

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」

2) インスリン抵抗性を持つ多嚢胞性卵巣症候群患者の診断と
メトホルミン療法の適応の検討

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部産科婦人科学分野

准教授 松崎 利也

Diagnosis and Indication of Metformin Therapy in Polycystic Ovary Syndrome with
Insulin Resistance

Toshiya MATSUZAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School

目 的

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の病態には、卵巣におけるアンドロゲンの過剰産生を中心として視床下部-下垂体-卵巣系に種々の異常がみられ、さらに、肥満やインスリン抵抗性も関与している。PCOSの病因はいまだ解明されておらず、症状や重症度に個人差、人種差がみられ、個々の症例において病態は異なっている¹⁾。大まかには、PCOSは肥満でインスリン抵抗性の関与が大きくアンドロゲン産生が顕著なタイプと、非肥満でアンドロゲン産生が顕著ではないタイプに分けることができる。本研究では、これら2つのサブタイプを念頭に置いて、病態、診断、治療に関するテーマを設定した。

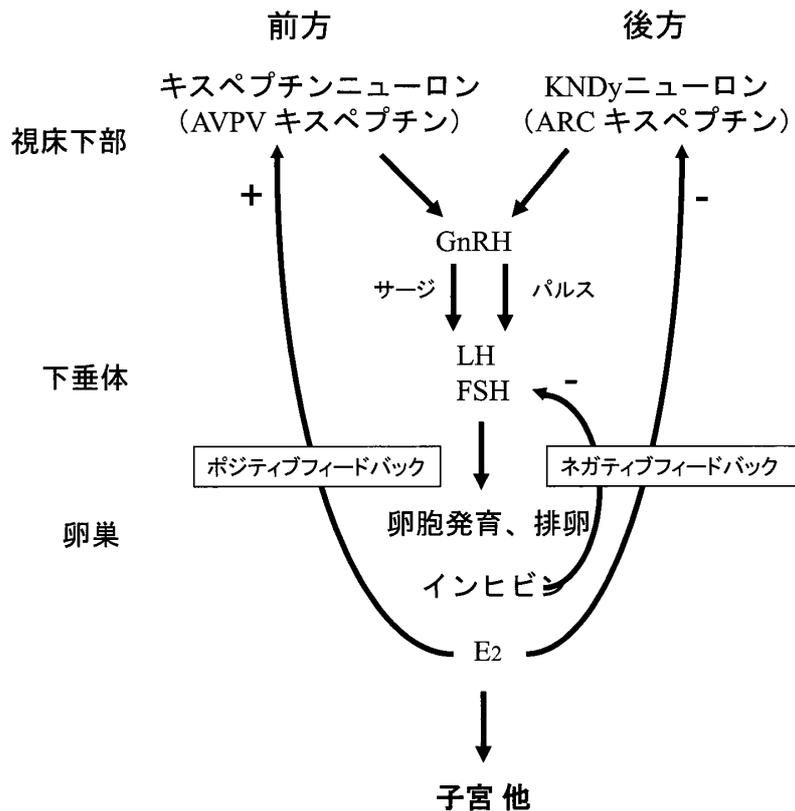
近年、視床下部でGnRHを促進するキスペプチンの存在が明らかになり(図1)、PCOSにおいてもキスペプチンの発現が関与していると推察される。一方、種々のPCOSモデル動物が開発され、ラットでは、アンドロゲン、黄体ホルモン拮抗薬、

アロマターゼ阻害薬などによるPCOSモデルが報告されている²⁾³⁾。我々はManneråsらの方法により⁴⁾、アロマターゼ阻害薬のレトロゾールを用いてPCOSモデルラットを作成し、ゴナドトロピン分泌異常の機序を検討した。

肥満やインスリン抵抗性を病態の中心とする症例ではLH高値率は低く、アンドロゲン高値率が高い¹⁾。このような欧米型のPCOS症例ではインスリン抵抗性を主眼においた治療や長期的な管理を行う必要性が高く、診断にはアンドロゲンの測定が重要である。日本産科婦人科学会のPCOS診断基準でも男性ホルモン高値はLH高値と同等に位置づけられている¹⁾⁵⁾。しかしながら、従来のテストステロン測定系は、他のホルモンとの交差反応のために女性の血中濃度閾の測定値が正確でなく、テストステロン(T)を診断に用いることには限界もあった⁶⁾。近年、DHEA-Sとの交差反応を大幅に改善した新しい測定系が開発されたので⁷⁾、PCOS患者のT血中濃度の分布、カットオフ値、高値率について検討した。

