

報 告

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

小委員長：久保田俊郎

委員：苛原 稔，小辻 文和，原田 省，藤原 敏博

協力者：松崎 利也，吉木 尚之

I. はじめに

本邦での多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の病態や臨床所見は欧米とは多少異なるため，日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会では，本邦のPCOS患者の診断により適切で，欧米の診断基準とも互換性があり，国際的にも評価される新診断基準を平成18年度に作成した。しかし，PCOSはいまだ原因が明確ではなく治療についても難治性で，排卵誘発治療では副作用が発生しやすいなど，その管理や治療が難しい疾患である。最近の原因究明や病態把握の研究の進歩に伴い治療法は著しく変化し拡大しており，排卵誘発法の工夫，インスリン抵抗性改善薬の使用，腹腔鏡下手術の導入などが挙げられるが，それぞれの治療法の意義付けは明確ではなく，管理法もまだ不十分と考えられる。

平成19～20年度の日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会では，本邦において混乱しているPCOSの治療法を整理し，平成18年度に作成された本邦でのPCOS新診断基準に基づき，現状での有用性のある新治療指針を作成することを目的に本小委員会を設置し，検討を行った。具体的には，PCOSの新治療指針に関するアルゴリズム(図1)の作成とその解説，肥満を伴うPCOSの治療，インスリン抵抗性改善薬のメトホルミンの使用法，腹腔鏡下卵巣多孔術(laparoscopic ovarian drilling: LOD)，PCOSにおける生殖補助医療での注意点，の5項目についての調査結果を報告する。

II. 小委員会での検討結果

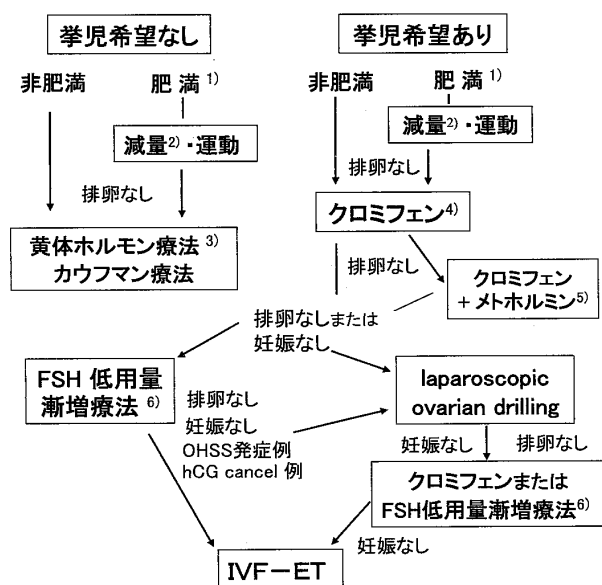
1. PCOSの新治療指針(図1)

1) 挙児希望があるPCOS患者

①BMIが25kg/m²以上の患者を肥満のあるPCOSに分類する。この群のPCOSの治療の第一選択は減量

と運動である。減量の目安としては，2～6カ月の期間で行い，5～10%の体重減少を目標とする(詳細は2.)。

②BMIが25kg/m²未満の非肥満群のPCOS患者，あるいは肥満群において減量・運動にても排卵がないPCOS患者には，第一選択としてクロミフェン療法を行う。この際，高プロラクチン血症を呈する場合には，クロミフェンに併用してドーパミンアゴニスト(カバサル®，テルロン®，パーロデル®)を，副腎性高アンドロゲン血症を示すPCOS症例にはグルココルチコ



注

1) BMI > 25

2) BMI > 25の場合，5～10%の減量と2～6カ月のダイエット期間を目標とする

3) 低用量経口避妊薬を用いる場合もある

4) 高PRL血症にはドーパミンアゴニスト，副腎高アンドロゲン血症にはグルココルチコイドを併用

5) 肥満，耐糖能異常またはインスリン抵抗性を持つ症例

6) 主卵細胞 18 mm以上でhCG投与，但し16mm以上の卵細胞が4個以上の場合はhCG投与を中止

図1 多嚢胞性卵巣症候群の新治療指針
(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会，2008)

イド(プレドニン®)をクロミフェンと併用する。

③クロミフェン療法で排卵がみられないPCOS患者で、肥満、耐糖能異常またはインスリン抵抗性を認める場合には、クロミフェンとメトホルミンの併用療法を行う。この治療法の詳細は3.に示す。

④③でも排卵がみられずまたは妊娠しない場合には、ゴナドトロピン(Gn)療法かLODを選択する。

⑤Gn療法ではFSH製剤の低用量漸増療法が選択され、経膈超音波断層法による卵胞径モニタリングや血中エストラジオール濃度測定を注意深く行い、OHSSや多胎妊娠を防止する。経膈超音波検査で、主席卵胞径が18mm以上になった場合にhCGを投与する。但し、Gn療法中に径16mm以上の卵胞が4個以上みられる場合には、hCG投与を中止する。

⑥LODにより、術後の自然排卵は74%に起き妊娠は60%に成立しており、多胎率は2%と低い。現時点ではクロミフェン抵抗性の不妊に対し、Gn療法に並ぶ選択肢のひとつと考えられる(詳細は4.)。LODによっても排卵や妊娠がみられない場合でも、術後排卵誘発剤の感受性が上昇している可能性があるため、再度クロミフェン療法またはGn療法を試みる。

