

診療 (依頼稿)

多嚢胞性卵巣症候群の治療

京都府立医科大学産婦人科学教室

教授 岡田 弘二

Key words: Polycystic ovary syndrome • Induction of ovulation • Prednisolone • Wedge resection

はじめに

多嚢胞卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome, PCO) の治療を述べるにあたって先ずふれざるを得ないのは PCO の定義である。このことについては別に詳述されるので、ここでは簡単にふれるにとどめるが最も重要なこととして PCO の定義が現在なお一定していないことがある。したがって定義の仕方により、ここで述べねばならない治療法の範囲も大きく変わることになる。言うまでもなく本症候群が臨床上重視されることになったのは Stein Leventhal 症候群が発表されて以来のことである。すなわち1935年 Stein と Leventhal が両側卵巣の多嚢胞性腫大に月経異常、不妊症、男性型発毛、また時に乳房發育不全、肥満などを伴った症例が卵巣の楔状切除で正常の月経を回復することのあるのを報告し、以後これが Stein-Leventhal 症候群と呼ばれ楔状切除との関連で興味もたれた。その後、本症候群に共通して見られる卵巣白膜下の多数の小嚢胞が重要視され、この観点から polycystic ovary (PCO), polycystic ovarian disease (PCOD) などと呼ばれるようになった。

しかし他方このような卵巣の解剖学的変化のみから PCO と診断した場合は Stein-Leventhal 症候群よりはるかに広い範囲のものをさすことになる。すなわち卵巣における多数の小嚢胞の他、白膜の肥厚、乳白色腫大、硬化など一般に PCO の特徴とされている所見をみたす症例でも不妊、月経異常、などのみられない場合がかなり多いことが知られている。Goldzieher et al.⁸⁾は187の報告から手術的に診断した1,079例の PCO を集計し不妊症35~94%平均74%、無月経15~77%平均51%であつたと述べている。

一方実地診療上の立場からみると PCO の診断に全症例に開腹あるいは腹腔鏡検査を行うことは出来ないのが実状であり、無月経の一般検査成績あるいは治療経過から PCO と診断されている場合もかなり多い。例えば第1度無月経で FSH 正常、LH 値20mIU 以上又は LH/FSH > 3 のものなどは PCO の可能性が非常に高いため、これのみで PCO と診断されていることも多い。

以上の理由から PCO はその診断法によつては治療を要しないものから卵巣の楔状切除以外に治療法がのこされていないものまで種々のものがあることになる。PCO という病態が臨床的な意義をもつのは不妊や多毛といった臨床症状をもつたものである。私はこれらに対してそれぞれ polycystic ovarian infertility, また polycystic ovarian hirsutism といった呼び方が望ましいと考えている。そこでここでは治療を要する PCO について(1) 不妊に対する治療、(2) 月経異常に対する治療、(3) 多毛に対する治療などを述べねばならないが紙面の都合上最も重要な(1)についてのみ述べることにする。

(1) 薬物療法

Stein-Leventhal 症候群はその治療法として楔状切除が有効であることで多くの人の興味を引いたが、それは古い時代のことであり、以来、種々の排卵誘発法が開発され現在では楔状切除法は治療法として第1選択とされていない。ただ先に述べたように PCO を“楔状切除が最善の治療法である病態”と定義するならば話が別であることは当然である。現在 PCO の薬物療法は抗エストロゲン剤療法、ゴナドトロピン療法、コルチコイド療法およびそれらの組合せが用いられている。以下それらを簡単に述べる。

a. クロミフェンおよびクロミフェン—hCG療法

排卵誘発に用いる抗エストロゲン剤としてはクロミフェンが現在最も強力であり多く用いられている。投与方法は通常第1度無月経に対する場合とかわるわけではない。すなわち消退出血5日目より1回50mg 5日間投与する。3週間を経て排卵のない場合は第2クールとして1日100mg 5日間の投与を行う。これが無効の場合1日150mg 5日間の投与を行う。卵巣過剰刺激症候群は一般にゴナドトロピン療法で発生しやすいことが知られているが、PCOではクロミフェン投与でも起こることがあり用量に依存すると報告されているので⁷⁾、クロミフェンの投与は前述の如く1日50mgから始めることが必要である。クロミフェンの排卵に対する有効性はPCOで約80%、妊娠成功率は約40%とも言われている。しかしこれらは無月経例のみでなくPCOに合併する無排卵周期症あるいは希発月経例などを含んだ場合の価であり、いわゆる第1度無月経のPCOに限定すれば60~70%程度の有効率とみられる。

