

産婦人科 診療ガイドライン —婦人科外来編2014

公益社団法人 日本産科婦人科学会
公益社団法人 日本産婦人科医会

目 次

「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2014」の 刊行にあたって	小西 郁生.....	I
「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2014」の 刊行にあたって	木下 勝之.....	II
「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編」の 編纂にあたって	八重樫伸生, 小林 浩.....	III
産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2014委員会委員名簿		IV
産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2014評価委員会委員名簿		V
診療ガイドライン運営委員会		VI
本書の構成ならびに本書を利用するにあたっての注意点		VII

感染症

CQ101	性器ヘルペスの診断と治療は？	1
CQ102	クラミジア子宮頸管炎の診断と治療は？	4
CQ103	外陰尖圭コンジローマの診断と治療は？	7
CQ104	トリコモナス膣炎の診断と治療は？	10
CQ105	カンジダ外陰膣炎の診断と治療は？	12
CQ106	細菌性膣症の診断と治療は？	15
CQ107	淋菌感染症の診断と治療は？	18
CQ108	梅毒の診断と治療は？	20
CQ109	骨盤内炎症性疾患 (PID) の診断は？	23
CQ110	骨盤内炎症性疾患 (PID) の治療は？	25
CQ111	性感染症のスクリーニング (セット検査) は？	28
CQ112	膀胱炎の診断と治療は？	31

腫瘍

CQ201	子宮頸部細胞診の適切な採取法は？	34
CQ202	組織診で確認された CIN1/2 (軽度・中等度異形成) の 管理・治療は？	38
CQ203	子宮頸部細胞診後に精密検査としての コルポスコピー・生検を行う場合は？	42
CQ204	子宮頸部円錐切除術の低侵襲代用法としての LEEP, レーザー蒸散はどのような場合に行うか？	45
CQ205	子宮頸管部のポリープ状病変の取り扱いは？	47
CQ206	ハイリスク HPV 検査はどのような場合に使うか？	49
CQ207	HPV ワクチン接種の対象は？	54
CQ208	HPV ワクチン接種の際の説明は？	59
CQ209	HPV ワクチン接種の方法は？	63
CQ210	子宮内膜細胞診の適切な採取法と検診対象者は？	65
CQ211	異型のない子宮内膜増殖症の診断と治療は？	67
CQ212	子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いは？	70
CQ213	子宮鏡検査はどのような場合 (疾患) に行うか？	73
CQ214	子宮鏡下子宮筋腫摘出術を行うのは？	75
CQ215	妊孕性温存の希望・必要がない場合の子宮筋腫の取り扱いは？ —子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけで対応できる例を除く—	77
CQ216	妊孕性温存の希望・必要がある場合の子宮筋腫の取り扱いは？ —子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く—	80
CQ217	子宮腺筋症の診断・治療は？	82
CQ218	良性腫瘍と考えられる卵巢嚢胞の鑑別診断と管理は？	85

CQ219	出血性黄体嚢胞・卵巣出血の診断は？	89
CQ220	卵巣子宮内膜症性嚢胞（チョコレート嚢胞）の治療は？	91
CQ221	嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？	94
CQ222	バルトリン腺嚢胞の取り扱いは？	97
CQ223	婦人科癌治療後の再発早期発見のための経過観察は？	99
CQ224	婦人科悪性腫瘍（境界・低悪性度を含む）の治療後に 卵巣機能消失・低下した場合のホルモン補充療法は？	103
CQ225	乳がん検診はどのように行うか？	107
CQ226	乳腺症の管理はどのように行うか？	111

内分泌・不妊

CQ301	機能性月経困難症の治療は？	113
CQ302	器質性疾患のない過多月経の薬物療法は？	115
CQ303	器質性疾患のない過多月経に対する薬物療法以外の治療は？	117
CQ304	無排卵性の月経周期異常はどう管理するか？	119
CQ305	不正性器出血で受診した性成熟期女性の診察上の留意点は？	121
CQ306	続発無月経を診断する場合の留意点は？	123
CQ307	高プロラクチン血症の診断は？	125
CQ308	高プロラクチン血症の治療は？	128
CQ309	多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の診断と治療は？	131
CQ310	卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症や重症化の予防は？	135
CQ311	早発卵巣不全（POF）の取り扱いは？	138
CQ312	原発無月経患者に行う初期検査は？	141
CQ313	不妊症の原因検索としての一次検査は？	144
CQ314	子宮卵管造影所見からみた卵管病変の取り扱いは？	146
CQ315	配偶者間人工授精（AIH）を行ううえでの留意点は？	150
CQ316	男性不妊治療は？	153
CQ317	原因不明不妊に対する対応は？	156
CQ318	不育症に関する染色体異常の取り扱いは？	160
CQ319	性同一性障害のホルモン療法の取り扱いは？	163

女性医学

CQ401	緊急避妊法の実施法とその留意点は？	166
CQ402	経口避妊薬（OC）を処方するときの説明は？	169
CQ403	子宮内避妊用具（IUD）（子宮内避妊システム（IUS）を含む）を 装着する時の説明は？	175
CQ404	月経周期の移動方法は？	178
CQ405	ターナー症候群の管理は？	180
CQ406	XY女性の管理は？	183
CQ407	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群の管理は？	185
CQ408	思春期女子の診察上の留意点は？	188
CQ409	思春期女子の治療上の留意点は？	189
CQ410	性暴力にあった女性への対応は？	191
CQ411	更年期障害の診断の留意点は？	198
CQ412	更年期障害の治療は？	201
CQ413	ホルモン補充療法（HRT）の有害事象についての説明と対策は？	205
CQ414	更年期障害における漢方治療・代替医療はどのように行うか？	210
CQ415	萎縮性膣炎の治療は？	213
CQ416	非感染性外陰部掻痒症の原因と治療は？	216
CQ417	女性性機能障害の管理は？	219
CQ418	女性心身症・不定愁訴の治療は？	222

CQ419	月経前症候群の診断・管理は？	224
CQ420	尿失禁の診断は？	228
CQ421	尿失禁の治療は？	231
CQ422	過活動膀胱の外来管理は？	233
CQ423	性器脱の外来管理は？	237
CQ424	女性の脂質異常症の取り扱いは？	240
CQ425	閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？	247
CQ426	閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？	253
CQ427	骨粗鬆症を予防するには？	257

「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2014」の刊行にあたって

日本産科婦人科学会理事長 小西 郁生

日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同編集による「産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編」も初版刊行からはや3年が経過し、この度、改訂第2版である2014年版を発刊する運びとなりました。婦人科外来編作成にあたられた八重樫伸生委員長を始めとする作成委員会のみなさまのご尽力に対し、深甚なる敬意を表したいと存じます。また、両会からのガイドライン調整役、川端正清先生、岩下光利先生にも心から御礼申し上げます。

さて、わが国では、少子化・人口の減少に歯止めがかからない状況があり、森まさこ大臣が少子化問題担当となり、政府内に少子化対策チームが形成され、吉村泰典先生が内閣府参与に就任いたしました。少子化の大きな要因は女性の社会進出・キャリア形成による晩婚・晩産化であることはいうまでもありません。そのような状況下で最も問題となっていることは、まだあまり国民には周知されていませんが、20～30歳代の若い女性のヘルスケアが危機に瀕していることです。ストレスからくる月経不順、月経前症候群、喫煙、ダイエット等により、多くの問題が生じておりますし、晩産化そのものによる子宮内膜症や子宮筋腫の増悪が進行いたしております。しかし、一方、低用量ピルの使用も一般化してきており、月経痛や子宮内膜症を予防できる時代に突入してきました。

したがって、今、産婦人科医は若い女性のヘルスケアの相談相手、かかりつけ医としての大きな役割を果たしていく必要があります。その意味で、本診療ガイドラインは大きな意義を有しているといえます。昨年は子宮頸がん予防のHPVワクチンについて、接種後の副反応が非常に注目され、厚生労働省からの接種勧奨が一時中断される事態となりましたが、私たちのガイドラインの記載にはまったくゆろぎがありません。しかし、現場の医師としては、接種後の慢性疼痛で苦しむ女子の目線に立ち、今後は副反応に対する対処もしっかり行っていくことが求められます。

本ガイドラインの他に類をみない特長は、クリニカル・クエスション(CQ)に対するアンサーの推奨が、ランダム化比較試験等に基づく高いエビデンスに加えて、会員による徹底的なコンセンサス・ミーティングに基づいて作成されていることであります。すなわち、あくまでも、わが国の産婦人科医療の状況を踏まえたうえで、非常に質の高い標準診療が示されていることであります。もちろん、日常診療においては、患者さんごとに病態や臨床経過が異なることから、本ガイドラインに準拠しつつ個々の状況に応じた個別的対処があるのは当然であり、ここに医師の裁量が発揮されることと思われまふ。今回、医学・医療の進歩と新たなエビデンスに基づき、改訂された本診療ガイドラインの内容が会員に周知・徹底され、厚生労働省やメディアからも注目されることにより、わが国の産婦人科医療がさらに充実・発展することが強く期待されます。

わが国の産婦人科医療は、若手医師の参入がまだまだ厳しい状況であることから、いまだその将来に予断を許さない状況にあります。しかしながら、本会が先頭に立ち、本ガイドラインの発刊を始めとして、私たちの様々の努力により、必ずやこの状況を打破していけると信じています。近未来において、産婦人科の医学・医療の醍醐味と産婦人科医の素晴らしさが医学生・研修医のみならず、国民各層に深く浸透し、産婦人科医の「女性とその家族の健康の守り手」としてのイメージがよりよいものとなり、事態が大きく好転していくことを期待いたしております。

最後になりましたが、先生方の益々のご健勝とご活躍を祈念いたしております。

「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2014」の発刊にあたって

日本産婦人科医会会長 木下 勝之

この産婦人科診療ガイドラインは、産婦人科医療の標準化を求めて、学会・医会から選任された委員の皆様が、深い学識と臨床経験をもとに詳細な文献をあたったうえで、それぞれ診断名あるいは病態ごとに、クリニカルクエスション(CQ)と推奨レベルを付けたアンサーを作成し、さらに、評価委員との協議を経て、最終的には、学会・医会会員の現場で活躍している医師の皆様が出席するコンセンサスミーティングでの熱心な討議を経て、完成したものです。したがって、現段階において、診療所の医師も、病院の勤務医さらに大学病院の教官に至るまで、だれでもが、納得できる産婦人科外来診療上の基本と標準がわかるように記述された名著となっています。

臨床の現場では、患者さんを前に、さまざまな症状と所見そして検査結果から、総合的に診断し、治療法を選択しますが、初診時の1回の診察で、すべてがわかるとは限りません。外来診療における、最も頻度の高い症状は、帯下が多い、不快である、掻痒が強い、不正出血が続くなどです。そのような症状から、確定診断に至るまでに、ガイドラインの関連項目を参考にして、疾患の鑑別ができるように、フローチャートを自分で作成して、正確な標準的な考え方で診断治療を進める必要があります。

したがって、このガイドラインは、外来のデスクに置いておいて、常に、辞書的に使ってください。患者さんに、データを基に、説明する必要があることもあるだけに、患者さんにとっても安心感につながります。

改訂は今回がはじめてですが、新しい項目も加えられますし、より正確な情報も追加でされていきます。全国の産婦人科医師の間では、すでに、75%以上の皆様は、ガイドラインを基に診療を行っており、誰でもが頼りにする基本的な手引き書になりました。産婦人科を志望する方はどなたでも、手元において、日常診療に役立てていただきたいと思います。

最後に、このガイドラインの作成を担当され、膨大なエネルギーを注いで尽力された八重樫伸生委員長と、小林浩副委員長をはじめ、委員各位に心より御礼申し上げます。

「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編」の編纂にあたって

作成委員会委員長 八重樫伸生
副委員長 小林 浩

2011年に産婦人科診療ガイドライン婦人科編の初版が発刊され、今回が初の改訂版となります。現在では産科外来編、婦人科外来編ともに実地診療の羅針盤として大きな役割を果たしています。

本ガイドラインは日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会が合同で作成したものです。2011年に学会側から作成委員長、医会側から副委員長が、また両会から作成委員としてそれぞれ14および13名を推薦いただきました。今回の改訂作業に当たり、さらに11名の先生に新たに参加していただきました。作成手順は前回同様、作成委員会内でまずCQを作り、分担してAnswerと解説を作成していきました。今回の改訂で、新規に作成したCQは9題、前回の2題のCQを大幅改定して新たに5題のCQを作成し、合計84題のすべてのCQが最新情報となるよう努めました。作成委員が全員集まる会を合計5回開催しましたが、専門領域がかなり広範囲に及ぶことから、実際の作成過程では4つの小委員会に分かれて作成からブラッシュアップまでを進めました。小委員会のまとめ役をされたのは、腫瘍関連を松本光司先生、性感染症関係を野口靖之先生、女性医学関係を武田卓先生、不妊内分泌関連を末岡浩先生です。作成委員会メーリングリストを活用した長時間の検討も平行して行われました。また、各専門領域ではすでにガイドラインが発刊されていることもあり、極力各専門のガイドラインを参考にしながら内容に齟齬のないよう配慮していきました。

平成25年2月までに作成委員会としての第一次案がまとまりましたので評価委員に原案が回され、数多くの貴重なご意見をいただきました。最後には作成委員と評価委員が一堂に会して疑問点を議論し解決点を見出す作業を行いました。その後作成委員会内で修正後、コンセンサスミーティングを行うことになりました。

コンセンサスミーティングは合計3回行っています。1回目は平成25年4月14日(大阪、出席者47名)、2回目は5月10日(札幌で第65回日本産科婦人科学会学術講演会会期中に開催、出席者247名)、3回目は6月16日(東京で第125回日本産科婦人科学会関東連合産科婦人科学会会期中に開催、出席者93名)で、毎回予定時間をオーバーするほど活発な討議がなされました。

コンセンサスミーティングの討議内容を作成委員会内で検討し必要に応じて加筆修正後、日本産科婦人科学会雑誌第65巻第9号と第10号に、ガイドライン案全文を掲載し、パブリックコメントを求めました。いただいたコメントは合計17件(10月24日現在)で、作成委員会内で再度慎重に検討し、必要に応じて加筆修正し最終稿としました。

本書は産科編と同様に、現時点でコンセンサスが得られ、適正と考えられる標準的婦人科外来での診断・治療法を示すことを目的としています。産科編と同様に本書が多くの方々に読まれ国内の婦人科外来診療 Office Gynecology の発展に寄与できれば幸いです。

最後に本書を企画されました学会理事長の小西郁生先生、医会前会長故寺尾俊彦先生ならび現会長木下勝之先生に敬意を表します。また、両会の調整役としてサポートいただきました吉川裕之先生、川端正清先生、ボランティア精神で忙しい時間を縫って作成から加筆修正までおつきあいいただいた作成委員の先生方、ほとんどすべてのデスクワークを一手に引き受けて刊行までもっていただいた武田卓先生、皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。さらに評価委員の先生方には作成委員の中では見落としがちな点や独りよがりになりがちな点をご指摘いただき大変よいものに仕上がったと思います。ありがとうございました。さらに、学会スケジュールが決まっているところ無理をいましてコンセンサスミーティングの場を提供いただきました第65回日本産科婦人科学会学術集会長の櫻木範明先生、第125回日本産科婦人科学会関東連合産科婦人科学会学術集会長の竹田省先生、膨大な事務作業を適切かつ迅速にこなしていただいた学会事務局の方々にも感謝申し上げます。

産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2014

ガイドライン—婦人科外来編2014委員会

委員長

八重樫伸生 東北大学

副委員長

小林 浩 奈良県立医科大学

委員

安達 知子 愛育会総合母子保健センター愛育病院

伊藤 潔 東北大学

上原 茂樹 東北公済病院

岡野 浩哉 飯田橋レディースクリニック

沖 明典 茨城県立中央病院

金岡 靖 大阪市立大学

北川 浩明 虎の門病院

木戸 道子 日本赤十字社医療センター

栗林 靖 杉山産婦人科

五味淵秀人 河北総合病院

齊藤寿一郎 順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター

椎名 香織 宇田川産婦人科

末岡 浩 慶應義塾大学

角 俊幸 大阪市立大学

武田 卓 近畿大学東洋医学研究所

田坂 慶一 田坂クリニック産婦人科・内科

谷村 悟 富山県立中央病院

西井 修 帝京大学医学部附属溝口病院

野口 靖之 愛知医科大学

藤井 俊策 立崎レディースクリニック

藤井 恒夫 エフ. クリニック

藤原 道久 川崎医科大学

松本 光司 筑波大学

宮城 悦子 横浜市立大学

百枝 幹雄 聖路加国際病院

森田 峰人 東邦大学医療センター大森病院

吉村 和晃 産業医科大学

作成協力者

江草 玄士 江草玄士クリニック（日本動脈硬化学会）

鎌田 正晴 四国中央病院

日本産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2014

ガイドライン—婦人科外来編2014評価委員会

委員長

峯岸 敬 群馬大学

副委員長

青木 陽一 琉球大学

菅生 元康 前日本赤十字社長野赤十字病院

堂地 勉 鹿児島大学

委員

青木 大輔 慶應義塾大学

石渡 勇 石渡産婦人科病院

加来 隆一 加来産婦人科コンチェルト第二

片淵 秀隆 熊本大学

加藤 秀則 国立病院機構北海道がんセンター

加納 武夫 医療法人知泉会加納病院

鎌田 正晴 四国中央病院

岸 裕司 群馬大学

木村 正 大阪大学

久保田俊郎 東京医科歯科大学

倉智 博久 山形大学

小関 聡 小関産婦人科医院

白須 和裕 小田原市立病院

杉野 法広 山口大学

杉本 充弘 日本赤十字社医療センター

鈴木 光明 自治医科大学

千歳 和哉 千歳産婦人科医院

東條龍太郎 医療法人社団東條ウイメンズホスピタル

水沼 英樹 弘前大学

村上 節 滋賀医科大学

横田 康平 広島記念病院

吉田 信隆 産科婦人科小児科正岡病院

日本産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2014

診療ガイドライン運営委員会

調整役

岩下 光利	杏林大学
川端 正清	社会福祉法人同愛記念病院

主務幹事

阪埜 浩司	慶應義塾大学
-------	--------

本書の構成ならびに本書を利用するにあたっての注意点

1. 本書の構成

この資料には84項目の Clinical Questions(CQ)が設定され、それに対する Answer が示されている。各 Answer 末尾()内には推奨レベル(A, B あるいは C)が記載されている。解説中には Answer 内容にいたった経緯等が文献番号とともに記載され、最後にそれら解説の根拠となった文献が示されている。各文献末尾にはそれら文献のエビデンスレベル(I, II, あるいは III)が示されている。

2. 本書の目的

現時点でコンセンサスが得られ、適正と考えられる標準的婦人科外来での診断・治療法を示すこと。本書の浸透により、以下の4点が期待される。

- 1) いずれの産婦人科医療施設においても適正な医療水準が確保される。
- 2) 産婦人科医療安全性の向上
- 3) 人的ならびに経済的負担の軽減
- 4) 医療従事者・患者の相互理解助長

3. 本書の対象

日常、婦人科外来診療に従事する医師を対象とした。1次施設、2次施設、3次施設別の推奨は行っていない。理由は1次施設であっても技術的に高度な検査・治療が可能な施設が多数存在しているからである。「7. 自施設で対応困難な検査・治療等が推奨されている場合の解釈」で記載したように自施設では実施困難と考えられる検査・治療が推奨されている場合は「それらに対応できる施設に相談・紹介・搬送する」ことが推奨されていると解釈する。本書はしばしば患者から受ける質問に対し適切に答えられるよう工夫されている。また、ある合併症を想定する時、どのような事を考慮すべきかについてわかりやすく解説してあるので看護師にも利用しやすい書となっている。

4. 責任の帰属

本書の記述内容に関しては日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会が責任を負うものとする。しかし、本書の推奨を実際に実践するか否かの最終判断は利用者が行うべきものである。したがって、治療結果に対する責任は利用者に帰属する。

5. 作成の基本方針

2009年末までの内外の論文を検討し、現時点では患者に及ぼす利益が不利益を相当程度上回り、80%以上の地域で実施可能と判断された検査法・治療法を推奨することとした。

6. 推奨レベルの解釈

Answer 末尾の(A, B, C)は推奨レベル(強度)を示している。これら推奨レベルは推奨されている検査法・治療法の臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済的観点等を総合的に勘案し、作成委員の8割以上の賛成を得て決定されたものであり必ずしもエビデンスレベルとは一致していない。推奨レベルは以下のように解釈する。

- A：(実施すること等を)強く勧める
- B：(実施すること等が)勧められる
- C：(実施すること等が)考慮される(考慮の対象となる、という意味)

Answer 末尾動詞が「_____を行う。(A)」となっている場合、「_____を行うことが強く勧められている」と解釈する。「_____を行う。(C)」となっている場合、「_____を行うことは考慮の対象となる」と解釈する。(B)はAとCの中間的な強さで勧められていると解釈する。

7. 自施設で対応困難な検査・治療等が推奨されている場合の解釈

Answerの中には、自施設では実施困難と考えられる検査・治療等が勧められている場合がある。その場合には「それらに対して対応可能な施設に相談・紹介・搬送する」という意味合いが含まれている。具体的には以下のような解釈となる。

A：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「強く勧める」

B：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「勧める」

C：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「考慮する」

以下に解釈例を示す。

例「組織診で確認されたCIN1(軽度異形成)は6か月ごとに細胞診と必要があればコルポスコピーでフォローする。(B)」

解釈：コルポスコピーをおこなうことが困難な施設では、必要が生じた際には対応可能な施設への相談・紹介が必要であり、それを勧められていると解釈する。

8. 保険適用がない薬剤等について

保険適用がない薬剤等の使用が勧められている場合がある。その薬剤は効果的であり、利益が不利益を上回り、かつ実践できるとの判断から、その使用が勧められている。これら薬剤の使用にあたってはinformed consent後に行うことが望ましい。

学会・医会としては今後、これら薬剤の保険適用を求めていくことになる。

9. 文献

文献検索にかかる時間を軽減できるように配慮してある。文献末尾の数字はエビデンスレベルを示しており、数字が少ないほどしっかりとした研究に裏打ちされていることを示している。数字の意味するところはおおむね以下のようにになっている。

I：よく検討されたランダム化比較試験成績

II：症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象

III：I・II以外、多くは観察記録や臨床的印象、又は権威者の意見

10. 改訂

今後、3年ごとに見直し・改訂作業を行う予定である。また、本書では会員諸氏の期待に十分応えるだけのClinical Questions(CQ)を網羅できなかった懸念がある。改訂時には、CQの追加と本邦からの論文を十分引用したいと考えている。必要と思われるCQ案やガイドラインに資すると考えられる論文を執筆された場合、あるいはそのような論文を目にされた場合は学会事務局までご一報いただければ幸いである。

CQ101 性器ヘルペスの診断と治療は？*Answer*

1. 病変からの検体を用いた病原診断, または, 病歴, 臨床症状, 局所所見に基づいた臨床診断を行う. (B)
2. 病原診断法としては, ウイルス抗原の検出 (蛍光抗体法) や細胞診を行う. 病変からの検体採取が難しい場合は血清抗体価測定法 (ELISA 法による IgM・IgG 抗体) を行うが, 初感染初発, 非初感染初発, 再発の 3 つの病型と無症候性感染があるので, その判断は慎重に行う. (B)
3. 治療にはアシクロビルまたはバラシクロビルの投与を行う. (A)
4. 再発を年に 6 回以上繰り返す場合や再発時の症状が重い場合は, バラシクロビル投与による再発抑制療法を行う. (B)

主な処方例

	一般名	商品名	使用方法
初発・再発 軽中等症	アシクロビル	ゾピラックス錠 (200mg)	1日5錠分5 5日間経口
	バラシクロビル塩酸塩	バルトレックス錠 (500mg)	1日2錠分2 5日間経口 (初発では10日間まで可能)
重症	アシクロビル	ゾピラックス点滴静注用 5mg/kg/回	8時間ごと 7日間点滴静注
再発抑制	バラシクロビル塩酸塩	バルトレックス錠 (500mg)	1日1錠分1 1年間経口

▷ 解説

1. 性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) 1 型 (HSV-1) または 2 型 (HSV-2) の感染により, 性器に潰瘍性または水疱性病変を形成する, 性感染症の 1 つで再発を繰り返す点が特徴で臨床的には初発と再発に分類される. 初発は初感染初発と非初感染初発に分かれる. 後者は潜伏感染していた HSV の再活性化による. 欧米では HSV-2 によることが多かったが, 最近 HSV-1 による例が若い女性を中心に増加している. 日本では女性の初感染では HSV-1 と HSV-2 が同程度か HSV-1 が多いが, 再発例のほとんどからは HSV-2 が検出される¹⁾.

外陰部に潰瘍性または水疱性病変を認めた場合には, 性器ヘルペスを第一に疑う. 初感染初発典型例では, 性的接触後 2~10 日間の潜伏期をおいて, 突然発症し 38 度以上の発熱や倦怠感などの全身症状を伴うことがある. 大陰唇・小陰唇から膣前庭部・会陰部にかけて, 浅い潰瘍性または水疱性病変が多発する. 疼痛が強く, 排尿が困難で, 時に歩行困難になり, ほとんどの症例で鼠径リンパ節の腫脹と圧痛がみられる. ときに強い頭痛・項部硬直などの髄膜刺激症状を伴うことがあり, 排尿困難や便秘などの末梢神経麻痺を伴うこともある. 非初感染初発例では, 初感染例に比べて症状は軽いことが多い. 再発例の症状は軽く, 性器または殿部や大腿部に小さい潰瘍性または水疱性病変を数個形成するだけのことが多い. 再発する前に外陰部の違和感や, 大腿から下肢にかけて神経痛様の疼痛などの前兆などを訴えることもある²⁾.

2. 非典型例では, 病原診断により性器ヘルペスであることを確認し, HSV の型を特定した後, 血清抗体価測定により初感染か再発かを診断する. 検査としては, HSV の分離培養が最も確実だが, 時間と

費用がかかり、保険診療適用外である。塗抹標本の蛍光抗体法による HSV 抗原検査が実用的で保険診療適用であるが、感度は低い(ウイルス分離に対し、60~70%の陽性率)。また病変の擦過標本をパピニコロー染色し、ウイルス性巨細胞を証明する方法もある。血清抗体価による診断は、IgG・IgM 抗体(値)を測定することにより初発・再発を診断することが可能である³⁾。この際、高い IgM 抗体値は初発に多いが、低い場合は慎重に判断する。但し、初感染の場合 IgM 抗体が出現するまでに発症後 1 週間はかかることを念頭においておく。IgG 抗体は幼少期における感染により本邦では成人の約 50% が陽性であるので、IgG 抗体の存在だけで当該病変がヘルペス性か否かを定めることは難しい。

3. 治療としては HSV の増殖を抑制する抗ウイルス薬が有効で、HSV の増殖を抑制し治癒までの期間が短縮するが、知覚神経節に潜伏している HSV を完全に排除することはできないので再発は免れない。アシクロビルまたは、その経口吸収率を改善したプロドラッグであるバラシクロビルを使用する。初発例 643 例に対してバラシクロビル 1,000mg×2、またはアシクロビル 200mg×5、10 日間投与した RCT では、2 群間に有効性の差はなかった⁴⁾。また再発性器ヘルペスを発症した 531 例のランダム化比較試験 RCT では、バラシクロビル 500mg×2、3 日間投与群と 5 日間投与群で病変の持続期間や消失に差がなく、発症後 6 時間以内の投与開始がそれ以上より 2 倍有効であった⁵⁾。

軽症例では 5% アシクロビルや 3% ビタラビン軟膏を 1 日数回、5~10 日間塗布する方法もあるが、ウイルス排泄を完全に抑制できず、病期も短縮させないといわれている。再発の場合でも原則は抗ウイルス薬の経口投与である。

4. 頻回に再発を繰り返す患者の QOL を改善するためにバラシクロビル 500mg 1 日 1 回継続投与による再発抑制療法が開発された。すなわち、年間再発回数が 6 回以上の頻回に再発を繰り返す免疫正常な性器ヘルペス患者を対象とした二重盲検法により、バラシクロビル投与群とプラセボ群で比較したところ、再発リスクはバラシクロビル群で 71% 有意に低下した。試験期間である 1 年間に 1 度も再発が認められなかった患者の割合は、プラセボ群では 5% であったのに対し、バラシクロビル群では 40% の患者が 1 年間 1 度も再発を認めなかった⁶⁾。本療法は本邦でも保険診療が可能になった。

性器ヘルペス患者においては症状が出現していない場合にもウイルスの排泄が持続しているのでパートナーに感染させる可能性がある。1 年間の再発頻度が 9 回以下の抗 HSV-2 抗体陽性者と、抗 HSV-2 抗体陰性であるパートナーからなる 1,484 組の免疫正常カップルを対象に、HSV-2 抗体が陽性である患者にバラシクロビル 500mg 1 日 1 回投与し、8 か月間にわたり、パートナーが HSV-2 による性器ヘルペスを発症するかどうか検証した。カップルに十分なカウンセリングとコンドームの無料配布を行い、試験終了時までに HSV-2 による性器ヘルペスを発症したパートナーは、バラシクロビル群で 743 例中 4 例 (0.5%)、プラセボ群で 741 例中 16 例 (2.2%) と、プラセボ群に比較してバラシクロビル群では有意にパートナーの性器ヘルペス発症率の低下が認められた⁷⁾。

抑制療法中に再発することがあるが、一般的に症状は軽い。この場合はバラシクロビル 500mg 1 日 1 回を一時的に再発治療量 (1 日 2 錠、5 日間まで) に増量する。治療期間としては 1 年間を目指す。1 年間服用の後、さらに再発した場合は、患者と相談して抑制療法を再開する。本邦での市販後調査でも抑制療法の効果は確認され、長期服用による重大な副作用はみられていない⁸⁾。

また CDC の STD 治療ガイドラインにはファムシクロビルも推奨されており、2013 年 2 月 22 日に日本国内でも認可されているが、国内での使用経験はまだ少ない。

無症候でも感染源となりうるので、パートナーはコンドーム使用などの予防策が勧められるが、再発は肛門・殿部・大腿部などにも起こりうるので、完全には防止できない。

なお妊婦の性器ヘルペスの取り扱いに関しては、産婦人科診療ガイドライン産科編を参照されたい。

文 献

- 1) Kawana T, Kawagoe K, Takizawa K, Chen JT, Kawaguchi T, Sakamoto S: Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 456—461 (III)
- 2) 川名 尚：【知っておきたい周産期感染症の知識】性器ヘルペスの診断と母子感染. *産婦人科治療* 2011 ; 102 : 151—160 (III)
- 3) 小泉佳男, 川名 尚：女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における抗体推移に関する研究. *日本産科婦人科学会雑誌* 1999 ; 51 : 65—72 (III)
- 4) Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R: Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multi-center, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 481—486 (I)
- 5) Strand A, Patel R, Wulf HC, Coates KM: Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 435—439 (I)
- 6) Reitano M, Tyring S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, et al.: Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *J Infect Dis* 1998; 178: 603—610 (I)
- 7) Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al.: Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 11—20 (I)
- 8) 川名 尚, 本田まりこ, 岡野英幸, 鈴木祐子, 井尻章悟, 小野寺昭一：バラシクロビル塩酸塩（バルトレックス®錠 500・バルトレックス顆粒 50%）による性器ヘルペス再発抑制療法に関する特定使用成績調査結果報告. *日本性感染症学会誌* 2012 ; 23 : 108—118 (III)

CQ102 クラミジア子宮頸管炎の診断と治療は？

Answer

1. 診断は、核酸同定法、核酸増幅法または酵素抗体法（enzyme immunoassay 法：EIA 法）を用い子宮頸管擦過検体よりクラミジアを検出する。(A)
2. 核酸増幅法では、淋菌の同時検査を行う。(B)
3. 治療はマクロライド系またはキノロン系の経口抗菌薬により行う。(A)
4. 治療後 2～3 週間以上あけて治癒判定を行う。(B)
5. パートナーに検査・治療を勧める。(B)

主なクラミジア検出方法（子宮頸管スワブ検体）

	商品名	検出法	最低検出感度 (IFU/Assay)	淋菌同時検出
核酸同定法	DNA probe	DNA-RNA ハイブリダイゼーション	5	×
核酸増幅法	Cobas 4800 システム CT/NG	Realtime PCR 法	0.3	○
	BD Probe Tec ET/CT	SDA 法	1	○
	APTIMA Combo 2	TMA 法	1	○

主な処方例

	一般名	商品名	使用方法
経口薬	アジスロマイシン水和物	ジスロマック錠 (250mg/錠)	1,000mg 単回投与
		ジスロマック SR 成人用ドライシロップ (2g/瓶)	2,000mg 単回投与
	クラリスロマイシン	クラリス錠, クラリシッド錠 (200mg/錠)	1 日 400mg 分 2 7 日間
	レボフロキサシン水和物	クラビット錠 (500mg/錠)	1 日 500mg 分 1 7 日間
	シタフロキサシン水和物	グレースビット錠 (50mg/錠)	1 日 100～200mg 分 2 7 日間
注射薬	ミノサイクリン塩酸塩	ミノマイシン点滴静注用 (100mg/バイアル)	1 日 200mg 分 2 3～5 日間
	アジスロマイシン水和物	ジスロマック点滴静注用 (500mg/バイアル)	1 日 500mg 分 1 点滴投与* 1～2 日間, その後, 1 日 250mg 分 1 内服投与 5～6 日間

*注射部位疼痛軽減のため、500mL の生食等に希釈し、2 時間かけて点滴投与する。

▷ 解説

1. 性交渉の経験をもつ女性が、帯下異常、性交時出血、下腹部痛、右上腹部痛を訴えた場合は、本疾患を疑う。クラミジア子宮頸管炎の診断は、妊婦を含め子宮頸管擦過検体を専用スワブで採取し、核酸同定法、核酸増幅法、または酵素抗体法により行う¹⁾。また、正確に腹腔内感染を診断するためには、できるだけ高感度な検出法を選択することが望ましい。検出感度は、酵素抗体法と比べて核酸増幅法が優れている。クラミジア抗体検査 (IgG, IgA) は、既往感染を反映し、かつ治療後も陽性が一定期間持続するため現行感染の診断や治癒判定には適さない。しかし、菌体検査が陰性であっても IgA, IgG が共に陽性で臨床的にクラミジア感染を疑う症例については、軽微な卵管または腹腔内感染を想定し治療を考慮する。一方で、IgA 陽性で IgG 陰性の場合、活動性の感染が疑わしく、IgA 陰性で IgG 陽性の場合には既往感染が考えられ、現時点での活動性の感染の可能性はないと推測される。また、治療後も IgA

は相当の期間陽性が持続することがあり、IgA 陽性が持続するという理由で抗生剤投与を継続する必要はない。IgA、IgG は、共に抗体価(cut off index)が高値になると骨盤内癒着の頻度が高くなるため不妊症のスクリーニング検査として有用である²⁾。

2. クラミジア陽性者の約 10% が淋菌感染症を合併するため、特に有症状例では、クラミジアと淋菌の同時検査を行うことが望ましい。核酸増幅法は、酵素抗体法に比べ感受性が高く、また 1 本のスワブ検体からクラミジアと淋菌の同時検出が可能である。多剤耐性淋菌の増加により、クラミジア治療薬を用いて淋菌を同時治療することが困難になった。淋菌感染症の治療は、CQ107 を参照し個別に行う。

3. クラミジア子宮頸管炎は、経口抗菌薬であるアジスロマイシン³⁾、クラリスロマイシン、レボフロキサシン、シタフロキサシンによりほぼ確実に治療が可能である⁴⁾。妊婦のクラミジア感染症の治療については産婦人科診療ガイドライン産科編を参照されたい。

Chlamydia trachomatis は、性行為により子宮頸管腺細胞に感染し子宮頸管炎の原因となる。上行感染すると、子宮内膜炎、卵管炎、付属器炎を引き起こす。しかし、性器クラミジア感染症に罹患した女性の 90% 以上は、無症状であり、無治療のまま放置されることが多い。このため、感染が、卵管を通じて腹腔内へ移行すると骨盤内炎症性疾患(pelvic inflammatory disease : PID)や右上腹部に激的な痛みを伴う肝周囲炎(Fitz-Hugh-Curtis 症候群)を発症する⁵⁾。

下腹部痛や右上腹部痛を認める症例では、子宮頸管炎だけでなく PID や Fitz-Hugh-Curtis 症候群の合併を考慮する。これらは、軽症であれば経口薬で治療が可能である。一方で激的な腹痛を伴う重症例は、入院管理とし、ミノサイクリン塩酸塩 1 日 200mg 分 2、5 日間の点滴静注を行う。また、点滴静注用アジスロマイシンが、クラミジアによる PID に対して保険適用になった⁶⁾。

4. 核酸増幅法は、高感度であるため早期に治癒判定が行われると偽陽性になることがある。治癒判定は、投薬開始 2~3 週間以上あけて行うことが望ましい⁷⁾。

5. クラミジアによる卵管炎や付属器炎を長期間放置すると卵管障害を引き起こし難治性卵管不妊や卵管妊娠の原因になる⁸⁾。このため、若年者では、早期発見、早期治療、再感染の防止が極めて重要である。性器クラミジア感染症のわが国における報告数は、2004 年から減少に転じたものの、性感染の中では最も発生頻度が高い⁹⁾。特に、罹患者は、10~20 歳代に集中しており、わが国の性交経験がある女子高校生 13% に無症候感染者を認めたという報告も存在する¹⁰⁾。このため、性交渉を経験した若年者を診察する場合には本疾患を念頭におく必要がある。また、米 CDC は、特に症状を認めなくても 25 歳以下の性活動をもつ女性、25~30 歳でパートナーが変わった人、複数のパートナーのある人を対象としてクラミジアのスクリーニング実施を推奨している¹¹⁾。一般的な性感染症に関するスクリーニングには、CQ111 を参照する。近年 oral sex によるクラミジア咽頭感染例が報告されている。感染リスクがある場合は、咽頭検体(スワブ検体 : SDA 法、TMA 法、うがい液 : realtime PCR 法)を採取し、核酸増幅法によりクラミジアを検出する。クラミジア咽頭感染の治療は、子宮頸管炎に準ずるが治療に時間を要するという報告があり、性器感染と同様に治癒判定を行うことが望ましい。

文 献

- 1) 松田静治, 佐藤郁夫, 山田哲夫, 菅生元康, 野口昌良, 岡本俊充, 他 : Transcription-Mediated Amplification 法を用いた RNA 増幅による *Chlamydia trachomatis* および *Neisseria gonorrhoeae* の同時検出 産婦人科および泌尿器科における臨床評価. 日本性感染症学会誌 2004 06 ; 15 : 116—126 (III)
- 2) 中部 健, 野口昌良, 岡本俊充, 他 : *Chlamydia trachomatis* 感染症と妊孕性障害に関する検討. 日本性感染症学会誌 1995 07 ; 6 : 30—34 (III)

- 3) Lau CY, Qureshi AK: Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002 Sep; 29: 497—502 (I)
 - 4) 新村真人, 川名 尚, 松本哲朗, 守殿貞夫, 清田 浩, 小野寺昭一, 他: 性感染症診断・治療ガイドライン 2011 第2部クラミジア感染症. *日本性感染症学会誌* 2011; 22 (1 Suppl.): 60—64 (Guideline)
 - 5) Wang SP, Eschenbach DA, Holmes KK, Wager G, Grayston JT: Chlamydia trachomatis infection in Fitz-Hugh-Curtis syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Dec 1; 138 (7 Pt 2): 1034—1038 (III)
 - 6) Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD: Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res* 2003 Jan-Feb; 31: 45—54 (I)
 - 7) Mikamo H, Ninomiya M, Tamaya T: Clinical efficacy of clarithromycin against uterine cervical and pharyngeal Chlamydia trachomatis and the sensitivity of polymerase chain reaction to detect C. trachomatis at various time points after treatment. *J Infect Chemother* 2003 Sep; 9: 282—283 (II)
 - 8) Brunham RC, Maclean IW, Binns B, Peeling RW: Chlamydia trachomatis: its role in tubal infertility. *J Infect Dis* 1985 Dec; 152: 1275—1282 (II)
 - 9) 岡部信彦, 多田有希, 小野寺昭一: 感染症発生動向調査から見たわが国のSTDの動向. 性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究, 2011, p17—42 (II)
 - 10) 今井博久, 小野寺昭一: 高校生の無症候性クラミジア感染症の大規模スクリーニング調査研究. 性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究, 2011, p35—37 (III)
 - 11) Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010, Chlamydial infections. *MMWR Recomm Rep* 2010 Dec 17; 59 (RR-12): 44—49 (Guideline)
-

CQ103 外陰尖圭コンジローマの診断と治療は？*Answer*

1. 臨床症状・所見により診断は可能であるが、症例によっては組織診により確定診断する。(B)
2. イミキモド5%クリームで治療する。(B)
3. 切除、冷凍療法・電気焼灼・レーザー蒸散による外科的療法を行う。(C)

▷ 解説

1. 尖圭コンジローマ (condyloma acuminatum) は、主に6型または11型のヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus : HPV) による性感染症である。女性では、大小陰唇・会陰・腔前庭・腔・子宮頸部・肛門・肛門内や尿道口に好発する。乳頭状・鶏冠状の外観を呈し、淡紅色ないし褐色で、時に巨大化する。診断は臨床症状・所見により可能であるが、診断が不確実な場合や治療抵抗性のとき、免疫不全者のとき、色素沈着があるとき、硬結・出血・潰瘍がある場合は生検して組織診断を行う。また HPV の型別検出が可能であれば、診断に役立つ場合がある。鑑別診断として HPV16 型感染によるボーエン様丘疹、性器ボーエン病、腔前庭部乳頭腫 (類似するが治療の必要なし)、扁平コンジローマ、老人性疣贅、外陰癌があげられる。

2. 治療法は、病変の大きさ、数、場所、形状、患者の希望、費用、簡便性、副作用、担当医の治療経験などにより決定する。一般的に外陰部病変には、イミキモドクリーム (ベセルナクリーム®5%) を使用するのが世界的には第一選択である。ただし、腔内、子宮腔部には重篤な粘膜障害が認められることがあるので禁忌である。その適応は広く、患者にとっては侵襲が少なく、医師にとっても簡便な方法である。また再発率が低く、瘢痕などの後遺症を残す懸念も少ないなど、外科的治療法に比べ優れた点が多い。疣贅部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布し、起床後に薬剤を石鹼で洗い流す。使用期間は原則16週間までとする。イミキモド5%クリーム、1%クリーム、プラセボを使用したランダム化比較試験 (RCT) では、完全消失率・疣贅面積減少率ともに有意な用量反応性が認められた¹⁾。その他にもイミキモドクリームの有効性を示す RCT が報告されている^{2)~4)}。

3. その他の治療法として、冷凍療法、外科切除、インターフェロンの局所注射、レーザー蒸散がある。治療法の比較として、凍結療法がトリクロル酢酸より治療効果が高いとする報告⁵⁾や、電気焼灼・レーザー蒸散の有用性を示す報告がある⁶⁾。視診上は治癒しても3か月以内に約25%が再発するため、治療後3か月間のフォローアップは必要である。

諸外国では10~25%のポドフィリンアルコール溶液や0.5%ポドフィロックス溶液またはゲルの外用薬が用いられているが、日本では発売されていない。また5-FU軟膏は2008年の日本性感染症学会ガイドラインから削除された。米国では2008年1月に緑茶抽出物軟膏 (Sinecatechins 軟膏) が発売され、肛門や腔内にも使用可能となっている⁷⁾。

まれに乳幼児や小児に発症する再発性気道乳頭腫症 (recurrent respiratory papillomatosis: RRP) は HPV6, 11 型感染が原因とされているが、その感染経路は未解明である。コンジローマ病変がある母体から経産分娩により産まれた子供が RRP に罹患するリスクは、1~3%との報告⁸⁾や、コンジローマの既往がある妊婦から産まれた子供の1,000人に7人が RRP を発症するとの報告がある⁹⁾。

分娩様式について、1992年の米国 CDC ガイドラインは、コンジローマ病変が産道狭窄や大出血の

原因になると考えられる場合には帝王切開を考慮するが、尖圭コンジローマを合併した妊婦に対して HPV の母子感染の防止のみを目的とした帝王切開を勧めていない。しかし、一方で、コンジローマ病変のある妊婦に対する RRP の発症リスクの説明を推奨しており、分娩様式は十分なインフォームドコンセントを行ったうえで慎重に決定する必要がある¹⁰⁾。帝王切開分娩児では RRP の発症頻度が下がるとの報告⁹⁾があるが、一方で陣痛発来後や前期破水後の帝王切開では母子感染を予防できなかったとの報告もある⁹⁾。経膈分娩を行う場合は、分娩前に可能なかぎり膈内病変を除去したうえで行うことが望ましいと考えられる。

妊娠中の尖圭コンジローマ治療は、外科療法を第一選択とする。一方で、イミキモド 5% クリームの使用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に使用可能とあるが、妊婦に対する使用例が少なく今後は安全性についてさらに検討が必要である。

パートナーに関しても本人と同時に罹患していることが多いため、現在症状がみられなくても数か月後に新たに発症する危険性が高いので、注意するよう指導する。

2011 年 7 月に 4 価 HPV ワクチン(ガーダシル[®])が日本で認可された。オーストラリアでは HPV ワクチンプログラム開始後に、接種対象世代の尖圭コンジローマ患者が減ったという報告がある¹¹⁾。

文 献

- 1) 中川秀己：尖圭コンジローマ患者に対するイミキモドクリーム of ランダム化二重盲検用量反応試験。日本性感染症学会誌 2007；18：134—144 (I)
- 2) Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, et al.: Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). J Am Acad Dermatol 1998; 38: 230—239 (III)
- 3) Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al.: Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. Human PapillomaVirus. Arch Dermatol 1998; 134: 25—30 (I)
- 4) Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, et al.: Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts—results of an open-label, multicentre Phase IIIb trial. Int J STD AIDS 2001; 12: 722—729 (I)
- 5) Abdullah AN, Walzman M, Wade A: Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. Sex Transm Dis 1993; 20: 344—345 (II)
- 6) Ferenczy A, Behelak Y, Haber G, et al.: Treating vaginal and external anogenital condylomas with electrosurgery vs CO2 laser ablation. J Gynecol Surg 1995; 11: 41—50 (II)
- 7) Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, et al.: Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 345—353 (III)
- 8) Workowski KA, Berman S: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1—110 (Guideline)
- 9) Shah KV, Stern WF, Shah FK, et al.: Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 372—376 (III)
- 10) Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al.: Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol 2003; 101: 645—652 (III)

-
- 11) Donovan B, Franklin N, Guy R, et al.: Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 39–44 (III)
-

CQ104 トリコモナス膣炎の診断と治療は？*Answer*

1. 膣分泌物の鏡検にて，膣トリコモナス原虫を確認する. (B)
2. 鏡検法で原虫が確認できない場合には，培養法を行う. (C)
3. 治療は経口薬による全身投与を原則とし，メトロニダゾールもしくはチニダゾールを用いる. (A)
4. 妊娠初期には膣錠を用いる. (C)
5. パートナーにも同時期に同様の治療（内服）を行うのが原則である. (B)

トリコモナス治療薬

	一般名	商品名	使用方法
経口薬	メトロニダゾール	フラジール内服錠 (250mg)	1日2錠分2 10日間 *6錠 or 8錠 単回投与
	チニダゾール	ハイジジン錠 (200mg) (500mg)	1日2錠分2 7日間 4錠 単回投与
膣錠	メトロニダゾール	フラジール膣錠 (250mg)	1日1錠 10～14日間
	チニダゾール	ハイジジン膣錠 (200mg)	1日1錠 7日間

*保険適用はないが，わが国でも投与されることがある^{1)～3)}

▷ 解 説

膣トリコモナス原虫 (*Trichomonas vaginalis*) は膣内以外の尿路やバルトリン腺，スキーン腺などにも定着することがあり，膣トリコモナス症といわれることもある⁴⁾。

泡沫状黄白色帯下の増量，膣壁の発赤や子宮腔部の溢血性点状出血などがあれば本症を疑うが，約10～20%は無症候性感染であるといわれている⁴⁾。膣トリコモナスは性行為以外の感染経路があることが知られており性交経験のない女性や幼児にも感染者がみられる²⁾。患者に説明する場合には，その点も十分考慮する必要がある。

1. 採取した膣分泌物をスライドグラス上で生理食塩水1滴と混和し，顕微鏡下で膣トリコモナス原虫の活動を観察する方法は，最も一般的に行われている方法であるが，診断率は約60～70%である⁵⁾。

2. トリコモナス専用培地を用いた培養法では，その診断率は約90%といわれている⁶⁾。臨床的にトリコモナス膣炎を疑うが，検鏡で確認できない場合には，可能ならば培養法を行う。

3. トリコモナス膣炎の治療に使用される薬剤は5-ニトロイミダゾール系の薬剤であり，メトロニダゾールとチニダゾールがあるが，前者が一般的であり，尿路等への感染も考慮して経口薬による全身投与が選択される^{1)～5)}。一方，わが国での使用頻度が比較的少ないチニダゾールであるが，メトロニダゾールと同等の治療成績が報告されている³⁾⁵⁾。また，CDCのガイドライン⁵⁾ではメトロニダゾールおよびチニダゾール2,000mgの単回投与が推奨されているが，わが国ではチニダゾールのみが保険適用である。