⑦Gn療法で排卵または妊娠のみられない場合や、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)が発症したり、hCG投与がキャンセルされたり、LODで排卵や妊娠がみられない場合には、IVF-ETを選択する。その注意点としては、卵巣刺激にはOHSSの発生頻度が低いFSH製剤が有用であること、採卵後に重症OHSSのリスクが高ければ全胚凍結を行うこと、などである(詳細は5.)。

2) 挙児希望のないPCOS患者

①1)①と同様に、BMIが $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上を基準として肥満のあるPCOSを分類し、減量と運動を推奨する。

②肥満のないPCOS患者あるいは肥満群で減量・運動にても排卵がないPCOS患者には、黄体ホルモン療法またはカウフマン療法を行うが、低用量経口避妊薬を用いる場合もある。

③挙児希望のないPCOS患者に対する子宮内膜保護(endometrial protection)について

PCOSにおいては、多数の小卵胞から分泌されるエストラジオールに加えて脂肪組織において産生・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をとる。しかも排卵が規則的に起こらないことにより、プロゲステロンの作用を受けることなく子宮内膜は持続的にエストロゲンに暴露され、また月経も規則的に起こらないために、この状態が慢性的に続く

こととなる。これを“unopposed estrogen”と呼ぶが、その結果として子宮内膜が過形成を起こす。そして、その一部が子宮内膜異型増殖症(atypical endometrial hyperplasia: AEMH)やひいては子宮内膜癌に至ると考えられる。PCOS患者における子宮体癌の発生を具体的に示す報告はみられないものの、無排卵女性を対象としたコホート研究では、子宮体癌発症の相対リスクは3.1と高いことが示されている[Coulam CB., et al, Obstet Gynecol 61: 403—407, 1983]。また、40歳未満で発症するいわゆる若年性子宮体癌において、PCOS患者が占める割合は31.2~64.3%とされ一般女性に比して高率である[Dockerty MB., et al, Lancet 361: 1810—1812, 2003]ことも、PCOSの存在が本疾患のリスクファクターとなっていることを示唆する。

以上の事実から、挙児希望のないPCOS患者に対しても、子宮内膜保護(endometrial protection)の観点から治療を行うことが必要であると考えられる。本治療の目標は、子宮内膜を“unopposed estrogen”状態から解除し、周期的な剥脱を誘起することである。エストロゲンの基礎値が高値であることから、プロゲステロンの周期的投与によって消退出血を起こすことが可能である(Holmstrom療法)。使用する薬剤の種類並びに投与量について定見はないが、酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)5~10 mg/日などがよく用いられる。投与期間については消退出血の2週間目頃から10~14日間行われるのが一般的である。なお、場合により低用量ピルを用いることも可能であり、また頻度は低いがエストロゲンの基礎値が低いためにプロゲステロン単独で消退出血が誘起できないケースでは、カウフマン療法を行うことが必要となる。

(文責 久保田俊郎)

2. 肥満を伴うPCOSの治療方針

1) 「減量」を第一選択治療とする

肥満によるインスリン抵抗性の上昇は、PCOSの臨床像と内分泌動態の悪化をもたらす。排卵誘発剤の効果を減じる。いまだ大規模研究は存在しないものの、すべてのトライアルで、減量がPCOS症例のインスリン抵抗性と臨床症状の改善をもたらすことが確認されている。

2) 治療対象: BMI $>25\text{kg}/\text{m}^2$ を対象とする

BMI $>25\text{kg}/\text{m}^2$ のPCOS症例で、減量による卵巣機能の改善とインスリン抵抗性改善薬の臨床効果があること、また、BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以下の症例では、減量が効

果をもたらさないことが報告されている。特に、アジア人種は肥満によるインスリン抵抗性亢進のリスクが高いことが知られる。

3) 減量の目標：減量の程度と期間

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。これを達成できた場合には、3～5カ月のダイエット持続を目標とする。この目標を達成できた症例では、さらに長期間のダイエット持続や正常体重への減量を目指す。

①4～8週のダイエット、また正常体重に至らずとも5～10%程度の減量でも、排卵再開、内分泌・代謝動態の改善がみられることが報告されている。

②この治療において最も重要かつ困難なことは、患者をドロップアウトさせないことである。PCOS 婦人では非PCOS 婦人に比べ食事制限が困難であり、PCOS 婦人に存在する消化管ホルモン分泌の異常がその理由と推測される。したがって、理想体重への減量や長期のダイエットを目標とすると、多くの症例がドロップアウトする。

4) 補助療法：減量からのドロップアウト回避のために

①食習慣の改善と運動の指導

②低カロリー食品によるダイエットの補助

③医師による精神的支援は、減量とその維持に重要な要素となる

前述のように、PCOS 婦人では一般人に比べダイエットの持続が困難である。これらの補助療法がダイエットの維持に有効であることが報告されている。規則正しい食習慣や運動はインスリン抵抗性を改善する。また、低カロリー食品を上手に用いることがPCOS 婦人のダイエットを容易にすることも報告されている。主治医が患者のダイエットの辛さを理解すること、そのうえで精神的支援を続けることはドロップアウトを回避する重要な要素となる。

5) 減量療法の限界と薬物療法への移行

①4～8週のダイエットによりインスリン抵抗性に変化がない場合には、メトホルミンの併用を考慮する。

②3～5カ月間の減量により排卵が回復しない場合には、排卵誘発法の併用を考慮する。

③減量を目的とするメトホルミン併用は行わない。

5～10%の減量により、インスリン抵抗性は短期間に改善する。また、減量が有効であった場合には、3～5カ月後には排卵周期が回復する。したがって、①、②の場合には、ダイエット単独での排卵誘発は困難と判