一方クロミフェンによる排卵ではしばしば黄体機能不全（黄体期不全）がみられ血中のプロゲステロン低値や黄体期短縮が観察されている³⁾。この意味からこのような例ではクロミフェン投与中止後5~10日目に3,000~5,000IUのhCGを1~3回注射することもある。この場合“クロミッド—hCG療法”と呼ばれているがhCGの投与時期が早すぎると閉鎖卵胞を作ってしまうことがあるのでかえって悪い結果になる。hCG投与時期の目安としては血中エストロゲン値300~800pg/ml程度が選ばれるが、この値は発育中の大きな卵胞数とも関連しており、これのみでは卵胞の成熟度を的確には表現していない。この意味からもわれわれは特に超音波診断による卵胞の直径を重視しており最大直径が17~18mmの時期にhCG投与を行っている²⁾。大きな卵胞が同時にいくつか発育してくる時はhCG投与を中止することにより過剰刺激が予防される。

以上PCOに対するクロミフェン療法について述べたが、我が国では無月経を第1度無月経、第

2度無月経に分類し、第1度無月経はクロミフェン療法という考え方が定着しているため、PCOという診断がつく以前にクロミフェン療法が行われている場合が殆どである。したがってPCOの治療という面からはクロミフェン無効例の治療が問題になるのでこれについて以下述べることにする。この“クロミフェン無効例”をわれわれはクロミフェン150mg投与3クールを行つてなお無効なものとしているが報告者によつてはクロミフェン—hCGでも無効のものとしている場合もあるので注意が必要である。

b. プレドニソロン—クロミフェン療法

多毛や男性化症状を示す無月経患者や尿中アンドロゲン高値を示す症例にコルチコイドを投与してアンドロゲン分泌を抑制することによつて排卵の起こることがしばしばあることは古くから知られている。このような症例はPCOでもむしろ卵巣の腫大が正常の2倍以下といった小さい例に多くRaj et al.¹¹⁾はこれらをType II PCOと呼んでいる。彼らはこのようなPCOにプレドニソロンを投与し23例中15例に排卵を認め12例中2例が妊娠したと報告している。しかしコルチコイド単独療法は排卵の時期をつかみにくいため妊娠の成立が容易でない。クロミフェンの併用は妊娠の成立を容易にすると同時に排卵率を増加すると考えられるためわれわれは以前からプレドニソロンとクロミフェンの併用療法を試みておりかなり高い有効性をみている。投与方法としてはプロゲステロンによる消退出血開始2日目よりプレドニソロンを1日5mg 10~14日間投与しさらに5日目よりクロミフェン1日150mg 5日間投与する。時にはクロミフェン投与後7~10日目に卵胞の直径17~18mmを目安に（図1）hCG 5,000~10,000 IUを追加投与する。表1にその成績を示した。排卵率はクロミフェン無効症例であるにかかわらず投与症例に対し91.4%、投与周数に対して60.7%とかなり好成績であり35例中12例に妊娠が成立した。副作用はほとんど認めておらず血中LHが50 mIU以上の例にも11例中9例に排卵を認めている。しかしプレドニソロン—クロミフェン療法も必ずしも長期にわたつて効果がみられるわけでは

