

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09293

研究課題名（和文）多嚢胞性卵巣症候群の血中性腺ホルモンとAMHを用いた診断精度の向上に関する研究

研究課題名（英文）Improvement of diagnostic performance of polycystic ovary syndrome using serum reproductive hormones and anti-Mullerian hormone

研究代表者

苛原 稔（IRAHARA, Minoru）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・研究部長

研究者番号：20160070

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の表現型や検査値は人種間や個人間で大きく異なるため、単一の項目で診断することは困難であり、複数の項目を組み合わせた包括的な診断基準が用いられてきた。近年、PCOSの診断に用いる機器の技術的進歩や、新たな内分泌学的指標の確立によって、PCOSの診断基準を見直す必要性に迫られている。本研究によって、PCOSの診断項目の一つである卵巣多嚢胞性変化(PCO)が、卵巣機能の指標であるAMHによって代用できる可能性が示唆された。一方、AMH単独でPCOSを診断することはできず、あくまでも診断項目の一つとして用いる必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PCOSの診断基準については欧米をはじめとする諸外国においても見直しが行われている。一方、PCOSの表現型や検査所見は人種間で大きく異なるため、海外のデータをそのまま本邦のPCOSに当てはめることはできない。本研究は日本人女性を対象として実施しており、今後本邦の診断基準を見直す上で本研究の持つ意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：It has been reported that the phenotype and experimental characteristics of PCOS are widely different among ethnic groups and individuals. Thus, it can not be diagnosed by only one criterion, and combined criteria are used in the clinical setting. Recently, these criteria are faced with a reconsideration because new diagnostic parameter is established and diagnostic tool is improved. In this study, we show that AMH, which is indicator of ovarian reserve, can be used for alternative parameter of ovarian phenotype of PCOS. We proposed that AMH should be used as one of the criteria, but not as single criterion for PCOS diagnosis.

研究分野：産科婦人科学、生殖内分泌学

キーワード：多嚢胞性卵巣症候群 AMH 卵巣サイズ

1. 研究開始当初の背景

多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) は生殖世代の女性の 5-10% に認められ、月経異常や多毛・ニキビなどの臨床症状に加え、高アンドロゲンやインスリン抵抗性など、多様な内分泌学的異常を呈する症候群である。また、本症候群では肥満や 2 型糖尿病などの栄養代謝疾患の発症リスクが高いことが知られており、妊娠糖尿病や児の先天異常などの周産期リスクが高いことが示唆されている。以上の理由から、特に生殖世代の女性において、PCOS を正確に診断しライフステージに応じた適切な管理を行うことが求められている。一方、PCOS の表現型や検査値は人種間や個人間で大きく異なるため、単一の項目で診断することは困難であり、複数の項目を組み合わせた包括的な診断基準が用いられてきた。また、卵巣所見の診断には経膈超音波を用いることが前提となっており、これらの検査が困難な若年者における診断が課題とされてきた。これらに加え、近年、PCOS の診断に用いる機器の技術的進歩や、新たな内分泌学的指標の確立によって、PCOS の診断基準を見直す必要性に迫られている。

2. 研究の目的

近年、卵巣予備能の指標として anti-mullerian hormone (AMH) が広く用いられており、欧米での検討において、PCOS では AMH が高値を示すこと、および AMH が PCOS に特徴的な多嚢胞性卵巣所見を反映することが示されている。一方、日本人における PCOS において同様の結果が得られるか否かについてはこれまで検討されてこなかった。本研究では、PCOS の診断制度の向上を目的として、卵巣機能の指標として用いられている AMH が PCOS の診断補助に有用であるか検討した。また、PCOS の診断項目に含まれる、経膈超音波による卵巣の多嚢胞性変化(PCO)が、AMH を含む他の指標によって代用できるか検討した。

3. 研究の方法

PCOS 患者において測定した血中 AMH 値と、PCOS の診断に関わる他の因子との関連性について検討を行った。具体的には AMH と身長、体重、体脂肪率、BMI などの身体指標、および血中ゴナドトロピン値、アンドロゲン値、インスリン値などの各種ホルモンの相関関係について解析した。また、PCOS では体型によってその病態が異なる可能性が以前より指摘されていることから、肥満群と非肥満群にわけて同様の検討を行なった。これらに加え、PCOS の診断における、血中 AMH 値の有用性について国内外の文献や学会での発表内容を通じて情報収集を行った。

