

クリニカルレクチャー

5) PCOS の新しい診断基準

徳島大学
苛原 稔座長：福井大学
小辻 文和

診断基準(1993)の設定の経緯

1. 日本における診断基準の必要性

1935年に報告された Stein-leventhal 症候群(両側卵巣の多嚢胞性腫大と肥満, 男性化などと伴う月経異常)¹⁾は, その後卵巣の多嚢胞性腫大, 排卵障害, 高アンドロゲン状態を来す症候群を広く多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic ovary syndrome: PCOS)として扱うようになり, 疾患としては一般化した, 必ずしも特徴的項目を満たさない PCOS 症例が増え, 基準が曖昧となり, 結果として診断に苦慮する症例が多くなってきていた。

また, 一般に日本で使われていた診断基準は欧米に準拠するものが多かったが, この疾患の特徴として, 欧米で典型的な症状とされる多毛, 肥満などは日本では少ないので, 欧米の診断基準をそのまま日本に当てはめることには無理があった²⁾。さらに, 日本では研究者により重視する内分泌的特徴に差異があり, 診断基準の項目選択においても混在が存在した。うえ, 内分泌検査の測定方法にも疑問があるなど, 内分泌検査の扱い方に問題が多かった。

ところが90年代に入り, 排卵誘発剤の開発が進み, 日本における排卵誘発研究の発展や不妊治療の普遍化には, どうしても日本女性に即した共通する基準が必要になっていた。そこで, 日本産科婦人科学会(日産婦学会)生殖・内分泌委員会(平成4~5年度)は「本邦における PCOS の診断基準の設定に関する小委員会(小委員長: 青野敏博)」を設置し, 日本で初めての PCOS 診断基準を設定した³⁾。

2. 診断基準1993の設定経緯

1993年の基準設定においては, 基本的に全国の生殖内分泌の主要診療施設に対して行ったアンケート調査をもとに, 主要症状と検査結果の数項目について出現頻度を解析し, 全体の80%以上の頻度で出現する項目を抽出し, その項目を診断基準に反映する方式を採用した。原因が不明で病態も多様性がある本疾患においては, 臨床現場の現実に即す必要性が高いと判断された結果であった。その結果, 1) 月経異常, 2) LH 値の異常高値かつ FSH 値正常値(LH/FSH 比の異常高値を含む, 当時は90%以上の市場占有率を持っていた SPAC-S による測定値), 3) 卵巣の多嚢胞性変化, が必須項目となった(表1)。

New Diagnosis Criteria of PCOS in JAPAN

Minoru IRAHARA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima***Key words** : PCOS · Diagnosis · Criteria

.....

(表 1) 診断基準 1993

I. 臨床症状	①. 月経異常（無月経，稀発月経，無排卵周期症など） ②. 男性化（多毛，にきび，低音声，陰核肥大） ③. 肥満 ④. 不妊
II. 内分泌検査所見	①. LHの基礎分泌高値，FSHは正常範囲 ②. LHRH負荷試験に対し，LHは過剰反応，FSHはほぼ正常反応 ③. エストロン/エストラジオール比の高値 ④. 血中テストステロン又は血中アンドロステンジオンの高値
III. 卵巣所見	①. 超音波断層検査で多数の卵胞の嚢胞状変化が認められる ②. 内診又は超音波断層検査で卵巣の腫大が認められる ③. 開腹又は腹腔鏡で卵巣の白膜肥厚や表面隆起が認められる ④. 組織検査で内荏膜細胞層の肥厚・増殖，及び間質細胞の増生が認められる

○印の項目は必須項目，その他の項目は参考項目

3. 診断基準1993の問題点

診断基準を公表して以降14年が経過し，いくつかの重要な問題点が指摘された。

1) 血中 LH 値測定の問題点

LHを，1993年当時に90%以上の市場占有率があった SPAC-S で測定する場合，変異 LH 症例が存在することが明らかにされた⁴⁾。これは SPAC-S で認識されない LHβ 鎖の変異の存在のため，約8%の症例で測定値が実際より低く検出されるためである。そのような症例では高 LH を診断しにくい場合がある。

