

診療 (依頼稿)

多嚢胞卵巣症候群 (polycystic ovarian disease, PCOD) の内分泌環境

北海道大学医学部産婦人科学教室

教授 藤 本 征 一 郎

助教授 田 中 俊 誠

Endocrinological Environment in Polycystic Ovarian Disease (PCOD)

Seiichiro FUJIMOTO and Toshinobu TANAKA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo***Key words:** PCOD • Hyperandrogenism • Estrogen • Hyerinsulinemia • Dopamine

はじめに

多数の嚢胞を伴って卵巣表面が硬化する病変については、100年以上も前に記載があるという。しかし、無月経(amenorrhea)、多毛症(hirsutism)、および肥満(obesity)の臨床症状に両側の腫大した多嚢胞卵巣(polycystic ovaries, PCO)を有するものを症候群として最初に(1935年)報告したのはStein and Leventhalである。当時はこの三主徴にPCOを伴うものを厳密にStein-Leventhal Syndromeと診断した。その後多くの研究者による形態学的、生化学的、そして内分泌学的な検討の結果、彼らの診断基準は不充分であること、およびこの病態は多用性に富んでいること、等が明らかにされた。現在はpolycystic ovarian disease (PCOD)、もしくはpolycystic ovarian syndrome (PCOS)と呼ばれており、病態の多様性を強調する意味が込められている。Stein-Leventhal症候群が注目されたのは、Steinが彼らの診断基準を満たす患者の両側卵巣に楔状切除を加えると、患者の95%は正常排卵周期を回復し、85%の妊娠率がえられたと報告したことによる。その後、卵巣楔状切除術(ovarian wedge resection, WR)の有効性(排卵誘発効果)に関する多くの研究が蓄積されてきた。しかし、WRが術後に卵巣・卵管周囲癒着を引き起こし不妊の原因となることが報告され、また、排卵誘発剤の開

発と卵胞発育モニタリングの普及により、WRは欧米だけでなくわが国においても以前ほど頻繁には施行されなくなっている。しかし、PCOD婦人の無排卵症、不妊症に占める頻度は決して低くはなく、この症候群の病態像、内分泌動態ならびに治療法などに関して明らかにされるべき諸問題がまだ多く残されている。本稿ではこれらの問題点について主にわれわれの成績を基に、内外の最新の文献を参考にして解説したい。

I. 臨床症状の概要

排卵障害(ovulatory failure)ならびに不妊(infertility)、hirsutism, obesity, およびPCODのみがPCODに特有の臨床症状ではない。多くの内分泌異常(Cushing症候群、先天性副腎皮質過形成、高プロラクチン血症、および甲状腺機能亢進ならびに低下など)を病因として伴うので多様な臨床症状を呈する。表1にはGoldzieher and Green (1962)によるPCODと確定診断された婦人における代表的な臨床症状の発現頻度が示されている。obesityとhirsutismに、無月経(amenorrhea)とinfertilityを伴う婦人にはPCODを考慮して検査を進める必要がある。PCOD婦人のなかに、基礎体温が二相性を示すもの、手術時に黄体が確認できるものがそれぞれ15%、20%いることを承知する必要がある。

本邦と欧米のPCOD婦人においてはandrogen

表1 PCOD 婦人にみられる臨床症状の発現頻度

症 状	頻 度 (%)	
	平 均	範 囲
肥 満	41	16~49
多 毛	69	17~83
男性化徴候	21	0~28
無 月 経	51	15~77
不 妊	74	35~94
機能性出血	29	6~65
二相性基礎体温	15	12~40
黄体確認 (手術時)	22	0~71

*From Goldzieher, J.W. and Green, J.A. (1962)

表2 日本婦人と西欧婦人の末梢血中 testosterone
ならびに androstenedione 値

	Testosterone	Androstenedione
日本婦人* (n=8)		
正 常	52±4	150±10
PCOD	117±9	230±20
西欧婦人 (n=10)		
正 常	49±4	181±17
PCOD	115±19	473±77

*北海道大産婦人科 (ng/dl, Mean±SE)

レベル, ことに androstenedione (A) レベルが異なることが知られている (表2). しかし, 西欧, ならびにわが国の PCOD 婦人における血中の free-testosterone (free-T) の占める割合はほぼ 2% と同じであるので, 血中のトータル androgen レベルの差が臨床症状の違いの原因の一つとなつていていると考えて差し支えない.

