring anti-Mullerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian

diathermy. Hum Reprod 2009;24:2760–2766.

27) Beltadze K, Barbakadze L. Ovarian reserve in women of late reproductive age by the method of treatment of PCOS. Iran J Reprod Med 2015;13:263–268.

28) Fernandez H, Morin-Surruca M, Torre A, et al. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. Reprod Biomed Online 2011;22:556–568.

VI. 生殖補助医療

1. 卵巣刺激法

要点

- ・ PCOS をもつ女性に対する生殖補助医療の卵巣刺激は、従来の高卵巣刺激法よりゴナドトロピン投与量の少ない低卵巣刺激法で行う。
 - ・ ギナドトロピン製剤は FSH 製剤を用いる。
 - ・ 卵巣刺激法はアンタゴニスト法もしくは PPOS 法で行う。
 - ・ 月経初期からレトロゾールを投与すると OHSS の発症リスクが低下する。
 - ・ 採卵前の卵成熟誘起は GnRH アゴニスト製剤で行い、全胚凍結を行う。
-

① PCOS に対する卵巣刺激の考え方と留意点

PCOS の不妊治療は排卵誘発剤による卵胞発育および排卵の誘導であり、原則 ART はタイミング法などの一般不妊治療で妊娠に至らなかった場合の最終的な治療法である¹⁾。

PCOS では、下垂体からの LH 分泌が亢進し、かつ卵巣の莢膜細胞からアンドロゲン産生が過剰になり²⁾、インヒビンや AMH が過剰に分泌されることで、FSH の分泌や作用が阻害されるため、ギナドトロピン製剤に対する反応性が低下し卵胞発育が抑制される^{3,4)}。

さらに肥満や耐糖能異常を有する PCOS 患者は高インスリン血症を認め、副腎からのアンドロゲン産生がさらに亢進し、全身の内分泌異常の悪循環をもたらす⁵⁾。そのため ART に進んでも、採取した卵子の質の低下や採卵後の OHSS が問題となり、かつ妊娠しても流産や妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症の発症リスクが高いことがわかっている^{6,7)}。

そのため PCOS 患者の卵巣刺激法を検討する上で、OHSS の発症リスクを抑え、かつ採卵時に十分な卵子を採取し高い妊娠成績を保つことが重要である。PCOS 患者の ART において、OHSS を予防する上で新鮮胚移植はせずに全胚凍結を行うことが基本だが、その中でも①卵巣刺激法、②ギナドトロピン製剤、③排卵抑制 (LH サージの抑制)、④卵成熟誘起法において、どの方法を選択するか検討する必要がある。それぞれの治療法について概説する。

② 卵巣刺激法

卵巣刺激法は、ギナドトロピン製剤を連日 225 IU 以上投与する高卵巣刺激法

(Conventional stimulation: CS) と連日低用量(<225IU)投与もしくは高用量でも短期間投与する低卵巣刺激法 (Mild stimulation: MS) の2つに主に分けられる⁸⁾。CS と MS を比較した 31 の RCT を報告を含んだメタ解析では、PCOS を含む high responder において、採卵ごとの累積生産率は2群間で有意差を認めず(リスク比[risk ratio: RR]: 0.96, 95% CI: 0.86 - 1.07)、OHSS の発症リスクは MS で有意に低いことがわかっている(RR: 0.47, 95% CI: 0.31 - 0.72)。また CS と比較し、MS は総ギナドトロピン投与量が少なく、経済的および身体的負担が少ないため、ART を中止し妊娠を諦める症例も少ない^{9,10)}。そのため治療効果と安全性を考慮すると、PCOS 患者に ART を行う場合に MS を選択することを推奨

する¹⁰⁾。

ただし MS は月経周期 2～5 日目より卵巣刺激を開始する方法であり、自然に発育した卵胞に対し卵胞期中期～後期から卵巣刺激を行う自然周期変法(modified natural cycle)やクロミフェンなどの経口排卵誘発剤のみによる卵巣刺激法は MS に含まれず、採取卵子数が少ないため、卵巣刺激法として推奨しない⁸⁾。

