

多嚢胞性卵巣症候群の調査研究

研究分担者 堀川玲子

所属・職位 国立成育医療センター病院内分泌代謝科 診療部長

研究要旨

多嚢胞性卵巣症候群は、両側卵巣の多嚢胞性腫大と肥満・男性化徴候を伴う月経異常を主徴とする症候群である。本年度、国際ガイドライン作成に参画すると共に、本邦の女性が男性化に乏しいという特徴を反映する内容をまとめた。

A. 研究目的

多嚢胞性卵巣症候群における診療ガイドラインの作成

B. 研究方法

国際ガイドライン作成に参画すると共に、すでに設定して解析したクリニカルクエスチョンに基づき、本邦女性の特徴を勘案したものを提唱した。

C. 研究結果

多嚢胞性卵巣症候群の国際ガイドライン作成への参画

概要

1935年に、両側卵巣の多嚢胞性腫大と肥満・男性化徴候を伴う月経異常を主徴とする Stein-Leventhal 症候群が報告され、以後、成人においては排卵障害を伴う症候群として一般化した。必ずしも特徴的徴候を有さない PCOS 症例が増加し、基準が曖昧となっていた。海外では 1990 年に NIH が排卵障害と高アンドロゲン血症の二つを必ず満たすという診断基準を作成し、2003 年に ESHRE/ASRM の、いわゆる Rotterdam Criteria が策定され、排卵障害、高アンドロゲン血症、卵巣の PCO 所見のうち二つを満たすものとし、これが世界的には最も多く使用されている。2009 年には AES (Androgen Excess Society) が高アンドロゲン血症を認めない PCOS の存在に疑問を呈し、未だ議論は継続している。

一方本邦では、欧米との表現型が異なることが指摘されており、特に肥満を伴う例が少ないこと、東アジア系では高アンドロゲン血症でも多毛を来さない例が多いことから、欧米の定義をその

まま当てはめることには無理があった。そこで日本産婦人科学会は、1993年に生化学データを盛り込み、排卵障害、高 LH、卵巣の PCO 所見の 3 つを必ず満たすという基準を設定した。しかし、LH 測定系の問題などが明らかとなって、2007年にはこれを改定し、月経異常(排卵障害)、高 LH または高アンドロゲン、卵巣の PCO 所見の 3 つを必ず満たす、という基準を設定した。成人生殖年齢女性の 6~8%が多嚢胞性卵巣を有するとされているが、小児思春期での有病率は不明。日本では欧米と異なり、肥満に伴う多嚢胞性卵巣症候群の頻度は少ない

原因

基本的な病因は、卵巣内の高アンドロゲン血症である。高アンドロゲン血症が、卵巣原発であるか、下垂体 LH 分泌増加が原発性の問題であるかは議論がある。卵巣の LH に対する感受性亢進が、卵巣内のステロイド合成に異常を来すと考えられているが、Fibrillin3, POMC など特定の遺伝子多型の関与も報告されており、遺伝学的背景の存在が示されている他、胎生期の栄養状態と胎児発育との関連も示されている。

卵巣内高アンドロゲンは、卵巣内での主席卵胞の成熟を抑制し狭膜細胞と顆粒膜細胞の早期黄体化を促進して、多くの小卵胞を産生する。このことにより、卵巣は多嚢胞性となり、月経周期は障害される。

症状

月経異常:月経不順、無排卵性月経

男性化徴候:低音声、陰核肥大、喉頭隆起の突出、骨格筋の発達などをきたす。日本人では軽度で

あることが多い。

皮膚症状:多毛(Ferriman-Gallway の多毛スコア参照)、座瘡、男性型脱毛(頭頂部・後頭部)、黒色棘細胞腫(インスリン抵抗性の徴候、首、腋下、鼠径部にみられる黒色びまん性の色素沈着と粗な皮膚所見)

肥満:日本人では伴わないことが多い。

治療法

無月経等月経異常、不妊に対してクロミフェン、HCG-FSH 療法、腹腔鏡下卵巣多孔術、生殖補助医療など。

インスリン抵抗性改善の目的で肥満の改善、メトフォルミン。

多毛に対し、低用量ピル、スピロラクトンなど。薬物療法は効果出現までに時間がかかる。

予後

肥満に因るところが大きい場合、減量のみで改善する。挙児のためには、生殖補助医療やホルモン療法が必要となることもある

<診断基準>

診断基準

- I 月経異常
 - II 多嚢胞性卵巣
 - III 血中男性ホルモン高値 または LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常
- 註1)I~IIIのすべてを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする。
- 註2)月経異常は無月経・稀発月経・無排卵周期性のいずれかとする。
- 註3)多嚢胞性卵巣は、超音波断層検査で量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とする。
- 註4)内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に、1cm以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から10日目までの時期は高LHの検出率が低いことに留意する。
- 註5)男性ホルモン高値は、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかを用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。
- 註6)LH高値の判定は、スパッカーSによる測定では $LH \geq 7\text{mIU/ml}$ (正常女性の平均値+1x標準偏差)かつ $LH \geq FSH$ とし、肥満者(BMI ≥ 25)では $LH \geq FSH$ のみでも可とする。多の測定

系による測定値は、スパッカーSとの相違を考慮して判定する。

註7)クッシング症候群、副腎酵素異常、体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

<重症度分類>

軽症:多嚢胞性卵巣の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない

中等症:継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、合併症に対する継続的治療を要する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。

治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

ただし、症状が寛解と悪化を繰り返す場合は、直近1年間の状況で判断することとする。

なお、日本小児内分泌学会を含む国際ガイドラインが公表されている。

> [Horm Res Paediatr. 2017;88\(6\):371-395. doi: 10.1159/000479371. Epub 2017 Nov 13.](https://doi.org/10.1159/000479371)

An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence

Lourdes Ibáñez^{1,2}, Sharon E Oberfield³, Selma Witchel⁴, Richard J Auchus⁵, R Jeffrey Chang⁶, Ethel Codner⁷, Preeti Dabadghao⁸, Feyza Darendeliler⁹, Nancy Samir Elbarbary¹⁰, Alessandra Gambineri¹¹, Cecilia Garcia Rudaz¹², Kathleen M Hoeger¹³, Abel López-Bermejo¹⁴, Ken Ong¹⁵, Alexia S Peña¹⁶, Thomas Reinehr¹⁷, Nicola Santoro¹⁸, Manuel Tena-Sempere¹⁹, Rachel Tao³, Bulent O Yildiz²⁰, Haya Alkhayyat²¹, Asma Deeb²², Dipesalema Joel²³, Reiko Horikawa²⁴, Francis de Zegher²⁵, Peter A Lee²⁶

Affiliations + expand

PMID: 29156452 DOI: 10.1159/000479371

D. 考察

国際ガイドライン作成に参画すると共に、本邦の女性が男性化に乏しいという特徴を反映する内容をまとめた。これは、今後の短報法卵巣症候群の診療に大きく貢献すると期待される。

E. 結論

国際ガイドライン作成に参画すると共に、本邦の女性が男性化に乏しいという特徴を反映する内容をまとめた。

F. 研究発表

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし