

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の診断と治療

県立広島病院 生殖医療科

主任部長 原 鐵晃

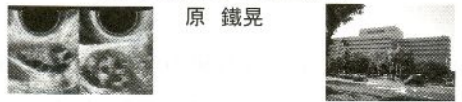
多嚢胞性卵巣症候群(PCOS) は生殖年齢女性の5%~10%でみられ、内分泌疾患のなかでは最も頻度が高く、系統的かつ安全に治療を行うためには正確な診断が必要となる。日産婦基準 2007 年によると、1)稀発月経もしくは無月経、2)多嚢胞性卵巣(超音波断層法で、2~9mm の胞状卵胞が左右いずれかで10個以上)、3)高アンドロゲン血症もしくは高 LH 血症、のいずれをも満たし、高プロラクチン血症や甲状腺機能低下症などを除外して診断する。この基準に従って診断すると、当科の不妊症患者における PCOS の頻度は 10.7%であった。多嚢胞性卵巣症候群の診断基準には、欧米ではアムステルダム基準が使用されているが、多嚢胞性卵巣症候群の表現型の頻度は人種差が大きく、例えば日本人では肥満型 PCOS が少ないことが知られており、人種別の診断基準を適応することが重要である。日産婦基準 2007 年はアムステルダム基準にほぼ準じ、日本人の特徴にも合った優れた診断基準となっている。

多嚢胞性卵巣症候群と診断された場合、挙児希望がない場合は、排卵誘発の必要はなく、黄体ホルモン療法やカウフマン療法を繰り返すことが基本となる。挙児希望がある場合の治療法には、1)生活習慣の改善(食事と運動療法)、2)クロミフェンなどの経口排卵誘発剤およびインスリン抵抗性改善薬、3)腹腔鏡下卵巣多孔術(Laparoscopic Ovarian Drilling)または排卵誘発剤(ゴナドトロピン製剤)の注射、4)体外受精、と大きく分けて4段階ある。常に年齢を考慮して、最適な治療法を選択することが重要である。生活習慣の改善はもつとも基本となり、体重はできるだけ BMI<25 を目標とするが、体重を3~5kg(5%程度)落とすだけで代謝が改善され排卵が回復することはよくあり、肥満型の場合は体重を減少させる努力は極めて重要である。生活習慣に問題ない場合や、生活習慣を改善しても排卵しない場合は、クロミフェンなどの排卵誘発剤を内服する。通常は1錠から開始し、無効な場合は3錠程度まで増加する。しかし、クロミフェンに反応しない場合も20%程度あり、インスリン抵抗性がある場合はその改善薬(主としてメトフォルミン)を併用し、それでも排卵しない場合は、腹腔鏡下卵巣多孔術(LOD; laparoscopic ovarian drilling)や注射剤(ゴナドトロピン製剤)で排卵誘発を行う。以上の治療でも出産にいたらない場合は、年齢を考慮して早めに体外受精胚・移植へ移行する。いずれにしても、上記2)以上の治療段階となり排卵誘発を行う場合は、多胎妊娠と卵巣過剰刺激症候群とならないよう治療適応を遵守し、卵胞径16mm以上が3つ以上か、1個の16mm以上と14mm以上が2つ以上ある時は、hCGを投与するか十分考慮する。

2011年2月27日
広島県産婦人科医会総会

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断と治療

県立広島病院 生殖医療科
原 鐵晃



PCOS診断の意義と重要性

- 生殖年齢の女性の5~10%が関連する最も頻度が高い内分泌疾患である。
- 不妊症治療との関連
 - 系統的治療が必要である
 - 適切な卵巣刺激法の決定に必要である
 - ・ 中枢性排卵障害、その他の排卵障害との鑑別
 - 重症OHSSIに極めてなりやすい
- 周産期予後を悪化させる
- 将来のメタボリック症候群や内膜癌など悪性腫瘍の発生と関連がある

PCOSと周産期予後

- PCOS患者では、単胎妊娠であっても母児ともにハイリスクである。
- 多胎妊娠では、さらにハイリスクとなる。
- PCOSの不妊治療では、単胎妊娠を目指すことが重要となる。

PCOSの診断方法

PCOS ≠ PCO

Polycystic Ovary Syndrome	Polycystic Ovary
多嚢胞性卵巣症候群	多嚢胞性卵巣

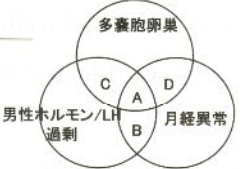

PCOSには人種差がある

日産婦2007によるPCOS診断

日産婦基準(2007)

- 1) 月経異常
- 2) 多嚢胞卵巣
- 3) 内分泌異常
 - 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

以上の1)~3)をすべて満たすAのみ。

月経異常とは

- 無月経もしくは稀発月経
 - 稀発月経とは月経周期が39日以上
- 無排卵性周期に注意

日本産科婦人科学会用語辞典

多嚢胞性卵巣(PCO)とは

- 超音波断層法で、2-9mmの小卵胞が片側卵巣に10個以上ある。

- ✓現在の経膈超音波で無理なく測定できる検出限界下限は2mmである。
- ✓卵胞の卵巣内での分布、卵巣の体積、間質の状態、血流状態は考慮しない。

PCOを評価するためのROCカーブ

	AUC under ROC	Threshold	Sensitivity (%)	Specificity (%)
2-5 mm	0.924	10	65	97
		12	57	99
		15	42	100
6-9 mm	0.502	3	42	69
		4	32.5	80
		5	24	89
2-9 mm	0.937	10	86	90
		12	75	99
		15	58	100

PCOS: 月経異常 / 男性化徴候 + 内分泌異常 / 卵巣面積

S Jonard et al. Hum Reprod, 2003; 598-603

注意が必要な超音波像

1. OCP内服時
 - polycysticだが卵巣容量が小さく、診断のためには内服中止が必要。
2. 閉経後でもpolycystic ovaryは見られる
 - 閉経前のPCOより卵巣容量は小さく卵胞数も少ないが、通常の閉経後の人よりも大きく数が多い。ただし、その閾値はない。
3. 思春期の女の子
 - PCOとmulti-cystic ovaryを区別する基準はない。

AH Balen et al. Hum Reprod, 2003; 505-514

内分泌異常とは

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

ホルモン基礎値

月経3日目(2-4日目)に測定する。

日産婦2007によるPCOSの診断手順 内分泌測定に関して

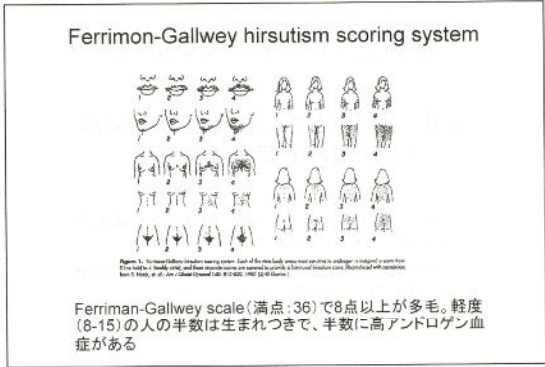
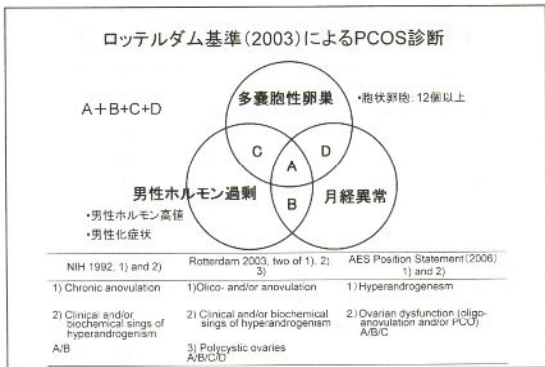
1. 男性ホルモン測定
 - テストステロン、遊離テストステロン、アンドロステンジオンいずれかの測定
 - ロッシュ・エクルーシス(県立広島病院)による測定: テストステロン $\geq 0.47 \text{ U/ml}$ (2010/12/3以降; DHEAによる非特異反応軽減し変更)
2. LH測定
 1. LHとLH/FSH比いずれもカットオフ値以上でLH高値と診断
 2. LHのカットオフ値は平均値 + 1標準偏差
 - SPAC-SIによる測定が基準: LH $\geq 7 \text{ mIU/ml}$, LH/FSH ≥ 1
 - ロッシュ・エクルーシス(県立広島病院)による測定: LH $\geq 8.95 \text{ mIU/ml}$, LH/FSH ≥ 1.25
 - BMI ≥ 25 ではLH/FSH高値のみでよい
 3. LHの値は卵胞発育のない時期に測定する。基礎値が低い場合があり、再検査が必要なことも多い。
3. FSH測定
 - 基礎値が正常値である $3.0 \text{ mIU/ml} < \text{FSH} < 10.0 \text{ mIU/ml}$

PCOSの除外診断

- Hypogonadotropic hypogonadism
- Premature ovarian failure
- Thyroid dysfunction
- Hyperprolactinemia
- Nonclassic congenital adrenal hyperplasia
- Cushing's syndrome
- Androgen-secreting neoplasm
- acromegaly

