

— 総説 —

新しい診断基準をふまえた多嚢胞性卵巣症候群の治療戦略

滋賀医科大学医学部地域医療システム学講座

高橋 健太郎

はじめに

多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic Ovary Syndrome: PCOS) の診断において、欧州ヒト生殖学会 (ESHRE) と米国生殖医学会 (ASRM) との PCOS に関する合同カンファレンス (2003 Rotterdam Consensus Meeting) で新しい診断基準 (ESHRE/ASRM 2003)¹⁾ が決定された。一方、本邦においても新しい診断基準 (表 1) が 2007 年春に日本産科婦人科学会から統一見解として報告された²⁾。また、Long-term health risks の観点から、2 型糖尿病や子宮内膜癌のリスクファクターとして、治療に関してはメトホルミンの登場等で PCOS の診断・治療において新たな局面を迎えつつある。

本稿においては PCOS の診断と治療について最近の知見をもとに述べる。

PCOS の診断

1. 本邦と欧米との診断基準の比較

PCOS は不妊外来や一般婦人科内分泌外来でよく遭遇する疾患であるが、卵巣の多嚢胞性変化に内分泌学的異常およびその結果としての様々な臨床症状を伴った複雑な病態を呈する内分泌疾患であり、しかも人種的な相違もみられるので、世界統一の診断基準の制定には困難を要している。

PCOS はもともと、1935 年に Stein と Leventhal により、無月経、両側卵巣が子宮の 1/2 以上に腫大しており、臨床症状として、男性型多毛、肥満、不妊を有し、楔状切除で排卵性周期を回復した症例が報告 (Stein-Leventhal Syndrome)³⁾ されて以来、多嚢胞卵巣と高 LH 血症、高アンドロゲン血症 (Polycystic Ovarian Disease: PCOD) とその包括範囲が広くなり、近年ではさらに、インスリン抵抗性も含んだ広い概念で PCOS が考えられている。

表 1 多嚢胞性卵巣症候群の新診断基準

以下の 1～3 の全てを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする

1. 月経異常
2. 多嚢胞性卵巣
3. 血中男性ホルモン高値

または

LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常

注 1) 月経異常は、無月経、希発月経、無排卵周期症のいずれかとする。

注 2) 多嚢胞卵巣は、超音波断層検査で両側卵巣に多数の小嚢胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で 2～9 mm の小嚢胞が 10 個以上存在するものとする。

注 3) 内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に、1 cm 以上の卵胞が存在しないことを確認のうえで行う。また、月経または消退出血から 10 日までの時期は高 LH の検出率が低いことに留意する。

注 4) 男性ホルモン高値は、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかを用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。

注 5) LH 高値の判定は、スパック-S による測定の場合は $LH \geq 7 \text{ mIU/ml}$ (正常女性の平均値 + 1 × 標準偏差) かつ $LH \geq FSH$ とし、肥満例 (BMI ≥ 25) では $LH \geq FSH$ のみでも可とする。

その他の測定系による場合は、スパック-S との相関を考慮して判定する。

注 6) クッシング症候群、副腎酵素異常、体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

表 2 PCOS の多毛と肥満の日本と欧米の比較

症状	欧米 Balen et al. (1995) n = 1741	日本 日産婦生殖内分泌 委員会報告 (2007) n = 1028
多毛	66.2%	10.5%
肥満	38.4%	14.3%
男性化徴候	34.7%	2.5%

1990年に米国 National Institute of Child Health and Human Development (NIH/NICHD) のカンファレンスで定められた診断基準 (NIH 1990)⁴⁾ は月経異常と高アンドロゲン血症を来すものが PCOS であるとしたが、その後、欧州ヒト生殖学会 (ESHRE) と米国生殖医学会 (ASRM) との PCOS に関する合同カンファレンス (2003 Rotterdam Consensus Meeting) で決定された診断基準 (ESHRE/ASRM 2003)¹⁾ は月経異常と高アンドロゲン血症と超音波断層法による卵巣の多嚢胞性変化の3つのうちいずれか2つが認められるものである。