4. 本剤の内服投与による胎芽・胎児に対する安全性は確立していないので，有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き投与は行わない（特に妊娠12週未満の場合）。

腔剤による局所投与のみでは再発率が高く、腔剤単独投与は推奨できない³⁾。しかし、経口剤による全身投与と併用することにより、全身投与単独よりも再発率の低下が期待できるので³⁾、トリコモナス膣炎では併用されることがある。

5. パートナーとのピンポン感染を防ぐため、パートナーにも同時期に同様の治療（内服）を行うのが原則である^{1)~5)}。男性では女性に比べ腔トリコモナス原虫の検出が困難であるため、パートナーが陰性と判定されることがあり²⁾、必ずしもパートナーの検査は必要でないと考える。なお、パートナーの腔トリコモナス原虫の確認には、尿沈渣の検鏡や尿培養を行う。

ニトロイミダゾール系の薬剤は、その構造内にニトロ基をもっており、発癌性が否定できないとされている。そこで、1クール²⁾の投与日数は10日間程度にとどめ、追加治療が必要な場合には1週間はあけるようにする²⁾。

副作用として、ニトロイミダゾール系薬剤内服治療中の飲酒により、腹痛、嘔吐、潮紅などのアンタビュース様作用が現れることがあるので、投与中および投与後3日間の飲酒をさけるように指導する²⁾³⁾。

文 献

- 1) 河村信夫：トリコモナス症. 化学療法の領域 1999；15 (S-1)：152—158 (III)
 - 2) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2011, 腔トリコモナス症. 日性感染症会誌 2011；22 (1, suppl)：77—79 (Guideline)
 - 3) 松田静治, 安藤三郎, 王 欣輝, 川又千珠子：腔トリコモナス症の疫学的特徴と臨床効果の検討. 日性感染症会誌 1995；6：101—107 (II)
 - 4) 日本産婦人科医会：感染とパートナーシップ, 腔トリコモナス症. 研修ノート 2002；69：83—85 (III)
 - 5) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR. Recommendations and Reports 2010; 59 (RR-12): 58—61 (Guideline)
 - 6) Krieger JN, Alderete JF: Trichomonas vaginalis and trichomoniasis. In Holmes KK, et al. (eds.), Sexually Transmitted Diseases, 3rd ed, New York, McGraw-Hill, 1999, p578—604 (III)
-

CQ105 カンジダ外陰腔炎の診断と治療は？*Answer*

1. 外陰部および腔内から直接検鏡にて菌体の確認，または培養(専用の簡易培地を用いてもよい)によりカンジダの存在を確認し，臨床症状と併せて診断する.(B)
2. 治療は腔内を洗浄後，抗真菌薬(腔錠)を挿入する．外陰部にはクリームまたは軟膏を用いる.(A)
3. 治療により自覚症状の消失と帯下所見の改善をみたものを治癒とする.(A)

▷ 解説

1. カンジダ外陰腔炎の原因菌の大部分は *Candida albicans* (以下, *C. albicans*) で，他に, *Candida glabrata* (以下, *C. glabrata*) などがある．これらは消化管や皮膚などの常在菌である．したがって，カンジダ菌が検出されたのみでカンジダ症と診断できない．自覚所見が出現して初めてカンジダ症ということができる¹⁾．帯下感，掻痒感(患者は痛痒いと訴える)などの自覚症状とカッターチーズ様，酒粕様の特有な帯下所見と併せれば診断は概ね可能であるが，他の原因菌でも紛らわしい所見を呈する場合や混合感染の場合もあるので注意を要する．カンジダ外陰腔炎は，腔内の常在菌が菌交代現象として繁殖し，症状を発現させることによって起こる²⁾．誘因としては，抗菌薬服用後が最も多く，その他に妊娠，糖尿病，消耗性疾患罹患，化学療法，免疫抑制剤投与，放射線療法，通気性の悪い下着の着用，不適切な自己洗浄などがある³⁾．臨床の場合では，感冒，過労，睡眠不足，体調不良などの後に症状が出現したと訴えてくるケースもあり，因果関係を突き止めることができないことも多い．性感染症としてカンジダ菌は女性から男性に対してはしばしば原因となるが，男性から女性への感染頻度は低いとされている⁴⁾．カンジダ菌の検出方法は検鏡法と培養法がある．検鏡法にはスライドグラスに生理食塩水を1滴落とし，腔分泌物を混ぜ，カバーグラスをかけて顕微鏡で生鮮標本を観察する方法と，10% KOH を滴下した標本を観察する方法があり，いずれも分芽胞子や仮性菌糸体を確認する．ただし *C. glabrata* は仮性菌糸体を形成しないので注意する．生鮮標本による菌の確認法は習熟を要するが，トリコモナスの存在，他の細菌の多寡，白血球の増多の有無，腔桿菌の存在が観察できることより，他の腔炎との鑑別に意義がある⁵⁾．標準的分離培地にはサブローブドウ糖寒天培地が，選択培地にはクロモアガー(TM)カンジダ[®]が使用される．簡易培地としては水野・高田培地(MT培地)[®]，CA-TG培地[®]，カンジダ培地F[®]がある．判定にあたっては，一般用医薬品として市販されている腔錠，外用薬を患者が既に使用開始している場合があることも念頭におく．

2. 治療薬剤については表1~3に記した⁵⁾⁶⁾．自覚症状や特有の帯下所見があればカンジダ症と臨床診断し，培養結果を待たずに治療を開始しても支障はないが，他の原因菌による感染や混合感染も念頭におく必要がある．治療は連日通院を基本とし，腔内を洗浄後に表1に示した腔錠を腔円蓋部に挿入する．治療回数は，概ね6回をまず行い効果を確認し，十分でない場合は追加治療を検討する．通院困難例に対しては表2に示すように週1回腔錠を投与する．治療効果は連日治療の方がやや優れている⁷⁾．腔円蓋部に挿入しても途中で落下してしまうケースもあり，週1回投与の場合には十分な効果が発揮できないこともある．また原因菌がカンジダ菌以外であった場合は，その原因菌に対する治療開始が遅れることになり，注意を要する．腔錠を処方し患者に自己挿入させる方法は，不適切な自己処置がなされた場合には治癒を遅らせる可能性もあり，十分な指導が必要である．なお処方として出せる腔錠の個数

(表 1) 連日投与方法の場合

一般名	商品名	使用方法
クロトリマゾール	エンペシド錠 (100mg)	1日1錠分1 6日間
硝酸ミコナゾール	フロリード錠坐剤 (100mg)	1日1錠分1 6日間
硝酸オキシコナゾール	オキナゾール錠 (100mg)	1日1錠分1 6日間

適時追加

(表 2) 通院困難例の場合

一般名	商品名	使用方法
硝酸イソコナゾール	アデスタン錠 (300mg)	1週2錠分1
硝酸オキシコナゾール	オキナゾール錠 (600mg)	1週1錠分1

適時追加

(表 3) 局所塗布剤

一般名	商品名	使用方法
クロトリマゾール	エンペシドクリーム (1%)	1日2~3回 5~7日間
ミコナゾール	フロリードDクリーム (1%)	1日2~3回 5~7日間
硝酸イソコナゾール	アデスタンクリーム (1%)	1日2~3回 5~7日間
硝酸オキシコナゾール	オキナゾールクリーム (1%)	1日2~3回 5~7日間

適時延長

に制限がある。外陰部には表3のクリームを用い、1日2~3回外陰部に塗布する。外陰部の塗布は通常患者自身が行う（来院時の外陰軟膏処置は、療養規則の変更により現在では病変部面積が100cm²以上の場合でないと保険点数を算定できない）。大陰唇より外側に炎症が存在している場合は、皮膚カンジダ症としての治療が必要になり、皮膚科領域の軟膏やローションが必要な場合もある。外陰部を清潔に保つように指導することは重要であるが、石鹸の使用は皮膚や粘膜を刺激し、かえって炎症を悪化させることが多い。外陰部の炎症症状が強く、抗真菌剤の外用で症状が改善しない場合は湿疹の合併を考える。湿疹に対する治療として weak group のステロイド薬を2~3回併用すると軽快することが多いが漫然と使用するとカンジダ症の治癒を遅らせることになる。また、外陰ヘルペスの初期にも搔痒感を訴えることがあるので注意すべきである。カンジダ外陰腔炎の85~95%は初回治療により治癒に至るが²⁾、少数は再発を繰り返す。年間4回以上再発を繰り返す例を recurrent vulvovaginal candidiasis という⁹⁾。再発性、治療抵抗性のカンジダ外陰腔炎では、先に述べた誘因が持続的に存在しているか否かを調べる必要がある。しかし誘因不明のことも多い。再発を繰り返す例では *C. glabrata* が原因菌となっていることが多いという指摘、抗真菌剤の中に *C. glabrata* に対する minimum inhibitory concentration : MIC が *C. albicans* のそれと比べ高いものがあるという報告がある⁹⁾。現在 *C. glabrata* に対する最適の治療法は確立されていないので⁹⁾、初回使用薬と異なる薬剤に変えるか、投与期間を長くして治療効果を見る⁷⁾。カンジダ菌の主たる侵入経路である消化管における増殖を抑制する目的で、アムホテリシン B (ハリゾン錠[®]) を内服する治療があるが、一定の見解がなく標準的治療とはいえない⁵⁾⁹⁾。また本剤は消化管で吸収されないため、腔や外陰皮膚に移行せず、同部に存在するカンジダ菌に対する効果はないとされている。外国では再発例に対する ホウ酸の腔内投与 や¹⁰⁾ 内服治療として、フルコナゾール、イトラコナゾールが報告されている⁸⁾¹¹⁾。海外ではフルコナゾール 150mg 単回投与が推奨されているが⁹⁾¹²⁾、日本では深在性真菌症の適応のみで、カンジダ外陰腔炎 に対しては未承認である。また、これら薬剤は妊婦には禁忌であり、他剤との相互作用が多く、耐性菌の出現などの問題もある。

3. カンジダ菌は消化管や皮膚などの常在菌であるため、菌が少量残存している場合でも治療により上記症状が消失したものを治癒とする。治療後に培養検査を行う場合は、このことを患者に十分説明し、余計な心理的負担をかけないように配慮すべきである。

文 献

- 1) 久保田武美：外陰・腔真菌症と腔トリコモナス症. 産婦人科の実際 1984；33：559—567 (III)
 - 2) 松田静治：外陰・腔の感染症. 産婦人科領域感染症, 大阪, 医薬ジャーナル社, 1988 (III)
 - 3) 木村好秀：外陰の感染症チェックポイント—真菌感染症—. 産婦人科の実際 1997；46：661—667 (III)
 - 4) 高田道夫：Candida 症. 熊本悦明, 島田 馨, 川名 尚編：性感染症学, 大阪, 医薬ジャーナル社, 1990 (III)
 - 5) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン 2011, 性器カンジダ症. 日性感染症会誌 2011；22 (1, Suppl)：87—91 (Guideline)
 - 6) 日本産婦人科医会：外陰・腔カンジダ症. 感染とパートナーシップ. 研修ノート 2002；69：85—87 (III)
 - 7) 久保田武美：性器カンジダ症. 臨婦産 2009；63：176—179 (III)
 - 8) Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. MMWR 2010; 59 (No. RR-12): 61—63 (Guideline)
 - 9) 久保田武美：治療抵抗性外陰腔真菌症. Jpn. J. Med. Mycol 1998；39：213—218 (III)
 - 10) lavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM, Falagas ME: Boric acid for vulvovaginal candidiasis. J Womens Health 2011 Aug; 20 : 1245—1255 (II)
 - 11) Sekhavat L, Tabatabaie A, Tezerjani FZ: Oral fluconazole 150 mg single doze versus intravaginal clotrimazole treatment of acute vuvovaginal candidiasis. J Infect Public Health 2011 Sep; 4: 195—199 (II)
 - 12) Treatment Guideline for Candidiasis. Clinical Infectious Diseases 2009; 48: 503—535 (III)
-

CQ106 細菌性膣症の診断と治療は？*Answer*

1. 帯下のグラム染色標本を用いた Nugent score, または帯下生食標本を用いた Lactobacillary grade, または Amsel の臨床的診断基準のいずれかにより客観的に診断する。(C)
2. 治療はメトロニダゾールの局所療法または内服療法を行う。(A)

一般名	商品名	使用方法
メトロニダゾール	フラジール膣錠 (250mg)	1日1錠分1 7~10日間膣内投与
	フラジール内服錠 (250mg)	1日3錠分3 7日間経口投与
		1日4錠分2 7日間経口投与

▷ 解 説

細菌性膣症 (bacterial vaginosis : BV) とは、膣内の *Lactobacillus* spp. が減少し種々の好気性菌や嫌気性菌が異常増殖した病的状態である。従来はカンジダ・トリコモナス・淋菌などの特定の原因微生物が検出されない非特異性膣炎と呼ばれていた。BV の約半数は無症状であるが、帯下増加、下腹痛、不正出血が3大症状で、17~70歳までの幅広い年齢層に発症していたとの報告もある¹⁾。局所所見では帯下は灰色・漿液性・均質性である。明らかな炎症所見はなく、帯下の鏡検でも炎症細胞が少ないのが、膣炎ではなく膣症と称される理由である。BV で異常増殖した病原細菌が上行すると、子宮内膜炎や卵管炎・骨盤腹膜炎などが起こる²⁾³⁾。また BV と性感染症との関連を示す報告も多数ある⁴⁾⁵⁾。

1. 診断について、Nugent score (表 1)⁶⁾ はグラム染色標本による細菌の形態による診断で、BV 診断の gold standard である。しかしグラム染色は染色法としては簡便であるが、実際の外来診療中に医師が自ら行うには手間がかかることや、鏡検に習熟が必要で検者間の差がみられるなどの問題がある。Lactobacillary grade (表 2)⁷⁾ は帯下生食標本の鏡検により細菌の形態をみる診断法で、長桿菌である *Lactobacillus* spp. とその他の細菌との割合で診断をつける。慣れれば *Lactobacillus* spp. とその他の細菌との区別は容易で、その簡便さから考えても非常に有用である。Amsel の診断基準 (表 3)⁸⁾ は簡便で実用的であるが、客観性に乏しく、グラム染色による診断法よりも感度・特異度ともに劣るという報告がある⁹⁾。近年、遺伝子工学的細菌検出法による膣内細菌叢解析が報告され、正常細菌叢における *Lactobacillus crispatus* の重要性が指摘されている¹⁰⁾。

2. 治療の基本は局所療法であり、膣洗浄と抗菌薬の使用である。米国 CDC のガイドライン¹¹⁾ ではメトロニダゾールかクリンダマイシンを推奨しており、日本でも 2011 年 8 月 1 日にメトロニダゾールの公知申請が認可され、「細菌性膣症」に対し処方可能となった。「細菌性膣炎」と診断した場合は、保険適用薬であるクロラムフェニコール膣錠 (クロマイ膣錠[®]) を使用するが、これは雑菌だけでなく乳酸菌まで殺菌してしまうので、膣内の自浄作用を考えると乳酸菌を殺菌しないメトロニダゾールの方が有用である¹²⁾。ただし無症状の症例は必ずしも治療の必要はない。

妊婦の BV については産婦人科診療ガイドライン産科編を参照されたい。

(表1) Nugent score

Type	Lactobacillus type					Gardnerella type					Mobiluncus type					合計
菌数/視野 (1,000倍)	0	<1	1~4	5~30	>30	0	<1	1~4	5~30	>30	0	<1	1~4	5~30	>30	
スコア	4	3	2	1	0	0	1	2	3	4	0	1	1	2	2	

判定—合計スコア：0～3（正常群），4～6（中間群），7～10（BV群）

(表2) Lactobacillary grade

Lactobacillus spp. only : grade I（正常群）
 Lactobacillus spp.>others : grade II a（中間群）
 Lactobacillus spp.<others : grade II b（中間群）
 others only : grade III（BV群）

(表3) Amselの診断基準

以下の4項目のうち少なくとも3項目が満たされた場合に、BVと診断する。
 1. 膣分泌物の性状は、薄く均一である。
 2. 膣分泌物の生食標本で、顆粒状細胞質を有する clue cell が存在する。
 3. 膣分泌物に 10%KOH を 1 滴加えた時に、アミン臭がする。
 4. 膣分泌物の pH が 4.5 以上である。

文 献

- 1) 島野敏司, 福中規功, 西川 鑑, 他: 細菌性膣症(BV)の臨床. 臨床婦人科産科 1994; 48: 803—806 (III)
 - 2) Hillier SL, Kiviat NB, Hawes SE, et al.: Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 435—441 (III)
 - 3) Sweet RL: Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease. Clin Infect Dis 1995; 20 Suppl 2: S271—275 (III)
 - 4) Yoshimura K, Yoshimura M, Kobayashi T, et al.: Can bacterial vaginosis help to find sexually transmitted diseases, especially chlamydial cervicitis? Int J STD AIDS 2009; 20: 108—111 (III)
 - 5) 吉村和晃, 吉村 誠, 安藤由起子, 他: 【女性診療のための感染症のすべて】性感染症 性感染症と細菌性膣症. 産婦人科治療 2005; 90: 764—767 (III)
 - 6) Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL: Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29: 297—301 (III)
 - 7) Donders GG, Vereecken A, Dekeersmaecker A, et al.: Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. J Clin Pathol 2000; 53: 308—313 (III)
 - 8) Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al.: Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74: 14—22 (III)
 - 9) Schwebke JR, Hillier SL, Sobel JD, et al.: Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1996; 88: 573—576 (III)
 - 10) Yoshimura K, Morotomi N, Fukuda K, et al.: Intravaginal microbial flora by the 16S rRNA gene sequencing. Am J Obstet Gynecol 2011; 205: 235 e231—239 (III)
-

-
- 11) Workowski KA, Berman S: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1—110 (III)
 - 12) Ocana V, Silva C, Nader-Macias ME: Antibiotic susceptibility of potentially probiotic vaginal lactobacilli. Infect Dis Obstet Gynecol 2006; 2006: 18182 (III)
-

CQ107 淋菌感染症の診断と治療は？

Answer

1. 性器感染の診断には、核酸増幅法または分離培養法で子宮頸管擦過検体より病原体を検出する。(A)
2. 咽頭感染を疑う場合は、咽頭検体を採取し、上記の方法で検査する。(C)
3. 核酸増幅法でクラミジアの同時検査を行う。(B)
4. 治療は、セフトリアキソン静注、セフォジジム静注、スペクチノマイシン筋注の単回投与を第1選択とする。(B)
5. 耐性菌が存在するため、治療効果判定を行う。(B)
6. パートナーに検査・治療を勧める。(B)

主な処方例（子宮頸管炎）

	一般名	商品名	使用方法
注射薬	セフトリアキソンナトリウム水和物	ロセフィン静注用(1.0g/バイアル)	1.0g 静注分1 単回投与
	セフォジジムナトリウム	ケニセフ静注用(1.0g/バイアル)	1.0g 静注分1 単回投与
	スペクチノマイシン塩酸塩水和物	トロピシン筋注用(2.0g/バイアル)	2.0g 筋注(臀部)分1 単回投与

腹膜炎を伴うPIDやFitz-Hugh-Curtis症候群は、投与期間を延長する(1～7日間)。咽頭感染の治療は、セフトリアキソン静注1.0g単回投与が推奨される。

▶ 解説

1. グラム陰性双球菌である *Neisseria gonorrhoeae* は、性交渉によりヒトからヒトへ感染し子宮頸管炎、子宮内膜炎、卵管炎、付属器炎、PID、肝周囲炎、時に結膜炎、咽頭感染、直腸感染を発症する。また、妊婦が感染すると産道感染により新生児結膜炎を引き起こす。性器淋菌感染症の自覚症状は、男性尿道炎では灼熱感のある排尿痛が特徴的であるが、子宮頸管炎は軽度の帯下増加のみで無症状のことが多い。女性の50%が無症状感染とされている。

クラミジア感染症と同様に性交渉の経験をもつ女性が、帯下異常、性交時出血、下腹部痛、右上腹部痛を訴えた場合は、本疾患を疑う。診断は、スワブにて子宮頸管擦過検体を採取しグラム染色標本の検鏡、New York City 培地、Modified Thayer Martin 培地を用いた分離培養法または核酸増幅法により病原体を検出し行う。しかし、分離培養法の感度は、淋菌が高温、低温に弱く炭酸ガス要求性であるため検体の搬送にかかる時間や環境で低下する。一方で、核酸増幅法は、薬剤感受性を確認できないが感度が高く正確な診断や治療効果の判定に有用である¹⁾。

2. 近年、oral sex が一般化し、性器淋菌感染をもつ症例の10～30%に咽頭から淋菌が検出されている²⁾。咽頭感染は、咽頭炎症状を認めることもあるが多くは無症状である²⁾。しかし、これらは、oral sex を介して新たな感染源になるため治療が必要である。診断は、上咽頭を中心にスワブによる擦過検体を採取し培養法または核酸増幅法(CQ102 参照)により病原体を検出し行う。SDA法、TMA法は、スワブを口腔から咽頭へ挿入し、咽頭後壁、扁桃、扁桃陰窩を出血しない程度に拭い検体を採取する。Realtime PCR法は、咽頭うがい液から淋菌の検出が可能である。咽頭感染の治療は、セフトリアキソン静注1.0g単回投与が推奨される³⁾。

3. 性器および咽頭にクラミジアを重複感染することがあるので、淋菌だけでなく同時にクラミジア検査を行うことが望ましい。性産業従事者から咽頭擦過検体と子宮頸管擦過検体を採取しクラミジアおよび淋菌の陽性率を比較したところ咽頭のクラミジア陽性率が 8.4%，淋菌陽性率が 13.6% であり、子宮頸管におけるクラミジア陽性率が 15.6% で淋菌陽性率は 3.2% であった。このように同一集団を対象にした検討によると、子宮頸管においては、淋菌に比べてクラミジアの陽性率が高く、咽頭では逆に淋菌の検出頻度が高い傾向を認める³⁾。

4. 治療は、静注、筋注薬としてセフトリアキソン、セフォジジムとスペクチノマイシンの 3 剤のみが現在のところ耐性菌の報告がほとんどなく第一選択となる⁴⁾。但し、腹膜炎を伴う PID や Fitz-Hugh-Curtis 症候群は、投与期間を延長する (1~7 日間)。また、シロップ用アジスロマイシン水和物 (ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g) は、淋菌性子宮頸管炎に適応症を持ち、さらに点滴静注用アジスロマイシン水和物が、淋菌性骨盤内炎症性疾患に対して適応症を取得した。いずれも耐性菌の存在が問題になるが、アレルギー等により上記の第一選択薬が使用できない症例での選択肢となる。

5. 淋菌の多剤耐性化が、世界的に問題視されており⁵⁾、ペニシリンおよびテトラサイクリンだけでなく、これまで特効薬とされていたオフロキサシン、シプロフロキサシンなどニューキノロン系抗菌薬への耐性が 80% 近くに達している⁶⁾。さらに、1999 年には第 3 世代経口セフェムに対する耐性株、2010 年にセフトリアキソンに対する耐性株が国内で報告された⁷⁾。このため、治療後は効果判定を行い、治療不応例は培養検査により薬剤感受性試験を行うことが望ましい。現在、淋菌感染症を経口抗菌薬でのみで治療することは推奨されない。

6. 男性罹患者の約 10% が無症状であるため、無症状であってもパートナー検査は必ず行う。本疾患は、クラミジア感染症と同様に、若年者の罹患者が高く、また卵管炎を発症するため異所性妊娠や卵管性不妊症の原因になる。さらに、子宮頸管炎を無治療のまま放置すると PID や Fitz-Hugh-Curtis 症候群を引き起こす。稀であるが、淋菌の菌血症が、播種性淋菌感染症を引き起こすことがあるため、早期に治療し再感染の予防に努める。

文 献

- 1) Boyadzhyan B, Yashina T, Yatabe JH, Patnaik M, Hill CS: Comparison of the APTIMA CT and GC assays with the APTIMA combo 2 assay, the abbott LCx assay, and direct fluorescent-antibody and culture assays for detection of chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae. J Clin Microbiol 2004 Jul; 42: 3089—3093 (I)
- 2) 藤原道久, 河本義之, 中田敬一: 子宮頸管および咽頭でのクラミジア・トラコマティスと淋菌同時検索における TMA 法を用いた核酸増幅同定検査法の有用性. 日本性感染症学会誌 2009 07; 20: 117—121 (III)
- 3) 保科眞二, 保田仁介: 性産業従事者 Commercial sex workers (CSW) における咽頭と子宮頸管の淋菌, chlamydia trachomatis 検査, 陽性率の比較検討. 日本性感染症学会誌 2004 06; 15: 127—134 (III)
- 4) 新村真人, 川名 尚, 松本哲朗, 守殿貞夫, 清田 浩, 小野寺昭一, 他: 性感染症診断・治療ガイドライン 2011 第 2 部淋菌感染症. 日本性感染症学会誌 2011; 22: 52—59 (Guideline)
- 5) Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Ison CA, van de Laar MJ: The european gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. Euro surveillance 2011; 16 (I)
- 6) Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K, Ando Y, Sato Y, Kurashima M, et al.: Single dose of cefodizime completely eradicated multidrug-resistant strain of neisseria gonorrhoeae in urethritis and uterine cervicitis. J Infect Chemother 2006 Apr; 12: 97—99 (II)
- 7) 山元博貴, 雑賀 威, 保科眞二, 岩破一博, 北脇 城: 淋菌感染症におけるセフトリアキソン (CTRX) 耐性の 1 例. 日本性感染症学会誌 2010; 21: 98—102 (III)

CQ108 梅毒の診断と治療は？*Answer*

1. 梅毒血清反応または病原体の検出により診断を確定させ、病期診断を行う。(A)
2. 治療は、合成経口ペニシリン (AMPC, ABPC) を第一選択とし、第1期では2～4週間、第2期では4～8週間、第3期では8～12週間内服とする。(A)
3. STS によって治療判定を行う。(A)
4. 梅毒の診断が確定した場合、診断した医師は感染症法に基づき届け出を行う。(A)

(表1) 第一選択薬

一般名	略号	商品名	使用方法	
アモキシシリン水和物	AMPC	サワシリン錠 (250mg) パセトシリン錠 (250mg)	1日6錠分3	第1期2～4週間 第2期4～8週間 第3期8～12週間
アンピシリン水和物	ABPC	ピクシリン カプセル (250mg)	1日8錠分4	
ベンジルペニシリン ベンザチン水和物	PCG	バイシリン G 顆粒 (40万単位)	1日120万単位 分3	
ベンジルペニシリン カリウム	PCG	注射用ペニシリン G カリウム (20万単位)	1回300～400万単位 を1日6回点滴静注。 なお、年齢、症状により 適宜減量する。	10～14日間 (主に神経梅毒の治 療に用いる。)

同一薬剤でも剤型の違いにより保険適用のないものもある。

(表2) ペニシリン系にアレルギーがある場合の治療薬

一般名	略号	商品名	使用方法	
ミノサイクリン塩酸塩	MINO	ミノマイシン錠	1日200mg分2	第1期2～4週間
スピラマイシン酢酸エステル*	SPM	アセチルスピラマイシン錠	1日1.2g分6	第2期4～8週間
エリスロマイシンステアリン酸	EM	エリスロシン錠	1日1.2g分4	第3期8～12週間

*妊婦の場合

妊婦への投与に関しては産婦人科ガイドライン産科編を参照されたい。

▷ 解説

1. 現在、産婦人科領域において梅毒患者(疑い例や陳旧性梅毒を含む)は、その大半が妊婦健診や手術前検査などで、Serologic Test for Syphilis (STS) が陽性を示したことから発見され、第3期・第4期梅毒にまで進行してから受診する患者はまれである。その診断は、パーカーインク法による直接検鏡にて梅毒スピロヘータを確認する方法と、*Treponema pallidum* を抗原とする *Treponema Pallidum* Hemagglutination Test (TPHA) または Fluorescent *Treponemal* Antibody-absorption (FTA-ABS) による血清診断がある。日常診療において梅毒を疑う場合は、まずスクリーニング検査として血清反応 (STS と TPHA) を先に行い、血清反応がまだ陽性を示さない初期硬結や硬性下疳の病変に対しては、パーカーインク法による直接検鏡法を行う¹⁾。一般細菌検査のような培養法による診断はできない²⁾。血液検体は血清を用いる。血漿は検体として不適當であり、血漿分離後に追加オーダーで調べることはできない(例外として Rapid Plasma Reagin (RPR) カードテストのみ血漿でも検査可能)。また乳糜血清や強い溶血検体も不適當である³⁾。なおガラス板法は2010年秋に全面的に廃止となっ

た。STS, TPHA それぞれ陰性、陽性の場合の解釈を表 3 に示す。

第 1 期梅毒は梅毒トレポネーマが感染局所とその所属リンパ節に留まっている段階である。第 1 期にみられる初期硬結、硬性下疳やそれに引き続く無痛性横痃、第 2 期の特徴的な皮膚・粘膜所見は重要である。しかし、第 1 期の初期症状は男性に比べ女性では出現頻度が低く、小さな擦過傷や裂傷として上皮がわずかに剝離している程度のことが多いので注意が必要である（しかしながら感染力は非常に強い）。このような場合、所属リンパ節の腫脹の有無にかかわらず、梅毒を疑う。また、梅毒であれば数週間後に鼠径部リンパ節の腫脹が現れることが多い（無痛性横痃）。

第 2 期梅毒は、梅毒トレポネーマが血行性に全身に散布される時期である。第 2 期には梅毒性バラ疹、丘疹性梅毒疹、梅毒性乾癬、扁平コンジローマ、梅毒性アングーナ、梅毒性脱毛、膿疱性梅毒疹などの多彩な所見が、3 か月から 3 年にわたり混在して出現する。梅毒性バラ疹・丘疹性梅毒疹は全身性に、梅毒性乾癬は手掌・足底に、扁平コンジローマは肛門部・外陰部に、梅毒性アングーナは口腔内にみられる。血清診断のみでは梅毒の進行期の診断ができないので、臨床経過の確認は重要である。晩期梅毒では梅毒血清反応は弱陽性、または陰性となることもある。

TPHA または FTA-ABS で陽性となった場合は、再び STS に戻って定量を行う。STS 陽性で TPHA または FTA-ABS 陰性の場合には生物学的偽陽性反応であり、自己免疫疾患などの検索を行う必要がある。感染後約 4 週間は STS が陽性を示さないので、感染後 4 週以内と思われる症例には STS の再検査が必要である。STS に続いて FTA-ABS が、さらに遅れて TPHA が陽性化する。STS 陽性化から TPHA 陽性化までは約 2～3 週間である。感染のステージがこの間にあると思われる症例に関しても再検査が必要である⁴⁾。

無症候性梅毒は、臨床症状は認められないが梅毒血清反応が陽性を示すものである。これには陳旧性梅毒や初感染後の無症状の時期のほか、第 1 期から第 2 期への移行期、第 3 期の皮膚症状消退後の時期も含まれる。

2. 古典的にはペニシリン G（注射用ペニシリン G カリウム）の筋注であるが、診療所での常備は困難であること、ショックの頻度が比較的高いなどの理由で、合成経口ペニシリン（AMPC, ABPC）を第一選択薬とすることを推奨する（表 1）。ただし神経梅毒の場合はペニシリン G が推奨され、1 回 300～400 万単位を 1 日 6 回、点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜減量する⁵⁾。なお無症候性梅毒では臨床症状から何期にあたるかを推定し、その期に準じた期間投与するが、不明な場合や 1 年以上経過したと考えられる症例では 8～12 週間投与する。ペニシリン系にアレルギーがある場合の治療薬を表 2 に示す⁶⁾。

3. 治療については、STS の定量値が 8 倍以下を継続することと臨床症状がなくなったことで治癒と判定する。治療の目的は梅毒の病原体を死滅させることであって、梅毒血清反応を陰性化させることではない⁷⁾。所定の治療終了後 6 か月以上して 16 倍以上を示す場合は治療が不十分であるか、再感染あるいは HIV の重複感染例⁸⁾が考えられるので、HIV 検査を行ったうえで再治療を行う。近年、梅毒は HIV の独立したリスク因子との報告もあり、他の性感染症の存在も念頭におくことは大切である。

人手により行う従来の倍数希釈法は手技が煩雑であるため、近年は自動化されたラテックス凝集法に変わりつつあるが、測定値にはばらつきがあり、まだ従来の倍数希釈法も用いられているのが現状である。両者の測定値の相関性についてはさらに検討が必要であるが、性感染症ガイドラインでは「当面は届出に必要な希釈倍数 16 倍以上に相当する値に限っては、自動化法では 16.0 R.U. 以上とする」としている。

妊婦と先天梅毒の詳細は産婦人科診療ガイドライン産科編に譲る。

4. 1999 年 4 月の感染症法(感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律)施行後は、

(表3) STS法とTPHA法の解釈

	TPHA 陰性	TPHA 陽性
STS 陰性	正常 感染初期（抗体陰性期）	陳旧性梅毒（治療不要）
STS 陽性	生物学的偽陽性* 感染初期	梅毒（要治療） 陳旧性梅毒（治療不要）

*16倍以上では稀である。

梅毒はそれぞれの病期において臨床症状と血液検査結果に乖離を生ずる時期があり、確定診断はその点を考慮してなされるべきである。

梅毒の診断が確定した場合、その全数届出が義務づけられた。診断した医師は、無症状病原体保有者、先天梅毒も含め、7日以内にその者の年齢、性別、その他厚生労働省令に定める事項を、最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出なければならない⁷⁾。無症状病原体保有者(カルジオリピンを抗原とする検査が16倍以上またはそれに相当する抗体を保有する場合)、感染症死亡者の死体から検出された場合も届け出義務がある。ただし、陳旧性梅毒とみなされるものは届け出なくてよい。届け出を怠った場合は処罰を受けることがあるので注意を要する。なお感染症届け出基準は梅毒に限らず頻回に改正されており、日本医師会感染症危機管理室のホームページ(<http://www.med.or.jp/jma/kansen/>)または、厚生労働省のホームページから「感染症法に基づく医師の届出のお願い」(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01.html>)にて、必要に応じて通知文等を検索されたい。

文 献

- 1) 日本産婦人科医会：梅毒。感染とパートナーシップ。研修ノート 2002；69：79—83 (III)
 - 2) 横田 健：梅毒トレポネーマと梅毒。標準微生物学 1981；184—187 (III)
 - 3) 水岡慶二：梅毒血清反応。臨床医 1993；19：519—521 (III)
 - 4) 福岡良男：TPHA, FTA-ABS, STS その数値をどう読むか。日本臨床 1976；34：2647—2652 (III)
 - 5) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン2011,梅毒。日性感染症会誌 2011；22 (1, Supp1)：48—51 (Guideline)
 - 6) Saita M, et al.: Prevalence of *Treponema pallidum*, Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection in Non-hemophiliac Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus in Japan. The Journal of AIDS Reseach 2010; 12: 28—33 (III)
 - 7) 伊東文行：梅毒。感染症の診断ガイドライン2004。日本医師会雑誌 2004；12：216—219 (III)
-

CQ109 骨盤内炎症性疾患 (PID) の診断は？*Answer*

以下のような基準で診断する。

〔必須診断基準〕(A)

1. 下腹痛, 下腹部圧痛
2. 子宮/付属器の圧痛

〔付加診断基準〕(B)

1. 体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
2. 白血球増加
3. CRP の上昇

〔特異的診断基準〕(C)

1. 経腔超音波や MRI による膿瘍像確認
2. ダグラス窩穿刺による膿汁の吸引
3. 腹腔鏡による炎症の確認

▷ 解 説

PID とは子宮頸管より上部の生殖器に発症する上行性感染で, 子宮内膜炎, 付属器炎, 卵管卵巣膿瘍, 骨盤腹膜炎が含まれ¹⁾²⁾, 骨盤内感染症とほぼ同義語として使用されている。

PID の診断基準として, わが国では松田¹⁾が 1989 年簡便な PID の診断基準を定め, 日本産科婦人科学会雑誌研修コーナーで発表し, 臨床の現場では広く利用されてきた (表 1)。

一方, 米国では CDC の診断基準²⁾が有名である (表 2)。それによると若年女性や性感染症既往を有するハイリスク女性が, 子宮頸部移動痛や子宮圧痛または付属器圧痛があれば, PID として治療を開始することを勧めている。

PID の病名では経腔超音波検査は保険適用外であるが, 骨盤内腫瘍形成やダグラス窩液体貯留または急性腹症の病名があれば保険適用である。

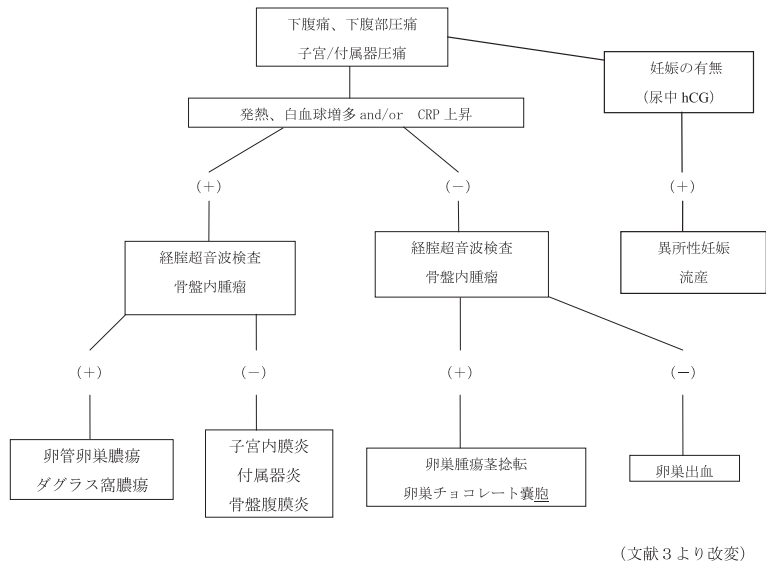
PID と鑑別を要する疾患は多いので, 鑑別診断のためのフローチャートを示す (図 1)³⁾。

(表 1) PID の診断基準 (松田¹⁾, 1989 年)

〔必須診断基準〕
1. 下腹痛, 下腹部圧痛 (触診)
2. 子宮/付属器圧痛 (内診)
〔付加診断基準〕
1. 体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
2. 体温 $\geq 37.0^{\circ}\text{C}$ 白血球数 $\geq 8,000$
3. 白血球数 $\geq 10,000$
4. ダグラス窩穿刺または腹腔鏡により滲出液 (混濁, 漿液性, 膿性など) または炎症の確認

(表2) PIDの診断基準 (CDC²⁾, 2010年)

[必須診断基準] 1. 子宮頸部可動痛 2. 子宮圧痛 3. 付属器圧痛 [付加診断基準] 1. 口腔体温>38.3℃ 2. 異常な頸管や腔内の粘稠膿性帯下 3. 腔分泌物の過剰な白血球数の存在 4. ESRの上昇 5. CRPの上昇 6. 淋菌またはクラミジアの子宮頸部感染の存在 [特異的診断基準] 1. 子宮内膜組織診による子宮内膜炎の組織学的根拠 2. 経腔超音波やMRIにより、卵管肥厚や卵管留水腫の所見が認められた場合 3. ドップラーにより、卵管の血流増加が認められた場合 4. 腹腔鏡でのPIDと一致した所見 (卵巣卵管膿瘍の存在)



(図1) PID 鑑別診断のためのフローチャート

文献

1) 松田静治：PIDの診断と治療. 日産婦誌 1989；41：N82—N85 (III)
 2) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recommendations and Reports 2010; 59: 63—67 (Guideline)
 3) 日本性感染症学会：性感染症治療ガイドライン2011, 第1部, 症状とその鑑別診断, 7 下腹痛. 日性感染症会誌 2011；22：33—35 (Guideline)

CQ110 骨盤内炎症性疾患 (PID) の治療は？*Answer*

1. 外来治療が原則であるが、以下の場合は入院適応である。(B)
 - 1) 外科的な緊急疾患（虫垂炎など）を除外できない症例
 - 2) 妊婦
 - 3) 経口抗菌薬が無効であった症例
 - 4) 経口抗菌薬投与が不可能な症例
 - 5) 悪心・嘔吐や高熱を伴う症例
 - 6) 卵管卵巣膿瘍を伴う症例
2. 軽症・中等症例にはセフェム系やペニシリン系（β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤を含む）、ニューキノロン系の内服薬を投与する。中等症ではセフェム系（第2世代まで）点滴静注を選択することもできる。(B)
3. 比較的重症例だが外来治療を選択する場合にはセフェム系やペニシリン系（β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤を含む）、カルバペネム系薬、アジスロマイシンを点滴静注する。(B)
4. メトロニダゾールの経口薬やクリンダマイシン、ミノサイクリンなどの経口薬や点滴静注を併用することもできる。(B)

▷ 解 説

PIDの軽症・中等症・重症の分類には特別な基準はなく、自覚症状や臨床検査所見により判断されるが、ことに内診による圧痛が重要である。PIDでは経口剤治療がよいか、注射剤治療がよいかは、臨床症状の程度によって判断する。一般的に軽症から中等症では経口剤による治療が可能であるが、下腹部痛や下腹部圧痛が強く、骨盤腹膜炎まで進展している症例は重症であり、注射剤による治療が望ましい¹⁾。注射剤による治療の場合には、大部分が入院治療となるが、入院が不可能な場合には1日1~2回投与の注射剤を選択し、連日通院での治療も可能である。

最近のPID治療は外来で施行される場合が多く、CDCのガイドラインによる入院の適応基準³⁾を当ガイドラインのAnswerに採用した。

PIDの治療法には抗菌薬治療と外科的治療があり、膿瘍形成などの難治例では抗菌薬の投与のみではコントロールが困難な場合もあり、臨床経過を観察しながら適時外科的治療（ドレナージや膿瘍除去術など）を併用するのがよい。PIDの原因菌には嫌気性菌の関与している事も多く¹⁾⁴⁾⁵⁾、また性感染症の原因菌としてのクラミジアや淋菌の場合もあるので、子宮腔内（子宮頸管内）の一般細菌培養以外にこれらの検索も忘れてはならない。

治療薬に関しては、CDCのガイドライン³⁾やサンフォード感染症治療ガイド⁶⁾が有名であるが、わが国では使用できない抗菌薬や保険適用外となるような抗菌薬の使用法が掲載されている。わが国では、日本感染症学会・日本化学療法学会のガイドライン⁴⁾や治療ガイド²⁾、日本化学療法学会・日本嫌気性菌感染症研究会のガイドライン¹⁾に推奨薬が記載されている。常用量を最低3日間は投与し、自覚症状や臨

＜軽症・中等症 PID の治療薬＞		
1. 経口セフェム系薬		
一般名	商品名	使用方法
セフトレム	メイアクト	1日 300mg 分3 5～7日間
セフカペン	フロモックス	1日 300mg 分3 5～7日間
セフジニル	セフゾン	1日 300mg 分3 5～7日間
2. 経口ペニシリン系薬		
一般名	商品名	使用方法
スルタミシリン	ユナシン	1日 750～1,125mg 分2～3 5～7日間
クラブラン酸・アモキシシリン	オーグメンチン	1日 750～1,000mg 分3～4 5～7日間
3. 経口ニューキノロン系薬		
一般名	商品名	使用方法
レボフロキサシン	クラビット	1日 500mg 分1 5～7日間
トスフロキサシン	オゼックス	1日 450mg 分3 5～7日間
シプロフロキサシン	シプロキサ	1日 300～600mg 分3 5～7日間
＜重症 PID の治療薬＞		
1. 注射用セフェム系薬		
一般名	商品名	使用方法
セフメタゾール	セフメタゾン	1日 2～4g 分2 5～7日間
フロモキセフ	フルマリン	1日 2～4g 分2 5～7日間
セフピロム	プロアクト	1日 2～4g 分2 5～7日間
セフトリアキソン	ロセフィン	1日 1～4g 分1～2 5～7日間
2. 注射用ペニシリン系薬		
一般名	商品名	使用方法
ピペラシリン	ペントシリン	1日 4～8g 分2～4 5～7日間
タソバクタム・ピペラシリン	ゾシン	1日 13.5g 分3 5～7日間
3. 注射用カルバペネム系薬		
一般名	商品名	使用方法
イミベネム	チエナム	1日 1～2g 分2 5～7日間
ドリベネム	フェニバックス	1日 0.5～0.75g 分2～3 5～7日間
4. 注射用マクロライド系薬		
一般名	商品名	使用方法
注射用アジスロマイシン	ジスロマック	1日 0.5g 分1 3～5日間
＜重症例には上記に併用可＞		
一般名	商品名	使用方法
メトロニダゾール	フラジール	1日 1,500～2,000mg 分3～4 内服
クリンダマイシン	ダラシン ダラシンS	1日 450～600mg 分3～4 内服 1日 600～1,200mg 分2～4 (上限 1,200mg) 静注 or 筋注
ミノサイクリン	ミノマイシン	1日 100～400mg 分1～2 (上限 400mg) 内服 or 静注

床検査値の変化などから有効性の評価を行う。薬剤が有効ならば、投与期間は5～7日間程度とする。なお、アジスロマイシン 500mg、1日1回の点滴投与（2時間）が保険適用になったが、数日間の本剤点滴からアジスロマイシン 250mg、1日1回の経口投与へのスイッチ療法も可能である。また、嫌気性菌によるPIDにはメトロニダゾール 1回 500mg、1日3～4回の経口投与も保険適用となった。クラミジアおよび淋菌が起炎菌と判明すれば、本ガイドラインのそれぞれの項を参考にして治療する。また、放線菌感染が疑われる場合にはペニシリン系薬を使用する¹⁷⁾。

文 献

- 1) 日本化学療法学会・日本嫌気性菌感染症研究会編：嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007, 女性生殖器感染症, 東京, 協和企画, 2007, p123—131 (Guideline)
 - 2) JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会編：JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011, IX-A 腹膜炎, 東京, ライフサイエンス出版, 2011, p128—132 (Guideline)
 - 3) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recommendations and Reports 2010; 59 (RR-12): 63—67 (Guideline)
 - 4) 日本感染症学会・日本化学療法学会編：抗菌薬使用のガイドライン, 産婦人科感染症, 東京, 協和企画, 2005, p199—203 (Guideline)
 - 5) 菅生元康：骨盤内炎症性疾患. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編：今日の治療指針 2008 年版, 東京, 医学書院, 2008, p930 (III)
 - 6) 戸塚恭一, 橋本正良監修：日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2011 (第 41 版), 生殖器 女性, 東京, ライフサイエンス出版, 2011, p43—45 (Guideline)
 - 7) 日本化学療法学会・日本嫌気性菌感染症研究会編：嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007, 放線菌症 (actinomycosis), 東京, 協和企画, 2007, p160—162 (Guideline)
-
-

CQ111 性感染症のスクリーニング（セット検査）は？

Answer

1. 性器クラミジア感染症（子宮頸管）、淋菌感染症（子宮頸管）、梅毒（血液）および HIV 感染症（血液）の 4 疾患の検査を行う。(B)
2. 性器クラミジアと淋菌においては、咽頭感染のリスクがある場合には咽頭検査も行う。(C)
3. 患者の希望があれば、トリコモナス（帯下）、性器クラミジア抗体（血液）、B 型および C 型肝炎ウイルス抗体（血液）を追加する。(C)

性感染症のスクリーニングセット検査（例）

- ・ 性器クラミジアおよび淋菌（子宮頸管擦過）：核酸検出（核酸増幅法）
- ・ 咽頭部クラミジアおよび淋菌（咽頭擦過、うがい液）：核酸検出（核酸増幅法）
- ・ 梅毒（血液）：梅毒血清反応（STS）定性および TPHA 定性
- ・ HIV（血液）：HIV 抗体定性または HIV 抗原抗体同時測定
- ・ トリコモナス（腔分泌物）：鏡検、培養
- ・ B 型および C 型肝炎ウイルス（血液）：HBs 抗原定性、HCV 抗体定性

▷解説

性感染症のスクリーニング検査は、患者希望による自費スクリーニングが原則であり、まず問診を十分にいき、診察および検査は自費診療となることの説明が必要である。

これらのスクリーニング検査は、ブライダルチェック希望の女性、コマーシャルセックスワーカー（性産業従事者 Commercial sex worker：CSW）以外に、リスクの高い性的活動を営む若年者が対象になる。

1. 性器クラミジア感染症や淋菌感染症では、無症候感染が多く、放置すれば骨盤内炎症性疾患（PID）や肝周囲炎、不妊症の原因となり¹⁾²⁾、スクリーニング検査は有用である。

梅毒においても無症候の場合があり³⁾、無症候性梅毒の割合は、男性の 29% に対し女性では 56% であり、20～30 歳代に多く⁴⁾、スクリーニング検査は有用である。

HIV 感染の場合では、感染初期は発熱、咽頭炎、倦怠感、筋肉痛といったインフルエンザ様症状を呈することがあるが、これらの症状は数週間で消失し、無症候期に移行する。無治療例では無症候期が約 5～10 年続き、免疫不全状態が進行し、エイズを発症する⁵⁾。HIV 感染者は年々増加傾向にあり⁴⁾、スクリーニング検査は有用である。ことに性器に潰瘍や炎症性の変化が生じる性感染症では、HIV 感染率は数倍高くなることが知られており、性感染症スクリーニング検査による早期発見は重要である⁶⁾。原則として HIV-1 抗原と HIV-1/2 抗体の同時測定系の検査を行うが、0.1～0.3% 程度の偽陽性例があり、確認検査（ウェスタンブロット法と RT-PCR 法の同時検査）が必要である⁷⁾。

