

診療 (依頼稿)

多嚢胞性卵巣症候群の診断基準

京都大学医学部婦人科学産科学教室

教授 森 崇 英

Key words: Polycystic ovary syndrome • Stein-Leventhal syndrome • Hyperandrogenism • Virilization • Hyperthecosis

はじめに

両側卵巣の多嚢胞性腫大が対照的な月経異常, すなわち, 子宮出血と無月経をもたらすことは, すでに前世紀後半に知られていた。子宮出血の本態が卵胞存続によるエストロゲン過剰であり, 出血性メトロパチーという疾患概念の確立に至った (Schroeder, 1919) のに対し, 無月経時の卵巣は白膜肥厚による小嚢胞変性であり, 卵巣の楔形切除が有効であるとの散発的な報告をみるにとどまった。

こうした背景のなかで, 1935年 Stein と Leventhal は, 両側卵巣の多嚢胞性腫大と無月経ないしは稀発月経, 不妊, 多毛, 陰核肥大, 肥満など一連の無排卵ならびに男性化症状をきたす7症例を報告した (Stein et al., 1935)。そして卵巣腫大と臨床症状との関連を指摘し, かつ卵巣の変化は炎症性のものでなく内分泌的要因によるものであらうと示唆した。ここに症候群としての概念が成立し Stein-Leventhal 症候群と呼ばれてきた。

その後副腎, 甲状腺, 間脳下垂体の機能異常でも卵巣は多嚢胞腫大を示すことから, 卵巣の変化に一次的な病因的意義を求めることには疑義がもたれた。しかし病因における多様性はあるものの, 卵巣の多嚢胞性腫大は共通しているので, 多嚢胞卵巣症候群 polycystic ovary (PCO) syndrome なる用語が登場した。ここに漠然とした概念の拡張があり, しかも Stein-Leventhal 症候群と同義的に使われたため, 両者の概念規定に混乱をきたした。

このような混乱がある限り, 本症の発生頻度や治療法やその効果の評価がまちまちとなるのは当

然であらう。そこで本稿では本症候群の病態についての近年の知見を整理し, 上記2つの症候群の概念規定と診断基準について私見も交えて解説したい。

臨床像

原報告者の記載したいくつかの徴候のうち, cardinal signs となるのは卵巣腫大のほか無月経, 多毛および肥満である。ところが本邦婦人に関する限り, 多毛をはじめとする男性化徴候を伴なつた定型例はむしろ少なく, これを伴わない非定型例が多い。徳島大学産婦人科で最近2.5年間に経験した10例のうち, 多毛を示したのは僅か1例のみであつた。厚生省「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班 (井林博班長, 昭和54年度研究報告書) の調査でも, 全国から収集した507例中35例の6.9%にのみ男性化徴候が認められたと報告されている。例数の多寡はともかく, この2つの調査結果はよく一致している。

ともかく両側卵巣の腫大を伴なつた無月経であれば多嚢胞卵巣症候群と診断され, これが Stein-Leventhal 症候群と同義的に使用されていたので混乱のもととなつていた。著者は原報告者の記載にたちかえつて, 顕性の男性化症状を伴なつたもののみを Stein-Leventhal 症候群と規定し, 多嚢胞卵巣症候群とは区別すべきであるとの見解をこれまで表明してきた。その根拠は卵巣の形態所見と臨床症状の対比である。表1に示すように, 本症に特徴的な形態所見 (後出) の発現程度から定型的 PCO と非定型的 PCO に区別できるが, 前者では顕性の男性化徴候を示すのに対し, 後者では示さないからである (Mori et al., 1982b)。

表1 多嚢胞卵巣症候群の臨体像と卵巣形態像の対比※

(京都大学婦人科学産科学教室)

氏名	年齢	臨 床 像		卵 巣 形 態 像			
		月経異常	男化徴候	肉眼所見	大きさ	莢膜細胞増生	間質細胞肥大
T. K.	28	続発性 無月経	+	定型的	6.0×4.0×2.5(γ) 7.0×5.0×3.0(δ)	著明	中等度
C. T.	29	〃	+	定型的	5.0×3.2×2.2(γ) 5.5×2.9×2.3(δ)	著明	中等度
M. I.	30	稀発月経	—	非定型的	4.5×3.0×2.5(γ) 4.7×2.9×2.3(δ)	中等度	軽度
I. S.	31	〃	—	非定型的	4.3×2.9×2.5(γ) 4.5×3.0×2.6(δ)	中等度	軽度
M. O.	31	〃	—	非定型的	3.3×1.9×1.5(γ) 4.5×3.0×1.8(δ)	なし	軽度

