原 著

多嚢胞性卵巣症候群に対する腹腔鏡下卵巣多孔術の
治療成績と効果予測因子の検討

メディカルパーク湘南

上地栄里奈、田中雄大

Outcome and predictor of laparoscopic ovarian drilling for
polycystic ovary syndrome

Erina Uechi, Yudai Tanaka

Medical Park Shonan

Abstract

Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the causes of ovulatory disorders and infertility. Clomiphene citrate is the first-line treatment for PCOS patients. Gonadotropin therapy or laparoscopic ovarian drilling (LOD) is recommended as the second-line treatment for clomiphene resistant PCOS. Which cases respond to LOD remain unclear. In this study, we examined predictors of successful LOD to clarify the position of LOD in the treatment strategy for PCOS.

Materials and Methods: This study included 19 anovulatory women with clomiphene-resistant PCOS who underwent LOD between September 2012 to June 2016. We retrospectively examined patients in an ovulatory group (n = 15) and a non-ovulatory group (n = 4) in terms of age, luteinizing hormone level, follicle-stimulating hormone level, body mass index, anti-Müllerian hormone level, and number of drillings.

Results: Fifteen (78.9%) of 19 patients regained spontaneous ovulation after LOD. The pregnancy rate was 63.2% (12/19). After LOD, ovulatory group had a significantly lower preoperative AMH than the non-ovulatory group (9.71 ng/ml vs 20.70 ng/ml, $p = 0.0227$). At a cutoff of 12.7 ng/ml, AMH had a sensitivity of 76.9% and a specificity of 100% in the prediction of non-ovulation after LOD.

Conclusion: Laparoscopic ovarian drilling is an effective treatment for clomiphene-resistant PCOS. AMH is suggested to be a useful predictor of ovulation after LOD.

Key words: Anti-Müllerian hormone, laparoscopic ovarian drilling, polycystic ovary syndrome

諸 言

多嚢胞性卵巣症候群（以下 PCOS ; polycystic ovary syndrome）は、月経不順や不妊の原因となる疾患で、排卵障害を認める生殖年齢女性の6～10%¹⁾にみられる。PCOSに対する治療指針のアルゴリズム²⁾によると、排卵誘発の第1選択はクロミフェン療法である。クロミフェン療法で反応が得られない場合や、6か月以上投与しても妊娠に至らない場合には、ステップアップを検討する。次のステップとして、ゴナドトロピン療法あるいは腹腔鏡下卵巣多孔術（以下 LOD ;

laparoscopic ovarian drilling）が選択肢となる。LOD後の自然排卵率は約80%で、妊娠は約60%に成立しており、ゴナドトロピン療法と同等の治療成績が得られている³⁾。しかし、現時点で、治療を選択するための明確な適応は決まっていない。実際の臨床現場でも、治療の選択に迷う症例をしばしば経験する。適切な症例の選択や、PCOS治療におけるLODの位置づけを明確にするため、今回、当院で施行した腹腔鏡下卵巣多孔術について、治療成績と治療効果の予測因子について検討を行った。

対象と方法

当院において2012年9月～2016年6月の期間に、腹腔鏡下卵巢多孔術を施行したクロミフェン療法抵抗性のPCOS症例19例を対象とした。診断基準は日本産科婦人科学会診断基準2007年⁴⁾を用いた。クロミフェンクエン酸塩50 mg/dayを月経開始5日目から9日目まで内服して排卵誘発を行い、最大100 mg/dayまで増量しても排卵が得られなかった症例、または、排卵は認めるものの、クロミフェン療法を6か月以上続けても妊娠に至らなかった症例を、クロミフェン療法抵抗症例とした。手術前に血中LH、FSH、AMHの測定を行った。