なお、米国 CDC のガイドラインは、性感染症スクリーニング検査を推奨するハイリスク群を疾患別に示している⁸⁾。すなわち、性器クラミジア感染症では、25 歳以下で性的活動をもつすべての女性、25 歳を超えても新しいセックスパートナーをもつ女性。淋菌感染症では、感染の危険性のある性的活動をもつすべての女性、特に 25 歳未満の女性をハイリスク群としている。また、HIV では、性的活動が活

発な若年者と麻薬や覚醒剤の使用で注射器の使い回しの経験を有する者にスクリーニングが推奨される。

2. Oral sex による咽頭感染も考え、リスクのある場合においては、口腔内の性器クラミジアや淋菌検査は有用である¹⁾⁹⁾。

3. トリコモナス膣炎は約 10～20% が無症候性感染であるといわれており、帯下の検鏡や培養によるスクリーニングの検査は有用である。

性器クラミジアの抗体検査 (IgG, IgA) は、抗体価が高くなると骨盤内癒着の頻度が高くなることが報告されており、不妊症のスクリーニング検査として有用である。

B 型肝炎は近年、性感染症として認識されるようになり、従来稀とされていた慢性化する例も B 型肝炎ウイルスの特定の遺伝子型では少なからず存在することが明らかになりつつある¹⁰⁾。C 型肝炎ウイルスは B 型と比較し性的接触による感染率は低いが、CSW の抗体陽性率が同年代女性の 8～10 倍という報告もあり、性感染症としての側面もあるという認識が必要である¹¹⁾。いずれにしろ B, C 型肝炎ウイルス検査は性感染症スクリーニング検査としても意義がある。

カンジダは消化管内の常在菌であり、腔内に少数存在してもカンジダ症とは診断されない。自他覚症状のない腔内カンジダのチェックはスクリーニング検査の対象とはならないが、コマーシャルベースでは検査項目に入れているものもある。

保健所で実施しているスクリーニング検査項目は、HIV 抗体 (99%)、ウイルス性肝炎 (75%)、梅毒 (68%)、性器クラミジア (45%、大部分は抗体検査)、淋菌尿検査 (6%) である¹²⁾。これらの疾患は無症候であることが多く、一部の検査方法に問題はあるものの、スクリーニング検査で無症候感染者を発見することができる。

文 献

- 1) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2011, 淋菌感染症, 性器クラミジア感染症. 日性感染症会誌 2011; 22: 52—64 (Guideline)
- 2) 松田静治：淋菌およびクラミジア・トラコマチス同時核酸増幅同定精密検査. モダンメディア 2006; 52: 269—277 (III)
- 3) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2011, 梅毒. 日性感染症会誌 2011; 22: 48—51 (Guideline)
- 4) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2011, 発生動向調査から見た性感染症の最近の動向. 日性感染症会誌 2011; 22: 126—141 (Guideline)
- 5) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2011, HIV 感染症/エイズ. 日性感染症会誌 2011; 22: 97—103 (Guideline)
- 6) 日本産婦人科医会：感染とパートナーシップ, 21 世紀の性と健康を考える. 研修ノート 2002; 69: 2—11 (III)
- 7) 山本直樹, 宮澤幸久：診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2008 (日本エイズ学会・日本臨床検査医学会 標準推奨法). The Journal of AIDS Research 2009; 11: 70—72 (Guideline)
- 8) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR. Recommendations and Reports 2010; 59: 10—11 (Guideline)
- 9) 藤原道久, 河本義之, 中田敬一：咽頭における *Chlamydia trachomatis* および *Neisseria gonorrhoeae* 保有状態. 日性感染症会誌 2008; 19: 110—114 (II)
- 10) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2011, B 型肝炎. 日性感染症会誌 2011; 22: 106—109 (Guideline)

-
- 11) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2011, C 型肝炎, 日性感染症 2011 ; 22 : 110—111 (Guideline)
 - 12) 白井千香, 中瀬克己, 小野寺昭一：性感染症に関する「特定感染症予防指針」に基づく取り組み状況の検討—全国の自治体, 保健所を対象としたアンケート調査—. 日性感染症会誌 2006 ; 17 : 58—64 (II)
-

CQ112 膀胱炎の診断と治療は？*Answer*

1. 頻尿，排尿痛，残尿感などの臨床症状および膿尿と細菌尿で診断する。(A)
2. 原因菌検索のため細菌培養を行う。(C)
3. 治療はニューキノロン系またはセフェム系抗菌薬を用いる。(A)
4. 膀胱刺激症状を呈する他の疾患も念頭におく。(B)

▷ 解説

1. 女性の尿路感染症において、いわゆる膀胱炎と呼んでいる病態は、急性単純性膀胱炎のことである¹⁾。原因菌は大腸菌が最も多く、次いでブドウ球菌、連鎖球菌などである²⁾。感染経路は経尿道的に外部から菌が侵入する上行性感染がほとんどである。誘因としては尿の停滞、骨盤腔内の充血や鬱血、血尿や糖尿などの細菌の繁殖に適した条件、結石・異物による機械的刺激があり、これらが複合的要因となって起こる¹⁾。日常遭遇するケースで最も多いのは、尿意を我慢することで尿の停滞が起こり、そこに上行性に細菌が感染する場合である。また、性交時の骨盤腔内の充血・鬱血、尿意の我慢、外陰部への物理的刺激が原因となることもあり、20歳代を中心とした性的活動期に多い。性交前後の入浴やシャワー浴の他、性交後の排尿で、発症頻度を下げられる¹⁾³⁾。カテーテルの挿入、留置も原因となる。

確定診断は尿路に感染があることを確認することであり、膿尿と細菌尿を証明する⁴⁾。膀胱底に圧痛を認めることが多く、内診は婦人科的には有用な診断法である。膿尿は、計算盤を用いた鏡検で白血球数が10個/mm³以上の場合、または尿沈渣において400倍の視野で白血球が5個/視野以上の場合、膿尿と判定する。細菌尿の判定法には尿定量培養法や簡易尿定量培養法（TTC (triphenyltetrazolium chloride) 試験、亜硝酸塩試験、ディップスライド法など）などがある¹⁾⁵⁾。尿路感染があると細菌や血球などに含まれているカタラーゼが尿中に現れることを利用したカタラーゼキット（ウロバブルテスト⁶⁾）では、細菌尿と膿尿を同時にかつ迅速・簡便に診断できる。

判定の際は、大量の残尿の存在や排尿間隔の著明な延長により偽陽性となることがあり、尿の採取法によっても結果が異なることがあるので、正しく採尿・検査を行うことが重要である。採尿はコンタミネーションを防止するため、尿道口の周囲を自己消毒し、乾燥（清潔なガーゼなどで）させたのちに陰唇を開いて排尿し中間尿を採取する（クリーンキャッチ）。

2. 実際の臨床の場では、初診時に原因菌の同定を得ることはできないので、初期治療はいわゆる“empiric therapy”となる。推奨される抗菌薬による治療を行っても、初期治療が不成功となる可能性もある。このような場合には、原因菌を同定するための尿細菌培養は重要であり、抗菌薬感受性試験も行い、耐性菌の出現を増やさないような適切な治療が必要となる。

3. ニューキノロン系抗菌薬については^{6)~8)}、耐性菌の発生を防ぐことを目的とし、薬物動態(PK)/薬力学(PD)理論に基づき使用法が見直され、高用量を単回投与する方法が推奨されるようになった⁹⁾。投与期間は、1日より3日間投与のほうが良好な治癒率が得られることが報告されている。最近の国内調査では、単純性膀胱炎の主な原因菌である大腸菌においてニューキノロン耐性の頻度は低いとされている¹⁰⁾。

また、ニューキノロン系抗菌薬が添付文章上で原則妊婦禁忌となっていることには注意が必要である。特に妊娠の可能性のある女性の膀胱炎に対する投与の際には慎重な対応あるいは十分なインフォームド

(表 1) 推奨される治療薬

一般名	商品名	使用方法
レボフロキサシン水和物	クラビット錠 (500mg)*	1日 500mg 分 1 3日間経口
塩酸シプロフロキサシン	シプロキサン錠 (200mg)*	1日 400～600mg 分 2～3 3日間経口
ノルフロキサシン	バクンダール錠 (200mg)*	1日 600mg 分 3 3日間経口
セフジニル	セフゾンカプセル (100mg)	1日 300mg 分 3 3～7日間経口
セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	フロモックス錠 (100mg)	1日 300mg 分 3 3～7日間経口
セフポドキシム プロキセチル	バナン錠 (100mg)	1日 200mg 分 2 3～7日間経口

*原則として妊婦への投与を避ける。

(表 2) 膀胱刺激症状を呈する他の疾患・病因

感染症	クラミジア頸管炎 (尿道炎を合併)、腔トリコモナス症、膀胱結核
非感染性疾患	萎縮性膀胱炎、骨盤臓器脱、尿道カルンクラ、間質性膀胱炎、膀胱腫瘍、過活動膀胱

コンセントが必要である。

セフェム系抗菌薬は⁹⁾¹¹⁾、ニューキノロン系耐性菌に対する代替としても有用である。セフカペンピボキシル 3日間投与は 7日間投与に劣らない効果があり、抗菌薬の適正な使用期間を考慮し、3日間投与が推奨される¹²⁾。治療によって自覚症状や尿所見が改善しない場合には、尿培養による感受性の結果を参考に、抗菌薬の変更を検討する。

妊婦の膀胱炎の場合は、セフェム系の 7日間の投与が推奨される。妊娠中は膀胱炎から腎盂腎炎への進展を防止することが重要であるので、内服の必要性を説明し、自己判断で服薬を中止することのないように指導する。38℃を超える発熱があった場合は、腎盂腎炎である可能性が高い。治療中は多めの水分の摂取を心がけるように指導する。

抗菌薬の投与により除菌されても、膀胱刺激症状が残ることがある。この場合は、抗コリン剤、フェナゾピリジン系の薬で症状を和らげるが、合併症により禁忌となることもあるので注意を要する。

4. 膀胱刺激症状を呈する他の疾患も念頭におく。腔トリコモナス症が膀胱炎様症状を呈することがある。以下に代表的疾患または病因を示す(表 2)。また、治療を行っても症状の改善を認めない場合は、基礎疾患の存在を疑う¹³⁾。

文 献

- 1) 小柳知彦, 村井 勝, 大島伸一編: 吉田 修監修: 尿路の非特異的感染症の診断と治療 新図説泌尿器科学講座 2, 東京: メディカルビュー社 (III)
- 2) 松本哲朗: 泌尿器科感染症. 治療 2008; 90: 2868—2872 (III)
- 3) Stapleton A, et al.: Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JAMA 1990; 264: 703—706 (I)
- 4) Bent S, et al.: Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA 2002; 287: 2701—2710 (II)
- 5) 小柳知彦, 村井 勝, 大島伸一編: 吉田 修監修: 女性における尿路感染症新図説泌尿器科学講座 5, 東京: メディカルビュー社 (III)
- 6) Zhang Y-Y, et al.: Clinical evaluation of oral levofloxacin 500mg once-daily dosage for treatment of lower respiratory tract infections and urinary tract infections: a prospective multicenter study in China. J. Infect. Chemother 2009; 15: 301—311 (II)

- 7) 福田百邦：急性単純性膀胱炎に対するレボフロキサシン（クラビット®錠 500mg）の有効性と安全性に関する検討. 泌尿器外科 2010；23：1463—1468 (III)
- 8) JAID/JCS 感染症治療ガイド委員会：JAID/JCS 感染症治療ガイド 2011 日本感染症学会・日本化学療法学会 発行 (III)
- 9) Fourcrou J-L: Efficacy and safety of novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. Antimicrob Agents and Chemotherapy 2005; 49: 4137—4143 (II)
- 10) Matumoto T: Nationwide survey of antibacterial activity against clinical isolates from urinary tract infections in Japan (2008) Int. J. of Antimicrob. Agents 2011; 37: 210—218 (II)
- 11) 日本感染症学会, 日本化学療法学会編：(内科系感染症)尿路感染症—急性単純性腎盂腎炎・膀胱炎. 抗菌薬使用のガイドライン, 東京：協和企画, 2005：138—140 (III)
- 12) 荒川創一：急性単純性膀胱炎に対する cefcapene pivoxil 300mg7 日間投与の臨床効果—3 日後と 7 日後の臨床効果の比較—. 日本化学療法学会雑誌 2009；57：304—310 (II)
- 13) 清田 浩：臓器感染症の特性と抗菌化学療法—尿路感染症. 日本内科学会雑誌 2006；95：74—81 (III)

CQ201 子宮頸部細胞診の適切な採取法は？

Answer

1. 子宮頸部の扁平上皮-円柱上皮境界 (Squamo-columnar Junction : SCJ) 領域を中心に細胞を採取する。(B)
2. 妊娠女性以外では、綿棒ではなく、ヘラ、ブラシ(ブルーム型含む)での細胞採取を行う。(C)

▷解説

1. 子宮頸部の細胞採取で大切なことは扁平上皮-円柱上皮境界 (Squamo-columnar Junction : SCJ)から細胞を採取することである。実際に肉眼で SCJ は確認できないため、子宮頸部偽びらんの周辺から細胞を採取することが肝要である。頸管腺細胞の採取量は異型細胞の検知率の代理指標となり得るともいわれており¹⁾²⁾、同部位からの細胞採取の有無が不可欠である。閉経後女性や未産女性で移行帯が頸管内に入り込んでいる場合では頸管内から細胞を採取することが不可欠であり、この場合には採取器具の特性をよく理解して、症例ごとに採取法を工夫する必要がある。

2. 子宮頸部の細胞採取器具としては、ヘラ、ブラシ (ブルーム型含む)、綿棒などがあるが、ヘラ (プラスチック製、木製、サイトピック α[®]、など)、ブラシ (サイトブラシ[®]、HPV サンプラー[®]、サーベックスブラシ[®]、Jフィットブラシ[®]など)が細胞採取量、とくに頸管腺細胞の採取量が多く、不適正標本が少ないとされている^{1)~4)}。特に閉経後女性に多いとされる、SCJ 領域が頸管内に存在して子宮頸部偽びらんのみられない場合は、頸管内からの細胞採取を心がける必要がある。頸管内からの細胞採取に関しては、サイトブラシ[®]や、頸管内に挿入できる形状のヘラやブラシで細胞採取量が多く、細綿棒はこれらに劣るとする報告が多いため^{1)~5)}、欧州のガイドラインでは綿棒擦過による採取は勧められていない⁶⁾。ただし、ヘラやブラシなどの採取器具は細胞採取量が多い反面、出血を来しやすいという欠点があり、細胞採取時に出血についての説明を十分にしておく必要がある。サイトブラシ[®]やサーベックスブラシ[®]を妊娠 10 週目以降の妊娠女性に対して使用することは禁忌・禁止事項になっているのをはじめとして、多くのヘラやブラシでは妊娠女性や妊娠している可能性のある女性に対しての使用が禁止されているものが多い(各施設で採取器具の取扱説明書を再確認する必要がある)。そのため、妊娠女性においては細胞採取量が少ないという欠点を熟知したうえで、侵襲の少ない綿棒採取が容認される。いずれの採取器具を用いても、不適正と判定された場合は再検査を行う必要がある。

従来法での細胞採取から標本の作成にあたっては、以下のことに留意する。

- ① 綿球などを使って、頸管粘液や血液を十分に除去する。
- ② SCJ を中心に細胞採取を行う。びらん面が広範な女性ではその外側からも、また、びらん面のみられない (SCJ が頸管内に内向している) 女性では頸管の奥からの細胞採取を心がける。
- ③ 細胞採取後ただちにスライドグラスに塗布する。
- ④ 95% エタノールやスプレー式固定剤でただちに固定する。
- ⑤ 固定後おそくとも 1 週間以内にパピニコロウ染色を行う。

詳細については欧州のガイドライン⁶⁾や日本産婦人科医会のマニュアル⁷⁾を参照のこと。

付記

細胞診の精度を向上させる目的で液状処理細胞診標本 (LBC 法 : liquid-based cytology) を導入す

る施設が徐々に増加している。当初は、LBC 法は従来法に比べ CIN2 以上の高度病変の検出率が高くなるという報告がみられたが、以後の複数の報告により両者の CIN2 以上に対する感度、特異度には差がないという結論に至った⁸⁾⁹⁾。不適正標本については、LBC 法では従来法に比べ減少するという報告がある^{4)10)~13)}。また、LBC 残液を利用した HPV 検査を初めとする分子遺伝学的解析が可能であるなどの利点から、LBC 法は米国、英国では推奨されている。一方、オーストラリア、スウェーデン、スペイン、ポルトガル、オランダ、ルクセンブルク、イタリア、アイルランド、ギリシャ、ドイツ、フランス、フィンランド、ベルギー、オーストリア等では従来法が用いられている。

わが国も正式に準拠するようになったベセスダシステム 2001 によれば、適正標本とは、保存状態がよく (well-preserved)、鮮明にみえ (well-visualized)、扁平上皮細胞が最低条件数以上含まれることが推定される標本をさす¹⁴⁾。実地で最も問題となるのは扁平上皮細胞数が少ないことによる不適正標本である。本システムでは従来法と LBC 法で適正とされる推定扁平上皮細胞数が異なり、従来法では約 8,000 個、LBC 法では 5,000 個とされている。わが国で LBC 法についての有用性を検討した論文では、赤松の報告がわが国の現状を反映しており興味深い⁴⁾。これによると、ベセスダシステム 2001 に準拠した不適正標本の割合は従来法では 20% を上回っており、LBC 法では有意に少なかったという。この有意性は同一細胞採取器具間でも認められたことから、不適正標本問題の解決につながる可能性がある。LBC 法の病変検出率の向上につながることは確認されていないためにその導入コストに見合う意味があるかが議論されているが、欧米では不適正標本に対する再検査の費用負担を考慮すると、十分に採算性があるとの見解も報告されている¹⁵⁾。

検診間隔（受診間隔）：

厚生労働省の「がん検診実施のための指針」¹⁶⁾においては、2 年に 1 回 (隔年検診) が提言されている。過去に毎年検診を受けていた女性を対象とした欧米の報告では、毎年検診と 2 年あるいは 3 年ごとの検診との間に子宮頸がんのリスクに有意な差がみられていない¹⁷⁾¹⁸⁾。米国産婦人科学会¹⁹⁾のガイドラインにおいては 21 歳から 29 歳までは隔年、30 歳以降は 3 年に 1 回の検診を推奨している。しかしながら、わが国における子宮頸がん検診受診率は 20% 強と見積られており、欧米 (70~80%) に比べ著しく低率である。また隔年検診を支持する根拠となった欧米の報告¹⁷⁾¹⁸⁾の対象は、過去に毎年検診を受けていた女性であり、わが国の現状とは大きく異なる²⁰⁾。近年、20 歳代、30 歳代の子宮頸がん患者が急増しているわが国においては、とくに若年女性に対する毎年検診も考慮される。

文 献

- 1) Martin-Hirsch PPL, Jarvis GG, Kitchener H, et al.: Collection devices for obtaining cervical cytology samples. Cochrane Database of Systemic Reviews, Issue 4 2008 (I)
- 2) Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, et al.: Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. Lancet 1999; 354: 1763—1770 (I)
- 3) Koonings PP, Dickinson K, d'Ablaing G III, et al.: A randomized clinical trial comparing the cytobrush and cotton swab for papanicolaou smears. Obstet Gynecol 1992; 80: 241—245 (II)
- 4) 赤松 節, 姫路由香里, 生田直美, 島垣二佳子, 丸岡 央, 児玉省二: 子宮頸がん検診標本の適否状況と発見病変 Liquid based cytology 法と conventional 法の比較. 日本臨床細胞学会雑誌 2008.11; 47: 420—424 (II)
- 5) Kohlberger PD, Stani J, Gitsch G, Kieback DG, Breitenecker G: Comparative evaluation of seven cell collection devices for cervical smears. Acta Cytol 1999 Nov-Dec; 43: 1023—1026 (II)

- 6) Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, Mcgoogan E, Patnick J, Bergeron C, Baldauf JJ, Klinkhamer P, Bulten J, Martin-Hirsch P: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology* 2007 Jun; 18: 133—139 (Guideline)
- 7) 日本産婦人科医会編：子宮頸部細胞診 Office Gynecology のための婦人科腫瘍関連マニュアル, 東京：日本産婦人科医会, 2011, 1—5 (Guideline)
- 8) Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al.: Liquid compared with conventional cervical cytology: a systemic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 167—177 (I)
- 9) Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, et al. Comparison of Liquid-Based Cytology With Conventional Cytology for Detection of Cervical Cancer Precursors; A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; 302 (16): 1757—1764
- 10) Hessling JJ, Raso DS, Schiffer B, et al.: Effectiveness of thin-layer preparation vs conventional Pap smear in a blinded, split-sample study: extended cytologic evaluation. *J Reprod Med* 2001; 46: 880—886 (III)
- 11) Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al.: Accuracy of liquid-based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical screening: a randomized controlled trial. *Brit Med J* 2007; 335: 1—2 (II)
- 12) Ronco G, Segnan N, Giorge-Rossi R, et al.: Human papillomavirus testing and liquidbased cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 765—774 (II)
- 13) Harrison WN, Teale AM, Jones SP, Mohammed MA: The impact of the introduction of liquid based cytology on the variation in the proportion of inadequate samples between GP practices. *BMC Public Health*. 2007, Aug 1; 7: 191 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/191>)
- 14) Solomon D, Nayar R 編, 平井康夫監訳：ベセスダシステム 2001 アトラス 第1章：検体の適否, 東京：シュプリングーージャパン, 2007, 1—20 (Guideline)
- 15) Harrison DD, Hernandez E, Dunton CJ: Endocervical brush versus cotton swab for obtaining cervical smears at a clinic. A cost comparison. *J Reprod Med* 1993 Apr; 38: 285—288 (II)
- 16) 厚生労働省：がん予防重点教育及びがん検診実施のための指針. 老老発第0427001. 2004 (Guideline)
- 17) Sasieni P, Adams J, Cuzick J: Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Brit J Cancer* 2003; 89: 88—93 (II)
- 18) Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, et al.: Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Eng J Med* 2003; 349: 1501—1509 (II)
- 19) ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 109, December 2009. Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1409—1420 (Guideline)
- 20) 平成20年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班, 平成21年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の評価とあり方に関する研究」班：有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン, 2009 (Guideline)

-
- 21) Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, et al; French Society of Clinical Cytology Study Group. Cross sectional study of conventional cervical smear; monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003; 326: 733–736
 - 22) Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Radberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program. *Cancer* 2007; 111: 285–291
-

CQ202 組織診で確認された CIN1/2 (軽度・中等度異形成) の管理・治療は？

Answer

1. CIN1 (軽度異形成) は 6 か月ごとに細胞診と必要に応じてコルポスコピーでフォローする。(B)
2. CIN2 (中等度異形成) は 3~6 か月ごとに細胞診とコルポスコピーを併用して厳重なフォローをする。(B)
3. CIN1/2 の進展リスク評価のために HPV タイピング検査を行う場合には、HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の病変では進展リスクが高いため、それ以外の HPV 陽性例あるいは HPV 陰性例とは分けて管理する。(B)
4. CIN2 は妊娠女性を除き、以下のような場合に治療することができる。(B)
 - 1) 1~2 年のフォローアップにおいて自然消失しない場合
 - 2) HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の場合
 - 3) 患者本人の強い希望がある場合
 - 4) 継続的な受診が困難な場合

▷解説

1. HPV タイピング検査を行わない場合の CIN1 の管理について解説する。CIN1 が CIN3 以上の病変に進展する率は 12~16% であり、組織診で診断が確定された CIN1 はフォローが必要である。しかし、CIN1 の大部分は自然消失する^{1)~3)}。とくに 30 歳未満の若年女性では進展することが少なくおよそ 90% が消退する¹⁾³⁾。したがって、CIN1 は原則として治療対象ではなくフォローアップでよい。American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) のコンセンサス・ガイドライン (2006 年) では、6 か月ごとの細胞診検査を推奨している⁴⁾⁵⁾ことから、CIN1 の検診間隔は 6 か月が妥当であると考えられる。CIN1 のフォローアップ中に細胞診の異常が持続する場合、HSIL など進展が疑われた場合、ASC-H や HSIL の細胞診結果の精査で CIN1 と診断された場合などはコルポスコピーの併用を考慮する。

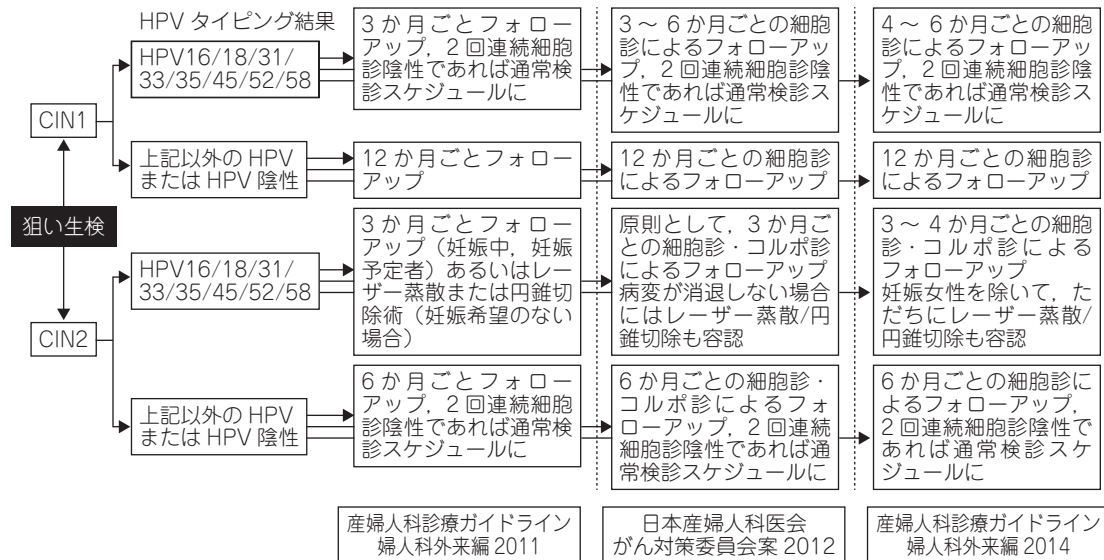
2. 上記 1 と同様に、HPV タイピング検査を行わない場合の CIN2 の管理について解説する。CIN2 について、ASCCP のコンセンサス・ガイドライン (2006 年) では、若年女性や妊婦を除き原則として治療の対象となっている⁴⁾⁵⁾。CIN2 と CIN3 (高度異形成) を明確に分類することの困難さ、診断の再現性の乏しさから、CIN2 と CIN3 は一括して取り扱われている。しかし、CIN2 であっても進展する率は 22~25%³⁾⁶⁾⁷⁾であり、相当数が消退する。特に 30 歳未満の若年女性や妊婦では消退することが多い^{3)8)~10)}。また、方法により若干の違いはあるが、子宮頸管の切除は早産や低出生体重児の増加など周産期予後を悪化させる可能性が指摘されている¹¹⁾¹²⁾。以上より、若年女性や妊婦はフォローが原則である。フォローアップの方法としては、3~6 か月ごとに細胞診とコルポスコピーを併用して CIN1 よりも厳重に行う。

3. HPV タイプの中で、HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 の 13 タイプもしくはこれに HPV66 を加えた 14 タイプがハイリスク HPV といわれており、これらのタイプのど

れかに感染していることを検出できるハイリスク HPV 検査ががん検診などに有用とされる (CQ206 参照)。しかしながら、これらのハイリスク HPV のなかでも子宮頸癌発症のリスクは検出される HPV のタイプによって異なるので¹⁵⁾、CIN1/2 患者のフォローアップにおいて HPV タイピング検査の結果はリスク評価に有用と考えられる¹⁶⁾。わが国の主要 HPV 論文のメタアナリシス¹⁷⁾の結果からはわが国では浸潤癌からの検出頻度が高い HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 の 7 つのタイプで進展リスクが高いと推定される。わが国の前方視的研究では、横山らが CIN1/2 患者 185 例のフォローアップにおいて HPV16, 18, 33, 52, 58 の 5 つのタイプ陽性の患者で CIN3 への進展リスクが有意に高かったことを報告している¹⁸⁾。最近わが国で行われた大規模なコホートスタディが 2 つ報告されている¹³⁾¹⁹⁾。LSIL/CIN1-2 患者 570 例をフォローアップしたコホートスタディ (JHACC スタディ) では、前述のメタアナリシスで特にリスクが高いと考えられた 7 つのタイプ (HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 58) のいずれかが陽性の病変では有意に自然消失しにくく ($P < 0.0001$)、かつ CIN3 へ進展しやすいこと ($P = 0.0001$) が裏付けられている¹³⁾。CIN3 への進展リスクは、ハイリスク HPV 陰性患者の進展リスクを 1.0 として比較した場合に、HPV16 では 11.1 倍、HPV18 では 14.1 倍、HPV31 では 24.7 倍、HPV33 では 20.3 倍、HPV35 では 13.7 倍、HPV52 では 11.6 倍、HPV58 では 8.9 倍高い (このうち、HPV16, 31, 33, 52, 58 では統計的に有意) が、ほかのハイリスクタイプ (HPV39, 51, 56, 59, 68) では 4.0 倍程度である。CIN2 が 5 年以内に CIN3 に進展する可能性は HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 の 7 タイプのいずれかが陽性の症例では 40.5% であるが、それ以外の症例では 8.3% しかない。同様に、CIN1 が 5 年以内に CIN3 に進展するリスクは 7 タイプのいずれかが陽性の症例では 16.6% であるが、それ以外の症例では 3.3% にすぎない。また、ASC-US, LSIL および CIN2 以下の HSIL 患者 1,467 例のコホートスタディでもこの 7 タイプのいずれかが陽性の症例ではそれ以外の症例と比較して CIN3 への進展リスクが高いことが示されているが、7 タイプのなかでも HPV16, 18, 33 ではとくに CIN3 への進展リスクが高いことが報告されている¹⁹⁾。わが国では頸癌からの HPV45 の検出頻度は極めて低いが¹⁷⁾、海外では HPV16, HPV18 に次いで検出頻度が高いので¹⁵⁾、HPV45 も HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 と同等に取り扱うべきと考えられる。

これらの結果から、HPV タイピング検査を行った場合には、HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 の 7 タイプに 45 型を加えた合計 8 タイプのいずれかが陽性の CIN1/2 患者とそれ以外の CIN1/2 患者では区別して管理することが勧められる。

図 1 に HPV タイピング検査を行った場合の CIN1/2 の管理指針を提示した。ハイリスク HPV13 タイプを区別できるフルタイピング検査を日常臨床に導入している国はわが国以外にはないため、HPV タイピング検査を取り入れた CIN1/2 の管理指針を提唱している海外ガイドラインは今のところ皆無である。しかしながら、CIN1 と CIN2 では CIN3 への進展リスクが明らかに異なること、また上述のように HPV タイプによって進展リスクが明らかに異なることから、CIN グレードと HPV タイプによって管理指針を分けることは妥当と考えられる。本ガイドライン 2011 年版では暫定的な管理指針案を示したが、のちに日本産婦人科医会がん対策委員会はフォローアップの方法を明示しフォローアップ間隔に若干の修正を加えた管理指針案を発表した²⁰⁾。今回、本ガイドライン 2014 年版ではこれら 2 つの管理指針案をベースにして新たな管理指針を提示した。今回の改訂のポイントとしては、1) わが国の多施設共同コホート研究では、HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 の 8 タイプのいずれかが陽性の CIN2 > 同 8 タイプ陽性の CIN1 > 同 8 タイプ陰性の CIN2 > 同 8 タイプ陰性の CIN1 の順で CIN3 への進展リスクが高かったため、この順でフォローアップ間隔を短くした。2) 海外ではただちに治療の対象としている CIN2 については、HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 の 8 タイプのいずれかが陽性の CIN2 では CIN3 への進展リスクが格段に高いため、ただちに治療の対象とすることも容認し



(図 1) HPV タイピング検査を行う場合の管理指針

た。フォローアップ間隔も含め最適な CIN 管理指針を決めるために十分なエビデンスは依然として不足しているため、本管理指針は絶対的なものではなく今後も 3 年ごとのガイドライン改訂の際には今回と同様に会員のコンセンサスに基づいて改訂が検討される予定である。

4. 妊娠女性を除き、1～2 年間のフォローアップで自然消退しない場合¹³⁾、HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性である場合、本人の強い希望がある場合、何らかの理由により継続的な受診が困難な場合では CIN2 は治療の対象としてもよい。組織診で CIN2 と診断された症例の中に上皮内癌もしくは微小浸潤癌が 18% にみられたとの報告もあり¹⁴⁾、CIN2 の診断の難しさがある。また CIN のフォローにおいては脱落例がおよそ 10% にみられたとの報告がある³⁾。上記の実状を考慮するならば、経過観察を原則としているわが国においても CIN2 に対しては選択的に外科的介入も容認される。治療は、LEEP (loop electrosurgical excision) (CQ204 参照)、凍結治療、レーザー蒸散 (CQ204 参照)、電気メス・laser・cold knife などを用いた円錐切除術で行うが、将来妊娠を希望する患者には必要最低限の切除など可能な限り妊娠時の流早産リスクを上げない配慮が望まれる (わが国では凍結治療は現時点で保険適応外)。

文 献

- 1) Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, et al.: Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678—1683 (II)
- 2) Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al.: Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1336—1343 (II)
- 3) 沖 明典: コホート研究に基づく CIN 1/2 の管理方針と高危険群の抽出. *日産婦誌* 2006; 58: 1739—1744 (II)
- 4) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340—345 (Guideline)
- 5) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*

- 2007; 197: 346—355 (Guideline)
- 6) Östör AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186—192 (II)
 - 7) Holowaty P, Miller AB, Rohan T, et al.: Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 252 (I)
 - 8) Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al.: Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 727—735 (I)
 - 9) Yost NP, Santoso J, McIntire DD, et al.: Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 359—362 (III)
 - 10) Peto J, Gilham C, Deacon J, et al.: Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Brit J Cancer* 2004; 91: 942—953 (I)
 - 11) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489—498 (I)
 - 12) Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, et al.: Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: metaanalysis. *Brit Med J* 2008; 337: a1284 (I)
 - 13) Matsumoto K, Oki A, Furuta R, et al.: Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011; 128: 2898—2910 (II)
 - 14) 植木 健：子宮頸部初期病変に対する管理法と治癒的円錐切除法への確立へのアプローチ。 *日産婦誌* 2006 ; 58 : 1752—1759 (III)
 - 15) Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al.: Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621—632 (III)
 - 16) Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study Group. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis* 2006; 194: 1291—1299 (II)
 - 17) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713—2715 (III)
 - 18) Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, et al.: Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Lett* 2003; 192: 171—179 (II)
 - 19) Hosaka M, Fujita H, Hanley SJ, Sasaki T, Shirakawa Y, Abiko M, et al.: Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women. *Int J Cancer* 2013; 132: 327—334 (II)
 - 20) 日本産婦人科医会がん部会がん対策委員会編：HPV-DNA 検査。Office Gynecology のための婦人科腫瘍関連マニュアル，2012, p9—15 (Guideline)
-

CQ203 子宮頸部細胞診後に精密検査としてのコルポスコピー・生検を行う場合は？

Answer

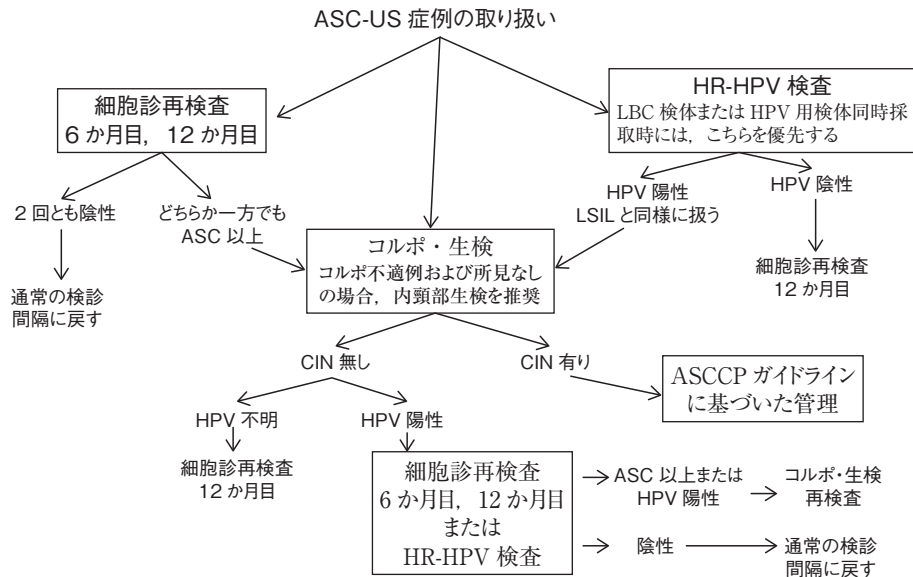
1. 子宮頸部細胞診が ASC-US では次の場合に行う。
 - ・ハイリスク HPV 検査が陽性の場合。(B)
 - ・ハイリスク HPV 検査が施行不可能な施設*では、ただちに、または、6 か月後と 12 か月後の細胞診再検で ASC-US 以上の場合。(B)
 2. 子宮頸部細胞診が ASC-H, LSIL, HSIL, SCC, AGC, AIS, adenocarcinoma, その他の悪性腫瘍のときは、ただちに行う。(B)
- (* : ハイリスク HPV 検査を保険医として実施するには一定の施設基準を満たす必要がある)

▷解説

1. ベセスダシステム報告様式(表 1, 表 2 参照)の ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) は「意義不明な異型扁平上皮細胞」と日本語訳され、軽度な異型がみられ、軽度扁平上皮内病変 (LSIL : Low grade squamous intraepithelial lesion) が疑われるが、LSIL の診断基準を満たさないものをさす。文献上、ハイリスク HPV(主に以下の種類がある : HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) が約 50% に検出され、約 10~20% は組織診では中等度異形成や高度異形成、上皮内癌と最終診断される。細胞診による検診の結果、ASC-US と判定された場合には、ただちに HPV 検査を実施することが推奨される。その後の取り扱いに関しては ASCCP (米国コルポスコピー子宮頸部病理学会) のトリアージ (図 1 参照) に準拠する。HPV 検査が陰性の場合には 1 年後に細胞診を再検とする。HPV 検査が陽性の場合にはただちにコルポスコピー・生検 (コルポスコピーと生検による精密検査を意味しコルポスコプ所見に基づいて生検を実施する) を実施する^{1)~3)}。

子宮頸部細胞を検査材料として、子宮頸癌を引き起こすハイリスク HPV の感染の有無を判定する検査 (ハイリスク HPV 検査) には、HPV DNA キアゲン HC II (キアゲン社)、アンプリコア HPV (日本ロシュ社)、およびコバス 4800 (ロシュ・ダイアグノスティックス社)、アキュジーン HPV (アボットジャパン社)、サービスタ HPVHR (サードウェイブジャパン社) の 5 つがある。いずれも体外診断として薬事の認可を得ており、保険適用となっている。これらはハイリスク HPV 群の判定を行う定性検査のため、検査結果は「陽性」または「陰性」で報告される。検出可能な HPV 型は 13~14 種類のハイリスク HPV 群 (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, ±66) であり、子宮頸癌から検出される HPV 型をほぼ網羅している。なお、型別を判定する検査ではない。欧州および北米をはじめとする世界規模の調査ならびに国内の多数の報告から、CIN2 以上の病変検出に高い感度を有することが確認されている^{1)4)~6)}。

ASC-US の場合には、ハイリスク HPV 検査が第 1 に奨められる。しかしながら、ASCCP のガイドライン (図 1 参照) と同様に本ガイドラインでもなんらかの理由でハイリスク HPV 検査を実施できない場合には、ただちにコルポスコピーを行い異常があれば生検をする取り扱いや、6 か月後と 12 か月



(図 1) ASCCP (米国コルポスコピー子宮頸部病理学会) のガイドライン

(表 1) ベセスダシステム 2001 細胞診結果とその取り扱い：扁平上皮系

結果	略語	推定される病理診断	従来のクラス分類	英語表記	運用
1) 陰性	NILM	非腫瘍性見、炎症	I, II	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	異常なし (検診結果なら定期検診)
2) 意義不明な異型扁平上皮細胞	ASC-US	軽度扁平上皮内病変疑い	II - III a	Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)	要精密検査 (以下の選択肢が可能) ①ただちに、ハイリスク HPV 検査施行し 陰性：1 年後に細胞診検査 陽性：コルポ、生検 ② HPV 検査施行せず、6 か月目と 12 か月目に細胞診再検。どちらか一方でも ASC-US 以上の時コルポ・生検する ③ HPV 検査施行せず、ただちにコルポ・生検することも容認される
3) HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞	ASC-H	高度扁平上皮内病変疑い	III a, III b	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H)	要精密検査：ただちにコルポ・生検
4) 軽度扁平上皮内病変	LSIL	HPV 感染 軽度異形成	II a	Low grade squamous intraepithelial lesion	
5) 高度扁平上皮内病変	HSIL	中等度異形成 高度異形成 上皮内癌	III a III b IV	High grade squamous intraepithelial lesion	
6) 扁平上皮癌	SCC	扁平上皮癌	V	Squamous cell carcinoma	

本ガイドラインでは上記の例外として、20 歳以下の思春期にみられた ASC-US と LSIL は、12 か月目の細胞診再検査とし、ただちに HPV 検査やコルポ診は推奨しない。ASCCP ガイドラインでも、HSIL 以上が潜在する可能性は極めて低いことから同様の推奨となっている。

妊婦の LSIL でも、通常はコルポ診が推奨される。しかし、ASCCP ガイドラインと同様に本ガイドラインでは、そのリスクは極めて低いため、コルポ診の出産後までの延期を許容する。

(文献 1. 日本産婦人科医会刊 ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために より引用 一部改変)

後の 2 回に細胞診を再検査するという 2 つの選択肢も許容した。ASC-US には高度上皮内病変が 10~20% 潜在するが、ただちにコルポスコピーをすることで、これらが見落とされる危険性は減少する。また、6 か月後と 12 か月後の細胞診再検査でも ASC-US 以上であればただちにコルポスコピー・生検を行うこととした。

(表 2) ベセスダシステム 2001 細胞診結果とその運用：腺系

結果	略語	推定される病理診断	従来クラス分類	英語表記	運用
7) 異型腺細胞	AGC	腺異型または腺癌疑い	Ⅲ	Atypical glandular cells	要精密検査：コルポ・生検，頸管および内膜細胞診または組織診
8) 上皮内腺癌	AIS	上皮内腺癌	Ⅳ	Adenocarcinoma in situ	
9) 腺癌	Adenocarcinoma	腺癌	Ⅴ	Adenocarcinoma	
10) その他の悪性腫瘍	Other malign.	その他の悪性腫瘍	Ⅴ	Other malignant neoplasms	要精密検査：病変検索

(文献 1. 日本産婦人科医会刊 ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために より引用一部改変)

2. ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude H-SIL) は、HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) を除外できない異型扁平上皮細胞と訳され、中等度異形成以上を疑うが確定できないと説明される。一方 AGC (Atypical glandular cells) は異型腺細胞と訳され、腺に異型があるが上皮内腺癌 (AIS) とするには異型が弱いもの、あるいは腺癌が疑われるが断定できないもの、の 2 つの概念が含まれる。

細胞診結果が ASC-H, AGC, AIS, LSIL, HSIL, SCC, adenocarcinoma, その他の癌または肉腫のときは、二次施設においてただちにコルポスコピー・生検を含む精密検査を実施する。AGC のうち異型内膜細胞では内膜組織診を行う。また AGC では異型内膜細胞以外のものでも 35 歳以上か内膜病変のリスクがあるものには内膜組織診を行う。従来どおり、生検結果の病理組織診断結果によって、その後の二次施設、三次施設での治療的介入の時機と方法を決定する必要がある。

文 献

- 1) 日本産婦人科医会刊：ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために，2008.12 月 (III)
- 2) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 346—355 (Guideline)
- 3) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 340—345 (Guideline)
- 4) Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al.: American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin 2002; 52: 342—362 (Guideline)
- 5) Cervical cytology screening: ACOG Practice Bulletin No. 45. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2003; 102: 417—427 (III)
- 6) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. Obstet Gynecol 2005. 18, 19, 20; 105: 905—918 (III)

CQ204 子宮頸部円錐切除術の低侵襲代用法としてのLEEP, レーザー蒸散はどのような場合に行うか？

Answer

診断・治療としてのLEEPは

1. 組織診で確認されたCIN3(高度異形成あるいは上皮内癌)で、病変の全範囲がコルポスコピーで確認でき、病変が頸管内深くに及んでいない場合に行う。(B)
2. 組織診で確認されたCIN2(中等度異形成)では、1.のCIN3での適用条件を満たせば、CQ202 Answer 4.に従って対象にすることができる。(B)

治療としてのレーザー蒸散は

3. 複数回の組織診で確認されたCIN3で、病変の全範囲がコルポスコピーで明瞭に確認でき、頸管内病変がない場合に、若年女性に限って行うことができる。(C)
4. 複数回の組織診で確認されたCIN2では、3.のCIN3での適用条件を満たせば、CQ202 Answer 4.に従って対象にすることができる。(B)

▷解説

LEEP(loop electrosurgical excision procedure)、レーザー蒸散は子宮頸部円錐切除術の低侵襲代用法としてday surgery(日帰り手術)が可能な有用な治療法であるが、その特性を熟知し、症例を選択して行うことが肝要である。

1. LEEPは局所麻酔下に簡便に病変組織を切除できるが、切除範囲が広い場合は複数切片(平均1.9個¹⁾から3.4個²⁾の報告がある)となり、切除標本の組織再構築が困難となることがある。子宮腔部全体に病変が広く及ぶような場合、頸管内深くに病変が存在する可能性がある場合、明らかに浸潤癌が疑われる場合は、診断の正確性と治療の根治性を高めるために、通常の円錐切除術を選択するのが妥当と考えられる。CINの治療として円錐切除法、冷凍治療法、laser ablation、LEEPの成績を評価するため、21文献(ランダム化比較試験(RCT))からの3,811症例を検討したメタ分析³⁾では、CINのgradeに関係なく、病変の消失率はいずれの方法も差はなく、治療後に浸潤癌の発生は報告されていないが、中央観察期間が12か月と短いため、長期予後は評価できていない。したがって、LEEPによるCINの保存治療後は長期のフォローアップが必要である。

2. CIN2は米国子宮頸部病理・コルポスコピー学会のコンセンサス・ガイドライン⁴⁾では治療の対象とされているが、相当数(43%⁵⁾、2年以内で33%⁶⁾、5年以内で63%⁶⁾、10年以内で82%⁶⁾が自然消退するので、治療することもフォローすることもいずれも妥当と考えられる。1~2年のフォローアップで自然消退しない場合、HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58のいずれかが陽性的場合、本人の強い希望がある場合、継続的な受診が困難な場合は、医師の判断によりLEEP治療することが容認されると考えられる(CQ202 Answer 4.参照)。

3. レーザー蒸散(laser vaporization)にはCO₂レーザーまたはYAGレーザーが主として使用されるが、CO₂レーザーが最も蒸散能に優れ、一般的に用いられている。YAGレーザーよりCO₂レーザーのほうが治癒経過はやや短い。CINに対するレーザー蒸散法は外来にて無麻酔で行える利点があり、時に局所麻酔が必要となる。手術による子宮頸管健全部の損失は円錐切除術、LEEPより少なく、妊娠、

分娩への悪影響はない。円錐切除後の妊娠は切除した頸部組織が大きいほど早産率が高まり、早産ハイリスク群と認識されている^{7)~10)}。一方、レーザー蒸散法による早産率の増加は報告されていない¹⁰⁾。妊娠を希望する患者には、周産期リスクを上げない低侵襲手術の適切な選択が望まれる。子宮頸部異形成と上皮内癌のレーザー照射治療は保険適用があるが、レーザー蒸散法は組織標本が得られないので、施行に際しては術前の高度な診断精度が要求される。細胞診、コルポスコピー、組織診などによる術前診断で浸潤癌や頸管内病変が疑われる例は慎重に除外し、全病変がコルポスコピーで明瞭に確認でき、頸管内病変がなく、複数回の組織診で確認された若年女性の CIN3 症例に限定して十分慎重に行う。LEEP と同様にレーザー蒸散後は長期のフォローアップが必要である³⁾。

4. CIN2 症例のうち、全病変がコルポスコプで観察でき、なおかつ 1~2 年のフォローアップで自然消退しない場合、HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の場合、本人の強い希望がある場合、継続的な受診が困難な場合には、LEEP と同様に医師の判断によりレーザー蒸散治療を行うことが容認されると考えられる (CQ202 Answer 4. 参照)。

文 献

- 1) Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, et al.: Prospective randomized trial LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 175—179 (II)
 - 2) Krebs HB, Pastore L, Helmkamp BF: Loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: experience in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 289—293 (III)
 - 3) Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, et al.: Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 68: 25—33 (I)
 - 4) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340—345 (Guideline)
 - 5) Oster AG: National history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186—192 (II)
 - 6) Holowaty P, Miller AB, Roham T, et al.: Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 252—258 (II)
 - 7) Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al.: Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291: 2100—2106 (II)
 - 8) Leiman G, Harisson NA, Rubin A: Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 14—18 (III)
 - 9) Acharya G, Kjerberg I, Hansen SM, et al.: Related pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 109—112 (II)
 - 10) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Wartin-Hirsch P, et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489—498 (I)
-