本邦における PCOS の診断基準は 1993 年の日産婦報告⁵⁾ では、月経異常と卵巣の超音波断層検査での卵巣の嚢胞状変化および高 LH 血症を要素としていた。これは、LH の高値を示す症例の割合が 81.3% と高率であったので、必須項目として取り扱われたためである。一方、2007 年の改訂²⁾ では実際の診療現場の混乱を避けるために今までの日産婦 1993 の診断基準の骨子を踏襲する形で、かつ欧米の診断基準と互換性があり、国際的にも評価される形で、症状、卵巣形態、内分泌的な裏付けの3要素を必須項目として作成された。旧診断基準との相違は①診断基準の要素を簡潔に3項目のみ記し、注記を付した点、②男性ホルモン高値を診断基準に反映させた点と、③超音波断層法による卵巣の多嚢胞所見の判定基準を明確にした点である。

これらの、診断基準で忘れてはならない注意点がいくつかある。一つは、米国では未だアンドロゲンの過剰を診断基準から除くことには抵抗があり、2007 UpToDate⁶⁾ の中にも記されているように、NIH criteria が未だに根強く容認されている。二つ目は、本邦における PCOS 患者と、欧米の PCOS 患者の症状の出現頻度とはかなり異なり、肥満 (14.3%) と高アンドロゲン血症に伴う多毛 (10.5%) や男性化徴候 (2.5%) は欧米と比較して有意に低率であり (表 2)²⁾、本邦における PCOS は欧米での議論の基である、「高アンドロゲン血症」が異常に少ない特徴がある。三つ目に本邦の新しい診断基準に欧米の診断基準に含まれていない高 LH 血症を何故あくま

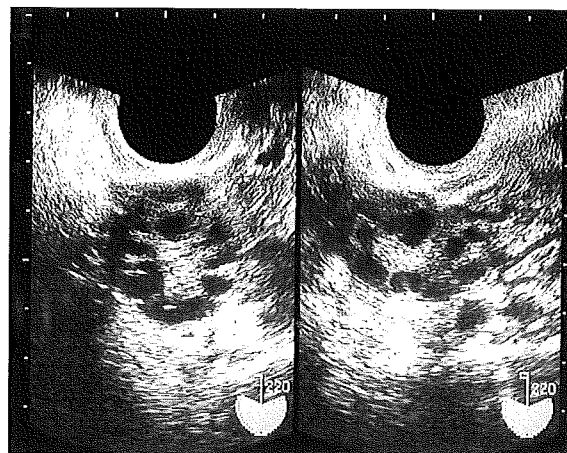


図 1 PCOS の経膈超音波卵巣画像

でも踏襲するのかという疑問点である。この理由は本邦の PCOS 症例で男性ホルモンが高値を示す例はあまり多くなく、高アンドロゲン血症のみを必須とすると数多くの PCOS が診断されなくなる。また、PCOS 疑い症例で LH 値が正常なものうち、40.6% はテストステロンまたはアンドロステジオンが高値であったこと、LH または遊離テストステロンのいずれかが高値を示すものを PCOS とすると PCOS 疑いの 76.1% が PCOS と診断可能であることから、男性ホルモン測定と LH 測定を補完的に用いることによりさらに正確に PCOS と診断できることが考えられる²⁾。しかし、高 LH の再現性は 68.2% と悪い事²⁾、肥満例では LH 値が低い症例がある事、各種測定系における LH 高値の判定基準が明確でない事、変異 LH の症例が本邦婦人の約 10% に存在し、スパック-S LH 試薬を用い測定した場合 LH は低値を示す事⁷⁾ などがあり、新しい診断基準では月経または消退出血から 10 日までの時期は高 LH の検出率が低いことに留意するように、また、LH 高値の判定は、スパック-S による測定の場合は $LH \geq 7 \text{ mIU/ml}$ (正常女性の平均値 + 1 × 標準偏差) かつ $LH \geq FSH$ とし、肥満例 (BMI ≥ 25) では $LH \geq FSH$ のみでも可とし、その他の測定系による場合は、スパック-S との相関を考慮して判定するように注記を付してある。

2. 卵巣形態の診断基準 (図 1)

経膈超音波断層法による卵巣形態を考える上で、卵巣の超音波像が本当に卵巣組織を反映しているのかということが重要であり、これが大前提となって経膈超音波像が診断基準の要素として用いられることとなる。著者らは以前の研究で経膈超音波断層法による小嚢胞は組織学的に卵巣の小嚢胞および閉鎖卵胞と有意な正の相関関係があり (図 2)⁸⁾、しかも経膈超音波断層法による小

