様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ６ 月 １７ 日現在

機関番号：１６１０１
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2012～2014
課題番号：２４５９２４７２

研究課題名（和文）多嚢胞性卵巣症候群患者に対する治療法の個別化に関する内分泌学的検討

研究課題名（英文）Endocrinological study for individual treatment of polycystic ovary syndrome

研究代表者
苛原　稔（IRAHARA, Minoru）

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：２０１６００７０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,000,000円

研究成果の概要（和文）：多嚢胞性卵巣症候群を内分泌的に解析し、診断精度の向上と病態に応じた治療法選択について検討した。血中テストステロン(T)は、特異性の高い測定法を用いると44.2%の患者で高Tを検出でき、診断に重要であることがわかった。性腺系ホルモンの測定系間の相違は、Tは相違が大きかったが、LH、FSH、PRL、E およびPでは測定系間の相関は高く、換算で対応できると思われる。また、生活習慣病リスクの観点からの病型分類には、BMI(肥満の有無)、free T、アンドロステンジオン、卵巣体積が有用であり、メトホルミンの効果が期待できる症例は、肥満またはインスリン抵抗性を有する症例であった。

研究成果の概要（英文）：We studied endocrinological findings of PCOS to improve diagnosis efficasy and to select suitable treatment for individual patients. Results are follows. 1) Serum testosterone (T) level was elevated in 44.2% of patients, and seemed useful for the diagnosis in Japanese PCOS if it is measured by resent assay system. 2) As for difference among hormone assay systems, T assay systems were not identical. However, LH, FSH, PRL, estradiol and progesterone assay systems showed high relationships among corresponding assay systems. 3) Obesity, free T, androstenedione and ovarian volume were related to risk factors of metabolic syndrome (MBS) in PCOS. These factors would be useful for classification of subtype preventing MBS. 4) Obese or insulin resistant patients were responders of metformin therapy in PCOS, and suggested for metformin use as optional therapy in ovulation induction. These results would improve diagnosis, classification of subtype and suitable treatment selection in PCOS.

研究分野：医歯薬学

キーワード：多嚢胞性卵巣症候群　PCOS　テストステロン　ホルモン測定系　代謝異常　生活習慣病

１．研究開始当初の背景

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患は生殖年齢女性の 5～10%に存在し、若年者では月経不順と不妊、多毛、子宮内膜癌の発生、中高年者では生活習慣病の発症率が高いことから、女性の生涯において長期にわたる健康管理を必要とする重要な症候群である。しかしながら、病因が明らかでない上に病態とホルモン・代謝異常に人種差が大きく、診断と治療には未解決の課題が多い。

(1)PCOS の診断ではアンドロゲン過剰の評価が重要であるが(①)、代表的な血中アンドロゲンであるテストステロンの評価は、測定系の特異度が低かったために、PCOS 患者の診断や治療指針の検討において血中 T 濃度を用いることには限界があった。近年、特異度を改善した測定系が開発され、PCOS の診断における有用性が期待される。

(2) ホルモン測定値には測定系間の相違があり、施設間のデータ比較を困難にしている(②)。内分泌的検討の結果を一般化するには、測定系による相違を明らかにする必要がある。

(3) PCOS は生活習慣病発症のリスクが高く、インスリン抵抗性などの代謝異常を持つ群が存在するため、病系を分類する必要がある。

(4)PCOS 患者の病態にはインスリン抵抗性が関与していることから、インスリン抵抗性改善作用のあるメトホルミンが用いられる場合がある(③)。病態が単一でない症候群である PCOS では、個々の患者ごとに治療の適・不適があると思われる。しかるに、治療法の選択に有用な内分泌指標は存在しない。

２．研究の目的

(1)新しい測定試薬のエクルーシス試薬テストステロンⅡ（ECL　TESTO□/ ロシュ・ダイアグノスティクス; 新キット）を用い、PCOS 患者の診断に重要なＴの血中濃度検出率の向上について検討した。

(2) 生殖関連ホルモンの測定系間における測定値の相違を検討した

(3) 代謝異常の有無から PCOS 患者の病型分類を検討した。

(4) PCOS の排卵誘発におけるメトホルミン(Met)療法について、どのような患者に効果が高いかを解析した。

３．研究の方法

(1)正常月経周期女性(92 検体)、PCOS 以外の排卵障害患者(25 検体)、PCOS 患者(86 検体)の血液検体を用い、以前のキット（エクルーシス試薬テストステロン（ECL TESTO/ ロシュ・ダイアグノスティクス; 旧キット）および新キットでのＴ高値率を比較し、PCOS の診断における新キットの有用性を検討した。

(2) LH、FSH、PRL、エストラジオール(E)、プロゲステロン(P)およびテストステロン(T)について、国内で複数存在するホルモン測定系間の測定値の相違について検討した。

