

# 多嚢胞性卵巣症候群/高プロラクチン血症 の診断と治療



岩瀬 明

群馬大学大学院医学系研究科産科婦人科学

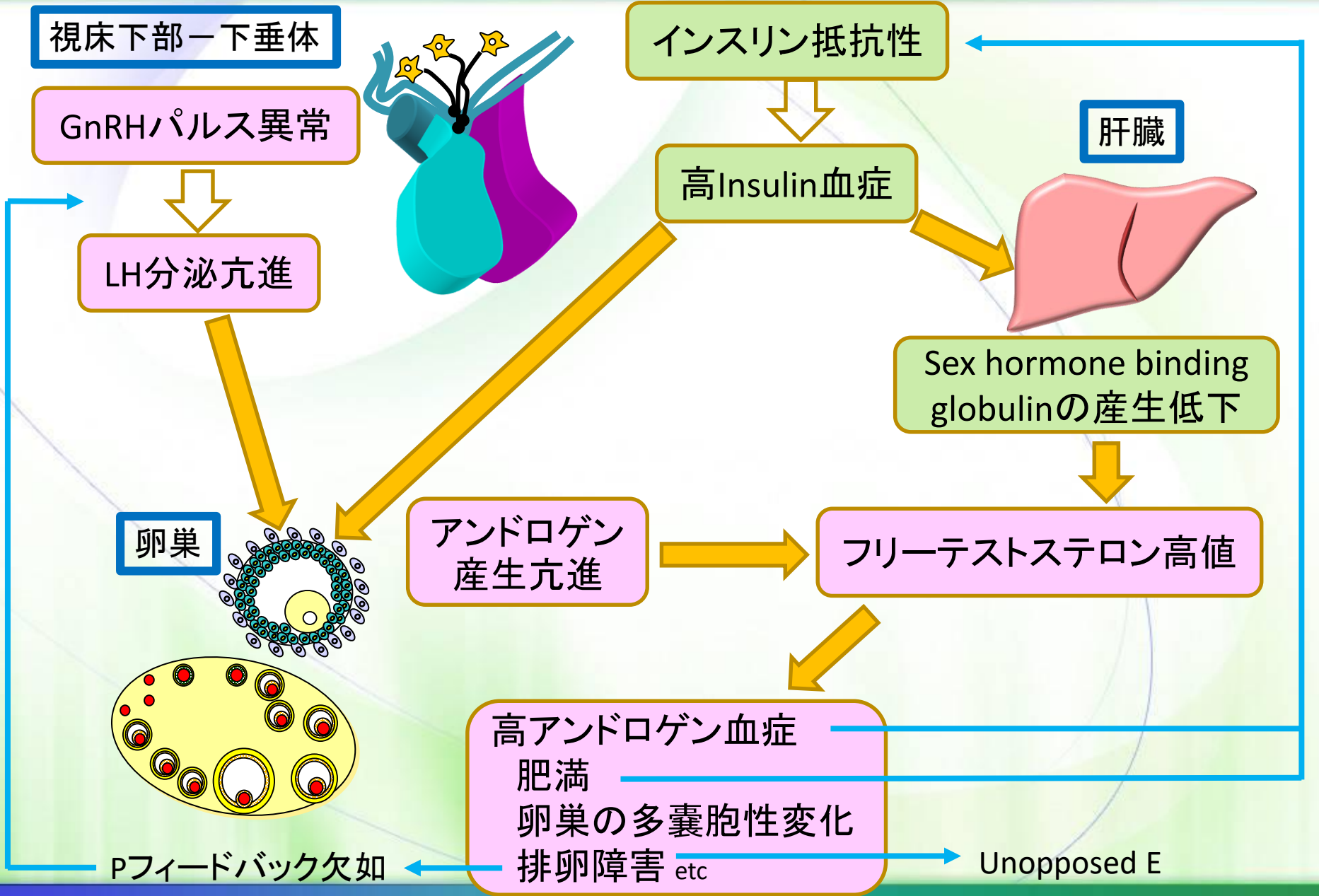
# 本日本話する内容

- **PCOSの診断と不妊治療**
- PCOSの周産期リスクと健康リスク
- 高プロラクチン血症の診断と治療

# 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)

多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome: PCOS)は生殖年齢女性の5~8%に発症し、月経異常や不妊の主要な原因のひとつである。アンドロゲン過剰、LH高値、卵巣の多嚢胞性変化などのほか、肥満や男性化など多彩な症候を伴う。従来は視床下部—下垂体—卵巣系の異常による悪循環サイクルにより病態が説明されていたが、近年、インスリン抵抗性も重要視されている。病態を一元的に説明するのは難しく、遺伝や環境などの複合的な因子により発症すると考えられる

# PCOSの病態



# 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)

## 多嚢胞性卵巣症候群の新診断基準

(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会, 2007)

以下の1～3の全てを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする

1. 月経異常
2. 多嚢胞卵巣
3. 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

注1) 月経異常は、無月経、希発月経、無排卵周期症のいずれかとする。

注2) 多嚢胞卵巣は、超音波断層検査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とする。

注3) 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。

注4) 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。

注5) LH高値の判定は、スパック-Sによる測定の場合は $LH > 7 \text{ mIU/m}$  (正常女性の平均値 +  $1 \times$  標準偏差) かつ  $LH > FSH$  とし、肥満例 ( $BMI > 25$ ) では  $LH > FSH$  のみでも可とする。その他の測定系による場合は、スパック-Sとの相関を考慮して判定する。

注6) 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。

# PCOS診断基準の比較

	日産婦2007 <sup>1)</sup>	ESHRE/ASRM 2003 <sup>2)</sup>	AE-PCOS 2006 <sup>3)</sup>
クライテリア	月経異常 (無月経/希発月経/無排卵周期症のいずれか)	無排卵 もしくは 希発排卵	希発/無排卵 または 多嚢胞卵巣
	多嚢胞卵巣	多嚢胞卵巣	
	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	高アンドロゲン血症 もしくは 血中アンドロゲン高値	高アンドロゲン血症 もしくは 血中アンドロゲン高値
	上記3項目のすべてを満たす	上記3項目のいずれか2項目をみたす	上記2項目を満たす
	いずれもクッシング症候群、副腎酵素異常など 二次性に類似の病態を示す疾患を除外		

1) 苛原 稔：日産婦誌 2008;60:N185-90

2) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Fertil Steril 2004;81:19-25

3) Azziz R, et al: J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4237-45

# PCOSの亜分類

	Phenotype A	Phenotype B	Phenotype C	Phenotype D
高アンドロゲン血症	+	+	+	-
排卵異常	+	+	-	+
多嚢胞卵巣	+	-	+	+

National Institutes of Health: 2012;

<https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>.