CQ205 子宮頸管部のポリープ状病変の取り扱いとは？*Answer*

1. 原則的には切除し、組織学的検査を行う。(B)
2. 症状がなく、悪性病変の可能性が否定でき、組織学的検査を行わない場合は、経過を観察する。(B)
3. 妊娠中で頸管開大や絨毛膜羊膜炎の誘因と疑う場合に、必要に応じて切除や抗菌薬投与を行う。(C)
4. 切除法は、大きさと形態によって、1) ペアン鉗子などによる捻除術、2) 結紮・切除術、3) 電気メスによる焼灼切除術、などから選択する。(B)

▷ 解説

1. 子宮頸管部のポリープ状病変の大部分は頸管粘膜ポリープであるが、内膜ポリープや粘膜下筋腫の下垂、ポリープ状に発育する悪性腫瘍などとの鑑別が必要である。また、子宮頸管粘膜ポリープは、頸管粘膜が限局性に増殖した、有茎性で表面平滑、真紅色な小腫瘤で、外子宮口より露出し、接触により容易に出血する。組織学的には、炎症性病変が多く、ほとんどが良性であるが、稀に悪性の報告もある¹⁾。Berzollaらのスタディでは、ポリープ全体(2,246例)の約0.1%に悪性、約0.5%に異形成がみられた²⁾。このように、子宮頸管粘膜ポリープの中にも悪性の可能性があり、かつ悪性のポリープを肉眼的形態により診断することは困難なことも多く、腺癌や肉腫成分を含むポリープ状病変の報告もある²⁾³⁾。したがって、原則的には切除し組織学的検査を行う。

2. 子宮頸管粘膜ポリープは稀なものではない。出血や帯下などの症状がなく、その大きさや性状から悪性病変である可能性が極めて低く、組織学的検査を行わない場合には経過を観察する。1,366例の組織診を行った子宮頸管部ポリープ後方視的検討では1例も悪性の所見がなかったことから、症状がある場合や細胞診で異常があるなど限られた場合のみ切除を行うべきであるとしている⁴⁾。

3. 妊娠中に発見された頸管ポリープの治療は、切除により子宮内に影響を与え、流産や破水を誘発するリスクがあるという否定的な考えと、ポリープ自体が出血・感染源となるので、予防的に切除した方がよいという肯定的な考え方がある⁵⁾⁶⁾。金山は、妊娠10~20週の子宮頸管ポリープ合併群では、頸管粘液顆粒球エラスターゼ活性が非ポリープ群に比べて有意に高く、ポリープ放置群で非ポリープないしは切除群より絨毛膜羊膜炎の発生が高い傾向であったことから、妊娠中に子宮頸管ポリープが存在すると物理的な頸管開大や絨毛膜羊膜炎の原因となることがあり、切除あるいは局所の炎症・感染に対する治療が必要であると報告している⁷⁾。妊娠中の子宮頸管ポリープ切除術は、比較的安全であるが、止血を確実にし基礎に存在する感染に対する治療を行う必要がある⁶⁾。また、超音波断層法などで子宮内膜から連続する脱落膜ポリープの可能性が低いことを摘出前に確認する必要がある。

4. 治療は、インフォームドコンセントの後に、通常外来で切除術を行う。ポリープの基底部分が広い場合など難易度が高い場合は、入院、麻酔下での切除処置を考慮する。切除方法は、大きさによって、1) ペアン鉗子などによる捻除術、2) メスや鋏を用いた結紮・切除術、3) 電気メスやレーザーメスによる焼灼切除術、などから選択する。摘出標本は病理組織学的検査に提出し、患者には病理結果が出るころに再受診を勧め、切除部位の診察をする。以下に手技の実際⁵⁾⁶⁾について述べる。

1) 捻除術：ポリープの茎の基底部分を、ペアン鉗子などで挟鉗し、一方向に回転させて切除する。捻除

後の創部は小さく、出血はさほど多くないので、抗菌薬や止血剤の投与は大抵必要ない。しかし、捻除術後の創部からの出血が多い場合には、ガーゼタンポンなどで圧迫止血を行う。

2) 結紮・切除術：茎が太い場合は、結紮し、メスや鉗を用いて切除する。

3) 焼灼切除術：茎がはっきりしない場合や基底部分が奥でみえない場合、内膜ポリープとの鑑別が困難なポリープなどでは、レゼクトスコープなどで観察後、電気メスやレーザーメスで焼灼切除する。頸管ポリープの遺残や内膜ポリープの合併(約25%)を見落とさないために、不正出血がある症例では積極的にレゼクトスコープを用いての切除を推奨している報告もある⁹⁾。

文 献

- 1) 阪田研一郎, 佐々木克: 子宮頸管ポリープに発生した微小浸潤癌の1例. 産婦中四会誌 2001; 50: 56—58 (III)
 - 2) Berzolla C, Schnatz P: Dysplasia and malignancy in endocervical polyps. J WomensHealth 2007; 16: 1317—1321 (II)
 - 3) Park HM, Park MH, Kim YJ, et al.: Mullerian adenosarcoma with sarcomatous overgrowth of the cervix presenting as cervical polyp: a case report and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 1024—1029 (III)
 - 4) MacKenzie IZ, Naish C, Rees CM, et al.: Why remove all cervical polyps and examine them histologically? BJOG 2009; 116: 1127—1129 (III)
 - 5) 浅井 哲, 田中 守: 妊娠中の子宮頸管ポリープと子宮筋腫の取り扱い. 産と婦 2007; 59: 1323—1325 (III)
 - 6) 宮内彰人, 杉本充弘: 子宮頸管ポリープ合併例の切除は有益か? 周産期医学 2004; 34: 74—75 (III)
 - 7) 金山尚裕, 寺尾俊彦: 妊娠時頸管ポリープと頸管粘液顆粒球エラスターゼ活性との関連. 日産婦誌 1991; 43: 26—30 (II)
 - 8) 石本真紀: 子宮頸管ポリープ切除術・筋腫分娩切除術. 臨産婦 2006; 60: 909—912 (III)
 - 9) Stamatellos I, Stamatopoulos P, Bontis J: The role of hysteroscopy in the current management of the cervical polyps. Arch Gynecol Obstet 2007; 276: 299—303 (III)
-

CQ206 ハイリスク HPV 検査はどのような場合に使うか？*Answer*

1. がん検診にハイリスク HPV 検査 (HPVDNA キアゲン HC II もしくはアンプリコア HPV, サービスタ HPVHR, コバス 4800, アクジーン HPV) を使う. (C)
2. 細胞診で ASC-US の場合に, コルポスコピー・組織診の必要性を判定するためにハイリスク HPV 検査を行う. (B)
3. CIN2/3 治療後に病変の残存・再発の早期発見のためにハイリスク HPV 検査を行う. (C)

▷ 解 説

現在わが国では、いくつかのヒトパピローマウイルス (HPV) DNA 検査が体外診断薬として承認を受け、外注検査として利用可能である。これらの HPV DNA 検査は、ハイリスク HPV 検査 (HPVDNA キアゲン HC II, アンプリコア HPV, サービスタ HPVHR, コバス 4800, アクジーン HPV) とタイプング検査 (クリニチップ HPV, MEBGEN HPV キット) に大別される。ハイリスク HPV 検査は頸癌の原因となるハイリスク 13-14 タイプのいずれかに陽性であるかどうかは判定できるが、そのうちのどのタイプに感染しているかは判定できない。しかし、比較的安価でほぼ見逃しなく CIN2 以上の病変を検出できるため、すでに米国では頸がん検診やボーダーラインの細胞診 (ASC-US: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) の症例に臨床応用されている。一方、タイプング検査は高価であるが、複数のタイプの混合感染も含めてどのタイプに感染しているか詳細な情報を得ることができ、経時的に検査すれば全く同じタイプの感染が持続しているかどうかを判定することが可能となる。わが国では ASC-US に対するハイリスク HPV 検査 (CQ203 参照) と組織学的に診断された CIN1/2 に対する HPV タイピング検査 (CQ202 参照) のみが保険適用 (ただし、施設基準あり・届け出必要あり) となっており、それ以外はいずれも保険診療の適用はなく自費検査となる。

1. 米国では、世界に先駆けて 2003 年に 30 歳以上の女性に限り頸がん検診に細胞診とハイリスク HPV 検査を併用することが承認され、ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) などを中心に細胞診・ハイリスク HPV 検査併用検診に関するガイドラインが提唱されている^{1)~3)}。

従来頸がん検診において、細胞形態による診断は感度・再現性が乏しく、時に見落としがみられるなど細胞診のみの検診の限界や問題点が指摘されている。細胞診と比較して、ハイリスク HPV 検査は病変を検出する感度 (病変をもっている女性を陽性として判定する確率) は高い。海外 7 か国からのスタディのレビューをみると¹⁾、CIN2 以上の病変の検出感度は細胞診 (mean 69.7%, range 33~94%) と比べて、HPV 検査 (mean 90.8%, range 82~96%) の方が明らかに高く、スタディによるバラツキも小さい。細胞診は国・地域や細胞検査士によって感度に差が出るが、HPV 検査はそのようなものに左右されない客観的な検査である。その一方で、特異度 (病変をもたない女性を陰性として判定する確率) は細胞診 (mean 96.0%, range 78~97%) と比べて、HPV 検査の方が低く (mean 93.1%, range 82~97%) 偽陽性者は多くなる。大規模な横断的ランダム化比較試験でも同様の結果が示され、HPV 検査を導入すると細胞診単独の場合と比較して CIN2 以上の病変の見逃しが減少する利点があるが、再検査・精査へまわる女性は少なくとも 2 倍に増えることが報告されている⁴⁾。細胞診と HPV 検

査のあいだの特異度の差は若年女性で大きい⁵⁾。これは病変をもたない一過性の不顕性 HPV 感染がとくに sexual activity の高い 20 代の若年女性に多いことに起因している。米国食品医薬品局 (FDA) が 30 歳以上の女性に限って細胞診との併用を承認した理由はここにある。

30 歳以上の女性に対して細胞診とハイリスク HPV 検査を併用して両方とも陰性の場合、検査した時点で CIN 2 以上の病変があるのに見逃されている可能性はほとんどないと考えてよい¹⁾。さらに、細胞診とハイリスク HPV 検査の両方が陰性の場合はその後 5~10 年のあいだに CIN 2/3 以上の病変が見つかる確率も格段に少ない⁶⁾⁷⁾。このように、細胞診とハイリスク HPV 検査の両方が陰性であった場合はかなり安心してよいので、米国ガイドラインでは次のスクリーニング検査は 5 年後でよいとしている⁹⁾。

米国ガイドラインでは、併用検診において細胞診が陰性であってもハイリスク HPV 検査陽性の場合にはすでに病変をもって見逃されている可能性と今後病変を生じてくる可能性があるため米国ガイドラインでは 12 か月後に両方の再検査が推奨されている⁹⁾。あるいは、HPV 16 陽性者もしくは HPV 16/18 陽性者では CIN 3 以上の病変のリスクが高いため^{8)~10)}、細胞診陰性・ハイリスク HPV 陽性の場合には HPV 16 もしくは HPV 16/18 を区別できる HPV 検査を行い HPV 16 陽性もしくは HPV 16/18 陽性の場合にはただちにコルポスコピー検査を、HPV 16 陰性・HPV 16/18 陰性の場合には 12 か月後に細胞診とハイリスク HPV 検査の両方の再検を行うというリコメンデーションを行っている²⁾。わが国では現在のところ、HPV 16/18 を区別できる HPV 検査としてコバス 4800、アキュジーン HPV が体外診断薬として承認を受け使用できる。

一方、欧州の主要国では、最近イタリア (NTCC trial, New Technologies for Cervical Cancer Screening trial)¹¹⁾、オランダ (POBSCAM trial, Population-Based Screening Study Amsterdam trial)¹²⁾¹³⁾、イギリス (ARTISTIC trial, A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology)¹⁴⁾、スウェーデン (Swedescreen)¹⁵⁾の各国で行われた大規模な縦断的ランダム化比較試験のデータをもとに、30 歳以上の女性に対してはハイリスク HPV 検査単独検診(子宮頸がん検診の 1 次検診検査としてハイリスク HPV 検査を施行し、陽性の女性には 2 次検査として細胞診を行うトリアージ方式)を推進する動きがみられる。これらの RCT では、従来の検診方式である細胞診単独群と、HPV 検査を導入した併用群の 2 群に振り分けて、1 回目と 2 回目 (3~5 年後) の計 2 回の検診データを検討している。これまでの横断的研究と同様に、1 回目の検診データの解析から、ハイリスク HPV 検査は CIN 2 以上の病変の検出感度において細胞診よりも約 45% 感度が高いことが示された。さらに注目すべきことは、初回の検診でハイリスク HPV 陰性であった女性では細胞診陰性であった女性と比較して 2 回目の検診 (3~5 年後) において CIN 3 以上の病変が約 50% も減少したことである。イタリア・オランダのスタディでは、頸癌の減少も統計的に有意であった。これは、ハイリスク HPV 検査の方が CIN 3 以上の病変のリスクの高い女性を細胞診よりも早くみつけるためと考えられており、HPV 検査の持つ優れた頸がん予防効果を示している。オランダのデータをみると¹²⁾、5 年後の 2 回目の検診で CIN 3 以上の病変が見つかるリスクは、初回の検診で HPV 検査陰性の場合には 0.2% であり、HPV 検査・細胞診の両方に陰性であった場合 (0.1%) よりも高いが、集団検診では容認されるといわれているリスク (2% 未満) よりもはるかに低い。米国での 315,061 名の併用検診後のフォローアップ・データでも⁷⁾、5 年以内に頸癌が見つかるリスクはハイリスク HPV 検査陰性であった女性では 3.8 人/10 万人/年で、HPV 検査と細胞診の両方に陰性であった女性 (3.2/10 万人/年) よりもわずかに高いが、それでも細胞診陰性であった女性 (7.5/10 万人/年) の約半分であった。これらのデータは、ハイリスク HPV 検査を頸がん検診に導入する場合に費用対効果を考慮すると必ずしも細胞診と併用する必要はないことを示すデータと言えるかもしれない。オランダはこれまで 30 歳、35 歳、40 歳、50 歳、60

歳の生涯 5 回の細胞診による頸がん検診を行ってきたが、自国での費用対効果も検討したうえで世界に先駆けて HPV 検査単独検診が実施される見込みである。

日本では、現在ごく一部の自治体で細胞診・HPV 検査併用検診の試みが行われている。ハイリスク HPV 検査をわが国の子宮頸がん検診に導入することについては、上記のようなハイリスク HPV 検査の特長を活かして細胞診・HPV 検査の併用検診を推奨する動きがある一方で¹⁶⁾、HPV 検査を導入することに伴う有効性・不利益のエビデンスが十分でなく過剰検査や過剰診断・過剰治療の原因になるとの意見もある¹⁷⁾。わが国の子宮頸がん検診（とくに対策型検診）にハイリスク HPV 検査を導入するにあたっては、医療経済学的な検討も含めて今後の検討が必要である。

2. 米国ガイドラインでは細胞診が ASC-US の場合にはハイリスク HPV 検査を行って、HPV 陰性者は 12 か月後の再検でよいが、HPV 陽性者ではただちにコルポ診を行うことが推奨されている^{1)~3)}。米国ガイドラインの基礎データを提供した ALTS (ASCUS-LSIL Triage Study) にて、ハイリスク HPV 陽性の ASC-US の女性にただちにコルポ診を行った場合に CIN2 以上の病変が見つかるリスクは 17.9% であり、LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) の場合 (17.8%) と同等であった¹⁸⁾。同様に、2 年以内に CIN2/3 と診断されるリスクも LSIL と同等 (約 27%) であることが報告されている。このようにハイリスク HPV 陽性 ASC-US は LSIL と同様のリスクと考えられているので、LSIL と同様にただちにコルポスコブ検査を行う。一方、ハイリスク HPV 陰性の ASC-US では 2 年以内に CIN3 以上の病変が見つかるリスクは 1.4% で、ハイリスク HPV 陽性 ASC-US の場合の 10 分の 1 しかなく、細胞診陰性の場合 (3.3%) とほぼ同等であるので¹⁹⁾、ハイリスク HPV 陰性の ASC-US は 1 年後の再検でよいとされている。わが国でも ASC-US に対するハイリスク HPV 検査は施設基準を満たす届け出施設では 2010 年 4 月より保険適用となった。

3. HPV DNA 検査は CIN 治療後のフォローアップにおいて病変の残存・再発の早期発見に有用であるとする報告がある^{20)~23)}。HPV DNA 検査を行うタイミングについては、治療 6 か月後に行っているスタディが多い。長井らは円錐切除術を行った CIN3 患者 58 例の前方視的研究を報告している²⁰⁾。治療前に HPV DNA 陽性であった 56 例のうち、45 例 (80%) が円錐切除後に HPV DNA 陰性になった。治療前から HPV DNA 陰性だった症例 2 例も含めて円錐切除後に HPV DNA 陰性であった症例では一例も CIN の再発をみなかったが、円錐切除後も引き続き HPV DNA 陽性であった 11 例中 5 例 (46%) で CIN の再発がみられた。

米国ガイドラインでは、CIN2/3 治療後のフォローアップでは 12 か月後と 24 か月後に細胞診とハイリスク HPV 検査の両方を行い、その両方が陰性であった場合はさらにその 3 年後に再度細胞診とハイリスク HPV 検査の両方を行うことが勧められている。いずれかの検査で陽性であった場合はただちにコルポスコブ検査を行う。すべての検査が陰性の場合には通常のがん検診プログラムに戻ってよい (ただし、治療後少なくとも 20 年間はフォローアップする) としている²⁾。

文 献

- 1) Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al.: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304—309 (Guideline)
 - 2) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1419—1444 (Guideline)
-

- 3) Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee: American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 147—172 (Guideline)
- 4) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579—1588 (I)
- 5) Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al.: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095—1101 (III)
- 6) Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al.: The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006; 66: 10630—10636 (II)
- 7) Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al.: Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011; 12: 663—672 (II)
- 8) Kjør SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T: Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1478—1488 (II)
- 9) Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al.: The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072—1079 (II)
- 10) Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL; ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) Study Group: Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV + cytology-negative results. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 578—586 (I)
- 11) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group: Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249—257 (I)
- 12) Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, et al.: Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370: 1764—1772 (I)
- 13) Rijkart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, et al.: Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 78—88 (I)

- 14) Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al.: HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 672—682 (I)
- 15) Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al.: Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589—1597 (I)
- 16) 日本産婦人科医会がん対策委員会：子宮頸がん検診リコメンデーション—HPV-DNA 検査併用検診に向けて—, No.1111, 東京：日本産婦人科医会, 2011
- 17) 平成 20 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班, 平成 21 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の評価とあり方に関する研究」班：有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン (<http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/shikyukeigan.html>) (Guideline)
- 18) Cox JT, Schiffman M, Solomon D; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group: Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1406—1412 (II)
- 19) Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, Schiffman M, Castle P: Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1325—1331 (II)
- 20) Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K: Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000; 79: 294—299 (III)
- 21) Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE: Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 908—914 (III)
- 22) Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24: S3/78—89 (III)
- 23) Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, Meijer CJ: High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 500—507 (III)

CQ207 HPV ワクチン接種の対象は？*Answer*

1. 最も推奨される 10～14 歳の女性に接種する*。(A)
2. 次に推奨される 15～26 歳の女性に接種する*。(A)
3. ワクチン接種を希望する 27～45 歳の女性に接種する。(B)
4. 子宮頸部細胞診軽度異常者（既往を含む）に接種できる。(B)
5. 原則的に、接種するか決めるために HPV 検査は行わない。(B)
6. 妊婦には接種しない。(B)
7. 授乳婦に接種できる。(C)

*HPV ワクチンは平成 25 年度から定期予防接種となり、小学 6 年生から高校 1 年までに相当する年齢（概ね 12～16 歳）の女子は市町村が契約する医療機関で無料（もしくは低額）にて接種を受けることができる。ただし、因果関係は不明ながら持続的な痛みなどを訴える重篤な副反応が報告されており、厚生労働省では現在は積極的な接種の勧奨を一時中止している（2013 年 11 月末日現在）(CQ208 参照)。

▷ 解 説

性器に感染するヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, HPV) としては約 30 タイプが知られるが、そのうち約 15 タイプ(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 型など) が子宮頸癌関連 HPV である¹⁾。世界中で子宮頸癌から最も高頻度に検出されるのは HPV16 型であり、2 番目が HPV18 型である。それ以外の HPV としては尖圭コンジローマの原因となる HPV 6/11 型がよく知られている。

現在までに海外の多くの国々で承認されている HPV ワクチンはグラクソスミスクライン (GSK) 社が開発したサーバリックス®と米国メルク (MSD) 社が開発したガーダシル®の 2 種類である。前者は子宮頸癌からの検出率が最も高い HPV16/18 に対する 2 価ワクチンで、後者は HPV16/18 に尖圭コンジローマの原因ウイルスである HPV6/11 を加えた 4 価ワクチンである。これらのワクチンは、ウイルス DNA をもたない (感染性のない) 人工ウイルス粒子 (virus-like particle, VLP) を抗原とし、中和抗体を誘導することによって HPV が細胞に感染する前に感染をブロックするしくみである。いずれも筋注による 3 回接種 (0, 1～2, 6 か月) となっているが、これまでの海外臨床試験では HPV16/18 による感染の予防効果と前癌病変発生の予防効果は 100% に近く、重篤な有害事象は報告されていない²⁾³⁾。わが国の臨床試験でも同様の結果が得られている^{4)～7)}。中和抗体価と長期間にわたるワクチン効果との関連については現時点ではあまり明確ではないが、現在のところ中和抗体価は少なくとも 8 年間は維持されることが確認されており⁸⁾、かなりの長期間効果が持続すると期待される¹⁰⁾。ガーダシル®は現在米国をはじめ海外 120 か国以上で、サーバリックス®も欧州や豪州など 100 か国以上で認可されており、米国¹⁰⁾¹¹⁾と欧州¹²⁾においてガイドラインが提唱されている。わが国では 2009 年 10 月にサーバリックス®が、2011 年 7 月にはガーダシル®が各々承認された。現在はわが国でも両方のワクチンが接種可能で、選択することができる。費用の公費負担に関して主要国での扱いはさまざまであるが、ヨーロッパ諸国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど 36 か国において政府が費用の全額もし

くは一部を補助している。わが国でも、平成 25 年度から定期予防接種となり小学 6 年生から高校 1 年生までに相当する年齢（概ね 12～16 歳）の女子は市町村が契約する医療機関で無料（もしくは低額）にて接種を受けることができる。

ワクチン効果は基本的にはワクチンに含まれる HPV タイプの感染（サーバリックス[®]では HPV16/18, ガーダシル[®]では HPV6/11/16/18）に限って認められる。ただし、HPV31, 33, 45 型に対しても交差反応による予防効果がいくらか期待できるという報告がある¹³⁾¹⁴⁾。ワクチンが普及すれば、HPV16/18 の検出頻度から約 60～70% の子宮頸癌を大幅に予防することができると推測されている^{15)～17)}。しかし、現行のワクチンではすべての発癌型 HPV の感染を予防することができるというわけではないので、ワクチンを接種した女性もこれまでと同様に子宮頸がん検診を受ける必要がある。なお、男性に対する接種はガーダシル[®]の免疫原性、有効性および安全性に関するデータが海外で報告されており¹⁸⁾¹⁹⁾、米国や豪州をはじめとする 75 か国（2013 年 4 月現在）において主に HPV6/11 に関連する尖圭コンジローマの予防を目的としてガーダシル[®]の接種が認可されているが、国内では未承認である。

1. このワクチンでは既感染者に対する治療的効果はまったくないので²⁰⁾、既往感染者を含む集団では HPV16/18 に関連した前癌病変の発生予防効果は約 90～100% から約 30～60% まで低下してしまう²³⁾。したがって、まだ HPV に感染していない初交前に接種することが最も重要である。このように初交前に接種した方が予防効果は高いこととワクチンに対する免疫反応が思春期では特によいことから最も優先的に接種が推奨されるのは 10～14 歳の女性である。この年齢層の女性は公費負担による universal vaccination の候補である。なお、サーバリックス[®]は 10 歳以上の女性に、ガーダシル[®]は 9 歳以上の女性に接種することができる。

2. 10～14 歳の女性の次に優先的に接種が推奨されるのは 15～26 歳までの女性である。とくに性交未経験の女性では 14 歳までの女性と同じく高いワクチン効果が見込まれる。また、過去に HPV16/18 に感染経験のある 15～25 歳の女性（ワクチン接種時に HPV16/18 抗体陽性かつ DNA 陰性）においてもワクチン効果が認められている。この年齢層の女性は公費補助による catch-up vaccination の候補である。

3. これまでの臨床試験では 45 歳までの年齢層でワクチンの有効性が証明されている²¹⁾²²⁾。ワクチンに含まれる型のなかで、既に感染している型に対する治療的効果はまったくないが²⁰⁾、まだ感染していない型の将来の感染を予防することができる。すでに感染既往があるかもしれない 15～45 歳の女性に対して catch-up vaccination を行う場合にはこの点を十分に説明する必要がある（CQ208 参照）。46 歳以上の女性はとくに推奨しない。とくに 56 歳以上の女性ではワクチンの免疫原性試験のデータもないため対象としない。

4・5. 既往感染者や子宮頸部細胞診陽性者に対してもワクチンが害となることはないので、海外ガイドラインでは接種に際して子宮頸部細胞診や HPV 検査を義務づけていない^{10)～12)}。これらの女性に対してもまだ感染していない型の将来の感染を予防することが期待できる点で接種する価値があるので、希望があれば接種してよい。HPV16 と HPV18 が同時に陽性となる女性は非常に少なく、ワクチン接種のために事前に HPV 検査を行う必要はない。細胞診軽度異常（既往含む）の女性、ハイリスク HPV 検査陽性の女性、尖圭コンジローマや子宮頸部軽度異形成の女性などをワクチンの対象から除外する必要はない。なお、ガーダシル[®]を接種した女性において CIN2/3 の治療を行った場合の再発率はプラセボ群と比較して低かったという報告がある²³⁾²⁴⁾。

6. 妊娠中に接種する有効性・安全性が確立していないため、妊婦には接種しない。しかし、ワクチンが妊娠や胎児に影響を及ぼすことを示すデータがあるわけではない。ワクチン接種中に妊娠した女性のデータでは自然流産、新生児死亡、先天奇形などの発生率はワクチン群とプラセボ群のあいだでまった

く差がない^{25)~27)}。米国のガイドラインではワクチン接種後に妊娠が判明した場合でも人工妊娠中絶の必要はないとしている¹⁰⁾。最初のワクチン接種後に妊娠が判明した場合は、それ以降のワクチン接種は分娩後に行う。

7. 授乳婦にはワクチン接種の有益性が危険性を上回ると判断される場合にワクチンを接種できる。米国ガイドラインでは接種可能とされている¹⁰⁾。

付記) サーバリックス[®]およびガーダシル[®]添付文書において⁶⁾⁷⁾

接種不適当者（接種が適当でない者）は次のとおりである。

- 1) 明らかな発熱を呈している者
- 2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 3) 本ワクチンの成分に過敏症を呈したことがある者
- 4) 上記に掲げる者の他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

接種要注意者（接種の適否を慎重に判断する必要がある者）は次のとおりである。

- 1) 血小板減少症や凝固障害を有する者（接種後出血のおそれ）
- 2) 心臓血管性疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害などを有する者
- 3) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者
- 4) 過去に痙攣の既往がある者
- 5) 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全症の患者がいる者
- 6) 妊婦または妊娠している可能性がある者

文 献

- 1) Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518—527 (II)
 - 2) FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915—1927 (I)
 - 3) Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al., HPV PATRICIA Study Group: Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89—99 (I)
 - 4) Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H: Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 404—410 (I)
 - 5) Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H: Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 905—911 (I)
 - 6) サーバリックス[®]添付文書：2013年6月作成（第7版）
 - 7) ガーダシル[®]添付文書：2013年6月作成（第4版）
-

- 8) [Roteli-Martins C, Naud P, De Borba P, Teixeira J, De Carvalho N, Zahaf T, et al.: Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. Hum Vaccines Immunother 2012; 8: 390—397 \(I\)](#)
 - 9) David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, et al.: Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. Gynecol Oncol 2009; 115: S1—6 (III)
 - 10) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER, Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1—24 (Guideline)
 - 11) Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. Gynecologic Cancer Advisory Group: American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 2008; 57: 7—28 (Guideline)
 - 12) Hamers F, Lopalco P, Clayes P, Anttila A, Finn A, Lévy-Bruhl D, et al.: Guidance for the introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union countries. Euro Surveill 2008; 13: pii8022 (Guideline)
 - 13) [Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. HPV PATRICIA Study Group: Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol 2012; 13: 100—110 \(I\)](#)
 - 14) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. J Infect Dis 2009; 199: 926—935 (I)
 - 15) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? Int J Cancer 2006; 119: 2713—2715 (III)
 - 16) Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, et al.: Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. Vaccine 2008; 26 Suppl 12: M30—42 (III)
 - 17) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, et al.: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. Cancer Sci 2009; 100: 1312—1316 (III)
 - 18) [Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, et al.: Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med 2011; 364: 401—411 \(I\)](#)
 - 19) [Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, et al.: HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 2011; 365: 1576—1585 \(I\)](#)
-

- 20) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Costa Rican HPV Vaccine Trial Group: Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743—753 (I)
 - 21) Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al.: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949—1957 (I)
 - 22) Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al.: End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011; 105: 28—37 (I)
 - 23) Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al., FUTURE I and II Study Group: Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344: e1401 (III)
 - 24) Kang WD, Choi HS, Kim SM: Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 2013; 130: 264—268
 - 25) Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciperero KL, et al.: Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1179—1188 (III)
 - 26) Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al.: Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1170—1178 (III)
 - 27) Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al.; CVT group: Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 340: C712 (III)
-

CQ208 HPV ワクチン接種の際の説明は？*Answer*

以下の説明を含むこと。

1. 2 価ワクチン(サーバリックス®)、4 価ワクチン(ガーダシル®)ともに HPV16/18 の感染を予防し、性交未経験の女性に接種した場合には子宮頸癌の 60~70% の予防が期待できるワクチンであること。(A)
2. 4 価ワクチン(ガーダシル®)では、HPV16, HPV18 に加えて HPV6, HPV11 の感染も予防し、尖圭コンジローマの予防効果もあること。(A)
3. 子宮頸癌やその前癌病変、既存の HPV 感染に対する治療効果はないこと。(B)
4. 性的活動の開始前に接種すると最も効果的であること。(B)
5. 子宮頸がん検診の必要性。(B)
6. 3 回接種の接種スケジュールと費用。(A)
7. 局所の疼痛・発赤・腫脹、頭痛、失神、ショックなどの主な有害事象発生の可能性。(A)
8. まれに持続的な痛みなどの重篤な有害事象発生の可能性。(A)

▷ 解 説

1. これまでの臨床試験では HPV16/18 による感染の予防効果と前癌病変発生の予防効果は 100% に近い^{1)~3)}。ワクチン効果は基本的にはワクチンに含まれる HPV タイプの感染(サーバリックス®では HPV16/18, ガーダシル®では HPV6/11/16/18)に限って認められる(ただし、HPV31, 33, 45 型に対しても交差反応による予防効果がいくらか期待できるという報告がある)⁴⁾⁵⁾。中和抗体価と長期間にわたるワクチン効果との関連については現時点ではあまり明確ではないが、現在のところサーバリックス®では中和抗体価・ワクチン効果は少なくとも 8 年間は維持されることが確認されており⁶⁾、かなりの長期間効果が持続すると期待される⁷⁾。ワクチンが普及すれば、HPV16/18 の検出頻度から約 60~70% の子宮頸癌を大幅に予防することができると推測されている^{8)~10)}。

2. ガーダシル®は HPV6/11/16/18 感染を予防し、子宮頸癌やその前癌病変に対する予防効果に加え、外陰上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍、尖圭コンジローマに対してもほぼ 100% 近い予防効果を有している¹¹⁾。

3. HPV ワクチンは、中和抗体を誘導することによって HPV が細胞に感染する前に感染をブロックして予防する。したがって、すでに成立した感染に対する治療的效果はまったくない¹²⁾。子宮頸部病変や HPV 感染を治癒させるものではないことをよく説明する。

4. このワクチンでは既感染者に対する治療的效果はまったくないので¹²⁾、既往感染者を含む集団では HPV16/18 に関連した前癌病変の発生予防効果は約 90~100% から約 30~60% まで低下してしまう¹³⁾。したがって、まだ HPV に感染していない初交前に接種することが最も効果的である。しかしながら、45 歳までの年齢層でワクチンの有効性が証明されており¹³⁾¹⁴⁾、まだ感染していない型の将来の感染を予防することが期待できる。

5. 現行のワクチンでは約 60~70% の子宮頸癌を大幅に予防することができると推測されている

が^{9)~10)}、すべての発癌型 HPV の感染を予防することができるというわけではないので、ワクチンを接種した女性も子宮頸がん検診を受ける必要がある。

6. 十分な予防効果を得るには 3 回の接種が必要である。標準的な接種スケジュールはサーバリックス[®]の場合、2 回目、3 回目の接種はそれぞれ初回接種後 1 か月、6 か月で行う¹⁵⁾。ガーダシル[®]の場合は、2 回目、3 回目の接種はそれぞれ初回接種後 2 か月、6 か月で行う¹⁶⁾。接種期間を変更せざるを得ない場合には、サーバリックス[®]では 2 回目の接種は 1 回目の接種から 1~2.5 か月のあいだで、3 回目の接種は 1 回目の接種から 5~12 か月のあいだに行う¹⁵⁾。ガーダシル[®]では、2 回目接種は初回接種から少なくとも 1 か月以上、3 回目接種は 2 回目接種から少なくとも 3 か月以上間隔を置いて実施し、1 年以内に 3 回の接種を終了することが望ましいとされている¹⁶⁾¹⁷⁾。両ワクチンの交互接種に関するデータはないので、同じ種類のワクチンで接種スケジュールを完了する。

9~14 歳の女性では 2 回接種でも、15~26 歳の年齢層（大規模臨床試験でワクチンの有効性に関する十分なエビデンスがある年齢層）の 3 回接種と同等の高い中和抗体価が得られたという報告がある¹⁸⁾¹⁹⁾。また、18~25 歳の年齢層の臨床試験で何らかの理由で 1~2 回の接種しか受けなかった女性のデータを後方視的に解析したところ 3 回接種と同等のワクチン効果がみられたという報告もある²⁰⁾。これらのデータをもとにスイスでは 2012 年より 11~14 歳の女性に対しては 2 価ワクチンも 4 価ワクチンも 4~6 か月間隔での 2 回接種を推奨しているが、2 回接種によるワクチン効果のエビデンスは十分でないので本ガイドラインでは 11~14 歳の女性に対しても 2 回接種は推奨しない。

高価なワクチンであるので、接種前に費用についても説明を行う。HPV ワクチンは平成 25 年度から定期予防接種となり、小学 6 年生から高校 1 年生までに相当する年齢（概ね 12~16 歳）の女子は市町村が契約する医療機関で無料（もしくは低額）にて接種を受けることができる。

7. サーバリックス[®]の国内臨床試験では¹⁶⁾²¹⁾、局所の副反応として疼痛（99.0%）、発赤（88.2%）、腫脹（78.8%）が認められている。全身性の副反応としては、疲労（57.7%）、筋痛（45.3%）、頭痛（37.9%）、胃腸症状（24.7%）、関節痛（20.3%）、発疹（5.6%）、発熱（5.6%）、蕁麻疹（2.6%）が認められている。ガーダシル[®]の国内臨床試験では¹⁷⁾、局所の副反応として疼痛（82.7%）、紅斑（32.0%）、腫脹（28.3%）が認められている。全身性の副反応としては、発熱（5.7%）、頭痛（3.7%）が認められている。ただし、接種スケジュールの変更や中止を必要とするほどの有害事象はみられていない。失神による転倒を避けるため、接種後 30 分は座らせるなどしたうえで被接種者の状態を観察する。接種部位を清潔に保ち 24 時間以内は過激な運動を控えること、局所の異常反応や体調の変化を生じた場合は医師の診察を受けることを伝える。なお、接種当日の入浴は差し支えない。

8. わが国においてワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛などの重篤な副反応がワクチン接種後に特異的にみられたことから、厚生労働省では HPV ワクチンの定期接種については積極的な接種の勧奨を一時中止している（2013 年 11 月末日現在²²⁾。これまでに報告のあった重篤な副反応と報告頻度（ワクチン接種と関係がないと思われる報告も含む）は、アナフィラキシー約 96 万接種に 1 回、ギラン・バレー症候群約 430 万接種に 1 回、急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis : ADEM）約 430 万接種に 1 回、複合性局所疼痛症候群（complex regional pain syndrome : CRPS）約 860 万接種に 1 回とされている²³⁾²⁴⁾。定期接種の対象者等が接種のために受診した場合には、厚生労働省が作成したリーフレットを提示し²³⁾、積極的な勧奨を行っていないことを伝えるとともに、接種を受ける場合にはワクチン接種の有効性および安全性等について十分に説明したうえで接種する。今後の積極的な接種勧奨の再開の是非について、厚生労働省では HPV ワクチン接種の副反応について可能な限り調査を実施し、速やかに専門家の会議による分析・評価を行ったうえで、改めて判断することとしている²⁵⁾。

文 献

- 1) FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915—1927 (I)
- 2) Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamram U, Garland SM, Castellsagué X, et al., HPV PATRICIA Study Group: Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89—99 (I)
- 3) Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H: Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 404—410 (I)
- 4) Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. HPV PATRICIA Study Group: Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 100—110 (I)
- 5) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926—935 (I)
- 6) Roteli-Martins C, Naud P, De Borja P, Teixeira J, De Carvalho N, Zahaf T, et al.: Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccines Immunother* 2012; 8: 390—397 (I)
- 7) David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, et al.: Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115: S1—6 (III)
- 8) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713—2715 (III)
- 9) Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, et al.: Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 2008; 26(Suppl 12): M30—42 (III)
- 10) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, et al.: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1312—1316 (III)
- 11) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al.: Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928—1943 (I)

- 12) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Costa Rican HPV Vaccine Trial Group: Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743—753 (I)
 - 13) Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al.: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949—1957 (I)
 - 14) Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al.: End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011; 105: 28—37 (I)
 - 15) サーバリックス®添付文書：2013年6月作成（第7版）
 - 16) ガーダシル®添付文書：2013年6月作成（第4版）
 - 17) Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y, et al.: Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *JAMA* 2011; 305: 1424—1431 (I)
 - 18) Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al.: Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011; 7: 1374—1386 (I)
 - 19) Dobson S, Dawar M, Money D, Bettinger J, Kraiden M, Langley J, et al.: Two dose vaccine trial of q-HPV: Results at 36 months. Presented at 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop (Berlin, Program No. O-18.03) September 21, 2011 (I)
 - 20) Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. CVT Vaccine Group: Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1444—1451 (III)
 - 21) Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H: Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 905—911 (I)
 - 22) 厚生労働省勧告「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）」(平成25年6月14日 健 発0614第1号) http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/pdf/kankoku_h25_6_01.pdf
 - 23) 厚生労働省リーフレット「子宮頸がん予防ワクチンの接種を受ける皆さまへ（平成25年6月版）」http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/pdf/leaflet_h25_6_01.pdf
 - 24) 厚生労働省ホームページ；子宮頸がん予防ワクチンQ&A http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/qa_shikyukeigan_vaccine.html
 - 25) 厚生労働省ホームページ；子宮頸がん予防ワクチン接種の「積極的な接種勧奨の差し控え」についてのQ&A http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/qa_hpv.html
-

CQ209 HPV ワクチン接種の方法は？*Answer*

1. 接種前に問診，検温および診察によって接種の適否を確認する。(A)
2. 接種前に十分に振り混ぜる。凍結したワクチンは使用しない。(A)
3. サーバリックス®は 0, 1, 6 か月後に，ガーダシル®は 0, 2, 6 か月後に上腕の三角筋部に筋肉内接種する。(B)
4. 同じ種類の HPV ワクチンで接種スケジュールを完了する。(A)
5. 生ワクチンの接種を受けた者では 27 日以上，不活化ワクチンを受けた者では 6 日以上の間隔をおいて接種する。(A)
6. 接種後は失神・アナフィラキシーショックやけいれん等の重篤な有害事象が現れることがあるので，接種後は 30 分の待機を指示する。(A)

▷ 解説

実際の接種に際しては以下の点に注意して行う必要がある¹⁾²⁾。

1. 問診や検温，診察によって接種不適当者や接種要注意者に該当しないことを確認し接種の適否を慎重に判断した後(CQ207 参照)，ワクチン接種の必要性，有用性，副反応などについて十分な説明を行い(CQ208 参照)，被接種者(18歳未満では保護者)の同意を得たうえで接種する。

2. HPV ワクチンは保管時には白色の沈殿物と無色の上澄み液に分離しているが，これは品質の変化によるものではない。接種前によく振り混ぜて使用する。HPV ワクチンは 2~8℃ で保管する。誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので，使用しない。

3. サーバリックス®は 1 回 0.5mL を 0, 1, 6 か月後の 3 回，上腕の三角筋部に筋肉内注射する¹⁾。ガーダシル®の場合は 0, 2, 6 か月後の 3 回，上腕の三角筋部もしくは大腿四頭筋に接種する²⁾。皮下接種はしない。3 回の接種において，同一接種部位に反復して接種することは避ける。接種期間を変更せざるを得ない場合には，添付文書に記載されている許容範囲内で接種スケジュールの調整を行う(CQ208 参照)。接種スケジュールが長期中断された場合でも，最初から再開せずに残りの接種を追加する。2 回接種によるワクチン効果のエビデンスは十分でないので本ガイドラインでは 11~14 歳の女性に対しても 2 回接種は推奨しない(CQ208 参照)。

4. サーバリックス®とガーダシル®を交互に接種した場合の安全性，免疫原性や有効性のデータはないので，両ワクチンの交接種はしない。接種記録カードなどで接種履歴を確認し，必ず同じ種類の HPV ワクチンで接種スケジュールを完了する。

5. 他のワクチン製剤との接種間隔は，生ワクチン(麻疹，風疹，水痘など)では接種後 27 日以上，他の不活化ワクチン(インフルエンザ，A 型肝炎，B 型肝炎など)では接種後 6 日以上の間隔をおいて接種する。同時接種は，医師が特に必要と認めた場合に限り行うことができるが，同じ部位には接種しない。HPV ワクチン接種後に他のワクチン製剤を接種する場合は 6 日以上の間隔をおいて接種する。

6. 失神(血管迷走神経性反応または血管拡張性失神)を起こす場合がある。失神に伴う受傷を防止するため立位での接種は避け，接種後の移動の際には医療従事者あるいは保護者が腕をもつなど付き添うようにし，接種後 30 分程度は体重を預けられるような場所でなるべく立ち上がることを避け待機するように指示し，被接種者の経過を観察する。アナフィラキシーショックやけいれん等の重篤な有害事象

に対応して応急治療ができるように、救急処置物品（血圧計、静脈路確保用品、輸液、エピネフリン・抗ヒスタミン薬・抗けいれん薬・副腎皮質ステロイド薬等の薬液、喉頭鏡、気管チューブ、蘇生バック等）を準備しておく。

文 献

- 1) サーバリックス[®]添付文書：2013年6月作成（第7版）
- 2) ガーダシル[®]添付文書：2013年6月作成（第4版）

CQ210 子宮内膜細胞診の適切な採取法と検診対象者は？*Answer*

1. 子宮内膜の細胞採取は擦過法または吸引法で行う。(B)
2. 50歳以上もしくは閉経後で不正性器出血のある女性、あるいはリスク因子のある女性を対象に選択的に施行する。(C)

▷ 解 説

1. わが国の子宮体がん検診は、1988年に老人保健法に取り入れられて以来、内膜細胞診を用いて施行されてきた。内膜細胞診は擦過法と吸引法があるが、検出感度（陽性＋疑陽性）は90%を超えるとされ^{1)~4)}、特異度は84～100%と報告されている^{2)~4)}。しかしながら報告によっては正診率70～80%のものもあり、精度を評価した文献でも全例に内膜生検が行われているわけではないため、その精度を過信してはならない⁵⁾。したがって内膜細胞診が陰性であっても、出血・帯下などの臨床症状がある場合や画像所見などから悪性病変が疑われる場合には、子宮内膜組織診を施行すべきである。「新たながん検診手法の有効性の評価—報告書—」⁶⁾では、内膜細胞診を用いた体癌検診は死亡率減少効果の有無について判断する適切な根拠がないという評価にとどまっている。また内膜細胞診は世界的な評価は得られていないのが現状であり、内膜組織生検に代わるものではないことを意識して施行することが重要である⁷⁾。しかしながらわが国の検診から得られたデータで、内膜細胞診によって発見された子宮体癌（検診発見体癌）は、一般外来発見体癌に比べてⅠ期癌が多く、生存率も良好であるとの報告がある⁸⁾。一方で、子宮筋腫合併等で十分な細胞採取が困難な症例が存在すること、細胞異型に乏しい高分化型類内膜腺癌の細胞診断では構造異型の所見の評価が要求され偽陰性の評価が診断の遅れにつながる可能性もある⁹⁾¹⁰⁾こと、疑陽性例では内膜増殖症を含めた腫瘍性病変の検出率が50%と必ずしも良好ではない¹⁰⁾などの課題も指摘されている。

2. わが国の子宮体癌のスクリーニングは、体癌の高危険群、すなわち最近6か月以内に不正性器出血（一過性の少量の出血、閉経後出血等）、月経異常（過多月経、不規則月経等）および褐色帯下のいずれかの症状を有していたことが判明した女性を対象に行われており、本来の検診とは趣を異にしている。年齢を考慮せずに無症状女性にあまねく検診をすることは有効性が確認できていないことおよび費用対効果の点から容認されない。一方、米国での無症状女性を対象としたスクリーニングの報告¹¹⁾によると、50歳以上の女性においては子宮体癌の発見率が高く、この年齢では潜在的な有病率が高いことから、少なくとも1度は検診を受けるべきであるとしている。検診間隔についてのエビデンスはほとんどなく、子宮体癌の高リスク因子（未婚、不妊、閉経後、初婚・初妊年齢が高い、妊娠・出産数が少ない、30歳以降の月経不規則、エストロゲン服用歴、糖尿病の既往、高血圧の既往、肥満、など）のある女性を対象に、医師の裁量のもとで施行する。

文 献

- 1) 上坊敏子：子宮体癌の診断における内膜細胞診と組織診—利点と弱点—。日臨細胞誌 2008；47：330—336 (III)
- 2) Byrne AJ: Endocyte endometrial smears in the cytodiagnosis of endometrial carcinoma. Acta Cytol 1990; 34: 373—381 (III)

- 3) Bistoletti P, Hjerpe A, Möllarström G: Cytological diagnosis of endometrial cancer and preinvasive endometrial lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 343—345 (III)
 - 4) Yanoh K, Hirai Y, Sakamoto A, et al.: New terminology for intrauterine endometrial samples: a group study by the Japanese Society of Clinical Cytology. *Acta Cytol* 2012; 56: 233—241 (III)
 - 5) 鈴木光明, 大和田倫孝, 高橋佳容子, 他: 子宮体癌検診の実態と問題点. *日本臨床* 2004; 62(増刊号 10): 429—432 (III)
 - 6) 青木大輔, 斉藤英子, 進 伸幸, 他: 子宮体がん検診. 新たながん検診手法の有効性の評価—報告書一, 宮城: 日本公衆衛生協会, 2001, 188—189 (II)
 - 7) Indraccolo U, Bracalenti C, Di Iorio R, et al.: Could endometrial cytology be helpful in detecting endometrial malignancies? *Eur J Gynaecol Oncol* 2012; 33: 60—61 (III)
 - 8) Nakagawa-Okamura C, Sato S, Tsuji I, et al.: Effectiveness of mass screening for endometrial cancer. *Acta Cytol* 2002; 46: 277—283 (III)
 - 9) 笹 秀典, 三輪淳子, 今井加納子, 他: 子宮内膜細胞診が診断の遅れの要因となった2例. *埼玉県医学会雑誌* 2009; 44: 258—262 (III)
 - 10) 小田瑞恵, 石井保吉, 峰岸千佳子, 他: 子宮体癌検診の現状と問題点. *日臨細胞誌* 2008; 47: 317—323 (III)
 - 11) Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, et al.: Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 1—11 (II)
-

CQ211 異型のない子宮内膜増殖症の診断と治療は？*Answer*

1. 子宮内膜細胞診異常や子宮内膜肥厚ありと判断した場合には、内膜組織検査によって確定診断を行う。異型が疑われれば、内膜全面搔爬による診断を行う。(A)
2. 治療を必要とする場合には MPA (Medroxyprogesterone Acetate) の周期投与を行う。(B)
3. 性成熟期においてエストロゲン・プロゲスチン配合薬投与を選択する。(C)
4. 2, 3 の治療後に、挙児希望がある場合には、排卵誘発を含む不妊治療を行う。(C)
5. 閉経後で、出血などの症状と病変が持続する場合には子宮全摘を行う。(C)

