

第 65 回日本産科婦人科学会・学術講演会

シンポジウム 3：生殖「多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の病因・病態と管理」

追加発言 多嚢胞性卵巣症候群に対する卵巣多孔術

弘前大学医学部産科婦人科

助教 福原 理恵

Laparoscopic Ovarian Drilling for Treatment of Anovulatory Polycystic Ovary Syndrome

Rie FUKUHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Aomori

はじめに

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome: PCOS) の治療に関して、日本産科婦人科学会の新診断基準に基づいた治療指針のアルゴリズムが作成され¹⁾、挙児希望のあるクロミフェン抵抗性 PCOS には、ゴナドトロピン (Gn) 療法もしくは腹腔鏡下卵巣多孔術 (laparoscopic ovarian drilling; LOD) を行うことが推奨されている。しかし、Gn 療法は注意深いモニタリングを行っても、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) のリスクを払拭できず、今なお理想的な治療法にはなっていない。これに対し、Cochrane review²⁾にも記載されているように、LOD の累積妊娠率は Gn 療法や他の薬物療法のそれと差はないものの、多胎妊娠率が有意に低く、また OHSS も発生しづらいことから、我々は PCOS の排卵誘発法としてより積極的に選択されるべき治療法であると考え、本法を取り入れてきた³⁾。

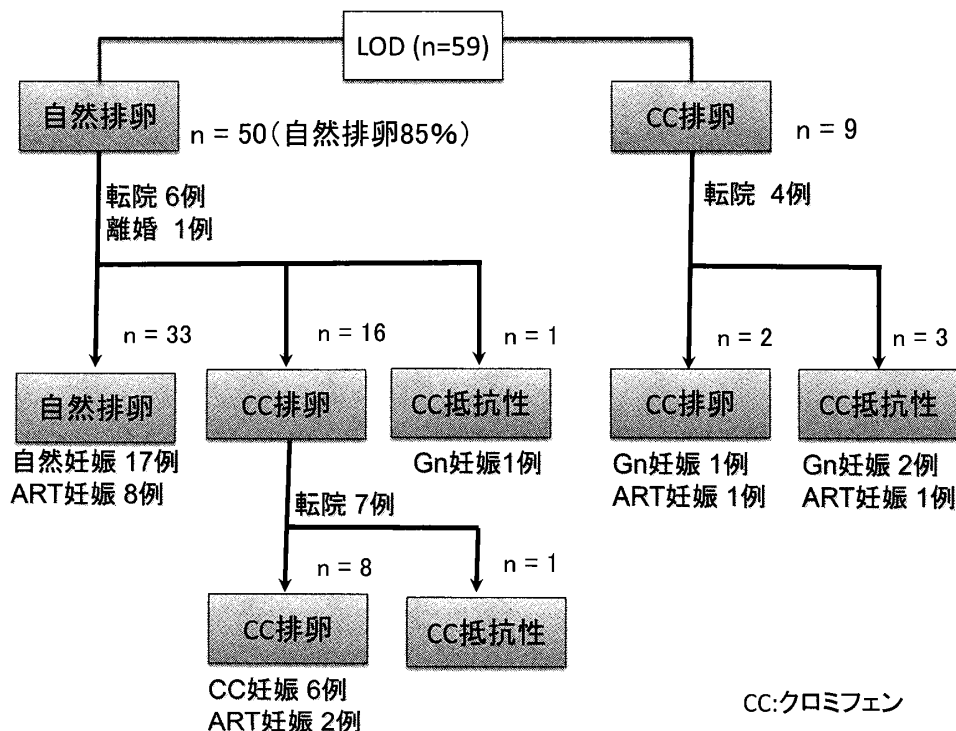
LOD は 1984 年に Halvard Gjønnaess がモノポーラー法による方法を初めて報告し⁴⁾、卵巣楔状

