

平成 17 年度研究報告

研究テーマ

挙児希望のない多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）
婦人に対するホルモン療法の有用性に関する研究
－低用量ピル（OC）と黄体ホルモン（MPA）
療法の比較検討－

－ PCOS に対する OC と MPA 療法の比較 －

日本赤十字社医療センター 産婦人科
副部長 宮内 彰人

現所属：日本赤十字社医療センター第二産科

* サマリー *

【目 的】

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）とは月経異常・高アンドロゲン血症あるいは高 LH 血症・多嚢胞性卵巣を三徴とする疾患である。今回我々は、挙児希望のない PCOS 婦人に対して低用量ピル（OC）あるいは黄体ホルモン（MPA）剤を周期的に投与し、ホルモン療法の妥当性について検討した。

【方 法】

本研究への同意を文書で取得した挙児希望のない PCOS 婦人を対象とし、OC（アンジュ 28）を消退出血 1 日目より 3 周期連続投与する A 群と、消退出血 14 日目より MPA（ヒスロン）15mg/日を 14 日間投与しこれを 3 周期投与する B 群に振り分けた。治療開始前、治療 2 周期目の消退出血 21 日目前後、3 周期治療終了後の消退出血 7 日目前後の 3 回採血し、Luteinizing hormone（LH）・Follicle-stimulating hormone（FSH）・Prolactin（PRL）・Estradiol（E₂）・Testosterone・遊離型 Testosterone・Androstenedione・Sex hormone binding hormone（SHBG）を測定した。同時に超音波検査にて両側最大卵巣径・卵胞数・最大卵胞径・子宮内膜厚を計測した。

【成 績】

対象症例は全例未婚婦人で年齢は 22～29 歳、全例が第一度無月経であった。男性化症状は多毛を B 群の 1 例に認めたが、肥満を主訴とした婦人はなかった。

治療前後の超音波検査では A 群・B 群共に総卵胞数の減少が認められたが、卵巣径については有意の変化は認められなかった。

血中ホルモン値の検討では、A 群では治療中に LH・FSH・E₂・Testosterone・Androstenedione・遊離型 Testosterone が低下し、B 群では LH と Testosterone が低下した。SHBG については、A 群・B 群共に治療前に比べ治療後に若干低下したが、治療中には A 群では高値、B 群では低値を示していた。

A 群・B 群共に治療中の月経の周期性は順調になり、B 群の 1 例が治療終了後に自然排卵した。なお、A 群・B 群共に治療中止が必要となるような副作用はなかった。

【考 察】

今回の検討から、OC と MPA は共に、月経異常に対する月経の周期性回復に有効であることが明らかとなった。MPA 療法後に自然排卵例を 1 例認めたが、MPA と OC のどちらが治療終了後に自然排卵しやすいかという点については更なる症例の蓄積が必要であると考えられる。

OC は Testosterone・Androstenedione・遊離型 Testosterone を低下させることから、男性化徴候を有する症例への治療の可能性が示唆された。また、OC により血中 E₂ 値が低下することから、月経周期異常の治療として OC を選択しても子宮内膜癌の発生頻度が上昇する可能性は低いと思われる。ただし、OC の長期投与に関する臨床データは少なく、今後、更なる検討が必要と思われる。

【結 論】

月経異常を主訴とする挙児希望のない PCOS 婦人に対して OC は妥当な治療法であると考えられる。

* 研究報告 *

[研究目的]

多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic ovary syndrome; PCOS) とは月経異常・高アンドロゲン血症あるいは高 LH 血症・多嚢胞性卵巣を三徴とする疾患で、病態の中心としてインスリン抵抗性が指摘されている¹⁾。PCOS の臨床症状として月経異常および排卵障害に起因する不妊症、高アンドロゲン血症による多毛や痤瘡、肥満などが挙げられ、また II 型糖尿病や心血管系疾患、子宮内膜癌との関連も指摘されている。本邦では PCOS 婦人の多くが不妊症を主訴として来院することが多く、臨床的研究の中心は挙児希望のある PCOS 婦人に対してどのような排卵誘発法が最も有効かつ安全であるかという点で、我々も PCOS に対するゴナドトロピン療法に際しては少量漸増法が有用であることを報告してきた^{2,3)}。

これに対して未婚あるいは挙児希望のない既婚の PCOS 婦人に対してどのような医学的管理法が妥当かは未だ十分には解明されていない。これまで PCOS に対する治療は臨床症状にあわせた治療法が選択され、月経異常に対しては低用量ピル (Oral contraceptive pill: OC) または黄体ホルモン (medroxyprogesterone acetate; MPA) 療法、多毛や痤瘡には低用量ピルまたは抗アンドロゲン療法が行われてきた。さらに最近では、PCOS の病態改善を目的としてインスリン抵抗性改善薬であるメトフォルミン療法の有用性も指摘されている⁴⁾。