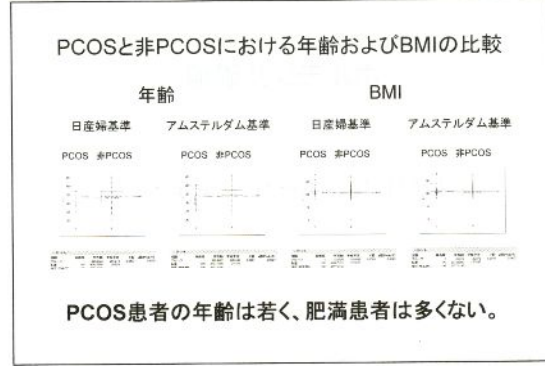
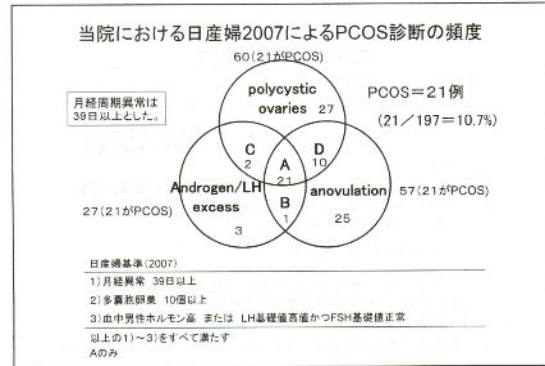
日産婦2007によるPCOSの診断手順

1. 月経周期の確認、BMIの計算
2. 月経3日目に胞状卵胞数の測定(卵胞径2~9mm)(Antral Follicle Count: AFC)
3. 月経3日目にTestosterone, LH, FSH, LH/FSH測定
4. 排卵障害がありLH基礎値が低い人に対して、
 - 黄体期14日間、卵胞が10mmに達してから排卵までの5日間、計19日間を採血不適当として除く
 - 卵胞発育が9mm以内にLH,FSH測定
5. 除外診断
6. 補助診断



- ### 2003 Rotterdam criteriaによる診断手順
1. 月経周期の確認
 2. Ferriman-Gallwey score (FGスコア) の計算
 3. 月経3日目でのTestosteroneの測定
 4. 月経3日目での嚢状卵胞数の測定 (卵胞径2~9mm以内) (AFC) : 12個以上
 5. 除外診断
 6. 補助診断

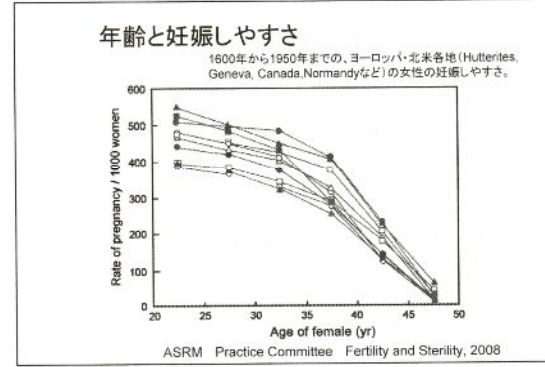
県立広島病院におけるPCOS症例



PCOSの治療

—主として不妊症治療—

- 日産婦のガイドライン
- Consensus of ESHRE/ASRM on infertility treatment related to PCOS HR 2008 462

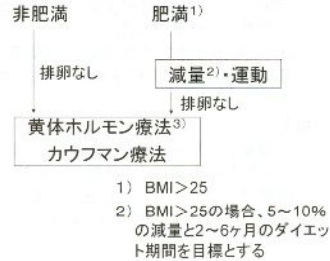


5

PCOSの治療

- 挙児希望がない
- 挙児希望がある
 1. The first line therapy
 - 生活習慣改善 (Life style modification: 主として減量)
 2. The second line therapy (経口薬)
 - クロミッド
 - インスリン抵抗性改善薬 (メトホルミン)
 3. The third line therapy
 - ゴナドトロピン療法
 - 腹腔鏡下卵巣多嚢術 (LOD)
 4. The forth line therapy
 - 体外受精-胚移植
 - 日産婦のガイドライン
 - Consensus on infertility treatment related to PCOS HR 2008 452

挙児希望がない場合



挙児希望がある場合

The first-line therapy

- Lifestyle modification
生活習慣の改善 (主に食生活)

生活習慣の改善 (Lifestyle modification)

- 食事療法 (最重要)
 - カロリー制限を行うと、体重減少が起こる前に生殖機能は回復してくる。最低、5%の体重減を目指す。
 - 肥満PCOSに対する低カロリーダイエットは一日500 Kcalのマイナスで、糖負荷を減少させる。
 - PCOSに対する食事全般の最適なレシピは分かっていない。

生活習慣の改善 (Lifestyle modification)

- 運動
 - 長期的に体重管理をしていく上で運動は重要だが、[体重減少+運動]が生殖機能の改善に有意義は不明。
- 薬物療法/外科療法
 - 補助的には有効。大規模報告はない
 - 病的肥満患者にPCOSは多くみられ、肥満手術により著明に体重は減少する。
 - 抗肥満薬は欧米ではPCOSに使用され、抗肥満薬である orlistat (中枢性: 食欲抑制) にも sibutramine (末梢性: 脂肪吸収阻害) にも、体重減少とは無関係にアンドロゲンに対する効果と、インスリン抵抗性に対する独立した効果がある。

The second-line therapy (経口薬)

- クロミフェン (CC)
- インスリン感受性改善薬

注: アロマトラーゼ・インヒビターに関しては今回省略

クロミフェン (CC)

- CCは無排卵のPCOSの排卵誘発の第1選択薬である。
- E2の視床下部に対するネガティブ・フィードバックをブロックすることによりFSH分泌を増加させることが作用機序である。
- 中枢性無排卵には無効である。
- 肥満、高アンドロゲン血症の有無、年齢で治療効果を予測できる。
- 卵巣容量と月経の状態も、治療効果の予測因子となる。

6

クロミフェン(CC)

- 患者選択
 - FSH, E2の基礎値が正常(WHOII型排卵障害)の場合、除外基準はない
 - BMIと年齢と他の不妊要因には配慮する。
 - 高齢の場合は、ゴナドトロピン療法やIVFを考慮する。
- 用量
 - 初期量は50mg/dayを、自然もしくはプロゲステンによる消退出血後2-5日目から開始
 - 極量は150mg/day(3錠)とし、3錠で排卵しない場合をクロミフェン抵抗性という。

クロミフェン(CC)

- モニター
 - モニターが必要であるエビデンスはないが、初回は用量設定のために行う。
 - 過排卵となり多胎妊娠とならないために重要。
 - 月経中期のhCG投与が妊娠率を上げるとするエビデンスはない。
- 治療成績
 - PCOSのある患者の75-80%が排卵する。
 - 排卵率と妊娠率の間には差がある。生命表分析では、周期あたり22%の妊娠率である

クロミフェン(CC)

- 治療期間
 - 一般的には6(排卵)周期に限られる。
 - それ以上の周期は患者との話し合いによるが、12周期を最大とする。
 - Second line therapyとしてゴナドトロピン療法か腹腔鏡下多嚢胞性卵巣多孔術(LOD)を考える。
 - 6周期の累積妊娠率は、50-60%である。
- 副作用
 - ホットフラッシュ、頭痛、視野障害
 - 多胎率は10%未満
 - OHSSは稀
 - 内臓と頸管に対する特有の抗エストロゲン効果があるが、内臓の厚みと妊娠率は影響しない

The second-line therapy (経口薬)

- クロミフェン(CC)
- インスリン抵抗性改善薬

注:アロマトラーゼ・インヒビターに関しては今回省略

インスリン抵抗性

HOMA-R(homeostasis model assessment insulin resistance)
 =空腹時血糖値(mg/dl)×空腹時インスリン濃度(μU/mL)÷405

- HOMA-R>2.5 :インスリン抵抗性
- HOMA-R>2
- HOMA-R<1.6 :正常

PCOS患者 のインスリン 抵抗性	=	PCOSのた めのインス リン抵抗性	+	肥満のた めのインス リン抵抗性
-------------------------	---	--------------------------	---	------------------------

経口血糖降下薬

1. インスリン分泌促進薬
2. ブドウ糖吸収阻害薬
3. インスリン抵抗性改善薬
4. ジペプチジルペプチダーゼ(DPP)IV阻害薬

インスリン抵抗性改善薬

1. ビグアナイド系(BG薬)
 - ✓ メトホルミン
2. チアゾリジン系(TZD薬)
 - ✓ トリグリタゾン
 - 劇症肝障害の可能性あり、使用されない
 - ✓ ロシグリタゾン
 - 心筋梗塞のリスクが増加する可能性がある
 - ✓ ビオグリタゾン

メトホルミンの薬理作用

- 1) 肝臓での糖新生抑制
- 2) 筋・脂肪組織でのインスリン作用の増強
 - ✓ インスリン受容体の数を増加し、インスリン結合を増加
- 3) 筋・脂肪組織でのグリコーゲン生成の亢進
- 4) 腸管からのグルコース吸収抑制
- 5) インスリン作用の修飾とは独立した卵巣のステロイド産生抑制

メトホルミンの有効性に関するNIHのランダム化試験

	CC	Metformin	Combination
N	209	208	209
排卵	49 ¹	29	60 ^{1,2}
臨床妊娠	30 ¹	12	38 ¹
継続妊娠	24 ¹	9	34 ¹
生児獲得	23 ¹	7	27 ¹
多胎	6	0	3

¹p<0.001 (met. vs. comb. or CC), ²p<0.001 (CC vs. comb.)

- メトホルミン単独では、肥満に対しても、正常体重に対しても、CC単独と比較して、生児獲得率は増加させない。
- CCに対してメトホルミンを追加することは、BMI>35kg/m²か、CC抵抗性がある時以外は効果はない。
- CCはメトホルミン単独よりも、排卵、妊娠、継続妊娠、出産に関して優れており、CC+メトホルミンと同等である。

Legro et al., 2007 NEJM

PCOSに対するメトホルミン治療 (日産婦)

- メトホルミンがクロミフェンの治療成績を上回るとする報告は少なく、第1選択薬をクロミフェンからメトホルミンに変更する根拠はない
- クロミフェン抵抗性では排卵率、妊娠率、生児獲得率ともにCC+メトホルミンは有効である
- IVFに対して
 - OHSSの発症率を下げる
 - 採卵率、妊娠率については不明

日産婦誌61(3) 904

PCOSに対するメトホルミン治療 (日産婦)

- 適応
 - クロミフェン抵抗性(2周期以上排卵がない)
 - 肥満(BMI>25)
 - 耐糖能異常
 - インスリン抵抗性

日産婦誌61(3) 904

PCOS メトホルミン治療 (日産婦)

- 投与方法
 - 妊娠までの連日投与
 - 外国では1700mg~2000mgの報告が多い
 - 日本 750mg(3錠)→無効例に対する1500mg投与を検討中
 - ・少量から開始し、ゆつくりと漸増すれば胃腸障害が少ない。
- インフォームドコンセントを十分に行う

日産婦誌61(3) 904

PCOS メトホルミン治療 (日産婦)

- 副作用
 - 消化器症状(悪心、嘔吐、下痢、便秘) 4%
 - 乳酸アシドーシス 肝・腎機能低下症例
 - 低血糖
 - ヨード造影剤使用の際は2日前から投与を中止する。
- 妊娠したらメトホルミン投与は中止する

* DMのヒトに使用すると高血糖を低下させるが、DMでないヒトに使用するとインスリンレベルのみ低下させ血糖値は変化しない。

日産婦誌61(3) 904

インスリン抵抗性改善薬(ESHRE/ASRM)

- メトホルミン単独はCC単独より効果がない
- メトホルミンとCCの併用もあまり意義がない
- PCOS患者に対するメトホルミンの使用は、耐糖能異常患者に限る
- 耐糖能異常があるインスリン感受性改善薬内服患者が妊娠した場合、risk & benefitの判断(中止するかどうか)は産科医にまかす。

Consensus on infertility treatment related to PCOS
HR 2008 462

インスリン感受性改善薬(Cochrane)

- メトホルミン以外にPCOS治療の中樞になる可能性のある薬剤はない
- 臨床妊娠率と排卵率は改善するが、生児獲得率を改善する根拠はない。メトホルミン単独でも、CC併用でも同じ。
- PCOS患者の一部の患者はインスリン感受性改善薬の恩恵を受けるので、患者の選択に関して、より研究が必要である。(=臨床レベルでは、網羅的に使用しない)
- インスリン抵抗性とethnicity(人種差)は大きいので、人種別の分析が必要。メタアナリシスのheterogeneityを減少させる。

Tang T et al. Insulin-sensitising drugs for women with PCOS Cochrane 2010; Review.

インスリン感受性改善薬(Cochrane)

- メトホルミンが妊娠初期流産の予防効果がある、とする報告もあるが、生児獲得率が向上しないことを考えると否定的。
- 卵巣刺激の時に、OHSSと多胎を減少させる、とする報告もあるが、生児獲得率と流産や多胎のリスクを指標とした大きな研究が必要。
- 体重減少や代謝パラメータの改善効果は少ない。
- 催奇形性の報告はないが、慎重なデータ集積が必要。妊娠したら投与を中止。

Tang T et al. Insulin-sensitising drugs for women with PCOS Cochrane 2010; Review.

①

The third-line therapy

- ギナドトロピン療法
- 腹腔鏡下多嚢胞性卵巣多孔術 (Laparoscopic ovarian drilling)

ギナドトロピン療法の目的

- 無排卵のPCOSに対する排卵誘発の目的は、妊娠性を回復して単胎児を得ることである。

ギナドトロピン療法の基礎理論

- 卵胞発育の開始と維持は、FSHが閾値より上昇して、卵胞が発育するために十分なギナドトロピン濃度となることにより得られる。
- PCOSでは自然に卵胞発育するには低い濃度の内因性FSHしかないが、外因性FSHを投与して一定のFSH濃度を超えると、急激な卵胞発育をきたす。

ギナドトロピン療法

Low-dose FSH protocols

1. Step-up regimens

- 卵胞発育のFSH閾値を決定する
- 開始量37.5-50IU/dayとする
- 1週後に卵胞発育がなければ増量する
- 卵胞発育が観察されればFSH量は、卵胞のselectionまで維持する。
- OHSSのリスクを減らすため、開始量は7-14日間維持し、1週毎に量は50-100%増加させる。

ギナドトロピン療法

Low-dose FSH protocols

2. Step-down regimens

- FSH閾値を最初の負荷量でこえて、卵胞発育が観察されれば直ちに量を低下させる
- Step-up regimensが単一卵胞発育という点からはより安全である。
- モニターもstep-down regimensの法が難しい
- Step-upでうまく行かないときに、step-downと組み合わせるという方法はある

ギナドトロピン療法

- モニターは厳重に行う
 - 周期を開始する前にbaseline USを行う。
 - >10mmのすべての卵胞を観察していくことは多胎妊娠の危険性を予測する上で有効である。
 - low-dose regimensでOHSSの確率は減るが、higher-order多胎が多卵胞排卵により起こるかもしれないことを患者に説明しておくことは必須である。

ギナドトロピン療法

- 治療成績
 - 低用量プロトコルで、単一卵胞発育排卵率は70%、妊娠率は20%、多胎生産率は5.7%、OHSS<1%
 - 以前の150単位連続投与では、多胎率36%、OHSS 4.6%
 - クロミフェン療法をfirst-lineとし、ギナドトロピン療法をsecond-lineとした240症例の前方視的研究で単胎生児獲得率は72%

ギナドトロピン療法

- キャンセル周期の適応を厳密に守る。
 - 卵胞発育はすべてモニターしておく。
 - 単一卵胞発育周期の定義は、16mm以上が1個で、12mm以上のものが存在しないことを指す。
 - 急激なE2の増加や、2500pg/mlでキャンセルを考慮する。ただし、実際的には<1000pg/mlを基準とする。
 - 16mm以上が3つ以上か、1個の16mm以上と14mm以上が2つ以上ある時は、38歳以下で他に不妊因子がないときはhCGを投与しない。

The third-line therapy

- ゴナドトロピン療法
- 腹腔鏡下多嚢胞性卵巣多孔術 (Laparoscopic ovarian drilling)

PCOSに対するLOD

LOD=Laparoscopic ovarian drilling (腹腔鏡下多嚢胞性卵巣多孔術)

術式

- 1) 腹腔内の十分な観察
- 2) 癒着がある場合は癒着剥離
- 3) 腹腔内に5%葡萄糖 200ml注入(冷却用)
- 4) 卵管通過性の確認(通色検査)




術式

- 5) 卵巣にモノポーラー電気メスで穴をあける。40W・2秒・片側15回=12.5分
- 6) 止血後、腹腔内洗浄、癒着防止布の塗布
- 7) 閉腹

LODの手技

- 皮質と卵巣門の損傷を避ける。
 - 原始卵胞と血管の損傷を避ける。
- ダメージは間質に限られ、3D連続イメージで検討すると、卵巣表面は保たれている。
- 1ドリルにより0.4mlの組織が破壊される (40W×2秒)




LODで卵巣にいくつの孔を開けるか？

- 対象と方法
 - CC150mg抵抗性PCOSもしくはCC不妊例
 - グループ1: 1卵巣あたり2穿刺
 - グループ2: 1卵巣あたり3穿刺
 - グループ3: 1卵巣あたり4穿刺
 - グループ4: 1卵巣あたり5穿刺
 - グループ5: 1卵巣あたり6穿刺
 - グループ6: 1卵巣あたり7-10穿刺
- 結果と結論
 - 排卵率、妊娠率、月経正順の回復率はグループ1で有意に低く、他では差がなかった。3つ穿刺すればよく、7つ以上開けても、結果は変わらず卵巣の破壊率のみが増える。