切除術に比べてより侵襲が少ない方法として施行されてきた。術後の排卵率は 70～90%、累積妊娠率は 70～80% と報告されており⁵⁾、クロミフェン抵抗性の症例には有効な手術療法ではあるが、その作用機序はいまだ不明である。ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group からの報告では⁶⁾、LOD の適応症例として、不妊症例かつクロミフェン抵抗性で LH 高値の症例、骨盤病変の評価や治療が必要とされる症例、卵胞のモニタリングのための頻回な病院受診が困難な症例が挙げられている。しかしながら、LOD は効果の持続が不定であることから、実際の日常診療において、Gn 療法を選択するか LOD を選択するかは迷う事が少なくない。これは LOD の効果を的確に予測できる手段がないためと考えられる。そこで、我々は LOD の効果の予測因子の検討を行い、PCOS の治療戦略における LOD の位置づけを明確にすることを目的に検討した。

また、LOD の数年にわたる長期予後についての報告はいまだ少ない。この点も LOD を治療法として選択する際の問題点であると思われる。よっ

Key Words: Polycystic ovary syndrome, Laparoscopic ovarian drilling, Clomiphene, Gonadotropin, FSH

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】 LOD 後の転帰

て今回 LOD の 10 年後までの長期予後やその効果持続の予測因子の検討をすると同時に、不妊治療後のヘルスケアの観点からもアンケート調査を行い、検討した。

対象と方法

PCOS の診断は 2007 年の日本産科婦人科学会の新診断基準に基づいた⁷⁾。当科で LOD を施行したクロミフェン抵抗性 PCOS 症例 (n=59) における後方視的検討で、手術前後での測定項目の変動について検討を行い、術後の自然排卵の持続に寄与する因子に関するロジスティック回帰分析を行った。測定項目は血清 LH, FSH, PRL, テストステロン (T), free-T および DHEAS 値と、空腹時の血糖、インスリン、コレステロール、中性脂肪、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールでインスリン抵抗性は HOMA 指数を指標とした。

LOD は全身麻酔下に気腹法で視野確保とし、臍部に 5mm トロッカーをオプティカル法にて挿入し、左右の側腹部に操作用鉗子のために 5mm トロッカーを使用した。Drilling は針状モノポーラー電極 (60~70W) で行い、穿刺孔数は各卵巣に

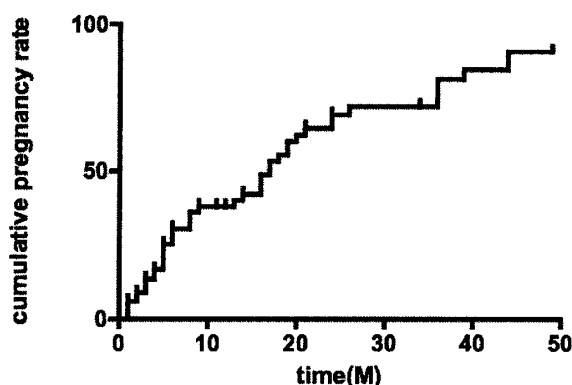
つき 15~20 個程度とした。

また当科で LOD を過去に施行した患者へ現在の他疾患の罹患状況や月経の状況等についてアンケート調査を行い、回答があった 30 例について LOD 施行後 PCOS 症例での長期的ヘルスケアについて調査した。