③ ギナドトロピン製剤

卵巣刺激において投与するギナドトロピン製剤は hMG 製剤、尿由来 FSH 製剤、遺伝子組み換え FSH 製剤などが挙げられる。一般不妊治療におけるメタ解析では、いずれの製剤も妊娠成績に有意差を認めていない¹¹⁾。ART においてメタ解析はなく、MS で hMG 製剤と遺伝子組み換え FSH 製剤を比較した RCT では、FSH 製剤は hMG 製剤より総投与量が少なく投与期間が短く、かつ採取卵子数および獲得胚数が多い¹²⁾。論文では新鮮胚移植を行った後の妊娠成績で比較しているため、hMG 製剤を用いた MS が PCOS にとって適した卵巣刺激法と記載されているが、全胚凍結を前提に行うのであれば、LH が高い PCOS 患者にとって FSH 製剤が適しているのかもしれない。ただ、ART におけるギナドトロピン製剤を検討した報告がまだ少ないため、さらなる検討が必要である。

④ 排卵抑制 (LH サージの抑制)

PCOS の女性はギナドトロピンに対する反応性が低いため、排卵抑制を行うことで卵巣刺激が長期化し、かつギナドトロピン製剤の投与量が多くなることが問題である。一方で、継続的に LH が高いことにより卵胞発育後の早期排卵が懸念される。卵巣刺激中の排卵抑制法として、ロング法やショート法などに用いる GnRH アゴニスト製剤、アンタゴニスト法の GnRH アンタゴニスト製剤、Progestin primed ovarian stimulation (PPOS)法の黄体ホルモン製剤、さらにクロミフェンや消炎鎮痛剤 (NSAIDs)などが挙げられる¹⁰⁾。PCOS 患者に対するロング法とアンタゴニスト法を比較したメタ解析では、2 群間で採取卵子数に有意差はなく(標準化平均差: 0.40, 95% CI: -0.97 - 1.77)、また臨床妊娠率および妊娠継続率にも有意差はなく(それぞれ RR: 1.01, 95% CI: 0.86 - 1.19; RR: 0.97 95%, CI: 0.84 - 1.11)、OHSS の発症リスクはアンタゴニスト法の方が有意に低かった(RR: 0.53, 95% CI: 0.30 - 0.95)¹³⁾。そのため、ESHRE の卵巣刺激法のガイドラインでも、PCOS を含む high responder に対しアンタゴニスト法を推奨している¹⁴⁾。近年、安価な黄体ホルモン製剤により排卵抑制が可能な PPOS 法が増えており、アンタゴニスト法と PPOS 法を比較したメタ解析も報告されている¹⁵⁾。臨床妊娠率および妊娠継続率は 2 群間で有意差を認めていないが(それぞれ OR: 1.03, 95% CI: 0.82 - 1.30; OR: 0.96, 95% CI: 0.75 - 1.23)、OHSS の発症リスクはアンタゴニスト法で高い結果であった(RR: 9.24, 95% CI: 2.50 - 34.21)。これらより GnRH アゴニスト製剤、GnRH アンタゴニスト製剤、黄体ホルモン製剤、どの排卵抑制法を選択しても妊娠成績は変わらないが、OHSS の発症リスクは PPOS

法で最も低い可能性がある。

現在、国際的なガイドラインでは PCOS 患者に対する卵巣刺激法はアンタゴニスト法が推奨されているが^{1, 14)}、OHSS の発症リスクが低く、かつ安価に排卵抑制が可能な PPOS 法が、将来第一選択となる可能性もある。

