

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10672

研究課題名(和文) 多嚢胞性卵巣症候群の診断基準におけるAMHとインスリン抵抗性の意義に関する研究

研究課題名(英文) Significance of serum anti-Mullerian hormone and insulin resistance in the diagnosis of polycystic ovary syndrome

研究代表者

苛原 稔 (IRAHARA, Minoru)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・教授

研究者番号：20160070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断における血中AMHとインスリン抵抗性(IR)の意義を検討した。PCOS患者(n=114)のAMH値は、正常女性(n=95)よりも高かった。PCOSの病態に關与する因子26項目中で12項目がAMH値と有意に相関していたが、IR関連因子には相関がなかった。多変量解析では卵巣体積のみが有意な相関を示した。PCOSの診断においてAMHは卵巣所見の補助に用い、特異度の高いカットオフ値が適切であり、9.0 ng/ml (感度32.5%、特異度88.4%)または10.0 ng/ml(感度24.6%、特異度92.6%)が妥当と思われる。

研究成果の概要(英文)：We studied the significance of serum Anti-Mullerian hormone and insulin resistance (IR) in the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS). Serum AMH level was higher in PCOS than in normal cyclic women. Correlations between serum AMH level and various endocrine and metabolic factors (26 factors) were analysed in PCOS and 12 factors showed significant correlations with AMH although IR did not show significant correlation. Only ovarian volume showed the strongest positive correlation ( $r=0.62$ ) with the serum AMH level on multiple regression analysis. A cut-off value of 10 ng/mL had a high specificity of 92.6%, although the sensitivity was low (24.6%). The serum AMH level could be a surrogate for ultrasound findings of the ovaries in the diagnosis of PCOS.

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 PCOS 抗ミュラー管ホルモン AMH 年齢

1. 研究開始当初の背景

多嚢胞性卵巣症候群 (poly cystic ovary syndrome : PCOS) は、女性の 3~5%、月経不順患者の 7 割以上を占め、多彩な内分泌・代謝異常を有し、生活習慣病のリスクも高い重要な症候群である。特有の治療法や長期的な管理が必要であるため、的確に診断を行うことが重要となる。しかしながら、PCOS の診断において必要とされている多嚢胞卵巣所見の判定の客観性が問題とされている。一方、近年血中抗ミュー管ホルモン (AMH) 濃度の測定が可能となり、PCOS では血中 AMH 濃度が高いことが報告されている。また、国内外において、PCOS の一部にインスリン抵抗性が関与していることが明らかになり、サブグループを分類する必要があると思われる。

2. 研究の目的

PCOS の診断基準の改善のため、血中 AMH とインスリン抵抗性の意義を明らかにすることを目的として本研究を計画した。具体的な目的は下記の 3 つである。

- (1) PCOS 患者の血中 AMH 値を正常女性と比較する。
- (2) PCOS 患者の血中 AMH 値を規定している因子について、インスリン抵抗性を含めて網羅的に検討する。
- (3) PCOS 診断におけるカットオフ値を設定する。

3. 研究の方法

(1) 正常月経周期女性と日本産科婦人科学会の PCOS 診断基準で診断した多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) 患者の血液検体を収集した。施設内の倫理委員会の承認のもとで、インフォームドコンセントを得て正常月経周期女性 95 名 (control 群) と PCOS 患者 114 名 (PCOS 群) の血液検体を収集した。血中 AMH は、再現性の高い Elecsys AMH を導入して測定した。

(2) PCOS 患者の血中 AMH 値を規定している因子について検討した。PCOS 患者 114 名を対象として、PCOS の病態を形成する因子として、多項目を網羅的に抽出し、LH, FSH, LH/FSH, テストステロン, アンドロステンジオン, DHEAS, DHEA, E1, E2, E1/E2, インスリン, 血糖, HOMA-IR, Tg, LDL コレステロール, 血圧 (収縮期・拡張期), OVPO (平均卵巣体積), 月経異常の重症度 (無排卵月経, 奇発月経, 無月経), 多毛の有無, ニキビの有無, ウエスト, ヒップ, ウエスト/ヒップ, BMI, 体脂肪率を検討の対象とし、これらの臨床情報を PCOS 患者 114 名の診療録から抽出し、血中 AMH 値との相関を検討した。相関関係の有無は、正規性と分散を考慮の上、スピアマンの順位相関係数検定、ピアソンの相関係数の検定を行い有意な相関がみられた因子を抽出した。

