

◆特集：多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の治療

東京大学大学院医学系研究科産科婦人科

講師 久 具 宏 司

はじめに

多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome: PCOS)は、卵巣の多嚢胞所見に内分泌学的異常を伴い、臨床的には月経異常を呈する内分泌疾患であり、しばしば排卵障害を伴うことから不妊を訴えることが多い。しかしながら、PCOSに対する排卵誘発は困難をきわめることも多い。従来、クロミフェン療法による排卵誘発での無効例に対してゴナドトロピン療法を行い、また、外科的療法として楔状切除が効果ありとされてきた。その後、薬剤の開発が進み、腹腔鏡手術が応用されるに至り、多くの治療選択肢を持つに至ったと言える。また、妊娠を希望していないPCOS例に対しては、月経異常の改善や、高アンドロゲンに伴って発生する多毛の軽減を目的とした治療が行われる。

一方、PCOSの病態の研究が進んだことにより、PCOSの基礎にはインスリン抵抗性が存在することが明らかとなるに及び、その改善を企図する薬剤の使用も行われている。

ここでは、妊娠希望の有無に関わらず、PCOSの症状の改善を目指す治療につき概説し、特に不妊を訴える例に対して行う排卵誘発に有効とされている治療法について、従来用いられてきた方法への評価とともに新しい薬剤の可能性について考察する。

PCOS の診断

わが国ではPCOSと見なされる症例にアンドロゲン過剰症状および血清アンドロゲン高値を示すものは少なく、欧米の基準をそのまま導入されることなく、1993年以来、高LH血症を必須とするわが国独自の診断基準を使用していた¹⁾。その後、わが国のPCOS症例の特徴を踏まえたうえで、アンドロゲン高値を反映させた新たな診断基準が日本産科婦人科学会において2007年に定められた²⁾。しかしながら、わが国のPCOS症例での肥満と高アンドロゲンによる症状の頻度が、欧米に比して低いことには変わりはない。欧米での診断では高アンドロゲンが重要な要素となっており、海外での検討結果を評価しわが国の症例に応用する際には、注意が必要である。

診断の詳細については、他稿を参照されたい。

月経異常・多毛に対する治療

妊娠を希望しないPCOS症例に対する治療は、主として月経異常と多毛の改善を目的として行われる。したがって、月経異常や多毛を有する症例であっても、患者自身の希望によっては治療の対象とならないとも考えられる。しかしながら、これらの症状を改善させることにより、長期的にみて子宮内膜癌や心血管系疾患、糖尿病の予防につながることが知られるようになってきている。

このような目的で使用される薬剤には、経口避妊薬、インスリン抵抗性改善薬があり、また多毛に対しては抗アンドロゲン剤も用いられる。しかし、薬剤使用にも増して最近その重要性が唱えられるようになってきているのが、カロリー制限等の食事療法や運動の導入に代表されるライフスタイルの改善であり、まず最初に採るべき手段といえる³⁾。

(1) 経口避妊薬

経口避妊薬は、下垂体ホルモン、特にLHの分泌を抑制することによって、また卵巣のアンドロゲン分泌の抑制、血中の性ホルモン結合グロブリン(SHBG)の上昇を通じてPCOSの改善をもたらす。低用量経口避妊薬で十分であるが、エストロゲンとプロゲステロンのどの薬剤の組み合わせがよいかについて、データは得られていない。

(2) インスリン抵抗性改善薬

PCOSの病態の基礎がインスリン抵抗性であることに着目し、その改善を目的としてインスリン抵抗性改善薬が使用される。インスリン抵抗性を有する例では、血中インスリン、IGFが高値となりアンドロゲンが上昇し、さらに卵胞内ではIGFBPが高値で遊離IGFが低下する結果、アンドロゲンがエストロゲンに変換されなくなることがPCOSの諸症状の発生機序と考えられている。インスリン抵抗性改善薬の使用により、アンドロゲンからエストロゲンへの変換が促進されると同時に、血中ではSHBGが上昇し、遊離アンドロゲンは低下する。インスリン抵抗性改善薬としてビグアナイド系薬剤のメトホルミンがよく使用されており、ほかにピオグリタゾン、ロシグリタゾンも使われる。なお、これらの薬剤のPCOSや月経異常に対する使用は、保険外診療となる。

PCOS例に対してメトホルミンと経口避妊薬を使用して比較した研究のメタアナリシスでは、月経周期の改善、血中総テストステロン値の低下の点では経口避妊薬が有意に有効であ