▷ 解説

・子宮内膜増殖症は、細胞異型を伴わない子宮内膜腺の過剰増殖と定義される。細胞異型を伴うものは子宮内膜異型増殖症として、別に定義される¹⁾。

本項目では異型のない増殖症について記載する。

・子宮内膜増殖症は症状として不正出血を伴う場合が多い。発症年齢のピークは 40 歳代で子宮内膜癌よりも若い。また、若年者の場合には不妊症の原因となる場合がある。

1. 診断には内膜細胞診や経腔超音波検査による子宮内膜厚の測定が参考になる。子宮内膜厚は、子宮の長軸像を描出し、その前後の子宮内膜の最も厚い部分を測定する²⁾。閉経後で、不正出血があり、内膜肥厚が認められた場合には、本疾患あるいは内膜癌の存在を疑う必要がある。内膜肥厚のカットオフ値に関しては 5mm 以上を異常値としているものが多い^{3)~5)}。ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) では、4mm 以下であれば子宮内膜生検は必要ないとしている²⁾。閉経前女性に関しては、ほとんど検討されていないが、20mm 以上であった場合、異常を疑うべきとの報告がある³⁾。ただし、閉経前女性で子宮内膜の肥厚がみられた場合には、妊娠の可能性も念頭において対処する必要がある。

子宮内膜細胞診では、子宮内膜増殖症が推定病変とされる場合は疑陽性 (suspicious) として判定される。

子宮内膜増殖症の鑑別診断として最も重要なのは、子宮内膜異型増殖症である。疑われる場合には内膜全面搔爬による診断を行う必要がある⁶⁾⁷⁾。子宮内膜異型増殖症の基本治療は子宮全摘である。詳細に関しては子宮体がん治療ガイドラインを参照されたい⁸⁾。

2. 子宮内膜増殖症は、自然退縮する場合が多い。また子宮内膜癌への進展率も低い。癌への進行率は、平均観察期間 13.4 年にわたり自然観察した報告では、単純型増殖症で 1%、複雑型増殖症で 3% とされる⁹⁾。また単純型、複雑型ともに 80% が自然退縮している⁹⁾。同様の成績は日本人でも示されており、子宮内膜増殖症を 6 か月間、自然経過観察した検討では、病変が存続したのは単純型増殖症の 17%、複雑型増殖症の 25% のみであった¹⁰⁾。子宮内膜増殖症で、不正出血や過多月経など症状を伴い、治療を要する症例に対しては、まず周期的プロゲスチン投与を行う^{11)~13)}。エストロゲン単独投与によって発症した内膜増殖症の 97% が、エストロゲン投与の中止とプロゲスチンの投与で正常になったと報告されている¹¹⁾。周期的プロゲスチン投与療法では、プロゲスチン (MPA 10~20mg/日) を 14 日間投与、

14日休薬を1周期として3~6か月行うのが一般的である¹²⁾¹³⁾。治療中も適宜、細胞診あるいは組織診を行い、経過観察することが必要である。また黄体ホルモン放出型子宮内避妊システム(ミレーナ® 52 mg)には子宮内膜増殖抑制作用があり、子宮内膜増殖症に対しても治療効果があることが報告されている¹⁴⁾。しかし、わが国では避妊目的での認可であり、治療薬としては認可されていない。

3. 性成熟期の女性では、多嚢胞卵巣症候群などを伴い無排卵周期症となっている場合も多く、エストロゲン・プロゲステロン配合薬投与による治療も有効である¹²⁾¹³⁾。

4. 2, 3の治療後に、挙児希望がある場合には、排卵誘発を含む不妊治療を行うことも子宮内膜増殖症の治療と予防の面で効果的である¹²⁾¹³⁾。

5. 閉経後で、出血などの症状と病変が持続する症例では、悪性病変の存在の可能性もあり、子宮全摘を考慮する¹²⁾。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 子宮体癌取り扱い規約, 改訂第3版, 東京, 金原出版, 2012 (規約)
 - 2) ACOG Committee Opinion No.426: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 462—464 (Guideline)
 - 3) Minagawa Y, Sato S, Ito M, Onohara Y, Nakamoto S, Kigawa J: Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 149—154 (III)
 - 4) Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L: Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488—1494 (II)
 - 5) Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, Yamamoto K, Hidaka A, Umesaki N, Ogita S: Differences between Occidental and Oriental postmenopausal women in cutoff level of endometrial thickness for endometrial cancer screening by vaginal scan. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1494—1495 (III)
 - 6) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J: Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106: 812—819 (II)
 - 7) Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG: Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106: 804—811 (II)
 - 8) 日本婦人科腫瘍学会編: 子宮体がん治療ガイドライン 2009年版, 東京, 金原出版, 2009 (Guideline)
 - 9) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403—412 (III)
 - 10) Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K, Okada H, Kato J, Yakushiji M, Tanizawa O, Fujimoto S, Nozawa S, Takahashi T, Hasumi K, Furuhashi N, Aono T, Sakamoto A, Furusato M: The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *Endometrial Hyperplasia Study Group. J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 223—230 (III)
-

-
- 11) The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275: 370—375 (II)
 - 12) Marsden DE, Hacker NF: Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 393—405 (III)
 - 13) Walker JL, Zuna RE: Endometrial hyperplasia, estrogen therapy, and the prevention of endometrial cancer. In Disaia PJ, Creasman WT (eds), *Clinical Gynecologic Oncology*, (seventh edition), Philadelphia, PA, Mosby Elsevier, 2007, p125—146 (II)
 - 14) Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, Gupta JK: The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia—a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008; 169—175 (III)
-

CQ212 子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いは？*Answer*

1. スクリーニングは経腔超音波断層法で行う。(A)
2. 診断にはソノヒステログラフィーや子宮鏡を用いる。(B)
3. 悪性の否定のため内膜細胞診を行う。(C)
4. 以下の場合には、確定診断と治療のために、子宮鏡下手術、あるいは子宮内膜全面搔爬を行う。(B)
 - 1) 症状があるもの
 - 2) 不妊症で、内膜ポリープが不妊の一要因と考えられるもの
 - 3) 無症状であっても悪性の可能性があるもの
5. 4 以外は経過観察をする。(B)

▷ 解説

1. 子宮内膜ポリープは、子宮内膜表面から突出した結節で、内膜腺と間質からなり、40～50 歳代に多い。大きさはさまざまであり、主に後壁に発生する。症状として不正出血を伴い、そのために貧血となる場合もある。スクリーニングは一般に経腔超音波検査で行う。

2. 不正出血のある女性の子宮内腔病変（子宮内膜ポリープを含む）の診断には、子宮腔内に生食を注入し経腔超音波検査を行うソノヒステログラフィーが優れており、メタアナリシスでは、感度、特異度はそれぞれ 95%、88% であった¹⁾。また不正出血のある女性に対するソノヒステログラフィーおよび経腔超音波検査の比較検討では、ソノヒステログラフィーの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ、81%、73%、83%、70% であり、経腔超音波検査に比較して有意に感度、陰性的中率が優れていた²⁾。

子宮鏡検査については CQ213 参照。

3. 内膜ポリープが疑われた場合、悪性を否定するために、内膜細胞診を行うことも重要である。子宮内膜細胞診検査については CQ210 参照。

4. 内膜ポリープの摘出は、ポリープの取り残しや、それによる再発、症状の再燃を防ぐために、子宮鏡下に行うことが勧められる³⁾。

不妊患者に対する子宮鏡下の内膜ポリープ摘出術は妊娠率を高めるとする報告が多い。215 人の不妊症患者を対象に、子宮鏡下ポリープ摘出施行群と非施行群に無作為に分けてその後の妊娠率をみた検討では、施行群は非施行群に比較して有意に妊娠率が高かった（オッズ比 2.1）⁴⁾。また内膜ポリープ以外に他の不妊因子がない症例では、ポリープのサイズや個数にかかわらず子宮鏡下ポリープ摘出を施行することで妊娠率が高まること⁵⁾、卵管角にできた内膜ポリープの子宮鏡下摘出は、他の場所にできたポリープの摘出に比較して有意に妊娠率が高まることが報告されている⁶⁾。

内膜ポリープと診断されるものの多くは良性である。内膜ポリープと診断された 509 人（うち約 6 割が閉経後）を対象に、子宮鏡下摘出病変を病理学的に診断した検討では、約 7 割が良性であり、癌病変は 0.8% であった。高年齢、閉経後あるいは高血圧合併が、悪性や前がん病変のリスクを高める可能性が示唆された⁷⁾。また内膜ポリープと診断された閉経後女性で、不正出血のある症例および無症状の症

例を対象とした比較検討では、無症状の女性での癌および異型増殖症性ポリープの発生頻度は、不正出血のある症例に比較していずれも有意に低かった。多変量解析では、無症状の閉経後女性で癌および異型増殖症性ポリープの発生と関連があったのは内膜ポリープの大きさであり、18mmを超える症例では有意にリスクが高かった（オッズ比 6.9）⁹⁾。無症状の閉経前女性での内膜ポリープには自然に退縮するものもある。平均 44 歳の女性 64 人に、2 年半の間隔でソノヒステログラフィーを行った報告では、1 回目の検査では 7 人にポリープが存在したが、2 回目の検査ではこのうち 4 人で自然退縮がみられ、一方 7 人の女性に新たにポリープが発生していた⁹⁾。また 1cm を超える大きさのものでは自然退縮しない傾向にあった。これらの報告から、無症状であっても大きさが 1cm を超えるものは、自然退縮しにくく、また大きくなるにつれて悪性の可能性も出てくるため、特に閉経後の症例では、子宮鏡下の摘出を考慮する必要がある。乳癌治療薬であるタモキシフェンを服用している症例、特に閉経後の症例では内膜ポリープの出現率が高く、悪性の場合もあるので、注意が必要である。閉経後にタモキシフェンを服用している症例での内膜ポリープ出現率は 8~36%、さらにその中で悪性所見がみられた症例が 3~10.7% であったことが報告されている¹⁰⁾。また、異型ポリープ状腺筋腫は、平均 39 歳と生殖可能年齢に好発し、画像上は内膜ポリープ、粘膜下筋腫、さらに悪性腫瘍との鑑別が困難な場合が多く、注意が必要である¹¹⁾。

5. 上記のように、症状があるもの、不妊症があるもの、および無症状であっても悪性の可能性があるものは摘出し、それ以外の症例は経過観察とする。ホルモン治療の有用性は明らかではない。

文 献

- 1) de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW: Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003; 110: 938—947 (II)
 - 2) Guven MA, Bese T, Demirkiran F: Comparison of hydrososonography and transvaginal ultrasonography in the detection of intracavitary pathologies in women with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 57—63 (II)
 - 3) Preutthipan S, Herabutya Y: Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 83: 705—709 (III)
 - 4) Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V: Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1632—1635 (II)
 - 5) Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J: Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 395—399 (III)
 - 6) Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T: Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertil Steril* 2008; 90: 180—182 (III)
 - 7) Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, Bovicelli L: Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 927—931 (III)
-

-
- 8) Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, Barbieri M, Cammareri G, Capobianco G, Cicinelli E, Coccia ME, Donarini G, Fiore S, Litta P, Sideri M, Solima E, Spazzini D, Testa AC, Vignali M: How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 : 235.e1—6 (II)
 - 9) DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ: Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 3—7 (III)
 - 10) Cohen I: Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 256—266 (III)
 - 11) 福永真治：異型ポリープ状腺筋腫 atypical polypoid adenomyoma (APA)—子宮体部癌との鑑別とその位置付け. *産と婦* 2007 ; 641—645 (III)
-

CQ213 子宮鏡検査はどのような場合（疾患）に行うか？*Answer*

1. 以下の疾患の診断のために行う。(C)
 - 子宮内膜ポリープ
 - 子宮粘膜下筋腫
 - 子宮奇形
 - 子宮腔癒着症 (Asherman's syndrome)
 - 子宮内膜増殖症
 - 子宮体癌
 - 流産あるいは奇胎娩出後の遺残
 - 胎盤遺残, 胎盤ポリープ
 - 子宮内異物 (IUD)
2. 以下の疾患の手術前検査として行う。(B)
 - 子宮内膜ポリープ
 - 子宮粘膜下筋腫
 - 中隔子宮
 - 子宮腔癒着症 (Asherman's syndrome)

▷ 解 説

子宮鏡検査¹⁾は、経腔的に子宮腔内を直視下に観察、診断する内視鏡である。画像が鮮明で明るいものの操作に習熟が必要な硬性鏡と、操作性に優れるが画像にやや難のある軟性鏡(ファイバースコープ)がある。子宮腔内に液体(生理食塩水, グルコース, デキストラン)によって子宮腔内を拡張²⁾して観察、診断や組織採取を行える。検査は、月経終了直後に非妊娠時の、子宮内膜が肥厚していない時期に行うことが望ましい。検査後、性器出血、感染症を引き起こすことがあり検査後に抗生剤を内服させる。拡張媒体である液体の腹腔内貯留にも留意する必要がある。子宮体癌の術前診断に行う子宮鏡検査では悪性細胞を経卵管的に腹腔内に散布する可能性は少ない³⁾⁴⁾。

1. 検査は、良性疾患である子宮内膜ポリープ、子宮粘膜下筋腫の診断と病変の位置、大きさ、個数の診断と子宮鏡下手術の手術適応の有無を診断する。子宮奇形では中隔子宮、弓状子宮、双角子宮、重複子宮などの補助診断が可能である。無月経、過少月経、不妊症、不育症を主訴とする子宮腔癒着症(Asherman's syndrome)の診断に行う。

子宮内膜増殖症や子宮内膜組織診で異常所見が認められた場合⁵⁾や子宮体癌には子宮内膜細胞診、子宮内膜組織診と子宮鏡を組み合わせる診断を行い、子宮内膜の肥厚、隆起、異常血管像(怒張、蛇行)、潰瘍形成などを観察する。流産あるいは奇胎娩出後の遺残や子宮内異物の検索、胎盤遺残、胎盤ポリープの診断に行う。不妊症、不育症、子宮卵管造影に異常所見のある症例や臨床症状で不正子宮出血⁶⁾、過多月経、過長月経、過少月経、無月経、重症貧血などの症状の原疾患の検索に行う。

2. 子宮鏡下手術の手術適応の診断として、良性疾患である子宮内膜ポリープや子宮粘膜下筋腫の病変

の位置、大きさ、個数を確認する。子宮奇形では中隔子宮を、また、無月経、過少月経、不妊症、不育症を主訴とする子宮腔癒着症（Asherman's syndrome）の手術適応の診断として行う。

文 献

- 1) Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A: 2500 Outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 87—92 (III)
 - 2) Shankar M, Davidson A, Taub N, Habiba M: Randomised comparison of distension media for outpatient hysteroscopy. *BJOG* 2004; 111: 57—62 (I)
 - 3) 谷澤 修, 三宅 侃, 杉本 修: 子宮体癌術前診断に対する子宮鏡検査の再評価. *日産婦誌* 1991; 43: 622—626 (II)
 - 4) Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, Fortunato F, Fusco A, Mastrolia S, Fucci AR, Lepera A: Risk of long-term pelvic recurrences after fluid minihysteroscopy in women with endometrial carcinoma: a controlled randomized study. *Menopause* 2010; 17: 511—515 (I)
 - 5) Tahir MM, Bigrigg MA, Browning JJ, Brookes ST, Smith PA: A randomized controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1259—1264 (I)
 - 6) van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimbod JB, Jansen FW: Diagnostic hysteroscopy in abnormal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007; 114: 664—675 (I)
-

CQ214 子宮鏡下子宮筋腫摘出術を行うのは？*Answer*

1. 対象とする条件は子宮筋腫径が 30mm 以下かつ子宮内腔への突出度が 50% 以上を目安とするが、特に優れた術者ではこの限りではない。(B)
2. 挙児希望がない場合でも、低侵襲治療として行うことができる。(B)

▷ 解説

子宮粘膜下筋腫は過多月経，過長月経，不正性器出血，重症貧血などを伴い，不妊症や不育症を招く可能性がある。診断は，経腔超音波法，Sonohysterography(SHG)，子宮鏡検査，MRI，子宮卵管造影等によって行われ，子宮鏡下手術の適応を判断する。経腔超音波法やMRIのみでは筋層内筋腫や漿膜下筋腫との鑑別が困難な症例があるため，術前の子宮鏡検査は必須である。子宮鏡下手術は，持続灌流式ヒステロレゼクトスコープである子宮鏡を使用することがほとんどで，灌流液によって子宮内腔に空間を作り，高周波電流発生装置（電気メス）からヒステロレゼクトスコープ先端の電極に通電して子宮粘膜下筋腫の切開と止血を行う。切除組織から病理組織学的診断が可能である。多彩な合併症があり子宮頸管の拡張に起因する出血や低ナトリウム血症，水中毒，子宮穿孔など術中手技に起因する場合もあり留意が必要である^{1)~5)}。子宮鏡下子宮筋腫摘出術は他疾患による子宮鏡下手術に比べて手術時間が長いために灌流液の使用量が多い²⁾。灌流液は，子宮内腔サイズ，子宮腔内圧，手術時間，子宮筋腫と子宮の血管分布などさまざまな要因によって体内へ吸収されて³⁾過度の吸収は低ナトリウム血症，失明，昏睡，死亡等を引き起こす。そのため，長時間にわたる場合は灌流液の in と out のバランスのチェックが必要となり⁴⁾⁵⁾，その差が 1 リットル以上となった場合には手術の中止を勧める²⁾⁵⁾。

1. 子宮粘膜下筋腫に対する子宮鏡下手術の適応を林ら⁶⁾は①子宮の大きさが妊娠 12 週程度以下で，なおかつ子宮消息子診で 12cm 以下，②子宮粘膜下筋腫の最長径が 6cm 未満で，なおかつ子宮腔内への突出が 50% より大，③子宮粘膜下筋腫の最長径が 4cm 以下で，なおかつ子宮腔内への突出が 50% 以下，④漿膜筋腫間距離（漿膜と筋腫核の最外側との間の距離）が 5mm 以上，⑤子宮に悪性病変のないこと。腔内に下垂している子宮粘膜下筋腫（子宮筋腫分娩）は，上記の適応のような子宮筋腫の大きさや茎部の太さとは関係なく，子宮体部の大きさから決定するとしている。

すべての子宮粘膜下筋腫が子宮鏡下手術の対象となるわけではなく手術を行っても過多月経，不正性器出血，鉄欠乏性貧血，不妊症が改善しないこともある。また，林らの基準はあくまで子宮鏡下子宮筋腫摘出術の手術適応の限界を示しており，優れた術者が行う場合には手術適応の拡大も配慮されるが，合併症を招くことなく術後に臨床症状の改善や，妊孕性の向上などの多くの効果を得るための子宮筋腫径と子宮内腔への突出度は 3cm，50% 程度に考慮する必要がある。また，術者の技量によっては，開腹による子宮筋腫核出術や腹腔鏡下子宮筋腫核出術を選択することも必要である。

子宮粘膜下筋腫の患者は子宮筋腫のない不妊女性と比較して妊娠率，着床率の低下を認める⁷⁾。また，他に不妊原因のない患者に，子宮粘膜下筋腫切除を行うと，その後の体外受精の妊娠率は改善する⁸⁾⁹⁾。挙児希望がある場合には，不妊一般検査を行い他に不妊原因がないことを確認した後に手術を行う。

2. 子宮粘膜下筋腫に対する子宮鏡下手術は腹腔鏡下筋腫核出術や開腹による筋腫核出術と比べて

①入院期間が短く，②社会復帰が早い，③低侵襲である，④再手術が容易である，⑤月経随伴症状の改善を認め患者の満足度も高く³⁾，保存的外科的治療の第一選択である²⁾。そのため，挙児希望がない症

例でも広く行われている。多発子宮筋腫に子宮粘膜下筋腫を認め、強い症状を示す場合には、低侵襲治療として子宮粘膜下筋腫のみを切除する本手術を行うことがある。子宮鏡下手術の適応と挙児希望がなく本人が希望する場合には子宮全摘術も考慮する。

文 献

- 1) Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC: Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 266—270 (II)
 - 2) Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES: Complications of Hysteroscopic Surgery: Predicting Patients at Risk. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 517—520 (III)
 - 3) Phillips D: Resectoscopic myomectomy for treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1: 529 (III)
 - 4) Rosenberg MK: Hyponatremic encephalopathy after rollerball endometrial ablation. *Anesth Analg* 1995; 80: 1046—1048 (III)
 - 5) 林 保良, 三雲美穂, 中田さくら, 関 賢一: 子宮鏡 子宮鏡手術の合併症分析と予後. *産婦人科の実際* 2005; 54: 95—102 (III)
 - 6) 日本産科婦人科内視鏡学会編: 改定第2版 産婦人科内視鏡下手術スキルアップ, 東京: メジカレビュー 2010, 144—151 (III)
 - 7) Pritts EA, Parker WH, Olive DL: Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility* 2009; 91: 1215—1223 (II)
 - 8) Giatras K, Noyes N, Licciardi F, Lolis D, Grifo JA: Fertility after hysteroscopic resection of submucous myomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 155—158 (III)
 - 9) Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jaffrey J, Arneja J, Birch C, et al. Clinical Practice Gynaecology Committee, Society for Obstetricians and Gynaecologists of Canada: The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynecol Can* 2003; 25: 396—418 (III)
-

**CQ215 妊孕性温存の希望・必要がない場合の子宮筋腫の取り扱いは？
—子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけで対応できる例を除く—***Answer*

1. 無症状で巨大でない場合には、定期的に経過観察する。(B)
2. 過多月経、月経困難症、圧迫症状などの症状を有する場合は、原則、単純子宮全摘術を行う。(B)
3. 過多月経の改善のためには、子宮内膜焼灼術、levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS) やエストロゲン・プロゲスチン配合薬などを用いる。(C)
4. 閉経直前の年代では GnRH アゴニスト療法を行う。(C)
5. 子宮動脈塞栓術を行う。(C)

▷ 解 説

子宮筋腫は50歳までの白人女性の70%、黒人女性においては80%に発生するとの報告があり、その発生には人種差が存在する¹⁾。わが国の子宮筋腫の患者数に関する正確な調査はないが、厚生労働省（厚生労働省大臣官房統計情報部）が3年に1回実施する患者調査によると、平成20年の推計患者数（調査日当日に、医療機関を受診した患者の推計数）は12,700人、患者総数は、92,000人である（調査日現在において、継続的に医療を受けている者）²⁾。平成20年の日本の30歳から50歳までの女性人口は約17,990,000人であり、そのうち約0.5%の女性が子宮筋腫の診断で受診していることになる。

子宮筋腫の取り扱いは、未婚か既婚か、妊娠・出産可能な年齢か否か、挙児の希望はあるかあるいは不妊症か、また現時点で妊娠の希望はないが将来は希望するかもしれないなどそれぞれ個別の対応が必要だが、大きくは妊孕性温存の希望の有無と症状の有無により分別される。また、近年の晩婚化と少子化に伴う未婚・未産婦の増加により、40代から閉経前後においても子宮温存を希望する場合があるが、妊孕性温存の希望とは単なる子宮の温存ではなく、挙児の希望の有無とした。そこで、CQ215は妊孕性温存希望のない場合とし、CQ216は妊孕性温存希望のある場合とした。なお、粘膜下子宮筋腫の取り扱いはCQ214で触れているので、CQ215とCQ216は、主に筋層内筋腫と漿膜下筋腫の取り扱いとなる。

1. 子宮筋腫の多くは無症状である。妊孕性温存の希望・必要がない無症状の子宮筋腫に対して、卵巣腫瘍との鑑別や腎機能の保持、あるいは子宮肉腫の鑑別のために、子宮全摘術を支持するに十分なエビデンスは存在しない³⁾。したがって、無症状の多くの筋腫は、定期的な経過観察でよい。診断は、内診、超音波検査、CT、MRIで行う。MRIでは、T2強調画像で辺縁明瞭な低信号の結節として認められるが、筋腫変性や浮腫などの高信号の変化が加わることにより多様な像を呈する。急速に増大し、腫瘍内に出血壊死を認め、LDHの上昇を伴うなどの所見があれば肉腫を疑う。子宮肉腫のMRIでは、出血・壊死・増殖などを示す⁴⁾が、筋腫の多彩に変化する所見とこれらの鑑別は必ずしも容易でない。無症状であっても急速に増大し患者が不安を感じている場合、子宮肉腫を否定できない場合、1,000g以上（小児頭大以上）の巨大な子宮筋腫で静脈血栓症のリスクがある場合は⁵⁾、子宮全摘術を行うことを考慮する。

2. 子宮筋腫による主な症状は、過多月経や過長月経などの月経異常やそれに伴う低色素性貧血と、腹

部の圧迫感や下腹部痛などである。稀に筋腫の増大の結果、排便障害や膀胱・尿道を圧迫することにより頻尿や排尿困難が出現することがある。日常生活に影響を及ぼす症状がある場合は、原則、単純子宮全摘術を行う。有症状の子宮筋腫に対し、子宮全摘、筋腫核出、子宮動脈塞栓術(UAE)の3通りの治療法について、治療前、6か月後、12か月後にコントロール群とそれぞれ比較した報告²⁾では、症状はいずれの治療でも改善したが子宮全摘群での症状の改善が顕著であった。術前にGnRHアゴニストを使用することは、過多月経による貧血が改善され、子宮筋腫の縮小効果により手術時間の短縮や手術中の出血量減少に寄与する²⁾。

3. 子宮鏡下子宮内膜焼灼術やマイクロ波子宮内膜アブレーションは、器質的疾患がある過多月経にも適応となる。子宮筋腫例において子宮内膜焼灼術後に無月経となるのは23%であった。5年以内に子宮全摘となる例は8~29%あり、その要因としては子宮筋腫の存在よりもむしろ年齢因子(45歳以下)が大きい⁹⁾。ただし、子宮内腔が9cmを超える場合は、無月経とはならず出血が持続し子宮全摘となることがあり⁹⁾、子宮内腔の拡大している場合、再手術や子宮全摘の可能性を考慮しておく必要がある。エストロゲン・プロゲステロン配合薬(CQ302参照)は、子宮筋腫を原因とする過多月経に有効であるが、その使用に際しては定期的な観察が必要である。LNG-IUS(CQ302参照)は、子宮筋腫を原因とする過多月経においても、有意に出血量を減少し、子宮筋腫の縮小が図れる¹⁰⁾。ただし、子宮筋腫の存在により自然脱出することがあるので¹¹⁾、十分な説明が必要である。また、現時点で保険の適用はない。

4. 閉経間近で血中FSH値が比較的高値であれば、GnRHアゴニスト療法により自然閉経が期待される。貧血やQOLの改善だけでなく、筋腫の縮小効果による圧迫症状の改善に効果がある。GnRHアゴニストは6か月間投与可能であり、投与終了後約3か月は無月経となる。投与終了後も自然閉経とならず、再度症状が出現した場合、副作用等考慮のうえ、十分な休薬期間をあけての再投与は可能である。

5. 子宮全摘術の代替に多くの治療が導入されている³⁾。UAEは、通常右総大腿動脈からカテーテルを子宮動脈へ誘導し、ゼラチンスポンジなどで塞栓する。1~3週間で吸収され再開通する。現在保険適用となっていないが、止血効果は高く大量出血時に有効であり、過多月経の改善や筋腫の縮小に効果がある。UAEと子宮全摘について、治療後5年の経過とHRQOL(健康関連QOL)を比較したランダム化比較試験(RCT)では¹²⁾、UAE群の82.7%で治療後に過多月経の症状が消失または軽減し、両群でHRQOLは有意に向上した。UAE群の28.4%で症状の改善が不十分であり子宮全摘を要したが、両群間で治療の満足度には有意差はなかった。MRガイド下集束超音波療法(MRgFUS)は、MRIガイド下に高密度超音波を収束させて、腫瘍を60~90℃に加熱し、熱凝固・変性・壊死させる方法で、低侵襲であるが保険適用となっていない。筋腫体積は6か月で30%減少し、症状も有意な改善がみられ¹³⁾、社会復帰までの時間も短い¹⁴⁾。しかし、治療に長時間を要し、大きな筋腫や多発性筋腫の場合や、腸管や座骨神経を避けられないような場合はこの治療法の適応とはならないなど、治療法として十分に確立されているとはいえない。

文 献

- 1) Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM: High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 100-107 (II)
 - 2) 厚生労働省：平成20年患者調査(傷病分類編)：傷病別年次推移表：www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/.../suihyo13.html
-

- 3) ACOG Practice Bulletin, American College of Obstetricians and Gynecologists: Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 387—400 (Guideline)
 - 4) Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Okamoto Y, Yoshikawa H: Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MR findings. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 998—1007 (III)
 - 5) Shiota M, Kotani Y, Umemoto M, Tobiume T, Tsuritani M, Shimaoka M, Hoshiai H: Deep-vein thrombosis is associated with large uterine fibroids. *Tohoku J Exp Med* 2011; 224: 87—89 (III)
 - 6) Spies JB, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Levine BA, Coyne K: Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 641—652 (II)
 - 7) Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M: *Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids*. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: p.CD000547 (I)
 - 8) Longinotti MK, Jacobson GF, Hung YY, Learman LA: Probability of hysterectomy after endometrial ablation. *Obstet Gynecol* 2008 Dec; 112: 1214—1220 (III)
 - 9) El-Nashar SA, Hopkins MR, Creedon DJ, St Sauver JL, Weaver AL, McGree ME, et al.: Prediction of treatment outcomes after global endometrial ablation. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 97—106 (II)
 - 10) Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A: Use of a Levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79: 1194—1198 (II)
 - 11) Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM: Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010; 82: 41—55 (I)
 - 12) van der Kooij SM, Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA: Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 105.e1—e13 (I)
 - 13) Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T: Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:184.e1—e6 (III)
 - 14) Taran FA, Tempany CM, Regan L, Inbar Y, Revel A, Stewart EA; MRgFUS Group: Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Nov; 34: 584—589 (II)
-

CQ216 妊孕性温存の希望・必要がある場合の子宮筋腫の取り扱いは？ —子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く—

Answer

1. 過多月経，月経困難症，圧迫症状，不妊などの症状を有する場合や長径が5～6cmを超えた場合では，子宮筋腫の部位，大きさ，個数，成長速度，妊娠・分娩の時期も考慮して核出術の要否を決める。(B)
2. 無症状で，長径が5～6cm以内のものであれば，定期的に経過観察する。ただし，数が多いものでは長径が5～6cmを超えたものと同様に対応することもある。(B)
3. 無症状で，長径が5～6cm以内のものであっても，他の婦人科手術時に核出術を行うことができる。(B)
4. 前回妊娠分娩時に子宮筋腫による障害があった場合に核出術を行う。(C)

▷解説

子宮が手拳大以上の場合にはすべて治療の対象とされていたが，近年では診断法の向上や社会状況の変化によって，単に大きさだけでなく年齢や症状，さらには患者の希望などによって個別化して治療方法を考えるようになった。多量の子宮出血から貧血を起している場合や，下腹痛，背部痛，頻尿などの圧迫による症状などが強い場合は躊躇なく治療を開始しなければならない症例も多い。また，患者が子宮筋腫に対して強い不安を感じている場合なども治療開始の目安となる。しかし，無症状の場合には苦慮することが少なくない。

1. 2. 単純に子宮筋腫の大きさだけで治療方針を決定することは困難であるものの，長径がおよそ5～6cmを治療対象の境界とすることが妥当である¹⁾²⁾。加えて，子宮筋腫核の数も重要な因子であるが，この点について個々の症例により症状が異なるために一律に結論を出すことは難しい。子宮筋腫を除去する方法は手術による摘出のみであり，他の治療方法は子宮筋腫核を縮小させる，あるいは，症状を軽減させるに過ぎない。妊娠前に子宮筋腫を縮小させておけば，妊孕性や周産期予後の向上につながる可能性は推測されるが，明確なデータはない。子宮動脈塞栓術は子宮筋腫に対する有効な治療法であり，また，施行後の妊娠例も報告されているが，癒着胎盤や前置胎盤など胎盤の異常が多いという報告³⁾もあり，挙児希望を有する患者に施術を推奨する結論はまだ出ていない。

妊孕性温存を目的とする場合は，子宮筋腫が妊娠・分娩にどのような影響を及ぼすかを考えて個々に対応する。早急な挙児希望がなければ，希望が出るまでGnRHアゴニストなどの薬物療法を断続的に行い子宮筋腫の縮小と症状の軽減を図ることは可能である。挙児希望がある患者では，不妊スクリーニング検査により他に不妊の原因因子がないと判断される場合で，とくに子宮筋腫が子宮腔の変形を来している場合には子宮筋腫核出術を考慮する⁴⁾⁵⁾。漿膜下子宮筋腫は不妊より流産との関連がいわれており⁶⁾症例によっては核出術を考慮する。また，核出術の決定には，患者の年齢も重要な要素である。近年の晩婚化，晩産化の傾向は挙児希望の年齢と子宮筋腫の好発年齢の一致を来しており⁷⁾，高年齢の挙児希望者については，生殖補助医療(ART)を先行させるか，核出術を先行させるかなどについて十分に検討する必要がある。また，手術に先立って卵の凍結保存についての情報提供も考慮することもよい。子宮筋腫核出術後に必要とされる避妊期間を定めることは難しいが，術後の避妊期間を3～6か月としている

場合が多い。この点からも、高年齢の挙児希望者については速やかに適切な判断が必要である。核出後の再発は15~30%^{8)~9)}あるとされ、手術施行に際しては再発の可能性について十分に説明し理解を得ておくことが要である。高年であれば再発の確率も低い可能性があるものの、年齢が若く多発しているものほど再発率が高い。子宮筋腫核出術は子宮全摘術のような根治術ではなく、目視あるいは触知できる筋腫核を摘出する手術であるため残存や新たな筋腫の発生を防ぎ得ない。また、術前のGnRHアゴニストの使用は貧血の改善、筋腫核の縮小効果、子宮への血流の減少による術中出血の減少が期待されて用いられることが多いが、子宮筋腫核の残存から術後再発を増加させる因子となる場合もある。手術の決定に際しては利点と欠点を十分に説明し合意を得る必要がある。

手術方法については、開腹によるもの、腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術、腹腔鏡下子宮筋腫核出術などがある。手術術式と子宮破裂の関係についての結論は得られていない。筋腫核出後の子宮破裂の危険性は、古典的帝王切開術後の子宮破裂の危険性より低いといわれているが、筋腫核出層が子宮筋全層にわたった場合、多数の筋腫を核出した場合、筋層内筋腫核出と既往帝王切開がともにある場合¹⁰⁾等には、陣痛発来前の選択的帝王切開術を行う。

3. 4. 産婦人科診療ガイドライン産科編¹⁾にもあるように、子宮筋腫は妊娠中切迫流産、妊娠末期の胎位異常、前置胎盤、常位胎盤早期剥離などさまざまな影響を及ぼす。さらに、分娩時には、陣痛異常、異常出血など、産褥期にも障害を及ぼす可能性がある。前回妊娠・分娩時に筋腫による異常があった場合には核出術を勧める。また、婦人科手術時に、子宮筋腫核出術を行うことも考慮されてよい。この際には、十分なインフォームドコンセントを得ておく。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：CQ501 妊婦から子宮筋腫合併妊娠の予後等について問われた時の説明は？ 産婦人科診療ガイドライン産科編 2011, 東京；日本産科婦人科学会 2011, 222—223 (Guideline)
 - 2) 4. 婦人科疾患合併妊娠 A. 子宮筋腫. 研修ノート No. 80 合併症妊娠, 東京；日本産婦人科医会, 2008, p64—67 (III)
 - 3) Pron G, et al.: Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: The Ontario multicenter trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 67—76 (II)
 - 4) 3B-2 不妊症に対する腹腔鏡手術. 生殖医療ガイドブック 2010, 東京, 日本生殖医学会, 2010, p 206—211 (III)
 - 5) 子宮筋腫に対する腹腔鏡下筋腫核出術のガイドライン. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2008; 24: 502—506 (Guideline)
 - 6) Pritts EA, et al.: Fibroids and infertility: An updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91: 1215—1223 (II)
 - 7) 第16表母の年齢別, 出産順位別, 出生数の年次推移. 母子保健の主なる統計—平成22年度刊行一, 母体保健事業団, 2010, p51—52
 - 8) 北出真理：子宮筋腫に対する腹腔鏡下手術の Tips. 産と婦 2012; 3: 319—330 (III)
 - 9) Candiani GB, et al.: Risk of recurrence after myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 385—389 (III)
 - 10) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：CQ403 帝王切開既往妊婦が経膈分娩(TOLAC, trial of labor after cesarean delivery)を希望した場合は？ 産婦人科診療ガイドライン産科編 2011, 2011, 170—172 東京；日本産科婦人科学会 (Guideline)
-

CQ217 子宮腺筋症の診断と治療は？*Answer*

1. 症状, 内診, 超音波検査により診断するが, 子宮筋腫や子宮肉腫との鑑別を要する場合には MRI 検査を行う. (B)
2. 子宮内膜症と同様の対症療法やホルモン療法を行う. (C)
3. 根治療法としては子宮全摘術を行う. (B)

▷ 解説

1. 子宮腺筋症(adenomyosis)は, 子宮筋層内に異所性子宮内膜組織を認める場合に用いる疾患名である. 従来は, 骨盤内膜症が外性子宮内膜症と呼ばれていたのに対して, 子宮腺筋症は内性子宮内膜症と呼称されていたが, 現在では独立した疾患名として用いられている.

子宮腺筋症は性成熟期から更年期にかけて好発し 40 歳代にピークがある. 不妊症の合併は子宮内膜症に比較して少なく, 経産婦に多いとされる. 確定診断は組織診断によるが, 発生頻度は病理学的にどこまで詳細に検索されたかに左右されるため, 子宮摘出標本の 10~50% と報告によって大きなばらつきがある. 一般に, 子宮内膜症のために子宮摘出術が行われた症例に本症は高頻度に認められ, 子宮筋腫との合併率も高く, およそ 1/3 から 1/2 の症例に子宮腺筋症を合併するといわれている. このような背景から子宮腺筋症の診断・治療についてのエビデンスは極めて少ない.

診断には超音波検査が有用であり, 子宮壁に境界不鮮明なびまん性あるいは腫瘤様の像を呈するが, 時として境界明瞭な筋腫に類似した限局性腫瘤としてみえることもある. 超音波検査と MRI 検査の診断精度は, 感度(74% vs 78%), 特異度(87% vs 88%)とも両者で同等であるが, MRI 検査は観察者による差が少ない¹⁾. 特に, 子宮筋腫および子宮肉腫との鑑別が必要な場合には MRI 検査が有用なことがある. また, 腫瘍マーカーでは CA125 が有用な場合がある.

2. 子宮腺筋症は子宮摘出時に偶発的に認められることも多く, このような場合, 多くは無症状である. 病巣が広範な場合はさまざまな自覚症状を訴えるが, 月経困難症と過多月経が主症状である. 子宮腺筋症による月経困難症は, 月経開始直前から月経期にかけての激しい骨盤痛であり, 発作性で間欠的であることが多い.

子宮腺筋症は元来, 不妊よりも多産と関連があるものと考えられてきた. この知見は, 子宮摘出術症例の病理学的研究から, 子宮腺筋症の頻度が多産の症例に多くみられたという成績に基づいている. 最近では, 子宮腺筋症の存在と不妊の関連性が示唆されている. しかしながら, いまだ子宮腺筋症と不妊を結びつける直接的な証拠が得られているわけではなく, 薬物あるいは手術療法後の妊娠例が報告されているに過ぎない^{2)~4)}.

月経困難症, 下腹痛, 性交痛などの疼痛, 過多月経やこれによる貧血, 圧迫症状および不妊などの症状があれば治療の対象とする. 妊娠の予後に影響を及ぼさないことが多いが, びまん性で広範囲にわたる病巣を有する場合は妊娠中における子宮筋の伸展を阻害したり壊死を起こし流産となったり, 逆に収縮を阻害し産褥期の子宮復古不全を起こす症例などが報告されている⁵⁾⁶⁾.

子宮腺筋症もエストロゲン依存性であることから, 子宮内膜症に準じて GnRH アゴニスト, ジエノゲスト, ダナゾール, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬などによるホルモン療法が行われる. GnRH アゴニストにより子宮体積の縮小と症状の軽減が得られ, 治療中は有効であるが効果の持続時間

は短く容易に再燃する。子宮内膜症に対する低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬の有用性が示されており、子宮腺筋症に対しても周期的あるいは持続投与が試みられているが、有用性を示す成績はいまだ示されていない。ジエノゲストは出血症状の増悪のおそれがあり、添付文書では慎重投与となっている。また、黄体ホルモン放出子宮内避妊システム(levonogestrel-releasing intrauterine system；ミレーナ 52mg[®])の有用性が検討されている⁷⁾。子宮腺筋症において、有意な経血量の減少⁸⁾、腺筋症病巣の縮小⁹⁾、および疼痛の改善が得られること¹⁰⁾が示されており有望な方法であるが、本邦では避妊用具であり治療薬としては認可されていない。

子宮動脈塞栓術について、1999年から2006年までの9つの報告を集めた成績では、156例に試みられて131例(84%)に症状の改善がみられている¹¹⁾が結論は得られていない。今後、症例数の集積による詳細な検討が待たれる。

3. 子宮温存を目的として子宮腺筋症病巣を切除する手術療法(子宮腺筋症病巣除去術、子宮腺筋症核出術などと称される)が試みられている^{12)~14)}。症状の改善が得られ、術後妊娠例も報告されているが、現在のところまだ手術の有効性と安全性は確立されたとはいえない。妊娠時には子宮破裂を起こす可能性もあるため、臨床成績を集積することが必要である。また、この術式に保険適応はない。根治療法としては子宮全摘術が行われる。

文 献

- 1) Dueholm M: Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006; 20: 569—582 (I)
 - 2) Barrier B, Malinowski M, Dick E, et al.: Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 1091—1094 (III)
 - 3) Kunz G, Beli D, Noe M, et al.: Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005; 20: 2309—2316 (II)
 - 4) Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D: Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 139—147 (III)
 - 5) 井上 潤, 永松あかり, 小石麻子, 他: 帝切後子宮摘出に至った子宮腺筋症合併妊娠の一例. *日産婦東京会誌* 1998; 47: 469—474 (III)
 - 6) 宇田川秀雄, 皆川祐子, 仙頭真有, 他: 子宮腺筋症の感染に併発したDICについて. *日産婦誌* 2001; 53: 32—36 (III)
 - 7) Fedele L, et al.: Hormonal treatments for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2008; 22: 333—339 (II)
 - 8) Fedele L, Bianchi S, Frontino G: Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonogestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68: 426—429 (II)
 - 9) Bragheto A, Caserta N, Bahamondes L, et al.: Effectiveness of the levonogestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007; 76: 195—199 (II)
 - 10) Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, et al.: The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonogestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception* 2009; 79: 189—193 (III)
 - 11) Levgur M: Therapeutic options for adenomyosis: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 1—15 (I)
-

-
- 12) Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, et al.: Modified reduction surgery for adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 132—138 (III)
 - 13) 西田正人, 須藤敦夫, 隠野理恵, 他: 新しい子宮腺筋症核出術. *日本生殖外科学会雑誌* 2003; 16: 33—35 (III)
 - 14) Fedele L, Bianchi S, Zanotti F, et al.: Fertility after conservative surgery for adenomyosis. *Human Reproduction* 1993; 8: 1708—1710 (II)
-

CQ218 良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞の鑑別診断と管理は？*Answer*

1. 問診, 内診, 超音波検査, 腫瘍マーカー, MRI など, 悪性腫瘍や非腫瘍性病変および機能性嚢胞との鑑別をする. (B)
2. 腫瘍が大きい場合 (長径 6cm 以上) または嚢胞による症状がある場合は, 手術を勧める. (B)
3. 腫瘍が小さい場合でも, 腫瘍と確実に診断できる場合は, 手術を勧める. (C)
4. 手術をしない場合は, 最初は月経周期を考慮して, 1~3 か月後, 以後 3~6 か月ごとに経過観察を行う. (C)
5. 手術をしない場合の臨床的診断精度には, 限界があることを説明する. (A)

▷ 解説

皮様嚢胞腫, 漿液性腺腫, 粘液性腺腫などの良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞の, 類似の形態を呈する疾患との鑑別診断と, 手術適応基準がテーマである。

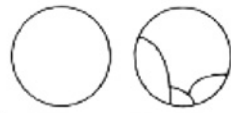





1. 卵巣に腫瘍が発生する確率は, 女性の全生涯で見ると 5~7% 程度とされ, 多様な組織型があり, その中に良性から悪性腫瘍までさまざまな腫瘍が存在する¹⁾. それに加え, 卵巣は他臓器癌の転移性腫瘍も 5% 程度ある. 卵巣癌早期発見の試みが行われてきたが, 超音波画像診断や腫瘍マーカーによるスクリーニングの有用性を確立することはできていない²⁾. 悪性が疑われる場合は, MRI で精査する. 腹水がある場合は腹水細胞診を行う. また, 卵巣周囲から発生する傍卵巣嚢胞, 卵管水腫, 偽嚢胞などの非腫瘍性病変や, 生殖年代では卵嚢嚢胞や出血性黄体嚢胞 (CQ219 参照) などの機能性嚢胞との鑑別をする. 機能性嚢胞が疑われる場合は, 卵巣周期を考慮し, 経過を追って観察する. さらに, 類腫瘍である子宮内膜症性嚢胞との鑑別が問題となることがある (CQ221 参照)³⁾.

1) 超音波断層法

経膈超音波による良性・悪性の正診率は 90% 程度とされている⁴⁾. 一般に悪性を疑わせる所見は, 充実性構造, 腫瘤壁から突出する乳頭状構造, 充実部分と嚢胞部分の混在などがある. 典型的なものでは容易に判断できるが, 判断に迷う症例も少なくない. そこで, 画像をパターン分類して診断を行う方法が試みられてきた. 日本超音波医学会が, その診断基準案を提案している (図 1)⁵⁾. これによると, 悪性腫瘍である確率は I 型・II 型・III 型では 3% 以下であり, IV 型は約 50%, V 型は約 70%, VI 型は 30% とされている. また, カラー・パルスドップラー法を併用すると, 腫瘍内の血流情報を得ることができる. 悪性群では隔壁・充実部に血流描出率が高く, 良性群では外壁に血流信号の描出率が高いと報告されている⁶⁾. エコーパターンに加えて, 発育の速さを把握するため定期的な検査を行い, 適切なタイミングでの治療を行う.

2) 腫瘍マーカー

異常に高い値の場合には悪性の可能性は高いが, スクリーニングとしての有用性は否定的である⁷⁾. しかし, 腫瘍が認められた場合に, 腫瘍マーカーの測定を行うことは, 有用である. 項目として CA125 を含んだ組み合わせを考える. 近年 HE4 などの新しいマーカーの有用性も指摘されつつあるが, 一般的には CA19-9・CA72-4・CA15-3・CEA・STN の中から選択する. 若年者の場合は, 胚細胞腫瘍が多いため, AFP・hCG・CA125・LDH の検査を行う^{1)8)~11)}.