断し、排卵誘発剤の併用を考慮すべきである。なお、メトホルミンの体重減少効果は明らかでないこと、また、現時点では長期投与の安全性は確立されていないことから、漫然と併用することは避けるべきである。

(文責 小辻文和)

3. メトホルミン療法

1) はじめに

PCOSの病態にはインスリン抵抗性が関与し、これを改善することによりPCOSの病態も改善することが報告されている。PCOS患者の不妊原因の主なものは排卵障害であるため治療においては排卵誘発が必要であるが、比較的軽度な排卵障害では肥満があればまず減量を指導し、その効果が得られない場合に薬物療法を行う。薬物療法ではクロミフェン療法が第一選択であり、その効果が得られない場合にGn療法、腹腔鏡下卵巣手術が行われてきた。

インスリン抵抗性改善薬のPCOS患者への応用はトログリタゾンの臨床研究から始まったが、本薬剤が肝障害の副作用で発売中止となったためにメトホルミンが用いられるようになった。メトホルミンは2型糖尿病の治療薬でその歴史は古く、同系統の薬剤フェンホルミンが乳酸アシドーシスの副作用で発売中止となって使用頻度が低下していたが、近年生活習慣病の元凶としてインスリン抵抗性が脚光を浴び、メトホルミンのインスリン抵抗性改善作用が明らかになり、現在では糖尿病治療の領域でも再評価され汎用されている。

2) 排卵誘発効果について

メトホルミンの排卵誘発効果については、PCOS患者にメトホルミンを単独で投与した場合の排卵率が46%で、プラセボの24%に対し高率であり、メタ解析で証明されている¹⁾。クロミフェンとメトホルミンの治療効果を、治療歴のない患者を対象としたRCTに限定して比較したメタ解析では、報告により成績が異なることから一定の結論が得られていない²⁾。一方、治療歴の有無を考慮せずに行った米国の多施設共同研究では、クロミフェン単独、メトホルミン単独、両者の併用の3者を多数症例で比較し、メトホルミン単独療法は排卵率、累積妊娠率、生児出生率のすべてにおいて他の2法に劣ることを報告した³⁾。先行治療が無効であった患者を含むことや、対象に高度肥満が多くメトホルミンでインスリン抵抗性が改善していないことなど、本研究には多くの問題点がある。しかしながら、

表1 クロミフェン無効PCOSに排卵誘発の目的でメトホルミンを用いた報告^{8)~11)}

	Met 投与量	投与期間	Cl+Met の排卵率	Cl の排卵率
徳島大学	750mg	MC5 ~ 排卵	71.4% (5/7)	16.7% (1/6)
新潟大学	500mg	連続	58.6% (17/29)	
東京女子医大	750mg	連続	47.8% (11/23)	30.3% (10/33)
	1500mg	連続	87.5% (7/8)	
山口県立総合医療センター	500 ~ 750mg	連続	36.4% (4/11)	
合計			56.4% (44/78)	28.2% (11/39)

Met: メトホルミン Cl: クロミフェン MC5: 月経周期5日目

メトホルミンがクロミフェンの治療成績を上回るとする報告はわずかであり、上述のようにメタ解析でも証明できていない。したがって、第一選択薬をメトホルミンに変更するには根拠に乏しく、現時点ではクロミフェン療法がPCOSの第一選択であると考えられる。

クロミフェンの排卵誘発率は75%前後である。クロミフェン抵抗症例を対象としてクロミフェン-メトホルミン併用投与とクロミフェン単独投与を比較したメタ解析では、排卵率76.4%, 26.4%⁴⁾, 妊娠率27.4%, 3.8%, 生児出産率15.4%, 1.8%⁵⁾と、メトホルミンの併用が極めて効果的であることが証明されている。Gn療法に比べ、治療が簡便で多胎の発生率も低く、クロミフェンで排卵しない症例にクロミフェン-メトホルミン併用療法は有用なオプションである。

3) 副作用について

メトホルミンには副作用があり、副作用のために治療の中断を余儀なくされる場合がある。頻度の高い副作用は、悪心、嘔吐、下痢、便秘などの消化器症状であり、4%程度の頻度で発症する。また、まれではあるが重篤な副作用として乳酸アシドーシスがあり、投与中止、輸液などが必要である。ただし、乳酸アシドーシスは、肝・腎機能低下症例に起きるとされ、あらかじめこれらの異常を除外しておくことが重要である。また、同系統の薬剤で重篤な低血糖が起きたとの報告がある。

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2.2%(3/139)、内服しない場合で6.3%(4/63)とのメタ解析がある⁵⁾。また、糖尿病患者でメトホルミンを内服した場合の奇形発生はなかった(0/28)とされ、PCOS患者と糖尿病患者を合計しても妊娠初期のメトホルミン内服で奇形発生は1.7%と一般の率と同等ではないかと推測される。しかし、成長後の耐糖能など奇形以外の影響は明らかでないため、妊娠したらメトホルミンの投与を中止するこ

