

トピックス

II. 治療の進歩

2. 下垂体性腺系の異常とその治療

峯岸 敬¹⁾ 篠崎 博光²⁾

要 旨

視床下部-下垂体-性腺系の異常による性腺機能異常には、性腺自体の障害による原発性と中枢性の続発性に分類される。治療に関しては、ゴナドトロピン製剤又は性ステロイドを使用して治療するので、Kallmann症候群(KS)を例に新しい治療法に言及する。多嚢胞卵巣症候群(polycystic ovary syndrome: PCOS)については、病態が解明されていないため、様々な側面から新しい治療法が試みられているので、本稿では副作用の少ない排卵誘発法を中心に述べる。

〔日内会誌 101: 985~992, 2012〕

Key words Kallmann症候群, GnRH, 多嚢胞卵巣症候群, インスリン抵抗性

1. 続発性(中枢性)性腺機能低下症のKallmann症候群(KS)

嗅神経線維の視床下部・視索前野への遊走障害とゴナドトロピン放出ホルモン(gonadotropin-releasing-hormone: GnRH)発現細胞の視床下部への遊走障害に基づき嗅覚異常と低ゴナドトロピン性性腺機能低下を伴う。発症頻度は出生男子の1万人に一人、出生女子の5万人に一人とされている。原因遺伝子として、KAL1, FGFR1, PROKR2, CHD7などが報告され、KSの原因遺伝子が解明されつつあるが、これらの遺伝子変異はKSの約20%を説明するに過ぎず、多くのKSの病態は未知である。

1) 診断

男性では、停留精巣、小陰茎、二次性徴の欠如がみられ、女性では、思春期遅発症、二次性徴の欠如がみられる。

内分泌検査では、血中ゴナドトロピンとエストラジオール値が低値であり、GnRH負荷試験に低反応であり、男性では、前思春期の男児における中枢性性腺機能低下症の評価では、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(human chorionic gonadotropin: hCG)試験におけるテストステロン低反応から診断される。

2) 治療

妊孕性を目的としなければ、二次性徴の誘発を男性ではテストステロンの筋肉注射により、女性ではエストロゲンとプロゲステロンを用い

1) 群馬大学大学院医学系研究科産科婦人科学, 2) 同 保健学研究科母子看護学

Endocrine Disease: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: II Progress in Treatment: 2. Assessment and management of dysfunction of pituitary-gonad axis.

Takashi Minegishi¹⁾ and Hiromitsu Shinozaki²⁾: ¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan and ²⁾ Department of Nursing, Gunma University Graduate School of Health Sciences, Japan.

トピックス

た、Kaufmann療法により行う。

排卵誘発法

(1) GnRH製剤

女性に関しては、卵巣生検の報告があり、原始卵胞の存在と発育卵胞が認められているので、ゴナドトロピンの刺激に反応し妊娠も可能である。体外からのGnRHの律動性投与を行うことで、内因性のゴナドトロピンを放出させることは可能である。GnRHは経静脈的または皮下投与が可能であり、60～90分の間隔で少なくとも25 ng/kg体重の量を投与する。

(2) ゴナドトロピン製剤

遺伝子組み換え技術の発展により組換え体FSH製剤 (recombinant FSH: rFSH) が開発、臨床応用され、さらにrecombinant LH (rLH) がこれに続いた。これらの遺伝子組み換え製剤の特色は安定性 (ロット差、供給面) と安全性の向上にある。

rFSH製剤は2005年に生殖補助医療 (ART) 領域での使用が承認された。同製剤は2007年に視床下部-下垂体機能障害に対する保険適用が承認され、2008年にバイアル型およびペン型自己注射用注射器による自己注射の保険適用が承認された。