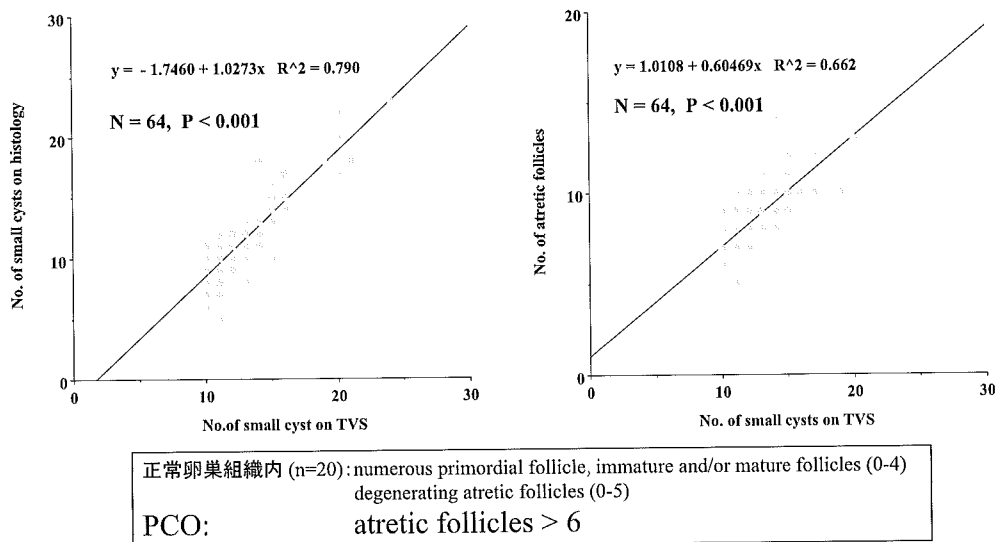
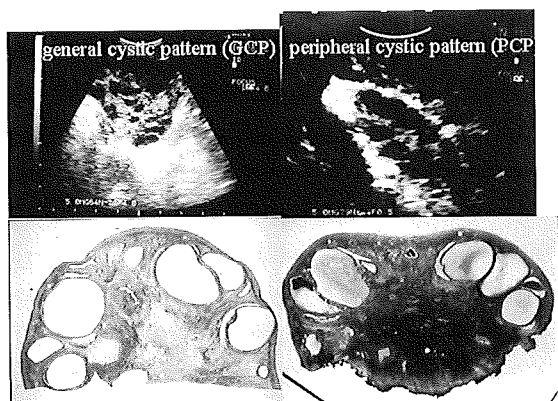


図2 TVSにおける小嚢胞数と組織像との相関
(Takahashi et al, 1994⁸⁾より、一部改変)



		Histopathological		
		GCP	PCP	
Ultrasonographic	GCP	15	1	16
	PCP	0	24	24
		15	25	40

図3 小嚢胞のTVSと病理組織像との関係
(Takahashi et al, 1994⁹⁾より、一部改変)

嚢胞の卵巣内配列は組織学的な卵巣内の小嚢胞の配列と極めて一致することを見出した(図3)⁹⁾。このことは卵巣の経腔超音波像は組織像を忠実に反映しており、卵巣の組織形態像は経腔超音波断層画像で容易に代用できることを証明した。

日産婦 1993年の診断基準⁵⁾では、「超音波断層検査で多数の卵胞の嚢胞状変化がみとめられる」と卵巣の超音波所見に基準設定が無く漠然としたものであったが、新しい診断基準では小卵胞のカウントルールを明確(多嚢胞卵巣は、超音波断層検査で両側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で2-9mmの小卵胞が10個以上存在するもの)にした。ESHRE/ASRM 2003の卵巣所見の診断基準はJonardら¹⁰⁾の報告を採用し、「少なくともひとつの卵巣全体で2-9mmの卵胞が12個以上存在するもの」としている。著者ら¹¹⁾の本邦婦

人のPCOSにおける小嚢胞のサイズの検討でも、Jonardら¹⁰⁾の報告と同様に、卵巣全体に2-11mmの小嚢胞が分布しており、小嚢胞の数は3-21個の分布で10-15個のものが最も多く、平均10.6個であった。このデータから見ても、本邦婦人のPCOSの小嚢胞の大きさおよび数は欧米婦人とほぼ同様であることがわかる。本邦における新しい診断基準はESHRE/ASRM 2003の診断基準との整合性を考慮して、Jonardら¹⁰⁾の報告を基に、基準値を決めたのであるが、その違いは小嚢胞の数にある。ESHRE/ASRM 2003は12個以上であるが、本邦での採用は10個以上である。12個以上を基準とする場合、感度は75%で特異度は99%となるが、10個以上を基準値とする場合、感度は86%で特異度は90%となる。本邦の基準は臨床症状、内分泌値、卵巣形態の3項目を全て必須としているので、広くPCOSを診断するためには、