とが原則であると考えられる。

4) Gn との併用について

Gnを用いた排卵誘発や生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) の調節卵巣刺激でもメトホルミンの併用がメタ解析で検討されている⁷⁾。メトホルミンはクロミフェンに匹敵する排卵誘発効果を持つため、その併用により排卵誘発ではFSH投与日数の短縮、FSH総投与量の減量が確認され、病態の改善から排卵期の血中エストラジオール濃度が低く、体外受精のOHSS発症率が低い。排卵率、妊娠率などへの影響については、現時点では結論は出ていない。また、流産、GDMへのメトホルミンの効果については、そもそもPCOSで流産率、GDMの発症率が高いのかも含め、現時点では結論は出ていない。

5) 使用成績について

国内におけるメトホルミンの使用報告は多く、症例報告を除き、主要な学会での発表と論文で2002年から2008年の間に32件の報告がある。重なりを除外し、クロミフェン抵抗症例に対する排卵誘発に関する主な報告を集計した(表1)^{8)~11)}。クロミフェン抵抗症例にクロミフェン-メトホルミン併用療法は56.4%と高い排卵誘発効果を認めた。メトホルミンの適応は、作用機序から、肥満(BMI>25kg/m²)、耐糖能異常を有する患者、インスリン抵抗性を有する患者と思われ、BMI>25kg/m²の肥満者での成績を報告しているものが多い。インスリン抵抗性の指標にはHOMA-R指数が有用であり、糖尿病治療の領域ではHOMA-R指数が2.5以上をインスリン抵抗性あり、1.6以下をなしとしており、1.6~2.5の間には言及していない¹²⁾。松浦らはHOMA-R指数が1.6以上のPCOS症例をメトホルミン投与の適応とし、BMI<25kg/m²の非肥満症例が多数を占める対象で高率に排卵が起きたことを報告している¹⁰⁾。このように、PCOSの治療においてはHOMA-Rが1.6~2.5の間の患者にも治療効果が得られる可能

性があるので、インスリン抵抗性を有するものに準じて適応に加えることができそうである。なお、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会が行った調査では、日本のPCOS患者のうちHOMA-Rが1.6以下の症例は50.1% (197/393)、2.5以上の症例は32.8% (129/393)であった¹³⁾。

6) 使用方法について

メトホルミンの使用期間は、妊娠までの連日投与が主流であり、月経開始後からhCG投与までの短期投与の報告もある。一日投与量は、海外では1,700mg, 2,000mgの報告が多いが、国内では糖尿病で認可されている最大量の750mgが用いられている。メトホルミンの糖代謝の改善作用には用量依存性があるとされ、750mg無効例に1,500mg投与の臨床試験が進行中である。PCOSで750mg無効例への増量について、松浦らは1,500mgの増量により8例中7例に排卵が起きたことを報告し、増量の効果が期待できるとしている¹⁰⁾。メトホルミンの増量は効果的であると推察されるが、750mgを超える量を投与するには、十分なインフォームドコンセントを要するものと思われる。

7) おわりに

クロミフェン無効のPCOS患者で、減量に反応せず、肥満例、耐糖能異常かインスリン抵抗性を有する者にはクロミフェン-メトホルミン併用療法が有用なオプションであると思われるが、国内でPCOSの排卵誘発にメトホルミンが適応となる動きはない。したがってこの治療を行うには、施設内の倫理委員会などで審査し、充分なインフォームドコンセントの下で行う必要がある。参考に患者用説明文書と同意書の一例を附す(図2, 3)。

(文責 松崎利也, 苛原 稔)

4. PCOSに対する外科的治療

腹腔鏡下卵巣多孔術 LOD

1) 手術手技

腹腔鏡観察下に、両側卵巣に小孔を開ける術式である。血管流入部と広間膜近くを避け、針状のプロープを用いて片側卵巣あたり約10カ所の小孔をあける。小孔が多数になると、早発卵巣不全を起こす可能性があり、注意を要する。卵巣表層のみでなく、皮質下の小卵胞が破裂する程度の深さとする(卵胞液の流出が観察できる; 3~5mm)。卵巣が小さい場合は、小孔の数も調節する。

最も汎用されているモノポーラ電極の場合、電流

30~70W(平均40W, カットモード), 通電時間1~4秒(平均2秒)で、周囲組織の熱変性を減らすために生理的食塩水を断続的に流しながら行うことが勧められる。

モノポーラ電極以外にも、バイポーラ電極, CO₂レーザー, KTPレーザー, Nd-YAGレーザー, アルゴンビーム凝固, 超音波メス等が用いられる。ことにKTPレーザーを用いると出血なくかつ周囲の組織破壊も少なく卵巣に小孔を作ることができるので本術式に推奨される。

副作用としては、術後卵巣周囲癒着と早発卵巣不全が挙げられる。術式としての難易度は低いが、副作用に注意して熟練した術者が行うことが望ましい。

2) 治療成績

自然排卵率: 74% (1984年以降の35編の報告の総数より1,206例/1,623例), クロミフェン感受性はほぼ全例で回復する。

妊娠率: 60% (1984年以降の35編の報告の総数より1,056例/1,756例, 但し排卵誘発症例を含む)

多胎率: 2% (1~6%) Gn療法に比して有意に低い。

流産率: 18% (13~30%)。

3) 作用機序

LODの利点は自然排卵周期の回復が高率に期待できること, Gn療法と同等の排卵率と妊娠率でありながら, OHSSと多胎のリスクが低いことである。一方で, LODの作用機序は不明であり, その効果と持続期間が一定ではなく, 予測できないことなどが問題点としてあげられる。また, 低侵襲手術であっても, 術後の卵巣周囲癒着(31%; 11編の報告より, 221例のSLO中69例)を無視することはできない。