さらに LH の測定系が多様化し，SPAC-S 以外にそれとは標準値が異なる数種類の測定系が使われるようになり，設定時の環境とは大きく変化している。

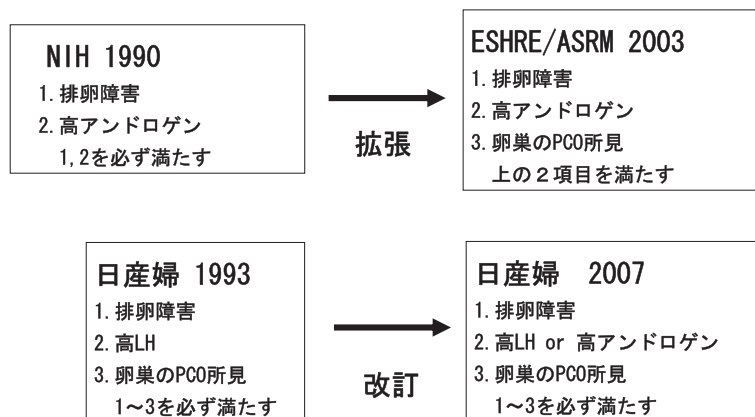
2) アンドロゲンの測定

高アンドロゲン血症が PCOS の中核をなす病態であることは疑いの余地がないが，日本では発現頻度が低いので必須項目に入らなかった。加えて，臨床的(主として多毛)に評価する場合，(1) 視診は主観的で正常範囲に関するデータが不明，(2) 視診前に多毛が処理されている場合も少なくない，(3) 東アジア系では高アンドロゲン血症でも多毛を示すことが少ないなど，高アンドロゲン血症の臨床的診断には多くの問題点が存在している⁵⁾。

また，血中男性ホルモンの測定に関しても，(1) 正常女性における測定値の分布が広く，十分に吟味された集団から定められた基準値が存在しない，(2) 基準値を定める際に年齢や BMI が考慮されていない，(3) 治療中の患者は正常値設定の対象にはできない，などの問題点があり，臨床的に意義のあるカットオフ値を示すことが困難であることも検査の意義を低くしている。

3) 卵巣所見の曖昧さ

経腔超音波診断の発達により，卵巣の多嚢胞性変化(PCO)は比較的容易に発見できる。しかし，PCO は必ずしも PCOS だけの特徴ではなく，他の排卵障害患者でも一過性に同様の所見を示す場合がある。ところが，実地臨床において PCOS を診断する際は，月経異常患者で PCO を見つけることでスタートすることが多いことを考えると，誤診断する可能性がある。そのためには PCOS での PCO を定義することが必要であるが，診断基準1993はそれを現場に任せたことになっている。



(図1) 欧米と日本のPCOSの診断基準の比較

4. その他

1990年にNIHが報告した基準では高アンドロゲン血症は必須条件であったが、診断基準1993ではあくまで参考値である。そのため、日本のPCOSはPCOSと異なったものとの欧米からの指摘があり、研究論文が採用されない事態も多々あったようである。この点は、2002年に公表されたARSMとESHREによる新しい欧米の診断基準⁶⁾は診断基準1993に近づいたので、診断基準の点からは問題はなくなったが⁶⁾、もちろん高アンドロゲン血症の扱いは前回からの積み残しであり、解決すべき問題点であった(図1)。

また、最近の研究から、PCOSの原因や病態に糖代謝異常やインスリン抵抗性の存在が注目され、インスリン抵抗性改善薬が実際に使用されている現状を考えると⁷⁾、この糖代謝異常の項目、すなわちインスリン抵抗性の有無を診断基準でどう扱うか、も重要な点であった。

新しい診断基準の設定

1. 今回の改訂の重要検討課題

診断基準1993の問題点を解決して新しい基準を示すため、平成17~18年度日産婦学会生殖・内分泌委員会(水沼英樹委員長)では、「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(小委員長：苟原 稔)」を設置して、新しいPCOSの診断基準を検討した⁸⁾。

今回の「新診断基準(診断基準2007)」設定にあたっては、まず診断基準1993の問題点を洗い出し、焦点を絞って検討することにした。そこで、1) LH基礎値高値の判定をどうするか、2) 男性ホルモン過剰の診断基準における位置づけをどうするか、3) 卵巣超音波所見の判定指針を示すか、4) 除外基準を収載するか、また何が適切か、5) インスリン抵抗性を考慮する余地はあるか、の5点を重点課題として検討を進めた。