4. 研究成果

欧米での報告で指摘されているのと同様、日本人の PCOS 患者における血中 AMH 値は高値を示していた。AMH と各種ホルモン値および卵巣所見との相関関係について解析したところ、AMH と卵巣サイズの間特に高い相関性が認められた。この傾向は肥満グループに比べて、非肥満のグループで特に顕著であった。AMH 以外に血中ゴナドトロピン値、アンドロゲン値、血糖値、BMI などが卵巣サイズと相関していたが、最も相関性が高かったのは AMH であった。また、ROC 曲線を用いて、PCOS の診断における AMH の有用性を検討したところ、AMH 単独で PCOS と診断するこ

とは困難と判断された。これらの結果から、AMH を単独で PCOS の診断に用いることはできず、PCOS の診断項目の一つである卵巣所見を推定する因子として使用すべきであることが判明した。若年者など経腔超音波による卵巣所見の確認が不可な症例において、PCOS の診断が困難であることが従来問題視されてきた。以上の結果から、このような症例において血中 AMH 値が診断の補助として使用可能である可能性が示唆された。一方、肥満症例では PCOS 診断における AMH の有用性は低いことから、さらなる検討が必要と考えられた。

また、文献により情報収集を行なった結果、欧米女性を対象とした検討において、PCOS では正常女性に比べて血中 AMH 値が高いこと、および AMH は高い感度・特異度をもって単独で PCOS の診断精度を向上できるとの情報を得られた。また、これまで PCOS の診断に広く用いられてきた多嚢胞性卵巣について、超音波機器が発達した現在においては過剰診断される恐れがあること、および AMH を卵巣所見の補助として用いることで、より客観性に優れた診断が可能となるとの情報を得られた。ただし、これらについても欧米での報告が中心であり、同様の結果が日本人における PCOS にも当てはまるか否かは不明であった。この点について、すでに述べた通り、我々がこれまでの研究で得た結果から、日本人女性では AMH を単独で PCOS の診断に用いた場合には十分な感度・特異度を得ることはできないこと、および AMH と他の所見を組み合わせることで PCOS の診断精度を向上できることが確認された。日本の PCOS 診断基準では、月経異常、血中ホルモン値の異常、および超音波検査による多嚢胞性卵巣が必須項目とされているが、このうち多嚢胞性卵巣は超音波機器の性能や検者の主観によって影響を受けやすいことが問題視されてきた。AMH は客観性に優れ、また卵巣機能を強く反映することから、今後 PCO に置き換わる、もしくは補強する要素として必須項目の中に組み込む必要があると考えられた。また、AMH を多嚢胞性卵巣の代用として使用できるということであれば、経腔超音波による卵巣の確認は必ずしも必要ではなく、経腔的操作が困難な若年者や初交前の患者にとってその意義は大きいと考えられる。

以上より、日本人女性においても、今後 PCOS の診断において AMH が有用な指標となることが明らかとなった。今後さらなる検討を重ね、臨床での実用を目指す予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshida Tomoko, Matsuzaki Toshiya, Miyado Mami, Saito Kazuki, Iwasa Takeshi, Matsubara Yoichi, Ogata Tsutomu, Irahara Minoru, Fukami Maki	4. 巻 65
2. 論文標題 11-oxygenated C19 steroids as circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 979 ~ 990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endorcj.EJ18-0212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki Toshiya, Iwasa Takeshi, Yanagihara Rie, Komasa Mizuki, Yano Kiyohito, Mayila Yiliyasi, Tachibana Ayaka, Yamamoto Yuri, Kato Takeshi, Kuwahara Akira, Irahara Minoru	4. 巻 17
2. 論文標題 Pilot study of the optimal protocol of low dose step-up follicle stimulating hormone therapy for infertile women	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 315 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12208	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki Toshiya, Iwasa Takeshi, Kawakita Takako, Yamamoto Yuri, Abe Akiko, Hayashi Aki, Yano Kiyohito, Nishimura Masato, Kuwahara Akira, Irahara Minoru	4. 巻 17
2. 論文標題 Pregnancy outcomes of women who received conservative therapy for endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 325 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 苛原 稔
2. 発表標題 教育講演：生殖医療の光と影
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiya Matsuzaki, Rie Yanagihara, Kiyohito Yano, Takeshi Iwasa, Minoru Irahara.
2. 発表標題 Efficacy of individualized dose of FSH in ovarian stimulation for unexplained sterility.
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rie Yanagihara, Toshiya Matsuzaki, Takeshi Iwasa, Kiyohito Yano, Minoru Irahara.
2. 発表標題 Individualized initial dose in low-dose FSH therapy for WHO group 2 patients.
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	松崎 利也 (MATSUZAKI Toshiya) (70294692)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授 (16101)	削除：2019年12月20日
研究 分担者	岩佐 武 (IWASA Takeshi) (00707903)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------