PCOS を含む月経異常婦人では子宮内膜癌の発症頻度が高いことが知られており、また内因性エストロゲン分泌を認める PCOS 婦人に対して、月経周期異常の治療法として低用量とは言えエストロゲンを含有する低用量ピルを用いることの妥当性については明確な結論が得られていない。そこで今回我々は未婚あるいは挙児希望のない既婚 PCOS 婦人に対して低用量ピルあるいは黄体ホルモン (MPA) 剤を周期的に投与し、どのようなホルモン療法が妥当かを検討した。

[研究対象および方法]

年齢が 18 歳以上、40 歳未満で挙児希望のない PCOS 婦人を対象とした。PCOS の診断基準は日本産科婦人科学会の診断基準⁵⁾を満たす婦人としたが、平成 19 年 3 月に本邦における新しい PCOS の診断基準¹⁾が示され、対象症例はこの新基準をも満たす症例とした。

方法は、前治療のホルモン剤の影響を排除するために 1-2 ヶ月の間隔をあけた後に、本研究への患者の同意を文書で取得し、治療前採血および経膈超音波検査を実施し、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン (プロゲデポー) 125mg を筋注して消退出血を誘発した。投与薬剤の選択は封筒法を用い、低用量ピル (OC: アンジュ 28) を消退出血 1 日目より 3 周期連続投与する A 群と、消退出血 14 日目より黄体ホルモン (MPA: ヒスロン) 15mg/日を 14 日間投与しこれを 3 周期投与する B 群に振り分けた。治療中の採血は 2 周期目の消退出血 21 日目前後、治療後の採血は 3 周期目の消退出血 7 日目前後に実施し同時に超音波検査を実施した。

血中ホルモン検査は株式会社エスアールエルへ依頼し、Luteinizing hormone (LH)・Follicle-stimulating hormone (FSH)・Prolactin (PRL)・Estradiol (E₂)・Testosterone・遊離型 Testosterone・Androstenedione・Sex hormone binding hormone (SHBG) を測定した。また超音波検査は Sonovista C3000 (持田シーメンスメディカルシステム株式会社) を用い、両側最大卵巣径・卵胞数・最大卵胞径・子宮内膜厚を計測した。

[研究成績]

表-1、表-2 に研究対象の臨床的特徴および内分泌学的・超音波学的特徴を示す。対象症例は全例未婚婦人で年齢は 22～29 歳、主訴はすべて月経異常で第一度無月経であった。B 群の 1 例に多毛を認めた。また Body mass index (BMI) は 18.7～21.4kg/m² と肥満例は認められなかった。なお、全例が過去にホルモン療法を受けていた。

治療前後の超音波学的変化については、A 群・B 群共に総卵胞数の減少が認められたが、卵巣径については有意の変化は認められなかった。

図-1～図-4 に治療前・治療中・治療終了時の各種ホルモン値変動を示す。A 群の LH・FSH の変動をみると、治療前に比べ治療中は共に低下し、FSH は治療後に治療前値に戻るが LH は治療前より低値を示した。また B 群についても治療前・後の LH をみると治療前より低下する傾向がみられたが、FSH については変化が認められなかった。一方 PRL については、A 群・B 群共に有意の変化は認められなかった。B 群の E₂ は一定の変動を示さなかったが、A 群については治療中に低下し治療終了後も治療前より低値を示した。A 群の Testosterone、Androstenedione、遊離型 Testosterone を見ると、治療中に低下し治療終了後も治療前より低値を示した。これに対して B 群の Testosterone も治療中に低下し治療終了後も治療前より低値を示したが、Androstenedione と遊離型 Testosterone については明らかな変化は認められなかった。Sex hormone binding hormone については、A 群・B 群共に治療前に比べ治療後に若干低下しているが、治療中の変動は大きく異なり、A 群では高値、B 群では低値を示していた。

A 群・B 群共に月経の周期性は順調になった。また A 群・B 群の薬剤服用時の副作用をみると、A 群の 2 例が服用初期に軽度の嘔気・嘔吐を訴えたが無治療で改善し、一方 B 群については特記すべき副作用は認められなかった。治療終了後の自然排卵の有無をみると B 群の 1 例が MPA 療法終了後に自然排卵した。

[考 察]

今回の検討から、低用量ピルと MPA 療法は、共に、月経異常に対する月経の周期性回復に有効であることが明らかとなった。また低用量ピルは LH・E₂・Testosterone・Androstenedione・遊離型 Testosterone を低下させ、MPA 療法は LH・Testosterone を低下させることが示唆された。Falsetti ら⁶⁾は低用量ピルによりゴナドトロピンやエストロゲン、アンドロゲンが有意に低下すると報告し、Bagis ら⁷⁾は 10 日間の MPA 療法により LH および Testosterone が有意に低下し FSH・PRL・E₂・dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) は変化しないと報告しており、今回の結果はそれらの報告と一致している。

月経周期異常の治療法として、内因性エストロゲン分泌を認める PCOS 婦人に対して低用量ピルを用いることの妥当性があるのか？この問いに対して、今回の成績および Falsetti ら⁶⁾の成績から、低用量ピルにより内因性エストロゲン分泌は抑制され結果として血中 E₂ 値が低下することから、月経周期異常の治療として低用量ピルを選択しても子宮内膜癌の発生頻度が上昇する可能性は低いと思われる。ただし低用量ピルの長期投与に関する臨床データは少なく、今後、更なる検討が必要と思われる。