⑤ 卵成熟誘起法

OHSS となる大きな要因のひとつが hCG である¹⁶⁾。PCOS を含む high responder で卵成熟誘起に hCG 製剤の代わりに GnRH アゴニスト製剤を用いた場合、メタ解析では重症な OHSS の発症率は 0% である¹⁷⁾。ただし hCG 製剤と比較し、GnRH アゴニスト製剤は採卵後の新鮮胚移植で妊娠成績が不良なことが問題であった¹⁸⁾。しかし全胚凍結後に胚移植を行う場合には、妊娠成績は hCG 製剤と同等であるため、OHSS のリスクの高い PCOS 患者では GnRH アゴニスト製剤で卵成熟を誘導し、採卵・体外受精後に全胚凍結することが推奨される。

⑥ その他の治療

i) レトロゾール

レトロゾールは、エストロゲン合成酵素のアロマターゼを阻害し血中 E_2 値を低下させ、下垂体へのネガティブフィードバックにより FSH 分泌を促進させ卵胞発育を促進する製剤である。そのため OHSS のリスク因子である E_2 を抑えながら、卵胞発育を促すことができる。卵巣刺激中のレトロゾール投与群と非投与群を比較した 7RCT を含むメタ解析では、レトロゾールを併用すると中等度～重症 OHSS の発症率が有意に低い(RR: 0.16, 95% CI: 0.04 - 0.68)¹⁹⁾。そのため月経初期の卵巣刺激開始時からレトロゾールを併用することで OHSS の発症リスクを抑えることができる。

ii) メトホルミン

糖尿病治療薬であるメトホルミンは、肥満や耐糖能異常を伴う PCOS 患者の卵巣刺激に併用することで、排卵率の向上に寄与するため現在保険診療でも投与可能である。ART の卵巣刺激前後でメトホルミン併用の有無を比較したメタ解析では、メトホルミンは生産率を向上しないが(RR: 1.30, 95% CI: 0.94 - 1.79)、OHSS の発症リスクを抑える効果がある(RR: 0.46, 95% CI: 0.29 - 0.72)²⁰⁾。ただし胃腸障害や乳酸アシドーシスなどの副作用が多いことも報告されておりルーチンの投与は推奨せず、肥満や耐糖能異常を認める症例に絞って検討すべきである²⁰⁾。

⑦ PCOS に対する卵巣刺激のまとめ

PCOS 患者の ART における卵巣刺激法は、OHSS の発症リスクを抑え、かつ十分な卵子の採取が必要である。基本レトロゾールを併用した MS によるアンタゴニスト法もしくは

PPOS 法により卵巣刺激を行い、卵胞発育後は GnRH アゴニスト製剤で卵成熟を誘導し採卵・体外受精後に全胚凍結することを推奨する。2024 年に本邦の PCOS の診断基準が新しく改定され、その診断基準の中に多嚢胞性卵巣の代わりに AMH が代用できるようになった²¹⁾。20～29 歳で AMH $\geq 4.0 \sim 4.4$ ng/mL、30～39 歳で $\geq 2.8 \sim 3.1$ ng/mL と比較的低い AMH でも PCOS と診断されるようになったため、患者ごとの卵巣予備能、さらには年齢や以前のゴナドトロピン製剤の反応性などを考慮し、個人個人の最適な卵巣刺激法を選択することが重要である。

(文責 黒田恵司)

2. OHSS の発症予測と予防介入について

要点

- ・ OHSS は卵巣刺激で起こる医原性疾患であり、PCOS 患者はハイリスクである。
 - AMH、胞状卵胞数、発育卵胞数、 E_2 値、獲得卵子数などが予測指標となる。
 - ・ 妊娠による内因性 hCG 増加を避け、OHSS 発症リスクを低減する。
 - ・ 薬物療法（保険診療内）として、カベルゴリン、レトロゾール、GnRH アンタゴニスト（セトロレリクスもしくはガニレリクス）、メトホルミンが OHSS 予防に用いられる。
 - ・ 卵成熟誘起のタイミングを遅らせることで OHSS を予防できる coasting 法がある。
 - ・ レルゴリクス、低用量アスピリン、カルシウム製剤、血漿増量剤も OHSS 予防に効果が期待される。
-