排卵誘発については、閉経後の女性の尿から精製されたFSHとLHを含有するヒト閉経ゴナドトロピン (human menopausal gonadotropin: hMG) が使用されてきた。これらの製剤については、長年使用されてきた経緯から安全性が承認されているが、尿の安定的供給の問題や未知の夾雑物の問題が残されている。また、LHとFSH作用の両方を含んでいる製剤であるので、FSH単独の効果を期待する際には混在するLH活性が障害となることもある。これらの理由から遺伝子組み換え卵胞刺激ホルモン製剤rFSHが有用であり、さらに自己注射が可能になり、利便性の改善が進んでいる¹⁾。問題としては、rLH、rhCGの製剤が高価であり実用的でない問題点がある。

また、排卵刺激で使用するhCGは尿由来であることから、排卵誘発剤全体で、尿由来の薬剤をリコンビナント製剤に切り替えるためには、rhCGに関しても、保険面などで国内で使用する事が現実的になるような対応が必要である。

rFSHの自己注射が可能になったことから、KS患者に対しても現実的な方法であるが、KS症例では基礎LH分泌量が低いため、後述するPCOSと対照的に、純粋なFSHのみで卵胞発育を促すには時間がかかり、現実的にはLHの投与も同時に行う方法が、エストロゲンの産生が増加して卵胞発育が促進されると考えられる。日本では、recombinant LHが使用できる状況ではないので、現在用いられている尿由来のFSH製剤を用いて、多発排卵は避けるため、少量から漸増していく方法で卵胞の観察をしながら排卵誘導をすることになる。

ゴナドトロピン療法は、排卵誘発の面で有用であるが、妊娠が成立した場合、変異遺伝子及び疾患表現型を次世代に伝達するリスクがあり、治療を始める際にはこのことを説明する必要がある。

2. 多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome: PCOS)

PCOSは月経異常、不妊、多毛、肥満などの特有な臨床症状を呈する疾患で、生殖年齢女性の3～5%に認められ、罹患率が比較的高い症候群である。従来は視床下部-下垂体-卵巣系の内分泌異常として病態が説明されていたが、近年病因としてインスリン抵抗性や高アンドロゲン血症が重要視されている。またPCOS症例は肥満、高脂血症を認めることが多く、メタボリック症候群のリスク因子の側面もある。このため、排卵誘発の目的でインスリン抵抗性改善薬による治療が行われるようになってきている。又、多発排卵抑制の目的では、遺伝子組み換え卵胞刺

激ホルモン製剤rFSHが有用であり、さらに自己注射が可能になり、利便性の改善が進んでいる。

1) 診断

PCOSを有する患者は月経異常を認め、希発月経や第1度無月経及び無排卵周期症がその月経異常の大半を占める。またBMIが25以上の肥満を約25%、多毛を約10%の患者に認め、その他座瘡、低音声、陰核肥大などの男性化徴候を認める場合もある。

検査上は、月経異常、卵巢の多嚢胞所見、内分泌異常により診断される。診断基準を表に示す。

2) 病態

PCOS患者の卵巢では過剰なインスリンはステロイド産生を促進し、卵巢莢膜細胞より過剰のアンドロゲン産生が行われる。NestlerらはPCOS患者から採取された莢膜細胞は非PCOS患者の莢膜細胞と比べ、インスリンによりアンドロゲン産生が促進され、この作用はインスリン受容体を介することを示した²⁾。

高インスリン状態はアンドロゲン産生を亢進するが、その作用は1. 下垂体のLHの分泌亢進、2. 肝臓での性ホルモン結合グロブリン (sex hormone binding globulin : SHBG) の産生低下やIGF-BPの産生低下、3. インスリンの卵巢への直接作用などによる。PCOSでは、視床下部から分泌されるGnRHのパルス頻度が亢進し、このためLH分泌が亢進し、卵巢でのアンドロゲン合成を促進する。一方、肝臓では性ホルモン結合グロブリン (sex hormone binding globulin : SHBG) の合成の抑制し、活性型である遊離アンドロゲンを増加させる。さらにIGF-binding protein (IGF-BP) の産生低下も起こり活性型である遊離インスリン様成長因子結合蛋白 (insulin-like growth factor : IGF) -1 を増加し卵巢莢膜細胞に作用しアンドロゲン合成を促進する。また高インスリン血症は莢膜細胞ならびに副腎でのcytochrome P450c 17- α 等の酵素を活性化しアンドロゲン産生