II. 診 断

PCOD の確定診断は肉眼的ならびに組織学的になされなければならない. 肉眼的には皮質の白膜は肥厚して血管系に乏しいため卵巣の表面は牡蠣の肉質のように白つぽくみえる. 断面では, 肥厚した卵巣皮膜下に直径2~7mm の嚢胞状の閉鎖卵胞を多数認め, 黄体や白体を認めることもある. 組織学的には, 皮膜下の嚢胞内腔は顆粒膜細胞 (granulosa cell) で被われ, その外側の内葉膜細胞 (theca interna cell) は肥大し, 黄体化して層も増している.

しかし, 全例に開腹手術もしくは腹腔鏡検査を施行することは不可能であるので, 一般的には問

表3 初経発来周期期の異常

• 初経年齢: { PCOD ; 12.3 Normal ; 12.9 • 初経発来後の月経不順 • 初経発来時期における多毛 • 初経発来時期における "overweight"
--

Yen, S.S.C. et al. (1976)

表4 正常婦人ならびに PCOD 婦人の初経発来年齢 (M±SE)

PCOD ; 13.54±0.92 (n=24)
Normal ; 12.49±0.06 (n=411)

p<0.001

北海道大産婦人科

診, 臨床症状, 内診所見, 各種ホルモン検査, および超音波断層法によつて臨床的診断がなされる. PCOD 婦人では表3に示すような初経発来周期期の異常が共通してみられるので, 問診の際にはこれらの点を注意深く聞く必要があろう. しかし, われわれが経験した24例の PCOD 婦人では, 菊地が調査した昭和29~30年に札幌で生まれた正常婦人の初経より約1年遅れて発来することが示された (表4). PCOD 婦人の初経発来年齢については今後多くの症例において検討されるべきであろう.

PCOD 婦人においては多くの場合, 内診により両側の腫大した卵巣を触知することができるが, 超音波によつて PCO を確認することは診断的価値が高い (図1).

わが国においては, 重症な hirsutism や男性化徴候を示す PCOD 婦人は少ない. 急激な男性化を認めた場合は, PCOD より他の原因による androgen 過剰症が考えられる.

血中の LH ならびに FSH, estradiol (E₂) ならびに estrone (E₁), および各種の androgens を測定することで, 容易に PCOD の臨床診断はなされる. PCOD 婦人の内分泌学的特徴としては, ① LH が持続的高値, ② FSH が正常~低値, ③ LH/FSH 比が, 3.0以上, ④ E₁/E₂比が1.0以上, ⑤ testosterone (T), A などの androgens が高値, などが挙げられる (表5). しかし, ①, ③, ④については以下のことを十分に理解しておく必要が

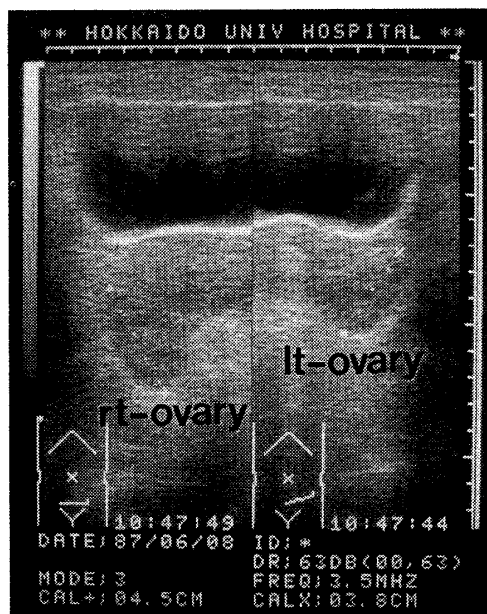


図1 超音波断層法による PCO の確認

表5 PCOD の診断

- 15～30分間隔で2度採血し, LH, FSH を測定する
LH: 高値, FSH: 正常～低値, LH/FSH: 3.0<
- testosterone, androstenedione 等の androgens 測定
- estradiol (E₂), estrone (E₁) の測定 (E₁/E₂ ratio)
- SHBG の測定
- 超音波検査法により PCO の証明