① OHSS の概要

OHSS は一部の稀なケースを除き卵巣刺激によって引き起こされる医原性疾患であり、卵巣腫大、血管透過性亢進、凝固能亢進が主たる病態である。特に血管透過性亢進の影響は大きく、循環血漿量減少による多臓器不全や胸・腹水貯留を生じ生命を脅かし得る。

OHSS のハイリスク症例である PCOS の卵巣刺激においては、発症予防ならびに迅速かつ適切な治療が欠かせない。

② OHSS の発症予測について

OHSS の発症を予測し予防策を講じるうえで、AMH や AFC、発育卵胞数、卵成熟誘起時の E_2 値、獲得卵子数は参考となり得る。AMH > 3.4 ng/mL や AFC > 24 の背景をもつ症例、卵巣刺激の際に卵成熟誘起時点の発育卵胞数 $> 17 \sim 19$ や $E_2 > 5,000$ pg/mL、獲得卵子数 $> 15 \sim 18$ 、をハイリスクとみなしている^{22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29)}。また、PCOS 自体がリスク因子であることから、全例で OHSS 予防措置を講じることも考慮される。なお、これらの指標の多くが GnRH アゴニスト周期かアンタゴニスト周期であっても hCG による卵成熟

誘起症例での検討を根拠にしている。発症リスクを低減させる GnRH アゴニストでの卵成熟誘起を用いた PPOS 法やアンタゴニスト法におけるカットオフ値については今後のデータ集積が必要であろう。

③OHSS の予防介入について

ハイリスク症例では、卵巣刺激法での工夫に加え以下の方法が提唱されている。

i) 保険診療内で実施可能な治療法

a. 全胚凍結

妊娠による内因性 hCG の上昇を防ぐことで OHSS 発症リスクを低減させることが期待される (OR: 0.26, 95% CI: 0.17 - 0.39)³⁰⁾。

b. カベルゴリン (ドパミン作動薬)

血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) の産生を抑制し、OHSS 発症抑制・重症化予防効果を示す (OR: 0.32, 95% CI: 0.23 - 0.44)³¹⁾ ことから、OHSS 発症のリスクが高い症例に保険適応となった。0.25mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回、卵成熟誘起日もしくは採卵後から 7~8 日間服用する。

悪心、嘔吐や胃部不快感といった消化器症状、ふらつき、めまい、立ちくらみといった血圧低下の副作用が発現することがあるが、就寝前投与とすることでこれらが発現した場合でも、安静状態が保たれ症状の管理が可能と考えられる。

c. レトロゾール (アロマターゼ阻害薬)

E₂ の低下と黄体退縮の促進により OHSS リスクを低減させることが期待される。卵巣刺激の際に併用する方法のほか、2.5mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回、採卵日から 5 日間服用することが、いわゆる 55 年通知により保険診療で可能となった (適応外使用の保険適用) (RR 0.52, 95% CI: 0.37 - 0.73)³²⁾。

d. セトロレリクス、ガニレリクス (GnRH アンタゴニスト)

理論的にはレトロゾール同様に黄体退縮の促進により VEGF 産生を抑制し OHSS を低減させることが期待されるが³³⁾、非ランダム化比較試験での結果は有効性を肯定するものと否定するものがあり一致を見ない^{34, 35)}。採卵日から 5 日間、セトロレリクス 0.25mg もしくはガニレリクス 0.25mg を 1 日 1 回皮下投与する。

e. メトホルミン

これまでに述べた介入手段と異なり採卵前に使用することで奏功するため、卵巣刺激法の選択のように一次予防的な意味合いが大きい。ゴナドトロピン製剤と併用することで OHSS 発症率の低下が示されている (RR 0.46, 95% CI: 0.29 - 0.72)²⁰⁾。ただし、妊娠中の投与を避けるため採卵までに中止することとなっている。

f. Coasting

メタ解析によって有効性を示すことが報告されている (OR: 0.11, 95% CI: 0.05 - 0.24)³⁶⁾。卵成熟誘起のタイミング遅延を 3 日以内に限定すれば着床率が低下しないとの