を亢進する³⁾。

卵巢性のアンドロゲンは卵胞の発育や卵胞閉鎖に関与する⁴⁾。卵胞発育初期段階ではFSHの卵胞発育作用をアンドロゲンが増強し多数の小卵胞の形成に関与する。顆粒膜細胞ではアンドロゲンはアロマターゼによりエストロゲンに合成されるが、高アンドロゲン状態であるPCOSではアンドロゲンが5 α アンドロゲンに変換され、さらに変換された5 α アンドロゲンが顆粒膜細胞のアロマターゼの発現を低下させエストロゲン産生が低下する。このため卵胞発育の継続に必要なエストロゲンが産生されず、結果的に卵胞の発育が停止すると考えられる。PCOSの特徴である閉鎖卵胞では発育卵胞に比較して、IGFBP-2、IGFBP-4が多いことが報告されており、IGFBPはIGFと結合しIGF活性が抑制され卵胞が閉鎖されることが示唆されている (図1)。

近年、PCOSにインスリン抵抗性が関与していることが明らかとなってきたが、PCOSの原因に関しては明らかでない。思春期までに視床下部-下垂体-卵巢系が確立するとともにPCOSは臨床的に明らかになってくる。動物実験では、胎生期における子宮内での高アンドロゲン暴露でPCOSが発症することや、ヒトでの先天性男性化副腎腫瘍症例で出生前高アンドロゲンの暴露は出生後治療によりアンドロゲン血症を正常化してもPCOSを発症すると報告されており、胎生期の高アンドロゲンの暴露がLH分泌亢進を介して、成人後のPCOSになるのではないかという学説⁵⁾ (fetal programming) が提唱されており興味深い。

従来、脂肪細胞はエネルギー貯蔵臓器として考えられていたが、ホルモン、サイトカインなどの生理活性物質であるアディポサイトカインを分泌していることが明らかとなり内分泌器官としての機能の重要性が着目され、肥満と生活習慣病との関連が分子生物学的に解明されている。アディポサイトカインには、糖尿病、

トピックス

表. 多嚢胞性卵巣症候群の新診断基準（日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会, 2007）

以下の1～3全てを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする

1. 月経異常
2. 多嚢胞卵巣
3. 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

- 注1) 月経異常は、無月経、希発月経、無排卵周期症のいずれかとする。
 注2) 多嚢胞卵巣は、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2～9 mmの小卵胞が10個以上存在するものとする。
 注3) 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、1 cm以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から10日目までの時期は高LHの検出率が低いことに留意する。
 注4) 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。
 注5) LH高値の判定は、スパック-Sによる測定の場合は $LH \geq 7 \text{ mIU/ml}$ （正常女性の平均値+1×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。
 その他の測定系による場合は、スパック-Sとの関連を考慮して判定する。
 注6) 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。