Key Words: Letrozol, Kisspeptin, Insulin resistance, Testosterone, Metformin

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】 視床下部-下垂体-卵巢系とキスペプチン

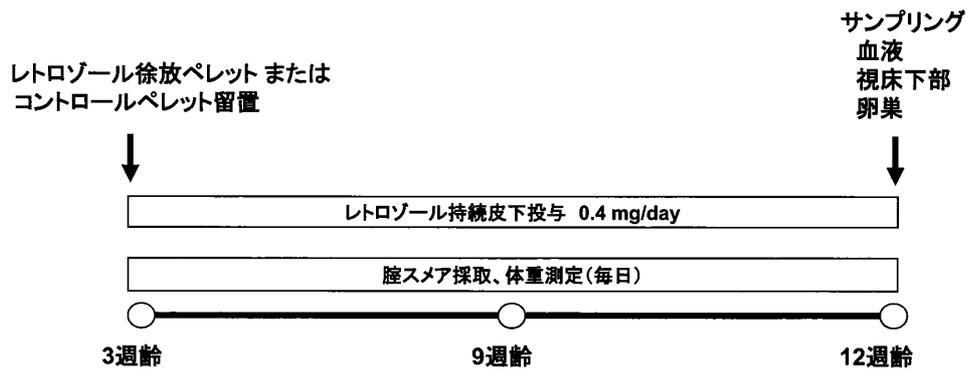
インスリン抵抗性が関与している PCOS では、肥満、運動または薬剤でインスリン抵抗性が改善すると PCOS の病態も改善する。糖尿病治療薬のメトホルミンにはインスリン抵抗性改善作用があり、PCOS の排卵誘発に有用であることが報告されている^{8)~13)}。クロミフェン抵抗性 PCOS 患者に対し、クロミフェン-メトホルミン併用療法の排卵率は高く、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会の 2009 年の PCOS 治療指針でも¹⁴⁾、治療のオプションとして記載されている。本療法では単一卵胞発育が高率に得られるので、ゴナドトロピン療法に移行する前に行うことで、不妊治療による多胎妊娠の発生が減少することも期待される。しかしながら、国内の報告は少なく、欧米と異なり非肥満例が多い日本の PCOS 患者にメトホルミンがどの程度有効であるかは明確でなかった。また、メトホルミンは排卵誘発薬としての保険適応がないため、一施設で多数の臨床例を集約することは困難である。我々は、アンケート調査で多数例の成績を集計して有用性を検討し、また、体格とイ

ンスリン抵抗性により群別に解析を行い、メトホルミン療法の適応について検討した。

方 法

1. PCOS モデルラットにおけるゴナドトロピン分泌機構の検討

Wistar 系成熟雌ラットを用い、3 週齢にレトロゾール除放ペレット(レトロゾール群, n=9)またはコントロールペレット(コントロール群, n=10 mg)を背部皮下に留置した(図 2)。このペレットは、レトロゾールが 0.4mg/日で持続的に溶出するように調整されている。実験開始から連日体重を測定し、腔スメアを評価した。12 週齢で血液と視床下部組織を採取した。体重推移、発情周期、卵黄および子宮重量、卵巢組織所見、血中ホルモン濃度(LH, FSH, レプチン)、視床下部(前方ブロック、後方ブロック) Kiss1 mRNA 発現を検討した。



【図2】 レトロゾール誘発 PCOS モデルラットを用いた研究のスケジュール

2. PCOS のサブタイプ、インスリン抵抗性とアンドロゲンに関する検討

1) PCOS 患者のインスリン抵抗性

PCOS 患者 12 例，対照(正常月経周期女性)10 例で，正常血糖クランプ法による糖注入速度(GIR)について，BMI を共変量とした ANCOVA 分析を行った。

2) PCOS 患者のインスリン抵抗性とアンドロゲンの相関

PCOS 症例(n=27)において BMI とインスリン抵抗性の指標(IRI, HOMA-IR)の相関，アンドロゲン(総 T, 遊離 T)と IR の指標の相関を検討した。

3) PCOS 患者における血中 T 濃度

正常月経周期女性(n=117)，PCOS 患者(n=86)の総 T 濃度をエクルーシス試薬テストステロン(旧キット)(ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社，東京)，エクルーシス試薬テストステロン II (新キット)で測定し，PCOS 症例における T 高値率を検討した。

3. クロミフェン-メトホルミン併用療法の奏効因子の検討

インフォームドコンセントを得てメトホルミンを投与した PCOS 症例に関するアンケート調査を 17 施設に対して行い，クロミフェン抵抗性の患者に対するクロミフェン-メトホルミン併用療法について，排卵，妊娠に関する治療成績を集計し，体型(BMI 18.5 未満，18.5 以上 25 未満，25 以上 30 未満，30 以上)，HOMA-IR または空腹時インスリン値(15 μ U/mL 未満，15 μ U/mL 以上)のそれぞれ

で細分化して比較した。また，クロミフェン抵抗性のない患者に対するクロミフェン-メトホルミン併用療法，第一選択としてのクロミフェン-メトホルミン併用療法，メトホルミン単独療法を含めた合計 178 症例・798 周期のうち不適例を除外し 162 症例・480 周期について，副作用と母児の転帰を検討した。

