

第 64 回日本産科婦人科学会・学術講演会  
専攻医教育プログラム

## 11. 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)

京都大学婦人科学産科学教室

講師 佐藤 幸保

### Polycystic Ovarian Syndrome

Yukiyasu SATO

Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University, Kyoto

#### (1) はじめに

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovarian syndrome : PCOS) は、①排卵障害にともなう月経異常、不妊、肥満、多毛などの特徴的な臨床症状、②卵巣の多嚢胞性変化、③血中 LH (黄体形成ホルモン) 優位、高アンドロゲン血症などの内分泌学的異常を主徴とする疾患であり、生殖年齢女性の 5~8% に認める。PCOS の臨床像は広範なスペクトラムを呈し、自然排卵を認め自然妊娠が可能な軽症例から排卵誘発に難渋する重症例までさまざまである。

#### (2) FSH (卵胞刺激ホルモン) と LH (黄体形成ホルモン) の作用

##### ①卵胞期

発育卵胞の顆粒膜細胞は FSH 受容体のみを、莢膜細胞は LH 受容体のみを発現している。卵胞期において、LH は莢膜細胞に作用してその増殖を促進する。一方、FSH は顆粒膜細胞に作用しその増殖さらには卵胞の発育を促進する。ステロイドホルモン合成経路において、莢膜細胞では LH の

作用により P450<sub>scc</sub>, P450<sub>c17</sub>, 17βHSD の酵素活性が誘導され、血中より取り込まれたコレステロールからアンドロゲン (androstendione, testosterone) が産生される。一方、顆粒膜細胞では FSH の作用により P450<sub>aromatase</sub> 活性が誘導され、莢膜細胞で産生されたアンドロゲンがエストロゲン (estrone (E1), estradiol (E2)) に変換される。「2 つのゴナドトロピンがそれぞれ別々の細胞群に作用し協同してエストロゲンを産生する」という 2-cell 2-gonadotropin theory は一般に広く受け入れられている。

##### ②排卵期

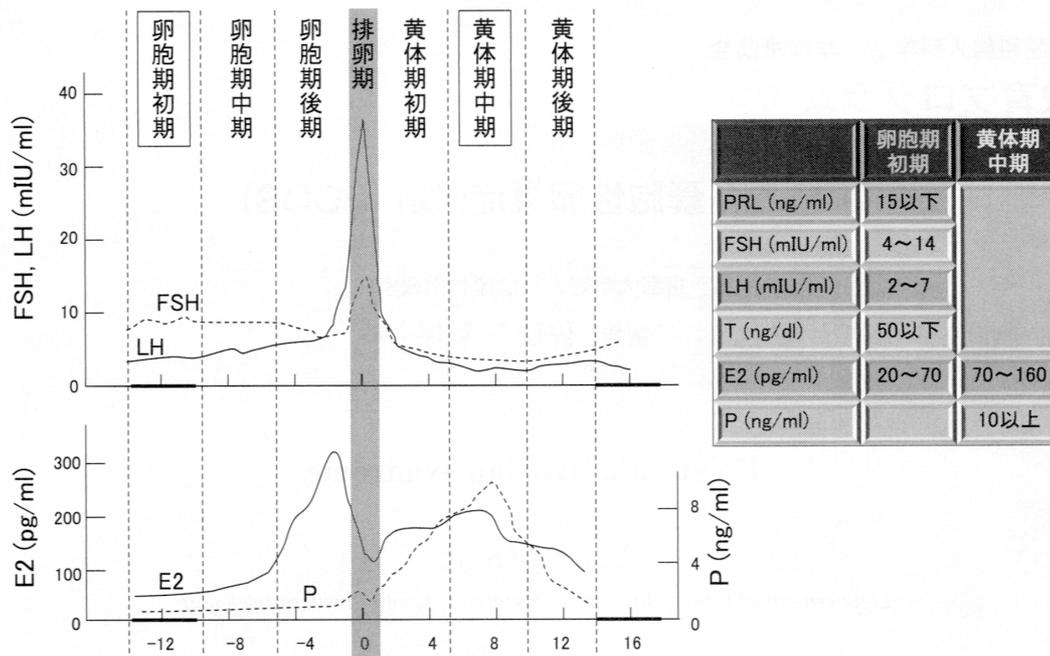
成熟卵胞の顆粒膜細胞では、FSH 受容体の発現が減弱し、かわりに LH 受容体の発現が誘導される。排卵期の LH サージは、顆粒膜細胞および莢膜細胞の LH 受容体に作用して卵胞壁の破裂をもたらす。

##### ③黄体期

黄体では、黄体化顆粒膜細胞、黄体化莢膜細胞ともに LH 受容体発現が増強する。LH はこれらの細胞に作用し、黄体形成・維持および progesterone (P) の産生を促進する。