り、空腹時のインスリン値とトリグリセリド値の下降ではメトホルミンが有意に有効であったが、多毛や痤瘡に対する効果は両者で差がなかった⁴⁾。ほかにもインスリン抵抗性改善薬による多毛に対する効果を疑問視するメタアナリシスが報告されており⁵⁾、インスリン抵抗性改善薬の使用はインスリン高値などインスリン抵抗性の明らかな症例に限られるものと解釈される。

(3) 抗アンドロゲン剤

抗アンドロゲン剤は、主としてアンドロゲンの受容体への結合を阻害することにより、抗アンドロゲン作用を発揮するものであり、主として多毛の改善を目的として使用される。抗アルドステロン剤でもあるスピロノラクトンがこの目的で古くから使用されている。50~200mgを1日量として2~4回に分服するが、副作用としての起立性低血圧の発生に注意しながら数カ月継続する。効果がみられるには6カ月くらいを要する。血中の高カリウム状態がみられるので、腎機能低下例では要注意である。

そのほか、フルタミドが抗アンドロゲン剤として同様に使用され有効性も報告されている⁶⁾。しかしながらフルタミドやフィナステリドには催奇形性も報告されているので、使用中の避妊が必要となる。

スピロノラクトン、フルタミド、フィナステリドなど、抗アンドロゲン剤の多毛に対する効果を検討したメタアナリシスでは、単独投与、または経口避妊薬やインスリン抵抗性改善薬への付加により有意な治療効果がみられている⁷⁾。

妊娠への誘導

(1) クロミフェン療法

PCOSに対する排卵誘発に最初に使用する薬剤は、クエン酸クロミフェンであり、これは昔も今も変わらない。クロミフェン療法でのPCOS例の排卵率は70~80%との報告もあるが^{8)~10)}、50%前後とするものも多い¹¹⁾¹²⁾。妊娠成立の確率は20%前後とする報告が多い

が^{11)~13)}, 46% とする報告もある¹⁰⁾. わが国では日本産科婦人科学会の調査で排卵率が55~70%, 妊娠成立が10~20%との報告がある¹⁴⁾. 投与量について, 1日量50, 100, 150mgの3用量を比較した報告では, 100mg投与が排卵率66%と最も高いが, 他用量の50%台に比し有意差はみられない¹⁰⁾.

クロミフェン単独で効果が得られない場合に, デキサメサゾンを経口避妊薬と同時に投与することにより, 排卵率, 妊娠率ともに有意に上昇するとする報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾. また, PCOSに限らず, クロミフェンが無効の症例に対し, クロミフェン投与周期前に経口避妊薬による卵巣機能抑制を行っておくと排卵率, 妊娠率ともに有意に上昇するとする報告があり¹⁷⁾, PCOSについても応用可能かもしれない.

このようにクロミフェン療法は効果が高いとはいいい難いが, 副作用も小さいので, 第一選択薬剤としての価値は高い. ただし, 漫然と使用し続けるのではなく, 症例の年齢や卵胞発育の状況などを考慮に入れ, 長くて6周期程度にとどめ, 妊娠の成立が得られない場合は, 他の手段を考慮するのが望ましい.

(2) ゴナドトロピン療法

クロミフェンの次に考慮される薬剤はゴナドトロピンである. この目的のために, 従来尿由来のhMGが使用され, hMG-hCG療法という呼称が使用されていたが, 薬剤が多種になったことから, ゴナドトロピン療法と呼ぶのが適切である.

①ゴナドトロピン製剤の選択

PCOSは, LH/FSH比が1以上を示すことが多いというのが特徴の一つである. このため, ゴナドトロピン製剤としては, FSHを多く含むものを選択し, LH/FSH比の是正を図るのが望ましい. 過去に使用されていたパーゴナル, ヒュメゴン(75IU)のFSH:LH比が1:1, HMG日研が1:0.03~0.05であるのに対し, フェルティノームPが1:0.0003以下, レコンビナ

ントFSH(rhFSH)は1:0であり, PCOSの排卵誘発には適している.

②ゴナドトロピン製剤の投与法

副作用としての卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発症を抑制しつつ, 効果的な卵胞発育を得るためにさまざまな投与法が考案されている. 主たるものは, 低用量から高用量へ徐々に増量するステップアップ法, 高用量から低用量へと漸減させるステップダウン法である.