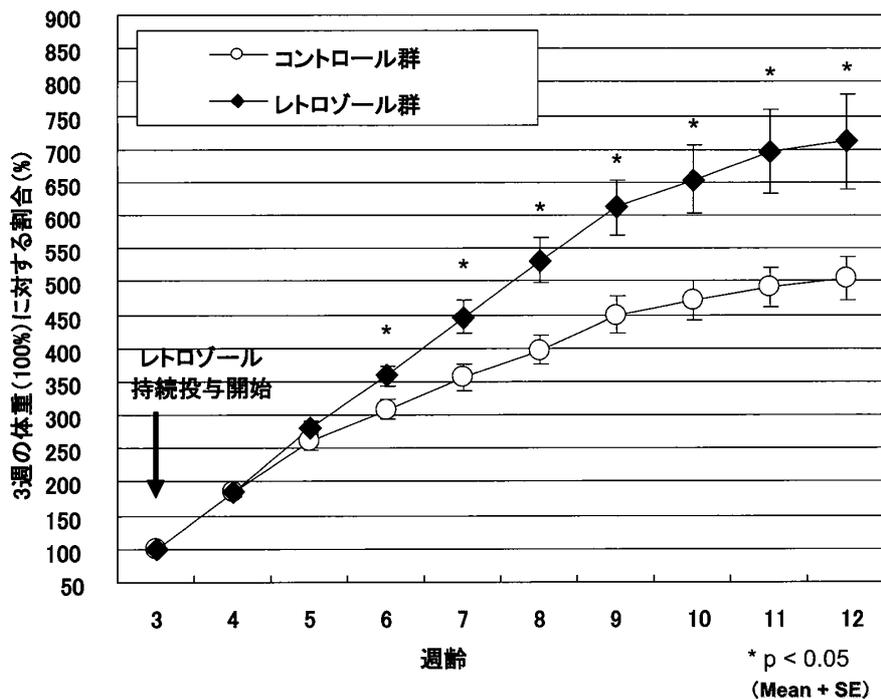
成 績

1. PCOS モデルラットにおけるゴナドトロピン分泌機構の検討

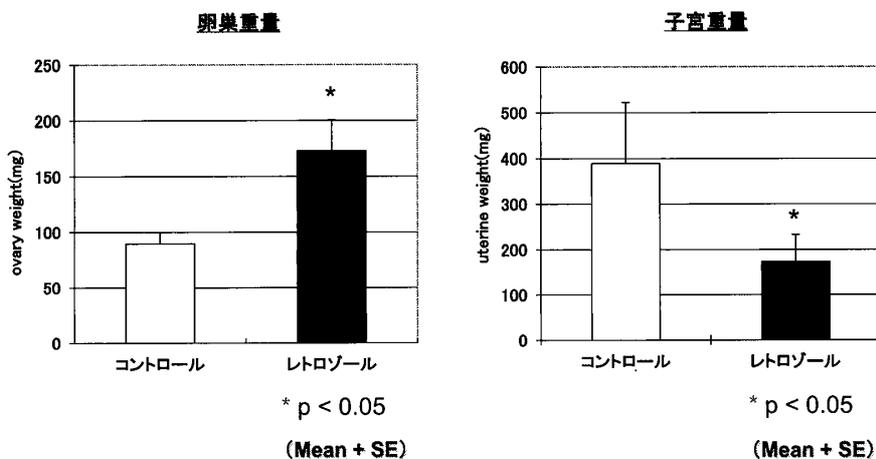
①発情周期：コントロール群は 4~5 週齢で最初の発情期がみられ，6~7 週齢以降は 4~5 日間の規則的な発情周期を示した。レトロゾール群は，発情が休止した無排卵状態を実験終了時まで維持していた。②体重：レトロゾール群は，6 週齢以降，コントロール群と比較して体重が有意に重かった(P<0.05)(図 3)。③卵巢および子宮重量：レトロゾール群は卵巢は重く，子宮は軽かった(P<0.05)(図 4)。④卵巢形態：レトロゾール群では多数の囊胞性の卵胞がみられ，顆粒膜層は薄く，黄体はみられなかった。⑤血中ホルモン：レトロゾール群では LH が高く(P<0.01)，FSH には変化がなかった(図 5)。⑥視床下部 Kiss1 mRNA 発現は，前方ブロックでは差がなく，後方ブロックではコントロール群よりも有意に高かった(P<0.01)(図 6)。