手術術式は、ダイヤモンド型のトロッカー配置を基本とした3ポート、気腹式で行った。臍部に12 mmトロッカー、左下腹部・下腹部正中に5 mmトロッカーを配置した。ニードル型モノポーラ電極（ユニバーサルプラス、CONMED[®]）を使用し、50 Wの切開モードで1孔あたり約1秒間、深さ2～3 mmで焼灼、卵巢あたり40～100個の穿刺を両側卵巢に行った。術中に、腹腔内を生理食塩水で十分に洗浄し、卵管通水試験も行った。

図.1 腹腔鏡下卵巢多孔術

手術後に自然排卵を認めた群15例と、自然排卵を認めなかった群4例の2群にわけて、年齢、BMI、術前に測定した血中LH、FSH、LH/FSH比、AMH、術中のドリリングの穿刺孔数の7項目について後方視的に検討を行った。さらに、AMHが高値であった症例に関して、術中のドリリングの孔数について検討を行った。統計手法として、2群間の比較はMann-Whitney's U testおよびStudent's t testを用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有

意差ありとした。すべての統計解析にはEZRを使用した。

結 果

図.2にLOD後の治療成績について示す。術後に自然排卵を認めた症例は、19例中15例（78.9%）であった。19例中4例は自然排卵を認めなかったが、そのうち1例はクロミフェン感受性（50 mg/day）を認めるようになった。妊娠例は、19例中12例（63.2%）で、タイミング指導による妊娠が2例、人工受精による妊娠が5例、IVF妊娠が5例であった。卵巢過剰刺激症候群や多胎妊娠は認めなかった。IVFまで含めた累積妊娠率（図.3）は、術後11か月で50%、術後1年で74%であった。

図.2 LOD後の治療成績

図.3 累積妊娠率

術後自然排卵を認めた群15例と認めなかった群4例の比較（表.1）では、術後自然排卵を認めた群において、術前のAMH値が、有意に低い傾向がみられた。年齢、BMI、術前のLH、FSH、LH/FSH比、穿刺孔数に有意差は認めなかった。

術後自然排卵が得られると予測できるAMH値についてROC曲線で示した(図.4)。カットオフ値を12.7 ng/mlとすると、感度76.9%、特異度100%で、AUCは0.885であった。AMHと他因子間については、LH/FSH比と正の相関を認めていたため(表.2)、AMH単独と、AMH・LH/FSH比をあわせた場合について、多変量解析を行い比較した。AUCは前者で0.885、後者で0.865であり(P=0.832)、有意差は認めないが、AMH単独の方がAUC高値であった(図.5)。

術前のAMH値が12.7 ng/ml以上の7症例について、術後自然排卵を認めた群と認めなかった群間で、穿刺孔数について検討を行った結果を表.3

に示す。穿刺孔数の平均値は、術後自然排卵を認めた群の方が、自然排卵を認めなかった群よりもわずかに高かったものの、有意差は認めなかった(表.3)。

考 察

当院で施行したLODの成績は、術後の自然排卵率・妊娠率共に、諸家の報告と同等の成績であり、ゴナドトロピン療法と比較しても同等の妊娠率であった³⁾。また、LOD後に自然排卵を認める予測因子として術前のAMH値が有用である可能性が示唆された。

LODのメカニズムは、莢膜細胞・顆粒膜細胞

表1. 自然排卵を認めた群と自然排卵を認めなかった群間の比較

	自然排卵あり (n = 15)	自然排卵なし (n = 4)	P-value
年齢 (歳)	30.0 [27–36]	27.5 [26–34]	0.19*
BMI	20.8 [17.5–36.0]	19.0 [17.6–25.9]	0.453*
LH (mIU/ml)	8.8 [6.08–62.0]	16.7 [3.32–20.6]	0.53*
FSH (mIU/ml)	5.7 [2.95–112.02]	5.83 [2.23–7.60]	0.736*
LH/FSH	1.48 [0.75–5.81]	2.68 [1.49–3.28]	0.221*
AMH (ng/ml)	9.71 [6.49–21.5]	20.70 [12.7–28.8]	0.0227*
穿刺孔数 (個)	107.1 (± 41.2)	103.5 (± 17.0)	0.87†