# PCOS?

FSH	4.29	4.49	12.3
LH	1.20	1.85	34.9
PRL	24.01	9.79	6.7
E2	28	28	40.1
P		5.20	1.20
T (0.13-1.08 ng/mL)	6.57	5.24	5.36

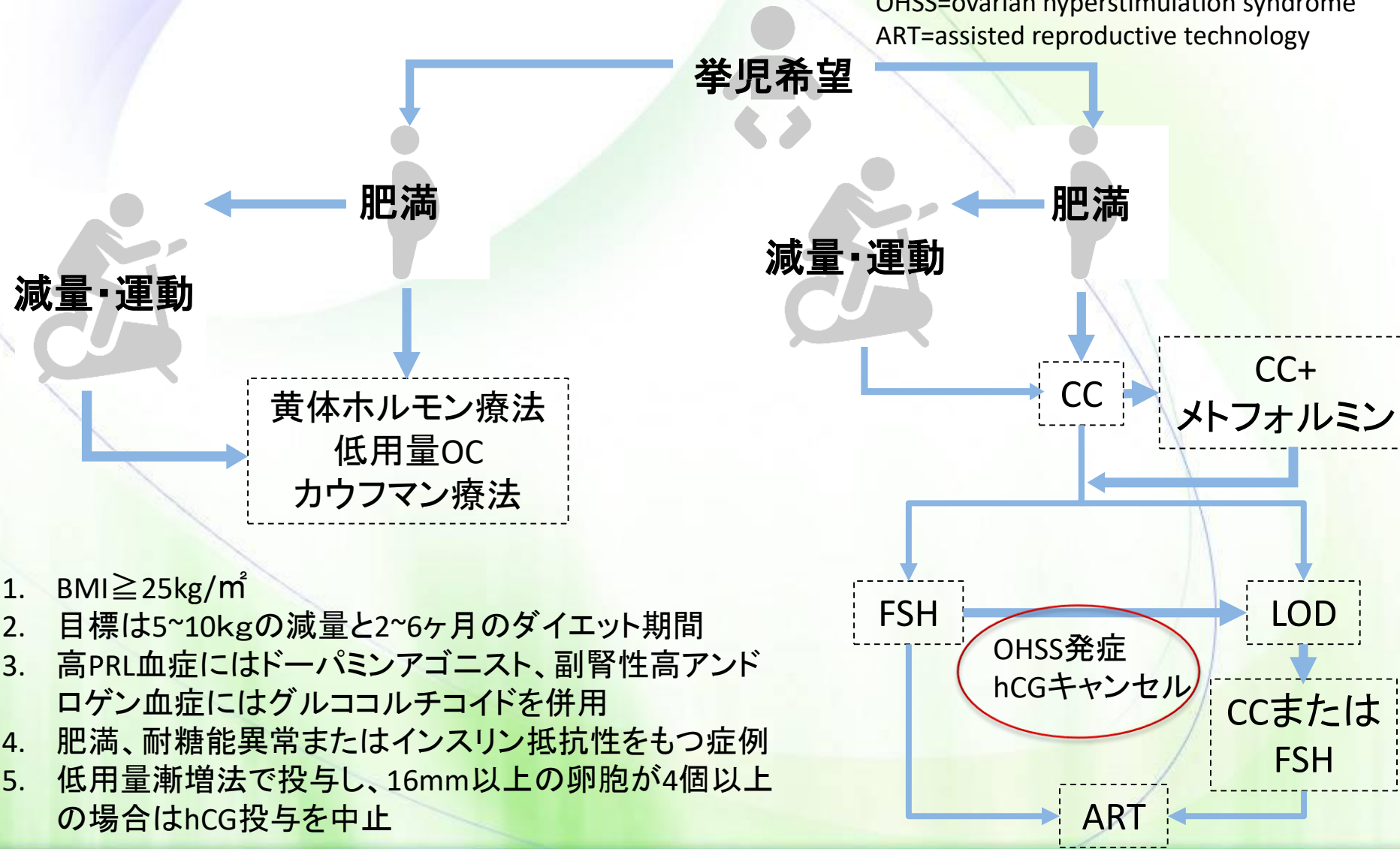


# 多嚢胞性卵巣症候群 ( PCOS ) 治療指

針

久保田俊郎 : 日産婦誌 2010;62:1678-83

CC=clomiphene citrate  
 LOD=laparoscopic ovarian drilling  
 OHSS=ovarian hyperstimulation syndrome  
 ART=assisted reproductive technology



1. BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$
2. 目標は5~10kgの減量と2~6ヶ月のダイエット期間
3. 高PRL血症にはドーパミンアゴニスト、副腎性高アンドロゲン血症にはグルココルチコイドを併用
4. 肥満、耐糖能異常またはインスリン抵抗性をもつ症例
5. 低用量漸増法で投与し、16mm以上の卵胞が4個以上の場合はhCG投与を中止

