

# たのうほうせい 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の人の 不妊症

## Point

- ①多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は、排卵障害の最大の要因で、不妊症の原因となります。不妊症以外にも、代謝疾患(2型糖尿病、脂質異常症など)など、さまざまな病気のリスクでもあります。
- ②多嚢胞性卵巣症候群の排卵障害に対する治療の基本は、生活改善、薬物療法、手術療法です。
- ③薬物療法により卵胞の発育がうまくいかない場合、生殖補助医療へのステップアップを検討します。
- ④多嚢胞性卵巣症候群は、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)(\*1)の最大のリスク因子です。

## 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)とは？

卵巣内にある成熟した卵胞から、卵子が排出しないことを「排卵障害」といいます。排卵がなければ妊娠が成立せず、不妊症の原因となります。多嚢胞性卵巣症候群(PCOS:Polycystic Ovary Syndrome)は、排卵障害の最も大きなリスク要因で、男性ホルモンが高くなり、排卵されないまま卵巣内に卵胞が溜まるという症状があらわれます。ゴナドトロピン分泌異常(\*2)やインスリン抵抗性(\*3)など、さまざまな要因が複雑に関連して起こる病気です<sup>1)</sup>。不妊症以外にも、周産期合併症、2型糖尿病や脂質異常症などの代謝疾患、心筋梗塞、脳卒中、精神疾患などのリスクが高まることが知られています。



卵巣に溜まった卵胞

そのため、思春期から閉経後に至るまで、それぞれのライフステージに応じて、専門領域の治療法を組み合わせるケアを行うことが必要と考えられています<sup>2,4)</sup>。

## 多嚢胞性卵巣症候群で起こる排卵障害の治療

治療の基本は生活習慣の改善(肥満がある場合)と薬物療法で、必要に応じて手術療法も検討します<sup>5,6)</sup>。多嚢胞性卵巣症候群に対する一般不妊治療(\*4)では、薬物療法が適さない場合や、発育卵胞数のコントロールが難しく多胎妊娠(\*5)のリスクが高い場合は、生殖補助医療(\*6)へのステップアップを考慮します。

多嚢胞性卵巣症候群は卵巣過剰刺激症候群の最大のリスク因子であるため、不妊治療では排卵誘発法などを工夫することが推奨されています<sup>5,7,8)</sup>。

## 多嚢胞性卵巣症候群の環境要因に着目した研究

多嚢胞性卵巣症候群は家族性が高い傾向があり、最近の研究から、多嚢胞性卵巣症候群の人の子供(女性)は多嚢胞性卵巣症候群の発症リスクが高いことがわかってきました<sup>9,10)</sup>。さらに、発症には遺伝学的

な影響よりも、環境が強く関係していることもわかってきています<sup>11,12)</sup>。

環境要因としては、

- 小胞体ストレス(\*7)など卵胞局所の環境<sup>13-17)</sup>
- 胎児期の環境<sup>18-20)</sup>
- 生活習慣

などがあります。これらを改善することは、多嚢胞性卵巣症候群の発症予防や新たな治療につながる可能性があります。

東京大学産婦人科では、多嚢胞性卵巣症候群に対する新たな予防法や治療を確立するため、小胞体ストレスや終末糖化産物(AGEs)(\*8)の蓄積といった卵巣局所の環境、胎児期アンドロゲン過剰曝露(\*9)、腸内細菌叢などの環境因子に着目した多嚢胞性卵巣症候群の病態形成などに関する基礎的研究を行っています。

## 用語解説

### \*1: 卵巣過剰刺激症候群(OHSS: Ovarian Hyperstimulation Syndrome)

排卵誘発剤の刺激が強すぎること、卵巣が肥大する合併症。全身の毛細血管から液体成分が漏れやすくなり、胸水や腹水が溜まる。重篤な場合は血液が濃縮して血栓塞栓症を引き起こす。

### \*2: ゴナドトロピン分泌異常

ゴナドトロピン(性腺刺激ホルモン)は、脳の下垂体から分泌されるホルモン。分泌異常が起こると卵胞の発育・成熟や排卵に支障をきたす。

### \*3: インスリン抵抗性

高血糖の状態が続くことでインスリンに対する反応が低下し、血糖を下げるインスリンの作用が十分に発揮できない状態のこと。インスリン抵抗性の状態が続くと2型糖尿病を引き起こす。

### \*4: 一般不妊治療

体外受精・胚移植以外の不妊治療。自然もしくは排卵誘発剤による排卵のタイミングに合わせて性交渉を行うタイミング法や、射出した精子を体外で濃縮し、濃縮した懸濁液を細い管で子宮に注入する人工授精を指す。