図1 プレドニソロンークロミフェンーhCG による排卵

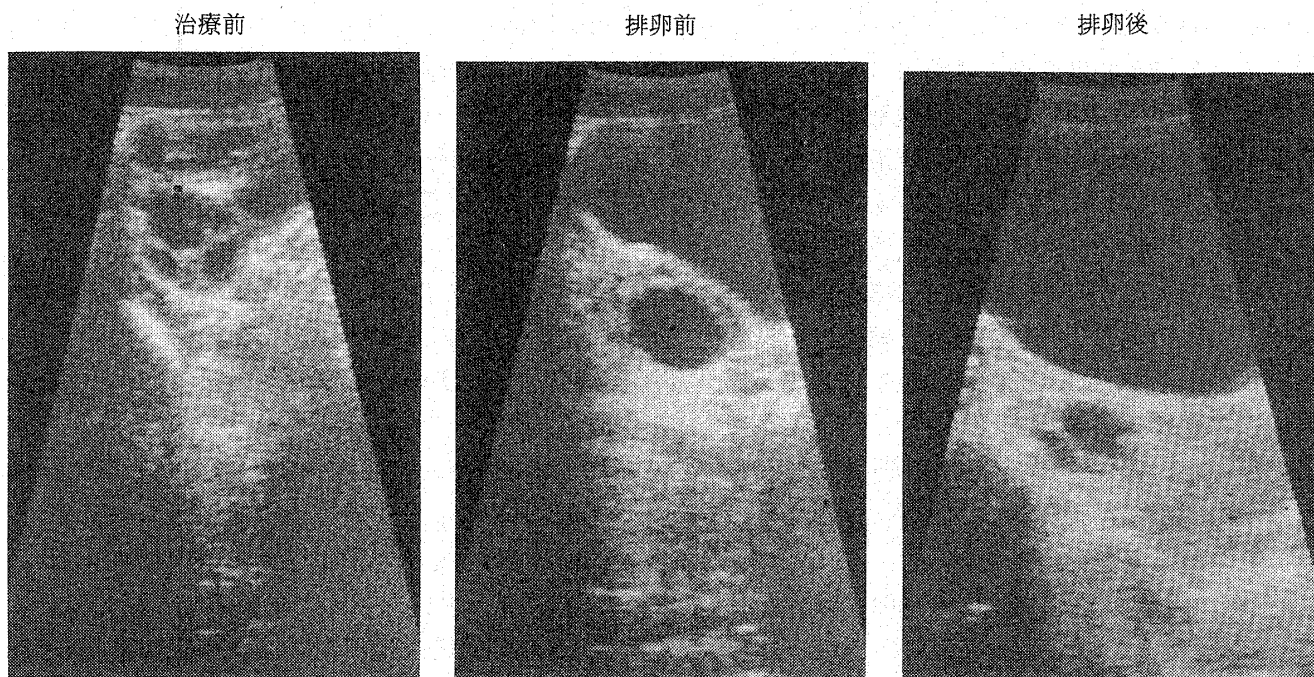


表1 Clomiphene 無効の PCO 症候群に対する prednisolone-clomiphene 療法の排卵誘発効果

血中レベル	症例数	排卵例数	排卵率 (%)	投与周期数	排卵周期数	排卵率 (%)	妊娠例数
50mIU/ml 未満	24	23	95.8	144	90	62.5	9
50mIU/ml 以上	11	9	81.8	67	38	56.7	3
計	35	32	91.4	211	128	60.7	12

ない。早い場合は4カ月程度で再び無排卵になる。われわれの経験した本法の有効例32例中8例が不応性に変化した。これらのうち4例は第1度無月経のままであったが他の4例は第2度無月経に移行した。このことからPCOには種々の病態およびその移行形があることが明らかでありゴナドトロピン療法も場合によつては良い方法であるとする根拠にもなると考えられた。

コルチコイドの作用機構としては副腎アンドロゲンの低下によりアンドロゲンによる中枢抑制がはずれること、また末梢側ではアンドロゲンによる卵泡発育の抑制がはずれること、positive feed back 機構の改善その他などがあげられるが正確な機構は現在なお明らかでない。またPCOにおける過剰アンドロゲン産生部位およびデキサメサ

ゾンによる抑制部位についてもなお議論がのこされている⁷⁾。

c. ゴナドトロピン療法

先に述べたようにPCOには第1度無月経から時に第2度無月経への移行例がみられ各種の段階のものがありゴナドトロピン療法の対象になるものもある。本法の適応になる症例は検査によつて見つけだされるよりクロミフェン無効でさらにプレドニソロンークロミフェンに無効なものあるいはこれらの方法が無効になったものを対象とするのがわかりやすい。投与は第2度無月経に準じて実施するが、この場合特に卵巣過剰刺激症状を発症しやすいので特に注意が必要である。PCOに対するゴナドトロピン療法での本症発現率が6～60%、また多胎妊娠率が13.6～36.3%と高いこ

と早期流産が24.1～39%にみられることなど本法の弱点である¹³⁾。軽症の場合は7cm 以内の卵巣の腫大にとどまるが重症例では卵巣はそれ以上に増大する。本症の症状は嘔吐、下腹部緊満感、下腹痛、下痢、急激な卵巣腫大、卵巣破裂、腹水や胸水の貯留、乏尿、血液濃縮などがある。単なる卵巣の腫大のみの場合は経過を観察するのみでよいが、腹水や胸水の発生が見られる場合は電解質の変化、出血性素因などに注意が必要で、卵巣破裂に際しては出血部位の止血をはかる必要がある。PCO に対し hMG-hCG 療法を行なう場合はこのような過剰刺激症候群に対する十分な注意が必要である。重症の本症候群を防止するためには卵巣のモニターリングが必要である。

Wang et al.¹³⁾は血中 E_2 600～800pg/ml を目安に hCG 投与することを推奨しているがわれわれはクロミフェンの項で述べたように300～600pg/ml を目安とし、超音波診断により卵巣直径17～18 mm になる時期をそれ以上に重視している。クロミフェン無効例に対する hMG-hCG 療法の効果は60～70%程度¹¹⁾¹³⁾であるが本法で無効或いは妊娠しない例にはさらにコルチコイドとの併用も試みられている。Evron et al. はデキサメサゾン0.5 mg/日を用いたこのような症例27例中22例81%に排卵を、またこのうち20例(74%)が1～4周期で妊娠したと報告している。

d. その他の薬物療法

PCO の中には高プロラクチン血症を示すものがありこのような症例にはプロモクリプチンの投与が有効である⁹⁾。また最近排卵誘発法として Gn-RH の脈動性投与が発表され¹²⁾、ゴナドトロピン療法より排卵が自然に近く卵巣の過剰刺激がおこりにくく、また多胎妊娠の頻度が低いと期待されている。本法はまだ初期の段階にあり PCO の治療効果については明らかにされていない。今後の研究の発展が望まれる。

(2) 手術療法

卵巣の楔状切除が PCO の無排卵に対し有効であることは Stein and Leventhal 以下あまりにも有名であり、本法があたかも特効的治療法のように述べられてきた時代が長く続いた。しかしこれ

まで述べたように PCO に対し種々の薬物療法が有効であることが明らかにされ現在では手術療法は PCO の治療法の第1選択ではなくなっている。手術療法の奏効率は報告者によりかなり異なり Goldzieher et al. の1,097例の集計によると手術療法による正常周期の回復9～95%平均80%、妊娠率13～89%平均63%、多毛の改善0～18%平均16%と述べられている⁸⁾。手術療法の問題点としてはまず第1に排卵効果が長く続かないことがあげられる。Buttram and Vaquero⁴⁾は173例の手術例で6.3%は改善がみられず、31.8%は効果が一時的であつたと述べている。そして42.6%に妊娠が成立したが、全例1年以内に妊娠したもので、このことは後述の術後癒着との関係も考えられるが、効果が一時的なものであることを示している。また楠田¹¹⁾は術後10周期以上排卵周期が続いたものは3/26(11.5%)であり、1～3回排卵周期を示した後無排卵になったものが53.8%あつたと述べており、われわれも同様の経験をしている。次に手術療法の第2の問題点として術後の卵巣周囲や卵管周囲の癒着があげられる。Buttram et al.⁴⁾は術後観察の機会のあつた34例の症例中全例に1年以内に癒着がみられたと述べている。したがってマイクロサージリーなどを応用した手術方法が現在検討されておりその結果により手術療法が再評価されることになる。