**Key Words:** Infertility, Obesity, Insulin resistance, Laparoscopic ovarian drilling, Low-dose FSH therapy

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。



【図1】 正常排卵周期での血中ホルモン値の推移

### (3) 正常排卵周期における血中ホルモン値の推移(図1)

卵胞期初期(首席卵胞径<10mm)では卵胞発育に重要なFSHがLHよりも優位となっている。卵胞の成熟に伴い血中E2は急激に増加し、150pg/mL以上のE2が48時間以上続くとpositive feedbackによりLHサージが惹起されると考えられている。黄体の形成・維持とP産生のためにはLHが重要であり、排卵後にはFSHとLHとはほぼ同等になる。Pは子宮内膜を胚着床に適した状態に整えるのに不可欠であり、妊娠するためには黄体中期の血中P $\geq$ 10ng/mLが望ましい。

### (4) PCOS発症のメカニズム

視床下部のドーパミン活性低下によりGnRHパルス頻度が増加することが第一の病因と考えられている。GnRHパルス頻度の増加は、下垂体からのLHの分泌を亢進し、LH優位の環境を形成する。LH優位の状況下では、顆粒膜細胞の増殖が抑制され、莢膜細胞の増殖が促進されるため卵胞発育が障害される。その結果、発育途上の卵胞が多発し、特有の多嚢胞性卵巣の形態を呈するようにな

る。増殖した莢膜細胞からは大量のアンドロゲンが分泌され、卵胞発育はさらに障害される。

近年インスリン抵抗性(高インスリン血症)がPCOSの病態の形成に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。高インスリン血症により性ホルモン結合グロブリン(SHBG)が減少し、血中の遊離アンドロゲンが増加するため、卵胞発育はさらに障害される。また、肝臓からのinsulin-like growth factor binding protein(IGFBP)の産生低下によりinsulin-like growth factor-1(IGF-1)活性が高まり、莢膜細胞の増殖がさらに亢進する。肥満女性では、脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌低下とTNF $\alpha$ および遊離脂肪酸の分泌増加によりインスリン抵抗性を生じやすい。また、視床下部でのドーパミン活性の低下は下垂体からのプロラクチン(PRL)分泌を促すため、PCOSでは軽度の高PRL血症を伴うことが多い。

### (5) PCOSの新しい診断基準

日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会は2005~2006年にかけてPCOSを含む排卵障害患者に対する全国アンケート調査を行った。その結果を踏まえ2007年にPCOSの新しい診断基準が

<p>(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会, 2007)</p> <p>I. 月経異常</p> <p>II. 多嚢胞性卵巣</p> <p>III. 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</p>
<p>注1) I～IIIの全てを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする。</p> <p>注2) 月経異常は無月経、稀発月経、無排卵周期症のいずれかとする。</p> <p>注3) 多嚢胞性卵巣は、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とする。</p> <p>注4) 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、1cm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日目までの時期は高LHの検出率が低い事に留意する。</p> <p>注5) 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。</p> <p>注6) LH高値の判定は、スパック-Sによる測定では<math>LH \geq 7\text{mIU/ml}</math> (正常女性の平均値+1×標準偏差) かつ <math>LH \geq FSH</math> とし、肥満例 (BMI <math>\geq 25</math>) では <math>LH \geq FSH</math> のみでも可とする。他の測定系による測定値は、スパック-Sとの相違を考慮して判定する。</p> <p>注7) 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。</p>

【図2】 PCOSの新しい診断基準(2007年 日本産科婦人科学会)

出された(図2)。

### (6) PCOSの治療

PCOS治療の大原則は、肥満例ではまず食事・運動療法による減量を行うことである。1カ月あたり5%程度の具体的な減量目標を提示することが重要である。

#### ① 挙児希望がない場合

$E2 \geq 30\text{pg/mL}$  であれば、不十分な内膜剝離が誘因となる子宮内膜癌の発症を予防することが重要である。3カ月間無月経が続けば、黄体ホルモン製剤を投与し消退出血を起こす Holmstrom 療法が推奨される。 $E2 < 30\text{pg/mL}$  であれば、通常ホルモン補充療法(HRT)が必要となる。通常はエストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤の周期投与により毎月消退出血を起こす Kaufmann 療法が行われる。

#### ② 挙児希望がある場合

無排卵であれば、以下の項に示す排卵誘発が必要となる。

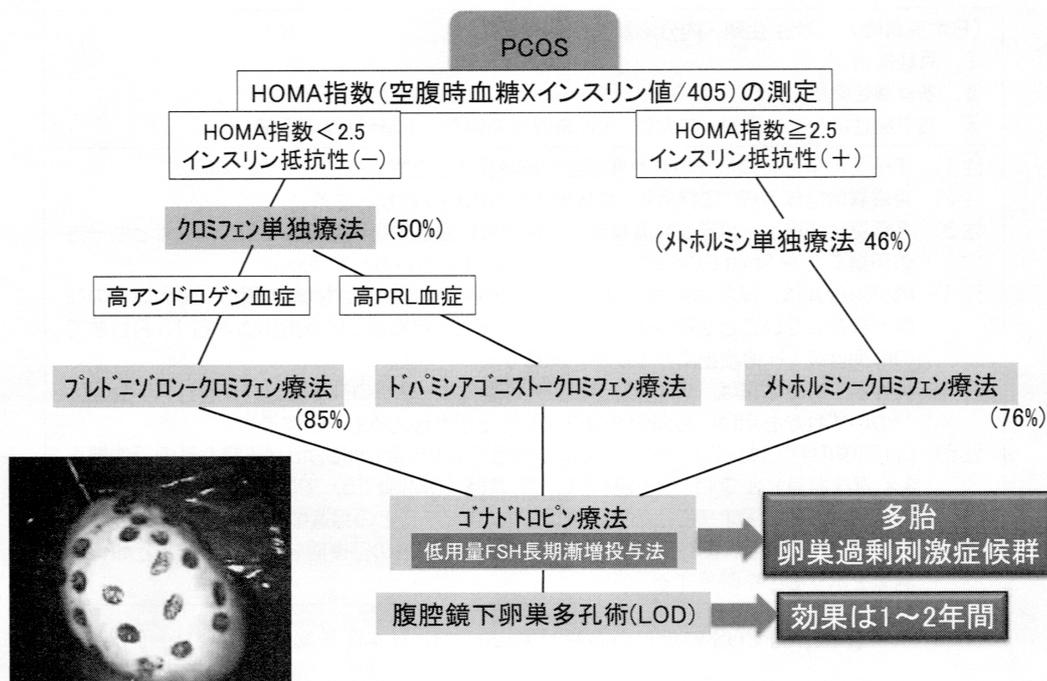
### (7) PCOSにおける排卵誘発法(図3)

特に肥満例においては、PCOSと診断されたらまず空腹時の血糖とインスリン値よりHOMA指数を算出する。インスリン抵抗性がない(HOMA

指数 $< 2.5$ )場合にはクロミフェン単独療法が第一選択となる。インスリン抵抗性がある(HOMA指数 $\geq 2.5$ )場合には、経口糖尿病薬メトホルミン(保険適応外)を投与する。ただ、メトホルミン単独では排卵誘発効果が小さいため、クロミフェンとの併用療法を行うことが多い。

クロミフェン単独療法無効例については、高アンドロゲン血症があればプレドニゾロンークロミフェン併用療法、高プロラクチン血症があればドパミンアゴニストークロミフェン併用療法を試行する。メトホルミンークロミフェン併用症例にさらにプレドニゾロンやドパミンアゴニストを追加することもある。また、これらの内服治療に補助的にゴナドトロピン注射を加えることもある。

上記の治療に反応しない重症例では、ゴナドトロピン療法が選択される。PCOS以外の排卵障害では一般に連日あるいは隔日でゴナドトロピンを注射する方法がとられるが、PCOSでは過剰数の卵胞が発育し多胎や卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発症リスクが高い。そこで、排卵数を減少させるために低用量FSH長期漸増投与法が推奨されている。それでも発育卵胞数を減少させることが困難な場合には腹腔鏡下に卵巣に多数の孔をあける laparoscopic ovarian drilling (LOD)を行うこともあるが、その効果は術後1～2年とされている。



【図3】 PCOSの排卵誘発法(生殖医療ガイドライン2007 一部改変)

#### ①クロミフェン単独療法

月経周期5日目からクロミフェン(クロミッド®)を5日間投与する。まずは1日1錠から開始する。保険適応上は1日2錠までとなっているが、1日3錠まで増量して初めて効果が認められることもある。

#### ②メトホルミン-クロミフェン併用療法

メトホルミン(メトグルコ®)2~6錠/日を連日投与させたいうえで、クロミフェン(クロミッド®)投与を行う。

#### ③プレドニゾロン-クロミフェン併用療法

クロミフェン(クロミッド®)投与に加えて、プレドニゾロン(プレドニン®)5~10mgを月経周期2日目から14日間投与する。

#### ④ドパミンアゴニスト-クロミフェン併用療法

クロミフェン(クロミッド®)投与に加えて、カベルゴリン(カバサル®)0.25mgを週1回寝る前に投与する。排卵前のみ服用させる方法と、妊娠が判明するまで服用させる方法とがある。妊娠中でも比較的安全とされており、妊娠に気づかずしば

らく服用し続けていても問題はない。

#### ⑤低用量 FSH 長期漸増投与法

月経(消退出血)中に機能性嚢胞がないことを確認し、FSH 50~75単位の連日投与を開始する。フォリスチムペン®などによる自己注射が簡便である。1週間注射の後に再診させ、直径11mm以上の発育卵胞が認められれば、そのまま同量で注射を継続する。直径11mm以上の発育卵胞が認められない場合は1.5倍に増量し、さらに1週間注射を行った後、卵胞径を再評価する。このようにして、直径11mm以上の卵胞が出現するまで1週間毎に1.5倍ずつ増量し、11mm以上の卵胞が出現した時点での用量を首席卵胞径が18mmになるまで継続する。首席卵胞18mmに達したら、hCGを投与して排卵を誘起する。3つ以上の成熟卵胞がある場合には、多胎回避のために排卵誘起をキャンセルすることがある。また、OHSSの回避のために排卵誘起のトリガーとしてhCGのかわりにgonadotropin releasing hormone (GnRH) アゴニストを用いることもある。