### \*5: 多胎妊娠

ふたご、みつごの妊娠のこと。多胎妊娠では、早産や妊娠高血圧症候群などさまざまな合併症が増加し、単胎妊娠と比べて母児ともにハイリスクとなる。

### \*6: 生殖補助医療(ART: Assisted Reproductive Technology)

一般不妊治療に比べてより専門的な不妊治療。卵子と精子を体外に取り出して受精させてから子宮に戻す体外受精、受精を人工的に行う顕微授精、受精卵(胚)を子宮に移植する胚移植などの総称。

### \*7: 小胞体ストレス

「小胞体」とは、生体が恒常性を維持するために欠かせない、細胞の小器官のひとつで、タンパク質の取り込みや脂質・糖代謝などを行う小胞体に、正常な構造を取らないタンパク質が蓄積した状態を「小胞体ストレス」といい、糖尿病、神経変性疾患、がんなど、さまざまな病気の発症に関係する。

### \*8: 終末糖化産物(AGEs: Advanced Glycation End Products)

高タンパク、高脂質の食物を高温無加湿で調理した際に多く発生する物質。強い毒性があり、老化を進める原因物質とされる。AGEsが卵巣に多く蓄積すると、多嚢胞性卵巣症候群の原因となることが報告されている。

### \*9: 胎児期アンドロゲン過剰曝露

胎児が高濃度のアンドロゲン(男性ホルモン)にさらされる状態。多嚢胞性卵巣症候群の人の子宮内は高アンドロゲン状態となる。

## 【参考文献】

- 1) Azziz R: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 132:321-336, 2018.
- 2) Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group: Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 27: 14-24, 2012.
- 3) Wilde MA, et al.: Cardiovascular and Metabolic Health of 74 Children From Women Previously Diagnosed With Polycystic Ovary Syndrome in Comparison With a Population-Based Reference Cohort. *Reprod Sci.* 25: 1492-1500, 2018.
- 4) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 81:19-25, 2004.
- 5) Teede HJ, et al.: on behalf of the International PCOS Network. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018, available at <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos>.
- 6) Franik S.: Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril.* 103(2):353-355, 2015.
- 7) Youssef MA, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* Oct 31;(10), 2014.
- 8) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 106(7):1634-1647, 2016.
- 9) Crisosto N, et al.: Higher luteinizing hormone levels associated with antimüllerian hormone in postmenarchal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 111(2):381-388, 2019. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.011
- 10) Risal S, et al.: Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 25(12):1894-1904, 2019. doi:10.1038/s41591-019-0666-1
- 11) Escobar-Morreale HF: Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 14(5):270-284, 2018. doi:10.1038/nrendo.2018.24
- 12) Dunaif A: Perspectives in polycystic ovary syndrome: From hair to eternity. *J Clin Endocrinol Metab.* 101(3):759-768, 2016. doi:10.1210/jc.2015-3780
- 13) Harada M, et al.: Endoplasmic reticulum stress: A key regulator of the follicular microenvironment in the ovary. *Mol Hum Reprod.* 27(1):1-13, 2021. doi:10.1093/molehr/gaaa088
- 14) Takahashi N, et al.: Activation of Endoplasmic Reticulum Stress in Granulosa Cells from Patients with Polycystic Ovary Syndrome Contributes to Ovarian Fibrosis. *Sci Rep.* 7(1):1-13, 2017. doi:10.1038/s41598-017-11252-7
- 15) Azhary JMK, et al.: Endoplasmic reticulum stress activated by androgen enhances apoptosis of granulosa cells via induction of death receptor 5 in PCOS. *Endocrinology.* 160(1):119-132, 2019. doi:10.1210/en.2018-00675
- 16) Azhary JMK, et al.: Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS. *Endocrinology.* 161(2), 2020. doi:10.1210/endo/bqaa015
- 17) Kunitomi C, et al.: Induction of aryl hydrocarbon receptor in granulosa cells by endoplasmic reticulum stress contributes to pathology of polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod.* 27(3):1-13, 2021. doi:10.1093/molehr/gaab003
- 18) Filippou P, et al.: Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? *Hum Reprod Update.* 23: 421-432, 2017.
- 19) Thackray VG: Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 30(1):54-65, 2019. doi:10.1016/j.tem.2018.11.001
- 20) Kusamoto A, et al.: Temporal relationship between alterations in the gut microbiome and the development of polycystic ovary syndrome-like phenotypes in prenatally androgenized female mice. *FASEB J.* 35(11):1-16, 2021.