Andoh et al.は, 用量固定法, ステップダウン法, ステップアップ法を比較して, 排卵率, 妊娠率には差がなく, OHSS発症については, ステップアップ法で有意にリスクが低いと報告した¹⁸⁾. 同様の報告はrhFSHを用いた検討でもなされている¹⁹⁾. 一方, Balasch et al.は, 月経周期3日目に300単位のrhFSHを投与した後3日間休薬し, その後75単位投与とするステップダウン法で, ステップアップ法よりも有意に安全な排卵誘発をなしえたとしており²⁰⁾, 卵胞発育に必要なFSH濃度であるFSH threshold(閾値)に的確に達した場合のステップダウン法の優位性を唱えている. ただし, FSH thresholdはさまざまな因子の影響を受け, 症例による差異が大きく, 投与開始時にレベルを的確に把握して, 投与開始直後にそのレベルまで正しく達せしめるのは困難である²¹⁾. 実地臨床では, ステップアップ法の方が施行しやすい手段といえる. ESHRE/ASRMで得られたコンセンサス²²⁾²³⁾では, ステップアップ法の具体的な投与手順として, ゴナドトロピン開始用量は37.5~50IU/day, 用量の増量は前の用量の50%程度とすることを推奨している. さらに, 初回のゴナドトロピン療法時には開始用量を14日間続けるのが望ましく, ゴナドトロピン療法を連続して行う場合は, 6周期を超えないようにすべきとしており, いかなる場合も多胎とOHSS発症の可能性について, 十分なインフォームドコンセントを得ておくことが重要としている.

③ゴナドトロピンに併用する薬剤

ゴナドトロピン療法に他の薬剤を併用する方法がさまざまに考案されている。GnRH 律動的投与を併用する方法は、ゴナドトロピンの固定用量を投与し、ある程度の卵胞発育がみられた段階で、GnRH 律動的投与を開始する方法であり、内因性のゴナドトロピン分泌を刺激することにより、自然周期のFSHパターンに近づけたものである。Kuwahara et al.²⁴⁾は、この方法により多発卵胞発育を有意に防止できるとしている²⁴⁾。GnRH は 20 μ g を 2 時間間歇で皮下投与するが、特殊なシリンジポンプを身体に常時取り付けないといけない点が煩雑である。

GnRH agonist を併用する方法は、PCOS 例でみられる LH/FSH 比の上昇を完全に是正したうえでゴナドトロピンによる排卵誘発を行い、かつ排卵誘発中にもゴナドトロピン過剰となるのを防ぐことを目的としている。一方、GnRH antagonist を併用する方法は、排卵誘発の途中から併用するもので、ゴナドトロピン過剰を防ぐものである。投与法には、単回投与(3mg)と反復投与(0.25mg/日)がある。PCOS に対する体外受精のプロトコルで、GnRH agonist または GnRH antagonist の併用効果を比較した報告では、採卵数、受精率、着床率は両者に差がみられず、成熟卵子数は GnRH agonist 併用において有意に多かった²⁵⁾。一方、PCOS を含む OHSS ハイリスクの IVF 症例 59 例に対する GnRH agonist または GnRH antagonist の併用効果の比較では、GnRH agonist 併用群で 31% の例に OHSS が発症したのに対し、GnRH antagonist 併用群での OHSS 発症はみられなかった²⁶⁾。

(3) 手術療法

現在 PCOS に対して行われる手術療方は、laparoscopic ovarian drilling (LOD) が大勢である。LOD が PCOS の排卵誘発に有効である機序はいまだ明確ではないが、施術後に血中 LH 値が下降し、LH/FSH 比が是正されること

が観察されている²⁷⁾。

LOD は、従来の卵巣楔状切除術にみられるような癒着形成や早発卵巣不全を起こすことが少なく、また排卵への効果が長く継続すること²⁸⁾や多胎発生を減少させる点²⁹⁾を長所とする報告がある。また、Amer et al.³⁰⁾は LOD が有効性を示す PCOS 症例の特徴を見出す検討を行い、男性化徴候が強く出ている例、および不妊期間の長い例では LOD の効果が有意に小さいことを示した³⁰⁾。

なお、LOD の方法としての電気メスの使用とレーザーの使用の両者の治療効果の比較、および LOD とゴナドトロピン療法の排卵率、妊娠率の比較における結論はいまだ得られていない³¹⁾。