北海道大産婦人科

ある。

① LH が持続的高値；後述するように LH は末梢血中で搏動性 (pulsatile) に分泌されている。pulse の頂点と立ち上がりの部分では 15mIU/ml もの差がある。したがって、1 回だけの採血では低い部分を測定して LH は正常範囲にあると誤った判断を下す可能性がある。同日に 15～30 分間隔で 2, 3 回採血するか、違う日に採血して LH, FSH を測定することが肝要である。

③ LH/FSH 比が 3.0 以上；この比は LH, FSH キット「第一」で測定した場合にえられるものである。LH の標準品に 1st IRP 68/40 を、FSH の標準品に 2nd IRP 78/549 を用いた、モノクローナル抗体を使用したサンドイッチ法による測定では LH/FSH 比は約 1.9 になることが確認されている (表 6)。

表6 LH, FSH キット「第一」ならびにスパッカー S LH, FSH キットで測定した場合の PCOD 婦人における LH/FSH ratio (M±SE)

LH, FSH キット「第一」	3.59±0.54 (n=6)
スパッカー S キット LH, FSH	1.88±0.29 (n=6)

p<0.02

北海道大産婦人科

表7 PCOD 婦人における血中 free-testosterone (free-T), dehydroepiandrosterone (DHA), DHA-sulfate (DHA-S), および sex hormone binding globulin (SHBG) 濃度 (M±SE)

	free-T (pg/ml)	DHA (ng/ml)	DHA-S (ng/ml)	SHBG (nmol/l)
PCOD	3.03±0.22* (n=10)	3.58±1.05** (n=5)	2,045±215 (n=5)	25.3±3.4* (n=10)
control	1.46±0.16 (n=10)	1.33±0.32 (n=5)	1,355±318 (n=5)	82.7±6.3 (n=10)

*p<0.001, **p<0.05

北海道大産婦人科

④ E₁/E₂ 比が 1.0 以上；PCOD 以外の原因で anovulation が続く場合にも E₁/E₂ 比の上昇が認められる。

以上述べたホルモン値の他に, free-T の高値, Sex hormone binding globulin (SHBG) の低値, dehydroepiandrosterone (DHA) の高値も診断的価値がある (表 7)。

III. PCOD 婦人の内分泌環境

(1) androgen 過剰；PCOD 婦人においては総てのアンドロゲン作用を有するホルモンならびにその前駆物質の血中濃度が増加することが知られている。アンドロゲン作用の強い 17β-OH steroids (DHT, T および androstenediol), 作用は強くないが 17β-OH steroids の前駆物質として重要な 17-keto steroids (DHEA, DHEA-sulfate, A) が高くなる他に, 17α-OH progesterone (17α-OH P) 濃度も上昇することが知られている。PCOD 婦人の androgen 過剰分泌はこの疾患における高エストロゲンの原因となつている。主に末梢組織における A から E₁ への転換によつてもたらされている。卵巢組織での E₂ の産生自体は減少するが、正常卵胞期と同じレベルの E₂ が維持されている理由は、卵巢以外での T から E₂ への転換 (extraglandular formation), E₁ と E₂ の相互転