I 型		嚢胞性パターン (内部エコーなし)
II 型		嚢胞性パターン (内部エコーあり)
III 型		混合パターン
IV 型		混合パターン (嚢胞性優位)
V 型		混合パターン (充実性優位)
VI 型		充実性パターン
分類不能		

(図 1) 卵巣腫瘍のエコーパターン分類

3) MRI

卵巣腫瘍の診断において、MRI は非常に有用である。骨盤内臓器である子宮や卵巣に対しては、CT よりも MRI 検査が優れている。T1 および T2 強調画像に加えて、造影 MRI を行うと、より一層良悪性の診断をつけやすくなる。MRI で悪性を疑わせる所見は、表 1 が代表的なものである¹²⁾。

4) CT

CT は、一般的に骨盤内臓器である卵巣には、不向きである。しかし、リンパ節腫脹や遠隔転移などを検出するためには、有用である。悪性が疑われる場合には、造影 CT を行う。

2. 長径 6cm 以上の嚢胞では、捻転のリスクが高く、手術を勧める。長径 6cm 未満では、捻転のリスクが低いため、経過観察を勧める報告が多い¹³⁾。

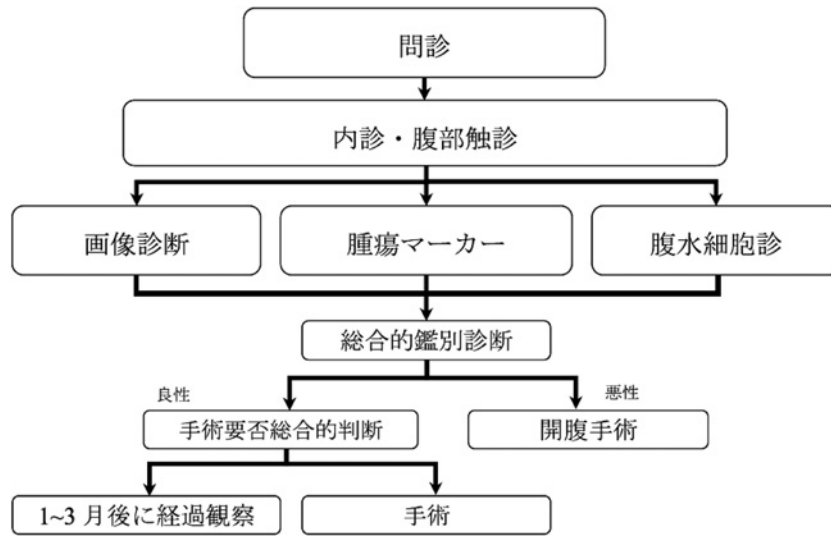
3. 未熟奇形腫は若年者に多く、全奇形腫の 3% にみられること、成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化は 40 歳以上に多く、1~2% にみられることから¹⁴⁾、長径 6cm 未満でもこのような腫瘍を考える場合は、手術を考慮する。また、手術する場合は、嚢腫摘出と付属器切除の選択、腹腔鏡手術と開腹手術の選択について、説明のうえで決定することが重要である。

4. 手術をしない場合で、機能的嚢胞や良性と考えられる卵巣嚢胞の場合は、最初は月経周期を考慮して、1~3 か月後に再診をする¹⁵⁾。また、貯留嚢胞など 3~6 か月で変化するものが疑われる場合は、3~6 か月ごとに経過を観察する¹⁶⁾。手術を選択するか、経過を観察するかについては、それぞれの利点とリスクをよく説明し同意を得たうえで、管理を続けていくことが必要である (図 2)。

5. 最終的な良悪性の診断は、病理組織学的検査によること、また、手術をしないで臨床的に診断する場合の精度には、限界があることを説明する。

(表1) MRIでの卵巣癌の診断基準

主所見 嚢胞部分と充実性部分の混在 隔壁の不規則な肥厚、隔壁内の結節の存在 腫瘍内壊死や出血の存在 内部構造の不均一な造影効果の存在 随伴所見 生理的範囲を逸脱した腹水の存在 リンパ節の腫大 周囲への拡大浸潤傾向 腹膜、腸間膜、大網への播種巣の存在



(図2) 卵巣腫瘍の診断と管理のフローチャート

文 献

- 1) Curtin JP: Management of the adnexal mass. Gynecol Oncol 1994; 55: S42 (II)
- 2) Crayford TJB, Campbell S, Bourne TH, et al.: Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. Lancet 2000; 355: 1060—1063 (II)
- 3) 小林 浩：症例から学ぶ生殖医学 4) 子宮内膜症/子宮腺筋症卵巣チョコレート嚢胞と癌化. 日産婦誌 2005 ; 57 : N-351—N355 (II)
- 4) 石原楷輔, 他：婦人科超音波の実際. 産婦治療 2006 ; 92 : 15—24 (III)
- 5) 日本超音波医学会用語・診断基準委員会：卵巣腫瘍のエコーパターン分類. Jpn J Med Ultrasonics 2000 ; 27 : 912—914 (III)
- 6) 崔 華, 他：超音波断層法並びに超音波カラードプラー法による卵巣悪性腫瘍の診断. J Med Ultrasonics 2001 ; 28 : 109—119 (II)
- 7) 小林 浩：卵巣癌のスクリーニング 2) 腫瘍マーカー. 産婦の実際 2006 ; 55 : 1875—1878 (II)
- 8) Freydank MK, Laubender RP, Rack B, Schuhmacher L, Jeschke U, Scholz C: Two-marker combination for preoperative discrimination of benign and malignant ovarian masses. Anticancer Res 2012; 32: 2003—2008 (II)

- 9) Donach N, Yu Y, Artioli G, Banna G, Feng W, Bast RC Jr, Zhang Z, Nicoletto MO: Combined use of biomarkers for detection of ovarian cancer in high-risk women. *Tumour Biol* 2010; 31: 209—215 (II)
 - 10) Tanyi JL, Scholler N: Oncology biomarkers for gynecologic malignancies. *Front Biosci* 2012; 4: 1097—1110 (III)
 - 11) Aggarwal P, Kehoe S: Serum tumour markers on gynaecological cancers. *Maturitas* 2010; 67: 46—53 (III)
 - 12) Stevens SK, Hricak H, Stern JL: Ovarian lesions: detection and characterization with MR imaging at 1.5T. *Radiology* 1991; 181: 481—488 (III)
 - 13) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会(編集・監修): 産婦人科診療ガイドライン産科編 2011-CQ 504 妊娠初期の卵巣嚢胞の取り扱いは?, 東京: 日本産科婦人科学会, 2011; 229—231 (III)
 - 14) 安田 允, 田中忠夫監修: 婦人科腫瘍病理アトラス, 東京: 金原出版, 2003, 68—76 (III)
 - 15) MacKenna A, Fabres C, Alam V, Morales V: Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study. *Human Reprod* 2000; 15: 2567—2569 (II)
 - 16) Alcázar JL, Castillo G, Jurado M, García GL: Is expectant management of sonographically benign adnexal cysts an option in selected asymptomatic premenopausal women? *Hum Reprod* 2005; 20: 3231—3234 (III)
-

CQ219 出血性黄体嚢胞・卵巣出血の診断は？*Answer*

1. 問診, BBT, 腹部所見, 超音波所見などから総合的に診断する. (B)
2. 超音波検査で卵巣腫瘤像と腹腔内液体貯留を認め, 腹腔内出血の診断が困難な場合は, ダグラス窩穿刺で確認する. (C)
3. 腹腔内出血を認めた場合, 異所性妊娠を除外する. (B)
4. 多量の腹腔内出血が疑われ, バイタルサインが不良の場合, あるいは, 血色素量が急激に低下し出血の持続が疑われる場合は, 緊急手術を行う. (B)

▷ 解説

1. 卵巣出血は婦人科急性腹症の代表的な疾患である.

1) 成因は多様で腹腔内出血をきたす婦人科急性腹症では異所性妊娠に次いで頻度が高い. 広義の卵巣出血は, その成因により, 外因性・内因性・特発性の3者に分類される¹⁾. 外因性卵巣出血の成因は, 外傷性 (IVF-ET などの採卵, 卵巣手術, 腹部外傷など) と非外傷性 (子宮内膜症や悪性腫瘍などの卵巣への波及によるもの) に分けられ, 内因性卵巣出血の成因には, 全身性の血液凝固異常や抗凝固剤の服用, 過排卵刺激に起因する局所の循環動態の破綻などがある. 特発性卵巣出血には, 卵胞出血および出血性黄体嚢胞からの出血がある. 排卵に伴う断裂血管からの出血が卵胞出血であり, 卵胞出血による血液が黄体内に貯留して血腫を形成し嚢胞化したものが出血性黄体嚢胞である. 卵巣出血は, 出血性黄体嚢胞から腹腔内へ出血したものが多い.

2) 発症年齢は, 12~52 歳までの報告があり生殖年齢全般にわたる. その分布は 20 歳未満が 12%, 41 歳以上が 10% であり, 特に好発年齢を認めない²⁾. 経妊・経産には有意差はない²⁾³⁾. 症状は, 急性の下腹部痛を主訴とすることが多い. 圧痛・筋性防御などの腹膜刺激症状のほか, 悪心・嘔吐・下痢などの消化器症状も呈する. 腹痛の程度は, 出血の程度によりさまざまである.

3) 診断では, 問診により月経周期, 性交の有無と時期, 出血傾向や抗凝固剤の使用などの既往歴, 不妊治療の有無, 腹痛の状態を聴取する. 月経周期との関係は, 黄体期である第 15 日から第 28 日までが最も多く, 出血性黄体嚢胞による卵巣出血の頻度が高い. 卵胞出血は排卵期の前後となる. また, 性交がきっかけとなることが多く³⁾, 部位は左より右に多い. これは解剖学的に直腸および S 状結腸がクッションとなるためと考えられている²⁾.

2. 画像診断

1) 超音波検査

腹腔内出血の診断は, 経腔超音波検査でダグラス窩の echo free space を確認することでほぼ可能であるが, 迷う場合は, ダグラス窩穿刺による小凝血塊の混じった非凝固性血液の吸引も有用である. 前述のように, 卵巣出血のほとんどが出血性黄体嚢胞であり, その超音波所見は, 主に出血後の凝血の形成やその吸収などの時間的推移により多彩で, 以下の 4 つのエコー像に分類される⁴⁾⁵⁾.

①びまん性高輝度点状・線状エコー像: 比較的新しく, 少量の卵巣内出血を表す.

②比較的境界明瞭な充実性部分様エコー像: 卵巣内出血後の溶血過程で, 凝血と血清部分が分離し, その境界が画像上比較的明瞭に示される.

③スポンジ状, 網状エコー像: 比較的新しく, 量の多い卵巣内出血を表す.

④ 綿くす様の不明瞭なエコー像：比較的量の多い卵巣内出血が、溶血の過程でエコー輝度が減衰したものの。

上記のような卵巣腫大と腹腔内出血を黄体期に認めれば、卵巣出血の可能性が高い。複雑な超音波所見のため、悪性腫瘍との鑑別が必要となるが、内部エコーが刻々と変化するので、経過を追って観察することで鑑別が可能である。

2) CT 検査

出血性黄体嚢胞では、CT 上高輝度の血液が嚢胞内に鏡面像を形成する。腹腔内に出血した場合は、破裂により嚢胞は緊満感が低下し、壁のたるみや表面のくぼみが認められ、高吸収の血液内に相対的低吸収の卵巣が認められる。出血性黄体嚢胞破裂の場合、嚢胞壁は厚く強く造影されるのが特徴的である⁶⁾。

3) MRI 検査

MRI は血液成分と他の成分の鑑別に優れ、急性期の血腫では、T1 強調像で低～中信号、T2 強調像で低信号を示すが、出血の時期などにより多彩な像を示す。超音波検査で明らかな出血性黄体嚢胞において、T1 強調像で低信号は 64%、中～高信号を示したのは 36%、T2 強調像で高信号は 18% であり⁷⁾、さまざまな因子により変化する。

3. 異所性妊娠を除外するため、妊娠反応を検査するが、正常妊娠でも妊娠黄体性卵巣出血の可能性はある。妊娠と合併した卵巣出血の発症は、非妊娠時と異なり月経第 31 日以降が多い。妊娠により黄体が嚢胞化、増大したことが関連していると推測されている⁴⁾。

4. 卵巣出血による腹腔内出血量は、500mL 以下が約 8 割である。腹腔内出血が少量で循環動態が安定していれば、入院したうえで保存的に管理することが可能である。しかし、推定腹腔内出血量が 500 mL 以上、または血色素量 8g/dL 未満で、かつ卵巣出血が持続して全身状態が悪化する場合は、緊急手術の適応があり⁴⁾、一次機関は搬送の検討が必要である。血行動態が安定している場合は、手術時間が短く、術後の疼痛軽減に有効な腹腔鏡手術も選択可能である⁸⁾。腹腔内の出血量は、血色素量減少からの推定の他、エコー像で、モリソン窩やダグラス窩の出血貯留深度 5cm 以上の所見から、約 400mL 以上と推定する方法がある。

文 献

- 1) 京 哲：卵巣茎捻転，卵巣出血．救急医学 2008；32：1043—1047 (III)
 - 2) Hallatt JG, Steele CH, Snyder M: Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: A study of 173 surgical cases. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 5—8 (II)
 - 3) Hibbard LT: Corpus luteum surgery. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 666—670 (II)
 - 4) 梁 栄治, 杉浦健太郎, 杉本充弘：卵巣出血，出血性黄体嚢胞．産科と婦人科 2002；97：365—370 (II)
 - 5) Okai T, Kobayashi K, Ryo E, et al.: Transvaginal sonographic appearance of hemorrhagic functional ovarian cysts and their spontaneous regression. Int J Gynecol Obstet 1994; 44: 47—52 (II)
 - 6) 小倉裕司, 角 由佳, 鶴飼 勲, 他：急性腹症．外科治療 2005；92：71—82 (III)
 - 7) Kanso HN, Hachem K, Aoun NJ, et al.: Variable MR findings in ovarian functional hemorrhagic cysts. J Magn Reson Imaging 2006; 24: 356—361 (III)
 - 8) Teng SW, Tseng JY, Chang CK, et al.: Comparison of laparoscopy and laparotomy in managing hemodynamically stable patients with ruptured corpus luteum with hemoperitoneum. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003; 10: 474—477 (II)
-

CQ220 卵巣子宮内膜症性嚢胞（チョコレート嚢胞）の治療は？*Answer*

1. 年齢, 嚢胞の大きさ, 挙児希望の有無を考慮して経過観察・薬物療法・手術療法のいずれかを選択するが, 破裂・感染・悪性化予防の観点からは手術療法が優先される. (B)
2. 手術療法にあたっては, 根治性と卵巣機能温存の必要性を考慮して術式を決定する. (B)
3. 年齢, 嚢胞の大きさ, 充実部分の有無により悪性化のリスクが高い症例では患側卵巣の摘出を選択する. (C)
4. 挙児希望のない場合には再発予防のため, 術後, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬, ジエノゲスト, GnRH アゴニストを投与する. (C)

▷ 解説

1. 卵巣はダグラス窩とならび子宮内膜症の好発部位の1つであり, チョコレート嚢胞は子宮内膜症の一病変である. しかし, 悪性を含む多様な卵巣腫瘍との鑑別が必要であること, 破裂や感染をきたしやすいこと, 病変自体や手術が卵巣機能に直結することなど, 他の内膜症病変と異なる特徴を有する. したがって, 治療の基本方針は嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症と同様であるものの, チョコレート嚢胞に対しては, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬, プロゲスチン, GnRH アゴニスト, ダナゾールなどの薬物療法は各々縮小効果を示すが消失させることは困難であるため, チョコレート嚢胞の治療では手術療法が優先される.

また, 卵巣癌における病理学的な検討でチョコレート嚢胞の合併が高頻度に認められることから, チョコレート嚢胞が卵巣癌の発生源となつている可能性が注目されている. チョコレート嚢胞では薬物療法を選択することもあり, 手術療法が選択される場合でも腹腔鏡下卵巣嚢胞摘出術を行うことが多い. したがって, 診断においては他の卵巣腫瘍との鑑別を慎重に行う必要がある. チョコレート嚢胞の診断において MRI 検査は有用であり, 特に T1・T2 強調画像と脂肪抑制法が有用であり勧められる¹⁾. 悪性腫瘍との鑑別で重要な所見は壁の不整や充実性病変であり, これらの所見を認めた場合には, パワードックプラー法や MRI 造影検査により血流の状態を確認することが勧められる. また, 子宮内膜症では血清 CA125 が高値を示すことが多い²⁾.

2. 手術療法として卵巣摘出, 嚢胞摘出, 嚢胞壁焼灼などがあげられる. コクランレビューでは, チョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下嚢胞摘出術は嚢胞壁焼灼術に比較して, 月経困難症 (OR 0.15 CI 0.06~0.38), 性交痛 (OR 0.08 CI 0.01~0.51), 慢性骨盤痛 (OR 0.10 CI 0.02~0.56) の症状改善率が有意に高く, 再発率 (OR 0.41 CI 0.18~0.93), 再手術率 (OR 0.21 CI 0.05~0.79) は有意に低いことが示されている. また, 不妊症例においては, 腹腔鏡下嚢胞摘出術は嚢胞壁焼灼術に比較して, 術後の自然妊娠率は有意に高かった (OR 5.21 CI 2.04~13.29) が, 排卵誘発や人工授精などの不妊治療を行う場合への影響については十分なエビデンスが得られていない³⁾. チョコレート嚢胞に対する手術の根治性と術後卵巣機能の温存は重要な課題であり, 術式として卵巣摘出, 嚢胞摘出, 嚢胞壁焼灼, エタノール固定, 吸引洗浄の順に根治性が高く再発率は低いが, 逆に卵胞発育, 卵巣機能が喪失・低下するリスクも高い. そこで, チョコレート嚢胞の手術療法に際してはその目的 (疼痛緩和,

(表 1) 年齢別の卵巣癌合併数

年齢	チョコレート嚢胞 (人)	卵巣癌合併数	合併率 (%)
20 歳未満	46	0	0.00
20 歳代	1,908	11	0.58
30 歳代	3,450	45	1.30
40 歳代	2,362	97	4.11
50 歳代	415	91	21.93
60 歳代	55	27	49.09
70 歳以上	27	11	40.74
合計 (人)	8,263	282	3.41

日産婦生殖・内分泌委員会；エンドメトリオーシス研究会会員を対象としたアンケート調査による

(表 2) 嚢胞径と卵巣癌発生率

大きさ (cm)	チョコレート嚢胞	卵巣癌合併数	合併率 (%)
15 以上	157	23	12.8
14	50	4	7.4
13	206	7	3.3
12	107	5	4.5
11	50	5	9.1
10	256	13	4.8
9	521	8	1.5
8	884	10	1.1
7	1,504	10	0.7
6	1,454	9	0.6
5	1,818	6	0.3
4	884	6	0.7
3 以下	364	0	0.0

日産婦生殖・内分泌委員会；エンドメトリオーシス研究会会員を対象としたアンケート調査による

妊孕性改善，悪性化予防)を明確にして，根治性と卵巣機能の温存の観点から術式を選択する⁴⁾。比較的小さな腫瘍で，挙児希望があるものは経過観察あるいは不妊治療を優先する場合が多い。

3. 11 年間に登録された 6,398 人(平均観察期間 12.8 年)を対象とした日本での前方視的コホート研究によると，チョコレート嚢胞から卵巣癌が発生する頻度は 0.7% 程度と推定され，50 歳以上で有意に頻度が上昇することが報告されている⁵⁾。日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会は，チョコレート嚢胞に対して手術が行われた症例の調査により，全体の 3.41% に卵巣癌が合併し，合併率は年齢とともに高くなり，40 歳代では 4.11% と高率であることを報告した(表 1)。また，嚢胞の大きさ別に卵巣癌の合併率をみると 10cm 以上で合併率が高くなっている(表 2)⁶⁾。これらのことから，チョコレート嚢胞の悪性化には十分注意する必要がある。特に 40 歳以上で長径 10cm 以上あるいは急速な増大を認める症例では，超音波検査や MRI 検査で評価したうえで，悪性化の組織学的検索を目的とした卵巣摘出術も考慮する必要がある。

4. 再発して手術を繰り返すことを避ける意味でも，妊娠を目的としない場合には低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬やジエノゲストなど長期間投与可能な薬剤を組み合わせ，再発の予防を考慮する必要がある。術後無治療の場合，再発率が 34% (95%CI 29~40%) であるのに対し，術後に経口避妊薬を持続投与した場合には 8% (95%CI 6~11%) にとどまる。また，術後経口避妊薬の継続使用と非使用のオッズ比は 0.12 (95%CI 0.05~0.29) であり，再発のリスクを劇的に減らすことが示されている⁷⁾。

文 献

- 1) Togashi K, Nishimura K, Kimura I, et al.: Endometrial cysts: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1991; 180: 73—78 (III)
- 2) Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, et al.: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 630—634 (III)
- 3) Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al.: Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD004992 (I)
- 4) Chapron C, Vercellini P, Barakat H, et al.: Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002; 591—597 (III)
- 5) Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, et al.: Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 37—43
- 6) 日本産科婦人科学会編：子宮内膜症取扱い規約 第2部治療編・診療編，第2版，東京：金原出版，2010 (III)
- 7) Vercellini P, DE Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L: Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 8—16 (I)

CQ221 嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？*Answer*

1. 疼痛には、まず鎮痛剤（NSAIDs）による対症療法を行う。（B）
2. 鎮痛剤の効果が不十分な場合や子宮内膜症自体への治療が必要な場合は、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬、ジェノゲストを第1選択、GnRH アゴニスト、ダナゾールを第2選択として投与する。（C）
3. 薬物療法が無効な場合または不妊症を伴う場合には、手術による子宮内膜症病巣の焼灼・摘除、癒着剥離を行う。（B）

▷ 解説

子宮内膜症（endometriosis）とは、子宮内膜組織に類似する組織が子宮内腔または子宮筋層以外の部位で発生・発育するものであり、類腫瘍に分類される。子宮内膜症の主な症状は、月経困難症、慢性骨盤痛、排便痛、性交痛などの疼痛症状と妊孕性の低下である。その有病率は生殖年齢女性の約7～10%であると推定され、好発年齢が20代から40代までの女性の社会的活動性が最も高い年代であるため、個人、家庭、社会にとって重大な影響を及ぼす疾患である。

子宮内膜症は主として疼痛と不妊を主訴に来院して発見されるが、健診などの際に偶然発見されることもある。まず、問診により疼痛の経過、発症時期、部位などを詳細に聴取する。続いて内診により子宮内膜症に特有な所見（子宮可動性の制限、ダグラス窩の硬結など）を確認する。同時に経膈超音波検査にて卵巣子宮内膜症性嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）の有無を観察する。腫瘍マーカーとしてCA125が用いられるが、感度（sensitivity）や特異度（specificity）が高くなく、しかも広範な病巣でないと高値をとりにくい¹⁾。

上記の診察・検査により子宮内膜症で矛盾しない状態、すなわち臨床的に子宮内膜症という診断のもとに医学的介入を行うことは正当化される。子宮内膜症の確定診断は病変を直接視認するという取り決めになっている。しかし、確定診断のための侵襲とコストに見合うメリットがない場合には臨床子宮内膜症という診断で治療を進めることになる²⁾。

1. 子宮内膜症の治療は薬物療法と手術療法の2つに分けられる。疼痛緩和については薬物療法と手術療法のいずれも有効性が確認されており、両者をうまく組み合わせてさらに治療効果を高めることができる一方、子宮内膜症は薬物療法、手術療法のいずれを用いても再発率は高く、少なくとも閉経期までの長期の管理が必要であることが問題となる。したがって、治療法の選択は疼痛の性質や程度、年齢、挙児希望、就労状況など患者の個々の状況を詳細に考慮して決定するべきであるが、原則はリスクやコストが低いものを優先する。この様な観点から、子宮内膜症に伴う疼痛に対してはまず鎮痛剤（NSAIDs）を投与する。

2. しかし、20%の子宮内膜症患者においては鎮痛剤を用いても疼痛をコントロールできないといわれている。このような場合の第1選択薬としての主流はこれまでGnRHアゴニストやダナゾールであった。しかし、これらの薬剤は副作用（GnRHアゴニストではエストロゲン低下によるのぼせ、ほてり、骨量減少、不眠、うつ症状があり、ダナゾールでは体重増加、浮腫、座瘡、肝機能障害、血栓症）のため使用期間の制限があり、長期的な管理には向いていない。そこで、第1選択薬は長期に安全に使用可能な低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬とジェノゲストである。まず、コストとリスクの観点

からは低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬が使用しやすい³⁾。特に月経困難症については高い有効性が示されており⁴⁾、鎮痛剤でコントロール不良なレベルの疼痛があれば、子宮内膜症の進行予防という観点からも早期から投与を検討するべきであると考えられる。さらに最近、プロゲステロン作用の特異性が高くアンドロゲン作用などの副作用が少ない特徴により単独で長期に使用可能なプロゲスチンとしてジエノゲストが発売され、低用量ピルでコントロール不良な症例にも有効性が期待されている⁵⁾。特に、血栓症のリスクという観点から低用量ピルが使用しにくい40歳代の症例では有用な薬剤である。

3. 子宮内膜症の治療における手術療法は、薬物療法でコントロールしきれない疼痛の緩和と妊孕性の改善の2つを目的として行われる。腹腔鏡下手術において子宮内膜症の病巣切除を行った場合、診断のみにとどめた場合に比較して有意に疼痛症状が改善され(80% vs 32%)⁶⁾、内膜症病巣の処置法については、腹腔鏡下の病巣切除術と病巣焼灼術ともに慢性骨盤痛を有意に改善し、両者の間に有意差はなかったことが示されている⁷⁾。

なお、子宮内膜症を伴う不妊症に対して薬物療法が有効であるというエビデンスは認められない。コクランレビューでは、ダナゾール、GnRH アゴニスト、メドロキシプロゲステロン、ゲストリノン、経口避妊薬による排卵抑制治療と、プラセボとの比較および無治療との比較で、いずれの薬物も妊孕性の向上に寄与しないことが示されている⁸⁾。また、ESHRE のガイドラインでも、軽症の子宮内膜症による不妊治療に薬剤による排卵抑制は推奨されていない³⁾。一方、IVF 施行時の排卵誘発法に関して、コクランレビューでは3~6か月のGnRH アゴニストの使用により臨床妊娠率は4倍増加することが示されている⁹⁾。

文 献

- 1) Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzi E, Kistner RW, Knapp RC: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45: 630—634 (III)
 - 2) Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA; Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group: Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78: 961—972 (II)
 - 3) Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group: ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698—2704 (II)
 - 4) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N: Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90: 1583—1588 (I)
 - 5) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Terakawa N: Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2008 (I)
 - 6) Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al.: Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82: 878—884 (I)
 - 7) Wright J, Lotfallah H, Jones K, et al.: A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83: 1830—1836 (I)
-

- 8) Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P: Ovulation suppression for endometriosis. Cochrane Review Database of systemic Reviews, Issue 3 Art. No: CD000155. 2007 (I)
 - 9) Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A: Long term pituitary down-regulation before in vitro fertilization for women with endometriosis. Cichrane Database of Systematic Revies, Issue 4 Art. No. CD004635. 2006 (II)
-

CQ222 バルトリン腺嚢胞の取り扱いとは？*Answer*

1. 腫脹が軽度で症状がない場合は処置を要しない. (B)
2. 膿瘍を形成して症状が激しい場合には緊急の処置として穿刺・切開, ドレナージにより排膿させ, 膿の細菌培養検査と抗菌薬の投与を行う. (B)
3. 手術としてはバルトリン腺の機能を温存する造袋術 (marsupialization) が有用である. (B)
4. 造袋術を行っても再発する症例, バルトリン腺膿瘍の再発を繰り返す症例, 腺実質に腫瘍が疑われる症例などに摘出術を行う. (B)
5. バルトリン腺癌は非常に稀であるが, 疑わしい場合は組織学的検索を行う. (B)

▷ 解説

バルトリン腺嚢胞の多くは, バルトリン腺開口部の閉塞により, バルトリン腺そのものが腫脹するより導管が嚢胞状に拡張したものである。嚢胞の内容物は粘液性分泌物であるが, 嚢胞に感染が起これば膿瘍を形成する。バルトリン腺嚢胞の診断は視診と触診により容易である。炎症所見がない波動性腫瘍の場合はバルトリン腺嚢胞を疑い, 炎症所見があれば膿瘍である。鑑別を要する外陰部腫瘍には外陰部良性腫瘍 (線維腫, 脂肪腫など), 腔壁嚢腫, 外陰悪性腫瘍 (多くはバルトリン腺癌) がある。

1. バルトリン腺嚢胞は小さく, 無症状なら, 経過観察する。なんらかの症状があれば, 治療の対象となる。炎症が比較的軽い場合は, 推定起炎菌に感受性のある広域スペクトルの抗菌薬を投与し, 起炎菌判明後は感受性のある抗菌薬に変更する。抗菌薬は一般的には経口剤で十分であるが, 重症の場合は注射剤も使用する。必要に応じて消炎鎮痛剤を併用し, 外陰部の清潔保持を指導して保存的に治療する。炎症や疼痛が強い場合, 膿瘍を形成した場合には保存的治療に加えて外科的治療が必要となることが多い¹⁾²⁾。

2. 急性期の疼痛除去には穿刺, 切開術による排液・排膿が有効であり, 外来で緊急に実施できる。切開術後は排液促進と癒着防止の目的でガーゼドレーンを置くことも多いが, 切開術は切開部の癒着により, 再発をきたすことが多い¹⁾²⁾。穿刺あるいは切開により膿汁が確認された場合は細菌培養検査を行うべきである。必要に応じて抗菌薬感受性試験を行い, 抗菌薬を選択する。膿瘍の起炎菌は以前には淋菌が多かったが, 現在ではブドウ球菌, 連鎖球菌, 大腸菌および嫌気性菌が主体となり, 各種細菌の複合感染を起こしていることが多い^{1)~3)}。わが国の性感染症のなかで最も患者数が多いクラミジア・トラコマティスの報告例⁴⁾もあり, 注意を要する。

3. 外科的治療には穿刺, 切開術, ドレナージ, 造袋術 (開窓術), 摘出術があり, 術式の選択は臨床経過と患者の希望も加味して決定する。外来で実施するのは摘出術以外に限られる²⁾。造袋術 (開窓術) は Jacobson が創始した術式⁵⁾⁶⁾であり, 有症状でカプセルのある嚢胞および膿瘍が適応となる。外来で局所麻酔下にも実施可能で, バルトリン腺の分泌機能を温存でき, 開窓部を大きくすれば再発も少なく¹⁾, 第一選択の術式である。急性期も禁忌ではないが, 開窓部が癒合閉鎖しやすいため, 術前から抗菌薬を投与し, 消炎しておくことと手術操作が容易で術後経過も良好である。CO₂ レーザーを用いた開窓術も工夫されており, 200 例 (うち両側嚢胞 7 例) 207 個の CO₂ レーザーによる手術成績を後方視的に分析した

最近の報告⁷⁾では、一次治癒は95.7%で、6か月以上の経過観察での再発は4.3%にすぎず、有用かつ優れた治療法と考えられる。

4. 摘出術は根治術式であるが、術中にバルトリン腺付近の静脈叢を損傷して、大出血や術後血腫をつくることがあるので、慎重な操作が必要である。このため、外来でなく手術室で麻酔下に行い、術後は入院管理するのが望ましい。バルトリン腺膿瘍の再発症例、造袋術後の再発症例、腺実質に腫瘍が疑われる症例などが摘出術の適応となる。急性炎症例は完全摘出が困難なため、避けるべきである¹⁾²⁾。

5. バルトリン腺癌の鑑別が最も重要であり、頻度的には外陰癌の3.9⁸⁾～7%⁹⁾で、非常にまれであるが、50歳以下の年齢層ではバルトリン腺嚢胞もしくは膿瘍と誤って診断され、腺癌の診断が平均10.8か月遅れていることが報告⁸⁾されている。とくに45歳以下の若年患者ではバルトリン腺嚢胞と診断され、バルトリン腺癌の診断がしばしば遅れていることが指摘⁸⁾されており、注意を要する。炎症・疼痛のない充実性腫瘤を認めた場合には、悪性を疑い、穿刺生検あるいは試験切除を必ず施行し、病理組織検査を行うべきである。病理組織学的診断が確定した場合は外陰癌に準じて治療を行う。

文 献

- 1) Pundir J, Auld J: A review of the management of diseases of the Bartholin's gland. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28: 161—165 (III)
 - 2) Omole F, Simmons BJ, Hacker Y: Management of Bartholin's duct cyst and gland abscess. *Am Fam Physician* 2003; 68: 135—140 (III)
 - 3) Brook I: Aerobic and anaerobic microbiology of Bartholin's abscess. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 32—34 (III)
 - 4) Saul HM, Grossman MB: The role of chlamydia trachomatis in Bartholin's gland abscess. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 576—577 (III)
 - 5) Jacobson P: Vulvovaginal (Bartholin) cyst treatment by marsupialization. *West J Surg* 1950; 58: 704—708 (III)
 - 6) Jacobson P: Marsupialization of vulvovaginal (Bartholin) cysts: report of 140 patients with 152 cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 73—78 (III)
 - 7) Fambrini M, Penna C, Pierelli A, Fallani MG, Andersson KL, Lozza V, et al.: Carbon-dioxide laser vaporization of the Bartholin gland cyst: A retrospective analysis on 200 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 327—331 (III)
 - 8) Leuchter RS, Hacker NF, Voet RL, Berek JS, Townsend DE, Lagasse LD: Primary carcinoma of the Bartholin gland: A report of 14 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 361—368 (III)
 - 9) Copelland LJ, Seige N, Gershenson DM, McGuffee VB, Abdul-karim F, Rutledge FN: Bartholin gland carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 794—801 (III)
-

CQ223 婦人科癌治療後の再発早期発見のための経過観察は？*Answer*

1. 経過観察の間隔の目安は、1～3年目：1～3か月ごと、4～5年目：6か月ごと、6年目以降：1年ごと。(C)
2. 問診・触診・内診・直腸診，細胞診，胸部X線検査，腫瘍マーカー，超音波検査，CTなどを行う。(C)

▷ 解説

●婦人科癌治療後の経過観察の間隔・検査項目については十分なエビデンスがなく、確立されていない。

●再発の早期発見が予後の改善につながるという十分なエビデンスも得られていない。

●再発の多くは5年以内であるため治療後5年間はとくに慎重なフォローアップを行うが、5年以降の再発もみられるので長期の経過観察が望ましい。

●再発の危険度は個々の症例によって異なるため、症例によって再発リスクを考慮したうえで経過観察すべきである。

●経過観察中には、治療後の下肢リンパ浮腫などの合併症や骨粗鬆症など女性のトータルヘルスケアにも留意する。

子宮頸癌

再発は治療後の2年以内に多いとされている^{1)~3)}。NCCNガイドライン⁴⁾では治療終了後の経過観察の間隔は1～2年目で3～6か月ごと、3～5年目は6か月ごと、それ以降は年1回を推奨している。ACOGのPractice Bulletin⁵⁾では最初の3年間は3～4か月ごと、4～5年目は6か月ごとのフォローを勧めており、日本婦人科腫瘍学会のガイドライン⁶⁾では1～2年目は1～3か月ごと、3年目は3～6か月ごと、4～5年目は6か月ごと、6年目以降は1年ごとの経過観察を推奨している。頸癌では骨盤内再発が多いことから¹⁾²⁾内診・直腸診は有効な手段であり、加えて体表のリンパ節などの触診も行う。そのほかに再発発見に役立つ検査項目としては、細胞診、胸部X線検査、腫瘍マーカー、CT/MRI、核医学検査(骨シンチグラム・ガリウムシンチグラム)、PET/CTなどがあげられるが、どの検査をルーチンにあるいはどの時期に行うかに関しては確立されていない。細胞診や腫瘍マーカー(SCCなど)検査についても、ルーチン検査として有用とする報告⁷⁾⁸⁾とその有用性を疑問視する報告²⁾⁹⁾がある。NCCNガイドライン⁴⁾とACOGのPractice Bulletin⁵⁾では診察ごとの細胞診を勧めており、ACOGのPractice Bulletinでは1年ごとの胸部X線検査を勧めている。日本婦人科腫瘍学会のガイドライン⁶⁾もこれらの検査を適宜施行することが望ましいとしている。再発の早期発見と予後評価にPET/CTが有用という報告が最近多くみられるようになってきているが¹⁰⁾¹¹⁾、今後さらなるデータの蓄積が必要である。

子宮体癌

治療後3年以内の再発が多いとされている¹²⁾。NCCNガイドライン¹³⁾では治療終了後の経過観察の間隔は2年目までは3か月ごと、それ以降は半年から1年を推奨している。ACOGのPractice Bulletin¹⁴⁾では最初の2～3年間は3～4か月ごと、それ以降は6か月ごとのフォローを勧めており、日本婦

人科腫瘍学会のガイドライン¹⁵⁾では1~3年目は1~3か月ごと、4~5年目は6か月ごと、6年目以降は1年ごとの経過観察を推奨している。体癌でも骨盤内再発が多いことから内診・直腸診は有効な手段であり、加えて体表のリンパ節の触診も行う。そのほかに再発発見に役立つ検査項目としては、細胞診、胸部X線検査、腫瘍マーカー、CT/MRI、PET/CTなどがあげられるが、どの検査をルーチンにあるいはどの時期に行うかに関しては確立されていない。日本婦人科腫瘍学会ガイドラインでは細胞診が腔断端再発の早期発見に有用な場合があるとしているが¹⁵⁾、細胞診だけで再発を診断される症例が少ないことやコストの面からルーチン検査に入れることに否定的な報告が多く¹²⁾¹⁶⁾、NCCNガイドライン¹³⁾やACOGのPractice Bulletin¹⁴⁾では細胞診を推奨していない。腫瘍マーカー検査(CA125/CA19-9など)に関しても、日本婦人科腫瘍学会ガイドラインでは再発の早期発見に有用な場合があるとしているが¹⁵⁾、海外のガイドラインでは十分なエビデンスがないとしてルーチン検査として推奨されていない¹³⁾¹⁴⁾。胸部X線検査については、NCCNガイドライン¹³⁾と日本婦人科腫瘍学会ガイドラインでは年に1回の胸部X線検査が望ましいとしているが、ACOGのPractice Bulletin¹⁴⁾では推奨していない。

卵巣癌

治療後2年以内の再発が多いとされている¹⁷⁾。NCCNガイドライン¹⁸⁾では治療後5年以内は3~6か月ごと、それ以降は1年ごとの経過観察を推奨している。日本婦人科腫瘍学会の卵巣癌治療ガイドライン¹⁹⁾では治療後2年以内は1~3か月ごと、3~5年目は3~6か月ごと、それ以降は12か月ごとの経過観察がすすめられている。いずれのガイドラインでも内診を中心とした診察と腫瘍マーカー検査(CA125)を推奨している。CA125測定は再発の早期発見に有用で、再発例の80%以上が陽性を示す²⁰⁾。しかしながら、最近の大規模ランダム化比較試験ではCA125のモニタリングを行うことによって約5か月早く再発をみつけられるが、早期に化学療法を開始しても生存期間の延長にはつながらないと報告している²¹⁾。胸部X線検査とCTはNCCNガイドラインではルーチン検査としては推奨されていないが、日本婦人科腫瘍学会ガイドラインでは6~12か月に1度のチェックが望ましいとされている。CA125の上昇がみられる症例においてCTで再発所見がみつけられない場合にPET/CTが有用との報告^{22)~24)}が最近みられるようになっているが、さらなるデータの蓄積が必要である。日本婦人科腫瘍学会のガイドラインでは¹⁹⁾、現時点で実施できる施設が少ないことや検査自体が高価であることからPET/CTはルーチンのスクリーニング検査としては推奨できないとしている。

文 献

- 1) Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone JM Jr, Edwards CL: Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 381—387 (III)
- 2) Bodurka-Bervers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bervers MW, Lucas KR, et al.: Post-therapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 187—193 (III)
- 3) Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M; Gynecology Cancer Disease Site Group: Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 528—535 (III)
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Cervical Cancer Version 1. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf (Guideline)

- 5) ACOG Practice Bulletin Number 35, May 2002, Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Available from: http://www.acog.org/publications/educational_bulletins/pb035.cfm (Guideline)
- 6) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮頸癌治療ガイドライン 2011 年版, 東京：金原出版, 2007, p165—170 (Guideline)
- 7) Chen NJ, Okuda H, Sekiba K: Recurrent carcinoma of the vagina following Okabayashi's radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985; 20: 10—26 (III)
- 8) Maiman M: The clinical application of serum squamous cell carcinoma antigen level monitoring in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 4—6 (III)
- 9) Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HW, Aalders JG, Willemse PH, Sluiter W, et al.: Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3960—3966 (III)
- 10) Sakurai H, Suzuki Y, Nonaka T, Ishikawa H, Shioya M, Kiyohara H, et al.: FDG-PET in the detection of recurrence of uterine cervical carcinoma following radiation therapy—tumor volume and FDG uptake value. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 601—607 (III)
- 11) Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW: Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 2007; 298: 2289—2295 (III)
- 12) Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA: Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997; 157: 879—886 (III)
- 13) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Uterine neoplasms Version 3. 2012. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf (Guideline)
- 14) ACOG Practice Bulletin Number 65, August 2005, Management of endometrial cancer. Available from: http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Practice_Bulletins/Committee_on_Practice_Bulletins_-_Gynecology/Management_of_Endometrial_Cancer (Guideline)
- 15) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮体がん治療ガイドライン 2013 年版, 東京：金原出版, 2013, p113—123 (Guideline)
- 16) Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group: Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 520—529 (III)
- 17) Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al.: Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 107—138 (III)
- 18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Ovarian Cancer Version 3. 2012. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf (Guideline)
- 19) 日本婦人科腫瘍学会編：卵巣がん治療ガイドライン 2010 年版, 東京：金原出版, 2010, p73—77 (Guideline)
- 20) Sugiyama T, Nishida T, Komai K, Nishimura H, Yakushiji M, Nishimura H: Comparison of CA 125 assays with abdominopelvic computed tomography and transvaginal ultrasound in monitoring of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54: 251—256 (III)

-
- 21) Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al.; MRC OV05; EORTC 55955 investigators: Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9747): 1155—1163 (I)
 - 22) Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, et al.: Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 519—528 (III)
 - 23) Thrall MM, DeLoia JA, Gallion H, Avril N: Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 17—22 (III)
 - 24) Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G: CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71: 164—174 (III)
-

CQ224 婦人科悪性腫瘍（境界・低悪性度を含む）の治療後に卵巣機能消失・低下した場合のホルモン補充療法は？

Answer

1. 癌種，組織型，分化度，進行期，年齢，合併症などを勘案したうえで施行を決定する。(B)
2. 再発子宮体癌，低悪性度子宮内膜間質肉腫では行わない。(B)
3. 子宮体癌でも，根治の可能性が高いと判断された場合には行うことができる。(C)

▷ 解説

1. 閉経前に治療により人工的に閉経状態となった場合，急激な女性ホルモン欠落症状や，長期的には骨粗鬆症，脂質異常症，動脈硬化症などにより生活の質の低下をきたす可能性があり，45歳未満の予防的卵巣摘除が死亡率を上げる¹⁾との報告もある。また手術操作による突然の閉経では，更年期障害や精神的障害は自然閉経より重症度が高いことが知られており^{1)~4)}，40代前半までに人工的に閉経した患者の更年期症状への対応は，生活の質の改善と維持に極めて重要である。婦人科悪性腫瘍の治療後は，悪性腫瘍の種類や組織型，臨床進行期，閉経状態になった年齢，既往歴・家族歴，更年期障害の症状と重症度，乳がん検診結果，成人病スクリーニング結果を総合的に評価する。そのうえで，十分な説明と同意を得てホルモン補充療法（HRT）施行を決定する。特に，再発リスクが低い早期子宮体癌，上皮性卵巣癌，子宮頸癌，膣・外陰扁平上皮癌治療後の卵巣欠落症状には，HRTを施行するメリットがあると考えられている^{2)~4)}。HRTにおいて子宮内膜癌発症のリスクはエストロゲン製剤+黄体ホルモン製剤投与により低下する⁵⁾とされており，子宮摘出後の患者はエストロゲン製剤単独療法（ET），子宮温存患者は放射線治療後であってもわずかに内膜組織が残る可能性があるため⁶⁾エストロゲン製剤+黄体ホルモン製剤併用療法（EPT）を行う。HRTの開始時期については，報告により初回治療終了直後から2か月以内から6か月以内と差があり，個々の患者の状態により判断すべきである。婦人科悪性腫瘍治療後にHRTを行うべきではないとされている状態は限られており，わが国のホルモン補充ガイドライン2012年版では，子宮内膜癌と卵巣癌の既往は「慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例」に分類されている⁹⁾。

子宮頸癌では，手術や放射線治療に起因した卵巣機能消失による骨粗鬆症予防や，膣・膀胱症状の改善を含めたQOLの維持のためにHRTは有効であると報告されている⁹⁾¹⁰⁾。ETで頸部腺癌の発生リスク増加（オッズ比2.7，95%信頼区間：1.1~6.8）を指摘した報告¹¹⁾があるものの，頸癌治療後のHRTについては，扁平上皮癌も腺癌もHRTが予後に影響するという証拠はない^{2)~4)}。

上皮性卵巣癌では，発生のリスクについてはメタアナリシスによりホルモン補充投与期間依存的にわずかにリスクが上昇する可能性がある¹²⁾とされている一方で，治療後のETはランダム化比較試験において，無病生存期間，全生存期間に影響を与えなかった¹³⁾と報告されている。また，その他の観察研究でも同様の結果が示されており¹⁴⁾¹⁵⁾，コホート研究で境界悪性腫瘍の予後にHRTの有無は影響がなかったが，診断後にHRTを施行された上皮性卵巣癌の群では有意に5年生存率が良好であったとの報告もある（ハザード比0.57，95%信頼区間：0.42~0.78）¹⁶⁾。以上のように，現状では上皮性卵巣癌治療後のHRTが予後に悪影響を及ぼすというデータはないといえる。その他の卵巣腫瘍で，胚細胞性腫瘍はしばしば若年者で妊孕性温存手術が行われることからHRTを否定するデータはないが，顆粒膜細胞

腫はエストロゲン産生性かつ依存性腫瘍としての性質から、HRTの予後への影響についてのエビデンスはないが、現状ではHRTは避けた方がよいと考えられている²⁾⁴⁾。また、遺伝性乳癌・卵巣癌(Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC)が懸念される症例への対応について、BRCA1変異を有する閉経後女性の症例対照試験では、予防的付属器摘出術後のHRTは乳癌発症のリスクを上昇させなかったとしている¹⁷⁾。

子宮体癌の多くはエストロゲン依存性の高分化型類内膜腺癌であり、若年者であっても卵巣温存には慎重な対応が必要であるため、原則として子宮全摘出術と両側付属器摘出術を含む手術が行われている。しかし近年さまざまな研究報告から、予後良好である早期体癌の根治手術後の更年期症状にはHRTが治療の重要な選択肢のひとつとなっている^{2)~4)}。Gynecologic Oncology Group studyとして行われた子宮体癌術後のETの安全性を検討したランダム化比較試験¹⁸⁾は、2002年のWomen's Health Initiative (WHI) studyの中間報告¹⁹⁾の影響で参加募集が途中で中止となったが、ET群の618名中再発は14名(2.3%)、対照群では618名中再発は12名(1.9%)であり、再発/死亡のET群での相対リスクは1.27(95%信頼区間: 0.916~1.77)で有意差がなかった。試験は完遂されなかったものの、少なくとも再発率を増加させないことが確認された¹⁸⁾。もうひとつのI期、II期症例の前方視的症例対照研究でもHRTは予後に影響を与えなかった²⁰⁾。また、複数の後方視的報告でも術後のET群と未施行群では再発のリスクに有意な差は認められていない²¹⁾²²⁾。Creasmanらは後方視的研究で、I期症例へのETは有意に無病生存率が高かったと報告している²³⁾。さらに、フランスの2011年の子宮体癌治療に関するガイドラインでは、治療後の50歳未満の女性にはETは禁忌ではなく、術後の卵巣欠落症状の治療となり得ること、50歳以上では一般健常人における適応と禁忌に従うこととしている²⁴⁾。以上のように、早期体癌根治手術後に残存腫瘍のない症例のHRTは再発の危険性を高めないと考えられるが、実際の施行にあたっては十分な説明を行ったうえで同意を得ることが重要である。子宮体癌術後のEPTの報告はHRT非施行群との比較²⁰⁾²⁵⁾なので、現状では黄体ホルモン製剤を加える意義は示されていない²⁾⁴⁾。

比較的まれな婦人科腫瘍である外陰と膣の扁平上皮癌について、ホルモン補充療法は予後に影響がないと考えられているが、若年に発生する明細胞腺癌系の腔腺癌は母体のDES(diethylstilbestrol)曝露との関連が明らかになっていることから、ホルモン依存性腫瘍の可能性を考慮しHRTについては慎重な対応が望まれる²⁾⁴⁾。

2. 現在、結合型エストロゲン製剤の添付文書²⁶⁾上で投与禁忌とされているのは、エストロゲン依存性腫瘍(例えば乳癌、子宮内膜癌)およびその疑いのある患者、乳癌の既往歴がある患者、血栓性静脈炎や肺塞栓のある患者またはその既往歴がある患者、動脈性の血栓塞栓疾患またはその既往歴がある患者などである。したがって、エストロゲン依存性の再発子宮体癌と寛解に至らない進行体癌ではHRTは禁忌である。子宮肉腫全体として治療後のHRTが再発に与える影響に関する大規模な研究はないが、5年以上のEPTが子宮肉腫発生のリスクを有意に上昇させたというフィンランドのコホート研究が公表されている²⁷⁾。また、低悪性度子宮内膜間質肉腫ではエストロゲンレセプター陽性のものが多く、エストロゲン依存性腫瘍と考えられている。さらに、転移病巣の発見時10例中5例がエストロゲン補充療法を受けていた⁷⁾との報告もあることから、本疾患でのエストロゲン補充は禁忌と考えられている。乳癌術後の患者にホルモン補充療法を行うと乳癌の再発を増加させる(ハザード比2.4, 95%信頼区間: 1.3~4.2)というランダム化比較試験の結果²⁸⁾があることから、わが国の乳癌治療ガイドラインでも乳癌術後にはエストロゲンの補充は行うべきではないとしている²⁹⁾。

3. I期からIII期の子宮体癌治療後にエストロゲンと黄体ホルモン製剤の併用療法例も含むHRT施行群と未施行群を比べた後方視的症例対照研究では、黄体ホルモン製剤投与の有無にかかわらず、エス

トロゲンを含むホルモン補充療法施行群で有意に無病生存率が長かった ($p=0.006$)²⁵⁾。しかし、III期以上の進行体癌を対象とした単独の臨床試験はない。子宮体癌の予後は、日本産科婦人科学会の2011年治療年報によれば、I期95.1%、II期84.6%、III期71.5%、IV期29.5%とIV期以外は良好である³⁰⁾ため、進行例であっても一定の寛解期間があり根治の可能性が高いと判断された場合には、患者への十分な説明と同意を得た上でHRTを行うことは可能であると考えられる。