(3) PCOS 患者の血中 AMH 値を規定している因子について、多変量解析を用いて検討し、診断におけるカットオフ値を設定した。

4. 研究成果

(1) PCOS 群の AMH 値 ( $8.35 \pm 8.19 \text{ ng/ml}$ ) は、control 群 ( $4.99 \pm 3.23 \text{ ng/ml}$ ) に比べ有意に

高かった ( $P < 0.01$ ) (図 1)。control 群では年齢と AMH の間に強い負の相関関係 ( $r = -0.54$ ,  $P < 0.01$ ) がみられたが、PCOS 群ではみられなかった。重回帰分析では、血中 AMH 値は、年齢および PCOS の有無の両者から独立した影響を受けていた (偏回帰係数、年齢:  $-0.212$ 、群分け:  $0.282$ )。

PCOS では血中 AMH 濃度が高いことが明らかになった。また、PCOS 患者で AMH と年齢との相関が有意ではないことから、PCOS 患者では年齢以外の因子の影響が大きいことが明らかになった。

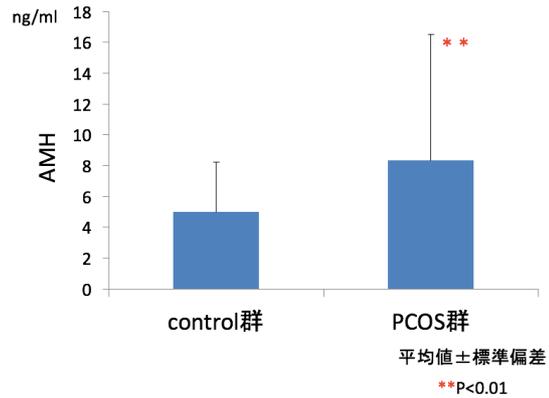


図 1 PCOS 患者の血中 AMH 濃度

(2) PCOS 患者の血中 AMH 値と最も相関が強かった因子は平均卵巣体積 (OVPO) であり、相関係数は  $r = 0.618$  であった。また、LH, LH/FSH 比, テストステロン (T), 遊離 T, アンドロステンジオン, TG, LDL コレステロール, ニキビの有無, 身長, 体重, BMI にも有意な相関があった。一方、インスリン抵抗性に関する各因子 (図 2) や副腎性アンドロゲン AMH との相関がなかった。PCOS 患者では AMH とインスリン抵抗性、年齢との相関が有意ではなく、卵巣体積等の因子が PCOS 患者の血中 AMH を規定していることを明らかにした。

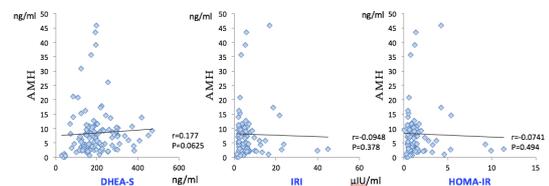


図 2 AMH とインスリン抵抗性の相関

(3) PCOS 患者の血中 AMH 値との相関が有意であった因子 (OVPO), LH, LH/FSH 比, T, 遊離 T, アンドロステンジオン, TG, LDL コレステロール, ニキビの有無, 身長, 体重, BMI) を多変量解析にて検討した。その結果、AMH の独立した規定因子は OVPO のみであった。AMH の診断能を ROC 解析で検討したところ、最適のカットオフ値は  $7.33 \text{ ng/ml}$  と算出されたが、AUC は  $0.633$  と  $0.7$  を下回っており、感度と特異度を両立できなかった (感度

44.7%、特異度 76.8%)。診断基準の中で AMH を用いるには、特異度が高いカットオフ値を用が適切であり、9.0 ng/ml (感度 32.5%、特異度 88.4%)または 10.0 ng/ml(感度 24.6%、特異度 92.6%)が妥当と思われる。