(4) インスリン抵抗性改善薬の効果

インスリン抵抗性改善薬を単独、または他の排卵誘発手段と併用して使用することが試みられている。使用される薬剤は主としてチアゾリジン誘導体のピオグリタゾンとビッグアニド系のメトホルミンである。Lord et al.³²⁾の RCT のメタアナリシスでは、メトホルミンに、単独投与でもクロミフェンとの併用投与でも、プラセボと比較して有意な排卵率の上昇が認められた³²⁾。しかしその後の Costello et al.³³⁾による RCT のメタアナリシスでは、ゴナドトロピン療法にメトホルミンを併用しても、排卵率、妊娠率、生児獲得率のいずれにも有意な効果はないとされた³³⁾。その後も、クロミフェン投与とメトホルミン投与それぞれの場合の排卵率を比較して、メトホルミンが有効であるとする報告³⁴⁾や、クロミフェンが有効であるとする報告¹¹⁾¹²⁾がある。最新のメタアナリシスでは、排卵率と臨床妊娠達成率でメトホルミンに有効性が認められたものの、生児獲得率での優位性はみられず³⁵⁾、現在メトホルミンの有効性が明らかとはいえない状況にある。ESHRE/ASRM のコンセンサス²²⁾²³⁾でも、現時点でのメトホルミンの使用は、インスリン抵抗性の明らかな例に限るべきであ

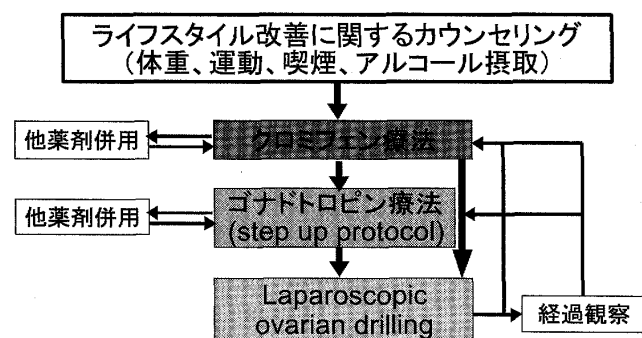


図 1 PCOS の排卵誘発の流れ

注 1: インスリン抵抗性の明らかな例にはメトホルミンの使用を考慮してよい。

注 2: アロマターゼインヒビターの使用は勧められない。

るとしている。

最近、インスリン作用のメディエータであるミオイノシトールがインスリン抵抗性を改善することから、この薬剤を PCOS への排卵誘発に用いることが試みられ、ミオイノシトール(2g/日)使用により、使用する FSH 用量と hCG 投与時の血中エストラジオール値を有意に低下させることができ、卵の質の向上もみられたとする報告がなされた³⁶⁾。

(5) アロマターゼインヒビターの効果

アロマターゼは、ステロイド代謝経路の最終段階である、アンドロステンジオン・テストステロンからエストロン・エストラジオールへの変換過程で作用する酵素である。アロマターゼを阻害する薬剤のアロマターゼインヒビターを投与すると、エストラジオールの合成が障害を受け、結果として下垂体へのエストラジオールによるネガティブフィードバックが欠落して、ゴナドトロピン分泌が促されることになる。

アロマターゼインヒビターは乳癌の治療薬剤として使用される薬剤であるが、最近これを排卵誘発に用いる試みがなされている。使用されるのは、主として第 3 世代アロマターゼインヒビターであるレトロゾール(フェマール®)やアナストロゾール(アリミデックス®)である。これらの薬剤については、クロミフェンに比し、有

意に高い妊娠率を達成しうる³⁷⁾、多胎率が有意に低い³⁸⁾³⁹⁾、OHSS が有意に少ない³⁸⁾などの利点が見られているが、同時に胎児への催奇形性について言及される薬剤でもある³⁷⁾。レトロゾールについては、催奇形性を否定する報告もなされているが⁴⁰⁾、使用を考慮する場合は、十分な慎重さが求められるであろう。

おわりに

現在における PCOS に対する妊娠を目的とした治療方針は概ね図 1 のようになるであろう。クロミフェン療法、ゴナドトロピン療法、LOD へと進め、LOD により卵巣の局所環境が改善された後は、再びクロミフェン療法に戻ってもよいし、経過観察のみで妊娠成立をみる場合もある。