2. PCOS のサブタイプ、インスリン抵抗性とアンドロゲンに関する検討

1)PCOS 群(n=12)では対照群(n=10)に対し



【図3】 レトロゾール誘発 PCOS モデルラットの体重



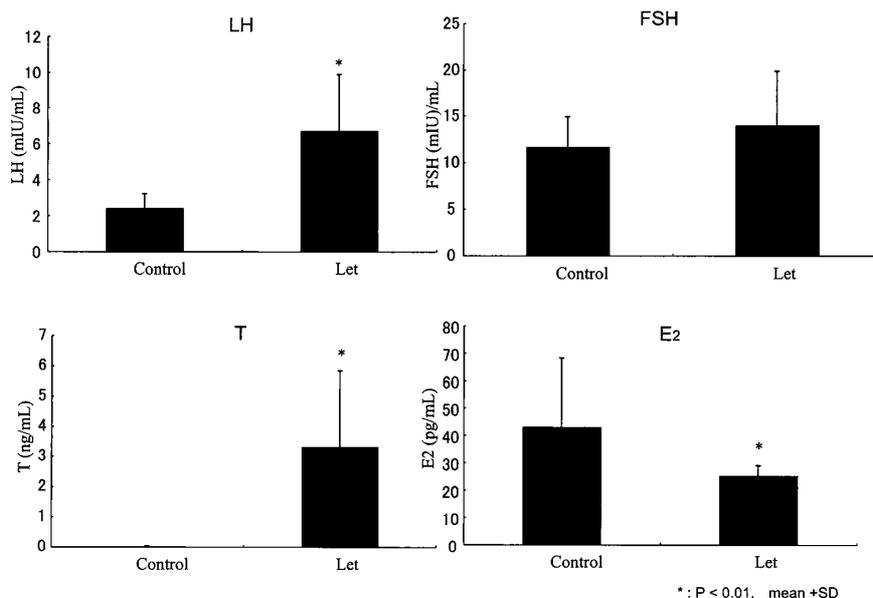
【図4】 レトロゾール誘発 PCOS モデルの卵巣, 子宮重量

て有意に GIR が低く ($p < 0.05$), PCOS では体格にかかわらず IR が存在していた。

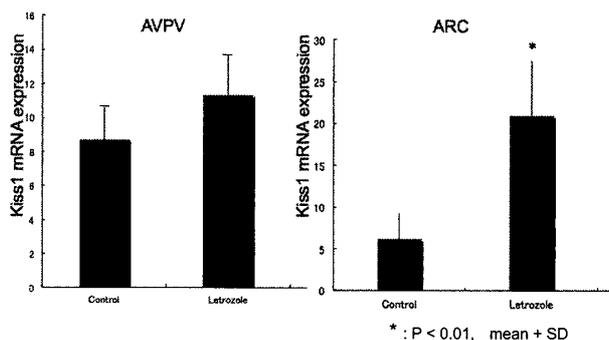
2) PCOS 群で, BMI と IR の指標 (IRI および HOMA-IR) の間には, それぞれ有意な正の相関がみられた (IRI : $R = 0.62$, $p < 0.01$, HOMA-IR : $R = 0.67$, $p < 0.01$) (図 7)。また, T と HOMA-IR ($R = 0.48$, $p < 0.05$), T と空腹時インスリン ($R = 0.55$, $p < 0.01$) の間に有意な正の相関を認めた (図 8)。肥満ならびにインスリン抵抗性がアンドロゲン産生

に関与していることが示唆された。PCOS における LH 値と LH/FSH 比を BMI で 3 群に分けて検討すると, 肥満例では LH 値の過剰分泌はみられず, LH/FSH 比は非肥満, 正常体型の PCOS と同様に高かった (図 9)。

3) 正常月経周期女性と PCOS 患者における血中 T の分布には重なりがあるが, 新キットでは重なりが少なく (図 10), 高 T を示す PCOS 症例の割合は旧キット 30.2% (26/86), 新キット 44.2%



【図5】 レトロゾール誘発 PCOS モデルラットの血中ホルモン濃度



【図6】 レトロゾール誘発 PCOS モデルラットの視床下部キスペプチン mRNA 発現

(38/86)であり、新キットを用いた場合の PCOS 患者の高 T 率は有意に高かった ($P < 0.05$)。

3. クロミフェン-メトホルミン併用療法の奏功因子の検討

クロミフェン抵抗性 PCOS 症例に対するクロミフェン-メトホルミン併用療法について、80 例 221 周期の解析を行った。メトホルミンの使用量は大半が 1 日 750mg、クロミフェンは 150mg 次いで 100mg であった。患者背景は、肥満例の割合が 54.3% を占め、平均 HOMA-IR は 4.0 ± 9.0 (平均値 \pm 標準偏差) であった (表 1)。排卵率は周期別 65.1%、症例別 69.9% と高率で、単一卵胞発育率も 81.1% と高かった (表 2)。多胎、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症例はなかった。BMI で分けて比較すると、排卵率には有意な差はなかったが、BMI

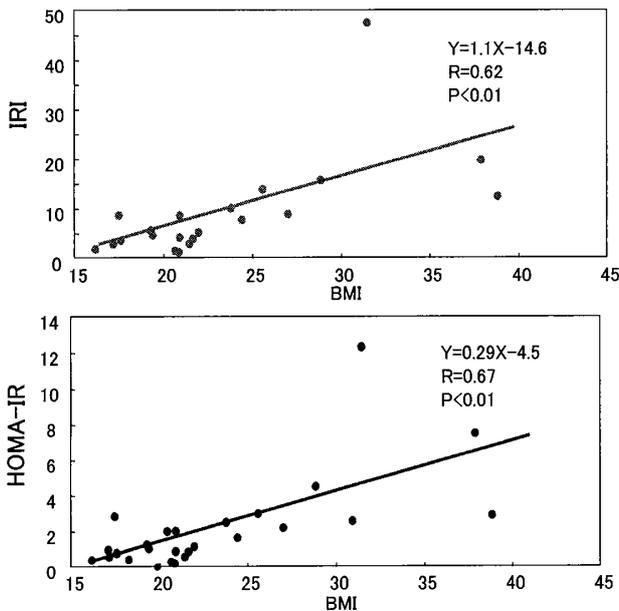
30 以上の群は 30 未満の 3 群よりも妊娠率が有意に高かった。HOMA-IR では、2.5 以上のインスリン抵抗性がある群では、他の群よりも排卵率、妊娠率が高い傾向があったが有意差は無かった。空腹時インスリンで 2 群に分けた場合、10 以上の群は、他の群よりも排卵率、妊娠率が有意に高かった ($P < 0.05$)。副作用は 3.6% (17/472) にみられ、主に消化器系のものであった。妊娠例に多胎はなく (0/42)、児の奇形は 3.4% (1/29, 心奇形) であった。