文 献

- 1) Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al.: Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 10: 821—828 (II)
 - 2) Singh P, Oehler MK: Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas* 2010; 65: 190—197 (Review III)
 - 3) MacLennan AH: HRT in difficult circumstances: are there any absolute contraindications? *Climacteric* 2011; 14: 409—417 (Review III)
 - 4) Hinds L, Price J: Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers. *Menopause Int* 2010; 16: 89—93 (Review III)
 - 5) Gambrell RD Jr, Massey FM, Castaneda TA, et al.: Reduced incidence of endometrial cancer among postmenopausal women treated with progestogens. *J Am Geriatr Soc* 1979; 27: 389—394 (II)
 - 6) Habeshaw T, Pinion SB: The incidence of persistent functioning endometrial tissue following successful radiotherapy for cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2: 332—335 (III)
 - 7) Pink D, Lindner T, Mrozek A, et al.: Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 464—469 (III)
 - 8) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会：ホルモン補充療法ガイドライン2012年版，日本産科婦人科学会（Guideline）
 - 9) Kurabayashi T, Yahata T, Honda A, et al.: Effect of long-term hormone replacement therapy on the bone in ovariectomized women with cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60: 271—277 (II)
 - 10) Ploch E: Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987; 26: 169—177 (II)
 - 11) Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al.: Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 149—154 (II)
 - 12) Pearce CL, Chung K, Pike MC, et al.: Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer* 2009; 115: 531—539 (Systematic Review I)
 - 13) Guidozi F, Daponte A: Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 1999; 86: 1013—1018 (I)
 - 14) Ursic-Vrscanj M, Bebar S, Zakelj MP: Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 2001; 8: 70—75 (II)
-

- 15) Hopkins ML, Fung MF, Le T, Shorr R: Ovarian cancer patients and hormone replacement therapy: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 827—832 (Systematic Review II)
- 16) Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, et al.: Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 2006; 119: 2907—2915 (II)
- 17) Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al.: Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group: Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1361—1367 (II)
- 18) Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al.: Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 587—592 (II)
- 19) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 17; 288: 321—333 (I)
- 20) Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, et al.: Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 805—808 (II)
- 21) Lee RB, Burke TW, Park RC: Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 189—191 (II)
- 22) Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al.: Estrogen replacement therapy in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1195—1200 (II)
- 23) Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al.: Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 326—330 (II)
- 24) Querleu D, Planchamp F, Narducci F, et al.: Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 945—950 (Guideline)
- 25) Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al.: Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol* 2001; 95: 555—560 (II)
- 26) 結合型エストロゲン製剤プレマリン®錠 0.625mg 添付文書, 2011年10月改訂 (第11版)
- 27) Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, et al.: Use of estradiol-progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 260—263 (II)
- 28) Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al.: HABITS Study Group: Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 475—482 (I)
- 29) 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2011年版, 東京: 金原出版, 2011, 150—152 (Guideline)
- 30) 日産婦学会腫瘍委員会 2011年患者年報. *日産婦誌* 2012; 64: 2340—2388

CQ225 乳がん検診はどのように行うか？*Answer*

1. 50 歳以上の女性にはマンモグラフィ検診を行う。(A)
2. 40 歳代の女性にはマンモグラフィ検診を行う。(B)
3. 40 歳以上の女性の任意型検診では超音波による検診も可能である。(C)
4. 40 歳未満の女性には超音波検診または超音波・マンモグラフィ併用検診を行う。(C)
5. 検診間隔は 1~2 年とする。(B)

▷ 解 説

1. 1987 年第 2 次老人保健事業として乳がん検診（問診と視触診）が始まり、同時にその有効性が検討された。その結果、視触診法による集検で発見された乳癌患者では、外来発見群に比し早期症例が多く（0 期 + I 期, 41.0% vs 28.8%）、5 年生存率にも有意の差が認められたが（91.7% vs 85.6%, $p < 0.01$ ）、10 年生存率では、集検群 80.5%、外来群 78.1% と有意差は認められなかった¹⁾。欧米では視触診単独と検診なしの比較試験は行われていないが、マンモグラフィ + 視触診併用検診とマンモグラフィ単独検診の成績から視触診単独検診の有効性を分析したメタアナリシスでは、視触診単独検診の感度は 40~69% (54.1%)、特異度は 86~99% (94.0%) と満足すべきものではない²⁾。これらの成績から、日本乳癌学会の診療ガイドライン（2013 年）では、死亡率減少効果は否定できないが、画像による検診を上回る効果はないとして、推奨グレード D（視触診単独による乳癌検診は勧められない）としている。また米国予防医学専門委員会（U.S. Preventive Service Task Force, USPSTF）でも、推奨グレード I（推奨するためのエビデンスは不十分）としている³⁾。

マンモグラフィ検診については、1963 年の米国（HIP trial）の報告を初め多くのランダム化比較試験（RCT）が行われている。そのうち代表的な 8 つの RCT（マンモグラフィ単独検診 4 トライアル、マンモグラフィ + 視触診併用検診 4 トライアル、11~20 年のフォローアップ）についてさまざまな分析が行われてきたが、最新のメタアナリシスでも 50~74 歳で 22% と有意な死亡率減少効果が確認されている⁴⁾。さらに 20 年以上のフォローアップ成績でもマンモグラフィ検診の有効性が報告されている⁵⁾。わが国ではマンモグラフィ検診の RCT は行われていないが、宮城と徳島で行われたマンモグラフィ検診の成績から、乳癌発見率（0.28%、0.31%）および 1cm 以下の微小乳癌比率（31%、Miyagi trial）あるいは I 期までの早期癌比率（95.3%、Tokushima trial）が、欧米の成績と遜色ないことから同様の有効性が期待できる⁶⁾⁷⁾。

厚生労働省（久道班）の「新たながん検診手法の有効性の評価」でも、50 歳以上では、“視触診とマンモグラフィの併用による乳癌検診には死亡率減少効果がある十分な根拠がある”とされている⁸⁾。

これらの成績をもとに、厚生省（当時）は平成 12 年に「がん検診指針」の改正（老健 65 号）を行い、従来の視触診に加え 50 歳以上の女性にマンモグラフィ検診を導入した。さらに平成 16 年には、40 歳以上の女性に対象が広げられ、隔年でマンモグラフィ併用検診を行うことになっている。しかしその指針の基となった「がん検診に関する検討会」の中間報告（平成 16 年 3 月）では、原則はマンモグラフィ検診であり、視触診はその精度を補完するものと位置づけられている。2002 年の USPSTF

の recommendation でも、推奨はマンモグラフィ検診で、視触診は、“with or without clinical breast examination”であり、併用は必要とされていない。日本乳癌学会の診療ガイドライン（2013年）でも、“50歳以上の女性に対して行われるマンモグラフィによる乳癌検診は強く勧められる（推奨グレードA）”となっており、視触診の併用は問うていない。

2009年11月に USPSTF の recommendation が改訂され³⁾、マンモグラフィ検診が推奨（グレードB）されるのは、従来の40歳以上の女性から、50～74歳とされた。75歳以上の女性がはずされたのは、早期に発見して早期に治療することが死亡率減少効果にはつながらず、不必要な治療を加えてしまう過剰診断のデメリットを重くみた結果であり、わが国では議論のあるところである。

2. 40歳代においても、マンモグラフィ検診による有意な死亡率減少効果が認められている（15%）⁴⁾。40歳の女性のみを10年間フォローしたRCTも行われており、統計学的な有意差は認められなかったものの（ $p=0.11$ ）、それまでの報告とほぼ一致する17%の死亡率減少効果が示唆された⁹⁾。これらの成績から、「新たながん検診手法の有効性の評価」でも“死亡率減少効果がある相応な根拠がある”とされ⁹⁾、日本乳癌学会の診療ガイドライン（2013年）でも“40歳代の女性に対して行われるマンモグラフィによる乳癌検診は勧められる（推奨グレードB）”となっている。

視触診の併用については、50歳以上の場合と同様である。

改訂された USPSTF の recommendation では、50歳未満の推奨グレードがC（ルーチン検査としては勧めず、個々に判断する）とされた³⁾。その理由は、死亡率減少効果が否定されたためではなく、閉経前乳癌患者の頻度が低いこと、ならびに偽陽性率が高いことから、生検を含む無駄な精査や精神的苦痛という危害が、総合的な利益を上回ると判断されたことによる。これに対し米国対がん協会（American Cancer Society, ACS）や米国放射線学会（American College of Radiology, ACR）は反対を表明しており、米国保健福祉省（Department of Health and Human Services, HHS）、米国産婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG）なども従来の推奨を変更していない。わが国では、欧米に比べて閉経前乳癌の頻度が高く、また乳癌検診学会が行った5県での検討で、偽陽性による検診の不利益も小さいことが示されており¹⁰⁾、USPSTF のデータはそのまま当てはまらないと考えられる。これらのことから、乳癌検診学会および厚生労働省は従来の検診方法に変更はないとの見解を出している。

3. マンモグラフィの検出感度は乳腺濃度に依存している。Kolbらの検討では、脂肪性および乳腺散在での感度98%および83%に対し、不均一高濃度および高濃度では64%および48%と感度が低い一方、超音波ではいずれも80%前後の検出率を示し、両者の併用により、乳腺散在例では100%、高濃度乳房でも94%と高い検出率を示している¹¹⁾。その他、被曝のないこと、痛みのないこと、手軽で何回でも検査を繰り返せること、マンモグラフィ撮影装置に比べ機器が安価であることなどの利点も多い。閉経後乳癌が多い欧米と異なり、わが国では閉経前乳癌が多く、乳腺濃度の高い40歳代、30歳代への対策が課題であり、その点で超音波検診の有用性が注目されている。実際超音波検診でマンモグラフィと同等以上の感度、早期癌発見率が示されており、さらにマンモグラフィでは検出できない小さな浸潤癌や従来不得手とされていた非浸潤癌も高率に発見できるとする多くの報告がある^{12)~15)}。超音波検診の問題点として、精度管理が難しいこと、有所見率が高いこと、乳がんの重要な所見の1つである微細石灰化の検出能力が劣ること、などがあげられる。しかし平成16年には「日本乳腺甲状腺超音波診断会議」のガイドライン（平成20年改訂）に沿って、検査方法や診断基準が標準化され、同時に講習会と試験による検査者の知識・技術の向上が図られるなど、マンモグラフィと同様の精度管理が試みられている。また検査機器の技術革新も進み、先にあげた問題点は解消されつつある。

以上述べたように超音波を用いた乳癌検診は、マンモグラフィに劣らない有効性があると考えられ、

任意型検診ではマンモグラフィに替わるモダリティとして用いることができると考える。しかし、現在まで死亡率減少効果を示す乳腺超音波検診に関する RCT 成績は報告されておらず、久道班報告⁸⁾や日本乳癌学会の診療ガイドライン（2013 年）でも、“超音波による乳がん検診を勧められる十分な根拠は現時点ではまだない”とされている。すなわちエビデンスが求められる対策型検診においては超音波を代用する乳癌検診はまだ勧められない。厚生労働省による「乳がん検診における乳腺超音波の有効性を検証するための比較試験」(Japan Strategic anti-Cancer randomized trial, J-START) の成績が 2015 年に報告される予定であり、乳腺超音波検診の対策型検診への導入が期待されている。

4. 特に高濃度乳腺症例や、マンモグラフィのエビデンスがない 40 歳未満の若年者では、超音波による検診は有効であると考えられる^{12)~15)}。しかし微細石灰化の検出能力が劣るという超音波の特性を考慮すると、理想的にはマンモグラフィとの併用が望まれる。

5. 検診間隔について、わが国では、40 歳以上隔年検診となっている。これは、国際癌検診ネットワーク (International Cancer Screening network : ICSN) に加盟するヨーロッパを中心とした諸国の多くが隔年検診であること、および費用効果分析による¹⁶⁾。現在 USPSTF の推奨は 2 年である³⁾。2 年ごとの検診により、毎年の検診に比べ、偽陽性による危害は半減するのに対し、死亡率減少効果は 81% 達成できるとしている。しかし米国では、この推奨間隔に対しても反対が多く、国立がん研究所 (National Cancer Institute) は 1~2 年ごとを推奨し、ACOG をはじめ、医師会 (American Medical Association), ACS, ACR および HHS は 1 年ごとの検診を推奨している。

文 献

- 1) Ota J, Horino T, Taguchi T, Ishida T, Izuo M, Ogita M, et al.: Mass screening for breast cancer: comparison of the clinical stage and prognosis of breast cancer detected by mass screening and in out-patient clinics. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 1028—1034 (II)
 - 2) Barton MB, Harris R, Fletcher SW: Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA* 1999; 282: 1270—1280 (II)
 - 3) U.S. Preventive Service Task Force. Screening for breast cancer. Released Date: November 2009. Available from: URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsbrea.htm> (Guideline)
 - 4) Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH: The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 793—806 (I)
 - 5) Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy SW: Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100: 1331—1336 (I)
 - 6) Ohuchi N, Yoshida K, Kimura M, Ouchi A, Shiiba K, Ohnuki K, et al.: Comparison of false negative rates among breast cancer screening modalities with or without mammography. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 501—506 (II)
 - 7) Morimoto T, Sasa M, Yamaguchi T, Kondo H, Akaiwa H, sagara Y: Breast cancer screening by mammography in women aged under 50 years in Japan. *Anticancer Res* 2000; 20: 3689—3694 (II)
 - 8) 久道 茂 (主任研究者) : 新たながん検診手法の有効性の評価報告書, 日本公衆衛生協会, 2001
 - 9) Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial management group: Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 2053—2060 (I)
-

- 10) 笠原善郎, 辻 一郎, 大内憲明, 東野英利子, 横尾隆夫, 苛原 稔, 丹黒 章: 乳癌検診の不利益: マンモグラフィ検診偽陽性症例の実態調査. 日乳癌検診学会誌 2010; 19: 279 (III)
 - 11) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH: Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: An analysis of 27825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225: 165—175 (III)
 - 12) 塚本徳子, 角田博子, 菊池真理, 負門克典, 佐藤博子, 川上美奈子, 他: 日本乳腺甲状腺超音波診断会議 (JABTS) の要精査基準に基づいた乳癌超音波検診についての検討. 日乳癌検診学会誌 2007; 16: 239—245 (III)
 - 13) 小田憲一, 林 務, 木村 緑, 浅野 仁, 佐藤 譲: 超音波検診で発見された乳癌の発育速度とその特徴について. 日乳癌検診学会誌 2007; 16: 67—73 (III)
 - 14) 佐久間浩: 超音波検診で乳癌死を減らすために. 日乳癌検診学会誌 2007; 16: 74—78 (III)
 - 15) Izumori A, Takebe K, Sato A: Ultrasound findings and histological features of ductal carcinoma in situ detected by ultrasound examination alone. *Breast Cancer* 2009; Jul 3 (Epub) (III)
 - 16) 大内憲明, 大貫幸二, 吉田弘一, 木村道夫, 大内明夫, 椎葉憲一, 他: 早期癌比率と中間期乳癌発生率からみたマンモグラフィ併用検診の適正な検診間隔. 日乳癌検診学会誌 1996; 5: 245—248 (III)
-

CQ226 乳腺症の管理はどのように行うか？*Answer*

1. 乳癌の除外診断として臨床的に「乳腺症」の診断は安易につけない。あくまでも「乳腺症の疑い」とする。(B)
2. 原則として専門施設に相談することが望ましい。(B)
3. 組織学的に診断された異型のない増殖性病変は乳癌発生のリスクがあり、定期的な検診を必要とする。(B)
4. 組織学的に診断された異型過形成(乳管, 小葉)は乳癌発生のリスクが明らかに高く、またその既往は乳癌のリスク因子である。専門施設と連携し厳重にフォローアップする。(A)

▷ 解説

1. 乳腺症 (mastopathy, fibrocystic disease, mammary dysplasia) とは、30代および40代の成熟期の婦人によくみられる、乳房痛(自発痛, 圧痛) および乳房の硬結(しこり), 時に異常乳頭分泌などを症状とする良性の疾患であるとされてきた。しかし乳腺症に特徴的な臨床像および組織像はなく、この点で乳腺炎のような炎症性疾患や、乳癌のような腫瘍とはまったく異なる。1992年 Hughesら¹⁾により、良性の乳腺疾患全体を、年齢相応の正常の発育および退縮からの逸脱(ANDI, aberrations of normal development and involution)という概念からみることが提唱され、現在広く認められている。すなわち、良性乳腺疾患の多くは、女性の性成熟期に起こる生理的変化(normal)からの逸脱(aberration)であり、いわゆる疾患(disease)と呼べるのは、多発性あるいは5cm以上の線維腺腫、細菌感染と膿瘍を伴う乳管周囲炎および高度な、あるいは異型を伴う上皮過形成のみであり、5%程度にすぎないとされている。これによると、異型上皮過形成をのぞき、乳腺症の部分像とされてきた嚢胞、アポクリン化生、腺症などは正常な乳腺の生理的変化そのものあるいは逸脱にすぎず、diseaseではない。またANDIのなかには乳腺症の診断名そのものが含まれていない。

わが国では、乳癌取扱い規約²⁾に「乳腺症」の項目があり、一般的にもまだ広く認知されているが、前述のように「乳腺症」の診断名の使用には注意が必要である。さらに臨床的には、組織学的に良性疾患であるとの確定診断がなされることがないまま、乳癌の除外診断として「乳腺症」の診断がつけられてきた歴史がある。しかし臨床症状や画像の所見に、いわゆる乳腺症に特異的なものはなく、乳癌との鑑別は極めて困難であることを認識することが必要である。除外診断として用いる場合でも、あくまで「乳腺症の疑い」とし、定期的な観察を必要とする。

2. 両側性に多発する嚢胞やびまん性の石灰化など、ほぼ「乳腺症疑い」としてフォローアップできる症例もあるが、異常乳頭分泌や硬化性腺症など乳癌との鑑別が難しい症例も多い。専門施設との連携を原則とする。

3. 組織学的に確認された良性乳腺疾患と乳癌発生のリスクとの関係は、米国対がん協会(ACS, American Cancer Society)のガイドラインで示されている³⁾。異型を伴わない増殖性病変(乳管過形成, 線維腺腫, 硬化性腺症, 多発性乳頭腫あるいは乳頭腫症, 放射状癆痕)は、1.5~2倍のリスクとなるが、非増殖性病変〔線維化と嚢胞(いわゆる乳腺症: fibrocystic changes/diseases), 軽度の過形

成、脂肪壊死、腺症(硬化性を除く)、孤立性乳頭腫、良性葉状腫瘍、乳腺炎、乳管拡張症、アポクリン化生、過誤腫、脂肪腫など))ではリスクの上昇はないとしている。

4. ACSのガイドラインでは、異型を伴う増殖性病変(異型乳管過形成, Atypical ductal hyperplasia: 異型小葉過形成, Atypical lobular hyperplasia)では3.5~5倍のリスクを示す。このガイドラインは、1986年および1998年のthe College of American PathologistsのConsensus Statement⁴⁾⁵⁾を基にしているが、さらに2005年のHartmannらのコホート研究⁶⁾やわが国における検討⁷⁾⁸⁾でも同様の成績が報告されている。これらより、日本乳癌学会の診療ガイドライン(2013年版)でも、“病理学的に非増殖性病変では乳癌発症リスクは増加しないが、増殖性病変が乳癌発症リスクを増加させることは確実である。特に異型過形成(atypical hyperplasia)をはじめとする異型を伴う増殖性病変では乳癌発症リスクが高い”としている。

ACSは、乳癌のlifetime riskが20%を超える(強い家族性など)ハイリスク例に対して、マンモグラフィとMRIによる1年ごとの検診を推奨しているが、異型過形成と診断された場合あるいはその既往のある女性(lifetime risk 15~20%)に対しては、患者ごとに対応するとしている⁹⁾。わが国でも、スクリーニングとして行う乳房MRI検査は、家族性など乳癌罹患のハイリスクグループに限るという見解が日本乳癌検診学会から示されており⁹⁾、リスクの高い乳腺症の場合は1年ごとのマンモグラフィと半年から1年ごとの超音波検査を行い、疑わしい例にはMRIを施行するのが妥当と考える。いずれにせよ専門施設との連携が望ましい。

文 献

- 1) Hughes LE, Benign Breast Disorders: the clinician's view. *Cancer Detect Prev* 1992; 16: 1—5 (III)
 - 2) 日本乳癌学会編: 乳癌取扱い規約 第17版, 東京, 金原出版, 2012 (Guideline)
 - 3) American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Prevention and Early Detection (Revised February 2013). <http://www.cancer.org> (Guideline)
 - 4) Cancer Committee of the College of American pathologist: Is “fibrocystic disease” of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 171—173 (Guideline)
 - 5) Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV: Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. *Cancer Committee of the College of American pathologists. Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1053—1055 (Guideline)
 - 6) Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al.: Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 229—237 (II)
 - 7) Nomura Y, Tashiro H, Katsuda Y: Benign breast disease as a breast cancer risk in Japanese women. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 938—944 (II)
 - 8) Minami Y, Ohuchi N, Taeda Y, Takano A, Fukao A, Satomi S, Hisamichi S: Risk of breast cancer in Japanese women with benign breast disease. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 600—606 (II)
 - 9) 乳がん発症ハイリスクグループに対する乳房MRIスクリーニングに関するガイドライン, 日本乳癌検診学会 (2012年5月)(Guideline)
-

CQ301 機能性月経困難症の治療は？*Answer*

1. 鎮痛薬(NSAIDsなど)または低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与する.
(B)
2. 漢方薬あるいは鎮痙薬を投与する.(C)

▷ 解 説

月経困難症は月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状をいう¹⁾。下腹痛、腰痛、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢および憂うつ²⁾の順に多くみられる。無排卵性月経には通常みられない。器質的な疾患のない機能性月経困難症は、初経後2～3年より始まる。月経の初日および2日目ころの出血が多いときに強く、痛みの性質は痙攣性、周期性で、原因は頸管狭小やプロスタグランジンなどの内因性生理活性物質による子宮の過収縮である。

機能性月経困難症の診断は、詳細な問診を行うとともに月経困難症と関連する器質性疾患を除外する。内診、超音波検査、末梢血、CRP検査、細菌培養、クラミジア抗原検査、画像診断などで異常がなければ、機能性月経困難症と診断する。本疾患と診断されたら器質性疾患のないことを患者によく説明する。思春期の患者などで標準的な婦人科的診察を主体とした診断法が適切ではない場合には、経直腸的診察あるいは経直腸超音波検査で代用する。若年者の場合は、患者の不安を取り除くために、一般に月経困難症は、年齢とともにまた妊娠出産によって症状は軽快することなどを説明する(CQ407, 408)。

1. 月経困難症の発生には分泌期内膜で産生されるプロスタグランジン(PG)の関与が大きいので、PGの合成阻害薬である非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs：アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、イブプロフェン、ナプロキセンなど)が有効である²⁾。低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬も有効である。低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬では経口避妊薬に月経困難症の改善効果があり有害事象でプラセボ群と差を認めないため保険適用外であるが広く用いられてきた³⁾。保険適応薬としてドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠(ヤーズ[®])あるいはノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠(ルナベル[®]配合錠LDおよびルナベル[®]配合錠ULD)が用いられている。

2. 以上の処方ほかに、漢方薬により月経困難症を効果的に治療できる可能性がある。当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸、桃核承気湯、当帰建中湯などから、漢方医学的診断に基づいて処方する⁴⁾。漢方薬治療に即効性はないが4ないし12週間の投与で症状の改善を期待できる。なお芍薬甘草湯は月経痛が激しい場合に頓服で用いることができる。また、子宮発育不全に伴う月経痛と考えられる場合には月経困難症に保険適用がある鎮痙薬(ブチルスコポラミン臭化物：ブスコパン[®])を用いることができる。

保存的治療の無効例には心理・社会的背景が関与している可能性があるため、カウンセリングや心理療法の考慮してもよい。思春期で低年齢の場合には、月経をネガティブにとらえやすい。不安や緊張が強く、月経に嫌悪感を抱いている場合は、月経があることは妊孕性を備えた健康な成熟した女性になった証であるという、ポジティブな考えをもつように指導する⁵⁾。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集，東京：日本産科婦人科学会，2013
 - 2) Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar CM: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD001751 (I)
 - 3) Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M: Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD002120 (I)
 - 4) 大屋敦子，花輪壽彦，竹下俊行：月経困難症の漢方療法．産婦人科治療 2009；98：51—54(III)
 - 5) 安達知子：月経困難症．武谷雄二編：思春期医学 新女性医学体系 18, 東京, 中山書店, 2000, p265—271 (III)
-

CQ302 器質性疾患のない過多月経の薬物療法は？*Answer*

1. エストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与する。(C)
2. 抗線溶薬（トラネキサム酸 トランサミン®など）を投与する。(C)
3. levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS) を選択できる (C)

▷ 解説

月経出血の持続日数は3～7日、出血量は37～43mLが正常であり、80mL以上の月経出血があると60%の女性が貧血となる¹⁾。「産科婦人科用語解説集第2版」では過多月経を出血量140mL以上の場合としている。しかし、出血量を用いる定義には臨床上の実用性は乏しい。また、血塊の排出やパッドの取替え頻度なども必ずしも出血量の測定値を反映しない。臨床的に利用可能な客観的指標は鉄欠乏性貧血の有無である。

過多月経にはおもに4つの原因、すなわち(1)骨盤内病変、(2)血液凝固障害、(3)内科疾患、(4)性ステロイドホルモンの分泌異常・内膜組織の線溶系の亢進などが関係している。「器質性疾患のない過多月経」の多くは(4)に原因がある本態性過多月経である。まず(1)子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜増殖症など過多月経の原因となる疾患をスクリーニングするとともに悪性骨盤内病変、妊娠の異常など性器出血の原因となる器質性疾患を除外する。さらに(2)と(3)を除外したうえで上記Answerのように過多月経を治療する。特に、若年者では白血病、先天性血液疾患、自己免疫疾患等による血小板数低下、血小板機能異常、血液凝固異常が原因で不正性器出血を起こすこともあり、注意が必要である。

本態性過多月経の原因は十分には解明されていない。発症には子宮内膜局所のプロスタグランジンその他の血管作動物質も関与していると推定されている。

1. 経口避妊薬(OC)のようなエストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与して排卵を抑制し出血量を減少させる方法は普及している。ただしOCには保険適用はない。エストロゲン・プロゲスチン配合薬は本態性過多月経の出血量を減少させる。エストロゲン・プロゲスチン配合薬は12か月後には月経出血量スコアを使用した評価で68%、出血量を減少させた²⁾。

2. トラネキサム酸は局所線溶亢進を抑制して出血量を減少させることにより排卵性の過多月経を改善する³⁾。ただし、海外では報告されている過多月経に対するトラネキサム酸の有効性は、例えば1日2.5～4gを月経開始日より4日間投与して得られた結果であり、国内の投与量1日0.75～2gよりやや多いことに留意する必要がある。

3. 1,2に代えてlevonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS：ミレーナ®)を選択できる⁴⁾。プロゲスチンが局所的に投与されるため全身的な有害事象は少ない。LNG-IUSを抜去することにより妊孕性は復活する。5年程度有効であるが、保険適用はない。

非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)には子宮出血量を減少させる効果がある⁵⁾。しかし、その効果はプラセボより有効であるが抗線溶薬よりは小さい。したがって、エストロゲン・プロゲスチン配合薬と併用するような使用が妥当である。ただし、NSAIDsは過多月経に対して保険適用はない。プロゲスチンを21日間経口投与すると月経出血量は有意に減少するが、NSAIDsと同程度の効果である⁶⁾。

薬物療法が無効もしくは困難な場合には、外科的治療などを考慮する(CQ303を参照)。

しかし、急性の大量子宮出血(例えば思春期の無排卵による急性の大量出血など)は、多くの場合に

薬物療法で制御可能である。国内での通常の投与量とは異なるが、米国産婦人科学会は、結合型エストロゲン(静脈内)、エチニルエストラジオール 35 μ g を含むエストロゲン・プロゲステロン配合薬(経口)、メドロキシプロゲステロン (経口)、トラネキサム酸 (経口または静脈内) などの大量投与を示している⁷⁾。国内では静脈内投与できる結合型エストロゲンが入手できないが、結合型エストロゲンは即効性ではないので経口投与でも同等の効果を期待できる⁸⁾。例えば、結合型エストロゲン 2.5mg (プレマリン 4錠)を6時間ごとに投与し、止血後はエストロゲンを漸減したのちエストロゲン・プロゲステロン配合薬に変更して数日間維持したのち消退出血させる。

文 献

- 1) Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G: Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. Acta Obstet Gynecol Scand 1966; 45: 320—351 (III)
 - 2) Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier MA: Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. J Obstet Gynaecol Can 2009; 4: 340—347 (II)
 - 3) Lethaby A, Farquhar C, Cooke I: Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD000249 (I)
 - 4) Gupta J, Kai J, Middleton L, Pattison H, Gray R, Daniels J: Levonorgestrel Intrauterine System versus Medical Therapy for Menorrhagia. N Engl J Med 2013; 368: 128—137 (I)
 - 5) Lethaby A, Duckitt K, Farquhar CM: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2013, 031; 1: CD000400 (I)
 - 6) Lethaby A, Irvine G, Cameron I: Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD001016 (I)
 - 7) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Obstet Gynecol 2013; 121: 891—896 (III)
 - 8) DeVore GR, Owens O, Kase N: Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding: a double blind randomized control study. Obstet Gynecol 1982; 59: 285—291 (I)
-

CQ303 器質性疾患のない過多月経に対する薬物療法以外の治療は？*Answer*

1. 急性の大量出血には子宮内膜搔爬術を行う。(C)
2. 妊孕性温存が不要な場合には子宮摘出術あるいは子宮内膜アブレーションなどを行う。(C)

▷ 解 説

薬物療法が無効あるいは困難な場合には子宮内膜搔爬術(D&C)、子宮摘出術、子宮内膜アブレーション(endometrial ablation(EA))のいずれかで過多月経を治療できる。また、子宮動脈塞栓術(UAE)を子宮摘出術の代替治療法として選択できる場合がある。これらは循環動態に影響するような急性の大量出血を制御する方法である。器質性疾患を伴わない子宮であればD&Cと子宮鏡を使用しないEAは短時間で完了するため、処置室で静脈麻酔下に施行可能である。しかし、これらを適用する前に、薬物療法が無効となる原因を慎重に検討する必要がある。

1. D&Cは急性の大量出血を止める最も迅速な方法である。凝血を子宮内から除去し子宮の収縮を改善させ止血させる。そのさい、膀胱内留置カテーテルを子宮内に留置してバルーンを膨らませた後に鉗子でクランプするバルーンタンポナーデを行うと出血面を圧迫して止血させることができるのでD&Cを開始するまでの時間に全身状態を安定させるための輸液を冷静に行うことができる¹⁾。また、D&Cのみでは止血が十分でなかった場合にも、再度バルーンタンポナーデを行い薬物療法で止血するのを待つことができる。D&Cのみでは1~2周期程度で過多月経が再発する²⁾ので、次の周期ではCQ302に示した薬物療法を行う必要がある。根治的ではないが妊孕性は温存される。D&Cにより、治療と同時に子宮内膜組織を採取し病理組織学的診断に供することができる。

2. 子宮摘出術は妊孕性を犠牲にして過多月経を根治的に治療する方法である。子宮に器質性疾患がない場合は、子宮摘出術を腹式、腔式、腹腔鏡下のいずれかで困難なく行える。しかし、子宮摘出術は比較的大きい侵襲を伴う手術であり、手術合併症が一定の頻度で発生する。また、合併疾患のために手術リスクが高い場合もある。したがって、適応には患者のリスクと利益について慎重な検討が必要である。また子宮摘出術の代替治療法とも比較検討する必要がある。

EAは、閉経すれば解消する過多月経に対して子宮摘出術は過剰な治療ではないかという発想から開発された子宮摘出術の代替治療法であり子宮内膜の破壊術である。子宮摘出術よりは低侵襲であり合併症も少ない³⁾⁴⁾。子宮摘出術の適応はあるが子宮摘出には抵抗がある患者、あるいは薬物療法が無効あるいは禁忌で子宮摘出術の手術リスクが高い患者には推奨できる。ただし、妊孕性は温存できない。また、EAにより不妊になる可能性がある一方、偶発的に成立した妊娠の継続や分娩は危険である⁵⁾。

EAは慢性の過多月経・機能性出血の治療法として、あるいは急性の子宮出血を制御する場合にも、国外では子宮鏡下に、またはさまざまなエネルギーデバイスを用いるEA専用器械を用いて年間何万件も行われている⁶⁾⁷⁾。しかし、わが国では子宮鏡下子宮内膜焼灼術とマイクロ波手術器を用いるマイクロ波子宮内膜アブレーション(MEA)のみが保険適用である。

UAEは循環動態に変動をきたす大量の子宮出血を止める、手術に代わる有力な治療法である。しかし、UAEや手術が器質性疾患のない過多月経の治療法として必要になる場合は稀である。特に思春期の無排卵性大量出血などではこのような治療が必要になることは極めて少ない。薬物療法で制御できない場合

は血液凝固障害などが背景に潜んでいることが多い⁸⁾。UAE が思春期女性の妊孕性に与える影響については明らかではない。

文 献

- 1) Brenner PF: Dysfunctional uterine bleeding: treatment. In Mishell DR, Murphy Goodwin T, Brenner PF (eds), *Management of Common Problems*, 4th ed, Maiden Blackwell, Obstetrics & Gynecology, 2002, p250 (III)
 - 2) Haynes PJ, Hodgson H, Anderson AB: Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia. *BJOG* 1977; 84: 763—768 (III)
 - 3) Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J: Endometrial resection/ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD001501 (I)
 - 4) Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C: Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000329 (I)
 - 5) Laberge PY: Serious and deadly complications from pregnancy after endometrial ablation: two case reports and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37: 609—613 (III)
 - 6) Nichols CM, Gill EJ: Thermal balloon endometrial ablation for management of acute uterine hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1092—1094 (III)
 - 7) Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Ishikawa M, et al.: Microwave endometrial ablation is a highly efficacious was to emergently control life-threatening uterine hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 283: 1065—1068 (III)
 - 8) Adams Hillard PJ: Benign diseases of the female reproductive tract. In Berek JS (ed), *Gynecology* 14th ed, Tokyo, Lippencott Williams & Wilkins, 2007, p453 (III)
-
-

CQ304 無排卵性の月経周期異常はどう管理するか？*Answer*

1. 問診，身体所見，内分泌学的検査などから，月経周期異常の原因を検索する。(B)
2. 挙児の希望がない場合はホルモン療法を行う。
 - 1) 慢性の無排卵周期による頻発月経や希発月経では，周期的なプロゲステロンの投与（ホルムストルム療法）を行う。(B)
 - 2) 第1度無月経では周期的なプロゲステロンの投与（ホルムストルム療法）を行う。(B)
 - 3) 第2度無月経では周期的なエストロゲンとプロゲステロンの投与（カウフマン療法）を行う。(B)
 - 4) 経口避妊薬（OC）などのエストロゲン・プロゲステロン配合薬の投与を行う。(C)
3. 現在，挙児の希望がある場合は排卵誘発を行う。(B)

▷ 解 説

無排卵性月経は，中枢性あるいは性腺障害により，卵胞がある段階にまで成熟しエストロゲン分泌を行うが排卵が障害されるため，成熟した卵胞はそのまま退縮し，エストロゲンレベルが急速に低下することにより消退出血を起こし発症する。多くの場合には，月経期間が延長し，月経持続期間も短かったり長かったりするが，中には正常月経と外見上は同じものもある¹⁾。

月経周期日数の正常範囲は，周期日数が25～38日の間にあり，その変動が6日以内である。月経周期が短縮し，24日以内で発来した月経を頻発月経という。19日以内の頻発月経では60%が無排卵である。月経周期が延長し，39日以上で発来した月経を希発月経という。51日以上の希発月経の30%が無排卵である。これまであった月経が3か月以上停止したものを続発無月経という。3か月という期間は単なる月経発来の遅延と，希発月経との境界を引くために設定したものである¹⁾。

無排卵周期（症）は，月経はあるが排卵を伴わないものをいう¹⁾。月経周期は不順のことが多いが，頻発月経，希発月経あるいは正常月経周期の中にも無排卵周期の場合があることになる。

1. 月経周期異常においては，注意深い問診と身体所見の観察，内分泌学的検査(FSH, LH, PRL, E₂)などを系統だてて行うことにより病態を診断する^{2)~5)}。

甲状腺疾患，高プロラクチン血症やPCOSなどの診断を確定しておくことは重要である²⁾⁵⁾。それぞれ，原因に対応した治療が原則となるからである²⁾。なお，本書CQ307高プロラクチン血症，CQ309PCOSの項も参照されたい。

2. この領域では，経験的な知識の集積から臨床の実際はほぼ確立しているといつてよい。このため，治療の優劣や論点を明らかにするためのRCTはほとんど見当たらない。

初経発来後の数年間や閉経前期では比較的高い頻度で無排卵性月経がみられる⁶⁾⁷⁾ので，貧血をきたすような頻回の子宮出血がない場合には経過観察としてもよい³⁾⁴⁾。

若年婦人や挙児希望のない成熟婦人では，必要に応じてホルモン療法を行い一定期間(3～6周期)周期的な消退出血を起こした後，経過観察を行う。ホルモン療法として，慢性の無排卵周期症では，周期的なプロゲステロンの投与(ホルムストルム療法)を行う⁵⁾。慢性の無排卵周期症³⁾あるいは頻回の子宮出血

で煩わしさを訴える場合⁴⁾や偶発的な妊娠を避けたいとの希望がある場合⁵⁾は経口避妊薬などのエストロゲン・プロゲスチン配合薬の投与を考慮する。原則的には、第1度無月経では周期的なプロゲスチンの投与（ホルムストルム療法）を、第2度無月経では周期的なエストロゲンとプロゲスチンの併用投与（カウフマン療法）を行う^{2)~4)}。

第1度無月経や希発月経では、積極的に排卵誘発を行わないが、必要に応じて、クロミフェン投与を一定期間（2～3周期）行うことも選択できる²⁾⁹⁾。

長期にわたるプロゲステロン分泌を伴わないエストロゲンの子宮内膜への作用は、子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発生リスクを高めることから、このような症例では子宮内膜の評価が必要である⁵⁾。

摂食行動の異常がないか注意深く問診を行い、過度のダイエットや運動負荷による月経周期異常では、適正な食事や運動のメニューを指導する。運動で消費されるエネルギーとバランスをとったカロリー摂取により月経周期異常の改善が期待できる¹⁰⁾¹¹⁾。低エストロゲン状態が長期に続いた場合、若年女性といえども骨量減少が懸念される。エストロゲンレベルが低い場合に、併せてエストロゲン補充を行うと、更なる骨量減少を抑制することが指摘されている¹⁰⁾¹¹⁾。

3. 挙児希望のある成熟婦人では排卵誘発を行う²⁾⁴⁾。無排卵周期症や第1度無月経ではクロミフェン療法が第1選択である²⁾³⁾⁵⁾。第1度無月経のうちクロミフェン無効例や第2度無月経ではゴナドトロピン療法を行う²⁾⁹⁾。FSH, LHが高値を示す場合は、早発卵巢不全も考えられる(CQ311 早発卵巢不全の項を参照)。

なおクロミフェンやゴナドトロピン製剤の使用にあたっては、あらかじめ患者に、多胎妊娠や卵巢過剰刺激（症候群）が起こることがあることをよく説明しておく。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集，東京：日本産科婦人科学会，2013
 - 2) 日本産科婦人科学会編：内分泌疾患 1)月経異常．産婦人科研修の必修知識 2013, 東京：日本産科婦人科学会，2013: 420—425 (III)
 - 3) 研修ノート No. 61 思春期のケア．東京：日本母性保護産婦人科医会，1998 (III)
 - 4) 研修ノート No. 79 女性健康外来—ライフサイクルと診療—．東京：日本産婦人科医会，2007(III)
 - 5) ACOG practice bulletin: Management of anovulatory bleeding. Int J Gynaecol Obstet 2001; 72: 263—271 (Guideline)
 - 6) Mansfield MJ, Emans SJ: Adolescent menstrual irregularity. J Repro Med 1984; 29: 399—410 (III)
 - 7) Burger HG, Robertson DM, Baksheev L, Collins A, Csemiczky G, Landgren BM: The relationship between the endocrine characteristics and the regularity of menstrual cycles in the approach to menopause. Menopause 2005; 12: 267—274 (II)
 - 8) Chuong CJ, Brenner PF: Management of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 787—792 (III)
 - 9) 三宅麻喜, 星 和彦：無排卵症（無排卵性月経）．日本臨牀（別冊）内分泌症候群（第2版）II，日本臨牀社，2006: 352—355 (III)
 - 10) Stafford DE: Altered hypothalamic-pituitary-ovarian axis function in young female athletes: implications and recommendations for management. Treat Endocrinol 2005; 4: 147—154 (III)
 - 11) Warren MP, Periroth NE: The effects of intense exercise on the female reproductive systems. J Endocrinol 2001; 170: 3—11 (III)
-

CQ305 不正性器出血で受診した性成熟期女性の診察上の留意点は？*Answer*

1. 問診と診察による系統的な鑑別診断を行う。(A)
2. 妊娠の可能性を念頭に問診・検査を行う。(A)
3. 悪性腫瘍が疑われるときは、細胞診や組織検査を行う。(A)
4. 妊娠と器質的疾患が除外された場合に、機能性子宮出血と診断する。(A)

▷ 解 説

外来診療において不正出血を主訴に来院する女性は多い。一般に月経以外の性器出血は異常であり、不正出血である。このなかには月経がいつもとは違うと感じた場合、たとえば月経量の多少、持続期間の長短、開始時期が通常と異なった、なども広義の不正出血としてとらえられる場合がある。

発生機序から不正出血は、妊娠に関連するものを除けば、女性生殖器の器質的な疾患による出血と機能性子宮出血に大別される。妊娠性の出血となればその後の対応は自ずと異なり、器質的疾患ならば原疾患の治療が優先される。機能性子宮出血は、日本産科婦人科学会の定義では「器質的疾患を認めない子宮からの不正性器出血」とあり、出血傾向をきたす内科的疾患（血液疾患、肝疾患、抗凝固薬などの薬物服用）による出血も含まれる¹⁾。一過性の場合と反復する場合があり、後者では一般に無排卵性の月経周期を呈する。その取扱いについては本ガイドラインのCQ304を参照されたい。

1. 不正出血の原因は、①妊娠、②痔疾や出血性膀胱炎などの性器外疾患、③生殖器の炎症、腫瘍、外傷(医源性を含む)、④全身的な出血傾向をきたす疾患、⑤抗凝固薬・向精神薬・抗潰瘍薬などの薬物服用、⑥機能性子宮出血と多岐にわたる。来院する事例の多くは機能性子宮出血であるが、思い込みによる誤診を防ぐためフローチャートに沿って系統的に鑑別診断を行う(図1)²⁾。

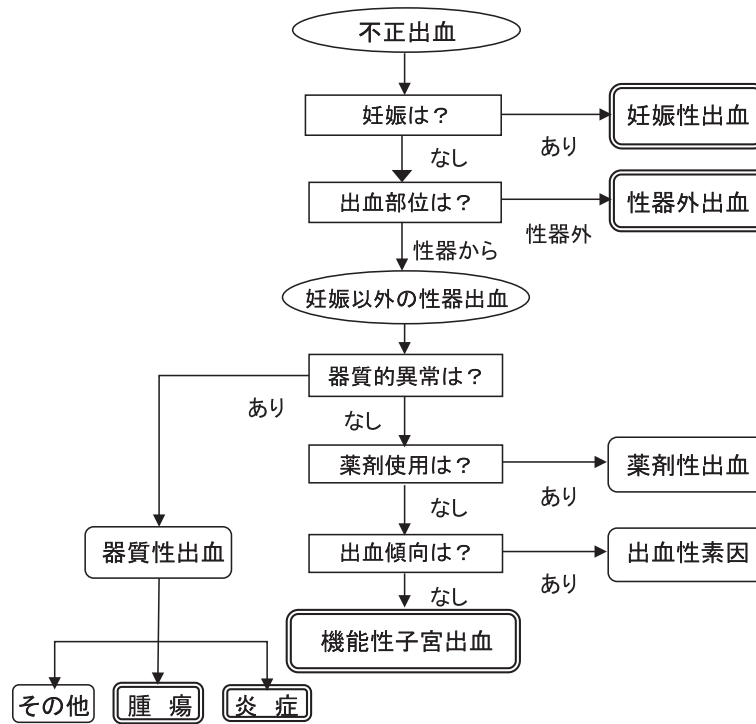
2. 妊娠による出血の場合は、以後の医学的な対応が異なるとともにその女性の人生にとって重い意味を伴うため、妊娠であるか否かを絶えず念頭において診察にあたる。一般に妊娠により月経が停止し不正出血をみることは、性成熟期の女性では珍しくない。しかし未婚で従来から月経周期が不規則な女性では、妊娠していても本人が気づいていないことがあり、見落とす恐れがある。絶えず妊娠の可能性を念頭に置いて問診を行い、必要と判断したら本人の同意を得て尿中hCG定性検査を行う。

3. 器質的疾患か機能性子宮出血かの鑑別は、問診と診察により進める。

問診では、不正出血開始の時期、どこからの出血か、出血の量、出血の持続期間、疼痛などの随伴症状の有無などの現病歴に加えて、出血性素因などの家族歴、薬剤の服用歴、他科の合併症も含めた既往歴、産婦人科的な疾患の既往歴などを詳細に聴取する。この病歴聴取でかなりの疾患が鑑別可能となる。

器質的疾患の診断には、視診による出血部位の確認が必須である。問診で得られた鑑別すべき疾患を念頭に置きながら、出血部位を視診で確かめ、さらに双合診と経膈超音波検査とで診断を行う。

器質的疾患のなかでも治療が遅れると重大な健康障害を引き起こすものに対しては、適切に検査を実施して確実に診断を行う。悪性腫瘍が疑われるときは、子宮頸部や子宮内膜の細胞診・組織検査を行って確実に診断する。特に月経周期に連動しない不規則な不正出血が反復するときや、経膈超音波検査で子宮内膜が厚い場合は、子宮体癌・子宮内膜増殖症の存在を考慮して子宮内膜細胞診や子宮内膜生検による組織診を行う。ただし子宮内膜の検査を行う際には、妊娠の可能性を除外し、子宮頸部などの感染症の存在に留意する。易出血性の子宮腔部びらんなど子宮頸管炎が疑われる場合は、クラミジア・トラ



(図1) 不正出血をきたす疾患の鑑別 (参考文献²⁾ から一部改変)

コマティス核酸同定検査などを実施する。また、一見原因不明とみえる不正出血では絨毛性疾患の存在にも留意する。

4. 以上の診断過程を経て器質的な疾患の存在が除外されたとき、初めて機能性子宮出血と診断できる。

反復する機能性子宮出血は、排卵期の生理的な出血のこともあるが、無排卵性月経周期異常のうちの頻発月経に該当する場合もある。その病態の多くは視床下部での周期的な調節性の欠如であるが、特異的な病態として多嚢胞卵巣症候群や高プロラクチン血症、甲状腺機能異常があり、必要に応じて血清ホルモン濃度を測定する。血清LH、FSH濃度は月経周期内で大きく変動するため、血清エストラジオール値が低値の卵胞期初期に評価することが望ましい。月経周期異常の診断についてはCQ304を参照されたい。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集，東京：日本産科婦人科学会，2013
 - 2) 日本産婦人科医会編：研修ノート No. 73 不正性器出血，東京：日本産科婦人科学会，2004
- (III)

CQ306 続発無月経を診断する場合の留意点は？*Answer*

1. 問診などから妊娠の可能性を否定できない場合は、妊娠反応を行う。(B)
2. 超音波検査で子宮内膜の厚み、卵胞発育などを観察し、胎嚢、多嚢胞卵巣、卵巣腫大、子宮留血症などの有無を確認する。(B)
3. FSH, LH, E₂, プロラクチン, TSH を測定する。(B)
4. FSH と LH がともに正常もしくは低値の場合は GnRH 負荷試験を行う (C)

▷ 解 説

続発無月経 (secondary amenorrhea) は妊娠、産褥、授乳もしくは閉経以後のような生理的無月経以外で、これまであった月経が 3 か月以上停止した病的無月経をいう¹⁾。3 か月以上に及ぶ続発性の無月経を訴える患者は妊娠など生理的無月経の可能性があるのでまずこれらを鑑別する。その後、続発無月経の原因臓器の診断を行う。排卵障害を伴う続発無月経は、希発月経、無排卵周期症と区別しがたい病態である (CQ304 無排卵性の月経周期異常はどう管理するか? 参照)。

1. 無月経の重症度と密接に関係する無月経の期間について問診し、妊娠兆候の有無や基礎体温についても確認する。エストロゲンの分泌状態を推定するため、Hot flush など低エストロゲン状態にともなう症状の有無を問診する。さらに、妊娠分娩歴 (分娩時の大量出血の有無; 子宮内膜搔爬術の既往の有無); 手術歴 (子宮頸部円錐切除術や卵巣手術の既往の有無) など無月経の原因を推定するために問診をおこなう。さらに体重の増減、精神的ストレス、過度の運動、内服薬、乳汁分泌、男性化徴候などについて情報を得る。問診内容は多岐にわたるが問診表を利用して能率的に行うこともできる。

2. 経膈超音波検査では子宮内膜の厚さと卵胞の発育程度を観察する。PCOS に伴う多数の小卵胞、ホルモン産生腫瘍に伴う卵巣腫大、頸管閉鎖による子宮留血症などが描出されるかもしれない。子宮内膜の厚みがある程度みられて卵巣に卵胞が描出されれば、エストロゲン分泌が維持されていることが多い。子宮内膜の癒着化が疑われる場合は、子宮卵管造影 (HSG)、子宮鏡、子宮腔内細菌培養検査を行う。