2. 主に検討した項目

重点検討項目に関し、国内外の主要文献を集め分析するとともに、一般の産婦人科医の意見を求めるため、「改訂のための全国アンケート調査」を行い、それらを参考に検討を行った。全国調査の結果の詳細は、日産婦学会誌⁹⁾を参照いただくことにして、その検討の概要をまとめる。

(表2) ASRM/ESHRE 2003における超音波断層法による Polycystic ovary の判定基準

1. 2～9mm大の卵胞が12個以上
2. 卵巣の体積が 10cm^3 より大
・1,2のうち少なくとも1つを満たす場合 PCO と判定する
・卵胞の分布, 間質の輝度・面積の増加は定義には含まない
・片側の卵巣のみで PCO と判定してよい
・10mm以上の卵胞がある場合や, 黄体被膜を認める場合は次の周期を待って判定する
・ピルを内服してる女性にはこの基準を用いることはできない
・超音波上の PCO 所見だけで PCOS と診断することはできない

(表3) PCOS 診断上の症状と内分泌検査所見の不一致(出現率%)

	所見	PCOS	PCOS 疑い	その他
症状	月経異常	99.9	96.4	98.7
	多毛	10.5	8.2	2.4
	にきび, 低声音, 陰核肥大など	2.5	2.3	1.3
	肥満	14.3	10.5	10.0
卵巣超音波所見	多嚢胞性変化所見	97.8	87.4	16.8
内分泌検査所見	LH	68.2	37.7	25.0
	LH/FSH 比	74.6	36.2	17.5
	テストステロン	14.3	15.6	6.3
	遊離テストステロン	65.3	64.8	70.7
	アンドロステンジオン	67.5	53.2	34.3

1) 卵巣所見

卵巣所見は, 超音波が容易に使える臨床現場では, 「超音波断層法による PCO パターンの確認」でよいとする意見が多数であった。そこで, PCO の判断を客観的にするため「客観的な PCO 所見の基準として小卵胞の数」を採用することにした。また, この際には欧米の多嚢胞の基準をそのまま導入しても問題ないと考えられた(表2)。

2) 高 LH 血症の判定

LH 高値については, LH 値と LH/FSH 比のどちらでも良いとする意見が多かった。ただし, LH の測定は極めて曖昧に行われており, その結果が診断基準1993による診断に大きな影響を与えていることがわかったので, LH の測定に関して注意点を示すことにした。例えば, 診断基準1993を用いて診断する際に, PCOS が疑われるが診断基準ではそれに入らない「PCOS 疑い群」の多数は, 超音波断層法で PCO パターンを示しているが LH 値が低いため, PCOS と診断できていない可能性が高いことがわかった(表3)。これには, PCO の判定基準を示すこと, LH 値の判定にも一定の注意を喚起することで十分 PCOS に入れることができると考えられた。

3) 男性ホルモン過剰について

血中アンドロゲンの測定では, やはり健康保険が適応されている総テストステロン測定が主流であることがわかり, 他のアンドロゲンは臨床現場では使いにくいと判断された。

(表4) 新しい多嚢胞性卵巣症候群の新診断基準

<p>(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会, 2007)</p> <p>I. 月経異常</p> <p>II. 多嚢胞性卵巣</p> <p>III. 血中男性ホルモン高値 または LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常</p>
<p>注1) I～IIIの全てを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする。</p> <p>注2) 月経異常は無月経, 稀発月経, 無排卵周期症のいずれかとする。</p> <p>注3) 多嚢胞性卵巣は, 超音波断層検査で両側卵巣に多数の小卵胞がみられ, 少なくとも一方の卵巣で2～9mmの小卵胞が10個以上存在するものとする。</p> <p>注4) 内分泌検査は, 排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に, 1cm以上の卵胞が存在しないことを確認のうえで行う。また, 月経または消退出血から10日目までの時期は高LHの検出率が低い事に留意する。</p> <p>注5) 男性ホルモン高値は, テストステロン, 遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかを用い, 各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。</p> <p>注6) LH高値の判定は, スパック-Sによる測定では$LH \geq 7\text{mIU/ml}$ (正常女性の平均値+$1 \times$標準偏差)かつ$LH \geq FSH$とし, 肥満例(BMI ≥ 25)では$LH \geq FSH$のみでも可とする。他の測定系による測定値は, スパック-Sとの相違を考慮して判定する。</p> <p>注7) クッシング症候群, 副腎酵素異常, 体重減少性無月経の回復期など, 本症候群と類似の病態を示すものを除外する。</p>