考察・結論

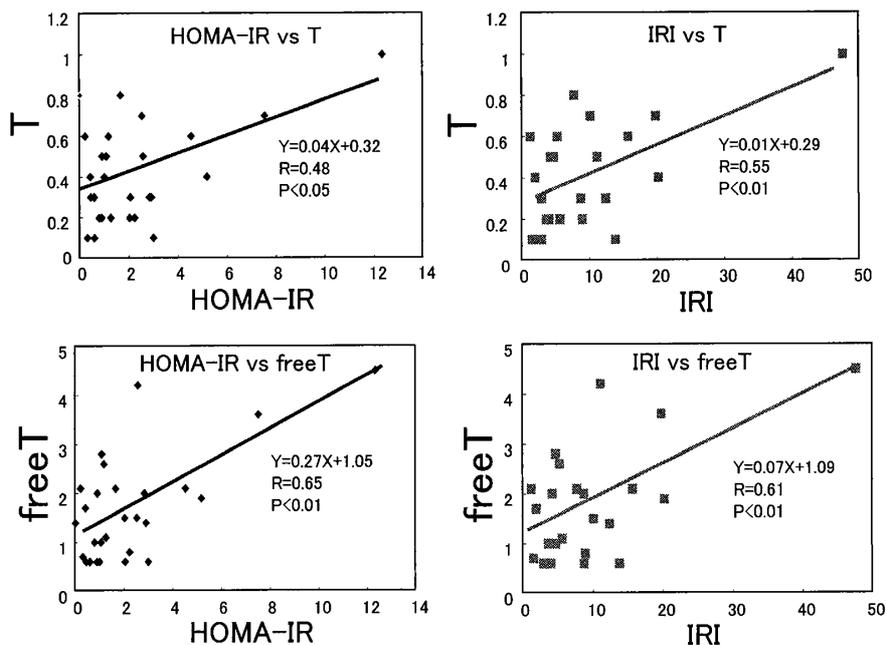
PCOS 患者の卵巣では男性ホルモンが過剰に産生され、また、慢性的、非周期的なエストロゲンのフィードバックにより、視床下部で GnRH のパルス状分泌の頻度が亢進し、下垂体からの LH が

過剰に分泌される。このような LH の過剰分泌は多くの症例で見られ、その機序は病態の分類や把握に重要と思われるものの、これまで十分に解明されていなかった。最近、視床下部のキスペプチンが GnRH の分泌を促進することがわかり、さらに、ポジティブフィードバック、ネガティブフィー

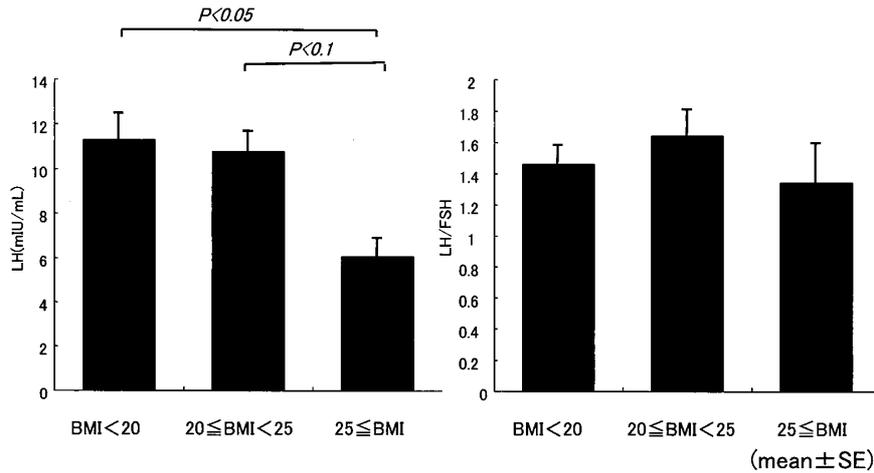
ドバックのターゲットとされている前腹側室周囲核(AVPV)、弓状核(ARC)のそれぞれに、キスペプチンを産生する神経が存在していることが明らかになった。今回、PCOS での LH 過剰分泌にキスペプチン発現の変化が関与していると推測し、レトロゾールを用いて PCOS モデルラットで検討した。レトロゾールを用いると性周期が乱れ、卵巣では慢性的な無排卵と多嚢胞性卵巣に類似の所見が再現できた。レトロゾールはアロマターゼ阻害薬であるため血中アンドロゲン濃度が高く、 E_2 濃度は若干低くなるが、卵巣摘出とは異なるホルモン環境である。その結果、LH は高値で FSH は正常範囲に保たれ、PCOS 類似のゴナドトロピン分泌異常を再現できた。視床下部キスペプチン mRNA の発現は、AVPV を含む前方ブロックではコントロールと変わらず、ARC を含む後方ブロックでは有意に高かった。このことは、弓状核でキスペプチンを産生/放出する KNDy ニューロンの活動が亢進していることを表している。PCOS 患者の LH 過剰分泌は GnRH パルス頻度亢進によるものと思われるが、弓状核 KNDy ニューロンにおけるキスペプチンパルス状分泌の頻度亢進に起因するものと思われる。KNDy ニューロン