Amer SAK, et al. HR 2002

LODの効果の機序

- 男性ホルモンを産生する間質を減少させて、女性ホルモン(エストロゲン)有意の微小環境を回復する。
- 下垂体のGnRHに対する過剰反応が変化し、片側性の術後でも両側から排卵が起こる
- 卵巣のシグナル(インヒビンのパルス等)が改善する



LODの内分泌学的超音波学的長期予後

- 内分泌学的にも形態学的にもLODの効果は9年間は維持された。
- LH:FSH比, 平均LH値, テストステロン値, 遊離アンドロゲン・インデックスはLOD後低下し、中期から長期維持された。
- 卵巣体積は11mlから8.5mlに低下し、長期間維持された。

Amer SAK, et al. HR 2002

LODの副作用および注意点

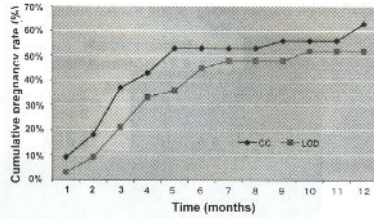
- 術後癒着
 - 軽度の癒着は発生するが臨床的には問題にならない
- 卵巣機能の低下、特に早発閉経の可能性
 - 卵巣容量が減少するが、凝固出力が極端に高くないかぎり卵巣機能が廃絶することはない
 - 長期的な観察が、今後、必要

CC抵抗性PCOSに対するLODとゴナドトロピン療法に対するCochrane Review

- 著者の結論
 - CC抵抗性PCOSに対する生児獲得率、臨床妊娠率と流産率に、LODとゴナドトロピン療法で差はない。[OR 1.04, 95%CI 0.59-1.85],[OR 1.08,95%CI 0.69-1.71],[OR 0.81,95%CI 0.36-1.86]
 - LODの方が、ゴナドトロピン療法と比較して多胎率が少ない。[1% vs.16%,OR 0.13, 95%CI 0.03-0.52]
 - 卵巣機能に対する長期的な影響に関しては、現在結論が出ていない(ongoing concerns)。

Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory PCOS (Review) Cochrane Database 2008

The first lineとしてCCか？LODか？



CCはLODより最初の排卵誘発療法としては有効であり、CCはPCOSの排卵誘発の第1選択である。

Amer SA, et al Human Reprod 2009; 219-225

県立広島病院生殖医療科LODマニュアル

初版 081001
改訂 090921

- 適応
 - CC抵抗性PCOS (CC150mgでanovulation)
 - CC 1~3T/dayで6ヶ月間妊娠せず
 - CC, gonadotropinesで多卵胞発育となり排卵を起こさない
 - 自然周期であれCC周期であれ、持続的なLH過分泌
 - 骨盤内評価が必要なPCOS
 - ゴナドトロピン療法をするには遠方に住んでいる人
 - CCの副作用のため内服できない
 - インスリン抵抗性のある場合はメフォルミン追加後
 - Gonadotropinesを使用する前にLODとする
- 適応 とならない場合
 - リスクと長期予後が不明な点から、不妊でない月経不順や高アンドロゲン血症の場合には適応とならない

The fourth-line therapy

- IVF 体外受精・胚移植

PCOSと生殖補助技術

1. ゴナドトロピンによる排卵誘発の主な合併症は10%に起こる多胎妊娠とOHSSであり、体重減少、抗エストロゲン療法、LODがうまくいかない場合、ゴナドトロピン療法は省略し、IVFとすることの合理性はある。
2. IVFと単一胚移植を行えば、多胎妊娠の危険性は著明に減少する。
3. OHSSによるキャンセル周期は増加する。キャンセル率が増加するのは、PCOSでは卵巣刺激に対する反応がわるかったり、過剰に反応したりするためである。
4. IVFの排卵誘発はどの方法が最適かは決まっていない
5. PCOSの有無で妊娠率に差はない。着床は阻害されない。

PCOSと生殖補助技術

- 卵巣刺激の方法
 - CC+hMG
 - hMG単独
 - recFSH単独
 - GnRH agonist + hMG/recFSH
 - GnRH antagonist+ hMG/recFSH
- 新鮮胚移植か全胚凍結か？

• 最適な卵巣刺激方法、胚移植方法の結論は出ていない。
 • 県立広島病院ではGnRH antagonist+recFSH+GnRHa trigger +全胚凍結+単一胚移植を行っている。

まとめ

- PCOSは薬物療法、手術療法、生殖補助医療など系統的・集学的治療が必要であり、その前提として正確な診断が重要である。
- PCOS患者の周産期予後はよくなく、妊娠ハイリスク群であり妊娠前の正確な診断は有益である。
- 専門病院への患者紹介のタイミング
 - 34歳以上の人
 - クロミッド抵抗性のある人
 - クロミッドやゴナドトロピン療法で単一卵胞発育にならない人
 - 卵巣刺激によりOHSSになった人



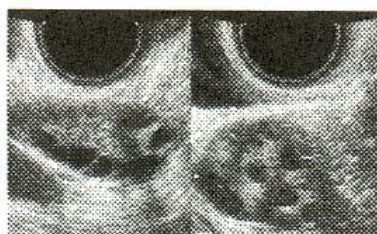
2011年2月27日

広島県産婦人科医会総会

11-1

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の 診断と治療

県立広島病院 生殖医療科



原 鐵晃



PCOS診断の意義と重要性

11-2

- 生殖年齢の女性の5~10%が関連する最も頻度が高い内分泌疾患である。
- 不妊症治療との関連
 - 系統的治療が必要である
 - 適切な卵巣刺激法の決定に必要である
 - 中枢性排卵障害、その他の排卵障害との鑑別
 - 重症OHSSに極めてなりやすい
- 周産期予後を悪化させる
- 将来のメタボリック症候群や内膜癌など悪性腫瘍の発生と関連がある

PCOSと周産期予後

12-1

- PCOS患者では、単胎妊娠であっても母児ともにハイリスクである。
- 多胎妊娠では、さらにハイリスクとなる。
- PCOSの不妊治療では、単胎妊娠を目指すことが重要となる。

12-2

PCOSの診断方法

13-1

PCOS \neq PCO

Polycystic Ovary Syndrome

多嚢胞性卵巣症候群

Polycystic Ovary

多嚢胞性卵巣

13-2

PCOSには人種差がある

日産婦2007によるPCOS診断

14-1

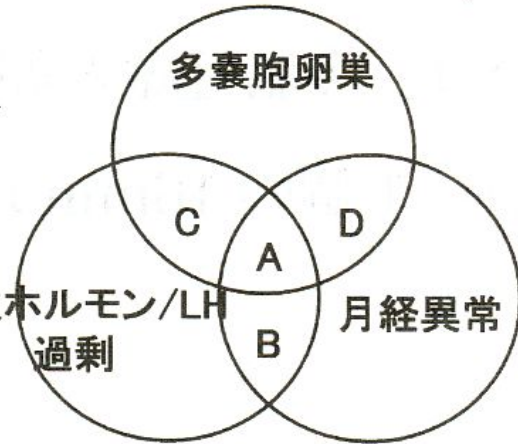
日産婦基準(2007)

- 1) 月経異常
- 2) 多嚢胞卵巣
- 3) 内分泌異常

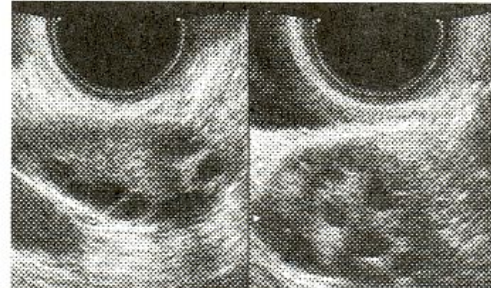
血中男性ホルモン高値
または
LH基礎値高値かつ
FSH基礎値正常

男性ホルモン/LH
過剰

月経異常



以上の1)~3)をすべて満たす
Aのみ。



月経異常とは

14-2

- 無月経もしくは稀発月経
- 稀発月経とは月経周期が39日以上
- 無排卵性周期に注意

多嚢胞性卵巣 (PCO)とは

15-1

- 超音波断層法で、2-9mmの小卵胞が片側卵巣に10個以上ある。

✓現在の経膈超音波で無理なく測定できる検出限界下限は2mmである。

✓卵胞の卵巣内での分布、卵巣の体積、間質の状態、血流状態は考慮しない。

PCOを評価するためのROCカーブ

15-2

	AUC under ROC	Threshold	Sensitivity (%)	Specificity (%)
2-5 mm	0.924	10	65	97
		12	57	99
		15	42	100
6-9 mm	0.502	3	42	69
		4	32.5	80
		5	24	89
2-9 mm	0.937	10	86	90
		12	75	99
		15	58	100

PCOS: 月経異常 / 男性化徴候 + 内分泌異常 / 卵巣面積

注意が必要な超音波像 16-1

1. OCP内服時
 - polycysticだが卵巣容量が小さく、診断のためには内服中止が必要。
2. 閉経後でもpolycystic ovaryは見られる
 - 閉経前のPCOより卵巣容量は小さく卵胞数も少ないが、通常の閉経後の人よりも大きく数が多い。ただし、その閾値はない。
3. 思春期の女の子
 - PCOとmulti-cystic ovaryを区別する基準はない。