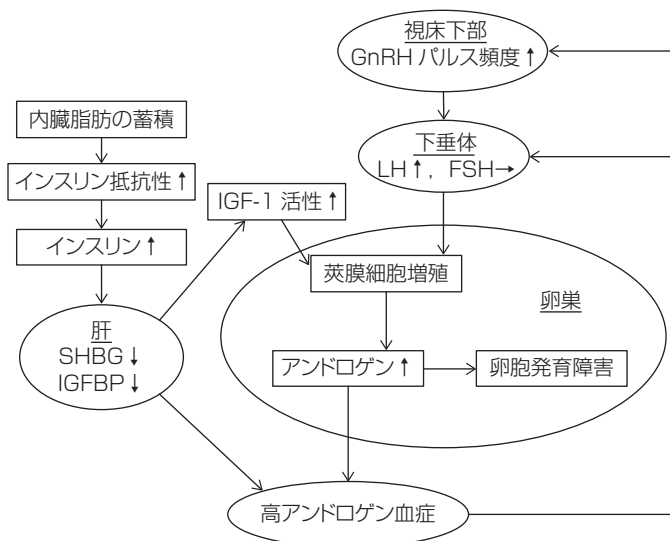


図 1

高血圧、高脂血症などの生活習慣病や動脈硬化などを悪化させる、TNF- α 、PAI-1、レジスチン

などのいわゆる“悪玉”アディポサイトカインと、逆にこれらの作用を抑制するアディポネク

チン、レプチンなどの“善玉”アディポサイトカインとがある。

アディポネクチンの低下がインスリン抵抗性を惹起すること、また高アンドロゲン血症はアディポネクチンを低下することが報告されており、アディポネクチンとPCOSとの関連が注目されてきている。アディポネクチンとPCOSとの関連については、多くの報告でPCOS症例ではアディポネクチン濃度が減少していることを報告している。BMIに関係なくPCOS症例でアディポネクチンが減少しており、インスリン抵抗性と関連すると報告するもの、PCOS症例におけるアディポネクチンの減少はPCOS自体によるものではなく単に肥満によると報告するもの、PCOSの本来の病態とは直接関係しないがステロイドホルモンの産生に影響を及ぼしていると報告するものなどがある。最近のメタ解析では、PCOS症例ではBMIに関係なく、血中アディポネクチン値が減少していると報告され、このアディポネクチン値の低下はインスリン抵抗性と関連していると報告している。

レプチンは成熟脂肪細胞より産生されるポリペプチドで視床下部の満腹中枢に作用して食欲抑制作用を有し、体重の調節とエネルギーバランスに関与する。レプチンは視床下部の摂食促進系ニューロンのニューロペプチドY(neuropeptide Y: NPY)/アグーチ関連タンパク質(agouti-related protein: AgRP)を抑制し、また摂食抑制系のニューロンであるプロオピオメラノコルチン(pro-opiomelanocortin: POMC)/コカイン・アンフェタミン調節転写産物(cocaine-and amphetamine-regulated transcript: CART)を促進することにより摂食を調節している。さらにレプチンは交感神経系の活性化を介するエネルギー消費を促進し肥満の進展を制御している。

肥満患者あるいは神経性食思不振症などの極端のやせでは月経異常を示すことが知られており、体重の増減と卵巣機能には密接な関連があ

る。レプチンは摂食抑制ならびにエネルギー消費の促進により肥満の進展を抑制しているが、肥満者は一般に高レプチン血症であることが知られており、レプチン抵抗性の状態といえる。またPCOSでも血中レプチン濃度が高値であり、レプチンと排卵障害との関連性について報告されている。しかし、BMIをマッチさせたPCOS症例と正常女性とでは血中レプチン値に差がないとの報告が多く、PCOSにおけるレプチン値は体脂肪量が規定していると考えられている。

3) 治療

PCOSの排卵障害に対して排卵誘発が行われるが、クロミフェン治療に対する治療抵抗性の問題やゴナドトロピン療法に対する卵巣過剰刺激症候群や多胎が発生しやすいといった問題点が挙げられている。近年、PCOSの病態にはインスリン抵抗性が関与していることより、インスリン抵抗性改善薬による治療が行われるようになってきている。

(1) クロミフェン療法

薬物療法の第一選択は、簡便な使用方法のためクロミフェンが使用される。投与開始は月経5日目から5日間の50 mg/日ではじめ、効果が不十分であれば150 mgまで増量する。

(2) クロミフェン+メトホルミン併用療法

メトホルミンは、PCOSに対して使用されるインスリン抵抗性改善薬として最も検討されている薬剤である。肝臓での糖放出の抑制や骨格筋、脂肪細胞などの末梢組織への糖の取込の促進などのインスリン作用増強が主作用であり、インスリン抵抗性の改善により血中インスリンが低下し、卵巣でのアンドロゲン産生を低下することによりPCOSの病態を改善する。またメトホルミンはインスリン濃度を上昇させないため体重増加をきたさない利点がある。メトホルミンのPCOSに対する内分泌学的効果としてインスリン血症の改善、総テストステロンの低下、アンドロステンジオンの低下などが報告されている⁶⁾。