(文責 原田 省)

5. PCOSにおけるART

1) はじめに

PCOSは、70年以上も前にStein and Leventhalが最初の症例報告を行って以来、広く認知されている症候群である。現在では、その背景に高アンドロゲン血症が存在することが明らかになり、さらにはインスリン抵抗性が関与することが解明されている。しかし婦人科領域において最も古典的でありかつ最も頻繁に遭遇するのは、排卵障害としての形であり、挙児希望のある女性においては不妊症という形での対応を求められることになる。この際、まずはいかに効率良く排卵を誘起するかが課題となり、排卵誘発療法あるいはLODといった外科的療法などがとられることとなる。しか

多嚢胞性卵巣症候群による不妊症で、排卵誘発に糖尿病治療薬の

メトホルミンの使用を希望される方へ

はじめに

女性の3～5%は多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)という月経不順の体質があり、不妊治療として排卵誘発が必要となります。排卵誘発薬のクロミフェンで排卵が起きなかった方に、メトホルミンを併用投与すると約70%の方に排卵が起きるとされ、海外では最近メトホルミンがよく使われています。メトホルミンを排卵誘発に使うことは日本では保険で承認されていませんが、このお薬を希望される患者さんは年々多くなっています。

この文書は、排卵誘発にメトホルミンの使用を希望される方に、治療のメリット、治療方法、副作用などについてご理解いただくための説明書です。

(1) 治療のメリット

PCOSの排卵誘発には簡便なクロミフェン療法が行われますが、30～40%の方では排卵が起きません。この場合、ゴナドトロピン療法または腹腔鏡下卵巣多孔術が行われます。しかし、ゴナドトロピン療法は2週間前後の連日注射を必要とし、**卵巣過剰刺激症候群**や**多胎妊娠**の発生も問題となっています。腹腔鏡下卵巣多孔術は入院が必要で、**腹壁に小さな手術痕**が残り、また、**手術の合併症**の危険もあります。クロミフェンにメトホルミンを併用することで排卵する確率を高め、上記の問題点を回避することが本治療のメリットです。

(2) 治療の方法

1) 対象

PCOSによる不妊で、クロミフェン療法で2周期以上排卵が起きなかった方。メトホルミンは糖尿病治療薬ですので、この薬の効果が期待できる方は、**肥満(BMIが25以上)**の方や、**耐糖能異常**、**インスリン抵抗性**を伴う方(血液検査で判定)と思われま。

2) 治療方法

・クロミフェン-メトホルミン併用療法

月経開始(あるいは薬剤による消退出血)後の5日目から5日間、クロミフェン100～150mg(クロミッド[®]錠 2～3錠)を内服します。また、メトホルミン750mg(メルビ[®]錠 3錠)を5日目から連日服薬します。

月経周期の12日目頃から、超音波検査を行い卵胞径の計測を行います。主席卵胞の平均径が20mm以上になった時点で、hCG5,000単位を筋肉内投与して排卵を促します。メトホルミンの内服は、この時点で中断するか、妊娠の確認まで連続して内服します。

一方、月経周期の28日目になっても平均径10mm以上の卵胞発育が認められない場合にはその周期を終了し、黄体ホルモン薬(ジドロゲストロン10mg;デュファストン[®]錠 2錠 など)を7日間内服して消退出血を起こします。

3) 検査項目

治療開始前に、腎機能、肝機能などに異常がないことを血液検査で確認します。また、治療の効果と安全性を調べるために、必要に応じて、**内分泌検査(血液検査、超音波検査)**などを行います。

(3) 予想される効果と副作用

1) 効果

約70%の非卵率、約20%の周期あたり妊娠率が期待されます。治療は簡便で、通院日数は短く、また、卵胞の発育は自然周期に近い単一卵胞発育となりやすいため、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群の発生率が低いとされています。

2) メトホルミンの副作用

・乳酸アシドーシス

発症頻度は非常に低率で、腎機能の悪い方に発症する可能性があると言われています。メタ解析によると、メトホルミン1日1～3gの投与では乳酸アシドーシスの発生リスクの上昇はないとされています。しかしながら、万一、乳酸アシドーシスが発症すれば、放置すると非常に危険で、アシドーシスの補正、輸液等の適切な処置を行う必要があります。**悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状**があらわれた場合には、メトホルミンの内服を中止し、受診して下さい。

・低血糖

発症頻度は低率と思われませんが、同系統の薬剤で、重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があります。

・消化器症状

4%程度の頻度で、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が発現します。

3) 胎児に対する影響

動物実験で催奇形作用が報告され、妊婦への投与はしないことになっています。しかし、世界の多くの国で糖尿病治療薬として長年使用されており、妊娠初期までメトホルミンを内服した場合でも胎児の奇形発生率は上昇しないとする報告があります。

(4) 費用負担について

メトホルミンは安価な薬剤ですが、排卵誘発の目的で投与する場合には、薬剤料、そのために必要となる検査などには健康保険の算定が出来ません。

最後に

メトホルミンを使うかどうかは、治療内容を十分理解した上で、あなたの自由意志により決定してください。メトホルミンを希望される場合は、同意書に署名してください。

説明者

説明年月日 平成 年 月 日

所 属 ○○病院産婦人科

氏 名 _____ 印

同意説明文書及び同意書(写し)の交付日(平成 年 月 日)