AH Balen et.al. Hum Reprod; 2003: 505-514

内分泌異常とは

16-2

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

17-1

ホルモン基礎値

月経3日目(2-4日目)に測定する。

日産婦2007によるPCOSの診断手順 内分泌測定に関して

17-2

1. 男性ホルモン測定

- テストステロン、遊離テストステロン、アンドロステンジオンいずれかの測定
 - ロッシュ・エクルーシス(県立広島病院)による測定: テストステロン ≥ 0.47 IU/ml(2010/12/3以降; DHEAによる非特異反応軽減し変更)

2. LH測定

1. LHとLH/FSH比いずれもカットオフ値以上でLH高値と診断
2. LHのカットオフ値は平均値+1標準偏差
 - SPAC-Sによる測定が基準: LH ≥ 7 mIU/ml、LH/FSH ≥ 1
 - ロッシュ・エクルーシス(県立広島病院)による測定: LH ≥ 8.55 mIU/ml、LH/FSH ≥ 1.25
 - BMI ≥ 25 ではLH/FSH高値のみでよい
3. LHの値は卵胞発育のない時期に測定する。基礎値が低い場合があり、再検査が必要なことも多い。

3. FSH測定

- 基礎値が正常値である $3.0 \text{ mIU/ml} < \text{FSH} < 10.0 \text{ mIU/ml}$

PCOSの除外診断

1A-1

- Hypogonadotropic hypogonadism
- Premature ovarian failure
- Thyroid dysfunction
- Hyperprolactinemia

- Nonclassic congenital adrenal hyperplasia
- Cushing's syndrome
- Androgen-secreting neoplasm
- acromegaly

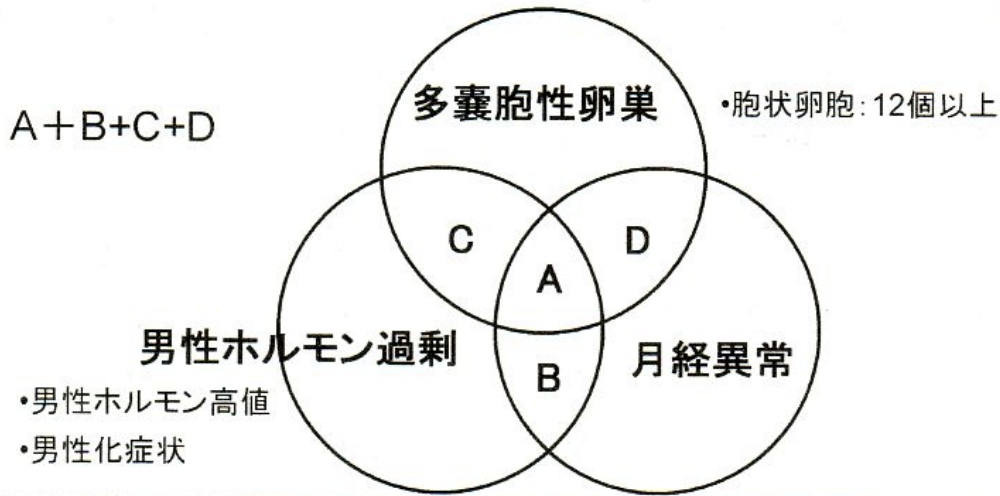
日産婦2007によるPCOSの診断手順

1A-2

1. 月経周期の確認、BMIの計算
2. 月経3日目に胞状卵胞数の測定(卵胞径2~9mm)
(Antral Follicle Count: AFC)
3. 月経3日目にTestosterone, LH, FSH, LH/FSH測定
4. 排卵障害がありLH基礎値が低い人に対して、
 - 黄体期14日間、卵胞が10mmに達してから排卵までの5日間、計19日間を採血不相当として除く
 - 卵胞発育が9mm以内にLH,FSH測定
5. 除外診断
6. 補助診断

ロッテルダム基準(2003)によるPCOS診断

19-1



NIH 1992, 1) and 2)	Rotterdam 2003, two of 1), 2), 3)	AES Position Statement (2006) 1) and 2)
1) Chronic anovulation	1) Oligo- and/or anovulation	1) Hyperandrogenism
2) Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism	2) Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism	2) Ovarian dysfunction (oligo-anovulation and/or PCO) A/B/C
A/B	3) Polycystic ovaries	

Ferriman-Gallwey hirsutism scoring system

19-2

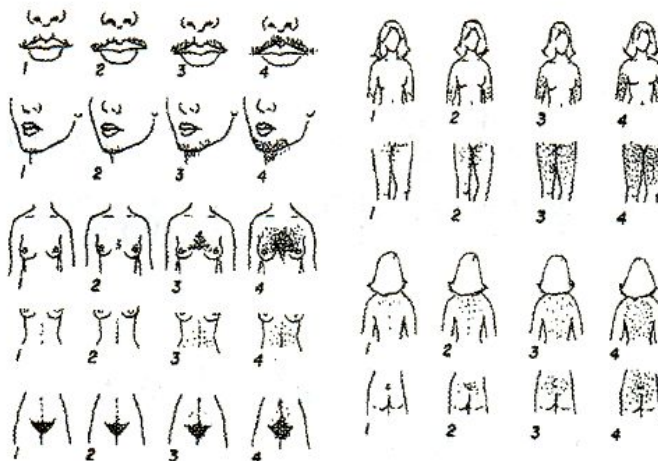


Figure 1. Ferriman-Gallwey hirsutism scoring system. Each of the nine body areas most sensitive to androgen is assigned a score from 0 (no hair) to 4 (heavily virile), and these separate scores are summed to provide a hormonal hirsutism score. [Reproduced with permission from R. Hotch, et al., Am J Obstet Gynecol 140: 815-830, 1987 (5) © Elsevier.]

Ferriman-Gallwey scale (満点: 36) で8点以上が多毛。軽度 (8-15) の人の半数は生まれつきで、半数に高アンドロゲン血症がある

20-1

2003 Rotterdam criteriaによる診断手順

1. 月経周期の確認
2. Ferrimon-Gallwey score (FGスコア) の計算
3. 月経3日目でのTestosteroneの測定
4. 月経3日目での胞状卵胞数の測定 (卵胞径2~9mm以内) (AFC) : 12個以上
5. 除外診断
6. 補助診断

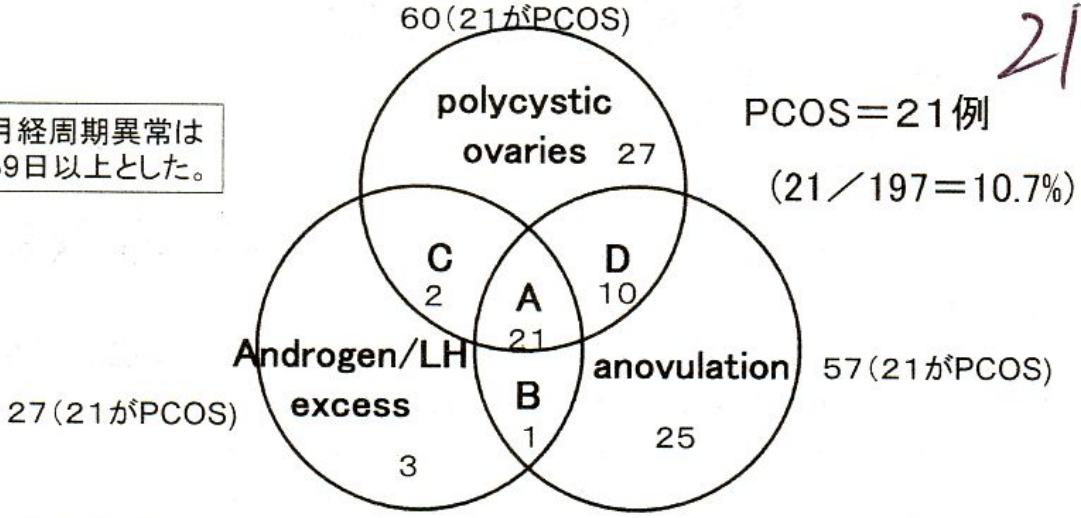
20-2

県立広島病院におけるPCOS症例

当院における日産婦2007によるPCOS診断の頻度

21-1

月経周期異常は
39日以上とした。

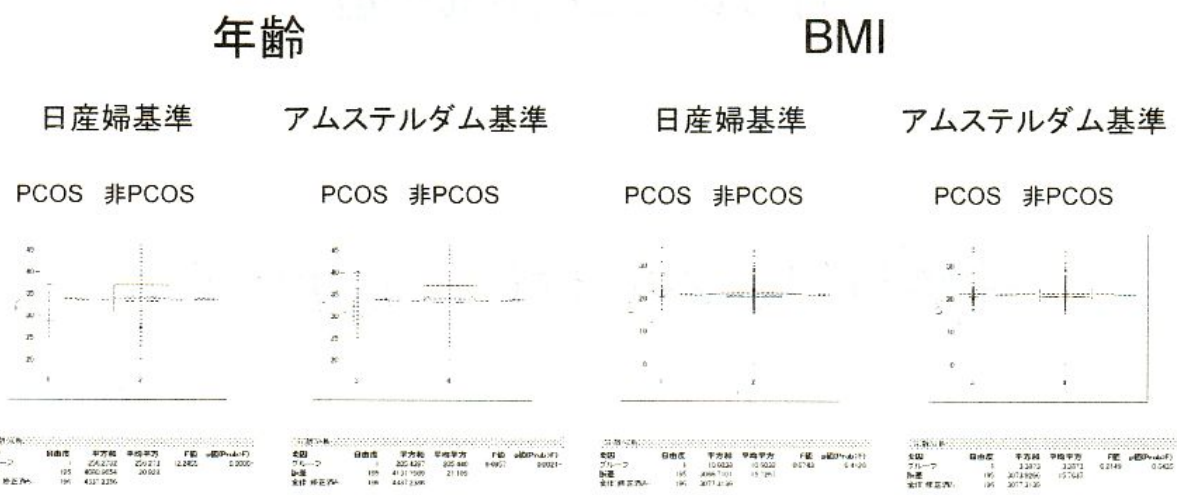


日産婦基準 (2007)