表 1 PCOS 診断における AMH カットオフ値

AMH(ng/mL) カットオフ値	感度	特異度
2	92.1	16.8
3	75.4	31.6
4	68.4	44.2
5	57.9	55.8
6	52.6	68.4
7	48.2	74.7
7.33	44.7	76.8
8	40.4	84.2
9	32.5	88.4
10	24.6	92.6
11	18.4	94.7
12	14.9	95.8
13	14.0	97.9
14	12.3	98.9
15	10.5	98.9
16	9.6	100.0

PCOS の診断における AMH の位置付けは、現在の診断基準の卵巢所見の項目の不備を補うものとして考えられ、その場合のカットオフ値は 9.0 ng/ml 以上、または 10.0 ng/ml 以上に設定することが妥当と思われる。一方、インスリン抵抗性に関する各指標は AMH とは全く相関しないことから、BMI 等により診断基準のための位置づけを検討する必要があると思われる。

以上、PCOS の AMH 値を多角的に検討し、診断における位置付けおよびカットオフ値の案を設定した。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 23 件)

Iwasa T, Matsuzaki T, Yano K, Mayila Y, Irahara M. Effects of dihydrotestosterone administration on the expression of reproductive and body weight regulatory factors in ovariectomized and estradiol-treated female rats. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jan;34(1):73-77. 、査読有、DOI : 10.1080/09513590.2017.1337096  
Asada Y, Morimoto Y, Nakaoka Y, Yamasaki T, Suehiro Y, Sugimoto H, Yoshida M, Irahara M. Age-specific serum anti-Müllerian hormone concentration in Japanese women and its usefulness as a predictor of the ovarian response. *Reprod Med Biol.*

2017 Sep 18;16(4):364-373. 、査読有、DOI : 10.1002/rmb2.12055  
Matsuzaki T, Munkhzaya M, Tungalagsuvd A, Mayila Y, Iwasa T, Yano K, Yanagihara R, Tokui T, Kato T, Kuwahara A, Matsui S, Irahara M. Prenatal undernutrition disrupted the sexual maturation, but not the sexual behavior, in male rats. *Reprod Med Biol.* 2017 Sep 16;16(4):325-329. 、査読有、DOI : 10.1002/rmb2.12045  
Matsuzaki T, Douchi T, Oki T, Ishihara O, Okagaki R, Kajihara T, Tamura M, Kotsuji F, Tajima K, Kawano M, Ishizuka B, Irahara M. Weight reduction using a formula diet recovers menstruation in obese patients with an ovulatory disorder. *Reprod Med Biol.* 2017 Jul 7;16(3):268-275. 、査読有、DOI : 10.1002/rmb2.12034  
Iwasa T, Matsuzaki T, Yano K, Yanagihara R, Tungalagsuvd A, Munkhzaya M, Mayila Y, Kuwahara A, Irahara M. The effects of chronic testosterone administration on body weight, food intake, and adipose tissue are changed by estrogen treatment in female rats. *Horm Behav.* 2017 Jul;93:53-61. 、査読有、DOI : 10.1016/j.yhbeh.2017.05.008  
Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito H. Pregnancy and neonatal outcomes following letrozole use in frozen-thawed single embryo transfer cycles. *Hum Reprod.* 2017 Jun 1;32(6):1244-1248. 、査読有、DOI : 10.1093/humrep/dex066  
Matsuzaki T, Munkhzaya M, Iwasa T, Tungalagsuvd A, Yano K, Mayila Y, Yanagihara R, Tokui T, Kato T, Kuwahara A, Matsui S, Irahara M. Relationship between serum anti-Müllerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2017 May 30;64(5):531-541. 、査読有、DOI : 10.1507/endocrj.EJ16-0501  
Irahara M, Kuwahara A, Iwasa T, Ishikawa T, Ishihara O, Kugu K, Sawa R, Banno K, Saito H. Assisted reproductive technology in Japan: a summary report of 1992-2014 by the Ethics Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *R Reprod Med Biol.* 2017 Apr 18;16(2):126-132. 、査読有、DOI : 10.1002/rmb2.12014  
Matsuzaki T, Tungalagsuvd A, Iwasa T,