換, および PCO での少量の E_2 産生, などによる。

PCOD 婦人において, 過剰に分泌されている androgen が卵巣由来であるか, 副腎由来であるか, もしくは両方に依存しているのかについては多くの議論がある。hirsutism を有する PCOD 婦人においては, DHEA ならびに DHEA-S レベルはデキサメサゾン (dexamethasone) 投与により容易に低下する。対照的に, 高いレベルの T, A, および 17α -OH P は dexamethasone により抑制されないの, これらの steroids は卵巣由来と考えられる。さらに副腎ならびに卵巣静脈に直接カテーテルを挿入して採血した Kirschner et al. (1971) は, 副腎静脈中の DHEA は末梢血中の 100 倍も高いこと, 卵巣静脈血中では T や A が高濃度であることを認めている。したがって, PCOD 婦人の高アンドロゲン血症は卵巣と副腎の両方に由来していると考えられる。また, GnRH-agonist を服用させること (medical ovariectomy) により, PCOD 婦人における androgen の由来を類推することができる。すなわち, GnRH-agonist (100 μ g/日) の 28 日間服用で, 上昇していた A, T, および 17α -OH P は卵巣摘出を受けた婦人のレベルにまで低下するが, DHEA ならびに DHEA-S は高値を持続していた。この成績も PCOD 婦人における高い androgen レベルは卵巣, 副腎両方に依存していることを示している。さらに, 11β -hydroxyandrostenedione を測定することにより PCOD 婦人では主に卵巣で androgen が産生されることが, 副腎シンチグラフィにより副腎の機能異常が副腎の androgen 産生もしくは分泌の亢進をもたらしていることなどを明らかにした報告がある。いずれも今後検討されるべき興味ある知見である。

(2) androgen 過剰の末梢における効果; 臨床症状の項でも述べたが, hirsutism の程度と androgen レベルとは必ずしも一致しない。これは標的組織における androgen に対する感受性の差と理解されるが, 以下のことも考慮しておく必要がある。

① トータルの T レベルが正常であつても hirsutism や男性化症 (virilism) を呈する婦人がある

が, この場合は SHBG 濃度が低く血中の free-T が高くなっているものと考えられる。また, total も free も正常で hirsutism を示す婦人においては男性化作用の強い DHT や androstenediol 濃度が高い。

② androgen レベルを評価する時点では正常であつても, 以前に高かつた androgen により hirsutism が発症していることがある。逆に hirsutism が認められないにもかかわらず androgen レベルが高い場合は, 何らかの原因による一過性の高値か, もしくは androgen の搏動性分泌における peak 値の測定, などが考えられる。

③ androgen 活性の強い DHT や androstenediol の代謝産物である $1,3\alpha$ -androstenediol glucuronide (3α -diol G) のレベルは hirsutism の程度とよく相関し, hirsutism に対する治療効果の判定にも有効である。

肥満とは無関係に, PCOD 婦人においては高インシュリン血症 (hyperinsulinemia) と hyperandrogenism との間に強い正の相関が認められるという。androgen 過剰は末梢において insulin の抵抗性を増す役割を担っているのかもしれない。GnRH-agonist により卵巣での steroid 分泌を抑制しても hyperinsulinemia が持続していることから, insulin は二次的に上昇したのではなく, それ自体が PCOD の発病に関係している可能性がある。insulin はヒト卵巣の間質ならびに莢膜組織の培養系で androgen の蓄積を促進することからも, PCOD における insulin の意義が推察される。肥満婦人においては SHBG 濃度が低いことが知られている。したがって, 今後は肥満度, SHBG 濃度, および free-T レベルを考慮して hyperinsulinemia と hyperandrogenism の関係を検討する必要がある。

(3) 無排卵症; PCOD 婦人における無月経, 無排卵が gonadotropins の分泌異常によることは周知である。この異常が視床下部-下垂体系 (hypothalamic-pituitary system) 自身の欠陥によるのか, PCO ならびに副腎における steroidogenesis の異常によつてもたらされるフィードバック機構の異常によるのか, その両者による

表 8 PCOD 婦人ならびに正常婦人(卵胞期初期)の
LH 搏動性分泌 (M±SE)

	Mean (mIU/ml)	Amplitude (mIU/ml)	No. of peaks/hour
PCOD	40.1±0.9* (n=132)	15.3±1.3* (n=29)	1.15±0.06** (n=7)
Normal (D ₃₋₅)	10.7±0.1 (n=58)	2.7±0.6 (n=14)	0.75±0.09 (n=6)

*p<0.001, **p<0.01

北海道大産婦人科

のかは従来ははつきりしていなかった。

卵巢ならびに副腎における androgen の過剰産生は前述したように周期性を伴わない慢性的な estrogen 上昇をもたらし, feedback 機構が不完全となるために midcycle LH surge が起きなくなり無排卵となる。