- 1) 月経異常 39日以上
 - 2) 多嚢胞卵巣 10個以上
 - 3) 血中男性ホルモン高 または LH基礎値高値かつFSH基礎値正常
- 以上の1)~3)をすべて満たす
Aのみ

PCOSと非PCOSにおける年齢およびBMIの比較

21-2



PCOS患者の年齢は若く、肥満患者は多くない。

22-1

PCOSの治療

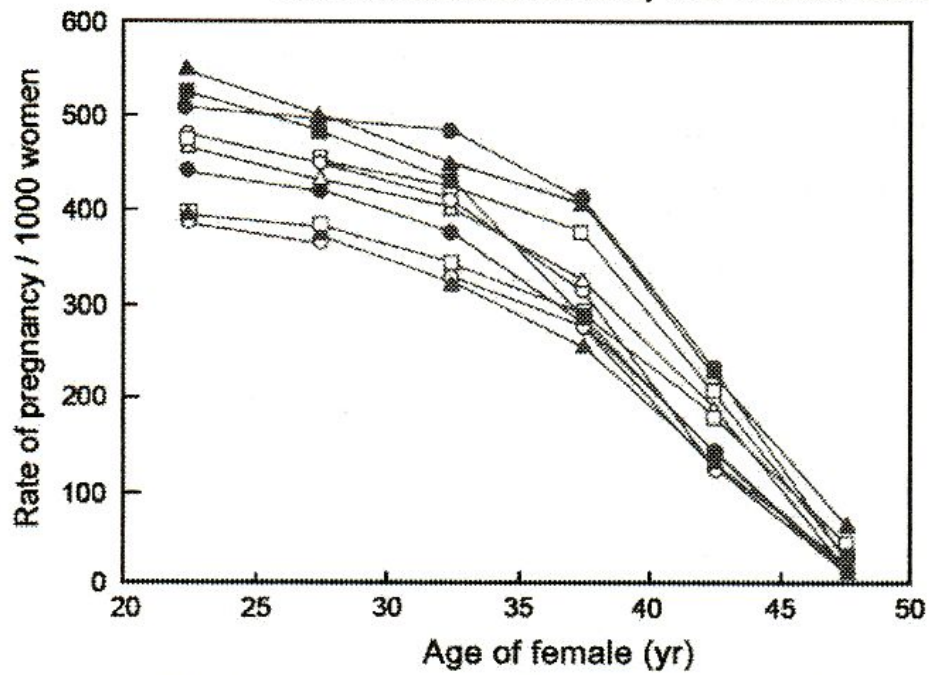
—主として不妊症治療—

- 日産婦のガイドライン
- Consensus of ESHRE/ASRM on infertility treatment related to PCOS HR 2008 462

22-2

年齢と妊娠しやすさ

1600年から1950年までの、ヨーロッパ・北米各地 (Hutterites, Geneva, Canada, Normandyなど) の女性の妊娠しやすさ。



ASRM Practice Committee Fertility and Sterility, 2008

PCOSの治療

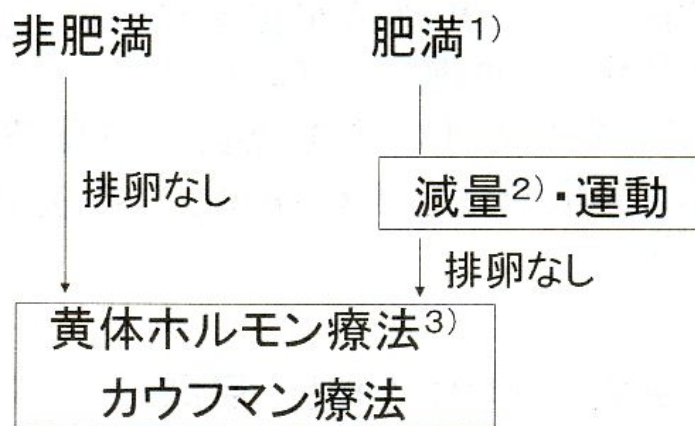
23-1

- 挙児希望がない
- 挙児希望がある
 1. The first line therapy
 - 生活習慣改善(Life style modification: 主として減量)
 2. The second line therapy(経口薬)
 - クロミッド
 - インスリン抵抗性改善薬(メトホルミン)
 3. The third line therapy
 - ゴナドトロピン療法
 - 腹腔鏡下卵巣多孔術(LOD)
 4. The forth line therapy
 - 体外受精-胚移植

- 日産婦のガイドライン
- Consensus on infertility treatment related to PCOS HR 2008 462

挙児希望がない場合

23-2



1) BMI > 25

2) BMI > 25の場合、5~10%の減量と2~6ヶ月のダイエット期間を目標とする

24-1

拳児希望がある場合

24-2

The first-line therapy

- Lifestyle modification
生活習慣の改善(主に食生活)

生活習慣の改善 (Lifestyle modification)

25-1

- 食事療法 (最重要)
 - カロリー制限を行うと、体重減少が起こる前に生殖機能は回復してくる。最低、5%の体重減を目指す。
 - 肥満PCOSに対する低カロリーダイエットは一日500 Kcalのマイナスで、糖負荷を減少させる。
 - PCOSに対する食事全般の最適なレシピは分かっていない。

生活習慣の改善 (Lifestyle modification)

25-2

- 運動
 - 長期的に体重管理をしていく上で運動は重要だが、[体重減少+運動]が生殖機能の改善に有意義は不明。
- 薬物療法 / 外科療法
 - 補助的には有効。大規模報告はない
 - 病的肥満患者にPCOSは多くみられ、肥満手術により著明に体重は減少する。
 - 抗肥満薬は欧米ではPCOSに使用され、抗肥満薬であるorlistat (中枢性: 食欲抑制) にもsibutramine (末梢性: 脂肪吸収阻害) にも、体重減少とは無関係にアンドロゲンに対する効果と、インスリン抵抗性に対する独立した効果がある。

26-1

The second-line therapy (経口薬)

- クロミフェン(CC)
- インスリン感受性改善薬

注: アロマターゼ・インヒビターに関しては今回省略

クロミフェン(CC)

26-2

- CCは無排卵のPCOSの排卵誘発の第1選択薬である。
- E2の視床下部に対するネガティブ・フィードバックをブロックすることによりFSH分泌を増加させることが作用機序である。
- 中枢性無排卵には無効である。
- 肥満、高アンドロゲン血症の有無、年齢で治療効果を予測できる。
- 卵巣容量と月経の状態も、治療効果の予測因子となる。

クロミフェン(CC)

27-1

- 患者選択
 - FSH, E2の基礎値が正常(WHOII型排卵障害)の場合、除外基準はない
 - BMIと年齢と他の不妊要因には配慮する。
 - 高齢の場合は、ゴナドトロピン療法やIVFを考慮する。
- 用量
 - 初期量は50mg/dayを、自然もしくはプロゲステンによる消退出血後2-5日目から開始
 - 極量は150mg/day(3錠)とし、3錠で排卵しない場合をクロミフェン抵抗性という。

クロミフェン(CC)

27-2

- モニター
 - モニターが必要であるエビデンスはないが、初回は用量設定のために行う。
 - 過排卵となり多胎妊娠とならないために重要。
 - 月経中期のhCG投与が妊娠率を上げるとするエビデンスはない。
- 治療成績
 - PCOSのある患者の75-80%が排卵する。
 - 排卵率と妊娠率の間には差がある。生命表分析では、周期あたり22%の妊娠率である

クロミフェン(CC)

2A-1

- 治療期間
 - 一般的には6(排卵)周期に限られる。
 - それ以上の周期は患者との話し合いによるが、12周期を最大とする。
 - Second line therapyとしてゴナドトロピン療法か腹腔鏡下多嚢胞性卵巣多孔術(LOD)を考える。
 - 6周期の累積妊娠率は、50-60%である。
- 副作用
 - ホットフラッシュ, 頭痛, 視野障害
 - 多胎率は10%未満
 - OHSSは稀
 - 内膜と頸管に対する特有の抗エストロゲン効果があるが、内膜の厚みと妊娠率は影響しない

