

— 総説 —

多嚢胞性卵巣症候群の診断と治療

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部女性医学分野

松崎 利也、岩佐 武、水口 雅博、苛原 稔

はじめに

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS) は全女性の 3 ~ 5 % に存在し、排卵障害の原因で最も頻度が高い。月経異常、不妊をはじめ、多毛にきびなどの男性ホルモン過剰による症状に加え、最近ではインスリン抵抗性を背景としたメタボリックシンドローム、生活習慣病の発症リスクなど、内分泌代謝異常による多彩な異常がクローズアップされている。本稿では、PCOS の診断と治療に関する最近の話題を概説する。

1. PCOS の診断

Stein と Leventhal により 1935 年に両側卵巣の嚢胞性腫大、無月経、男性型多毛、肥満の臨床症状を備える症例が報告され、Stein-Leventhal 症候群とよばれるようになった。その後の検討から Stein-Leventhal 症候群は卵巣における男性ホルモンの過剰産生が特徴であることが解った。さらに、類似の内分泌学的特徴を備

える者は月経異常患者に多数存在することが解り、多毛、肥満を伴わない者も含めて PCOS として扱うようになった。PCOS の病態は性腺系の異常にとどまらず、インスリン抵抗性も含めた全身の多岐に渡る (図 1)。

①臨床症状

PCOS の主な症状は、慢性的な無排卵による月経異常・不妊、男性ホルモンの過剰産生による多毛・男性化、および肥満である。1981 年 Goldzieher らは、欧米女性の PCOS 患者の症状の発現頻度を調査し²⁾、本邦でも 1993 年に日産婦生殖・内分泌委員会が全国調査を行った³⁾。本邦の PCOS は月経異常・不妊が主な症状で、多毛・男性化、肥満の頻度は少ない点の特徴である (表 1)。

②検査成績

一般に PCOS では肥満例の LH 値は非肥満例に比べると低い。本邦では非肥満例が多いため、LH 分泌異常の頻度が高い。LH 分泌異常は、血中 LH 基礎値が高値、LH/FSH 比が高いことが特徴である。GnRH 負荷試験においても LH が過剰反応を呈し、FSH が正常ないし低反応という特徴的なパターンを示す。LH パル

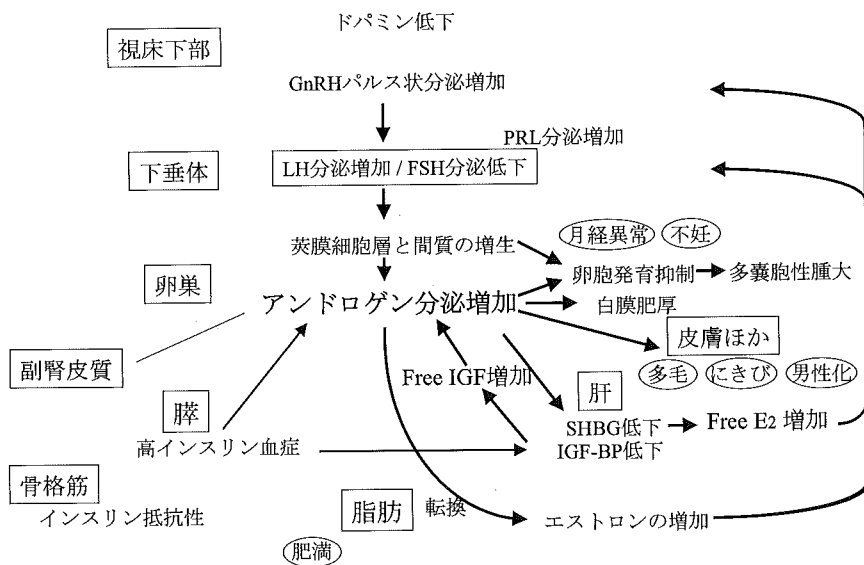


図1 多嚢胞性卵巣症候群の病態

表1 PCOS 患者の臨床症状

症状	欧米	日本
月経異常	80 %	92 %
不妊	74 %	99 %
多毛	69 %	23 %
男性化	21 %	2 %
肥満	41 %	20 %
症例数	1079 例	424 例

(日産婦 生殖・内分泌委員会報告 1993)

表2 PCOS 患者の血中ホルモン濃度

性ステロイドホルモン

ホルモン	正常上限	異常高値 (%)
テストステロン	1.0ng/ml	49.5
遊離テストステロン	3.0ng/ml	34.4
アンドロステンジオン	2.4ng/ml	34.7
DHEA	7.5ng/ml	14.3
DHEA-S	3000ng/ml	22.6
エストロン	120pg/ml	14.7
エストラジオール	150pg/ml	7.7
エストロン/エストラジオール比	0.7	87.4
尿中17-OHCS	6.8mg/day	25.8
尿中17-KS	6.5mg/day	57.7

