

「多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）に対する新しい排卵誘発法について
～副作用の軽減と妊娠率の向上を目指して～」

春木 篤

多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome, 以下 PCOS）は、生殖年齢女性の6-10%に認められ、①無月経、稀発月経、無排卵周期症などの排卵障害、②卵巣の特徴的な形態変化（多嚢胞性卵巣）、③高アンドロゲン血症、を呈する疾患である。PCOSの診断基準については、2003年にESHRE（欧州ヒト生殖学会）とASRM（米国生殖医学会）で統一された基準が作成され、①月経異常、②高アンドロゲン状態（臨床症状またはホルモン測定値）、③多嚢胞性卵巣、の3項目のうち2項目を満たすものとされている。本邦では、高アンドロゲン血症を呈する症例は決して多くはないため、必須とされるホルモン異常に黄体形成ホルモン（luteinizing hormone, 以下 LH）基礎値の上昇も盛り込まれている。この月経異常と多嚢胞性卵巣といった特徴的な臨床像は、卵巣内のアンドロゲン過剰が顆粒膜細胞でのアロマトラーゼ活性を抑制し、卵胞発育の停止がもたらされることに由来している。最近では、アンドロゲン過剰にもインスリン抵抗性による高インスリン血症がPCOSの病因として重要であることが指摘されており、肥満がある場合は減量のみでも排卵率や妊娠率の改善を認めることがある。また、インスリン抵抗性改善薬であるメトフォルミン単独投与によって、自然排卵が回復する例も少なからず存在し、排卵誘発剤との併用も効果的である。2009年3月に報告されたPCOSの新治療指針（日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会）によると、肥満（BMI 25kg/m²以上）の場合にはまず減量や運動を行い、排卵障害が改善されない場合は、第一選択としてクエン酸クロミフェンを用いた排卵誘発を行い、肥満例やインスリン抵抗性を有する場合にはメトフォルミンの併用も行うとされている。たしかに、クエン酸クロミフェンは安価でありコンプライアンスも良好であるため、日常臨床では容易に用いることが可能というメリットがある一方で、過排卵による治療キャンセル率や多胎率の上昇、抗エストロゲン作用による子宮内膜の菲薄化や頸管粘液の減少などが問題点として挙げられる。我々もクロミフェンをPCOSに対する排卵誘発剤の第一選択薬として使用する場合も少なくないが、上記の問題点以外にもクロミフェンを使用した翌周期の黄体化未破裂卵胞（Luteinized unruptured follicle, 以下 LUF）に悩まされるケースが少なくない。LUFを認めた場合には、穿刺吸引を実施後に治療周期へ移行する例もあるが、治療をキャンセルしてカウフマン療法を行うという苦渋の選択を強いられることが多い。中には1回のカウフマン療法でLUFが縮小せず、2周期連続してカウフマン療

法を行う場合もあり、早期の妊娠を望む夫婦にとっては深刻な問題である。PCOSの新治療指針では、クロミフェンが奏功しなかった症例に対しては、FSH 低用量漸増療法と腹腔鏡下卵巣多孔術を推奨している。遺伝子組み換え卵胞刺激ホルモン (recombinant FSH) の自己注射が認可され、ペン型注入器が発売された 2008 年より、我々は PCOS 症例を含めた排卵障害例に対して、FSH 低用量漸増療法を積極的に実施している。FSH 低用量漸増療法は、文字通り FSH 製剤の投与を低用量から開始し、一定の卵胞発育が認められなければ、少量ずつ FSH 投与量を増加させていく排卵誘発法である。低用量の FSH 投与を継続することで、主席卵胞の FSH 閾値をやや上回る FSH 濃度を維持できれば、次席以下の卵胞群に対しては様々な抑制因子が作用するため、単一卵胞発育が期待できる。結果として、卵巣過剰刺激症候群・多胎などの合併症や、治療キャンセル率の低下が期待されるが、本邦における FSH 低用量漸増療法の臨床成績に関する報告は、十分に示されたとは言い難い。本講演では、我々が実施した 200 周期以上におよぶ FSH 低用量漸増療法の臨床成績を詳細に解析し、クロミフェンが奏功しない PCOS 症例に対する排卵誘発法としての有用性を報告する。