2A-2

The second-line therapy (経口薬)

- クロミフェン(CC)
- インスリン抵抗性改善薬

注:アロマターゼ・インヒビターに関しては今回省略

インスリン抵抗性

29-1

HOMA-R (homeostasis model assessment insulin resistance)
= 空腹時血糖値(mg/dl) × 空腹時インスリン濃度(μ U/mL) / 405

- HOMA-R > 2.5 : インスリン抵抗性
- HOMA-R > 2
- HOMA-R < 1.6 : 正常

PCOS患者
のインスリン
抵抗性

=

PCOSのた
めのインス
リン抵抗性

+

肥満のた
めのインス
リン抵抗性

経口血糖降下薬

29-2

1. インスリン分泌促進薬
2. ブドウ糖吸収阻害薬
3. インスリン抵抗性改善薬
4. ジペプチジルペプチダーゼ(DPP)IV阻害薬

インスリン抵抗性改善薬 30-1

1. ビグアナイド系 (BG薬)
 - ✓ メトホルミン
2. チアゾリジン系 (TZD薬)
 - ✓ トリグリタゾン
 - 劇症肝障害の可能性あり、使用されない
 - ✓ ロシグリタゾン
 - 心筋梗塞のリスクが増加する可能性がある
 - ✓ ピオグリタゾン

メトホルミンの薬理作用 30-2

- 1) 肝臓での糖新生抑制
- 2) 筋・脂肪組織でのインスリン作用の増強
 - ✓ インスリン受容体の数を増加し、インスリン結合を増加
- 3) 筋・脂肪組織でのグリコーゲン生成の亢進
- 4) 腸管からのグルコース吸収抑制
- 5) インスリン作用の修飾とは独立した卵巣のステロイド産生抑制

31-1

メトホルミンの有効性に関するNIHのランダム化試験

	CC	Metformin	Combination
N	209	208	209
排卵	49 ¹	29	60 ^{1,2}
臨床妊娠	30 ¹	12	38 ¹
継続妊娠	24 ¹	9	34 ¹
生児獲得	23 ¹	7	27 ¹
多胎	6	0	3

¹p<0.001 (met. vs. comb. or CC), ²p<0.001 (CC vs. comb.)

- メトホルミン単独では、肥満に対しても、正常体重に対しても、CC単独と比較して、生児獲得率は増加させない。
- CCに対してメトホルミンを追加することは、BMI>35kg/m²か、CC抵抗性がある時以外は効果はない。
- CCはメトホルミン単独よりも、排卵、妊娠、継続妊娠、出産に関して優れており、CC+メトホルミンと同等である。

Legro et al., 2007 NEJM

PCOSに対するメトホルミン治療 (日産婦)

31-2

- メトホルミンがクロミフェンの治療成績を上回るとする報告は少なく、第1選択薬をクロミフェンからメトホルミンに変更する根拠はない
- クロミフェン抵抗性では排卵率、妊娠率、生児獲得率ともにCC+メトホルミンは有効である
- IVFに対して
 - OHSSの発症率を下げる
 - 採卵率、妊娠率については不明

32-1

PCOSに対するメトホルミン治療 (日産婦)

- 適応
 - クロミフェン抵抗性(2周期以上排卵がない)
 - 肥満(BMI>25)
 - 耐糖能異常
 - インスリン抵抗性

日産婦誌61(3) 904

32-2

PCOS メトホルミン治療 (日産婦)

- 投与方法
 - 妊娠までの連日投与
 - 外国では1700mg~2000mgの報告が多い
 - 日本 750mg(3錠)→無効例に対する1500mg投与を検討中
 - 少量から開始し、ゆっくりと漸増すれば胃腸障害が少ない。
- インフォームドコンセントを十分に行う

日産婦誌61(3) 904

PCOS メトホルミン治療 33-1 (日産婦)

- 副作用
 - 消化器症状(悪心、嘔吐、下痢、便秘) 4%
 - 乳酸アシドーシス 肝・腎機能低下症例
 - 低血糖
 - ヨード造影剤使用の際は2日前から投与を中止する。
- 妊娠したらメトホルミン投与は中止する

* DMのヒトに使用すると高血糖を低下させるが、DMでないヒトに使用するとインスリンレベルのみ低下させ血糖値は変化しない。

日産婦誌61(3) 904

33-2 インスリン抵抗性改善薬(ESHRE/ASRM)

- メトホルミン単独はCC単独より効果がない
- メトホルミンとCCの併用もあまり意義がない
- PCOS患者に対するメトホルミンの使用は、耐糖能異常患者に限る
- 耐糖能異常があるインスリン感受性改善薬内服患者が妊娠した場合、risk & benefitの判断(中止するかどうか)は産科医にまかす。

Consensus on infertility treatment related to PCOS
HR 2008 462

34-1

インスリン感受性改善薬 (Cochrane)

- メトホルミン以外にPCOS治療の中樞になる可能性のある薬剤はない
- 臨床妊娠率と排卵率は改善するが、生児獲得率を改善する根拠はない。メトホルミン単独でも、CC併用でも同じ。
- PCOS患者の一部の患者はインスリン感受性改善薬の恩恵を受けるので、患者の選択に関して、より研究が必要である。(=臨床レベルでは、網羅的には使用しない)
- インスリン抵抗性とethnicity(人種差)は大きいので、人種別の分析が必要。メタアナリシスのheterogeneityを減少させる。

Tang T et al. Insulin-sensitising drugs for women with PCOS Cochrane 2010; Review.

34-2

インスリン感受性改善薬 (Cochrane)

- メトホルミンが妊娠初期流産の予防効果がある、とする報告もあるが、生児獲得率が向上しないことを考えると否定的。
- 卵巣刺激の時に、OHSSと多胎を減少させる、とする報告もあるが、生児獲得率と流産や多胎のリスクを指標とした大きな研究が必要。
- 体重減少や代謝パラメータの改善効果は少ない。
- 催奇形性の報告はないが、慎重なデータ集積が必要。妊娠したら投与を中止。

Tang T et al. Insulin-sensitising drugs for women with PCOS Cochrane 2010; Review.

35-1

The third-line therapy

- ゴナドトロピン療法
- 腹腔鏡下多嚢胞性卵巣多孔術
(Laparoscopic ovarian drilling)

35-2

ゴナドトロピン療法の目的

- 無排卵のPCOSに対する排卵誘発の目的は、
妊孕性を回復して単胎児を得ることである。

ゴナドトロピン療法の基礎理論

36-1

- 卵胞発育の開始と維持は、FSHが閾値より上昇して、卵胞が発育するために十分なゴナドトロピン濃度となることにより得られる。
- PCOSでは自然に卵胞発育するには低い濃度の内因性FSHしかないが、外因性FSHを投与して一定のFSH濃度を超えると、急激な卵胞発育をきたす。

ゴナドトロピン療法

36-2

Low-dose FSH protocols

1. Step-up regimens

- 卵胞発育のFSH閾値を決定する
- 開始量37.5-50IU/dayとする
- 1週後に卵胞発育がなければ増量する
- 卵胞発育が観察されればFSH量は、卵胞の selectionまで維持する。
- OHSSのリスクを減らすため、開始量は7-14日間維持し、1週毎に量は50-100%増加させる。

ゴナドトロピン療法

37-1

Low-dose FSH protocols

2. Step-down regimens

- FSH閾値を最初の負荷量でこえて、卵胞発育が観察されれば直ちに量を低下させる
- Step-up regimensが単一卵胞発育という点からはより安全である。
- モニターもstep-down regimensの法が難しい
- Step-upでうまく行かないときに、step-downと組み合わせるという方法はある

ゴナドトロピン療法

37-2

- モニターは厳重に行う
 - 周期を開始する前にbaseline USを行う。
 - >10mmのすべての卵胞を観察していくことは多胎妊娠の危険性を予測する上で有効である。
 - low-dose regimensでOHSSの確率は減るが、higher-order多胎が多卵胞排卵により起こるかもしれないことを患者に説明しておくことは必須である。

3A-1

ゴナドトロピン療法

- 治療成績
 - 低用量プロトコールで、単一卵胞発育排卵率は70%、妊娠率は20%、多胎生産率は5.7%、OHSS<1%
 - 以前の150単位連続投与では、多胎率36%、OHSS 4.6%
 - クロミフェン療法をfirst-lineとし、ゴナドトロピン療法をsecond-lineとした240症例の前方視的研究で単胎生児獲得率は72%

3A-2

ゴナドトロピン療法

- キャンセル周期の適応を厳密に守る。
 - 卵胞発育はすべてモニターしておく。
 - 単一卵胞発育周期の定義は、16mm以上が1個で、12mm以上のものが存在しないことを指す。
 - 急激なE2の増加や、2500pg/mlでキャンセルを考慮する。ただし、実際的には<1000pg/mlを基準とする。
 - 16mm以上が3つ以上か、1個の16mm以上と14mm以上が2つ以上ある時は、38歳以下で他に不妊因子がないときはhCGを投与しない。