※ Mori et al., J. Endocrinol. Invest., 1982

ゴナドトロピン分泌異常

本症患者の血中 LH が正常卵胞期に比して高いことは一般に認められている。月経周期の血中 LH は pulsatile の変動を示しているの、正常範囲の決め方にも考慮を要する。この pulsatile の変動は黄体期や卵胞期初期では著しく、卵胞期中期から排卵期にかけて安定してくるので、周期 8～9 日目の値を標準にとるのが適正と考えられる。徳島大学産婦人科教室で測定したところ 8.8～24.7mIU/ml (17.3±1.5 mean±SE) であつたので、7～25mIU/ml を正常範囲と考え 25 mIU/ml 以上を高値と判定している (表 2)。

本症の血中 FSH は正常かむしろ LH とは逆に低下しており、両ゴナドトロピンの間に解離現象がみられ、LH/FSH 比は上昇している。FSH に

は LH のような pulsatile fluctuation はみられないものの、LH と同時期つまり周期 8～9 日目の値を標準として正常範囲を決めればよいであろう。その測定値は 7.0～12.7mIU/ml (10.1±0.6 mean±SE) であつたので、7～15mIU/ml を正常範囲とし、7mIU/ml 以下を低値と判定している (表 2)。

LH-RH テストに対するゴナドトロピンの反応も本症の内分泌的診断基準として重要な項目となつていくことは周知である。この場合 LH が過剰反応を示すことは注目されているが、FSH が正常かむしろ低反応を示すことは見逃してはならない事実である。つまり LH/FSH 間の解離現象がより増幅される。この解離のメカニズムには、ヒト卵胞液中にインヒビンの存在が証明されているの

表2 多嚢胞卵巣症候群の下垂体機能

(徳島大学産科婦人科学教室)

症例 番号	氏名	年齢	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	LH/FSH	PRL (ng/ml)	Positive feedback	Clomiphene
1	T. H.	25	33.0	11.8	2.8	8.5	+	無効
2	H. M.	25	26.8	10.3	2.6	6.0	+	〃
3	K. I.	29	27.0	9.0	3.0	5.8	+	〃
4	S. T.	24	39.3	9.5	4.1	9.1	—	〃
5	S. F.	27	36.0	11.5	3.1	5.2	+	〃
6	K. O.	23	44.0	9.6	4.6	6.1	+	
7	H. S.	31	31.5	9.8	3.2	6.7	—	排卵→妊娠
8	M. O.	21	41.9	8.8	4.8	11.2	+	
9	S. A.	19	27.5	14.5	1.9	7.5	—	
10	K. I.	26	30.0	7.0	4.3	8.2	+	排卵
正 常 範 囲			8.8～24.7	7.0～12.7	0.8～3.3	4.6～14.8		

注1 月経異常の臨体像は全例とも続発性第1度無月経であり、症例3のみに多毛が認められた。

注2 LH-RH テストに対しては全例とも LH は過剰反応、FSH は正常反応を示した。

で、これが FSH を特異的に抑制することも関与しているであろう。

LH-RH テストに対するゴナドトロピンの異常反応を、視床下部性無月経のそれと比較すると興味深い。LH の反応は定型的 PCO>非定型的 PCO>視床下部性無月経の順に低下するが、FSH の反応は逆に視床下部性無月経で最も大きい (Patton et al., 1975)。このような反応性の差が何に起因し何を意味するかは今後の課題であるが、視床下部性無月経の中枢病態が進行すれば、PCO パターンに移行し得る可能性を示唆しているのではあるまいか。

さて本症でのゴナドトロピン分泌異常は、本症候群患者の間脳下垂体系そのものの機能異常を意味するのではなく、むしろ feedback 機構の signal generator 側の異常による二次的なものとする考えが支配的となつてきている。その証拠に、LH 分泌に対するエストロゲンの negative feedback 機構も positive feedback 機構も保たれているからである (Baird et al., 1977)。表 2 の徳島大学例でも 10 例中 7 例まで premarin テスト陽性であつた。あとで触れるが androstenedione (ASD) の末梢転換によつて生じた estrone (E_1) が非周期性の inappropriate feedback signal を視床下部に与えるとともに、LH-RH に対する下垂体の感受性を高めるため、LH 分泌の pulsatile pattern の振幅も頻度も増加する結果、高 LH 血症が誘導される。

エストロゲン産生異常とその意義

PCO では閉鎖卵胞が多発し、しかも個々の卵胞の閉鎖の程度はまちまちであるものの、発育、成熟卵胞に比べて総じて顆粒膜細胞の増生は悪い。そして病態が進むほどこの傾向は強い。