年齢、BMI、LH、FSH、LH/FSH、AMH は中央値 [最小値–最大値] を示した
穿刺孔数は平均値 (± 標準偏差) を示した

* Mann-Whitney's U test † Student's t test

表2. AMHと他因子間の相関関係
(Spearman's rank correlation coefficient)

	r	P-value
年齢	−0.454	0.0669
BMI	−0.103	0.694
LH	0.306	0.231
FSH	−0.00245	0.996
LH/FSH	0.493	0.0466

図.4 LOD後自然排卵を予測できるAMH値のROC曲線

図.5 AMH単独とAMH・LH/FSH比を比較したROC曲線

を破壊することにより、卵巣で産生されるエストロゲン・アンドロゲンの低下がもたらされ、下垂体へのフィードバックによりLH・FSHが増加、卵胞発育が開始され、自然排卵が起こるようになるという仮説が有力である。今回の検討で行った血液検査は術前のみであり、術前・術後での変化については検討できていないが、過去の報告では、LOD後に自然排卵を認めた症例のホルモン動態において、実際前文の仮説を示唆するようなホルモン値の増減を示している⁵⁾。AMHについては、LOD後に低下する報告があるが、明確なメカニズムについては未だ不明である⁶⁻⁸⁾。PCOSでは前胞状卵胞数が多いため、AMHも高値を示す。AMHは局所的にアロマターゼ活性を抑制しており、PCOSの高いAMH値は、卵巣でのFSHがもたらすエストロゲン産生を阻害し、卵胞のリクルートメント機構の機能不全をもたらすとされる⁹⁾。AMHが高い症例では、顆粒膜細胞の破壊によるAMH値の減少が十分ではなく、アロマターゼ活性の抑制が改善されないため、LODの治療効果が得られなかったのではないかと考える。

術後の自然排卵の予測因子に関しては過去にいくつか報告があり、挙げられた因子は年齢、

BMI、FSH、LH、HOMA-IR、不妊期間など様々である¹⁰⁾。近年になって、AMH値が予測因子として有用であるとするものがいくつか報告されている^{6,7,11)}。いずれも欧米の報告で、AMHの至適カットオフ値は当院で得られたものよりも低い傾向にあった^{6,11)}。

PCOSは、人種間で特徴の差があり、日本人は欧米人と比較して、肥満症例が少ないためBMIでの比較が難しい⁴⁾。また、LH・FSH値は、測定する月経周期によって検査値が変化するため、施設や患者間で検査条件を統一することが難しい。AMH値は、月経周期による検査値の変動が少なく、月経周期を考慮せず測定できるため、臨床的にも有用性が高い検査であると考えられる。今回、我々の研究では、LH/FSH比がAMHと正の相関を示しており、過去にも同様の報告が複数みられた^{12,13)}。しかし、AMH単独とAMH・LH/FSH比を合わせた場合での多変量解析では、有意差は認めなかったが、AMH単独の方がAUC高値を示し、単独で用いた方が検査として有用な可能性が示唆された。

PCOSにおいて、胞状卵胞数、卵巣容積、ドップラーエコーで測定した卵巣血流等がAMHと相関するという報告がある⁶⁻⁸⁾。PCOSでは、AMHを分泌している前胞状卵胞とそれ以前の原始卵胞を含めた卵胞数が多いため、胞状卵胞数・卵巣容積・卵巣血流に反映され、AMHと相関している可能性が考えられる。AMHと比較して、胞状卵胞数・卵巣容積・ドップラーエコー等の検査は、測定時に一部主観的な要素が含まれ、検査が煩雑であり、施行する施行者や施設間で差が生じうる。その点においても、AMHは簡便で客観的な指標となり、日常診療において有用性が期待できる。LODの穿刺孔数については、穿刺孔数が多い症例や、卵巣容積に応じて穿刺孔数を変えることで排卵率が上昇したとする報告がある^{14,15)}。当院では、AMHが高い症例に対して、卵巣あたり60～100個と穿刺孔数を増やしてLODを施行することを試みている。今回、AMHがカットオフ値以上(12.7 ng/ml 以上)の症例間で穿刺孔数について