39-1

The third-line therapy

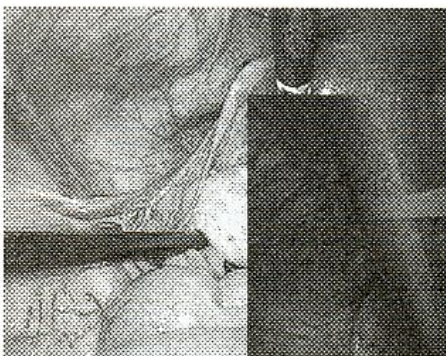
- ゴナドトロピン療法
- 腹腔鏡下多嚢胞性卵巣多孔術
(Laparoscopic ovarian drilling)

39-2

PCOSに対するLOD

LOD=Laparoscopic ovarian drilling (腹腔鏡下多嚢胞性卵巣多孔術)

術式



- 1) 腹腔内の十分な観察
- 2) 癒着がある場合は癒着剥離

術式

- 3) 腹腔内に5%糖液
200ml注入(冷却用)
- 4) 卵管通過性の確認(通
色素検査)

術式

- 5) 卵巣にモノポーラー電気メスで穴をあける。40W・2秒・片側15個=12,00J
- 6) 止血後、腹腔内洗浄、癒着防止布の塗布
- 7) 閉創



LODの手技

40-1

- 皮質と卵巣門の損傷を避ける。
 - 原始卵胞と血管の損傷を避ける。



- ダメージは間質に限られ、3D連続イメージで検討すると、卵巣表面は保たれている。
- 1ドリルにより0.4mlの組織が破壊される (40W × 2秒)

LODで卵巣にいくつの孔を開けるか？

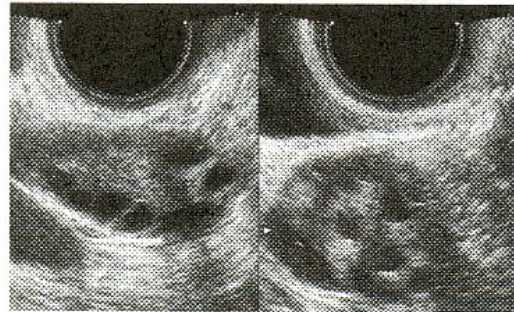
40-2

- 対象と方法
 - CC150mg抵抗性PCOSもしくはCC不妊例
 - グループ1: 1卵巣あたり2穿刺
 - グループ2: 1卵巣あたり3穿刺
 - グループ3: 1卵巣あたり4穿刺
 - グループ4: 1卵巣あたり5穿刺
 - グループ5: 1卵巣あたり6穿刺
 - グループ6: 1卵巣あたり7-10穿刺
- 結果と結論
 - 排卵率、妊娠率、月経正順の回復率はグループ1で有意に低く、他では差がなかった。3つ穿刺すればよく、7つ以上開けても、結果は変わらず卵巣の破壊率のみが増える。

LODの効果の機序

41-1

- 男性ホルモンを産生する間質を減少させて、女性ホルモン(エストロゲン)有意の微小環境を回復する。
- 下垂体のGnRHに対する過剰反応が変化し、片側性の術後でも両側から排卵が起こる
- 卵巣のシグナル(インヒビンのパルス等)が改善する



LODの内分泌学的超音波学的長期予後

41-2

- 内分泌学的にも形態学的にもLODの効果は9年間は維持された。
- LH:FSH比, 平均LH値, テストステロン値, 遊離アンドロゲン・インデックスはLOD後低下し、中期から長期維持された。
- 卵巣体積は11mlから8.5mlに低下し、長期間維持された。

LODの副作用および注意点

42-1

- 術後癒着
 - 軽度の癒着は発生するが臨床的には問題にならない
- 卵巣機能の低下、特に早発閉経の可能性
 - 卵巣容量が減少するが、凝固出力が極端に高くないかぎり卵巣機能が廃絶することはない
 - 長期的な観察が、今後、必要

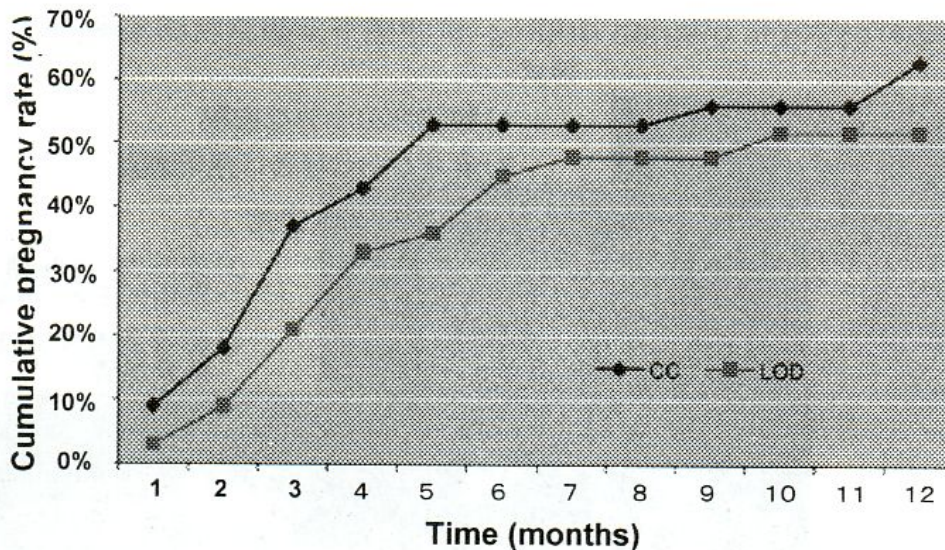
CC抵抗性PCOSに対するLODとゴナドトロピン療法 に対するCochrane Review

42-2

- 著者の結論
 - CC抵抗性PCOSに対する生児獲得率、臨床妊娠率と流産率に、LODとゴナドトロピン療法で差はない。
[OR 1.04, 95%CI 0.59-1.85],[OR 1.08,95%CI 0.69-1.71],[OR 0.81,95%CI 0.36-1.86]
 - LODの方が、ゴナドトロピン療法と比較して多胎率が少ない。[1% vs.16%,OR 0.13, 95%CI 0.03-0.52]
 - 卵巣機能に対する長期的な影響に関しては、現在結論が出ていない(ongoing concerns)。

Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory PCOS (Review) Cochrane Database 2008

The first lineとしてCCか？LODか？ 43-1



CCはLODより最初の排卵誘発療法としては有効であり、CCはPCOSの排卵誘発の第1選択である。

Amer SA, et al. Human Reprod 2009; 219-225.

県立広島病院生殖医療科LODマニュアル 43-2

• 適応

初版 081001

改訂 090921

- CC抵抗性PCOS (CC150mgでanovulation)
- CC 1~3T/dayで6ヶ月間妊娠せず
- CC, gonadotropinesで多卵胞発育となり排卵を起こせない
- 自然周期であれCC周期であれ、持続的なLH過分泌
- 骨盤内評価が必要なPCOS
- ゴナドトロピン療法をするには遠方に住んでいる人
- CCの副作用のため内服できない
- インスリン抵抗性のある場合はメトフォルミン追加後
- Gonadotropinesを使用する前にLODとする

• 適応 とならない場合

- リスクと長期予後が不明な点から、不妊でない月経不順や高アンドロゲン血症の場合には適応とならない

44-1

The fourth-line therapy

- IVF 体外受精・胚移植

44-2

PCOSと生殖補助技術

1. ゴナドトロピンによる排卵誘発の主な合併症は10%に起こる多胎妊娠とOHSSであり、体重減少、抗エストロゲン療法、LODがうまくいかない場合、ゴナドトロピン療法は省略し、IVFとすることの合理性はある。
2. IVFと単一胚移植を行えば、多胎妊娠の危険性は著明に減少する。
3. OHSSによるキャンセル周期は増加する。キャンセル率が増加するのは、PCOSでは卵巣刺激に対する反応がわるかったり、過剰に反応したりするためである。
4. IVFの排卵誘発はどの方法が最適かは決まっていない
5. PCOSの有無で妊娠率に差はない。着床は阻害されない。

PCOSと生殖補助技術 44-1

- 卵巣刺激の方法
 - CC+hMG
 - hMG単独
 - recFSH単独
 - GnRH agonist + hMG/recFSH
 - GnRH antagonist+ hMG/recFSH
- 新鮮胚移植か全胚凍結か？

- 最適な卵巣刺激方法、胚移植方法の結論は出ていない。
- 県立広島病院ではGnRH antagonist+recFSH+GnRHa trigger + 全胚凍結 + 単一胚移植を行っている。

まとめ

44-2

- PCOSは薬物療法、手術療法、生殖補助医療など系統的・集学的治療が必要であり、その前提として正確な診断が重要である。
- PCOS患者の周産期予後はよくなく、妊娠ハイリスク群であり妊娠前の正確な診断は有益である。
- 専門病院への患者紹介のタイミング
 - 34歳以上の人
 - クロミッド抵抗性のある人
 - クロミッドやゴナドトロピン療法で単一卵胞発育にならない人
 - 卵巣刺激によりOHSSになった人