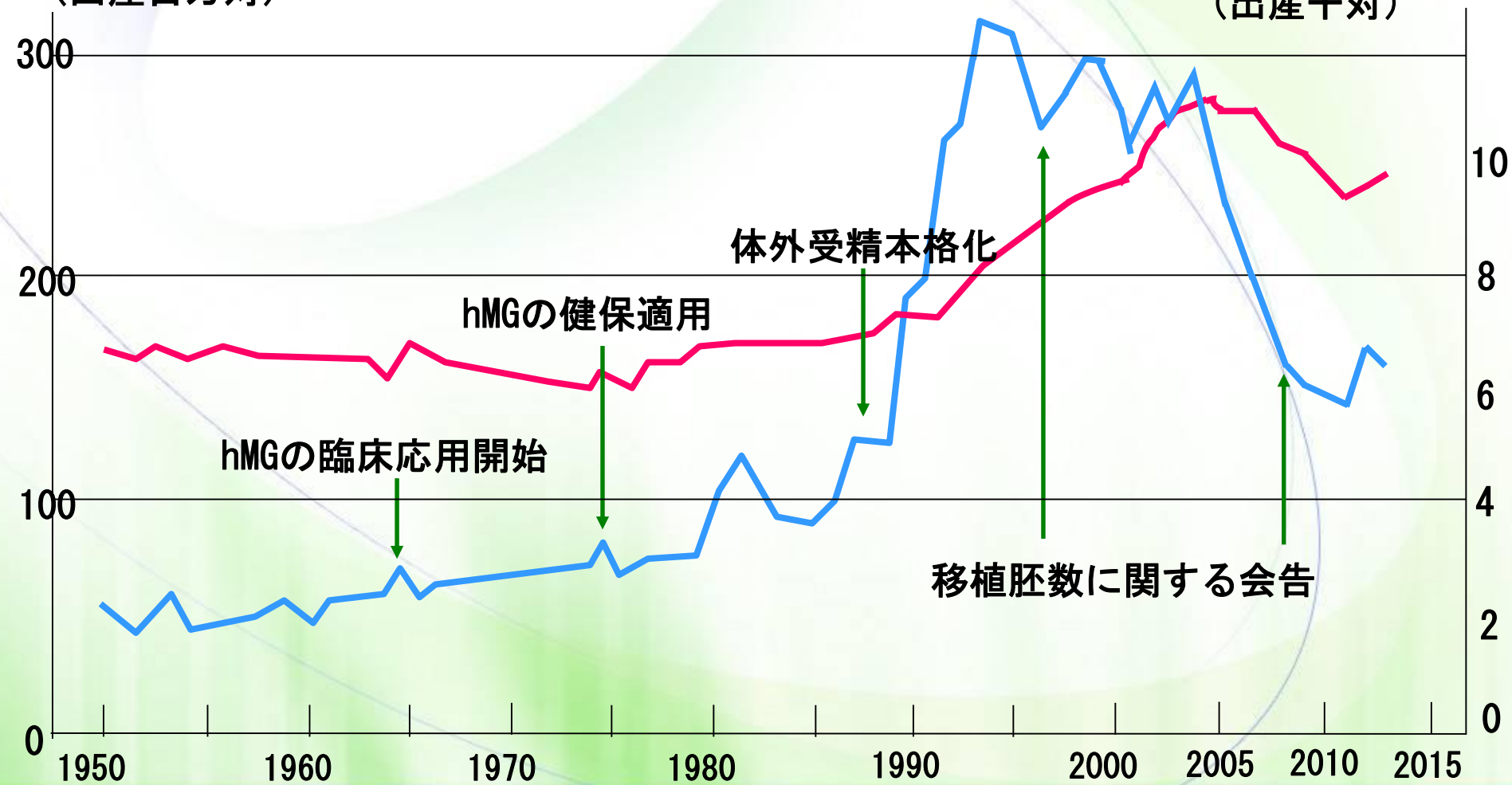
# 多胎年次推移

3胎以上の多胎出産率

(出産百万対)

双胎出産率

(出産千対)



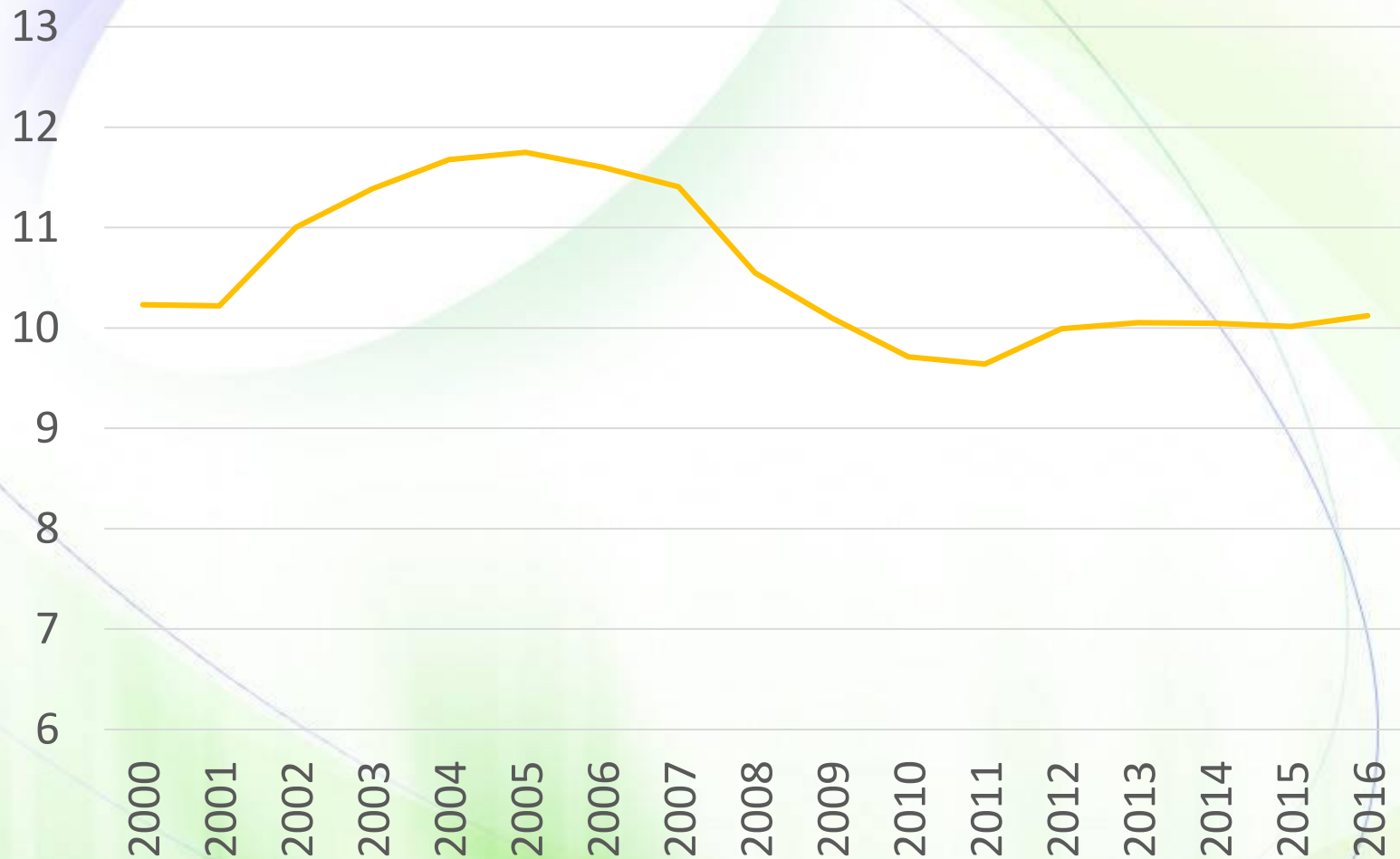
# 生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解

(平成20年4月12日 日本産科婦人科学会)

生殖補助医療の胚移植において、**移植する胚は原則として単一とする**。ただし、35歳以上の女性、または2回以上続けて妊娠不成立であった女性などについては、2胚移植を許容する。治療を受ける夫婦に対しては、移植しない胚を後の治療周期で利用するために凍結保存する技術のあることを、必ず提示しなければならない。