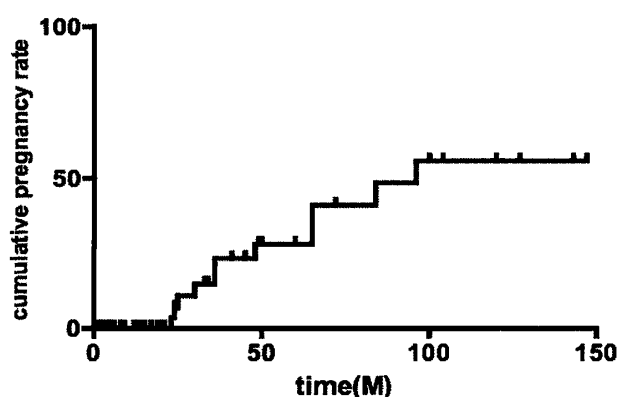
結果とまとめ

1. LOD 後の転帰と累積妊娠率

LOD 後に自然排卵を認めたのは 59 症例中 50 症例 (85%) であり、自然排卵を認めなかった症例も全てがクロミフェン感受性となり、LOD の有効率は 100% であった (図 1)。自然排卵が 3 年間持続した症例は 33 例 (56%) であり、自然排卵が起らなくなり、最終的にクロミフェンによる排卵誘発を必要としたもの (クロミフェン排卵) が 8 例、クロミフェン抵抗性となったものが 2 例であった。自然排卵がなかったがクロミフェン感受性となった 9 症例中、最終的にクロミフェン排卵となったものが 2 例で、クロミフェン抵抗性となったものが 3 例であった。累積妊娠率 (図 2) は 1 年で約 40%、2 年で約 80% であり、治療に伴う



【図2】 LOD 後の第1子累積妊娠率



【図3】 LOD 後の第2子累積妊娠率

OHSS の発症は認めず、双胎妊娠(MD 双胎)は1例のみに認めた。第2子の累積妊娠率(図3)は約50%程度であり、7症例が排卵誘発剤などの使用もなく自然妊娠、4症例がARTによる妊娠で11症例全てが自然排卵持続症例であった。

術後の自然排卵率や累積妊娠率、クロミフェン感受性への変化率については諸家の報告と同様の結果が得られた。LOD 後の第2子累積妊娠率についての報告は非常に少ない⁸⁾が、今回長期経過観察が可能であった症例の結果から図3のように、比較的良好な累積妊娠率の結果を得ることができた。この結果から、LOD が長期的に有効であった症例では、その効果が単一周期にとどまらないという LOD の長所が示され、医療経済的にも Gn 療法と比べ、メリットがある可能性が示されたと思われる。

【表1】 LOD 前後の内分泌・代謝変動

	術前	術後	P
LH (mIU/mL)	11.1 ± 5.7	9.4 ± 5.7	0.003
FSH (mIU/mL)	5.6 ± 1.8	5.7 ± 2.7	NS
LH/FSH ratio	2.1 ± 1.1	1.8 ± 1.1	NS
Testosterone (ng/dL)	61 ± 29	52 ± 24	0.002
free-T (pg/mL)	1.4 ± 0.8	1.2 ± 0.7	0.01
TG (mg/dL)	91 ± 46	76 ± 33	0.04
Cholesterol (mg/dL)	189 ± 30	182 ± 26	0.01
IRI (μU/mL)	9.3 ± 8.8	8.9 ± 6.9	NS
HOMA-R	2.1 ± 1.8	2.1 ± 1.7	NS

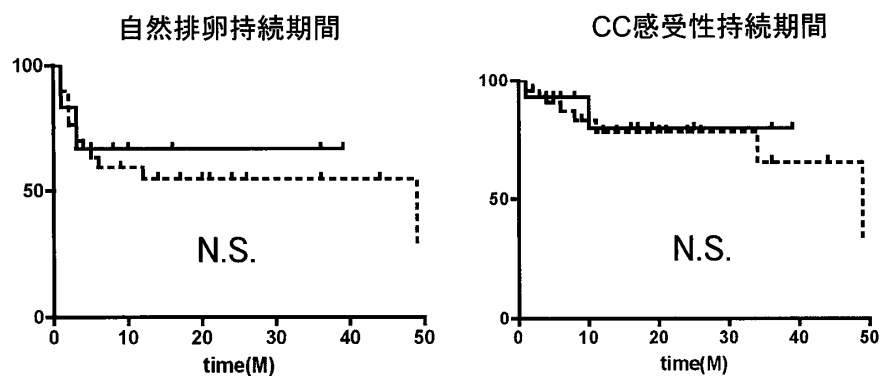
2. LOD の効果を予測する因子や効果持続に関わる因子は何か？

LOD 前後の内分泌・代謝検査値の比較について表1に示した。術前に比べて術後では LH($p=0.003$)、Testosterone($p=0.002$)、free-T($p=0.01$)トリグリセリド($p=0.04$)、コレステロール($p=0.01$)が有意に低下したが、FSH やインスリン抵抗性については有意な変化は認めなかった。