Munkhzaya M, Yano K, Mayila Y, Tokui T, Yanagihara R, Matsui S, Kato T, Kuwahara A, Irahara M. Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol*. 2017 Apr 4;16(2):179-187. 、査読有、DOI: 10.1002/rmb2.12026

岩佐 武, 松崎利也, 矢野清人, 苛原 稔 症例:不妊治療 多嚢胞性卵巣症候群の画像診断とその臨床的意義は? 産婦人科画像診断トレーニング 臨床婦人科産科-2017増刊号-、査読無、第71巻4号・増刊号,199-202 平成29年4月20日発行

矢野清人, 松崎利也, 苛原 稔 多嚢胞性卵巣症候群テストステロン 最新女性医療 フジメディカル出版、査読無、Vol.4, No.1,17-22 平成29年2月17日発刊

松崎利也 インスリン抵抗性改善薬～女性不妊における治療薬の基礎と実践:いつ・だれに・どう使うか⑥～ 薬局 南山堂、査読無、2017,Vol.68,No.2,70-74 平成29年2月5日発行

Iwasa T, Matsuzaki T, Tungalagsuud A, Munkhzaya M, Yiliyasi M, Kato T, Kuwahara A, Irahara M. Effects of chronic DHEA treatment on central and peripheral reproductive parameters, the onset of vaginal opening and the estrous cycle in female rats. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Sep;32(9):752-755. 、査読有、DOI: 10.1111/cen.13080.

Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Kubota T, Irahara M, Ogata T, Fukami M. Blood allopregnanolone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Jul;85(1):151-152. 、査読有、DOI: 10.1111/cen.13080.

Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Hasegawa T, Homma K, Inoue E, Miyashiro Y, Kubota T, Irahara M, Ogata T, Fukami M. Steroidogenic pathways involved in androgen biosynthesis in eumenorrhic women and patients with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Apr;158:31-37. 、査読有、DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.010.

Tungalagsuud A, Matsuzaki T, Iwasa T, Munkhzaya M, Yiliyasi M, Kawami T, Kato T, Kuwahara A, Irahara M. The expression of orexigenic and anorexigenic factors in middle-aged female rats that had been subjected to prenatal undernutrition. *Int J Dev Neurosci*. 2016 Apr;49:1-5. 、査読有、

DOI:

10.1016/j.ijdevneu.2016.08.001.

松崎利也 多嚢胞性卵巣症候群 産婦人科処方実践マニュアル 産科と婦人科・第83巻・増刊号、査読有、243-247 2016年3月25日発行

松崎利也 差分解説:多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)治療の必要性 日本医事新報、査読有、No.4788 p59 2016年1月30日発行

Iwasa T, Matsuzaki T, Tungalagsuud A, Munkhzaya M, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. The advancement of the onset of vaginal opening in female rats subjected to chronic testosterone treatment occurs independently of hypothalamic Kiss1 and RFRP expression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2016 Jan 27;36(8):767-770. 、査読有、DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.04.004.

Iwasa T, Matsuzaki T, Tungalagsuud A, Munkhzaya M, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Prenatal undernutrition increases the febrile response to lipopolysaccharides in adulthood in male rats. *Int J Dev Neurosci*. 2015 Aug;44:1-5. 、査読有、DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.04.004.

21 Iwasa T, Matsuzaki T, Tungalagsuud A, Munkhzaya M, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. LH and testosterone production are more sensitive to the suppressive effects of food deprivation in prenatally undernourished male rats. *Int J Dev Neurosci*. 2015 Jun;43:66-69. 、査読有、DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.04.001.

22 Iwasa T, Matsuzaki T, Munkhzaya M, Tungalagsuud A, Yamasaki M, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. The effects of prenatal undernutrition and postnatal high-fat diet on hypothalamic Kiss1 mRNA and serum leptin levels. *Int J Dev Neurosci*. 2015 May;42:76-79. 、査読有、DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.03.001.