# 双胎出産率(2000-2016)

## 双胎率（出産千対）



厚生労働省 人口動態統計より作図

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>

# 多胎妊娠率 (ART)



日本産科婦人科学会 登録・調査小委員会報告より作図  
<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/>

# 非ART不妊治療における多胎

2013年6月

1355

## 報 告

### 生殖・内分泌委員会

委員長 峯 岸 敬

副委員長 杉 野 法 広

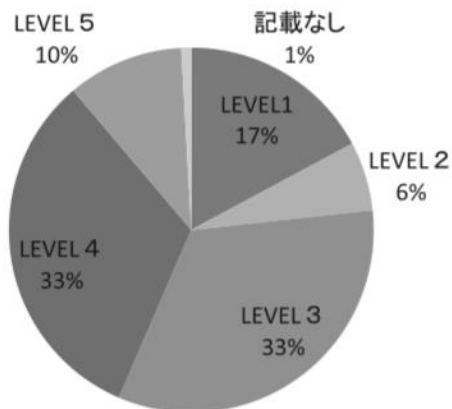
委員 石原 理, 北脇 城, 原田 省, 村上 節

### 3. 本邦の一般不妊治療における排卵誘発(COS)による多胎発生の実態調査に関する小委員会

委員長：石原 理

委員：苛原 稔, 岡垣 竜吾, 栗林 靖,  
齊藤 英和, 吉田 淳, 荒木隆一郎,  
久具 宏司, 桑原 章, 矢野 哲

# 非ART不妊治療における多胎



- LEVEL1: 自院では治療をしていない
- LEVEL2: 自院でできる検査だけして他院を紹介する
- LEVEL3: クロミフェンなど経口排卵誘発剤による治療まで行う
- LEVEL4: FSH 製剤など外来注射治療まで行う
- LEVEL5: 体外受精などARTまで行う

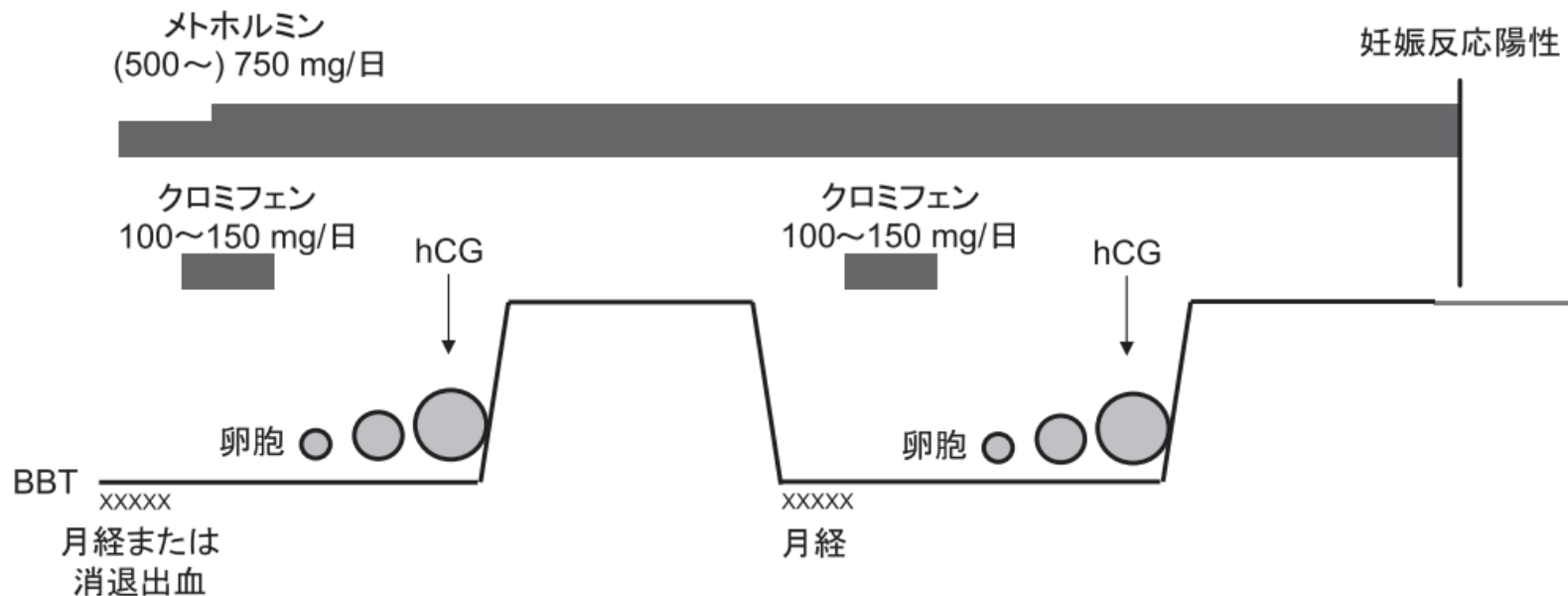
回答率 63.2%

ART登録施	367
非登録施設	3179
不明	25

表 13 卵巣刺激プロトコールと多胎の発生数 (症例)

	ART 登録 (+)		ART 登録 (-)		登録不明		計	
	症例	%	症例	%	症例	%	症例	%
FSH (-) clomid (-)	19	2.8	15	3.9	4	28.6	38	3.5
FSH (-) clomid (+)	239	35.2	174	44.5	4	28.6	417	38.5
FSH (+) clomid (-)	227	33.4	93	23.8	4	28.6	324	29.9
FSH (+) clomid (+)	194	28.5	109	27.9	2	14.3	305	28.1
計	679	100	391	100	14	100	1,084	100

# クロミフェン＋メトホルミン療法



## CC+メトホルミン栄養療法の適応基準の一例

クロミフェンで排卵が起きないPCOS症例で以下のいずれかに該当する

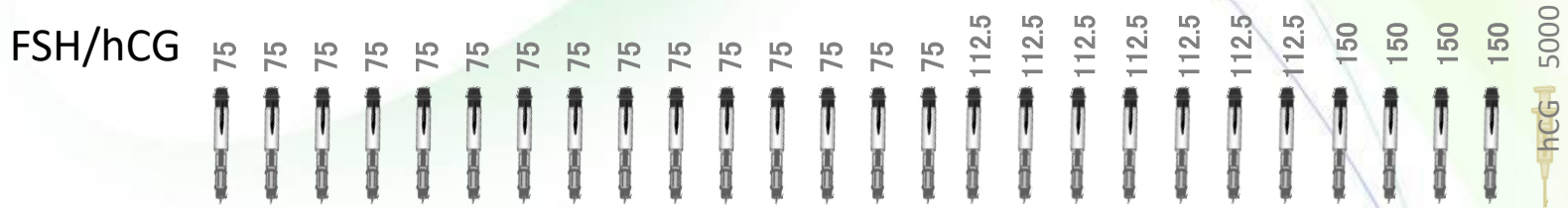
1. 肥満例(BMI 25以上)
2. 耐糖能異常(75gOGTTで境界型糖尿以上)
3. インスリン抵抗性がある(例:HOMA-IRが1.6,1.73,2,2.5などの基準を超える)