術前的高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性、肥満の有無が LOD 後の自然排卵持続期間やクロミフェン感受性持続期間に影響を及ぼすか否かについても比較検討を行ったが、いずれの項目についても特に効果の持続に影響を及ぼさなかった(図4~6)。

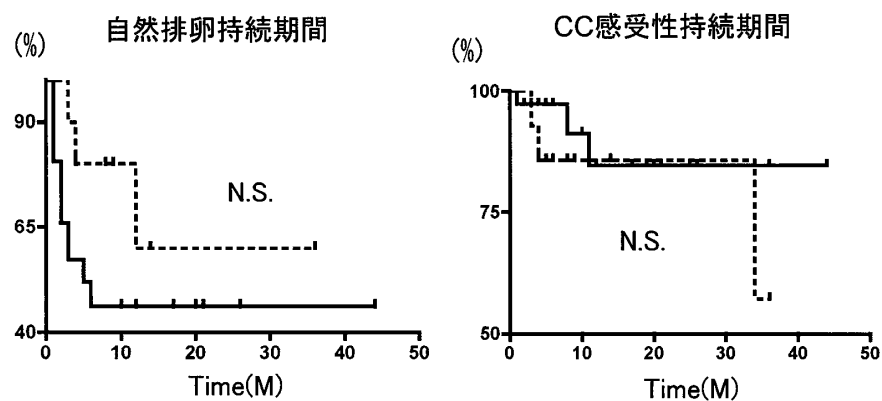
LOD 直後、自然排卵を認めた症例は50例、自然排卵を認めなかった症例が9例であったが、その2群間で術前検査値を比較検討すると、自然排卵を認めた群で有意に術前のFSHが高く($p=0.003$)、BMI($p=0.025$)、トリグリセリド($p=0.009$)が有意に低いという結果であった(表2)。また、LOD の4周期以上での効果別にみると自然排卵群は31例、クロミフェン排卵群は17例、クロミフェン抵抗性群が2例であったが、各々の群間で術前の検査値を比較検討した結果、自然排卵群ではクロミフェン排卵群に比べてFSHが有意に高く($p=0.003$)、またクロミフェン排卵群ではLHが有意差はないものの、高い傾向にあった(表3)。他の検査値については特に有意差は認めなかった。多重ロジスティック回帰分析により自然排卵の持続に寄与する因子を検討したところ、FSH

高アンドロゲン血症： あり 79%、なし 21%
 --- A(+)
 — A(-)



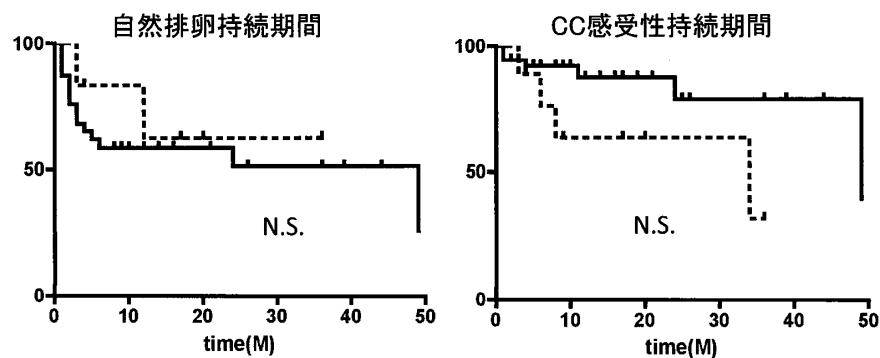
【図4】 術前の高アンドロゲン血症の有無がLOD 効果に及ぼす影響

インスリン抵抗性:あり 73%、なし 27%
 --- IR(+)
 — IR(-)



【図5】 術前のインスリン抵抗性の有無がLOD 効果に及ぼす影響

肥満:あり 16%、なし 84%
 --- BMI>25
 — under 25



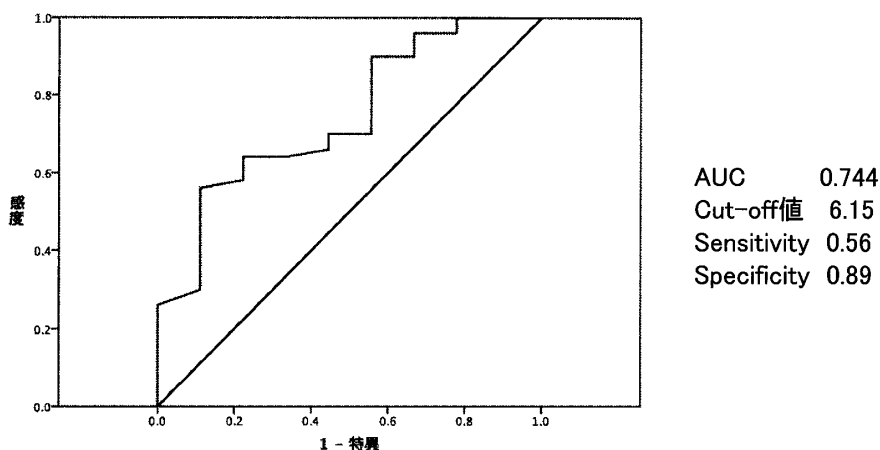
【図6】 術前の肥満の有無がLOD 効果に及ぼす影響

【表2】 LOD 直後の効果別にみた術前検査値の違い

	自然排卵あり (n=50)	自然排卵なし (n=9)	P
FSH (mIU/mL)	6.2±1.8	4.6±1.5	0.003
LH (mIU/mL)	12.8±5.8	12.4±5.3	N.S.
LH/FSH	2.0±1.0	2.5±1.6	N.S.
T	57.5±41.1	61.5±18.4	N.S.
HOMA-R	2.0±2.1	2.3±2.6	N.S.
BMI	22±4	24±5	0.025
TG	83.1±44.2	114.0±46.5	0.009

【表3】 LOD の長期予後(4周期以上)別にみた術前検査値の違い

	自然排卵 (n=31)	CC 排卵 (n=17)	CC 抵抗性 (n=2)	P
FSH (mIU/mL)	6.8±2.0	5.0±1.8	4.8±0.7	0.003
LH (mIU/mL)	10.8±6.0	9.5±4.4	13.9±4.9	N.S.
T	62.0±36.9	48.9±15.3	67.6±27.2	N.S.
HOMA-R	2.5±1.8	2.6±3.4	2.3±2.1	N.S.
BMI	22.6±4.6	22.6±5.7	25.7±5.2	N.S.
TG	111.7±27.5	80.2±29.4	53.3±13.1	N.S.



【図7】 LOD 後の自然排卵予測における FSH の ROC 曲線

のみが寄与する因子であった($p=0.02$, OR 1.8, 95%CI 1.1~2.9). また FSH により自然排卵持続を予測した場合の至適カットオフ値は 6.15mIU/mL であり, その際の感度は 0.56, 特異度は 0.89, ROC_{AUC} は 0.744 であった(図 7). 術後検査値についても 3 群間で比較検討を行ったが, どの検査値についても各群間で有意差は認めなかった(表 4). ただし, 自然排卵群では術後の LH が低下しているのに対し, クロミフェン抵抗性群では $n=2$ と少ないものの, 術後も LH が高値のままであった.