報告があり³⁷⁾、治療選択肢のひとつになり得る。

ii) 保険適用外だが有効性が期待される薬物療法

a. レルゴリクス

セトロレリクスやガニレリクスと同様に GnRH アンタゴニストであることから、薬理的には同様の効果が期待される。

b. 低用量アスピリン

血小板の活性化は VEGF 産生に関連しているほか、ヒスタミン、セロトニン、血小板由来増殖因子、リゾホスファチジン酸を放出し OHSS を増悪させるとされる³⁸⁾。アスピリンには、血小板活性化を抑制するほか、OHSS の合併症である血栓症抑制が期待される (RR: 0.89, 95% CI: 0.23 - 3.18)³⁹⁾。100mg 錠を 1 日 1 回、採卵周期の初日から次の月経発来まで服用する。

c. カルシウム製剤 (グルコン酸カルシウム)

cAMP によるレニン分泌を抑制することでアンジオテンシン変換酵素 II の産生を低下させ、VEGF の産生を減少させることで効果を発揮すると想定される (RR: 0.14, 95% CI: 0.04 - 0.46)³⁹⁾。10%グルコン酸カルシウム 10mL を生理食塩水 100mL に希釈し 1 日 1 回、採卵日から 4 日間、点滴投与する。

d. 血漿増量剤 (ヒドロキシエチルデンプン)

血漿増量効果による血液粘度の低下に加え血小板凝集抑制効果があり、OHSS 予防に有用との報告がある (RR: 0.25, 95% CI: 0.07 - 0.73)³⁹⁾。アルブミンについては血液製剤であり適正使用の観点からは利用しにくいことから、6%ヒドロキシエチルデンプン 500～1000mL を採卵直後に投与する。

(文責 馬場 剛)

文献

- 1) Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Hum Reprod 2023;38:1655-79.
- 2) Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease. Mol Hum Reprod 2013;19:828-37.
- 3) Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3686-91.
- 4) Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Mullerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. Reprod

Biol Endocrinol 2015;13:1.

- 5) Nestler JE, Jakubowicz DJ, Falcon A, Brik VC, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2001-5.
- 6) Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage - a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-5.
- 7) Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:56.
- 8) Nargund G, Fauser BC, Macklon NS, Ombelet W, Nygren K, Frydman R. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2007;22:2801-4.
- 9) Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BC et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod* 2008;23:2050-5.
- 10) Kuroda K, Katagiri Y, Ishihara O. Optimal individualization of patient-oriented ovarian stimulation in Japanese assisted reproductive technology clinics, a review for unique setting with advanced-age patients. *J Obstet Gynaecol Res* 2022;48:2897-904.
- 11) Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BW, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD010290.
- 12) Yahyaei A, Vesali S, Ghaffari F. Introduce an optimal method of ovarian stimulation in the polycystic ovarian syndrome affected: a randomized controlled trial. *BMC Womens Health* 2023;23:323.
- 13) Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* 2017;23:560-79.
- 14) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020;2020:hoaa009.
- 15) Deng R, Wang J, He J, Lei X, Zi D, Nong W et al. GnRH antagonist protocol versus progestin-primed ovarian stimulation in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2024;309:1151-63.
- 16) Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58:249-61.
- 17) Ioannidou PG, Bosdou JK, Lainas GT, Lainas TG, Grimbizis GF, Kolibianakis EM.

How frequent is severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist triggering in high-risk women? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2021;42:635-50.

18) Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD008046.

19) Jiang L, Qiu Y, Xu L, Chang R, He F. Effect of aromatase inhibitors for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in infertile patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2024;22:85.

20) Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD006105.

21) 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, 松崎利也ら. 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. *日産婦誌* 2024;76:638-45.

22) Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008;23:160-7.

23) Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril* 2012;98:657-63.