\*メトホルミンの使用に際して、PCOSでは**保険適応がない**点に配慮し、施設内の倫理委員会で審査するなど適切な手順とインフォームドコンセントが必要である



# FSH低用量漸増法

多胎と卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発生に注意する。  
そのリスクを最小限にするために、第一選択としては、LH含量の少ない recombinant FSH (recFSH)あるいは pure FSH (pFSH)の少量漸増療法が用いられる。



月経 \* \* \* \* \*

基礎体温

5

1週目

2週目

3週目

4週目

超音波



**PCOS患者に対する排卵誘発では必ず  
卵胞発育のモニタリングが必要**

# 在宅自己注射

## 在宅自己注射

本邦にて不妊治療におけるゴナドトロピン療法在宅自己注射が認められている薬剤

- ・ ゴナールエフ® (メルクセローノ)
- ・ フォリスチム® (MSD)

平成28年診療報酬点数

### C101 在宅自己注射指導管理料

別に厚生労働大臣が定める注射薬の自己注射を行っている入院中の患者以外の患者に対して、自己注射に関する指導管理を行った場合に月に1回に限り算定する。

1. 複雑な場合\* 1,230点
2. 1以外の場合

イ 月27回以下の場合 650点   口 月28回以上の場合 750点

#### 算定の要件

(1) 在宅における排卵誘発を目的とする性腺刺激ホルモン製剤を用いた治療については、在宅自己注射指導管理料は算定できない。ただし、性腺刺激ホルモン製剤に含まれるフォリトロピンベータ製剤(遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン製剤)を「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」の治療のために投与した場合、又はフォリトロピンアルファ製剤(遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン製剤)を「視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」の治療のために投与した場合に限っては、在宅自己注射指導管理料を算定できる。

# LODの作用機序

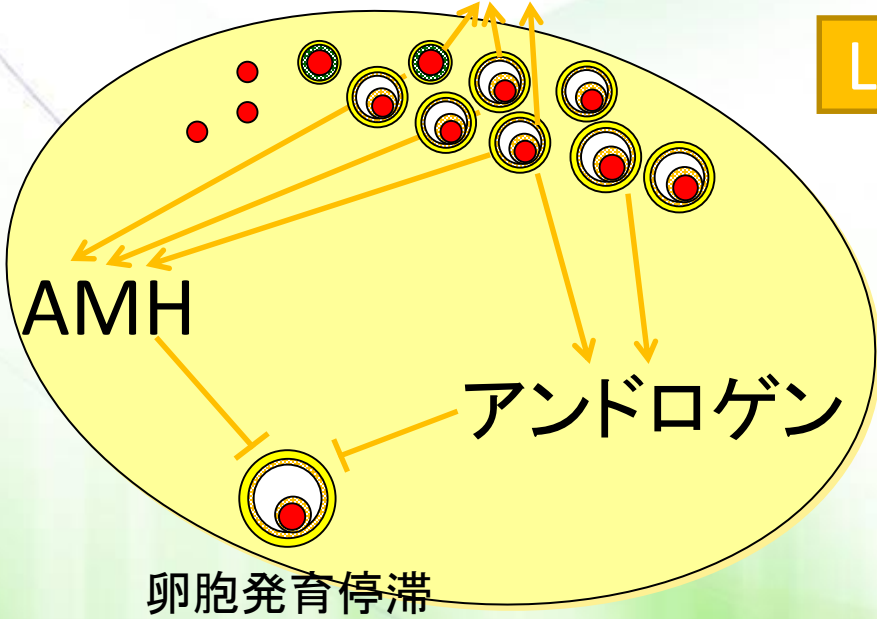


LH > FSH



FSH分泌抑制

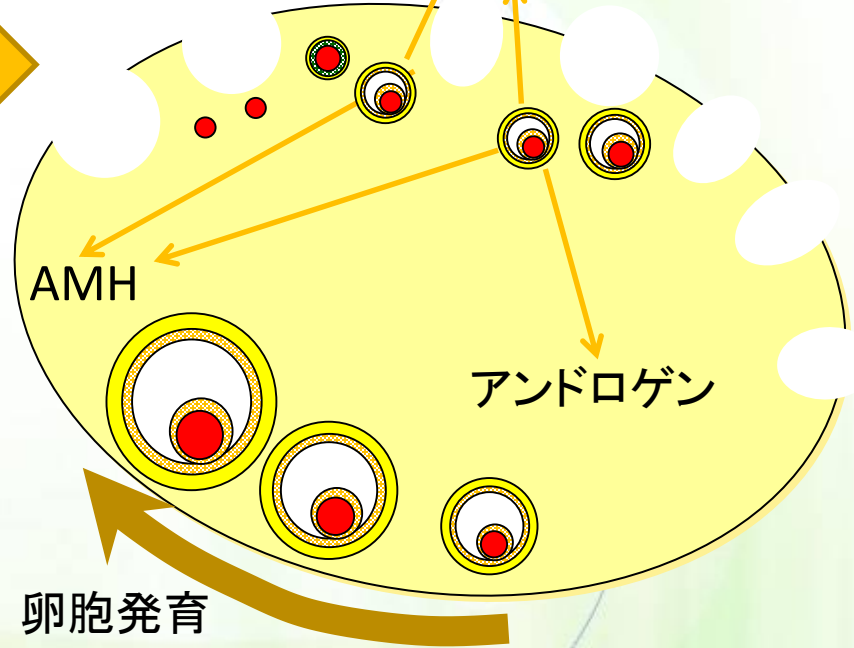
インヒビンB



LH < FSH



インヒビンB



# LODの術前予後不良因子

因子	Cut-off
BMI	> 25-35 kg/m <sup>2</sup>
LH	< 10-12 mIU/mL
LH/FSH	< 2
初経年齢	< 13歳
不妊期間	> 3-3.5年
AMH値	> 7.7 ng/mL