(3) PCOS 患者の臨床データから、身体所見・内分泌因子と生活習慣病に関する因子の相関を重回帰分析等で検討した。

(4) Metを投与した症例を対象とした症例調査を行い、①クロミフェン(Cl)抵抗性の患者に対するCl-Met併用療法、②Cl抵抗性のない患者に対するCl-Met併用療法、③第一選択としてのCl-Met併用療法、④Met単独療法に分類して検討した。合計178症例・798周期のうち、不適例を除外し162症例・480周期を解析した。

４．研究成果

(1)T 非高値率は正常月経周期女性で新および旧キット共に 98.9%、PCOS 以外の排卵障害患者で新および旧キット共に 96%であった。PCOS 患者の T 高値率は旧キットで 30.2%、新キットで 44.2%であった。最近の測定系ではPCOS患者のT値をより正確に測定でき、病態の解析、診断ならびにサブタイプの鑑別にＴ測定が重要であることが明らかとなった。

(2) LH、FSH、PRL、E および P では測定系間の測定値の相関は高く、換算により比較可能である。一方、T は女性の血中濃度域では測定系によるばらつきが大きく、一部の測定系の正確性に問題があった。多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患者の診断と治療においてＴ値は重要であり、データの解釈に際し使用した測定系を考慮する必要がある。

(3) PCOS 患者では肥満者の割合が 32.6%、インスリン抵抗性を持つ者(HOMA-IR≧2.5)の割合は 29.2%を占めていた。身体所見・内分泌因子と生活習慣病に関する因子の相関を重回帰分析等で検討し、以下の結果を得た。①生活習慣病のリスクファクターには肥満の有無が最も関係し、他には、卵巣体積や freeＴが関係していた。②血中 LH、男性ホルモン(A)の異常所見で PCOS を３群に分類すると、高 A をもつ２群で生活習慣病リスクが高い。しかしながら、この分類は肥満と独立した因子ではなかった。③生活習慣病リスクファクター保持率は非肥満 PCOS で１０未満と低く、肥満 PCOS で、肥満以外の生活習慣病リスクファクター保持率は 64.3%であった。以上から、PCOS を生活習慣病のリスクファクターから病型分類するには、BMI(肥満の有無)、freeＴ、アンドロステンジオン、卵巣体積が有用であることがわかった。

(4) ①(80例221周期)：排卵率は周期別65.1%、症例別69.9%と高率で、単一卵胞発育率も81.1%と高かった。BMI30以上の群は30未満の3群よりも妊娠率が有意に高かった。②(57例205周期)：妊娠率は周期別16.7%、症例別50.9%と高率であった。③(7例12周

期)：排卵率は周期別83.3%、症例別85.7%と高率であり、単一卵胞発育率も71.4%と高率であった。④(18例42周期)：排卵率は周期別70.0%、症例別60.0%と高率であった。⑤副作用は 3.6%(17/472)にみられ、主に消化器系のものであった。⑥妊娠例に多胎はなく(0/42)、児の奇形は3.4%(1/29、心奇形)であった。

Met は、主として Cl 単独で排卵が起きない症例に対して、Cl との併用療法として試みられ、一定の効果が見られている。特に肥満またはインスリン抵抗性のある患者に有用である。また、第一選択としての Met 単独療法も一定の効果が見られており、奏効が期待できる肥満またはインスリン抵抗性症例では、実施を検討する余地があると思われた。

＜引用文献＞

①水沼英樹、苛原　稔、他：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準設定に関する小委員会（平成 17 粘度~平成 18 年度）検討結果報告　日本産科婦人科学会誌 59(3)868-886、2007

②Iwasa,T. Matsuzaki T, Irahara M. et al.: Comparison and Problems of Measured Values of LH, FSH and PRL among Measurement Systems. Endocrine Journal 53: 101-109,2006

③久保田俊郎、苛原　稔、他：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療法に関する治療指針作成のための小委員会報告. 日本産科婦人科学会雑誌　61(3):902-912, 2009