PCOD 婦人において LH 濃度が高くなるのは視床下部一下垂体系における LH 搏動性分泌の振幅 (amplitude) と頻度 (frequency) の増大ならびに増加による (表 8)。LH pulse の amplitude と frequency が亢進しているのは慢性的な高エストロゲン血症が下垂体の GnRH に対する感受性を高めていることによる。内因性 GnRH に呼応して分泌される LH は生物活性を有するものであることも確認されている。さらに, estrogen の存在下で GnRH は自らのレセプターを誘発し, GnRH 自身の搏動性分泌の amplitude を高めることが知られている。PCOD 婦人における LH pulse の amplitude の増大はこの GnRH 分泌の amplitude にも起因すると予想される。

いずれにせよ, androgen 過剰により二次的にもたらされた高エストロゲン状態が, GnRH に対する下垂体の感受性を高め, LH 搏動性分泌が亢進し, LH 濃度が高くなると考えられる。

また, 内因性のオピオイド (opioid) はドーパミン (dopamine) と関連して GnRH 分泌に対して抑制的に働くことが明らかにされた。PCOD 婦人においては, この抑制機構が損なわれていることが知られている。LH レベルが上昇している PCOD 婦人においては正常婦人より外因性 dopamine に対して感受性が高い (図 2)。正常婦人では LH 分泌を上昇させることができる naloxane (モルヒネ受容体アンタゴニスト) ならびに metoclo-

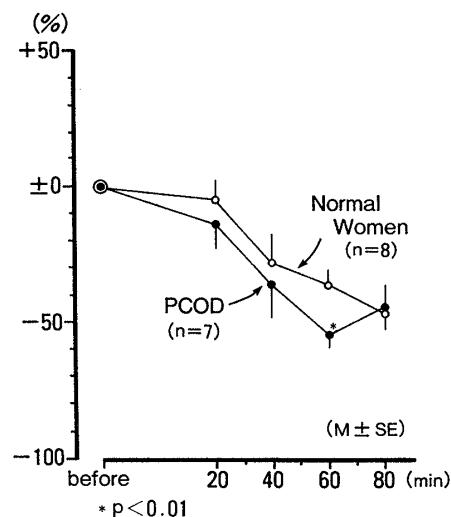


図 2 dopamine 負荷 (4μg/kg/min) 中の LH 濃度の変化 (北海道大産婦人科)

pramide (MCP, ドーパミン受容体アンタゴニスト) は PCOD 婦人において LH レベルを変化させることができない。さらに, 正常月経周期を有する婦人においてはアンタゴニストとアゴニストの等量で LH を上昇させたり下降させたりすることができる。したがって PCOD 婦人においては dopamine ならびに opioid による抑制機構が損なわれているために pulsatile GnRH release が亢進しているものと予想される。しかし, PCOD 婦人における視床下部の機能不全も卵巢ステロイド, ことに progesterone (P) が長期間低レベルにあることが原因と考えられる。

(4) PCOD 婦人における LH と FSH 分泌の差異; LH が高値で, FSH が持続的に正常～低値である理由として, ① E₂, E₁ の両者とも LH に対するよりは FSH に対してより抑制的に働く, ② GnRH に対する FSH 反応性は LH より低い, ③ PCOD 婦人の卵巢は多量の inhibin を合成し, 選択的に FSH 分泌を抑える, などが考えられている。しかし, PCOD 婦人と正常婦人における血中 inhibin を測定した Buckler et al. (1988) は PCOD 婦人の血中 inhibin 濃度が正常月経周期の卵胞期初期ならびに中期と変わらないことを明らかにした。したがって, PCOD 婦人における低い FSH レベルは単純に inhibin による抑制だけでは説明がつかない。今後の研究の成果がまたれる。

末梢で A は E_1 に転換され、血中 E_1 は周期性を無くし constant に高レベルとなる。estrogen の持続的高値が hypothalamic-pituitary system における LH と FSH の分泌異常をもたらす、無排卵症、無月経の内分泌学的原因となる。