卵胞の組織生理に関する近年の知見によれば、顆粒膜細胞でアンドロゲンの芳香化が起つてエストロゲンに転換する。

ASD から生成した E_1 は顆粒膜細胞の 17β -hydroxysteroid 脱水素酵素の作用で estradiol- 17β (E_2) に転換する。したがつて顆粒膜細胞が全体として減少しているとみてよい本症では、卵巣内エストロゲンの産生は低下し、かつ E_2 への転換不

全を伴なうので E_1/E_2 比が相対的に増加する。この意味では E_1/E_2 比は閉鎖の進行程度を大まかに知り得る指標となるかも知れない。ASD の末梢転換による E_1 の産生増はこの傾向に拍車をかける。

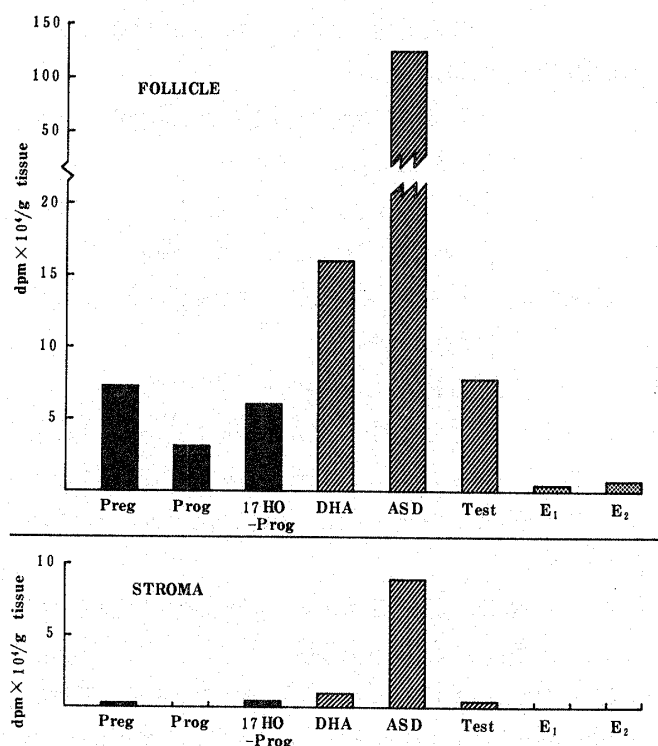
卵巣内エストロゲンの産生不全は、卵胞の発育、成熟に対して不利に働く。さらに多数の閉鎖卵胞内に蓄積したインヒビンの FSH 抑制作用が加重されて、卵胞の発育障害が誘導される。他方末梢レベルで増加した E_1 が間脳一下垂体系に働いてゴナドトロピンや PRL の分泌異常をもたらす。

アンドロゲン産生異常とその意義

本症候群の本態が卵巣性アンドロゲン産生過剰 ovarian hyperandrogenism であるという点では諸家の見解は一致している。

正常卵巣のアンドロゲン産生部位としては間質が主と考えられてきたが、生理的閉鎖卵胞でも ASD を主とするアンドロゲン産生が進行していることを、かねてから著者は指摘してきた (Mori et al., 1982a)。本症候群卵巣では高 LH の慢性刺激によつて莖膜細胞増生 hyperthecosis を伴つた病的閉鎖卵胞が多発するので、アンドロゲン産

図 1 Comparison of acetate- ^{14}C incorporation into steroids between follicle and stroma of the same PCO.



生源としての比重が大きくなる。ちなみに同一卵巣から得た間質と閉鎖卵胞のアンドロゲン生合成能を ^{14}C -acetate からの取り込みで比較すると、図1に示すように後者は前者の約20倍にも達する(森, 1979)。

卵巣内アンドロゲン過剰は、卵巣および末梢レベルで本症の病態の進展に重要な役割を果している。白膜肥厚の局所的促進因子として testosterone (T) が考えられてきたが、動物実験の成績によると、アンドロゲンは卵胞の発育を抑制し、閉鎖を促進する作用のあることが確かめられている(Louvet et al., 1975)。とすると、本症での卵胞発育障害は、FSHの相対的減少のほか、生理的範囲を逸脱したアンドロゲンの仕業も考慮せねばなるまい。

卵巣の形態像

本症候群の確定診には卵巣の形態像が決め手になるべきであろうが、厳密な意味では本症に特異的な形態所見はない。その理由は本症卵巣と正常卵巣との間に移行型あるいは中間型があるし、他の内分泌疾患でも多嚢胞卵巣となることがあるからである。しかし少なくとも特徴的所見は認められるのであつて次のように要約できる。