LH, FSH, PRL

	正常上限 *	異常率 (%)	*正常女性の 平均値±1SD
LH	7.0 mIU/ml	81.3	
FSH	14.4 mIU/ml	0	
LH/FSH	1.0	80.8	
PRL	15.0 ng/ml	9.0	(スパック-Sによる測定)

表3 PCOS 患者の卵巣所見

内診所見	卵巣腫大	14.4 %
超音波所見	卵巣腫大	46.6 %
	嚢胞状変化	82.9 %
肉眼所見	卵巣腫大	71.9 %
	白膜肥厚	77.1 %
	表面の隆起	82.0 %
組織検査	内莖膜細胞層の肥厚	60.5 %
	間質細胞の増生	51.2 %
	顆粒膜細胞の変性	34.9 %

(日産婦 生殖・内分泌委員会 1993)

ス状分泌の頻度は、正常月経周期女性の卵胞期では約 90 分に 1 回であるのに対し、PCOS 患者では 55 ~ 60 分に 1 回と高頻度である⁴⁾。また、9 % の症例で PRL が軽度の上昇を示す。

男性ホルモンの産生亢進も重要な所見であり、卵巣由来のテストステロン、アンドロステンジオン、副腎由来の DHEA-S などの産生が亢進する。しかし、これらのホルモンの血中濃度が高値を示す患者の割合は全症例の半数以下であり、異常を示す例でも軽度の異常にとどまる(表 2)³⁾。女性ホルモンでは、エストロン (E1) 値、エストロン/エストラジオール比が高い。また、性ステロイドホルモン結合グロブリン (SHBG) が低値で、遊離テストステロンなど活性の高い性ステロイドホルモンが高値になる。

卵巣では、経膈超音波検査で多嚢胞性変化が典型的所見であり、ときに卵巣全体の腫大も確認できる。肉眼的には白膜の肥厚が、組織検査では内莖膜細胞層の肥厚と間質の増生などが認められる(表 3)。

③診断基準

現在、国内では日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会の PCOS 診断基準が汎用されている(表 4)³⁾。この基準を簡潔にとらえると、1. 慢性的な排卵障害、2. 高 LH 血症、3. 多嚢胞性卵巣、の 3 項目をみたすものとなる。列記されている他の症状や男性ホルモンの高値は診断に必須ではない。なお、副腎性器症候群、卵巣の男性ホルモン産生腫瘍(男性化胚細胞腫、門細胞腫)、副腎皮質の腺腫又は癌腫、Cushing 症候群など、原因が特定された疾患は PCOS 類似の病態を示しても除外する。日本の診断基準の問題点は、高 LH 血症を必須としていること、男性ホルモンの位置づけが低いことであり、本来 PCOS とすべき症例の一部が診断から漏れてしまう点である。現在、日本産科婦人科学会、生殖・内分泌委員会「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会」(小委員長、荏原 稔)で診断基準の改定作業が行われており、2007 年の日産婦総会、生殖・内分泌委員会報告で改定案が提示される予定である。

表4 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, 1993)

I. 臨床症状

- ①. 月経異常 (無月経, 稀発月経, 無排卵周期症など)
2. 男性化 (多毛, にきび, 低音声, 陰核肥大)
3. 肥満
4. 不妊

II. 内分泌検査所見

- ①. LHの基礎分泌高値, FSHは正常範囲
2. LHRH負荷試験に対し, LHは過剰反応, FSHはほぼ正常反応
3. エストロン/エストラジオール比の高値
4. 血中テストステロン又は血中アンドロステンジオンの高値

III. 卵巣所見

- 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
2. 内診又は超音波断層検査で卵巣の腫大が認められる
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
4. 組織検査で内荏膜細胞層の肥厚・増殖, 及び間質細胞の増生が認められる。

○印の項目は必須項目、その他の項目は参考項目

一方、米国では1990年のNIH/NICHDによる診断基準が汎用されていた。この基準では 1. 慢性的な排卵障害、2. 男性ホルモン過剰の2項目を共に満たすものをPCOSとし、疾患概念に忠実に沿っていた。男性ホルモン過剰は血中ホルモン値または多毛などの臨床症状としている。しかしながら、血中の男性ホルモンは正常女性における測定値の分布が広く、十分にcontrolされた集団から定めた基準値が存在しない。その代用とした多毛にも正常範囲のデータが存在せず、評価が主観的になりやすく、また、東アジアの症例では多毛を示すことが少ない。このように、男性ホルモン過剰を必須としたために比較的典型的な症例しか診断できなかった。この問題点を解決するため、ASRMとESHREが合同で2003にPCOSの新しい診断基準を作成した⁵⁾。この基準では、1. 慢性的な排卵障害、2. 男性ホルモン過剰、3. 多嚢胞性卵巣の3項目のうち2項目でPCOSと診断する。男性ホルモン過剰に相関するものとしてPCOSに普遍的に見られる卵巣所見を採用した。この新基準は広く、日本の基準で診断したPCOSの全てが該当する。この診断基準の妥当性は今後検証が必要であろう。