(5) 副腎皮質ホルモン- β -リポトロピン前駆体 (Pro-opiomelanocortin-like peptide, POMC); ACTH, リポトロピン (LPH), メラニン細胞刺激ホルモン (MSH) および β -エンドルフィン (β -ED) の共通前駆体として下垂体で分泌される。hirsutism を有する PCOD 婦人において β -ED, LPH が高いとの報告がなされているが、その意義はまだ不明である。

(6) PCO における steroidogenesis; 内莖膜細胞の過形成とそれに伴う過剰の androgen 産生は LH 刺激の結果であることは周知である。卵胞内の androgen 濃度が高まり、結果として閉鎖卵胞に至る率が高くなり、皮膜が厚くなる。androgen 濃度が高いことにより卵胞は十分に成熟できない。顆粒膜細胞の増殖が抑制され、芳香化酵素 (aromatase) 活性が低下して、 E_2 産生が減少する。PCOD の顆粒膜細胞培養系に FSH を添加すると aromatase 活性は回復する。FSH はヒトの顆粒膜細胞における活性を直接、しかも特異的に促進するので、PCO における aromatase 活性の低下は FSH 濃度が低いことと関係しているものと思われる。したがって、PCOD 婦人に純度の高い FSH を注射すると、血中 estrogen レベルが高くなり、逆に A ならびに T 濃度が平行して低下し、排卵しやすくなる。

また、prolactin も PCO の steroidogenesis に影響するがその機構の詳細については今後の検討がまたれる。このように、PCO は酵素異常で惹起されるのではなくて、gonadotropins, ことに FSH の不十分な刺激による steroidogenesis の異常に起因しているのである。卵胞が十分に成熟していない段階で LH/FSH 比が高くなると、LH により莖膜が刺激を受けて androgen 産生が過剰

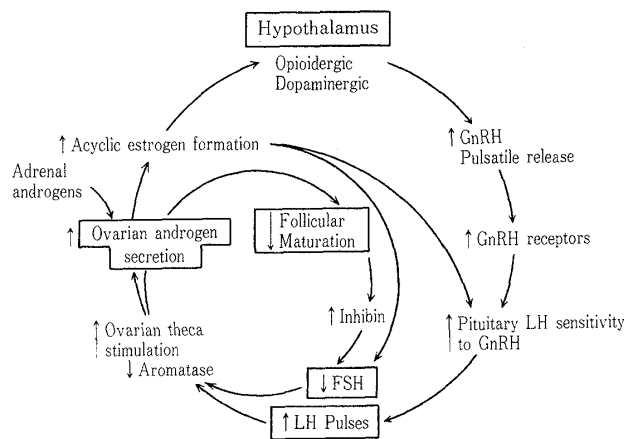


図3 PCOD 婦人の視床下部-下垂体-卵巣系 (Yen, S.S.C., 1986)

となり aromatase 活性が低下し、十分な estrogen が合成されなくなる。卵胞内の androgen 濃度が高くなり、卵胞成熟が抑制されて、閉鎖卵胞となり、PCO を形成するものと考えられる。

まとめ

PCOD は gonadotropin 分泌異常と卵巣ならびに副腎での androgen 産生過剰による高エストロゲン状態によつてもたらされている。さらに、GnRH の pulsatile secretion が亢進しているのは P が極端に低下していることと、opioid および dopamine 作動機構が十分に働いていないことによる。free の E_2 ならびに E_1 レベルの上昇、および卵巣の inhibin は FSH 分泌を抑制する (図3)。

LH に依存している莖膜細胞の過形成と卵巣での androgen の過剰産生は hirsutism と SHBG 産生の低下をもたらす。SHBG の低下により free-androgens が増加し、末梢と脂肪組織での estrogen 形成が容易となる。この上昇した estrogen が gonadotropin の周期性分泌を消失させ、無排卵を惹起する。卵胞における E_2 産生の減少は aromatase 活性の低下によるが、これは顆粒膜細胞の酵素異常ではなく、FSH の刺激が不十分であることが原因している。

(文献省略)