LOD の効果を予測する因子としては術前的高 LH 値($>10IU/mL$)や肥満ではないことなどが有効であるとの報告があり⁹⁾, 今回の我々の研究結果からは, 術前の FSH 値が比較的高いことが LOD の長期効果持続を予測する因子として有用である可能性が示唆された. LOD の機序はいまだ不明であるが, LOD により莢膜細胞や顆粒膜細胞が破壊

【表4】 LOD の長期予後(4周期以上)別にみた術後検査値の違い

	自然排卵 (n=31)	CC 排卵 (n=17)	CC 抵抗性 (n=2)	P
FSH (mIU/mL)	5.5±3.3	6.4±2.9	5.3±0.1	N.S.
LH (mIU/mL)	6.6±3.5	8.6±4.8	12.6±4.2	N.S.
LH/FSH 比	1.5±0.8	1.7±1.2	2.4±0.9	N.S.
T	52.4±28.7	44.5±16.2	56.5±21.9	N.S.
TG	81.2±36.9	63.7±28.1		N.S.
HOMA-R	3.0±2.1	1.6±1.1		N.S.

され, 卵巣内のアンドロゲンの低下, またエストロゲンの産生が低下し, それによって下垂体の LHRH に対する反応性が低下し, 卵胞発育に有利な LH/FSH 比が得られ, 自然排卵がおこるという仮説が提唱されている. それに則って考えると, 今回 FSH が比較的高い症例で LOD が有効であった理由としては PCOS の無排卵は相対的な FSH 作用不足によるもので, FSH の基礎分泌が

【表 5】 LOD 長期予後(5 年後/10 年後)での効果別にみた術前検査値の比較

LOD 5 年後	CC 感受性あり (n=15)	CC 抵抗性 (n=7)	P
FSH (mIU/mL)	6.2±1.8	4.6±1.5	0.04
LH (mIU/mL)	10.7±4.9	13.9±6.4	N.S.
T	62.9±23.8	68.2±19.7	N.S.
BMI	22±6	26±7	N.S.

LOD 10 年後	CC 感受性あり (n=7)	CC 抵抗性 (n=7)	P
FSH (mIU/mL)	6.9±0.8	5.4±1.4	0.007
LH (mIU/mL)	10.0±3.5	13.9±6.3	N.S.
T	53.4±21.2	68.2±19.7	N.S.

比較的低く、LOD により LH 値が低下してもなお FSH 作用が不十分な症例では LOD の有効性が低いと考えられた。しかし、実際の機序についてはいまだ不明であり、今後の検討が必要であると思われる。

一方、最近になって LOD 後に自然排卵がみられた群では有意に non responders と比較して術前の AMH 値が低く、AMH 値が LOD の効果の予測因子として有効である可能性も報告されてきた¹⁰⁾。ただし、この報告では、LOD 施行後により有意の低下を示したのは AMH とテストステロンおよび卵巣容積であり、ゴナドトロピンの変化は認められていない。平均 BMI が 29 と肥満の強い症例を対象としたことが従来の報告と異なる結果を得た可能性もあるが詳細は不明である。

3. 長期(5～10 年間)持続効果予測因子の検討

術後 5 年間の追跡調査が可能であったものは 22 症例であったが、その約 70% がクロミフェン感受性のままであり、10 年後では追跡可能であった 14 例中 7 例(50%)がクロミフェン感受性であり、LOD の効果が持続していることが分かった(表 5)。これら長期効果持続症例での術前検査値の比較検討の結果でも、FSH のみが有意に術前に高値であった。

4. LOD 後の長期的なヘルスケアについての調査結果

アンケート調査では 30 例から回答が得られ、平均年齢は 36.7 歳(26～53 歳)であった。PCOS で問

【表 6】 LOD 施行後の長期ヘルスケアに関するアンケート結果

	PCOS 患者での 一般的データ	当科での LOD 既往 PCOS (N=30)
糖尿病	Odds ratio 2.0	1 (CC 抵抗性症例)
脂質代謝異常		1 (自然排卵症例)
うつ病	Odds ratio 4.0	3 (10%)
子宮体癌	Odds ratio 2.7 (CI 1.0～7.3)	0 子宮内膜増殖症 1 例 (CC 抵抗性症例)
心血管障害	Odds ratio 2.0	0

