

多嚢胞性卵巣症候群の病因論

札幌医科大学産婦人科

馬場 剛, 遠藤 俊明, 齋藤 豪

はじめに

多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic ovary syndrome; PCOS) は生殖年齢女性の5~10%程度に存在するとされ、比較的頻度の高い疾患である。1935年にSteinとLeventhalが両側多嚢胞性卵巣を伴う無月経としてPCOSの概念を報告して以来80年近く経過しているが、未だに原因が解明されていない謎の多い疾患である。

PCOSは同病発症が多いとされており、特徴としては排卵障害や卵巣の多嚢胞形態といった卵巣機能の問題に加え、高アンドロゲン状態、インスリン抵抗性、LH分泌高値といった内分泌学的異常、さらには過体重、脂質代謝異常や慢性的な炎症の存在なども指摘されている。このようにPCOSはさまざまな疾患との関連が指摘されており、現代の生活においては生存・生殖の点で負の要素が多くみられるわけだが、その割には一般集団における頻度が高い。その理由として、排卵障害による妊娠率低下が小家族化や出産関連死亡を減少させる他、インスリン抵抗性が代謝効率化によるエネルギーの節約をもたらすなど、古代の過酷な環境では適応しやすいことが想定される [1]。

これまでにPCOSの病態から導き出された病因論がいくつか提唱されているが、いずれも仮説の域を越えない。本稿ではそのいくつかを紹介したい。

遺伝的素因説

PCOSでは家族集積性のあることが知られている [2, 3] が、双胎での研究によるとPCOSにおける遺伝的な影響は79%にも及ぶとされる [4] など、PCOSの遺伝性を示唆する報告は多い。病態に関連すると推測されるアンドロゲン産生代謝、ゴナドトロピン分泌代謝、インスリンシグナル伝達に関わる遺伝子が候補として挙げられているが、さまざまな研究にもかかわらず原因遺伝子や正確な遺伝形式は解明されていない。その理由としては、低い妊孕性のために家系に基づく連鎖解析が困難であることや、男性における表現型が存在しない点、報告ごとに診断基準が異なる点など集団に基づく関連解析が難しいことが考えられる。

視床下部病因説

PCOSでは、GnRHパルス頻度の増加によるLH高値と相対的FSH減少を認めることがほぼ普遍的な所見とされる [5]。ラットの実験では、高LHが莢膜細胞でのアンドロゲン産生亢進を介して前卵胞の発育を促進させる他、FSH受容体の発現抑制によりFSH依存性の卵胞発育が抑制されることが報告されている [6]。このようにLH分泌亢進は重要な所見であり、日本では高LHをPCOS診断基準の1つとして採用しているが、海外の診断基準においては重視されていない。海外でLH値が重視されない理由としては、日本人集団と異なり過体重のPCOS症例が多く、これらの症例ではLHが抑制される傾向となるためと考えられる。BMIとLH/FSH比・LHパルス振幅は負の相関を示すが、この現象は視床下部レベルでの調節機構ではなく下垂体レベルでの反応低下であることが知られている [7]。つまり肥満はGnRHパルスに影響を及ぼさずに、下垂体でのLH分泌を抑制する。

以上からPCOSの症例すべてを高LHだけで説明することには無理があるが、少なくとも日本人に多いやせ型PCOSの病因として重要な役割を果たすことが推測される。では、高LHをきたす原因としては視床下部障害が原発であるのか、それとも何らかの原因できたした排卵障害とプロゲステロン分泌不全が視床下部へのフィードバックを喪失させ、続発変化として視床下部の異常が起こっているのか [8]、この点については今後の検討課題である。

インスリン抵抗性説

インスリン抵抗性による代償性の高インスリン血症が卵巣性・副腎性高アンドロゲン産生亢進、LH分泌亢進、排卵障害をもたらすと考えられている [9]。1980年にBurghenらが報告 [10] して以来、PCOSにおけるインスリン抵抗性は診断基準に含まれないものの、高アンドロゲンと並ぶ主要な徴候と考えられている。PCOSでは体型にかかわらずインスリン抵抗性を合併している頻度が高いとされ、50~70%程度に合併しているとの海外の