23 Matsuzaki T, Iwasa T, Munkhzaya M, Tungalagsuud A, Kawami T, Murakami M, Yamasaki M, Yamamoto Y, Kato T, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Developmental changes in hypothalamic oxytocin and oxytocin receptor mRNA expression and their sensitivity to fasting in male and female rats. *Int J Dev Neurosci*. 2015 Apr;41:105-109. 、査読有、DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.01.001.

[学会発表](計11件)

苛原 稔 これからの生殖内分泌学を  
考える 第 22 回日本生殖内分泌学会学  
術集会 平成 29 年 9 月 30 日、沖縄県宜  
野湾市

Toshiya Matsuzaki Manipulating  
hypothalamus using rat models of  
anovulation and optimizing ovulation  
induction in human -Control of HPG  
axis to improve the fertility in  
animals and humans- Fourth World  
Congress of Reproductive Biology  
Okinawa, Japan September 27-29, 2017.

Minoru Irahara "PCOS and androgen  
excess" Maternal-Fetal Medicine/  
Reproductive Endocrinology The 22<sup>nd</sup>  
Seoul International Symposium  
September 23, 2017 Seoul, Korea

Minoru Irahara New concept of  
diagnosis of PCOS The 103<sup>rd</sup> Annual  
Congress of KSOG September  
22-23, 2017 Seoul, Korea

Minoru Irahara "Androgen Excess in  
Women-Polycystic Ovary Syndrome"  
S6:Gender Differences of  
Intrauterine Development The 8th  
Congress of the International Society  
for Gender Medicine September  
14-16, 2017 Sendai, Japan

苛原 稔 「日本産科婦人科学会からの  
提言」これからの生殖医療に求められる  
期待と責務 第 35 回日本受精着床学会  
総会・学術講演会 平成 29 年 7 月 20-21  
日、米子市

松崎利也 多嚢胞性卵巣症候群患者の  
代謝異常と長期的な管理-多嚢胞性卵巣  
症候群(polycystic ovary syndrome :  
PCOS )~基礎から臨床まで~ 第 69  
回日本産科婦人科学会学術講演会 平  
成 29 年 4 月 14-16 日、広島市

Toshiya Matsuzaki Symposium:  
Exploring pathophysiology and future  
treatment for human anovulation using  
rat models.-What are the challenges  
and likely outcomes of drug  
development in the field?- The 3<sup>rd</sup>  
World Conference on  
Kisspeptin Orlando, Florida, USA  
March 30-31, 2017.

齊藤和毅、松崎利也、岩佐 武、勝美桃  
理、宮戸真美、石川智則、苛原 稔、齊  
藤英和、久保田俊郎、緒方 勤、深見真  
紀 正常月経女性および多嚢胞性卵巣  
症候群患者のアンドロゲン産生には複  
数のステロイド産生経路が関与する  
第 61 回日本生殖医学会学術集会 平成  
28 年 11 月 3-4 日、横浜

松崎利也、岩佐 武、馬依拉伊利亞斯、  
Altankhuu Tungalagsuvd、Munkhsaikhan  
Munkhzaya、苛原 稔 多嚢胞性卵巣症  
候群における血中 AMH 測定の意義の検

討 第 68 回日本産科婦人科学術講演会  
平成 28 年 4 月 21-24 日、東京

Toshiya Matsuzaki Metformin  
treatment in women with polycystic  
ovary syndrome. IFFS/JSRM  
International Meeting, 2015  
26-29, April, 2015, Yokohama

〔図書〕(計 1 件)

松崎利也 インスリン増感剤、不妊・不育  
診療指針、柴原浩章 編著、中外医学社、  
259-260、2016 年 11 月 10 日発行

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

苛原 稔 (IRAHAHA, Minoru)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：20160070

(2) 研究分担者

松崎 利也 (MATSUZAKI, Toshiya)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授

研究者番号：70294692

岩佐 武 (IWASA, Takeshi)

徳島大学・病院・特任准教授

研究者番号：00707903