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　19　件）

1. Iwasa T, Matsuzaki T, Munkhzaya M, Tungalagsuvd 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. 査読有、2015 May;42:76-79.
2. Matsuzaki T, Iwasa T, Tungalagsuvd A, Munkhzaya M, Kawami T, Yamasaki M, Murakami M, Kato T, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. The responses of hypothalamic NPY and OBRb mRNA expression to food deprivation develop during the neonatal-prepubertal period and exhibit gender differences in rats. Int J Dev Neurosci. 査読有、2015 Apr;41:63-67.
3. 松崎利也、松井寿美佳、岩佐　武、苛原　稔　月経不順と女性医療　特集女性医療について　最新女性医療　フジメディカル出版　査読無、Vol.1/No.1/2014, 25-31 2014 年 11 月 10 日発行
4. Iwasa T, Matsuzaki T, Matsui S, Munkhzaya M, Tungalagsuvd A, Kawami T, Murakami M, Kato T, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. The effects of LPS-induced endotoxemia on the expression of adiponectin and its receptors in female rats. 査読有、Endocr J. 2014;61(9):891-900.
5. Iwasa T, Matsuzaki T, Munkhzaya M, Tungalagsuvd A, Kawami T, Murakami M, Yamasaki M, Kato T, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Prenatal exposure to glucocorticoids affects body weight, serum leptin levels, and hypothalamic neuropeptide-Y expression in pre-pubertal female rat offspring. Int J Dev Neurosci. 査読有、2014 Aug;36:1-4.
6. Iwasa T, Matsuzaki T, Tungalagsuvd A, Munkhzaya M, Kawami T, Niki H, Kato T, Kuwahara A, Uemura H, Yasui T, Irahara M. Hypothalamic Kiss1 and RFRP gene expressions are changed by a high dose of lipopolysaccharide in female rats. Horm Behav. 査読有、2014 Jul;66(2):309-316.
7. Iwasa T, Matsuzaki T, Munkhzaya M, Tungalagsuvd A, Kawami T, Murakami M, Yamasaki M, Kato T, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Pre-pubertal serum leptin levels and sensitivity to central leptin injection of prenatally undernourished female rats. Int J Dev Neurosci. 査読有、2014 Jun;35:52-54.
8. Iwasa T, Matsuzaki T, Munkhzaya M, Tungalagsuvd A, Kawami T, Murakami M, Yamasaki M, Kato T, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Changes in the responsiveness of hypothalamic prokineticin 2 mRNA expression to food deprivation in developing female rats. Int J Dev Neurosci. 査読有、2014 May;34:76-78.
9. Iwasa T, Matsuzaki T, Kinouchi R, Gereltsetseg G, Murakami M, Munkhzaya M, Altankhuu T, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Changes in central and peripheral inflammatory responses to lipopolysaccharide in ovariectomized female rats. Cytokine. 査読有、2014 Jan;65(1):65-73.

10. Niki H, Matsuzaki T, Kinouchi R, Iwasa T, Kawami T, Kato T, Kuwahara A, Irahara M. Improvement in diagnostic performance of the revised total testosterone measuring system in Japanese women with polycystic ovary syndrome. J Med Invest. 査読有、2014;61(1-2):65-71.
11. 松崎利也 インスリン抵抗性を持つ多嚢胞性卵巣症候群患者の診断とメトホルミン療法の適応の検討 日本産科婦人学会雑誌 査読有、第 65 巻第 12 号、2698-2708 2013 年 12 月
12. 松崎利也、岩佐 武、苛原 稔 新たに開発されたアーキテクト・テストステロンⅡの性能評価と多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の診断における有用性の検討 医学と薬学 査読有、70 巻 20 号・331-339、2013 年 8 月
13. Iwasa T, Matsuzaki T, Kinouchi R, Gereltsetseg G, Murakami M, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Developmental changes in the responsiveness of hypothalamic ER alpha mRNA levels to food deprivation. Neuro Endocrinol Lett. 査読有、2013;34(6):543-548.
14. Nakashima A, Araki R, Tani H, Ishihara O, Kuwahara A, Irahara M, Yoshimura Y, Kuramoto T, Saito H, Nakaza A, Sakumoto T. Implications of assisted reproductive technologies on term singleton birth weight: an analysis of 25,777 children in the national assisted reproduction registry of Japan. Fertil Steril. 査読有、2013 Feb;99(2):450-455.
15. Gereltsetseg G, Matsuzaki T, Iwasa T, Kinouchi R, Nakazawa H, Yamamoto S, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Delay in the onset of puberty of intrauterine growth retarded female rats cannot be rescued with hypernutrition after birth. Endocr J. 査読有、2012 Nov 30;59(11):963-972.
16. Kinouchi R, Matsuzaki T, Iwasa T, Gereltsetseg G, Nakazawa H, Kunimi K, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Prepubertal exposure to glucocorticoid delays puberty independent of the hypothalamic Kiss1-GnRH system in female rats. Int J Dev Neurosci. 査読有、2012 Sep 11;30(7):596-601.
17. 苛原 稔 やせと肥満 小児・思春期診療最新マニュアル 日本医師会雑誌 査読有、2012；141：113-115
18. 木内理世、松崎利也、松井寿美佳、中澤浩志、苛原 稔 エクルーシス試薬エストラジオールⅢの基礎的および臨床的有用性についての検討 医学と薬学 査読有、68 巻 2 号・2012 年 8 月、319-326
19. Iwasa T, Matsuzaki T, Murakami M, Kinouchi R, Gereltsetseg G, Nakazawa H, Yamamoto S, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Effects of lipopolysaccharide exposure at different postnatal time points on the response of LH to homotypic stress in adulthood. J Reprod Immunol. 査読有、2012 Jun;94(2):155-160.