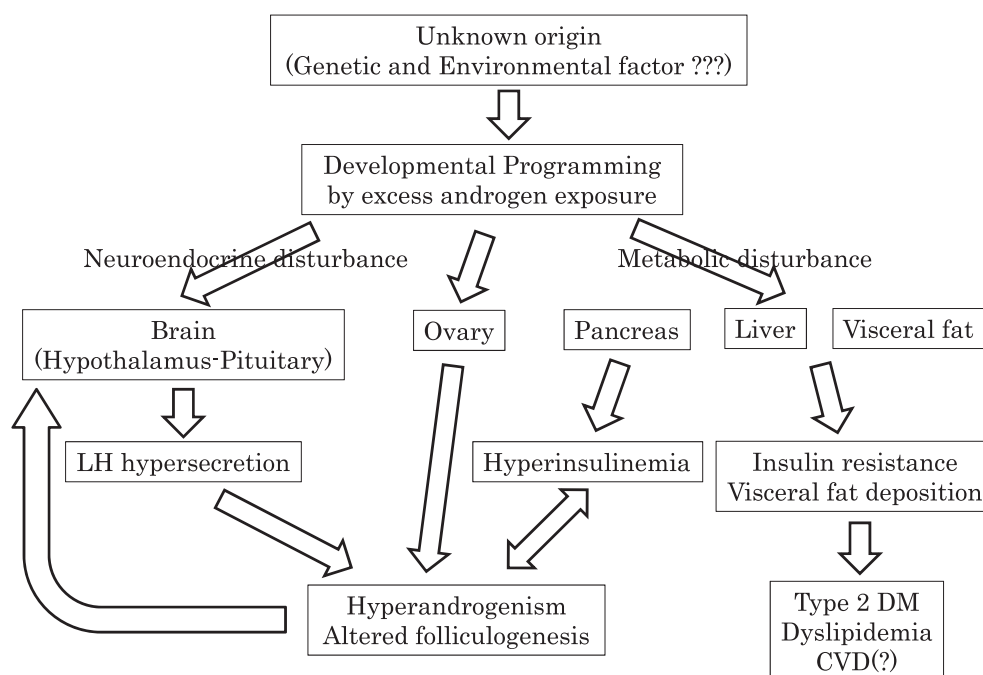


図1 胎生期のアンドロゲン曝露によるプログラミング

何らかの要因（遺伝的要因もしくは胎内環境要因などが想定される）により胎児期に過剰アンドロゲン曝露を受けると、視床下部・下垂体・卵巣軸や代謝に関わるさまざまな臓器に対しPCOSの病態を形成するプログラミングをもたらすと考えられる。

報告 [11] もある。日本人では海外ほどの頻度ではないようで、われわれの検討ではインスリン抵抗性合併例は3割強であった。

この説をもとにすると、インスリン抵抗性が高アンドロゲンを介してPCOSをもたらすことになる。ところが、PCOSの治療として有効性が証明されている卵巣多孔術ではインスリン抵抗性を改善することなくアンドロゲン低下や排卵回復などPCOSの病状を改善する点が矛盾する。また、われわれの186例のやせ型PCOSと125名のやせ型コントロールを対象とした比較検討では、両群でインスリン抵抗性指標に有意差がみられず、インスリン抵抗性は少なくとも日本人に多いやせ型PCOS症例における病態を完全に説明することができない。

アンドロゲン曝露説

われわれが最も有力と考えている仮説である。高アンドロゲンはPCOSのさまざまな症状の鍵となる基幹候補とされている。PCOSの卵巣では、初期卵胞の発育プールへの動員が亢進するとともに胞状卵胞レベルでの発育停止をきたし、結果として排卵障害と卵巣の多嚢胞形態形成につながると考えられているが、この現象に一役

買っているのが過剰アンドロゲンとされる。また、アンドロゲンがインスリン抵抗性を増悪させることも想定される。ところが、われわれが生物学的には女性で性自認が男性である性同一性障害 (Female-to-male transsexualism; FTM-TS) 症例を検討したところ、性成熟期女性への高用量アンドロゲン負荷は卵巣の多嚢胞形態をもたらさず、またインスリン抵抗性についてもアンドロゲン投与症例の方が改善傾向を示すことが判明し、性成熟期のアンドロゲン過剰がPCOSの原因ではない可能性が示された。

ヒトにおけるアンドロゲン過剰について検討した報告はほとんどないが、ヒトに近い霊長類であるアカゲザルを用いた報告は興味深い。Abbottらは、妊娠アカゲザルに対しテストステロンを投与したところ、雌胎仔において卵巣の多嚢胞形態、高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性といったPCOSの特徴をすべて再現する結果であった [12]。われわれの検討では、FTM-TS症例 (原因不明だが早い段階のアンドロゲン曝露が病因仮説の1つとして考えられている [13]) においてPCOSの合併頻度が一般集団と比較して高い [14] ことが判明しており、胎生期の過剰アンドロゲン曝露はヒトにおいても

PCOSの要因となり得ることを推測させる。

この仮説の問題点としては、ヒトでは妊娠中の母体アンドロゲンのほとんどが胎盤を移行しないため、胎生期の過剰アンドロゲンがどのようにして供給されるか、またPCOSの高い有病率を説明できるようなものであるか、というところが十分解明されておらず、今後の課題であろう。

おわりに

現在までに報告されている主要な病因論を概説した。どの説もPCOSの病態のいくつかを説明することが可能ではあるが、胎生期のアンドロゲン曝露説以外では1つの仮説でPCOSの特徴すべてを説明するには至らない。未だに謎が多く興味のない疾患であり、今後いつかの病因解明が進むことを期待する。

引用文献

1. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R (2011) Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 7, 219-231.
2. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, McCarthy M. (1997) The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 12, 2641-2648.
3. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C (2005) Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update* 11, 631-643.
4. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI (2006) Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 2100-2104.
5. Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC (2012) Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids* 77, 332-337.
6. Orisaka M, Hattori K, Fukuda S, Mizutani T, Miyamoto K, Sato T, Tsang BK, Kotsuji F, Yoshida Y (2013) Dysregulation of ovarian follicular development in female rat: LH decreases FSH sensitivity during preantral-early antral transition. *Endocrinology* 154, 2870-2880.
7. Pagán YL, Srouji SS, Jimenez Y, Emerson A, Gill S, Hall JE (2006) Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 1309-1316.
8. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC (2006) The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 12, 351-361.
9. Lakkakula BV, Thangavelu M, Godla UR (2013) Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Assist Reprod Genet* 30, 883-895.
10. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE (1980) Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 50, 113-116.
11. Sirmans SM, Pate KA (2013) Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 6, 1-13.
12. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA (2005) Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 11, 357-374.
13. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL (2005) Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 34, 389-397.
14. Baba T, Endo T, Ikeda K, Shimizu A, Honnma H, Ikeda H, Masumori N, Ohmura T, Kiya T, Fujimoto T, Koizumi M, Saito T (2011) Distinctive features of female-to-male transsexualism and prevalence of gender identity disorder in Japan. *J Sex Med* 8, 1686-1693.