

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

多嚢胞性卵巣症候群とメトホルミン

多嚢胞性卵巣症候群（以下、PCOS）は生殖年齢女性の5～8%が発症する頻度の高い内分泌疾患であり、排卵障害の最大の要因である。PCOSの病態は複雑で、ゴナドトロピン分泌障害、アンドロゲン過剰、卵巣機能障害、インスリン抵抗性などを特徴とする広範なスペクトラムを呈する。日本産科婦人科学会の診断基準（2007）によれば、月経異常、多嚢胞卵巣、血中男性ホルモン高値または黄体形成ホルモン（LH）基礎値高値かつ卵胞刺激ホルモン（FSH）基礎値正常をすべて満たす時にPCOSと診断される。PCOSの薬物療法は挙児希望の有無によって治療方針が異なり、挙児希望がない場合はプロゲステロンのみを補充するHolmstrom療法や低用量エストロゲン・プロゲステン療法により月経周期を正常化する（ただし低用量エストロゲン・プロゲステン製剤は現在月経不順に対する適応を有していない）。一方、挙児希望がある場合は排卵誘発を促すクロミフェンクエン酸塩（以下、CC）が第一選択となるが、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では、CCやレトロゾールとメトホルミンの併用療法が考慮される。国内外のガイドラインで併用療法の有効性は確立されており、例えばPCOSに対するメトホルミン単独投与はCC単独投与に比べ排卵率及び妊娠率、生産率は低い。CC抵抗例におけるメトホルミンとCCの併用投与とCC単独投与を比較したメタ解析では、排卵率（76.4% vs. 26.4%）及び妊娠率（27.4% vs. 3.8%）、生産率（15.4% vs. 1.8%）がそれぞれ増加することが示されている。

2022年1月に厚生労働省の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、不妊治療におけ

るメトホルミンの有効性や安全性には医学的に公知該当性があると認められ、追加の臨床試験を実施せずに申請可能な公知申請制度により2022年4月から保険適用となった（【効能・効果】多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激、※いずれも、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る）。申請時の用法用量は他の排卵誘発薬/卵巣刺激薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として500mgの1日1回経口投与より開始し、患者の忍容性を確認しながら、500mgの1日3回経口投与を超えないとしており、通常の糖尿病治療時と大きく変わらない。効能効果に関する注意として、ゴナドトロピン製剤を除く排卵誘発薬で十分な効果が得られない場合に併用を考慮すること、糖尿病を合併するPCOS患者では糖尿病の治療を優先することが明記されている。またメトホルミンは添付文書上妊婦への投与は禁忌となっていることから、妊娠初期の投与を避けるために患者に投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させることや、メトホルミン投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認することの他、卵巣の刺激が過剰となった結果として多胎妊娠となる可能性があることを説明するよう求められている。

この度の不妊治療に関する医薬品の承認審査でメトホルミン以外にも複数の医薬品が保険適用となったが、今後PCOSに対して排卵誘発薬とメトホルミンを併用する処方を見る機会があるかもしれない。これを機にPCOSの病態やメトホルミンの排卵誘発作用及び生殖補助医療における調節卵巣刺激に関する知識を深めておきたい。

<参考資料>

・厚生労働省：不妊治療に関する医薬品の承認審査状況

- IV-132 公知申請への該当性に係る報告書 (<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000901921.pdf>)
- ・日本産科婦人科学会：産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020 (https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2020.pdf)
 - ・原田美由紀：産科と婦人科 86巻増刊号:110-114 (2019) (東京大学保健・健康推進本部本郷地区 梅澤俊介)

ミルタザピンの抗うつ効果以外の作用について

近年抗うつ剤は精神症状のみならず痛み止めや過敏性腸症候群、月経前症候群等の様々な症状に用いられるが、獣医療の現場でも用いられていることはご存知だろうか。

ミルタザピン（商品名：リフレックス錠／レメロン錠，以下本剤）は猫の食欲増進剤として用いられ、慢性腎臓病の猫において摂食量が増加し、体重が増加することが知られている。また同時に嘔吐や吐き気を減らす効果も認められている。

本剤は、NaSSA（ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動薬）に分類される抗うつ剤である。セロトニンとノルアドレナリンの働きを高める作用のある薬剤であり、不安や落ち込み、意欲や気力の低下といった精神症状の改善に効果が期待できる。また四環系抗うつ薬に分類されるミアンセリン（商品名：テトラミド錠）を改良した薬剤のため、抗ヒスタミン作用による眠気や食欲増進などのうつ症状によく認められる症状の改善も期待できる。そのため、うつ病やうつ症状をはじめ様々な不安障害、外傷後ストレス障害（PTSD）、不眠症等の治療に用いられている。

NaSSAはSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）やSNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再

取り込み阻害薬）と合わせて新規抗うつ剤と呼ばれている。SSRIやSNRIはセロトニンを刺激し過ぎることで胃腸障害の副作用が多いという欠点に対し、NaSSAは5-HT_{2A}受容体/5-HT_{2C}受容体及び5-HT₃受容体を遮断することで、抗不安作用や抗うつ作用を示す。5-HT₁受容体にセロトニンを特異的に結合させることから、性機能障害や消化器障害の副作用頻度がSSRIやSNRIに比べて低いという利点がある。このように他の抗うつ剤とは作用のメカニズムが異なるため、SSRIやSNRIで効果が認められなかった場合にも、本剤への変更や併用によって改善が期待できることがある（SSRIまたはSNRIと本剤の併用療法をカルフォルニアロケット療法と呼ぶ）。

他にも本剤の特徴として効果発現時間が早いことが挙げられる。SSRIの場合、効果発現までに2～4週間かかると言われているが、本剤の場合は1週間目から効果が現れることが多いとされている。効果発現までに時間を有する場合、副作用が先に現れてしまい効果発現前に中止してしまう恐れがあるためこれは大きな利点と言える。またコンプライアンスに関わる特徴として、食事の影響を受けない点や半減期が長く1日1回の服用が可能である点も挙げられる。比較的相互作用が少ないため、併用薬の多い高齢者にはとりわけ使いやすい薬剤とも言えるのではないかと。

本剤は現在「うつ病・うつ症状」への適応のみで、開始用量は15mg（7.5mgの場合もあり）、維持用量が15～30mg、上限が45mgとなっている。先述のような製剤的に服用しやすい特徴がいくつか挙げられるだけでなく、15～30mg/日で炎症性皮膚疾患、悪性腫瘍、胆汁うっ滞および腎不全に関連した慢性掻痒症に有効というデータもある。また線維筋痛症にも効

表1. ミルタザピンの薬理作用と臨床作用

薬理作用	臨床作用
α_2 受容体遮断	抗うつ
5-HT _{2A} 受容体遮断	抗不安，睡眠障害改善，性機能障害軽減
5-HT _{2C} 受容体遮断	抗不安，睡眠障害改善，食欲減退の改善
5-HT ₃ 受容体遮断	消化器症状の改善
H ₁ 受容体遮断	鎮静作用，食欲減退の改善