トピックス

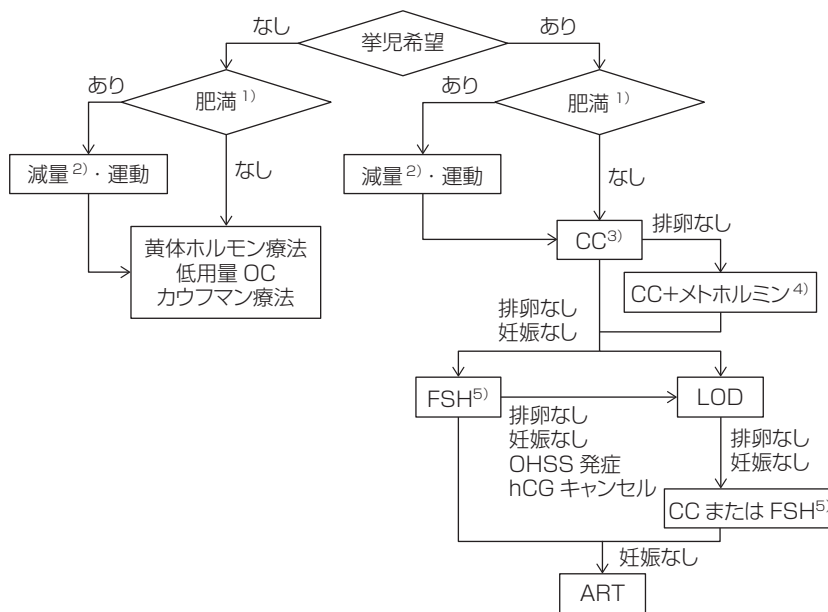


図 2. PCOSの治療指針

日本産科婦人科学会の「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療に関するガイドライン設定のための小委員会」が示したPCOS排卵障害の治療法（案）を示す⁸⁾。

注 1) BMI>25 kg/m²

2) 目標は 5～10 kgの減量と 2～6 カ月のダイエット期間

3) 高PRL血症にはドーパミンアゴニスト，副腎性高アンドロゲン血症にはグルココルチコイドを併用

4) 肥満，耐糖能異常，インスリン抵抗性のいずれかを有する症例

5) 低用量漸増法で投与し，16 mm以上の卵胞が 4 個以上の場合にはhCG投与

メトホルミンは連日 750 mg/日を妊娠するまでの期間併用することが提唱されている，副作用として消化器症状や乳酸アシドーシスがある。適応は，作用機序から肥満 (BMI>25)，耐糖能異常を呈するかインスリン抵抗性を有する症例である。

スタチン系の薬剤の使用が高テストステロンの改善に関して，メトホルミンよりも優れているとする報告もあり，今後，高脂血症の治療薬の積極的導入も考慮されると考えられる⁷⁾。

(3) チアゾリジン誘導体

チアゾリジン誘導体は，脂肪細胞において発現している核内受容体転写因子であるperoxisome proliferator-activator receptor γ (PPAR γ)

を介して作用するPPAR γ 作動薬であるがインスリン抵抗性改善にはアディポネクチン依存ならびに非依存性経路がある。アディポネクチン依存性経路は，PPAR γ 作動薬の転写促進を介してアディポネクチンを増加させ，主に肝臓に作用しAMPキナーゼを活性化し糖新生を抑制しインスリン抵抗性を改善する。一方PPAR γ 作動薬が小型化脂肪細胞への分化を誘導し，インスリン抵抗性惹起物質であるTNF- α ，レジスチン，MCP-1や遊離脂肪酸の過剰分泌が抑制され，主筋でのインスリン抵抗性が改善するとアディポネクチン非依存性経路がある。またチアゾリジン誘導体が直接アンドロゲン生成酵素である3 β hydroxysteroid dehydrogenase, 17 α -hydroxylase,