特異度よりもむしろ感度を上げるほうがよく、しかも 10 個という数は実際の臨床の場合においてもキリの良い、覚えやすい数である。

3. インスリン抵抗性

インスリン抵抗性とは血中にインスリンがあるにもかかわらず、それに対応したインスリン作用が得られない病態をいい、PCOS とこのインスリン抵抗性や糖代謝異常との関連性が近年クローズアップされてきた。PCOS 患者では糖尿病の頻度が有意に高く、非肥満の PCOS においても高率にインスリン抵抗性が認められ、2 型糖尿病のリスクが 3-7 倍高く、無月経、肥満、家族歴が加わるとさらにリスクが高くなると報告されており^{12,13,14,15,16)}、ESHRE/ASRM 2003¹⁾でもインスリン抵抗性は PCOS 婦人の生殖機能異常と関連性があり、PCOS 婦人の Metabolic Syndrome のスクリーニングを勧告している。著者らも 75 g OGTT で低血糖発作を来した非肥満の PCOS 婦人を経験している¹⁷⁾。

PCOS の治療

PCOS の治療法はその患者の希望する目的、つまり①多毛の治療、②肥満の治療、③子宮内膜癌の予防、④不妊症および排卵障害の治療に大別されるが、妊娠の必要がない PCOS 婦人には一般的に経口避妊薬の投与がよい。

1. 多毛の治療

多毛は本邦ではあまり多くは無いが、美容上や思春期の女性でこれを悩んで受診する患者が少なくはない。これらの患者には効果の発現は緩やかであるが、副腎あるいは卵巣由来のアンドロゲンを低下させ、肝臓で SHBG 産生を亢進させることによる、遊離テストステロンの減少の目的で経口避妊薬 (EP 合剤: プラノバル® 1錠/日 21日間投与, 思春期の場合はマーベロン®を同様に投与) を投与する。3~6 か月して効果が認められない場合は antiandrogen としての spironolactone 100-200 mg/日 (アルダクトン A® 1-2錠, 2回/日) を EP 合剤に追加して処方する。

2. 子宮内膜癌の予防

6ヶ月以上無月経が持続する場合、unopposed estrogen による子宮内膜増殖症からの子宮内膜癌の発症を予防する必要がある。そのために、MPA (ヒスロン®) 10 mg/日を 10 日間投与し、消退出血後は低用量ピル (マーベロン® 1錠/日, 21日間投与) を繰り返す。4~6 か月して患者が満足しない場合は、多毛の治療と同様

にアルダクトン A® を追加投与する。また、ピルの服用が不可能な場合はヒスロン® 10 mg/日の 10 日間投与を 1~2 か月毎に繰り返し、消退出血を起こす。しかし、この方法はにきび、多毛には全く効果が無いことを患者に告げておくことが重要である。

3. 漢方薬治療

漢方的な考え方によると、生体を維持する 3 要素である気・血・水の体内バランスが壊れることにより、病気が発生すると考えられている。PCOS の排卵障害も当然、気・血・水の乱れから生ずる病態とらえても間違いはない。PCOS の治療薬としての漢方処方 EBM は著者が調べた限りで 3 つ報告されている。一つは著者らの報告¹⁸⁾で PCOS を瘀血と気虚の病態から芍薬甘草湯を投与する治療法である。芍薬甘草湯 (TJ-68 7.5 g/day) を投与すると 4 週間後に血中テストステロンは有意に減少し (34 症例の内、30 症例 91% に testosterone の低下が認められた)、排卵障害を改善させる。その薬理作用は下垂体のドパミン受容体に作用し、LH/FSH の低下をもたらす。また、卵巣に直接作用を及ぼし aromatase 活性を上昇させ testosterone から estradiol (E2) の転換を促進するとともに、肝臓における SHBG 産生を促進させ、結果的に E2/testosterone 比の上昇と testosterone 活性の低下をもたらすと推察される。2 つ目は PCOS を気滞、気鬱と水滞の病態から柴苓湯を投与する治療法である。柴苓湯は気滞、気鬱の方剤である小柴胡湯 (抗炎症剤、抗ストレス剤、体質改善剤である) と水滞の方剤である五苓散 (利尿剤である) の合剤である。柴苓湯投与により LH の分泌抑制をもたらし、21 症例中 12 例 (57%) において排卵したと報告¹⁹⁾されている。3 つ目は PCOS を血虚と瘀血の病態から性ホルモン分泌異常や下肢の血流不全によく使用される温経湯を投与する治療法である。温経湯投与により LH の分泌抑制をもたらし、60% が排卵したと報告²⁰⁾されている。