題になると報告されている¹¹⁾各疾患の罹患状況について主に調べたが、糖尿病、脂質代謝異常は各々 1 例のみに認め、うつ病は 3 例と 10% に認めた。また子宮内膜癌の罹患症例はなかったものの、クロミフェン抵抗性症例において子宮内膜増殖症を 1 例に認めた(表 6)。調査対象の平均年齢が比較的若いということも考慮すると、一般の罹患率と比較して各疾患の罹患率が高い傾向にあると思われたが、これについては今後より長期のフォローが必要であると思われた。

また、同時にアンケートではこれらの疾患のリスクが PCOS という疾患で高いことを知っているか否かについても調査を行ったが、残念ながらリスクに対する知識はほぼないという結果であった。今後 PCOS の治療に関わっていく上で、生殖年齢時の月経異常や不妊症の治療のみならず、生涯の疾患罹患リスクについての啓蒙や予防についての指導が重要であることを認識した。

結 論

FSH は LOD 後の自然排卵の長期効果持続に有意に関連する因子であり、LOD の適応を判断する際に術前の FSH は予後予測に有用である可能性が示唆された。また、長期追跡が可能であった症例では、半数以上で 10 年以上効果が持続しており、第 2 子の累積妊娠率も比較的良好であることも示された。LOD が有効な症例ではその効果が単一周期にとどまらない点、単胎妊娠が期待できる点、不妊精査としての腹腔内観察や治療が同時に行える点など多くのメリットを LOD は兼ね備え

ており、有効な症例を予測できればクロミフェン抵抗性 PCOS 症例の治療を考える上でより戦略的に LOD を選択しようと思われる。

謝 辞

第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会シンポジウム「PCOS の病因・病態と管理」において発表の機会をお与えくださいました櫻木範明学会長、および座長の労をおとりいただきました苛原 稔教授、北脇 城教授、ならびに本会会員の皆様に深く感謝申し上げます。

共同研究者

弘前大学：水沼英樹，福井淳史，横田 恵，船水文乃，
鳴井舞衣，淵之上康平

エフクリニック：藤井俊策

文 献

- 1) 久保田俊郎，苛原 稔，小辻文和，原田 省，藤原敏博，松崎利也，吉木尚之. 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. 日産婦誌 2009 ; 61 : 902—912
- 2) Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 13
- 3) 藤井俊策，木村秀崇，湯澤 映，福原理恵，福井淳史，水沼英樹. 多嚢胞性卵巣症候群に対する腹腔鏡下卵巣多孔術. 青森臨産婦誌 2006 ; 21 : 6—21
- 4) Gjönaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984; 41: 20—25
- 5) Herve F, Michele M, Antoine T, Erika F, Xavier D, Amelie G. Ovarian drilling for surgical treat-

ment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *Reprod Biomed Online* 2011; 22: 556—568

- 6) The Thessaloniki ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 89: 505—522
- 7) 水沼英樹，苛原 稔，久具宏司，高橋健太郎，堂地 勉，藤井俊策，松崎利也. 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新しい診断基準の設定に関する小委員会検討結果報告」. 日産婦 2007 ; 59 : 868—886
- 8) Nahuis M.J., Kose N., Bayram N., van Dessel H.J. H.M., Braat D.D.M., Hamilton C.J.C.M., Hompes P. G.A., Bossuyt P.M., Mol B.W.J., van der Veen F., van Wely M. Long-term outcomes in women with polycystic ovary syndrome initially randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotrophins. *Hum Reprod* 2011; 26: 1899—1904
- 9) Hatem Abu Hashim, Hesham AI-Inany, Michel De Vos, Herman Tournaye. Three decades after Gjönaess's laparoscopic ovarian drilling for treatment of PCOS; what do we know? A evidence-based approach. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 409—422
- 10) Ashraf I. Elmashad. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Mullerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95: 2342—2346
- 11) The Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS consensus workshop group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012; 97: 28—38