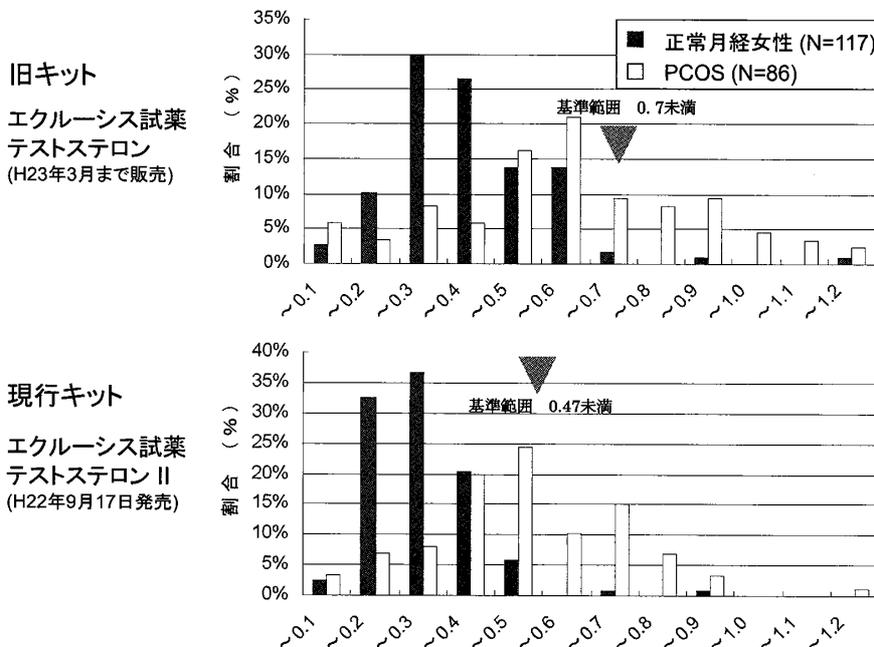
【図7】 PCOS 患者における BMI とインスリン抵抗性の相関



【図8】 PCOS 患者においてインスリン抵抗性(HOMA-IR, 空腹時インスリン)はテストステロン (T), 遊離テストステロン (freeT) と相関する



【図9】 BMI別にみたPCOS患者の血中LH, LH/FSH比



【図10】 正常月経周期女性とPCOS患者の血中テストステロン濃度の分布

のパルス状分泌の亢進については、KNDyニューロン上のエストロゲン受容体の、エストロゲンによる慢性的、非周期的な刺激によるものと推察される。一方、DHT誘発のPCOSモデルラットでは、高LHを来さず、視床下部キスペプチンの発現が低下していると報告されている(Brownら, Brain Research 2012)。実際のPCOS患者でもLH分泌異常のない患者があり、LH分泌異常の有無は、PCOS患者の病態に基づく分類の指標となる

可能性がある。

PCOS患者のインスリン抵抗性を正常血糖グルコースクランプ法で検討すると、インスリン抵抗性は肥満例ほど強く¹⁵⁾¹⁶⁾、PCOS患者は、肥満、非肥満にかかわらず、正常女性に比べインスリン抵抗性が強い¹⁶⁾。また、経口血糖負荷後のインスリン分泌も肥満例が強く、また、正常女性に比べると肥満例、非肥満例ともにPCOS患者が高かった¹⁶⁾。国内のPCOS患者の調査では、BMI25以上の肥満

【表1】 クロミフェン抵抗性 PCOS 患者に対するクロミフェン-メトホルミン併用療法の患者背景

患者背景						血液データ					
	単位	n	平均値±SD	最小	最大		単位	n	平均値±SD	最小	最大
年齢	歳	77	29.6±4.0	21	38	空腹時血糖	mg/dL	50	92.6±10.4	70	127
身長	cm	72	157.9±5.9	145	178	空腹時インスリン	μu/mL	39	16.1±32.6	3.4	198
体重	kg	71	62.9±16.6	40	105.6	HOMA-IR		39	4.0±9.0	0.63	55.7
BMI		70	25.2±6.5	17.3	45	LH	mIU/mL	68	9.0±4.7	1.6	25.9
非肥満例		32/70	45.7%			FSH	mIU/mL	68	5.9±1.6	2.4	13.4
肥満例		38/70	54.3%			LH/FSH		68	1.6±0.9	0.3	5.0
初経年齢	歳	65	12.5±1.6	10	18	PRL	ng/mL	57	13.8±7.9	3.3	44.3
経妊	回	76	0.6±0.8	0	3	テストステロン	ng/mL	33	0.6±0.3	0.2	1.3
経産	回	68	0.4±0.6	0	2	DHEA-S	ng/mL	16	1,534.6±545.8	494	2,500
						E ₂	pg/mL	35	63.2±58.8	9.3	325