図 2-1, 図 2-2 多嚢胞性卵巣症候群にメトホルミンを投与する場合の患者説明用資料の一例

同 意 書	
〇〇〇〇病院	
産婦人科 〇〇〇〇 殿	
多嚢胞性卵巣症候群に対する排卵誘発におけるメトホルミンの使用について、目的、方法、予想される効果、副作用等について文書により説明を受けました。本治療を希望し、実施することに同意いたしました。	
患者	
同意年月日	平成____年____月____日
住 所	_____
氏 名	_____ 印
生年月日	大・昭・平____年____月____日
配偶者	
同意年月日	平成____年____月____日
住 所	_____
氏 名	_____ 印
生年月日	大・昭・平____年____月____日
本同意書に署名または記名・捺印した後に、同意説明文書及び同意書の写しをお受け取り下さい。	

図3 同意書の一例

し、これらの方法によっても妊娠にいたらない場合、より高次の治療法である ART が必要となる。

2) PCOS における ART の適応

本邦における ART の適応は、日本産科婦人科学会告会における『本法(体外受精・胚移植)は、これ以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断されるもの、および本法を施行することが、被実施者またはその出生児に有益であると判断されるものを対象とする。』という項に拠ることができる。PCOS においてもこの原則は遵守されることが求められるが、この観点からすると、PCOS が単独かつプライマリーに ART の適応となることはない。PCOS において ART が適応となる症例は、以下の3型に分類される。

①クロミフェン療法、insulin sensitizer 療法、LOD, Gn 療法、さらにはこれらに人工授精の併用等、より低次の治療を行ったにもかかわらず妊娠が成立しない場合。

②卵管因子・男性因子等の ART の適応となる他の因子が存在する場合。

③排卵を誘起するために Gn 療法が必要な症例で、適正な卵胞発育のコントロールが困難な症例。

3) PCOS における ART の実際

PCOS 症例であるからといって、ART そのものに特別な手技が必要となるわけではない。しかし、PCOS においては通常の卵巣刺激に対して過剰反応を示すことが多く、OHSS の発症リスクが格段に高くなることが特徴であるといえる。したがって、そのリスクをいかに軽減しつつ妊娠成立というゴールを目指していくかが、PCOS 症例に対する ART における一番のポイントとなると考えられる。すなわち卵巣刺激法に用いる薬剤およびプロトコルの選択が重要であり、ここではEBMに基づきPCOSに対するARTにおける使用薬剤およびプロトコル間の比較検討を行い、より適正と考えられる方法の検討を行ってみる。

①urinary FSH vs urinary hMG [Cochrane Library number : CD000410]

※non-ART での検討

妊娠率；流産率；多胎妊娠率には有意差なし。

OHSS 発症率は GnRH analog の併用(-)では FSH 群で有意に低値

[Odds Ratio : 0.20, 95% CI : 0.08~0.46]

②uFSH と uhMG とを区別せず、GnRH analog の併用の有無で比較

[Cochrane Library number : CD000410]

妊娠率；流産率；多胎妊娠率；OHSS 発症率に有意差なし。

③urinary hMG vs human recombinant FSH

[Cochrane Library number : CD003973]

a. down-regulation を行わない場合：

妊娠率；流産率；多胎妊娠率に有意差なし。

b. GnRH analog の short protocol による down-regulation の場合：

妊娠率；多胎妊娠率に有意差なし。

c. GnRH analog の long protocol による down-regulation の場合：

妊娠率；OHSS 発症率に有意差なし。

④GnRH antagonist vs agonist

a. Bahceci M, et al., J. Reprod Med 50(2), 2005

129例の PCOS に対する RCT

投与薬剤量に差はないが、卵巣刺激に要した期間は antagonist 群で有意に短縮。

採卵数に有意差はないが、成熟卵(M2期卵)の割合は antagonist 群で有意に低値。

妊娠率；着床率；OHSS 発症率に有意差なし。

b. Cochrane Library number : CD001750

臨床的妊娠率は antagonist 群で有意に低値。

[Odds Ratio : 0.84, 95%CI : 0.69~0.98]

重症 OHSS の発症率は antagonist 群で有意に低値。

[Odds Ratio : 0.61, 95%CI : 0.42~0.89]

4) PCOS 症例に対する ART における luteal support

PCOS 症例においては、クロミフェンで排卵誘発を行った際に黄体期のプロゲステロンが低値をとること、そしてメトホルミン投与によりこれが改善することが報告されている。しかし、ART における卵巣刺激を行った際には、PCOS 症例では通常卵胞発育は過剰となり、黄体期におけるプロゲステロンあるいはエストロゲンはむしろ高値をとる。PCOS 症例に限定した最適な luteal support のプロトコールに関する報告はみられない。一般的な ART における luteal support の検討結果から敷衍して考えると以下のようなになる。

まず、hCG 投与により内因性プロゲステロンの産生亢進を図る方法は、OHSS の発症を助長することになるため、禁忌であると考えられる。したがって、外因性プロゲステロンの補充に限定されることとなるが、その経路として、①経口投与、②筋注投与、③経腔投与がある。妊娠率でみた場合、経口投与は有効性がやや劣り、筋注投与と経腔投与とでは、ほぼ同等か前者が若干優るとする報告がみられる。一方で、筋注投与は、頻回の通院を要し、かつ苦痛を伴うという欠点を有する。総合的に評価すると、経腔投与が有用性では優ると考えられる。