③各項目の判定

LH値は測定系によって基準値が異なる。かつてはスパック-SがLH測定系のシェアの大半を占めていたが、現在は複数の測定系が普及しアーキテクトがシェアの第1位となっている。アーキテクトは標準値の見直しによりスパック-Sとの互換性が高くなり、LHは7mIU/mL、LH/FSH比は1以上がLH単独高値の目安

となる。ケンタウロスにはLH/FSH比1.37以上が目安である。また、LHの測定は採血時期により大きく変動するので、基準を満たさない場合には再検する。

卵巣所見は経膈超音波検査で検査するが、少なくとも一方の卵巣の全体で2-9mmの小卵胞が12個以上とする基準が感度、特異度に優れる^{6,7)}。女性ホルモンの内服中や、1cm以上の卵胞が存在する時には判定しない。

2. PCOSの治療

病因が不明なPCOSに原因療法は存在しない。肥満合併例において運動や減量療法が病態を根本的に改善する可能性があるが、減量には困難もある。したがって、年齢と主訴に応じた対症的な治療が必要となる。月経異常にはHolmstrom療法や低用量経口避妊薬(OC)が、多毛にはOC、抗男性ホルモン薬、脱毛が行われる。不妊には排卵誘発が行われるが、PCOSに特有の戦略がある。また、糖尿病、高血圧などの発症頻度が高いので、長期的な管理や指導も必要である。

①不妊以外の症状に対する治療

1) 月経異常

若年者に多い主訴は月経異常/不正性器出血である。PCOSの月経異常は、内因性のエストロゲンが分泌されていることが特徴で、第2度無月経の症例はほとんど無い。黄体ホルモンの分泌されない卵胞ホルモンの持続的作用が子宮内膜癌に関わることが示唆されており、未治療PCOSにおける子宮内膜癌の発生率が高

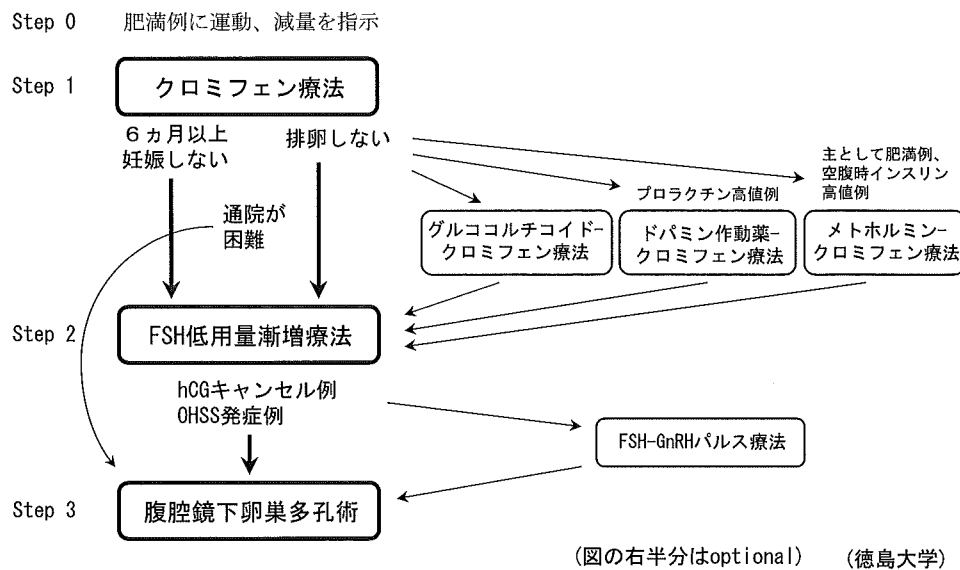


図2 多嚢胞性卵巣症候群に対する排卵誘発法の選択指針

いとす報告がある。したがって、PCOSの月経異常には不正性器出血と子宮内膜癌の予防を目的として、ホルムストローム療法かOCによる治療が行われる。挙児希望のない例にはクロミフェンなどの排卵誘発薬の使用は推奨されない。