Synopsis

Objective

A therapeutic algorithm for treating polycystic ovary syndrome (PCOS) based on new diagnostic criteria established by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology recommends gonadotropin (Gn) therapy or laparoscopic ovarian drilling (LOD) for infertile patients with clomiphene-resistant PCOS. However, it is impossible to eradicate the risk of multiple pregnancy or ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with Gn therapy, even with careful monitoring. Therefore, it is not an ideal therapy. In contrast, while LOD produces a cumulative pregnancy rate no different from that of Gn therapy, it comes with a significantly lower rate of multiple pregnancies and OHSS. Nevertheless, because the effect duration of LOD is uncertain, probably because of the lack of an accurate method for predicting the effect of LOD, it is not unusual for us to vacillate over whether to select Gn therapy or LOD. Therefore, this study aimed to examine factors that could predict the effect of LOD to assess its potential for application in the treatment strategy of PCOS. Moreover, very few reports have been published on the prognosis of LOD over several years; thus, we examined long-term prognosis over >10 years.

Subjects and methods

Cases of clomiphene-resistant PCOS ($n = 59$) treated with LOD at our department were retrospectively investigated. Preoperative and postoperative changes in the parameters measured were examined, as well as the factors that contributed to maintaining natural ovulation after surgery, using logistic regression analysis. The parameters measured were serum levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin, testosterone (T), free-T, and dehydroepiandrosterone sulfate, as well as fasting blood glucose, insulin, cholesterol, neutral fat, low-density lipoprotein cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol levels, and the homoeostasis model assessment (HOMA) index as an indicator of insulin resistance.

Results

Significant changes before and after LOD were observed for LH ($p = 0.003$), T ($p = 0.002$), free-T ($p = 0.01$), triglyceride ($p = 0.04$), and cholesterol levels ($p = 0.01$), all of which decreased after surgery. No changes were observed in the FSH and insulin levels, or in the HOMA index. Natural ovulation was observed post-LOD in 50 (85%) of the 59 cases, and all of the patients without natural ovulation became clomiphene sensitive, resulting in a 100% LOD efficacy rate. The cumulative pregnancy rate was approximately 40% at 1 year and approximately 80% at 2 years. No incidence of OHSS accompanying treatment was observed, and 1 twin pregnancy occurred (monochorionic diamniotic twins). The cumulative pregnancy rate for a second child was approximately 50%, with 7 cases of natural pregnancy.

A comparison of the test values after at least 4 cycles post-LOD and the preoperative values in each ovulation group (natural ovulation group, $n = 31$; clomiphene citrate [CC] ovulation group, $n = 17$; CC-resistant group, $n = 2$) showed significantly higher FSH values (6.8 ± 2.0 vs. 5.0 ± 1.8 mIU/mL, $p = 0.003$) in the group that maintained natural ovulation than in the group that transitioned to clomiphene ovulation. Preoperative LH values tended to be higher in the group that transitioned to clomiphene resistance than in the other 2 groups, but the differences were not significant. The logistic regression analysis showed preoperative serum FSH level to be a significant predictive factor for the effectiveness of LOD ($p = 0.02$; OR, 1.8; confidence interval, 1.1–2.9).

Of the 22 cases in which 5-year postoperative follow-up was possible, approximately 70% remained CC sensitive; after 10 years of follow-up, 7 (50%) of 14 patients were CC sensitive, demonstrating the continuous effect of LOD. Of all the preoperative test values for the patients who experienced a long-term continuous effect, only the FSH values were found to be significantly higher.

Conclusion

FSH levels were significantly related to maintaining long-term natural ovulation after LOD, suggesting that examining preoperative FSH values would be useful in predicting prognosis when deciding whether LOD should be indicated. Moreover, the effect was maintained for >10 years in at least 50% of cases in which long-term follow-up was possible, and a relatively good cumulative pregnancy rate for a second child was achieved. We believe that because of the multiple merits of LOD, including that the efficacy of LOD is not just for a single cycle, that single pregnancies can be expected after LOD, and that treatment and observation can be performed laparoscopically, the therapy should be strategically selected for the treatment of clomiphene-resistant PCOS in cases where its effectiveness can be predicted.