藤井俊策ら：青森臨産婦誌 2006;21:92-107

Abu Hashim H, et al: Arch Gynecol Obstet 2015;291:11-8

# PCOSの不妊治療におけるエビデンス

- クロミフェンの6か月間の治療による**排卵率、妊娠率、生産率はそれぞれ73%, 36%, 29%**と報告されている  
Homburg R, et al: Hum Reprod 2005;20:2043-51
- PCOS患者に対する第一選択薬剤としてクロミフェンを使用した場合、プラセボと比較して妊娠率の増加(**1-5周期の治療でOdds ratio 5.8**)がメタアナリシスで確認されている  
Brown J, et al: Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;4:CD002249
- 2012年のCochraneのシステマティックレビューでは、クロミフェン+メトホルミン併用群とクロミフェン単独群を比較し、併用群において**臨床妊娠率は有意に増加(Odds ratio 1.51)したが生産率は同等であった**と結論づけている  
Tang T, et al: Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;16:CD003053
- 2014年のメタアナリシスでは、**ゴナドトロピン製剤との併用においても、妊娠率、生産率の有意な改善をみとめた**とする報告がなされている  
Palomba S, et al: Reprod Biol Endocrinol 2014;12:3
- **自己注射製剤の場合**は、より細かいdose設定(**ultra-low dose法**)が可能であり、7日ごと8.3IUずつ増量する方法により80%を超える単一卵胞発育が可能であったと報告されている  
Orvieto R, et al: Fertil Steril 2009;91:1533-5
- LOD後の生産率は24-44%であり、他の排卵誘発法による生産率27-62%とほぼ同等であった。**LOD後の多胎妊娠はゴナドトロピン療法に比較し有意に少なく(Odds Ratio 0.13)**、**卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)の発症も少なかった**  
Farquhar C, et al: Cochrane Database Syst Rev 2012:CD001122

# 本日お話する内容

- PCOSの診断と不妊治療
- PCOSの周産期リスクと健康リスク
- 高プロラクチン血症の診断と治療

# PCOS患者における周産期リスク

	Boomsma 2006	Kjerulff 2011	Qin 2013
妊娠高血圧症候群	3.67 [1.98, 6.81]	4.07 [2.75, 6.02]	3.07 [1.82, 5.18]
妊娠高血圧腎症	3.47 [1.95, 6.17]	4.23 [2.77, 6.46]	3.28 [2.06, 5.22]
妊娠糖尿病	2.94 [1.70, 5.08]	2.82 [1.94, 4.11]	2.81 [1.99, 3.98]
早産	1.75 [1.16, 2.62]	2.20 [1.59, 3.04]	1.34 [0.56, 3.23]
Odds ratio [95%CI]			

Barry JA, et al: Hum Reprod Update 2014;20:748-58

# PCOS患者の産科合併症予防

- 肥満のある場合は減量をすすめる
- リスクが上昇することを伝え、慎重に管理する

Barry JA, et al: Hum Reprod Update 2014;20:748-58

## メトホルミンは・・・?

妊娠中の継続使用により、流産率の減少や妊娠糖尿病発症予防が期待されているが

- 2013年のメタアナリシスでは流産、妊娠糖尿病、早産、妊娠高血圧腎症の減少が報告されている

Zheng J, et al: J Endocrinol Invest 2013;36:797-802

- メトホルミンはFDAのカテゴリーではBに分類されていた
  - This drug should be used during pregnancy only if clearly needed.
- 2014年のメタアナリシスでも妊娠初期の投与による胎児異常の増加は指摘されていない

Cassina M, et al: Hum Reprod Update 2014;20:656-69

- 本邦の添付文書では妊娠中の投与は禁忌とされている



# 仮説: PCOSと周産期リスク

- PCOS患者の子宮内膜のプロゲステロン抵抗性

Brosens I, et al: Am J Obstet Gynecol 2015;213:488-93

- P関連シグナル伝達因子の減少(p160 SRC, HOXA10)
- PCOS患者子宮内膜へのトロホブラスト浸潤の低下



Menstrual Preconditioning

定期的な月経もしくは消退出血を起こすことで、  
子宮内膜のプロゲステロン反応性を改善する

# PCOSにおける健康リスク

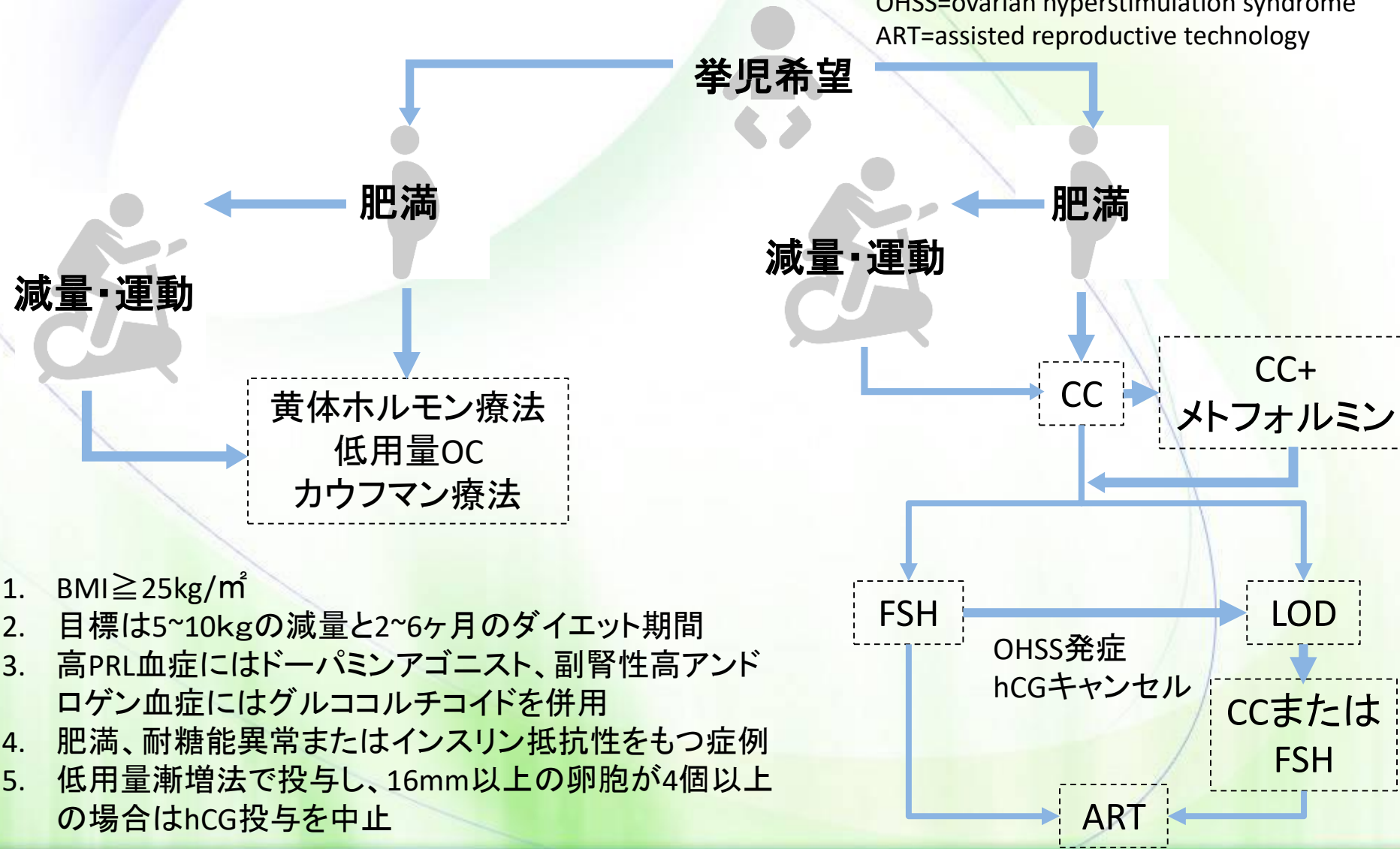
- メタアナリシスではPCOS患者において高アンドロゲン血症がインスリン抵抗性、低HDLのリスクファクターである  
Yang R, et al: *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:67
- PCOS患者の50-80%にインスリン抵抗性がみとめられ、1年あたりPCOS患者の2.5%が2型糖尿病を発症する  
Norman RJ, et al: *Hum Reprod* 2001;16:1995-8
- PCOSと脂質異常症の関連を報告した研究は複数あるが、トリグリセリドの上昇とHDLの低下を報告しているものが多い  
Diamanti-Kandarakis E, et al: *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:280-5
- コマーシャルデータベースを用いた18-64歳の女性を対象とした研究において、PCOS患者で心血管障害の発症が多い(Odds ratio 1.27)  
Okoroh EM, et al: *Thromb Res* 2015;136:1165-8