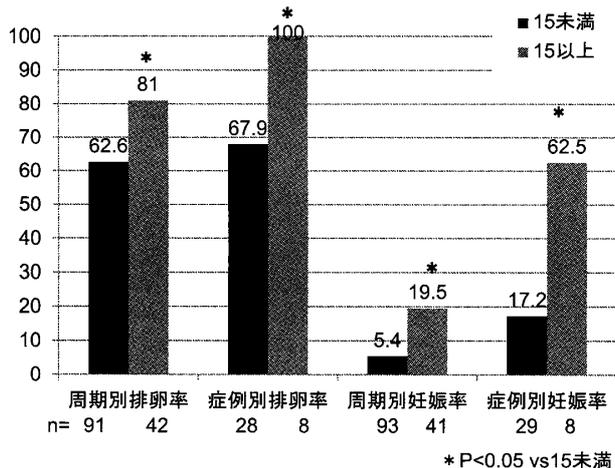
【表2】 クロミフェン抵抗性 PCOS 患者に対するクロミフェン-メトホルミン併用療法の臨床成績

周期別データ				症例別データ			
	単位	n	結果		単位	n	結果
排卵率	%	138/212	65.1	排卵率	%	51/73	69.9
平均発育卵胞数	個	132	1.3±0.6 (1~4)	妊娠率	%	16/73	21.9
単一卵胞発育率	%	107/132	81.1	死産(1例): 34w3d で 1,208g 詳細は不明			
卵胞成熟に要した日数	日	121	20.0±6.3 (10~43)				
妊娠率	%	21/212	9.9				
流産率	%	4/21	19				
死産率	%	1/17	5.9				
多胎妊娠率	%	0/16	0				
OHSS 発現率	%	0/53	0				
副作用発現率	%	12/217	5.5% (下痢 5 例, 嘔吐 2 例, 吐き気 1 例, 気分不良 1 例, 肝障害 1 例, 胸焼け 1 例, 眼が疲れやすい 1 例, 詳細不明 3 例【重複あり】)				

例は 25.9% (266/1,028) で, HOMA-IR 2.5 以上のインスリン抵抗性がある患者の割合は 32.8% (129/393) であった¹⁾. インスリン抵抗性のないサブグループは LH が高く, LH 測定時期やカットオフ値の設定による診断精度の向上に関する検討を行ってきた¹⁷⁾¹⁸⁾. 日本では非肥満例が多いため従来 LH 測定が重視されてきたが, 肥満例の病態にはインスリン抵抗性とアンドロゲンの関与が大きい. 従来の T 測定系には特異性に問題があり PCOS の診断に用いるには限界もあった⁶⁾. 今回の検討では, 同一の PCOS 群において検討し, T 高値の検出率が従来のキットの 30.2% から新しいキットでは 44.2% へと大幅に高くなっていることを明

らかにした. これは, DHEA-S との交差反応が改善されたことによるものと思われる⁷⁾. LH とアンドロゲンは異なる病態を反映し, 診断上相補的であるので, 異なる病態をもつ PCOS 患者を診断するには, LH とアンドロゲンの両者の測定は重要であり, 新しい T 測定系は PCOS の診断精度の向上に寄与するものと思われる.

メトホルミンはインスリン抵抗性改善作用により血中インスリン濃度を低下させ卵巣でのアンドロゲン産生を軽減する. PCOS の不妊治療においてクロミフェンが無効であった場合, FSH 低用量漸増療法と腹腔鏡下卵巣多孔術が選択されるが, 肥満やインスリン抵抗性を有する症例では, メト



【図 11】 空腹時インスリン別にみたクロミフェン抵抗性 PCOS 症例に対するクロミフェン-メトホルミン併用療法の排卵率・妊娠率

ホルミンの併用投与が有用である¹²⁾¹³⁾。PCOS の排卵誘発においては、減量やクロミフェンが優先される¹⁴⁾。メトホルミン単独あるいはクロミフェンとの併用がクロミフェンを上回るエビデンスはなく、今もクロミフェンが第一選択の排卵誘発法である^{19)~22)}。しかしながら、クロミフェン抵抗 PCOS のみを対象としたメタ解析では、クロミフェンとメトホルミンの併用はクロミフェン単独よりも排卵¹²⁾、妊娠¹³⁾、生児出産率¹³⁾のいずれの指標においても効果が高いとのエビデンスが揃っている。さらに本治療は、単一排卵が高率で多胎妊娠率が低く、簡便で有用な治療である。今回の検討でも、国内の PCOS 症例で、クロミフェン無効時にはメトホルミンの併用投与で排卵が得られており、空腹時インスリン濃度 10 μ U/mL 以上は特に効果が高かった。肥満またはインスリン抵抗性のある PCOS の排卵誘発には、メトホルミンは有用な選択肢であり、空腹時インスリン濃度は奏効例を見分けるひとつの指針となる。

PCOS の病態は一様でなく、インスリン抵抗性の関与が大きくアンドロゲンの過剰産生がより強い肥満 PCOS と、インスリン抵抗性の関与が小さく高 LH を来しやすい非肥満 PCOS が存在し、おのおの病態が異なっている。診断、治療にもそれぞれの特徴を意識する必要があると思われる。