一方, 危惧していたように臨床症状は判断しにくいとの意見が多かったが, 血中ホルモン測定も明確さを欠くので, 項目としては臨床的あるいは検査的に高アンドロゲン血症があることと範囲を広げ, 臨床症状のみでも判断できるようにした。

4) 内分泌検査所見で取り入れるもの

内分泌所見では, LH値および男性ホルモンのいずれか1つで良いとする意見が多かった。そこで, PCOSの病態の中核はやはり高アンドロゲン血症であるが, 診断には多くの問題があること, また高LH値は診断には欠かすべからざる項目で, 除外する根拠はないと判断されたため, 内分泌項目としては両方のどちらかを満たす症例でよいことにした。

5) インスリン抵抗性について

インスリンの抵抗性を採用する必要性は現在のところないと考えられた。調べていない施設や調べていても研究目的が多く, また調べている場合どのような指標を用いるかでは, 空腹時インスリン68.3%, HOMA指数66.7%とさまざまであり, かつインスリン抵抗性を認める頻度も平均は38.8%であるが, 最小2.0%, 最大90%とインスリン抵抗性の測定自身がまだ一般化していない状態が推察された。このため, インスリン抵抗性の項目追加は将来の課題とすることになった。

3. 新診断基準の特徴

新診断基準を表4に示す。まず診断の流れに沿って, 月経異常, 卵巣の多嚢胞性変化, そして内分泌所見(高LHあるいは高アンドロゲン血症のどちらかを示す)の3項目を必須とした。これは, 診断基準1993の延長線上に今回の診断基準があること, そして長い間の課題であった高アンドロゲン血症を組み入れ, かつ今までの内分泌所見の項目も生かし, 欧米の基準との整合性も考えた必須項目である。

そして, 診断しやすいように必須項目をシンプルにする一方で, 診断のために注意事項を設けて診断を補助するようにした。もちろん注意事項には, アンケート調査で浮き彫り

となった諸点，すなわち PCO の判定基準，内分泌検査の時期，方法と解釈をできるだけ明確に示すとともに，そして除外基準を設けることにより PCOS の判断をより正確にできるように工夫した。

最後に，診断基準1993がその役目を終えて新しくなったように，この新診断基準2007も研究の進展により改訂の時期は来るであろう。特に，糖代謝に関する問題は積み残した点であり，今後の研究を待ちたい。診断基準はそのようなものであり，常に評価してより良いものにしていく努力が今後とも必要であると信じている。

謝 辞

今回の診断基準の改訂でご指導いただいた武谷日産婦学会前理事長，水沼生殖・内分泌委員長はじめ生殖・内分泌委員および小委員会委員の先生方，それからアンケート調査にご協力いただいた全国の産婦人科施設の先生方に深謝いたします。

また，第60回日本産科婦人科学会学術講演会で発表の機会を賜った第60回岡村州博学術集会長，ならびに座長の労をお取りいただいた小辻文和教授に深謝致します。

《参考文献》

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181—191
2. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14: 631—653
3. 生殖・内分泌委員会 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. 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～平成4年度)検討結果報告. *日産婦誌* 1993; 45: 1359—1367
4. Iwasa T, Matsuzaki T, Tanaka N, et al. Comparison and problems of measured values of LH, FSH and PRL among measurement systems. *Endocri J* 2006; 53: 101—109
5. Iwasa T, Matsuzaki T, Minakuchi M, et al. Diagnostic performance of serum total testosterone for Japanese Patients with polycystic ovary syndrome. *Endocri J* 2007; 54: 233—238
6. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Work Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19—25
7. Dunaif A. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257—1266
8. 生殖・内分泌委員会 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. 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(平成17年度～平成18年度)検討結果報告. *日産婦誌* 2007; 59: 868—886