4. 不妊症および排卵障害の治療

PCOS の 85 症例において、まずクロミッド® 50~150 mg/日の 5 日間投与を行い、32 症例に排卵が認められたが、53 症例は排卵が認められなかった。排卵が認められたもののうち 13 症例が妊娠した。クロミッド® 無効 53 症例の内、3 症例はその後、治療を断念し、7 症例は腹腔鏡下卵巣電気焼灼術を行った。残りの 43 症例に Pure FSH 投与 (75~225 単位) が行われ、39 症例に排卵が認められたが、4 症例は排卵が認められなかった。排卵が認められたものの内、9 症例が妊娠した。妊娠の認められなかった 30 症例の内 25 症例には OHSS が起こった。30 症例の内 23 症例に腹腔鏡下卵巣

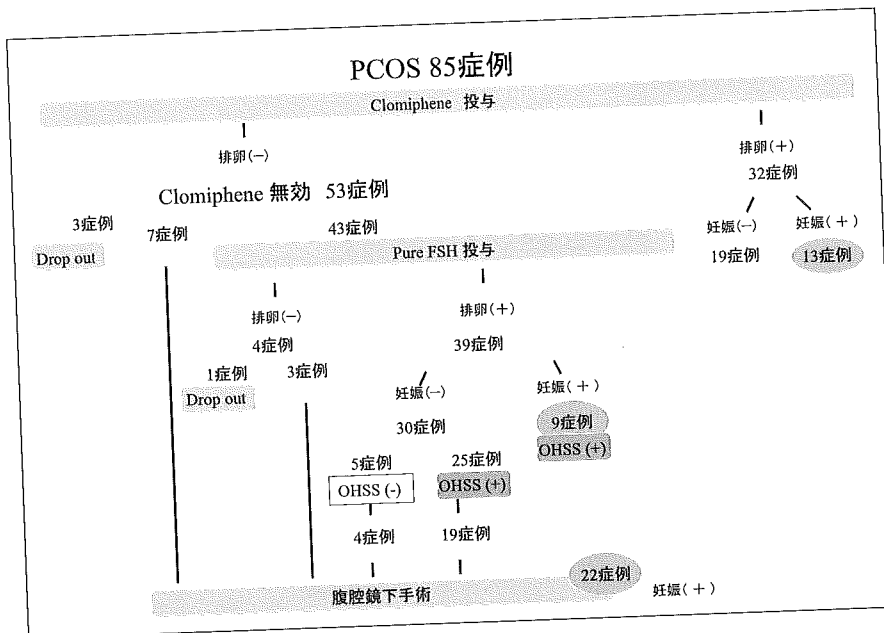


図4 85症例のPCOSに対する治療成績

表3 PCOSに対する治療法別効果の比較

治療法	排卵率	妊娠率	流産率	OHSS 発症率	多胎率
CL	37.6% (32/85)	15.3% (13/85) ^b	15.4% (1/13)	0% (0/85)	0% (0/13)
Gn	90.7% (39/43) ^a	20.9% (9/43) ^b	11.1% (1/9)	79.1% (34/43) ^c 軽症 4.7% 中等症 95.3%	11.1% (1/9)
LOEC	100% (33/33) ^a	66.7% (22/33)	13.6% (3/22)	57.1% (8/14) ^c 軽症 100% 中等症 0%	0% (0/22)