肉眼所見	両側性腫大	bilateral enlargement
	白膜肥厚	thickening of the tunica albuginea
	多発性卵胞嚢胞	multiple follicular cysts
組織所見	莢膜細胞増生を伴った閉鎖	atresia with hyperthecosis
	上皮下膠質沈着	subepithelial collagenization
	間質増生	cortical fibrosis

このような所見が揃った定型例では診断は容易であるが、実際にはこれらの criteria を満たしてもその程度はまちまちで、程度の軽い非定型例がむしろ多い。

そこで著者は卵巣腫大が正常卵巣の2倍以上に達し、肉眼的に表層下の嚢胞を透見できないほど白膜の肥厚が著明なものを硬化性あるいは定型的多嚢胞卵巣 sclerotic or typical PCO, 卵巣腫大が

正常の2倍以下で表層下の嚢胞を透見できるものを単純性あるいは非定型的多嚢胞卵巣 simple or atypical PCO と区別している(西村ら, 1970)。最近超音波断層法によつて卵巣の大きさを比較的精確に知り得るので、腹腔鏡や生検診を必ずしも必要としない。

診断基準

本症の診断基準の設定には臨床症状、内分泌病態ならびに卵巣形態像を総合的に考慮しなければならない。

症候論的診断基準としては、無排卵にもとづく月経異常(無月経、稀発月経、無排卵周期など)、肥満および男化徴候(多毛、にきび、陰核肥大、低音声など)を3つの基本徴候と考えてよい。このうち男化徴候のあるもののみを Stein-Leventhal 症候群と呼ぶべきことはすでに述べた。

内分泌的診断基準は非定型例の多い本邦婦人に対してとくに重要である。病因はともかく、本症の本態が卵巣性アンドロゲン過剰であることを考えれば、顕性の男化徴候がなくても、chemical parameter のレベルでアンドロゲン過剰が証明されたもの、つまり潜在性の卵巣性 hyperandrogenemia のあるものを多嚢胞卵巣症候群と呼ぶべきであることを提唱したい(Mori et al., 1982b)。逆に卵巣腫大があつても、アンドロゲン過剰の証明されないものは本症候群に入れるべきではない。

chemical parameter としては、活性アンドロゲンである 17-hydroxyandrogen (T, 5α -dihydrotestosterone) およびその前駆体である 17-ketoandrogen (ASD, DHA) の血中あるいは尿中レベルが正常域を越えて増加することである(表3)。前者は尿中 17-KS 分画に入らないので血中濃度の測定が必要で、T は 1.0ng/ml 以上あれば高いとみてよい。後者の指標としては尿中 17-KS 測定が簡単で、本邦婦人の黄体期の正常域は 12.0mg/日 までである(西村ら, 1970)。また病的閉鎖卵胞の性ステロイド生合成の実態からすれば、17-ketoandrogen のうち ASD が主要産生ステロイドであるから、このステロイドの血中濃度の診断的価値は大きい。表3に掲げたように 3.7ng/ml

表 3 多嚢胞卵巣症候群の末梢血中性ステロイド濃度

(徳島大学産科婦人科学教室)

症例番号	Testosterone (T, ng/ml)	Dehydroepiandrosterone (DHA, ng/ml)	Androstenedione (ASD, ng/ml)	Estrone (E ₁ , pg/ml)	Estradiol-17 β (E ₂ , pg/ml)	E ₁ /E ₂
1	1.1	11.4	8.2	74	20	3.7
2	1.32	15.1	5.1	139	118	1.2
3	2.0	6.85	10.9	67.1	49.0	1.4
4	1.92	4.9	3.5	278	157	1.8
5	1.76	7.26	3.9	144	67.7	2.1
6	1.74	14.9	6.2	67.8	88.6	0.77
7	1.1	10.2	3.6	105	121	0.87
8	1.39	6.13	3.7	107	166	0.64
9	1.2	8.7	3.2	49.5	45.2	1.1
10	1.0	9.5	3.4	53.1	50.4	1.1
正常範囲	≤ 1.0	1.2~7.5	1.1~3.7	20~80	30~120	≤ 0.7

を正常上界と考えている。ただし ASD の60%は副腎、40%が卵巣由来と考えられているので、副腎抑制試験で卵巣性分画の関与の程度を確かめておく必要はある。

ゴナトトロピン分泌異常は、signal generator側の異常に続発する二次変化であるとの考え方からすれば、一次的な診断的価値を求めるには疑義がある。しかし視床下部、下垂体の病態を反映するという意味で内分泌的診断基準の中に入れておくことは必要であろう。