〔学会発表〕（計 13 件）

1. 松崎利也、岩佐 武、松井寿美佳、加藤剛志、桑原 章、中奥大地、苛原 稔 生殖関連ホルモンの測定系間における測定値の相違に関する検討 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 2014 年 4 月 18–20 日、東京国際フォーラム（東京都・千代田区）
2. 中奥大地、松崎利也、岩佐 武、松井寿美佳、加藤剛志、桑原 章、苛原 稔 PCOS 診断におけるテストステロン新測定系の有用性の検討 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 2014 年 4 月 18–20 日、東京国際フォーラム（東京都・千代田区）
3. 苛原 稔 スポンサードレクチャー：女性ヘルスケアからみた PCOS の管理 第 368 回東京産科婦人科学会例会 2013 年 12 月 21 日、JA 共済ビル（東京都・千代田区）
4. 苛原 稔 ランチョンセミナー：視床下部・下垂体からのゴナドトロピン分泌調節の最近の話題 第 28 回日本生殖免疫学会総会・学術集会 2013 年 11 月 30 日-12 月 1 日、兵庫医科大学平成祈念会館(兵庫県・西宮市)
5. 岩佐 武、松崎敏也、木内理世、松井寿美佳、加藤剛志、桑原 章、安井敏之、苛原 稔 生殖関連ホルモン測定系間における測定値の相関に関する検討 第 58 回日本生殖医学会学術講演会 2013 年 11 月 15-16 日、神戸国際会議場、神戸ポートピアホテル(兵庫県・神戸市)
6. 松崎利也, 岩佐 武, Gereltsetseg Ganbat, Munkhzaya Munkhsaihan, Tungalagsuvd Altankhuu, 苛原 稔 多嚢胞性卵巣症候群モデルラットにおける LH 分泌異常の機序の検討 第 58 回日本生殖医学会学術講演会 2013 年 11 月 15-16 日、神戸国際会議場、神戸ポートピアホテル(兵庫県・神戸市)
7. 木内理世、松崎利也、松井寿美佳、中

澤浩志、岩佐　武、苛原　稔　新しいエストラジオール測定キットの基礎的及び臨床的検討　第 65 回日本産科婦人科学会学術集会　2013 年 5 月 10-12 日、札幌プリンスホテル(北海道・札幌市)

8. 松崎利也　多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の病因・病態と管理 –インスリン抵抗性を持つ多嚢胞性卵巣症候群患者の診断とメトホルミン療法の適応の検討–　第 65 回日本産科婦人科学会学術集会　2013 年 5 月 10-12 日、札幌プリンスホテル(北海道・札幌市)
9. 苛原　稔　多嚢胞性卵巣症候群と生活習慣病　下関産婦人科医会学術講演会　2013 年 1 月 25 日、東京第一ホテル下関（山口県･下関市）
10. Minoru Irahara Symposium: Reproductive endocrinology “Management of insulin resistance in polycystic ovary Syndrome.” 15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer. November 15-17,2012. Ishikawa Ongakudo (Ishikawa,Kanazawa,Japan)
11. 苛原　稔　ランチョンセミナー：不妊治療による多胎妊娠の最近の動向と予防法　第 57 回日本生殖医学学術講演会　2012 年 11 月 8-9 日、長崎ブリックホール（長崎県・長崎市）
12. Minoru Irahara Symposium：Recent progress in diagnosis of PCOS in Japan. 4th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction. September 2, 2012. Osaka International Convention Center(Osaka,Japan)
13. 苛原　稔　特別講演：女性のライフステージからみた PCOS の管理　千葉県産科婦人科学会平成 24 年度定例総会･学術講演会　2012 年 5 月 12 日、ホテルニューツカモト（千葉県･千葉市）

〔図書〕（計　5　件）

1. 苛原　稔　GnRH 下垂体疾患診療マニュアル　診断と治療社　2012；p 300(p26-27)
2. 苛原　稔　LH/FSH 下垂体疾患診療マニュアル　診断と治療社　2012；300(p42-43)
3. 苛原　稔　「1. 月経異常、b.多嚢胞性卵巣症候群（PCOS)」　産科婦人科疾患の最新治療　2013-2015 p315(175-176)、2013 年 5 月発刊、南江堂
4. 岩佐　武、松崎利也、苛原　稔　「A 月経異常と関連疾患 6.体重減少性月経および神経性食欲不振症の診断と治療」婦人科診療ハンドブック　中外医学社　2014 年 7 月 15 日発行、p470(29-34)

〔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：
出願年月日：
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（IRAHARA , Minoru）
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号：20160070

(2)研究分担者

松崎利也（MATSUZAKI , Toshiya）
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授
研究者番号：70294692