5) OHSS の予防

PCOS においては、Gn 製剤投与による卵巣刺激に対する卵胞発育の反応性が過剰かつ調節が困難であるため、OHSS 発症リスクは高くなる。また、ART の治療としての性格上、単一卵胞発育ではなく複数個の卵胞発育を前提とするため、なおさらそのコントロールが課題となる。既述のように、排卵誘発剤の種類としては LH 成分を含まない FSH 製剤が優り、また、GnRH antagonist 法が OHSS 発症リスクを軽減すると考えられる。GnRH antagonist 法を採用する場合には、卵成熟のトリガーとして、hCG の代わりに GnRH agonist を用いることにより、OHSS リスクをさらに軽減することも可能である。その他、OHSS の予防につながる方法として、hCG への切り替えを通常よりは早め(より卵胞サイズが小さい段階)に行ったり、あるいは coasting(FSH の最後の使用から hCG 投与までの間にイン

ターバルを設ける)を行ったりする方法もとられる。これらは、OHSS の発症リスクや重症度の軽減には寄与すると考えられるが、治療効果への影響は不明であり、今後更なる検討を要すると考えられる。

さらに、採卵前に OHSS 発症リスクが高いと予想される場合には、hCG の投与並びに採卵をキャンセルすることも必要となるが、採卵後胚移植までの間に発症リスクが高まったと判断された場合には、初期胚をすべて凍結保存し(全胚凍結)、胚移植をキャンセルする方法もとられる。この方法では、early onset の OHSS の回避は難しいが、妊娠の可能性がないため late onset の OHSS のリスクを防ぐことが可能である。

6) *in vitro* maturation (IVM) について

PCOS 症例における ART では、OHSS のリスクが高くなるが、これは卵巣刺激を行うことに起因する。このため PCOS における卵巣刺激ではいかに OHSS のリスクを下げるかが課題であるが、それでもそのリスクを完全にゼロにすることはできないのが現状である。そこで卵巣刺激を行うことなしに、あるいは卵胞が未熟な状態までの刺激にとどめた段階で採卵し、これを用いた ART を行う方法も考慮される。この場合、採取される卵は未熟で受精能を有さずまた透明帯の性質も異なるため、まず体外で成熟培養を行った後に顕微授精を行う形をとる。これを IVM と呼ぶ。本法は理論上は理想的な手段であるが、以下に挙げる問題点を有する。

①採卵手技の困難さ

通常の卵巣刺激を行った際の採卵は、発育卵胞の存在により卵巣自体が腫大してダグラス窩に陥入・固定しているため、経腔的アプローチが比較的容易である。これに対して卵胞発育が未熟な段階での採卵は、卵巣が十分固定されておらず、しかも卵胞径が 1cm 以下と小さいために、経腔的な穿刺は容易ではない。専用の穿刺針も発売されているが、通常の採卵に比べて熟練を要する。場合によっては、腹腔鏡下に採卵するケースもある。

②成熟培養の困難さ

既述のように、未熟卵胞から採取した卵は十分な受精能力を有しないが、さらにこれは核レベルおよび細胞質レベルに分けて考える必要がある。前者に関しては、採卵直後の卵は第一減数分裂前期で停止しており、通常卵核胞(GV)を有する。1~2日の体外培養で多くの卵は成熟卵(M2期卵)に到達する。しかし、後者に関しては、その本体が完全には解明されていないこともあ

り、満足のいく成熟を完遂できないことが多い。特に、培養液や培養環境の面でまだ十分な条件設定がなされていないのが現状である。

以上のようにまだ課題の多い手技ではあるが、PCOSのようなOHSSリスクが高い疾患においては有用性の高いと考えられる手段であり、今後の条件の最適化が期待される。

7) PCOS症例に対するARTのガイドライン

①卵巣刺激に用いるGn製剤に関しては、FSHの純度の高い製剤の方がLHを含むhMG製剤に比べてOHSS発症頻度が低く、有用であると考えられる。

②FSHの純度が高い製剤の中では、urinaryとrecombinantとの間で有用性に差はみられなかった。

③卵巣刺激のprotocolについて、GnRH antagonist protocolとGnRH agonist protocolとの比較では、有効性に関しては後者が優るのに対して、重症OHSS発症頻度に関しては前者が優っており、一概には優劣を決め難い。

④PCOS症例のARTに特化したluteal supportは検討されていないが、少なくともhCG使用は禁忌であると考えられる。また外因性プロゲステロンの投与経路としては、経膈投与が有用性に優ると考えられる。

⑤PCOS症例はGn製剤に対する反応性が過剰で、OHSSのリスクが高まる点に注意を要する。採卵後に(重症)OHSSのリスクが高いと判断された場合には全胚凍結を行い、妊娠成立による症状の遷延化を防止することも必要となる。

⑥今後IVM等のOHSSリスクの低いARTの確立が期待される。

(文責 藤原敏博)

Ⅲ. おわりに

今回生殖・内分泌委員会では、PCOSの新治療指針のアルゴリズムを示し、それに従って治療を進めるための重要な5項目を解説した。新しいPCOSの診断基準に沿った新治療指針により、これまでその意義付けが明確ではなかった治療法や管理法に関するコンセンサスが得られるものと判断され、今後の生殖医療に大きく寄与すると思われる。

(文責 久保田俊郎)

