

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 分担研究報告書

多嚢胞性卵巣症候群の調査研究、患者会との連携に関する研究
研究分担者 氏名 堀川 玲子
所属・職位 国立成育医療研究センター内分泌代謝科・診療部長

研究要旨

多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic ovary syndrome:PCOS)は、月経異常、男性化徴候、卵巣の多嚢胞性腫大所見を主徴とする症候群である。これらの典型的な主徴は成人白人女性の所見を元に定義されてきた。思春期のPCOSでは、これらの所見と、正常の成熟途中の生理的所見がかなり重複する。また、アジア人は男性化徴候が明らかでなく、肥満を伴わないことも少なくない。本研究では2015年に策定された小児思春期PCOSの国際ワーキンググループのステートメントを日本人小児思春期PCOS患者に適用することの妥当性を検討することを目的とし、当院で経験した5症例の思春期PCOSの臨床像/検査所見を検討した。

初経前で男性化徴候が強かった症例1を除き、全例に月経異常を認めた。男性化徴候については、男性型多毛は2/5例のみで明らかだった。一方、全例に中等度～比較的重度の面皰を認めた。腹部超音波検査及びMRIにてPCOMを確認し、基礎疾患が無いことからPCOSと診断した。RIA法によるテストステロンの上昇を3/5例に、LH上昇は5/5例に、DHEA-Sの上昇を3/5例に、インスリン抵抗性は4/5例に認めた。

思春期PCOSの診断と治療に関する国際コンセンサスガイドラインは、一部日本人思春期小児に適用されない部分があった。日本人思春期小児PCOSでは、必ずしもテストステロン上昇と男性型多毛を認めない場合もあるが、LH高値、中等症以上の面皰が特徴として挙げられた。今後、さらに症例を増やして日本人小児思春期PCOSの臨床像を明らかにすると共に、病因となる遺伝的背景、環境要因の検討、治療とその予後についての検討が必要である。

A. 研究目的

多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic ovary syndrome:PCOS)は、月経異常、男性化徴候、卵巣の多嚢胞性腫大所見を主徴とする症候群である。肥満/インスリン抵抗性を伴うことが多いため、これを主徴に加えることもある。排卵障害を伴う月経異常は、結果的に卵巣の多嚢胞性変化を生じる。また、原因は明らかではないが、卵巣のステロイド産生に異常があり、卵巣性男性ホルモンの過剰により男性様発毛や中等度～重度のざそうなどの男性化徴候を来す。これらの典型的な主徴は成人白人女性の所見を元に定義されてきた。思春期のPCOSでは、これらの所見と、正常の成熟途中の生理的所見がかなり重複するため、必ずしもこの定義が当てはまらないことも多い。また、アジア人は男性化徴候が明らかでなく、肥満を伴わないことも少なくないことから、特に思春期年齢のアジア人PCOSの徴候には、幅があることを理解する必要がある。

本研究では2015年に策定された小児思春期PCOSの国際ワーキンググループのステートメント⁽¹⁾を日本人小児思春期PCOS患者に適用することの妥当性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

国際ワーキンググループのステートメントに記載された診断の基準を、当院で経験した思春期PCOS患者5例において合致するかを検討した。

診断の基準は以下のとおり。

- 1) 月経異常：(続発性)無月経・稀発月経・無排卵周期症
- 2) アンドロゲン過剰所見
 - ① 臨床所見：男性様発毛、重症～中等症のざそう(面皰)
Ferriman-Gallwey (FG) スコアで評価。
 - ② 検査所見
 - 血中テストステロンの上昇(テストステロン高値の判断は、それぞれのアッセイにおける年齢・性別標準値の95パーセンタイル以上)異常高値のカットオフ値としては、イムノアッセイの抽出法の場合55ng/dl、LC-MS/MS法の場合、42ng/dl²⁾。
 - 血中LH値は、月経から10日間を除く時期 \geq 7mIU/mlを高値のカットオフ。
 - 血中AMH値の上昇、ケトステロイドの上昇が報告(カットオフ値設定なし)³⁾。
- 3) 多嚢胞性卵巣所見
多嚢胞性卵巣(Polycystic Ovary Morphology:

PCOM) は、経膈3Dエコーで両側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で2～9mmの小卵胞が10個以上存在するもの。卵巣容積12cm³より大きい場合、卵巣は腫大していると考えられる。思春期年齢においては卵胞数の基準設定は出来ない。思春期年齢の女兒に対し、経膈エコーは行わないので、確実な所見を得るには腹部MRIを行う⁴⁾。