24) Ma T, Niu Y, Wei B, Xu L, Zou L, Che X, Wang X, Tang D, Huang R, Chen B. Moderate-to-severe ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective multivariate logistic regression analysis in Chinese patients. *Adv Clin Exp Med* 2020;29:85-90.

25) Griesinger G, Verweij PJ, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, Tarlatzis BC. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in patients treated with corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH antagonist protocol. *PLoS One* 2016;11:e0149615.

26) Mai Q, Hu X, Yang G, Luo Y, Huang K, Yuan Y, Zhou C. Effect of letrozole on moderate and severe early-onset ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk women: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:42.e1-42.e10.

27) Chen YH, Xu XH, Wang Q, Zhang SD, Jiang LL, Zhang CL, Ge ZJ. Optimum oocyte retrieved and transfer strategy in young women with normal ovarian reserve undergoing a long treatment protocol: a retrospective cohort study. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1459-67.

28) Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H, Polyzos NP.

- Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod* 2016;31:370-6.
- 29) Magnusson Å, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Bergh C. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety. *Hum Reprod* 2018;33:58-64.
- 30) Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:CD011184.
- 31) Tang H, Mourad SM, Wang A, Zhai SD, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4:CD008605.
- 32) Jiang L, Qiu Y, Xu L, Chang R, He F. Effect of aromatase inhibitors for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in infertile patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2024;22:85.
- 33) Eftekhari M, Miraj S, Mortazavifar Z. The effect of luteal phase gonadotropin-releasing hormone antagonist administration on IVF outcomes in women at risk of OHSS. *Int J Reprod Biomed* 2016;14:507-10.
- 34) Wang YQ, Luo J, Xu WM, Xie QZ, Yan WJ, Wu GX, Yang J. Can steroidal ovarian suppression during the luteal phase after oocyte retrieval reduce the risk of severe OHSS? *J Ovarian Res* 2015;8:63.
- 35) Zeng C, Shang J, Jin AM, Wu PL, Li X, Xue Q. The effect of luteal GnRH antagonist on moderate and severe early ovarian hyperstimulation syndrome during in vitro fertilization treatment: a prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300:223-33.
- 36) D'Angelo A, Amso NN, Hassan R. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD002811.
- 37) Nardo LG, Cheema P, Gelbaya TA, Horne G, Fitzgerald CT, Pease EH, Brison DR, Lieberman BA. The optimal length of 'coasting protocol' in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome undergoing in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb)* 2006;9:175-80.
- 38) Várnagy A, Bódis J, Márfai Z, Wilhelm F, Busznyák C, Koppán M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2010;93:2281-4.
- 39) Wu D, Shi H, Yu Y, Yu T, Zhai J. Comparison of the effectiveness of various medicines in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:808517.

VII. おわりに

今回の PCOS 治療指針の改訂は、前回の指針と同様に妊娠希望の有無に応じた治療戦略を基盤としつつ、さらにきめ細やかな対応を提示した。特に、肥満やインスリン抵抗性を持

つ PCOS 患者への生活習慣改善の重要性、レトロゾールやメトホルミンの活用、そして FSH 低用量漸増療法や生殖補助医療への段階的な移行を明確にした。また、生殖補助医療における安全な卵巣刺激法の開発と OHSS の予防方法が確立されてきている点も踏まえている。挙児希望のある PCOS 患者については、排卵誘発で排卵が起きても妊娠に至らない場合、原因不明不妊に準じた治療も視野に入れ、不妊患者として柔軟に対応する方針を示した。本指針が、PCOS 患者一人ひとりの状態に合わせた最適な治療選択を通じて、より質の高い生殖医療の提供に資するものと期待する。

なお、本治療指針の改訂に際しては、PCOS の専門家である日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会 岩瀬 明委員長をはじめ、谷口文紀副委員長、北原慈和幹事に指導をいただいたことを付記しておく。

(文責 久具宏司 木村文則)