今後、インスリン抵抗性の関与、レプチンの関与などの観点からメタボリックシンドロームの一面としての病態解明が進むことが予想され、治療方針にも変化がみられる可能性がある。その時には、治療の前提としてのライフスタイル改善がますます重要視されるであろう。

文 献

1. 杉本 修, 青野敏博. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準設定に関する小委員会(平成 2 年~平成 4 年)検討結果報告. 日産婦誌 1993; 45: 1359—1367
2. 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. 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(平成 17 年度~平成 18 年度)検討結果報告. 日産婦誌 2007; 59: 868—886
3. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 2009; 114: 936—949
4. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. Hum Reprod

- 2007; 22: 1200—1209
5. *Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM.* Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1135—1142
 6. *Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, Pagotto U, Pasquali R.* Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3970—3980
 7. *Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM.* Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1153—1160
 8. *Homburg R.* Clomiphene citrate—end of an era? a mini-review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2043—2051
 9. *Messinis IE.* Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2688—2697
 10. *Moll E, Bossuyt PMM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F.* Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomized double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 332: 1485
 11. *Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER.* Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551—566
 12. *Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ.* Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 514—521
 13. *Eijkemans MJC, Imani B, Mulders AGMGJ, Habbema JDF, Fauser BCJM.* High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO2). *Hum Reprod* 2003; 18: 2357—2362
 14. 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会報告. 日産婦誌 1995; 47: 1287—1297
 15. *Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M.* Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1805—1808
 16. *Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E.* Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD002249
 17. *Branigan EF, Antoinette Estes M.* A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1424—1430
 18. *Andoh K, Mizunuma H, Liu X, Kamijo T, Yamada K, Ibuki Y.* A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 70: 840—846
 19. *Christin-Maitre S, Hugues JN, Recombinant FSH, Study Group.* A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1626—1631
 20. *Balasch J, Fábregues F, Creus M, Puerto B, Peñarrubia J, Vanrell JA.* Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration

- for anovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective, randomized comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens. *Hum Reprod* 2001; 16: 652—656
21. Imani B, Eijkemans MJC, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BCJM. Prediction of the individual follicle-stimulation hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficacy. *Fertil Steril* 2002; 77: 83—90
 22. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 462—477
 23. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 505—522
 24. Kuwahara A, Matsuzaki T, Kaji H, Irahara M, Aono T. Induction of single ovulation by sequential follicle-stimulating hormone and pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment. *Fertil Steril* 1995; 64: 267—272
 25. Bahçeci M, Ulug U, Ben-Shlomo I, Erden HF, Akman MA. Use of a GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation for assisted conception in women with polycystic ovary disease: a randomized, prospective, pilot study. *J Reprod Med* 2005; 50: 84—90
 26. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008; 89: 84—91
 27. Hendriks ML, Ket JCF, Hompes PGA, Homburg R, Lambalk CB. Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into the endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 249—264
 28. Amer SAK, Gopalan V, Li TC, Ledger WL, Cooke ID. Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome. *Hum Reprod* 2002; 17: 2035—2042
 29. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PMM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328: 192
 30. Amer SAK, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum Reprod* 2004; 19: 1719—1724
 31. Farquhar C, Lilford R, Marjoribanks J, Vanderkerchove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD001122
 32. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951—953
 33. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21: 1387—1399
 34. Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87: 113—120
 35. Palomba S, Falbo A, Russo T, Orio F, Tolino A, Zullo F. Systemic and local effects of metformin administration in pa-

- tients with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationship to the ovulatory response. *Hum Reprod* 2010; 25: 1005—1013
36. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon J-P, Fusi F, Occhi F, Santis LD. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 1750—1754
 37. Casper RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 106: 71—75
 38. Sipe CS, Davis WA, Maifeld M, Van Voorhis BJ. A prospective randomized trial comparing anastrozole and clomiphene citrate in an ovulation induction protocol using gonadotropins. *Fertil Steril* 2006; 86: 1676—1681
 39. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 381—386
 40. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85: 1761—1765

Therapeutic modality for polycystic ovary syndrome

Koji KUGU

Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Tokyo, Faculty of Medicine

Key words : polycystic ovary syndrome · hyperandrogenism · infertility · ovarian hyperstimulation syndrome · insulin resistance

索引語 : 多嚢胞性卵巣症候群, 月経異常, 多毛, インスリン抵抗性改善薬, 抗アンドロゲン剤, クロミフェン療法, ゴナドトロピン療法, 卵巣過剰刺激症候群, laparoscopic ovarian drilling, アロマターゼインヒビター