文 献

- 1) 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. 委員会提案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
- 2) Louise Mannerås, Stefan Cajander, Agneta Holmång, Zamira Seleskovic, Theodore Lystig, Malin Lönn, Elisabet Stener-Victorin A. New Rat Model Exhibiting Both Ovarian and Metabolic Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology* 2007; 148: 3781—3791
- 3) Shi D, Vine DF. Animal models of polycystic ovary syndrome: a focused review of rodent models in relationship to clinical phenotypes and cardiometabolic risk. *Fertil Steril* 2012; 98: 185—193
- 4) Mannerås L, Cajander S, Holmång A, Seleskovic Z, Lystig T, Lönn M, Stener-Victorin E. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2007; 148: 3781—391
- 5) 吉村泰典. 委員会報告のうち統一見解とした事項生殖内分泌委員会「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準」. 日産婦誌 2007; 59: 1131
- 6) Iwasa T, Matsuzaki T, Minakuchi M, Tanaka N, Shimizu F, Hirata Y, Kuwahara A, Yasui T, Maegawa M, Irahara M. Diagnostic performance of serum total testosterone for Japanese patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2007; 54: 233—238
- 7) 木内理世, 松崎利也, 岩佐 武, 三室卓久, 苛原稔. エクルーシス試薬テストステロン II, LH, FSH の基準値の検討. 医学と薬学 2010; 64: 87—93
- 8) 松崎利也, 田中尚子, 岩佐 武, 水口雅博, 苛原稔. インスリン抵抗性改善薬の適応と評価. 産婦治療 2005; 90: 171—176
- 9) 松崎利也. 多胎妊娠を予防するための排卵誘発法の開発と評価. 日産婦誌 2007; 59: 1776—1786
- 10) 松崎利也, 苛原 稔. PCOS の不妊に対するメトホルミンを用いた薬物療法. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY* 2008; 15: 311—321

- 11) 松崎利也. 新しい排卵誘発法. 日産婦誌 2009; 61 : N325—N329
- 12) Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006; 86: 1432—1437
- 13) Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 527—537
- 14) 久保田俊朗, 苛原 稔, 小辻文和, 原田 省, 藤原敏博, 松崎利也, 吉木尚之. 「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
- 15) 山田正代, 福持光男, 松崎利也, 安井敏之, 木下宏実, 苛原 稔, 青野敏博. PCOS患者における正常血糖クランプ法を用いたインスリン抵抗性の検討. 日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌 1999; 5 : 40—41
- 16) 松崎利也, 岩佐 武, 水口雅博, 清水扶美, 苛原稔. メタボリックシンドロームと多嚢胞性卵巣症候群. 産婦実際 2006; 55 : 231—235
- 17) Iwasa T, Matsuzaki T, Tanaka N, Minakuchi M, Shimizu F, Ogata R, Kiyokawa M, Maegawa M, Yasui T, Kuwahara A, Irahara M. Comparison and problems of measured values of LH, FSH, and PRL among measurement systems. *Endocr J* 2006; 53: 101—109
- 18) Iwasa T, Matsuzaki T, Murakami M, Shimizu F, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Reproducibility of luteinizing hormone hypersecretion in different phases of the menstrual cycle in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 514—519
- 19) Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 462—477
- 20) Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 505—522
- 21) Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2013; 19: 2—11
- 22) Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD003053

Synopsis

Polycystic ovary syndrome has several endocrinological abnormality in hypothalamic-pituitary-ovarian axis. There are two subgroup in PCOS; one is characterized as obese, insulin resistance and hyperandrogenemia, the other is characterized as non-obese, elevated serum LH level. Pathophysiology of gonadotropin secretion, diagnostic utility of serum testosterone assay and indication of metformin treatment were focused in this study.

Letrozole-induced PCOS model rats were used to analyze hypothalamic kisspeptin mRNA expression. Kisspeptin mRNA expression was elevated in this model especially in posterior hypothalamic block that would contain arcuate nucleus (ARC), and it was not elevated in anterior hypothalamic block that would contain anteroventral periventricular nucleus (AVPV). These results indicated that KNDy neuron in the ARC would be the source of upregulated kisspeptin mRNA expression and elevated serum LH with normal FSH level in the PCOS model rats.

Serum androgen (T or free T) has significant positive correlation with insulin resistance indexes (BMI and HOMA-IR). Total testosterone is the most popular to assess serum androgen. Assay system of T has improved recently by revising the specificity for T, from Eclusys Testosterone 1 (old kit) to Eclusys Testosterone 2 (new kit). Rate of the PCOS patients assessed as having elevated serum T was significantly higher in the new kit (44.2%, 38/86) than in the old kit (30.2% 26/86) ($p < 0.05$).

Clomiphene-Metformin therapy of 80 patients 221 cycles was assessed by a questionnaire survey in clomiphene resistant PCOS. Ovulation occurred in 138 within 212 cycles (65.1%) and 51 within 73 patients (69.9%). Pregnancy were seen in 21 of 212 cycle (9.9%) and 16 of 73 patients (21.9%). Ovulation rate and pregnancy rate per cycle or patients were significantly higher in hyper-insulinemic patients than in normo-insulinemic patients.

We should be aware PCOS has two subgroup, mainly obese or not, when we analyze pathophysiology, diagnosis and treatment.