CL: Clomiphene 療法

Gn: Pure FSH 療法

LOEC: Laparoscopic ovarian electrocautery

a, c: P<0.0001 vs Clomiphene 療法

b: P<0.0001 vs Laparoscopic ovarian electrocautery

電気焼灼術が行われた(図4)。これら、クロミッド療法(CL)、ゴナドトロピン療法(Gn)、腹腔鏡下卵巣電気焼灼術(LOEC)の治療効果を比較すると(表3)排卵率はLOEC(100%)とGn(90.7%)がCL(37.6%)と比較して有意に高率であった。妊娠率はLOECが66.7%でGn(20.9%),CL(15.3%)よりも有意に高率であった。しかし、流産率には有意な差は認められなかった。多胎率は有意差はないもののGnで11.1%と多い傾向にあった。OHSS発症率はGn(79.1%)とLOEC(57.1%)で有意差は認められなかったが、OHSSのgradeはGnが95.3%の中等度OHSSの発症が認められたがLOECではすべて軽度のOHSSであった。これらの結果から、積極的な腹腔鏡下卵巣電気焼灼術が望まれる。

しかし、最近では保存的にメトフォルミン療法等を考慮した治療法が欧米では主流をなして来つつある。これらの点を考慮して、図5に不妊症および排卵障害の最新の

治療戦略を考案した²¹⁾。

まず、月経周期5日目あるいは消退出血5日目よりクロミッド® 50 mg/日の5日間投与を行う。排卵が起きない場合には順次200 mg/日まで増量する。しかし、医療保険は100 mg/日までしか認められていないので注意を要す。PCOSの卵巣形態とクロミッド®の反応性は小嚢胞数が多い場合は効果が期待できないので²²⁾、最初からクロミッド®の投与量を多くするか、あるいは次の治療法からスタートするほうが治療期間の短縮につながる。

排卵効果が無い場合や排卵はするがタイミング法や人工授精を6か月間行っても妊娠しない場合はメトフォルミン療法を行う。メトフォルミンはインスリン抵抗性改善薬でインスリン作用を強め、血清インスリン濃度を減少させる。また、卵巣のアンドロゲン産生を減少させ、遊離テストステロンを低下させることにより排卵をもたらすとされており、非肥満PCOS婦人で排卵率63%、妊娠率15%

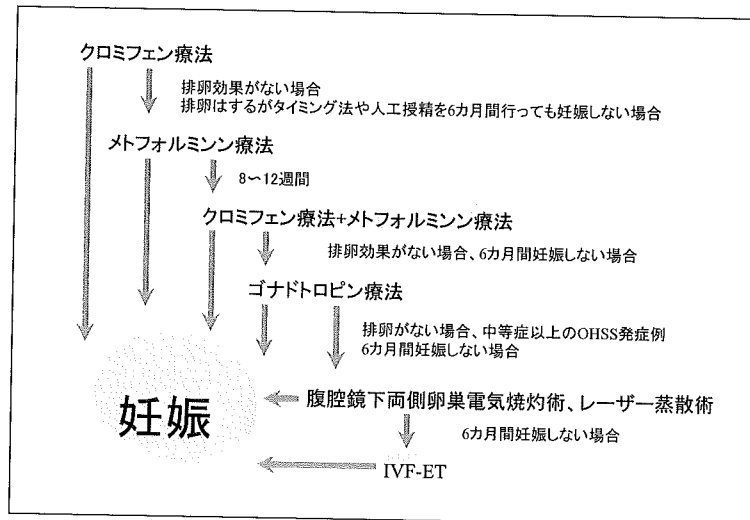


図5 不妊症婦人に対する治療戦略
(高橋健太郎, 2008²¹⁾ より)

と報告されている²³⁾。具体的にはグリコラン錠® 500 mg/日から開始し、効果が無ければ2,000 mg/日まで増量する。しかし、重篤な副作用のひとつである乳酸ケトアシドーシスに注意し、医療保険適用外であるので、十分なインフォームドコンセントの下で慎重な投与が望まれる。2~3か月投与しても効果が無い場合は、クロミフェンと併用して使用する。本邦におけるこの併用療法の効果は排卵率80%、妊娠率40%、多胎率0%、OHSS発症率0%と報告されている²⁴⁾。

この併用療法においても排卵が認められない場合や6か月経っても妊娠しない場合にはゴナドトロピン療法を行う。一般的には治療周期の月経開始3日目からpure FSH製剤を連日75 IU投与(2週間投与し、発育卵胞が認められない場合は、ここで一旦中止し、消退出血を起し、消退出血3日目から150 IUを同様に投与する。無効時は同様な方法で225 IUまで増量する)し、主席卵胞の最大径が18 mmに達した時点でhCG 5,000 IUに切り替える。中等度以上のOHSSが生じた場合にはFSH漸減投与法(OHSSを発症した投与量から開始し、主席卵胞径が10 mmに達してから半量に変更し、卵胞径が14 mmから1/4量で、卵胞径が18 mm以上を確認してhCG投与に切り替える。ゴナドトロピン療法は多胎およびOHSSの発症に留意しなければならず、それを回避する目的で、血中FSH濃度の推移と発育卵胞数の関係からFSH-GnRH律動的皮下投与法が優れているが、高価な器具および投与法の煩雑さから、思ったほど普及していないのが現状である。