# 多嚢胞性卵巣症候群 ( PCOS ) 治療指

針

久保田俊郎：日産婦誌 2010;62:1678-83

CC=clomiphene citrate  
 LOD=laparoscopic ovarian drilling  
 OHSS=ovarian hyperstimulation syndrome  
 ART=assisted reproductive technology



1. BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$
2. 目標は5~10kgの減量と2~6ヶ月のダイエット期間
3. 高PRL血症にはドーパミンアゴニスト、副腎性高アンドロゲン血症にはグルココルチコイドを併用
4. 肥満、耐糖能異常またはインスリン抵抗性をもつ症例
5. 低用量漸増法で投与し、16mm以上の卵胞が4個以上の場合はhCG投与を中止

# ライフスタイルマネジメント

- 減量もしくは体重増加予防のためライフスタイルマネジメント(食事療法、運動、生活習慣への介入のいずれかもしくは複数)が推奨される。
- 減量もしくは体重増加予防策として運動とカロリー制限が第一選択となる
- ライフスタイルの改善のために必要なら、心理的ケアも検討する
- 肥満PCOS患者に排卵誘発が必要な場合は、3-6か月間に5-7%の体重減少を目指す
- BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>の場合には排卵誘発薬の使用を控える

Balen AH, et al: Hum Reprod Update 2016;22:687-708

# 挙児希望のないPCOS患者に対する治療

	月経周期 の改善	血中アン ドロゲン の低下	インスリン 抵抗性の 改善	男性型多 毛の改善	副作用・問題点
ライフスタイル の改善	○	○	○	×	非肥満患者に対して効果が少ない
低用量OC	○	◎*	×	○	血栓症のリスク 耐糖能や脂質代謝への影 響
メトホルミン**	○	○	○	×	消化器症状 乳酸アシドーシスのリスク

Hecht Baldauff N, et al: Arch Dis Child 2015;100:1076-83より一部改変\*

\*\*ライフスタイルマネジメントにメトホルミンを併用することにより、ライフスタイルマネジメント単独に比較し、BMIの低下、皮下脂肪の減少、月経周期の改善に有意な効果があったとするメタアナリシスが報告されている

Naderpoor N: Hum Reprod Update 2015;21:560-574

# PCOS患者における子宮内膜癌、卵巣がん、乳がんの罹患リスク

疾患	年齢区分	Odds ratio [95%CI]
子宮内膜癌	全年齢	<b>2.79 [1.31, 5.95]</b>
	54歳未満	<b>4.02 [2.42, 6.76]</b>
卵巣がん	全年齢	1.41 [0.93, 2.15]
	54歳未満	<b>2.52 [1.08, 5.89]</b>
乳がん	全年齢	0.95 [0.64, 1.39]
	54歳未満	0.78 [0.46, 1.32]

# PCOSの管理・治療におけるリスクの低減

## ● 不妊治療に伴うリスク

- 自己注射で通院回数を抑え治療中断のリスク回避
- 多胎・OHSS回避のための低用量FSH漸増療法には自己注射が使いやすい
- LODも有効

## ● 周産期合併症に関するリスク

- 妊娠成立後のメトホルミン継続でリスクを軽減できる可能性があるが、慎重な対応が必要
- 子宮内膜のプロゲステロン抵抗性仮説に基づくMenstrual Preconditioningについては今後の検討がまたれる