表 4 多嚢胞卵巣症候群の診断基準

I. 症候的診断基準	
1.	無排卵に基く月経異常(無月経, 稀発月経, 無排卵周期など)
2.	肥満
3.	男化徴候(多毛, にきび, 陰核肥大, 低音声など)があるものは Stein-Leventhal 症候群とする
II. 内分泌的診断基準	
1.	卵巣性アンドロゲン過剰
	(尿中 17-KS (>12.0mg/日)
	(血中 testo sterone (>1.0ng/ml)
	(血中 androstenedione (>3.7ng/ml)
2.	ゴナドトロピン分泌異常(LH-RHテスト併用)
	(LH 上昇 (>25mIU/ml)
	(FSH は正常または低下
	(LH/FSH 比の上昇 (>2.0)
3.	エストロゲン
	estrone 増加
	estrone/estradiol-17 β 比の上昇 (>1.0)
III. 形態的診断基準	
1.	両側卵巣の腫大(内診, 超音波診, 腹腔鏡診など)
2.	白膜肥厚(clomiphene 無効)
3.	莢膜細胞増生(腹腔鏡下の生検, 楔状切除標本)

形態的診断基準としては、両側卵巣の多嚢胞腫大をまず証明することである。内診で不明瞭な場合、腹腔鏡観察をすれば理想的であるが、次善の策として超音波断層法による検査でもよい。白膜肥厚の存否を知るには、抗エストロゲン剤に対する排卵反応から大まかに判定できる。排卵があれば単純性多嚢胞卵巣であり、白膜肥厚の著明な硬化性多嚢胞卵巣では、排卵を誘発できない。腹腔鏡下の生検あるいは楔状切除の標本で、著明な莢膜細胞増生が認められれば定型的な PCO と診断できる。

以上の診断基準をまとめて表 4 に掲げた。

おわりに

多嚢胞卵巣症候群の診断基準を設けるには概念規定が先行しなければ、恐らくは混乱に拍車がかかるばかりであろう。本症の原因が目下不明である以上、概念規定は病態の特性に基づいて決めざるを得ない。多嚢胞卵巣の形態と性ステロイド生合成機能の観察を通して、本症候群に対する著者なりの理解と整理を数年来試みてきた。最近 amenorrhea with criptic hyperandrogenemia の3例が報告されているが、卵巣所見の記載が全くないので、本症候群との異同はなお明らかでない。今後の知見の蓄積をまつて診断基準の改善を期したい。なお症例の収集には徳島大学産婦人科教室森下一講師の協力を得た。

文 献

1. 井林 博:「ステロイドホルモン産生異常症」調

- 査研究班. 昭和54年度研究報告書(昭和55年3月), 20, 1980.
2. 森 崇英: 排卵調節における性ステロイドの局所的意義. 日産婦誌, 31: 985, 1979.
 3. 西村敏雄, 森 崇英, 本橋 享, 北川道夫, 麻生武志: 無排卵症卵巣の形態分類に関する臨床内分泌学的研究. 日内分泌誌, 46: 86, 1970.
 4. Baird, D.T., Corker, C.S., Davidson, D.W., Hunter, W.M., Michie, E.A. and Vanlook, P.F. A.: Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 45: 798, 1977.
 5. Louvet, J.P., Harman, S.M., Schreiber, J.R. and Ross, G.T.: Evidence for a role of androgen in follicular maturation. Endocrinology, 97: 366, 1975.
 6. Mori, T., Fujita, Y., Nihnobu, K., Ezaki, Y., Kubo, K. and Nishimura, T.: Steroidogenesis *in vitro* by human ovarian follicles during the process of atresia. Clin. Endocrinol., 16: 391, 1982a.
 7. Mori, T., Fujita, Y., Nihnobu, K., Aso, T., Sakamoto, Y. and Nishimura, T.: Significance of atretic follicles as the site of androgen production in polycystic ovaries. J. Endocrinol. Invest., 5: 209, 1982b.
 8. Patton, W.C., Berger, M.J., Thompson, I.E., Chong, A.P., Grimes, E.M. and Taymor, M.L.: Pituitary gonadotropin responses to synthetic luteinizing Hormone-releasing hormone in patients with typical and atypical polycystic ovary disease. Am. J. Obstet. Gynecol., 121: 382, 1975.
 9. Stein, I.F. and Leventhal, M.L.: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am. J. Obstet. Gynecol., 29: 181, 1935.
-