17, 20-hydroxylaseの活性を抑制しアンドロゲン産生を抑制することも報告されている。

(4) ゴナドトロピン製剤

ゴナドトロピン製剤を用いる場合は、KS症例とは異なり、高LH状況に推移しているため、尿由来の製剤を用いるとさらにLHが高い状況になり、ステロイドホルモン産生が高まる結果、多発排卵になりやすい状況になる。このため、rFSHの低用量漸増療法を行うことで徐々に卵胞発育を誘導する必要があり、FSHを投与する期間が延長することが予測されるので、この問題点に関してはrFSHの自己注射を用いることで、患者さんの利便性の改善が可能となる。PCOSの患者さんの排卵誘発の問題点は、FSHに対する閾値が狭いことがあり、少なければ排卵に至らず、多すぎると過剰排卵、多胎の原因となるので、個々の患者さんによる反応性を注意深く観察し、過剰排卵になりやすい症例では、一般排卵誘発法からARTに切り替える必要がある。体外受精目的の排卵誘発であれば、過剰排卵が予測された時点で、採卵・受精させた胚を凍結して保存することにより、多胎妊娠を予防することができ、子宮に胚移植する際にも一つの胚を戻すことで単胎の妊娠成立を図ることができる。

(5) GnRH製剤

GnRHアゴニストの長期投与は脳下垂体のGnRH受容体のDown-regulationを起こして、ゴナドトロピンの分泌抑制し、性腺からのステロイドホルモン分泌の低下が生じる。この作用機序を利用して、性ステロイド分泌を抑制する目的で排卵調節、子宮筋腫、子宮内膜症、前立腺癌などの治療に用いられている。GnRHアゴニストをControlled ovarian stimulation (COS) に用いることにより、premature LH surgeが抑制され採卵キャンセル率が低下し体外受精での妊娠率上昇に至った。GnRHアゴニストを使用するCOSプロトコールは、主にロング法、ショート法、ウルトラショート法などがあるが、月経前

周期の黄体中期よりGnRHアゴニストの投与を開始するロング法は、ARTにおける排卵誘発の中でも優れた方法として認知されている。しかしながら、ゴナドトロピン単独投与方法と比較して多量のゴナドトロピン製剤が必要であり、それに伴い特にPCOS症例においてOHSSリスクが上昇すること、下垂体の抑制解除に時間がかかるため黄体機能不全を引き起こすことが問題である。

一方、GnRHアンタゴニストの製剤の改良が進み、flare up現象がなく、即効性があることなどからアゴニストの短所を補足する薬剤として使用されている。GnRHアンタゴニストはGnRH受容体に対する競合阻害により、受容体の機能障害が起こるため、投与直後より下垂体ゴナドトロピンの分泌低下が起きる。エストロゲン減少による副作用が少ないが、半減期が短いために反復投与が必要である。

GnRHアンタゴニストはCetrorelixおよびGanirelixが海外での排卵誘発の標準的なプロトコールで使用されていて、わが国でもARTのCOSに使用されるようになってきている。今後、両製剤の特徴を考慮して、症例ごとに判断することが望まれる (図2)。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 松井 淳, 他：(病態の理解に向けて) メタボリックシンドロームとpolycystic ovary syndrome(PCOS). 診断と治療 96:265-270, 2008.
- 2) Nestler JE, et al: Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. J Clin Endocrinol Metab 83: 2001-2005, 1998.
- 3) De Leo V, et al: Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 24: 633-667, 2003.
- 4) Poretsky L, et al: The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. Endocr Rev 20: 535-582,

トピックス

- 1999.
- 5) Xita N, et al: Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess—Evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 1660–1666, 2006.
 - 6) Lord JM, et al: Metformin in polycystic ovary syndrome; Systematic and meta-analysis. *BMJ* 327 : 951–953, 2003.
 - 7) Banaszewska B, et al: Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment. *J Clin Endocrin Metab* 96 : 3493–3501, 2011.
 - 8) 日本産科婦人科学会, 他編: 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2011. 日本産科婦人科学会, 東京, 2011, 106–109.
-