## ● 合併症リスク

- 肥満があればライフスタイルの改善により減量をめざす
- メトホルミンが有効な場合がある
- 定期的な消退出血を心掛ける

# 本日お話する内容

- PCOSの診断と不妊治療
- PCOSの周産期リスクと健康リスク
- 高プロラクチン血症の診断と治療

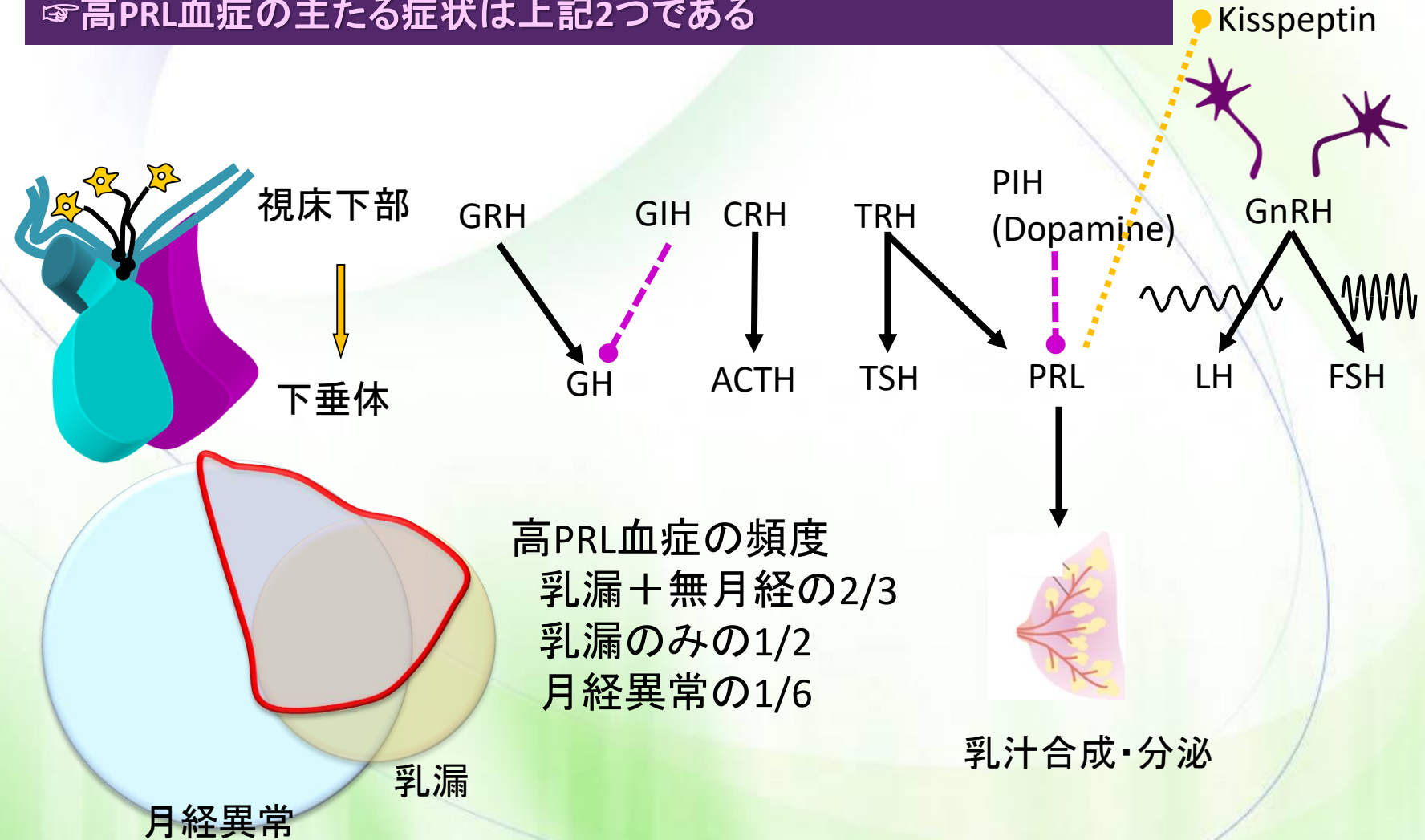


# 視床下部一下垂体

プロラクチンの上昇は、月経異常(排卵障害)と乳汁漏出をきたしうる

授乳期には生理的な状態である

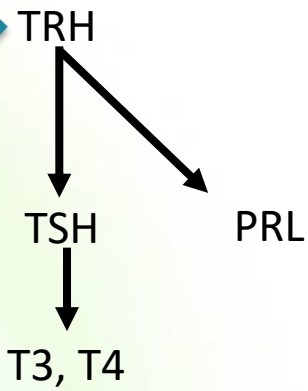
高PRL血症の主たる症状は上記2つである



# 高プロラクチン血症の診断

問診・所見・PRL測定・  
甲状腺機能検査

甲状腺ホルモンが下がると  
TRHはあがる



PRL < 15 ng/mL

TRH負荷試験  
PRL > 70-100 ng/mL

**潜在性**

PRL > 15 ng/mL

内服薬剤 **薬剤性**

TSH高値 **原発性甲状腺機能低下**

下垂体MRI

**機能性**  
・ Chiari-Frommel  
・ Argonz-del Castillo

**ミクロアデノーマ**

**マクロアデノーマ**

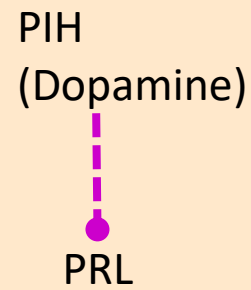
PRL より高値  
の傾向

# 高PRL血症の原因と頻度

原因疾患	頻度 (%)
プロラクチノーマ	34.3
Chiari-Frommel 症候群	12.8
Argonz del Castillo 症候群	17.8
間脳腫瘍	2.6
薬剤性	8.6
原発性甲状腺機能低下症	5.2
アクロメガリーに伴うもの	4.0
その他	14.7
合計	100

(日本産科婦人科学会:産婦人科研修の必修知識2016)

# 薬剤性高PRL血症

ドパミン合成抑制	降圧薬	レセルピン(アポプロン) α-メチルドパ(アルドメット)
ドパミン受容体拮抗薬	向精神病薬	クロルプロマジン(コントミン) ペルフェナジン(トリラホン) ハロペリドール(セレネース) リスペリドン(リスパダール)* オランザピン(ジプレキサ)* イミプラミン(トフラニール)
 <p>PIH (Dopamine)</p> <p>●</p> <p>PRL</p> <p>ドパミン下がるとPRLあがる</p>	胃腸薬	スルピリド(ドグマチール) メクロプラミド(プリンペラン)
H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬	胃腸薬	シメチジン(タガメット) ファモチジン(ガスター)
下垂体への直接作用		エストロゲン LEP製剤
作用機序不明	カルシウム拮抗薬	ベラパミル(ワソラン)

\*セロトニン受容体拮抗作用を有するものはPRLが上昇しにくい傾向にある

# 高PRL血症に対する治療

薬剤性の場合、可能なら休薬・減量を検討する

	初期投与量	投与方法	上限
パーロデル (2.5 mg)	2.5 mg	1日1回～3回	7.5 mg/日
テルロン (0.5 mg)	0.5 mg	1日1回～2回	1.0 mg/日
カバサール (0.25 mg)	0.25 mg	1週1回	1.0 mg/週

薬物療法ができない場合、奏功しない場合、腺腫による神経圧迫症状がある場合は手術療法の適応となる。☞脳神経外科へコンサルトを

# まとめ

- PCOSはヘテロな疾患であり国際的な診断基準は統一されていない
- 高アンドロゲンをきたす他の疾患と鑑別を行う
  - DHEAS, ACTH, 17 $\alpha$ -OH
- 治療指針に則って治療を行うが、肥満・インスリン抵抗性の有無でメトホルミンの併用など異なってくる
- 多胎リスク・周産期リスク・健康リスクも忘れずに
- 月経異常患者で高プロラクチン血症を診断する際には問診が重要
  - 乳汁漏出、甲状腺機能低下症状、薬剤内服有無
- 視床下部一下垂体系の制御機構を思い出そう
- ご清聴ありがとうございました。