表3. AMH12.7 (ng/ml) 以上の症例間の比較

	自然排卵あり (n = 3)	自然排卵なし (n = 4)	P-value
穿刺孔数 (個)	123 (±68.0)	103.5 (±17.0)	0.589*

穿刺孔数は平均値 (± 標準偏差) を示した

* Student's t test

の検討を行ったが、有意差は得られなかった。症例数が7例と少ないため、今後さらに症例数を増やして、適正な穿刺孔数についても検討を行う方針である。

結 語

今回の検討で、LODの治療効果予測にAMHが有用である可能性が示唆された。クロミフェン抵抗症例に対するセカンドライン治療を選択する際に、判断材料の一つになり得ると考える。症例数が未だ少ないため、今後さらに症例の蓄積を行い、症例に応じた手術方法等についても検討していく必要がある。

本論文の要旨は第56回日本産科婦人科内視鏡学会において発表した。

すべての著者は開示すべき利益相反はない

参考文献

- 1) Fauser BC, et al : Consensus on woman's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) : the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012 ; 97 : 28-38
- 2) 日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会報告、日産婦誌、2009 ; 61 (3) : 902-912
- 3) Hashim HA, et al : Three decades after Gjonnaess's laparoscopic ovarian drilling for treatment of PCOS : what do we know? an evidence-based approach. *Arch Gynecol Obstet* 2013 ; 288 : 409-422
- 4) 日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会報告、日産婦誌、2007 ; 59 (3) : 868-886
- 5) Hendriks ML, et al. : Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into the endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2007 ; 13 (3) : 249-264
- 6) Amer SA, Li TC, Ledger WL. : The value of measuring anti-Müllerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod* 2009 ; 24 (11) : 2760-2766
- 7) Seyam EM, et al : Evaluation of ultrasonographic and anti-Müllerian hormone (AMH) changes as predictors for ovarian reserve after laparoscopic ovarian drilling for women with polycystic ovarian syndrome. *Middle East Fertility Social Journal* 2014 ; 19 : 314-323
- 8) Elmashad AI. : Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Müllerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011 ; 95 (7) : 2342-2346
- 9) Dumont A, et al. : Role of anti-Müllerian hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2015 ; 13 : 137
- 10) Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. : Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sc Biol Med* 2015 ; 6 : 40-48
- 11) Elnasr MA. : Could anti-Müllerian hormone be a useful predictor of the success of laparoscopic ovarian drilling? *Obstet Gynecol Int J* 2015 ; 3 (2) : 00076
- 12) Chun S. : Serum luteinizing hormone level and luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio but not serum anti-Müllerian hormone level is related to ovarian volume in Korean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med* 2014 ; 41 (2) : 86-91
- 13) Lee JE, et al. : Correlation between the Serum Luteinizing Hormone to Follicle-stimulating Hormone Ratio and the Anti-Müllerian Hormone Levels in Normo-ovulatory Women. *J Korean Med Sci* 2015 ; 30 : 296-300
- 14) Zakherah MS, Kamal MM, Hamed HO. : Laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: efficacy of adjusted thermal dose based on ovarian volume. *Fertil Steril* 2011 ; 95 (3) : 1115-1118
- 15) Tabrizi NM et al : Comparison of 5-, 10-, and 15-point laparoscopic ovarian electrocauterization in patients with polycystic ovarian disease : a prospective, randomized study. *JSLs*. 2005 ; 9 : 439-441

投稿日 : 2017年 4 月17日

採択日 : 2017年 5 月15日