その他の特徴的所見

- ① インスリン抵抗性
- ② 肥満
- ③ 子宮内発育遅延と低出生体重 (SGA)

C. 研究結果

5症例の結果を表に示す。初経前で男性化徴候の強かった症例1を除き、全例に月経異常を認められた。男性化徴候については、多毛は5例中2例で明らかな男性型多毛を認めたが、2例はボーダーライン、一例は認めなかった。一方、全例に中等度～比較的重度の面皰を認めた。腹部超音波検査及びMRIにてPCOMを確認し、基礎疾患が無いことからPCOSと診断した。肥満～肥満傾向は3/5例に認めたが、高度肥満の例はなかった。

検査所見では、RIA法によるテストステロンの上昇を3/5例に、LH上昇は5/5例に、DHEA-Sの上昇を3/5例に、インスリン抵抗性は4/5例に認めた。インスリン抵抗性は肥満のない症例でも認められた。

D. 考察

PCOSの主徴は、月経異常、男性化徴候、卵巣の多嚢胞性腫大所見である。肥満/インスリン抵抗性を伴うことが多いため、これを主徴に加えることもある。思春期のPCOSでは、これらの所見と成熟途中の生理的所見がかなり重複する。また、アジア人は男性化徴候が欧米人より明らかでなく、肥満を伴わないことも少なくないことから、特に思春期年齢のアジア人PCOSの臨床徴候には、幅があることを理解する必要があるとされている。

今回、経験例5例で検討した結果、徴候としては多毛の明らかな症例が1例、軽度の多毛のみが2例で、明らかな多毛は2例のみであった。一方で面皰は全例に認め、日本人は面皰の方が徴候として捉えやすい可能性が示された。肥満については2例が非肥満で、肥満が多数を占める欧米とは異なっていた。

血中テストステロン値は日内変動があり、性周期や性ホルモン結合タンパク (SHBG) 値によっても変動する。また、アッセイ法により測定値に大きな乖離がある場合もあり、LC-MS方による測定がのぞま

しいとされている。今回はRIA方による測定であり、上昇無しと判断された症例でも実際には上昇があったのかもしれない。

血中LH値は、アンドロゲン過剰があると高値となり、分泌パルスの頻度も高くなる。テストステロンのアッセイに問題がある場合、LHの上昇が高アンドロゲン血症の代理マーカーとなり得る。一方、肥満の女兒でもテストステロン値の上昇が見られるが、LHの分泌頻度は増えるものの、分泌頂値は低下する。今回の検討でも、テストステロン上昇を認めない症例でもLHは高値を示した。本邦の診断基準(日本産婦人科学会)にあるLH高値の妥当性が示された。

今後、さらに症例を増やして日本人小児思春期PCOSの臨床像を明らかにすると共に、病因となる遺伝的背景、環境要因の検討、治療とその予後についての検討が必要である。

E. 結論

思春期PCOSの診断と治療に関する国際コンセンサスガイドラインは、一部日本人思春期小児に適應されない部分があった。日本人思春期小児PCOSでは、必ずしもテストステロン上昇と男性型多毛を認めない場合もあるが、LH高値、中等症以上の面皰が特徴として挙げられた。

F. 研究発表

小児内分泌学第2版(小児内分泌学会編) 多嚢胞性卵巣症候群 2021年

G. 文献

- 1) Witchel SF et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence (Horm Res Paediatr 2015;83:376-389)
- 2) Witchel SF et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence (Horm Res Paediatr 2015;83:376-389)
- 3) Fauser BC et al: Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril 2012; 97:28-38. e25.
- 4) Witchel SF, et al. J Endocr Soc. 2019 Jun 14;3(8):1545-1573

症例	1	2	3	4	5	
初診時年齢	11	14	14	17	15	
主訴	多毛	続発性無月経	続発性無月経	続発性無月経	原発性無月経	
月経異常	初経未	あり	あり	あり	あり	
多毛(男性様発毛)	++	+	+/-	+/-	なし	
面皰	++	++	+	+	+	
肥満	肥満傾向	あり	肥満傾向	なし	なし	
SGA出生	なし	なし	なし	なし	なし	
検査所見	テストステロン上昇	あり	あり	あり	なし	なし
	LH上昇	あり	あり	あり	あり	あり
	その他のホルモン異常	DHEA-S上昇	DHEA-S上昇	DHEA-S上昇		
	インスリン抵抗性	あり	あり	あり	軽度あり	なし
PCOM所見	あり	あり	あり	あり	あり 経過中一部 充実性卵巣 腫瘍併発	