手術手技：

開腹後卵巣を固定し、卵巣門の反対側の組織をV字型にメスで切除する。切除の量は切除後の卵巣が正常大になるのを一応の目安にするが、V字型の角度をあまり大きくすると後の縫合が困難になるので注意する。残った嚢胞はメスの先で穿刺し排液する。卵巣門近くの出血は丸針付000号クロミックカットグットでZ縫合により止血する。ついで丸針付00号クロミックカットグットで切除面を合わせる。操作中全経過を通じて術後癒着の発生を出来るかぎり少なくするようにつとめることが大切で、マイクロサージリーの技術の導入が望まれる。

本法による排卵誘発の効果発現機構は現在なお十分には明らかにされていない。古くは卵巣白膜

の除去が機械的に排卵を容易にするとも述べられたが現在これは重視されていない。ステロイドホルモン産生量の変化が中枢を介して排卵を起こさせるのではないかと考えるものもあり、アンドロゲンの低下が多く報告されているが、ゴナドトロピンについては変化がないとするものが多い。そしてクロミフェン—hCG無効の6例がラパロスコピーによる生検で小さな傷をつけただけで妊娠したことなどが報告され¹⁴⁾卵巣に対する直接効果についても興味もたれているが明らかにされていない。

まとめ

PCOの治療にクロミフェンが第1選択であることに問題はない。クロミフェン—hCG療法も一方法である。これらの方法で無効の場合はコルチコイド—クロミフェン療法を行えばこれでかなりの好結果が得られる。以上のような方法でなお無効の場合、ゴナドトロピン療法と手術療法のどちらかが選ばれる。最近卵胞の大きさや血中エストロゲンの測定が容易に行われるようになり、ゴナドトロピン療法の安全性が高まったため本法が選択される場合が多くなりつつある。本法で合併症のみられる場合手術療法を行なわれるが手術療法もマイクロサージリーの応用で再評価されるべき時期にあり、ゴナドトロピン療法と手術療法のどちらを優先させるべきかはにわかに結論しがたい。

文 献

1. 楠田雅彦：多嚢胞卵巣と不妊症。産婦治療，38：35，1979.
2. 富岡 恵，辻 雅路，大野洋介，山元貴雄，岡田弘二：排卵誘発剤使用時における卵胞発育の超音波診断。第28回日本不妊学会総会(名古屋)，1983，11. 16.

3. Bertrand, P.V., Butt, W.R., Crooke, A.C. and Sutaria, V.D.: Analysis of variables in treatment of anovulation with human gonadotropins. *Endocrinol. Exp. (Bratisl)*, 271, 1976.
4. Buttram, V.C. Jr. and Vaquero, C.: Post-ovarian wedge resection adhesive disease. *Fertil. Steril.*, 26: 874, 1975.
5. Evron, S., Navot, D., Laufer, N. and Diamant, Y.Z.: Induction of ovulation with combined human gonadotropins and dexamethasone in women with polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.*, 40: 183, 1983.
6. Ginsburg, J. and Havard, C.W.: Polycystic ovary syndrome. *Brit. Med. J.*, 25: 737, 1976.
7. Goldfarb, A.F. and Crawford, R.: Polycystic ovarian disease, clomiphene and multiple pregnancies. *Obst. Gynecol.*, 34: 307, 1969.
8. Goldzieher, J.W. and Green, J.A.: The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J. Clin. Endocrinol.*, 22: 325, 1962.
9. Goldzieher, J.W.: Polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.*, 36: 371, 1981.
10. Milewicz, A., Silber, D. and Mielecki, T.: Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome. *Obst. Gynecol.*, 49: 552, 1977.
11. Raj, S.G., Thompson, I.E., Berger, M.J. and Taymor, M.L.: Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome. *Obst. Gynecol.*, 49: 552, 1977.
12. Skarin, G., Nillius, S.J. and Wide, L.: Pulsatile low dose luteinizing hormone-releasing hormone treatment for induction of follicular maturation and ovulation in women with amenorrhea. *Acta Endocrinol.*, 101: 78, 1982.
13. Wang, C.F. and Gemzell, C.: The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.*, 33: 479, 1980.
14. Yuzpe, A.A. and Rioux, J.E.: The value of laparoscopic ovarian biopsy. *J. Reprod. Med.*, 15: 57, 1975.