今回の検討で MPA 療法後に自然排卵例を 1 例認めた。MPA 療法時には 3-4 周期毎に休薬期間

を設けて自然排卵を期待するが、低用量ピルの場合に何周期目まで投与するか、また MPA 療法と低用量ピルのどちらが治療終了後に自然排卵しやすいかという点でも更なる症例の蓄積が必要であると考えられる。

[結 論]

月経異常を主訴とする挙児希望のない PCOS 婦人に対して低用量ピルは妥当な治療法であると思われる。

[参考論文]

- 1) 生殖・内分泌委員会報告（委員長 水沼英樹）：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提案. 日産婦誌 2007; 59: 868-886
- 2) Andoh K, Mizunuma H, Liu X, et al: A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1998;70:840-6
- 3) 安藤一道、佐藤千歳、中川潤子、宮内彰人、杉本充弘：副作用防止のための排卵誘発. 産婦人科の世界 2005; 57; 557-565
- 4) Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24 ;(1):CD005552
- 5) 生殖・内分泌委員会報告（委員長 杉本修）：本邦婦人における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準設定に関する小委員会(平成2年度～平成4年度)検討結果報告. 日産婦誌 1993; 45: 1359-1367
- 6) Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. 2001; 16; 36-42
- 7) Bagis T, Gokcel A, Zeyneloglu HB, Tarim E, Kilicdag EB, Haydardedeoglu B. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. J Clin Endocrinol Metab 2002 Oct; 87(10):4536-40.

本研究成果の刊行に関する一覧表

「日本産科婦人科学会雑誌」に投稿予定である。

表-1: 対象症例の臨床的特徴

Group	症例	年齢 (歳)	初経 (歳)	月経異常	主訴 多毛 にきび	妊娠歴	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	既往治療
A	1	29	14	+	- -	なし	155	49	20.4	MPA療法
A	2	24	13	+	- -	なし	155	45	18.7	カウマン療法
A	3	27	14	+	- -	なし	162	52	19.8	MPA療法
B	1	27	12	+	- -	なし	159	49	19.4	MPA療法
B	2	27	19	+	- -	なし	156	48	19.7	MPA療法
B	3	22	11	+	+ -	なし	159	54	21.4	カウマン療法

表-2: 対象症例の内分泌学的・超音波学的特徴

Group	症例	ホルモン検査					超音波検査		
		LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	PRL (ng/mL)	E2 (pg/mL)	Testosterone (ng/mL)	最大卵巣径* (mm)	卵胞数*	子宮内膜厚 (mm)
A	1	9.7	8.2	6.2	52.6	0.41	36.0	20	5.4
A	2	13.9	7.9	11.1	40.0	0.52	34.0	15	3.0
A	3	10.8	6.7	8.1	67.0	0.58	38.0	8	11.0
B	1	10.5	7.5	2.6	40.7	0.29	29.0	10	11.0
B	2	13.7	10.4	6.7	47.8	0.51	40.0	14	9.9
B	1	10.9	7.0	5.2	45.0	0.28	42.0	8	5.5

最大卵巣径*: 左右の卵巣のうち、最大の卵巣径
卵胞数*: 左右の卵巣の卵胞数のうち、より多い卵胞を有する卵巣中の卵胞数

図-1: 治療前後の血中LH・FSH値の変動

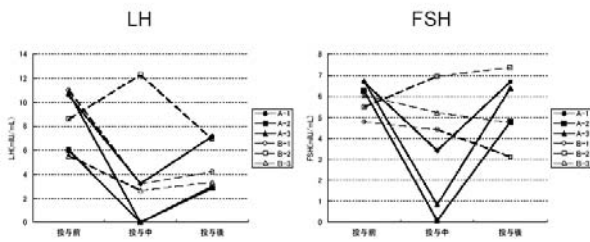


図-2: 治療前後の血中PRL・SHBG値の変動

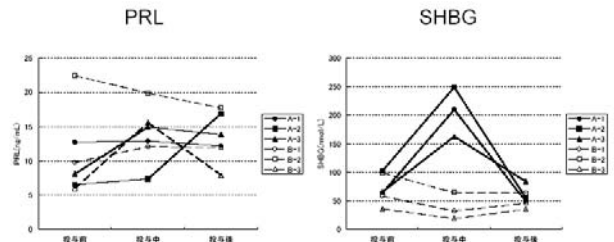


図-3: 治療前後の血中E2・Androstenedione値の変動

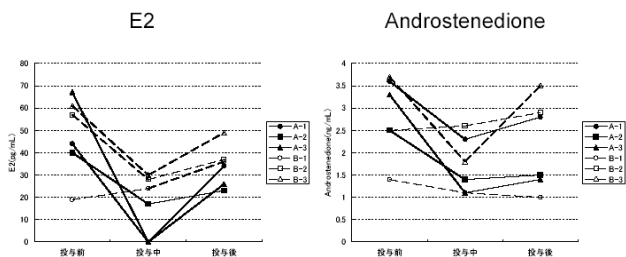


図-4: 治療前後のTestosterone値の変動