ゴナドトロピン療法にて排卵が認められない場合、中等症以上のOHSS発症例や6周期ゴナドトロピン療法を行っても妊娠が認められない場合は外科的処置を行うの

がよく、腹腔鏡下卵巣電気焼灼術あるいは腹腔鏡下レーザー蒸散術を行う。

手術療法をおこなって、6か月経ち妊娠が成立しない場合には積極的にIVF-ETを行う。

おわりに

日本産科婦人科学会から2007年の春に報告されたPCOSの新しい診断基準の解釈と最新のPCOSの治療方法について述べた。

文献

- 1) 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; 19:41-47.
- 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) Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
- 4) Zawadski JK, Dunalf A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach; in Dunalf A, Givens JR, Haseltine FP,

- Merriam GE (Eds): Polycystic Ovary Syndrome, (Series Ed: Hershman SM), Current Issues in Endocrinology and Metabolism, Boston, Blackwell Scientific Publications, 1992:377-384.
- 5) 杉本 修, 青野敏博. 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)検討結果報告. 日産婦誌 1993;45:1359-1367.
 - 6) Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. 2007 UpToDate® · www.uptodate.com
 - 7) Kurioka H, Takahashi K, Irikoma M, Okada M, Ozaki T, Ueda T, Miyazaki K. Diagnostic difficulty in polycystic ovary syndrome due to an LH-beta-subunit variant. Eur J Endocrinol 1999;140:235-238.
 - 8) Takahashi K, Eda Y, Abu-Musa A, Okada S, Yoshino K, Kitao M. Transvaginal ultrasound imaging, histopathology and endocrinopathy in patients with polycystic ovarian syndrome. Human Reprod 1994;9:1231-1236.
 - 9) Takahashi K, Ozaki T, Okada M, Uchida A, Kitao M. Relationship between ultrasonography and histopathological changes in polycystic ovarian syndrome. Human Reprod 1994;9:2255-2258.
 - 10) 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;18:598-603.
 - 11) Takahashi K, Okada M, Ozaki T, Uchida A, Yamasaki H, Kitao M. Transvaginal ultrasonographic morphology in polycystic ovarian syndrome. Gynecol Obstet Invest 1995;39:201-206.
 - 12) Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:499-507.
 - 13) Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. Fertil Steril 1992;57: 505-513.
 - 14) Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 1999;22:141-146.
 - 15) Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab 1990;84:165-169.
 - 16) Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:595-600.
 - 17) Takahashi K, Mutiara S, Kita N, Tsuji S, Noda Y, Miyazaki K. Odd variation of 75 g oral glucose tolerance test results in a Japanese patient with polycystic ovary syndrome: a case report. Arch Gynecol Obstet 2007;275:405-409.
 - 18) Takahashi K, Kitao M. Effect of TJ-68 (shakuyaku-kanzo-to) on polycystic ovarian disease. Int J Fertil Menopausal Stud 1994;39:69-76.
 - 19) 酒井 淳, 近藤善二郎, 亀井一彦, 角毅一郎, 和泉俊一郎. 多嚢胞性卵巣症候群に対する柴苓湯の有用性に関する検討. 臨床婦人科産科 2000;54:1330-1333.
 - 20) 後山尚久. 女性診療科医のための漢方医学マニュアル, 永井書店, 2003:28.
 - 21) 高橋健太郎. 多嚢胞性卵巣症候群の診断と治療. 産婦人科治療 2008;96: 169-176.
 - 22) Takahashi K, Uchida A, Yamasaki H, Ozaki T, Kitao M. Transvaginal ultrasonic assessment of the response to clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome. Fertil Steril 1994;62:48-53.
 - 23) Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4068-4074.
 - 24) 松崎利也, 岩佐 武, 水口雅博, 清水扶美, 苛原 稔. メタボリックシンドロームと多嚢胞性卵巣症候群. 産婦実際 2006;55: 231-235.