文 献

1. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Oct 25; 327: 951—953

2. Palomba S, Pasquali R, Orio Jr F, Nestler JE. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug 7. [Epub ahead of print]
3. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007 Feb 8; 356: 551—566
4. Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S. 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 Nov; 86: 1432—1437 Epub 2006 Sep 27.
5. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov-Dec; 13: 527—537 Epub 2007 Sep 1.
6. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006 Sep; 86: 658—663 Epub 2006 Jul 31.
7. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2006 Jun; 21: 1387—1399 Epub 2006 Jan 31.
8. 松崎利也. 多胎妊娠を予防するための排卵誘発法の開発と評価. *日産婦誌* 2007; 59: 1776—1786
9. Kurabayashi T, Suzuki M, Kashima K, Banzai J, Terabayashi K, Fujita K, Tanaka K. Effects of low-dose metformin in Japanese women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol* 2004; 3: 19—26
10. 松浦広明, 清水聖子, 後藤智子, 花田 梓, 太田博明. 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 平成20年10月22日, 23日, 神戸
11. 中村康彦, 上田一之. PCOS症例におけるメトホルミン投与対象の選択に関する研究; 有効例と無効例の検討 第53回日本生殖医学会 平成20年10月22日, 23日, 神戸
12. 日本糖尿病学会(編). 糖尿病に関する指標. 糖尿病治療ガイド2006—2007 文光堂, 2006; 7—9
13. 水沼英樹, 苛原 稔, 他: 本邦における多嚢胞性卵

巢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

参考資料: 「肥満を伴うPCOSの治療方針」に関する文献

1. Balen AH. The current understanding of polycystic ovary syndrome. *Obstetrician Gynecologist* 2004; 6: 66—74
2. Bhatena RK. Therapeutic options in the polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 123—129
3. Brown AJ, Aiken LB, Setji T, et al. Effect of exercise without weight loss on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled study. In 3rd Annual Meeting of the Androgen Excess Society San Diego, California. June 2005. 9 28
4. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502—1505
5. Cuff DJ, Meneily GS, Martin A, et al. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2977—2982
6. Davey GJG, Roberts JD, Patel S, et al. Effects of exercise on insulin resistance in south Asians and Europeans. *J Exercise Physiol Online* 2000; 3: 6—11
7. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, et al. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod* 1997; 12: 449—453
8. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165—1174
9. Fedoresak P, Dale PO, Storeng R, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004; 19: 2523—2528
10. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obesity* 2002; 26: 883—896
11. Grenman S, Konnemma T, Iryale K, Kaihola HL, Grouroos M. Sex steroid, gonadotropin, cortisol and prolactin levels in healthy, massively obese women: correlation with abdominal fat cell size and effect of weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1257—1261
12. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Anyaoku V, et al. Response of sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-1 to an oral glucose tolerance test in obese women with polycystic ovary syndrome before and after calorie restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 363—367
13. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, et al. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 128—131
14. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzick DS. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 82: 421—429
15. Hoeger KM. Obesity and lifestyle management in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 277—294
16. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 80: 2586—2593
17. Huber-Buchholz MM, Cary DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470—1474
18. Imani BME, Te Velde ER, Habbeman JDF, et al. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol. Metab* 1998; 83: 2361—2365
19. Jacobsen DJ, Donnelly JE, Snyder-Heelan K, et al. Adherence and attrition with intermittent and continuous exercise in overweight women. *Inter J Sports Med* 2003; 24: 459—464
20. Jakubowitz DJ, Nestler JE. 17 α -Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome after dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 556—560
21. Jakubowicz DJ, Juorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524—529
22. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Frank S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 105—111
23. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, et al.

- Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries : correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989 ; 31 : 757—763
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 393—403
 26. Legro RS. A 27-year-old woman with a diagnosis of polycystic ovary syndrome. *JAMA* 2007 ; 297 : 509—519
 27. Levri KM, Slaymaker E, Last A, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults : a systematic review. *Ann Family Med* 2005 ; 3 : 457—461
 28. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Systematic Reviews* 3 : CD003053, 2003
 29. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin polycystic ovary syndrome. Systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 2003 ; 327 : 951—955
 30. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 812—819
 31. Moran L, Noakes M, Clifton PM, Wittert CA, Williams G, Norman RJ. Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 84 : 77—87
 32. Moran L. Symposium : Diet, nutrition and exercise in reproduction. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *RBM Online* 2006 ; 12 : 569—578
 33. Morana LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 3337—3344
 34. Park SK, Park JH, Kwon YC, et al. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on abdominal fat in obese middle-aged women. *J Physiological Anthropology and Applied Human Science* 2003 ; 22 : 129—135
 35. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Balestra V, Melchionda N, Barbara L. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 68 : 173—179
 36. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognini GE, Filicori M, Morselli-Labate AM. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 2767—2774
 37. RCOG 2003 Guideline No33. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome. London : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
 38. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 92—103
 39. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obesity Reviews* 2003 ; 4 : 101—114
 40. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004 ; 81 : 630—637
 41. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril* 2005 ; 83 : 1629—1634
 42. 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 ; 21 : 80—89
 43. Vignesh JP, Mohan V. Polycystic ovary syndrome : A component of metabolic syndrome? *J Postgrad Med* 2007 ; 53 : 128—134
 44. Wahrenberg H, Ek I, Reynisdottir S et al. Divergent effects of weight reduction and oral contraception treatment on adrenergic lipolysis regulation in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 2182—2187
 45. Wijayaratne CN, Balen AH, Barth J, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance in polycystic ovary syndrome (PCOS) among south Asians and Caucasians : is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxford)* 2002 ; 57 : 343—350