2) 多毛

経口避妊薬(OC)と抗アンドロゲン薬が用いられる。OCと抗アンドロゲン薬の併用は効果の面でも有用であるが、抗アンドロゲン薬では20%に月経周期が回復し、妊娠した場合に男児に外陰奇形(尿道下裂など)をおこす危険があることから、避妊の意味でもOCの併用が必要である。OCでは含有する黄体ホルモンに男性ホルモン作用の少ないマーベロンが適している。ただし、薬物療法は効果発現までに長期間を有し、劇的な改善は期待できず、根治的でなく、また多毛に対する保険適応もない。したがって、薬物療法に際しては、適宜、レーザー脱毛等を併用することも必要となる。なお、海外ではEflornithineの局所用脱毛抑制クリームが使用可能であり、6ヵ月間使用すると著効する。

②不妊に対する治療

PCOSの不妊原因は排卵障害なので、不妊治療として排卵誘発が行われる。ゴナドトロピン療法によって卵巣が腫大しやすいので、図2の指針を参考にして治療を行う。クロミフェン単独療法、低用量漸増FSH療法、腹腔鏡下卵巣焼灼術を、この順で選択するのが基本である。図の右半分に記載した試験的な治療法を行うには、十分な説明と同意、倫理委員会の承認などのしかるべき手順が必要である。

メトホルミン-クロミフェン療法は、クロミフェン無効例で76%に排卵が起きる。メトホルミン(メル

ビン錠)は2型糖尿病の治療薬であり、国内で認可されている投与量は1日750mgまでである。副作用として10万人に3人と稀であるが致死的な乳酸アシドーシスがあるため、初期症状の悪心・食欲不振に注意し、肝・腎機能障害をもつ患者には使用しない。使用日数は月経周期5日目から排卵までなど、最小限にとどめる方がよいと思われる。

ゴナドトロピン療法は1日75単位開始のFSH低用量漸増療法で行うことが望ましい。排卵率90%、周期別妊娠率17~20%、多胎率0~10%、OHSS発症率30%、平均投与日数は14日で、通院期間が長引く場合があるため、欧米で行われている自己注射の導入が望まれる。

FSH-GnRHパルス療法は、FSH製剤150単位を3日間程度投与し、卵巣が11mmを超えたら携帯型微量注入ポンプを用いてGnRH製剤(ヒポクライン)を2時間に1回、20 μ gずつ皮下投与する。本療法は治療日数が短く、副作用が低率である。PCOSでの排卵率90%、周期別妊娠率21%、多胎率6%、OHSS発症率13%。平均治療日数は7.6日である。GnRH製剤の排卵誘発に対する保険適応はない。

腹腔鏡下卵巣多孔術(laparoscopic ovarian drilling: LOD)は、卵巣の4~30箇所をレーザーや電気メスで焼灼する治療法である。術後に約80%に自然排卵が発来し、効果は1年前後持続する。術後癒着は楔状切除術よりも軽度である。術後1年の累積妊娠率は67%と、ゴナドトロピン療法6周期に匹敵し、多胎妊娠が少ない点がメリットである。効果が長期的に持続する場合もある。

おわりに

本文ではPCOSの診断と治療について解説した。その他に、PCOSにおいて生活習慣病の危険因子のインスリン抵抗性は50～70%に存在し、非肥満例でも安心できないことは重要な点である。PCOSを早期に診断する意義のひとつに生活習慣病の1次予防があげられる。PCOS患者には主訴の治療にとどまらず、体重コントロールの指導や定期的な一般検診を勧める必要もあると思われる。

文 献

- 1) Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29: 181-191, 1935.
- 2) Goldzieher JW, Axelrod LR: Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 14: 631-653, 1963.
- 3) 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: 本邦婦人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年度～平成4年度)検討結果報告. *日産婦誌* 45: 1359-1367, 1994.
- 4) 松崎利也: PCO 症候群の視床下部・下垂体機能. *PCO 症候群の診断と治療*(青野敏博編著) 17-27、永井書店、大阪、1996
- 5) The 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 Jan; 19 (1): 41-7.
- 6) Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D.
Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions.
Hum Reprod Update. 2003 Nov-Dec; 9 (6): 505
- 7) Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D.
Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles?
Hum Reprod. 2003 Mar; 18 (3): 598-603.
- 8) 松崎利也、田中尚子、岩佐 武、水口雅博、苛原稔: インスリン抵抗性改善薬の適応と評価 *産婦治療*、90 (2): 171-176, 2005
- 9) Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH.
Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod.* 2006 Jan; 21 (1): 80-89.
- 10) Lord JM, Flight IHK, Norman RJ: Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software