3. 視床下部・下垂体・卵巣のいずれに異常があるのかを検討するために FSH, LH, E₂, プロラクチン (PRL), TSH の血中濃度を測定する。

TSH レベルに異常があれば、さらに甲状腺ホルモンの測定を行う。高プロラクチン血症は無月経の原因として頻度が高い。もし、TSH 濃度と PRL 濃度の上昇が同時にみられた場合には甲状腺機能低下症の治療を高プロラクチン血症の治療より先行させる²⁾。甲状腺機能低下症に対して甲状腺ホルモンの補充を行うと TSH と PRL がしばしば同時に正常化するからである。PRL が単独高値の場合は高プロラクチン血症であり、必要に応じて頭部の MRI を行い視床下部・下垂体系の器質的病変を検索する (CQ 305 参照)。

FSH, LH, E₂ の測定値から、ゴナドトロピンレベルとエストロゲンレベルとの関係が明らかになる。高ゴナドトロピン・低エストロゲンであれば無月経の原因は卵巣機能の低下である。その原因を列挙すると、閉経、化学療法、放射線治療、卵巣手術、感染、ガラクトース血症、Savage 症候群、遺伝子異常、自己免疫疾患などである (POF (CQ311) 参照)。エストロゲン状態が正常で LH が FSH に比較して高い場合には PCOS の可能性がある (CQ309 参照)。また卵巣腫瘍、顆粒膜細胞腫、アンドロゲン産生腫瘍が原因である可能性がある。

4. FSH と LH の両方が正常もしくは低値の場合には GnRH 負荷試験を行うと反応のパターンにより視床下部性無月経と下垂体性無月経とを鑑別できる。無月経の患者にホルモンを投与し消退出血を起こさせた直後では negative feedback の影響でゴナドトロピンが抑制されているので 3 週間以上の休薬期間をおく。測定は卵胞期初期が望ましい。反応パターンにより、視床下部不全型(基礎値が低く、反応良好)、下垂体不全型(基礎値が低く、反応不良)が判定されるが、下垂体不全型の中には視床下部不全型が長期化した例が含まれる。このような場合には GnRH 連日投与あるいは GnRH 律動的投与を行うと反応は回復するので鑑別できる³⁾。

無月経の重症度を評価するためにプロゲステロン試験、エストロゲン・プロゲステロン試験を行い第 1 度無月経、第 2 度無月経を診断する方法は伝統的であるが、エストロゲン値が消退出血の有無には反映されない頻度が相当高いことに留意する必要がある。たとえば、medroxyprogesterone acetate 投与後に消退出血はみられないが、エストロゲン値は保たれている頻度が 20% ある。また、視床下部の障害や卵巣障害によってエストロゲンが低下している患者でも 40% ないし 50% に消退出血がみられる⁴⁾⁵⁾。しかし、これらの試験の結果を、排卵障害を伴う稀発月経や続発無月経の管理に利用できる(CQ305 参照)。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集，2013
 - 2) Current evaluation of amenorrhea: The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility and Sterility* 2008; 90 Suppl 3: S219—S225
 - 3) 坂元正一，水野正彦，武谷雄二監修：改訂版プリンシプル産科婦人科学 1 第 2 版，東京，メジカルビュー社，1997, p168 (III)
 - 4) Raric LD, Shangold MM, Ahmed SW: Cervical mucus and serum estradiol as predictor of response to progestin challenge. *Fertil Steril* 1990; 54: 353—355 (II)
 - 5) Nakamura S, Douchi T, Oki T, Ijuin H, Yamamoto S, Nagata Y: Relationship between sonographic endometrial thickness and progestin-induced withdrawal bleeding. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 722—725 (II)
-

CQ307 高プロラクチン血症の診断は？*Answer*

1. 月経異常や乳汁漏出がある場合にはプロラクチン (PRL) 測定を行う。(A)
2. プロラクチン値が高い場合, 甲状腺機能検査も行う (B).
3. 薬剤服用 (精神科, 内科), 甲状腺疾患症状の有無, 頭痛, 視野狭窄の有無を問診する。(B)
4. 乳汁漏出の有無は左右とも確認する。(B)
5. PRL 値が 100ng/mL を超える場合は, プロラクチノーマの可能性を考えて MRI 施行を考慮し, 場合により内分泌内科医または脳神経外科医に紹介する。(B)

▷ 解 説

1. 一般に血清プロラクチン正常値は測定法により異なる。各種検査法による正常値は EIA 法 2.7~28.8ng/mL, IRMA 法 1.4~14.6ng/mL, CLIA 法 4.3~32.4ng/mL である。また現在使われている PRL の標準品は 1990 年以降 WHO のものである。血清プロラクチン値が基準値を超え、異常高値を示すものを高プロラクチン血症という。

プロラクチン値は生理的変動も大きいので解釈には注意を必要とする(後述)。また以下のような測定上の問題点もある。ひとつは非常に高い PRL 値の場合、結合する抗体の競合で低値を示すことがある点 (Hook Effect)、いまひとつは Macroprolactin の存在により検査値は高くても生理作用が低い点である。Macroprolactin はプロラクチン-IgG 複合体の集合体で免疫活性はあるが生物活性はほとんどない。通常の検査では約 10% の検体にあるといわれる。前者は検体の希釈で解決できるが、後者は通常の検査では検出できないので、解釈の際には症状の有無を考慮するのが実際的である¹⁾。

高プロラクチン血症患者の頻度は一般人で 0.4%、卵巣機能異常の婦人では 9~17% にみられる。患者は多くの場合、月経異常、乳汁漏出を主訴に来院する。高プロラクチン血症の頻度は無月経患者の 21.7% といわれる。無月経と乳汁漏出を呈する患者の 3 分の 2 は高プロラクチン血症である。その 3 分の 1 はプロラクチノーマを有する。一方、無月経で乳汁漏出の無い婦人の高プロラクチン血症頻度は 15% 程度、月経異常なく乳汁漏出のみを呈する婦人の 50% は正常プロラクチン値を示す。乳汁漏出を有する婦人の 3 分の 1 は正常月経周期をもつ。一方、高プロラクチンでは乳汁漏出を伴わないこともある (66%)。

高プロラクチン血症の原因について表 1 に示した¹⁾。

比較的頻度の高い疾患としてはプロラクチノーマ(34.3%)、Argonz-del-Castillo 症候群(17.8%)、Chiari-Frommel 症候群 (12.8%)、原発性甲状腺機能低下症 (5.2%)、Acromegaly に伴うもの (4.4%)、間脳腫瘍 (2.6%) などがあげられる。そのほか薬剤によるものが 8.6% みられる²⁾。

検査は LH, FSH, PRL, E₂ を測定する。血清プロラクチン値は変動しやすく、夜間、食後および排卵期周辺などで高くなるため、月経 7 日以内に、起床後数時間後で食事前、午前 10 時から 11 時ぐらいに採血するのが望ましい³⁾⁴⁾。血清プロラクチン値が高いにもかかわらず月経異常や、乳汁分泌がみられない場合は再検する必要がある。また症状がない高プロラクチン血症の場合、生物活性と免疫活性に解離する場合がある (Macroprolactinemia)、その場合、症状がない限り治療を必要としない。

(表1) 高プロラクチン血症の原因

生理的要因
妊娠
授乳
ストレス
睡眠
乳房刺激
摂食
薬剤によるもの(表2参照)
病的要因
下垂体腫瘍
プロラクチノーマ
GH, PRL 産生腫瘍
無機能好酸性腫瘍で下垂体茎圧迫を伴うもの
視床下部, 下垂体茎疾患
サルコイドーシス
頭蓋髄膜腫
放射線照射
下垂体茎切断
トルコ鞍空洞症候群
静脈瘤などの血管奇形
リンパ球性下垂体炎
転移性腫瘍
原発性甲状腺機能低下症
慢性腎不全
肝硬変
胸壁疾患(手術, 带状疱疹含む)
てんかん

2. 甲状腺機能低下が原因のことがあるので TSH, fT_3 , fT_4 などの甲状腺機能検査も行っておく。

3. 問診では月経の状況以外に、妊娠の除外、最近の体重変化、薬物服用の有無、寒がり、皮膚乾燥などについて確認する。服用薬剤で原因となるのは精神科、消化器科系薬剤が多く、中でも抗ドパミン剤(スルピリドなど)によるものが多い(表2)。スルピリドは中枢神経薬以外に抗潰瘍薬としての適応もあるので注意が必要である。商品名はドグマチール[®]、アビリッド[®]、ミラドール[®]、ベタマック[®]、クールスパン[®]、ビリカップル[®]などである。

4. 乳汁分泌の有無と程度を確認しておく。乳汁漏出は本人が自覚する程度から医師が手指で圧迫しないとわからないものまでさまざまであるが高プロラクチン患者の50~80%に認められる。そのほか甲状腺所見、乳汁分泌の有無、浮腫などに注意する。婦人科診察では超音波検査で卵巣や子宮内膜厚を観察する。基礎体温測定も治療効果の参考になるので指示する。次に黄体ホルモン剤、卵胞ホルモン—黄体ホルモンを投与し月経異常あるいは無月経の程度を判定する。

5. 画像診断を行うべき PRL 値には一定の見解がない。一般に PRL 値が正常上限から 100ng/mL 程度の場合は薬剤性や機能的な場合が多いが、ミクロアデノーマも否定できない(径 10mm 未満の下垂体腫瘍をミクロアデノーマ、以上のものをマクロアデノーマという)。PRL 150ng/mL 以上の患者の大部分はプロラクチノーマ患者である。マクロアデノーマ患者の典型例は 250ng/mL 以上で時に 1,000ng/mL を超える場合もある⁶⁾⁷⁾。複数回連続しての検査で 100ng/mL 以上の時は、プロラクチノーマの可能性を考えて MRI を行い、内分泌内科医または脳神経外科に紹介する。

(表2) 高プロラクチン血症を起こす薬剤

抗精神病薬・抗うつ薬：ドパミン受容体拮抗薬 メジャートランキライザー フェノチアジン系：クロルプロマジン，ベルフェナジン，チオリダジン ブチロフェノン系：ハロペリドール 抗うつ薬・三環系剤：アミトリプチリン，イミプラミン その他：スルピリド 抗潰瘍薬：ドパミン受容体拮抗薬 H ₂ ブロッカー：シメチジン 消化機能調節薬：メトクロプラミド その他：スルピリド 血圧降下薬：ドパミン合成阻害薬 レセルピン メチルドーパ ホルモン剤：経口避妊薬を含むエストロゲン製剤（下垂体への直接作用）
--

 文 献

- 1) Biller BMK, Luciano A: Guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Reprod Med 1999; 44 (12): 1075—1084 (Guideline)
 - 2) 倉智敬一, 青野敏博：わが国における高プロラクチン血症症例の実態. 臨床科学 1981; 17: 369 (II)
 - 3) 青野敏博：高プロラクチン血症. 図説プロラクチン, 東京：医歯薬出版, 1985, 33—40 (Review)
 - 4) Del Pozo E, Jatón AL: Prolactin P13 Sandoz. Basel 1983 (II)
 - 5) Vekeman M, et al.: Serum prolactin levels during menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44: 989—993 (II)
 - 6) Casanueva FF, Molitch ME, et al.: Guidelines of pituitary Society for Diagnosis and Management of Prolactinomas. Clinical Endocrinology 2006; 65: 265—273 (Guideline)
 - 7) Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori, Janet A. Schlechte, John AH Wass: Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Journal of Clin Endocrinol Metab February 1, 2011; 96: 273—288 (Guideline)
-

CQ308 高プロラクチン血症の治療は？*Answer*

1. 視床下部性に対しては，ドパミン作働薬による治療を行う。(A)
2. 薬剤性の場合は中止，減量または変更に関して処方医と相談する。(B)
3. プロラクチノーマの場合，内分泌内科医または脳神経外科医と相談し，主としてドパミン作働薬による治療を行う。(B)
4. 下垂体卒中，視力視野障害を起こす腫瘍，薬剤抵抗例，薬剤療法不耐応例などは外科療法の適応となり，脳神経外科医に紹介する。(C)

▷ 解説

1. 治療対象はマクロアデノーマ全例とミクロアデノーマの一部，高プロラクチン血症に起因する月経異常を伴う不妊症，神経障害を有する下垂体腺腫，長年の卵巣機能不全などである。正常月経周期と容認できる程度の乳漏症を有する閉経前女性，容認できる程度の乳漏症と特発性高プロラクチン血症あるいはミクロアデノーマを有する閉経後女性の場合は再評価の後，積極的治療は行わない。しかし，経時的観察は必要である。

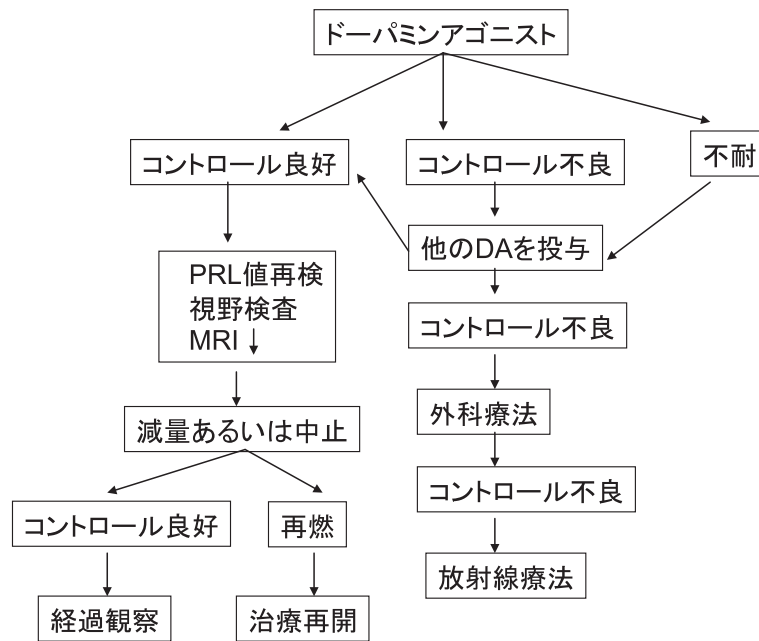
2. 治療方針は年齢，挙児希望の有無によって異なる。原因を特定した場合はまず原疾患の治療を行う。薬剤性の場合は中止あるいは減量または処方の変更を当該薬剤処方医と相談するが，その際，原疾患との治療優先順位を考慮する。甲状腺機能低下症の場合は甲状腺ホルモン補充により，卵巣機能は回復する。視床下部障害の場合はドパミン作働薬により PRL は低下し卵巣機能は回復する。治療薬剤としてはカベルゴリン(カバサル®)，ブロモクリプチン(パーロデル®)，テルグリド(テルロン®)がある。カベルゴリンは半減期が長くコンプライアンスの良い薬剤である。週 1 回 0.25mg より開始，効果により原則 1 回 1mg を上限に投与量および投与間隔(たとえば週 2 回)を調整する。ブロモクリプチンは嘔気，嘔吐などの有害事象がでるため 2.5mg 夕食後より増量し PRL 正常化で維持量とする。寝る前に服用すると症状がやや緩和される。テルグリドはブロモクリプチンに比べ消化器系の症状が軽度である。1 日 0.5mg より増量する。

また，閉経に伴ってプロラクチンは正常化する場合が多いので治療の継続の可否については再評価する必要はある。

3. プロラクチノーマの場合はドパミン作働薬を用いた薬剤療法か外科療法の選択となる。基本的にはミクロアデノーマ，マクロアデノーマにおいてもドパミン作働薬による治療が第 1 選択である。プロラクチノーマの場合の薬剤による治療期間は最低 1 年必要である。しかしどこまで続けるべきかについては結論は得られていない。3 年の治療後に PRL 値が正常化し，腫瘍サイズが著明に縮小した場合は減量あるいは中止に向かってよいと考えられている(図 1)¹⁾。

妊娠が判明したときは薬剤治療を中止する。各薬剤は妊娠中投与のカテゴリーは有益時，安全性未確立であるので，妊娠高血圧症候群，子癇前症，子癇，産褥高血圧症で特別な理由がない限り投与すべきでない。しかし，妊娠中にプロラクチンが生理的増加をはるかに超える場合，妊娠中に視野狭窄など下垂体腫瘍の増大を示唆する場合は投与継続もやむを得ない(妊娠中の増悪：ミクロアデノーマ 2.6% マクロアデノーマ 31%)²⁾。

しかし実際にはブロモクリプチンやカベルゴリンの妊娠への影響はほとんどないともいわれている



(図1) プロラクチノーマの治療アルゴリズム

(カテゴリー B)³⁾⁴⁾.

正常妊娠中の PRL 値は避妊時に比べて 20~200ng/mL 程度上昇する⁵⁾。妊娠中の PRL 値の評価は正常妊娠中の変動を勘案して行う。正常分娩後、授乳中の PRL 値は約 150~200ng/mL から急激に 50~100ng/mL 程度まで下降し、その後数週間は吸綴刺激で約 100ng/mL 程度まで上昇する。以後、授乳中は 30ng/mL 程度で推移し、月経発来に至る。授乳中にプロラクチンが正常変動を超えて上昇したり、症状が悪化する場合は授乳を中止し薬物療法を行う。

4. 外科療法は経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術(Hardy 手術)などが行われる。手術適応は下垂体卒中、視力視野障害を起こす腫瘍、薬剤抵抗例、薬剤療法不耐応例である。Hardy 手術は必ずしも完治に結びつくわけではなく、再発例もしばしばみられる。ミクロアデノーマの成功率は約 75%、特に血清プロラクチン値 200ng/mL 以下、無月経期間の短い場合、成功率が高い。マクロアデノーマの場合、成功率は低い。特に下垂体外進展の場合、手術による完治は難しい。最近、先端施設ではガンマナイフを用いた局所放射線療法が行われている。

挙児希望のある患者で治療により排卵周期が回復しない場合は一般不妊治療に準じる。ただし、ゴナドトロピン療法では、内因性エストロゲンの増加によりプロラクチノーマが増大することがあるので頭痛、視野狭窄に注意を要する。

ブロモクリプチンは長年にわたり使用され、またカベルゴリンは最近、最も有効性とコンプライアンスのよい薬物として広く使用されてきた。しかし、これらドパミンアゴニストでは、近年、高用量を用いるパーキンソン治療において心臓三尖弁弁膜に関する影響が報告されている。比較的少量投与の高プロラクチン血症治療において考慮されるかについて見解に賛否がある。しかし、現時点ではドパミンアゴニストの使用は最少可能量にすることが望ましい、かつ心臓弁膜症の症状についても注意を払う必要がある。

文 献

- 1) Casanueva FF, Molitch ME, et al.: Guidelines of pituitary Society for Diagnosis and Management of Prolactinomas. Clinical Endocrinology 2006; 65: 265—273 (Guideline)

- 2) Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al.: Advance in the treatment of Prolactinoma Endocrine. Reviews 2006; 27: 485—534 (III)
 - 3) Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori, Janet A. Schlechte, John AH Wass: Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Journal of Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (2): 273—288 (Guideline)
 - 4) Verhelst O, Abs RE, Maiter D, et al.: Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2518—2522 (II)
 - 5) Nunes VDS, Dib RE, Boguszewski CSL, Nogueira CR: Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. Pituitary 2011; 14: 259—265 (III)
 - 6) Knopka P, Raymond JP, et al.: Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complication in pregnant women with prolactinomas. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 935—938 (II)
 - 7) Robert E, Musatti L, et al.: Pregnancy outcome after treatment with ergot derivatives, cabergoline. Reproductive Toxicology 1996; 10: 333—337 (II)
 - 8) Riggs LA, Lein A, Yen SSC: Patterns of increase in circulating prolactin levels during human gestation. Am J Obstet Gynecol 1977; 129: 454—456 (II)
 - 9) Valassi E, Klabanski A, Biller MK: Potential cardiac valve effects of dopamine agonist in hyperprolactinemia. J Clinical Endocrinol Metab 2010; 95: 1025—1033 (III)
-

CQ309 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の診断と治療は？*Answer*

1. 日本産科婦人科学会による診断基準 (2007 年) に基づいて診断する. (A)
2. 挙児希望がない女性に対しては
 - 1) 肥満があれば減量など生活指導を行う. (B)
 - 2) 定期的な消退出血を起こさせる. (B)
3. 挙児を希望している女性に対しては
 - 1) 肥満があれば減量を勧める. (B)
 - 2) 排卵誘発にはまずクロミフェン療法を行う. (B)
 - 3) 肥満, 耐糖能異常, インスリン抵抗性のいずれかを認め, かつクロミフェン単独で卵胞発育を認めなければ, メトホルミンを併用する. (C)
 - 4) クロミフェン抵抗性の場合はゴナドトロピン療法または腹腔鏡下卵巣多孔術を行う. (B)
 - 5) ゴナドトロピン療法ではリコンビナントまたはピュア FSH 製剤を用い, 低用量で緩徐に刺激する. (B)

▷ 解 説

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome ; PCOS) は生殖年齢女性の 5~8% に発症し, 月経異常や不妊の主要な原因のひとつである. アンドロゲン過剰, LH 高値, 卵巣の多嚢胞性変化などのほか, 肥満や男性化など多彩な症候を伴う. 従来は視床下部-下垂体-卵巣系の異常による悪循環サイクルにより病態が説明されていたが, 近年, インスリン抵抗性も重要視されている. 病態を一元的に説明するのは難しく, 遺伝や環境など複合的な因子により発症すると考えられる.

1. 欧米では NIH 診断基準を拡大したロツテルダム診断基準¹⁾が用いられている. ロツテルダム診断基準は, 希発~無排卵, 臨床的または生化学的高アンドロゲン状態, 卵巣の多嚢胞所見の 3 項目のうち 2 項目を満たせば PCOS と診断する. 該当する患者の範囲が非常に広いため, この診断基準は現在も controversial である. PCOS の表現型や内分泌異常は人種によって異なるため, わが国では 2007 年に日本産科婦人科学会が示した独自の診断基準²⁾を用いる (表 1). 診断基準の詳細は学会誌に記されている.

2. PCOS は女性のライフステージにわたってさまざまな疾病を引き起こし, 受診年齢や背景によって主訴や治療目標が異なる. 無排卵によるプロゲステロン分泌を伴わない恒常的なエストロゲン刺激 (unopposed estrogen) が子宮内膜癌のリスクを高めるため, 若年~性成熟期女性に対しては定期的 (少なくとも 3 か月ごと) に消退出血を起こさせる必要がある. エストロゲンの基礎分泌は保たれているため, 黄体ホルモン療法 (ホルムストロム療法) で消退出血起こすことができるが, カウフマン療法や低用量経口避妊薬 (OC) も用いられる. 低用量 OC ではテストステロン低下作用も期待でき, 多毛やにきびなどの美容的な主訴にも対応できる. アンドロゲン作用とインスリン感受性抑制作用が弱いデソゲストレルを含む第 3 世代 OC (マーベロン[®]) やドロスピレノンを含む製剤 (ヤーズ[®]) が推奨されている.

(表 1) 日本産科婦人科学会による診断基準 (2007)

<p>以下の 1～3 のすべてを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 2～9mm の小卵胞が 10 個以上存在するものとする。 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 1cm 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。 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。 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 との相関を考慮して判定する。 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。
--

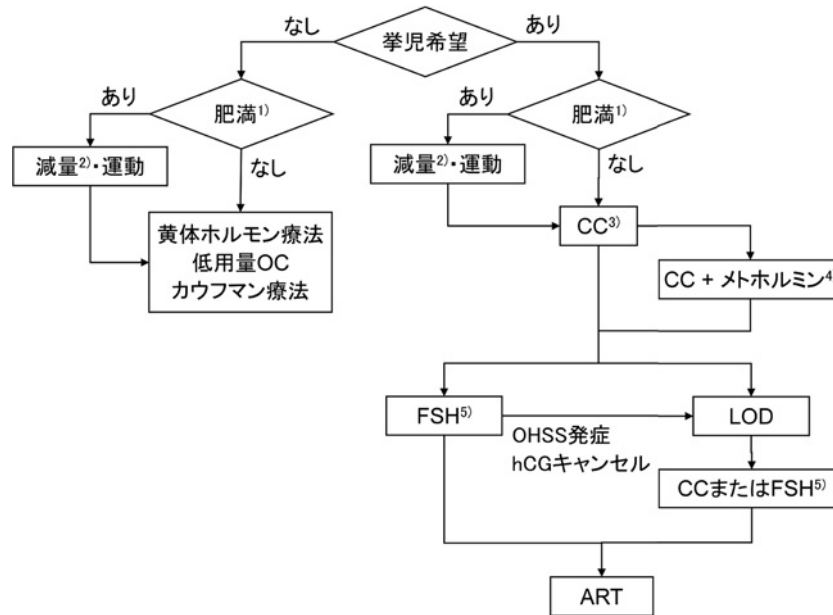
性成熟期以降は、肥満の有無にかかわらず高インスリン血症や脂質代謝異常を伴いやすく、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、心血管疾患、脂肪肝などのリスク因子であり、予防医学的な指導と管理も求められる。

3. 挙児希望女性に対する排卵誘発薬の第 1 選択はクエン酸クロミフェン(CC)である^{3)~5)}。ただし、抗エストロゲン作用による頸管粘液減少や子宮内膜菲薄化が認められた場合は、他の方法に変更する。また、肥満例 (BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) に対する減量は、生活習慣病の予防効果があるだけでなく、排卵誘発の成功率も高める。排卵誘発治療と並行して減量を勧める。

CC 単独投与で卵胞発育が認められなければ、インスリン増感薬であるメトホルミン (保険適用外) を併用する⁶⁾⁷⁾。メトホルミン単独投与でも有効だが、クロミフェンと併用したほうが排卵率を高められる。なお、最初から CC とメトホルミンを併用しても副作用による投与中止率が有意に高くなるだけで、排卵率や妊娠率は向上しない。メトホルミンは肥満やインスリン抵抗性の有無にかかわらず有効と報告されているが、耐糖能異常がある女性に限定して使用すべきとの意見もある。日産婦生殖・内分泌委員会が 2009 年に示した治療指針⁸⁾でも肥満例、または耐糖能異常かインスリン抵抗性を有する症例を適応としている (図 1)。また、妊娠後も投与を継続することにより流産や妊娠糖尿病が予防できるとの報告もあるが、その有効性は確立されておらず、胎盤通過性や動物実験での催奇形性が報告されているため、わが国では妊婦への投与は禁忌とされている。

同じくインスリン増感薬であるチオグリタゾン系薬も有用と報告されている。わが国ではピオグリタゾンが市販されているが、メトホルミンを上回る有益性があるか否かは不明である。なお、抗アンドロゲン作用がある副腎皮質ステロイドは、クロミフェンとの併用により排卵率と妊娠率が向上することがメタアナリシスで示されている⁹⁾が、耐糖能異常がある患者には投与を控えたほうがよい。

海外では CC 150mg/日 (わが国の保険適用は 100mg/日まで) でも卵胞発育が起こらない場合を CC 抵抗性と定義している。CC 抵抗性例に対しては、ゴナドトロピン療法または外科的治療 (腹腔鏡下卵巣多孔術 laparoscopic ovarian drilling ; LOD) を行う。ゴナドトロピン療法と LOD の排卵率、累積妊娠率は同等だが、LOD では多胎妊娠の発生が少ない^{10)~12)}。ゴナドトロピン療法では多発卵胞発育による多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome ; OHSS) が発生しやすいため、リコンビナント FSH またはピュア FSH 製剤を低用量長期漸増法や隔日投与法など低用量で緩徐に刺激する方法で投与する¹³⁾。また、CC やメトホルミンを併用すると FSH 投与量が減少し、OHSS 発症率が低下する。ゴナドトロピン療法を選択して OHSS を発症する症例、hCG キャンセル基準に該当する症例、卵胞発育が認められない症例などは LOD の適応となる。LOD により約 70% の症例で自



(図1) PCOS の治療指針 (文献 8 より引用改変)

CC=clomiphene citrate, LOD=laparoscopic ovarian drilling, OHSS=ovarian hyperstimulation syndrome, ART=assisted reproductive technology.

注¹) BMI \geq 25kg/m²

²) 目標は 5～10kg の減量と 2～6 か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、耐糖能異常またはインスリン抵抗性をもつ症例

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

然排卵が起こり、ほぼ全例が CC 感受性となるが、効果に永続性がないのが欠点である。生殖補助医療の適応については、他のさまざまな要因も関係するため、個別に判断する。

文 献

- 1) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19: 41—47 (Guideline)
- 2) 生殖・内分泌委員会：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会（平成 17 年度～平成 18 年度）検討結果報告. 日産婦誌 2007; 59: 868—886 (Guideline)
- 3) Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al.: Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2007; 356: 551—566 (I)
- 4) Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB: Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2007; 87: 113—120 (I)

- 5) Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ: Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2008; 89: 1111–1117 (I)
 - 6) Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT: Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 959–968 (I)
 - 7) Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S: Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006; 86: 1432–1437 (I)
 - 8) 生殖・内分泌委員会：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療に関する治療指針作成のための小委員会（平成19年度～平成20年度）報告. *日産婦誌* 2009; 61: 902–912 (Guideline)
 - 9) Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E: Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD002249 (I)
 - 10) Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F: Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328: 192 (I)
 - 11) Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P: Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD001122 (I)
 - 12) Farquhar CM, Williamson K, Gudex G, Johnson NP, Garland J, Sadler L: A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78: 404–411 (I)
 - 13) Nugent D, Vanderkerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R: Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000410 (I)
-

CQ310 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症や重症化の予防は？*Answer*

1. PCOS 症例と OHSS 既往症例に対してゴナドトロピン療法を行う際は、リコンビナントまたはピュア FSH 製剤を用いて低用量で緩徐に刺激する。(B)
2. 一般不妊治療の排卵誘発中に OHSS のリスクが高いと判断したら、hCG 投与を中止する。(B)
3. ART の卵巣刺激中に OHSS のリスクが高いと判断したら、
 - 1) hCG 投与を中止する。(B)
 - 2) LH サージの代用としての hCG 投与を延期する (coasting 法) か減量する。(B)
 - 3) 胚移植をキャンセルして全胚凍結する。(B)
 - 4) ルテアルサポートに hCG を使用しない。(A)
4. 軽症例には水分を十分に摂取させ、激しい運動や性交を控えさせる。(C)
5. 中等症以上ならびに妊娠例は厳重に管理し、症状や検査結果が改善しない場合は高次医療機関での管理を考慮する。(B)
6. 重症例では原則的に入院管理を勧める。(B)

▷ 解説

卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS) は、主にゴナドトロピン療法後に卵巣の嚢胞性腫大を来し、全身の毛細血管透過性亢進により血漿成分がサードスペースへ漏出し、循環血液量減少、血液濃縮、胸・腹水貯留が生じた状態である。日本産科婦人科学会が行った assisted reproductive technology (ART) 登録施設を対象とした調査¹⁾によると、排卵誘発周期あたりの OHSS の発生頻度は重症が 0.8~1.5%、危機的な最重症型が 10 万あたり 0.6~1.2 である。

1. 発症予防にはリスク因子の認識が重要である²⁾。特に多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome ; PCOS) は最大のリスク因子であり、卵巣の多嚢胞所見があれば内分泌学的に PCOS ではなくても OHSS のリスクが高まるとの報告もある³⁾。PCOS や OHSS 既往のある症例に対してゴナドトロピン療法を行う際には、リコンビナントまたはピュア FSH 製剤を用い、低用量長期漸増法や隔日投与方法などの低用量で緩徐に刺激する投与方法を選択する。また、GnRH アゴニストを用いた調節性卵巣刺激では OHSS が起こりやすいため、海外のレビューでは GnRH アンタゴニストを用いたプロトコルが推奨されている⁴⁾。

2. リスク因子の有無にかかわらず、ゴナドトロピン投与中に血清 E₂ の著しい高値や急な上昇を認めた場合、または発育卵胞数が著しく多い場合は、OHSS を発症するリスクが高いと判断する (表 1)。これらのカットオフ値は定まっておらず、E₂ 値は 2,500~5,000pg/mL と報告者によってかなり幅があり、卵胞数は片側 20 個程度とする報告が多い。一般不妊治療におけるゴナドトロピン療法中にそのような状態になった場合は、多胎妊娠のリスクも高まるため、その周期の hCG 投与を中止する。ゴナドトロピン療法を開始する前に、途中で排卵誘発を中止する可能性について了解を得る必要がある。

3. ART 周期に OHSS のリスクが高いと判断された場合は、その周期の hCG 投与を中止するか、血清 E₂ 値が 2,500pg/mL 未満になるまで hCG 投与を延期する (coasting 法) か、あるいは hCG を

(表1) OHSS のリスクが高いと判断する状態

<ul style="list-style-type: none"> ・血清 E₂ 高値または急増 ・著しく多い発育卵胞数または採卵数
--

(表2) OHSS 重症度分類 (日本産科婦人科学会, 2009年)

	軽症	中等症	重症
自覚症状	腹部膨満感	腹部膨満感 嘔気・嘔吐	腹部膨満感 嘔気・嘔吐 腹痛, 呼吸困難
胸腹水	小骨盤腔内の腹水	上腹部に及ぶ腹水	腹部緊満を伴う腹部全体の腹水, あるいは胸水を伴う場合
卵巣腫大*	≥6cm	≥8cm	≥12cm
血液所見	血算・生化学検査 がすべて正常	血算・生化学検査 が増悪傾向	Ht ≥ 45% WBC ≥ 15,000/mm ³ TP < 6.0g/dL または Alb < 3.5g/dL

- ・ひとつでも該当する所見があれば、より重症なほうに分類する。
- ・卵巣腫大は左右いずれかの卵巣の最大径を示す。
- ・中等症以上ならびに妊娠例は厳重に管理し、症状や検査結果が改善しない場合は高次医療機関での管理を考慮する。
- ・重症は、原則的に入院管理を考慮する。

5,000IU 未満に減量する。hCG は LH と比較して半減期が長いので、GnRH agonist による内因性 LH サージを利用して排卵誘発する方法も試みられている。さらに、妊娠すると内因性 hCG により重症化して遷延しやすい⁵⁾ため、妊娠が成立しないよう胚移植をキャンセルし全胚凍結することが望ましい。その他、採卵または胚移植時にアルブミン製剤または血漿増量薬を予防的に投与することにより OHSS を予防できる可能性も報告されている⁶⁾。しかし、メタアナリシス⁷⁾⁸⁾では、coasting 法、全胚凍結、および予防的アルブミン投与のいずれも有効性が示されず、これらの対応にどの程度の予防効果があるか今後も検討が必要である。胚移植を行った場合は、ルテアルサポートに hCG を用いない。hCG を投与した周期では、プロゲステロンのみを投与した周期と比較して、妊娠率は変わらず OHSS 発生率が約 4 倍 (OR 3.62, 95% CI 1.85~7.06) になる⁹⁾。

4. OHSS の管理は重症度分類 (表 2) をもとに決定する¹⁰⁾¹¹⁾。夜間や緊急時でも迅速に評価できる所見、すなわち臨床症状、経膈・経腹超音波検査 (卵巣径、腹水)、血算・生化学検査により診断できる。サードスペースへの水分貯留の目安となる体重と腹囲も測定する。ただし、ART 周期の卵巣は採卵による縮小や出血による増大があるため、卵巣腫大が必ずしも重症度と相関しない点に留意する。軽症 OHSS は、生活指導を行ったうえで外来管理が可能である。血液濃縮による動脈血栓症の予防のため、軽度の活動を保ちつつ 1 日 1,000mL 程度の水分を摂取させ、卵巣捻転や卵巣破裂を防ぐため、激しい運動や性交を控えさせる¹²⁾。夜間などの急変にも対応できるように手配しておき、体重増加 (1kg/日以上)、排尿回数の減少、食欲低下など自覚症状が増悪した場合は連絡するよう指導する。

5. 中等症以上ならびに妊娠例では重症化する可能性があり、厳重な管理を要する。症状や検査結果が改善しない場合は高次医療機関での管理を考慮し、必要に応じて入院管理とする。

6. 重症 OHSS では血液濃縮の改善と尿量確保を要するため、原則的に入院を勧める。

文 献

- 1) 生殖・内分泌委員会報告「卵巢過剰刺激症候群（OHSS）の診断基準ならびに予防法・治療指針の設定に関する小委員会」. 日産婦誌 2002 ; 54 : 860—868 (III)
- 2) Navot D, Bergh PA, Laufer N: Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58: 249—261 (III)
- 3) Ng EH, Tang OS, Ho PC: The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Hum Reprod* 2000; 15: 1937—1942 (II)
- 4) Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, Abou-Setta AM: Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD001750
- 5) Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM: Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 901—907 (II)
- 6) Delvigne A, Rozenberg S: Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003; 9: 77—96 (II)
- 7) D'Angelo A, Brown J, Amso NN: Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD002811
- 8) D'Angelo A, Amso N: Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002806 (I)
- 9) van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M: Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD009154
- 10) 平成 20 年度生殖・内分泌委員会報告「卵巢過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項」. 日産婦誌 2009 ; 61 : 1138—1145 (Guideline)
- 11) 福田 淳 : 日本産科婦人科学会研修コーナー「不妊症」. 日産婦誌 2009 ; 61 : N-495—N-500 (III)
- 12) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90: S188—S193 (Guideline)

CQ311 早発卵巣不全(POF)の取扱いとは？*Answer*

1. 問診を的確に行う。(A)
2. 内分泌学的検査などにより原因を検索する。(B)
3. 挙児希望がない場合はホルモン補充療法を行う。(A)
4. 挙児希望がある場合はカウフマン療法を行う。(B)

▷ 解説

早発卵巣不全(Premature Ovarian Failure : POF)の診断基準は、年齢 40 歳未満での 4~6 か月間の無月経期間(続発性・第 2 度無月経で第 2 次性徴がある)、高ゴナドトロピン値・低エストロゲン値を満たす場合とされている。患者では、早期卵胞枯渇あるいは卵胞減少が病態として存在する一方、加齢による閉経とは異なり卵巣機能が復活する例もみられる。類義語として、premature ovarian insufficiency(POI)¹⁾、premature menopause(早発閉経)、gonadotropin resistant ovary(GRO)²⁾、premature ovarian aging(POA)³⁾⁴⁾がある(注釈参照)。近年、欧米では POI が用いられる傾向がある。

POF の病因は不明であることがほとんどであるが、家族性発症、自己免疫疾患(甲状腺機能障害、糖尿病、SLE など)、ホルモン産生卵巣腫瘍、ガラクトース血症(軽症)、FSH 受容体異常(Savage 症候群)などがあげられる。また近年多くの遺伝子異常や多型との関係が報告されている。卵巣に対する手術や卵巣血流の遮断、がん化学療法や放射線治療、免疫抑制剤による医原性原因もある。

1. 続発無月経を主訴に受診した患者には、発症時期、これまでの治療内容、既往歴(とくに化学療法、放射線療法、卵巣の手術など)、家族歴を問診することが重要である。それにより妊娠が否定できれば、内分泌検査として当初 LH、FSH、PRL、E₂ を測定する。高ゴナドトロピン・低エストロゲン値により POF が疑われれば甲状腺機能、血糖検査、抗核抗体や抗 DNA 抗体検査を行う。残存卵胞の有無を検査するには、抗ミュラー管ホルモン(AMH)やインヒビン B の血清値を測定する方法が可能になっている⁵⁾⁶⁾が保険収載されていない。X 染色体異常が原因する場合があり、染色体検査を行うことも考慮する(染色体検査は遺伝学的検査の倫理性を考慮し、説明と同意が求められる)。診断目的に卵巣生検を行い原始卵胞の有無を検査することは、採取組織に卵胞を認めなくても実際は卵胞が存在することがあるため推奨されない⁷⁾⁸⁾。

2. 患者では慢性的にエストロゲン欠乏状態が持続しており、QOL を害することになる。そのため骨粗鬆症や卵巣機能欠落症状を予防するためホルモン補充療法を行うことが基本であり(ホルモン剤投与に関する詳細はホルモン補充療法ガイドライン⁹⁾を参照)、ベネフィットとリスクを勘案して一般女性の閉経年齢である 50 歳頃まで継続することが望まれる。また原因検索により甲状腺機能異常やホルモン産生卵巣腫瘍など治療が必要な病因が発見された場合は原因を取り除く治療を先行させる。

3. および 4. 患者が挙児を希望する場合、自然に卵巣機能が回復する可能性が 16~24%、妊娠を得ることは 5~10% と報告されている^{10)~12)}。排卵誘発では、まず高ゴナドトロピン状態を改善させるため、ネガティブフィードバック作用をもたらすエストロゲン療法・カウフマン療法を行うことを第 1 選択とすべきである。一般的には、エストロゲン剤(プレマリン 2 錠(1.25mg)/日など)を 21 日間投与し、その後半にプロゲステロン剤(プロベラやヒスロン 5~10mg/日)を 10 日間ほど併用する周期を 3~6 周期、休薬期間をおきつつ行うことで子宮発育を促し、休薬中に自然排卵をみることがある。代替

法として、エストロゲン・プロゲステロン配合薬(プラノバルなどの経口避妊薬 21 日分を 1 周期とする)の使用でも数周期の治療後の自然排卵を期待することができる。またカウフマン療法に併用して GnRH 受容体の down-regulation をもたらず GnRH アゴニストを用いることもある¹³⁾。それらによりゴナドトロピン値が低下することで、ゴナドトロピン製剤による排卵誘発(hMG-hCG 療法)が成功する症例もある¹⁴⁾。以前には GnRH アゴニスト+hMG-hCG 療法による排卵誘発¹³⁾が行われた時期もあったが、GnRH アゴニスト併用によって排卵率は改善しないとの報告¹⁵⁾¹⁶⁾が多くみられており、GnRH アゴニスト併用は有用ではないと考えられる。卵胞枯渇がある患者では排卵誘発剤を使用しても不成功に終わることが多い。その場合には、必要があれば、心理的支援も含めたカウンセリングを行う。自己免疫疾患による患者では排卵誘発剤に加えて副腎皮質ステロイド剤投与など疾患に応じた薬剤の追加をするが、投与量・期間については抗体価や補体価の測定により決定されるため、内科医との連携が必要になる。ステロイド剤の長期連用による副作用(血糖値上昇・満月様顔貌・易感染など)に注意すべきである。

注釈：Premature menopause(早発閉経)、POI、GRO や POA は POF に類似するが、POF を含めて各々で定義が未確定であり国際的な用語の統一が必要となっている。現状では、早発閉経は卵巣機能が不可逆的状态であり、可逆性を含む POF とは区別される。GRO は古典的の用語である。POA は不妊症治療の観点から提唱された用語であり、高ゴナドトロピン・低エストロゲン血症を示し、ゴナドトロピンによる排卵誘発に抵抗性を有する不妊症患者に用いる。

文 献

- 1) Albright F, Smith P, Fraser R: A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am J Med Sci* 1942; 204: 625—648 (II)
 - 2) Jones GS, Moraes-Ruehsen M: A new syndrome of amenorrhea in associated with hypergonadotropic and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 597—599 (III)
 - 3) Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, Grobbee DE, te Velde ER, Pearson PL, et al.: Subfertility reflects accelerated ovarian ageing. *Hum Reprod* 2003; 18: 644—648 (II)
 - 4) Gleicher N, Barad D: 'Ovarian age-based' stimulation of young women with diminished ovarian reserve results in excellent pregnancy rates with in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006; 86: 1621—1625 (II)
 - 5) Kalu E, Panay N: Spontaneous premature ovarian failure: Management challenges. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 273—279 (II)
 - 6) La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Artensio A, Volpe A: Serum anti-mullerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2006; 85: 1574—1579 (II)
 - 7) Rebar RW, Cedars MI: Hypergonadotropic forms of amenorrhea in young women. *Reprod Endocrinol* 1992; 21: 173—191 (II)
 - 8) Sutton C: The limitation of laparoscopic ovarian biopsy. *Br J Obstet Gynecol* 1974; 81: 317—320 (III)
 - 9) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編集/監修：ホルモン補充療法ガイドライン 2011 年度版，東京，日本産科婦人科学会 (Guideline)
 - 10) Neison LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, Shawker TH, Merino MJ: Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1470—1475 (II)
-

- 11) van Karseren YM, Schoemaker J: Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 483—492 (III)
 - 12) Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, Coussieu C, Badachi Y, Touraine P: Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3864—3872 (II)
 - 13) Schillings WJ, McClamrock H: Amenorrhea. In: Berek JS (ed.), *Novak's Gynecology*, 13th ed, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p843—870 (III)
 - 14) Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G: Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007; 87: 858—861 (II)
 - 15) Rosen GF, Stone SC, Yee B: Ovulation induction in women with premature ovarian failure: a prospective, crossover study. *Fertil Steril* 1992; 57: 448—449 (II)
 - 16) van Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J: Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1995; 64: 273—278 (II)
-

CQ312 原発無月経患者に行う初期検査は？*Answer*

1. 既往歴や家族歴を詳細に聴取する. (A)
2. 2次性徴の有無, 内外性器形態を診察する. (A)
3. 内分泌検査をする. (A)
4. ミュラー管分化異常や月経血流路閉鎖が推測された時は MRI にて詳細を観察する. (B)
5. 染色体異常や遺伝性疾患を疑える場合は, 染色体検査等の遺伝学的検査をする. (C)

▷ 解説

満18歳以上で初経をみない場合を原発無月経, 満15歳から18歳の間に初経をみた場合を遅発初経と定義されている。本章の記載事項は, 遅発初経の年齢にある患者にも適用してよい。初経が遅延する原因は, 卵巢機能不全(視床下部性・下垂体性・卵巢性)・染色体異常・ミュラー管分化異常(子宮発生障害)・月経血流出路閉鎖・症候性に分けられ, 各群にいくつかの疾患が含まれる(表1)。原因別頻度は, 染色体異常>卵巢機能不全>ミュラー管分化異常(腔閉鎖を含む)>症候性の順と報告されている¹⁾²⁾。各種検査を実施して原因疾患を診断し, 治療につなげる。

1. 既往歴では幼少期の放射線治療, 抗がん剤投与, 手術に注意する。放射線療法や化学療法により卵巢の退縮を来している場合があり, 性腺摘出術がなされていることがある。またアンドロゲン不応症では鼠径部にある精巣が鼠径ヘルニアの診断で切除されていることがある。家族歴では卵巢機能不全が遺伝性疾患による可能性を考慮し, 同一家系内の発症や近親婚の有無に注意する。アンドロゲン不応症はX連鎖遺伝疾患であり, Leydig細胞欠損症や副腎ステロイド産生系酵素異常症は常染色体劣性疾患である。

2. 身体所見(身長・体重・乳房や恥毛発達を基準にした2次性徴の有無・外性器形態・内性器形態)の把握を視診, 触診, 超音波断層法を用いて行う。年齢的に羞恥心が強いことがあり配慮が必要である。特に性器所見を得る診察はその必要性を丁寧に説明する。ターナー症候群では低身長が合併しやすい。卵巢機能不全がある患者では2次性徴遅延が伴うが, ミュラー管分化異常や月経血流出路閉鎖では2次性徴がみられる。外性器に男性化(陰核や陰唇肥大)があれば高アンドロゲン血症が推測され副腎ステロイド産生系酵素異常症や真性半陰陽を疑う。

3. LH・FSH・PRL・E₂・P・T測定が初期検査となる³⁾。2次性徴がなく卵巢機能異常が疑える場合はGnRH(LH-RH)負荷試験をすることで, 視床下部-下垂体-卵巢系における障害部位を特定する。卵巢ホルモン低値で, ゴナドトロピンが高値の場合は卵巢性が診断でき, ゴナドトロピンが正常または低値の場合は下垂体性または視床下部性が診断できる。PRL測定は一般的ではあるが, 本症患者での高PRL血症の頻度は高くはない⁴⁾。外性器に男性化がみられ高アンドロゲン状態にあるケースでは, ACTH, DHES(デヒドロエピアンドロステロン)やDHEA-S(デヒドロエピアンドロステロンサルフェート), アンドロステンジオン, 尿中17-KS(ケトステロイド)などの測定により副腎ステロイド産生系酵素異常症(先天性副腎過形成症を含む)の鑑別をする。

4. 子宮発生の有無や月経血流出路閉鎖の診断には経直腸超音波断層法が有用であるが, 詳細を知る目的あるいは閉鎖部位を特定して手術計画を立てるにはMRI検査を行う。またMRKH症候群(Mayer-

(表 1) 原発無月経の原因

A. 卵巣機能不全
1. 視床下部性
1) 過度のスポーツ
2) 体重減少性無月経 (神経性食思不振症)
3) Kallmann 症候群 * AD
4) Fröhlich 症候群
5) Laurence-Moon-Biedl 症候群
6) 視床下部腫瘍
2. 下垂体性
1) 下垂体腺腫 (プロラクチノーマなど)
2) 下垂体腺腫術後
3. 卵巣性
1) 卵巣発生異常
・ XY 女性
XY 純粋型性腺形成不全症
アンドロゲン不応症 (精巣性女性化症) * X 連鎖
Leydig 細胞欠損症 (LH 受容体欠損症) * AR
・ XX 純粋型性腺形成不全症
2) 多嚢胞性卵巣
B. 染色体異常
1. ターナー症候群
2. 真性半陰陽
C. ミュラー管分化異常 (MRKH 症候群: 子宮発生がないタイプ)
D. 月経血流出路閉鎖
1. MRKH 症候群 (子宮発生があるが腔形成不全タイプ)
2. 腔閉鎖
3. 処女膜閉鎖
E. 症候性
1. 先天性副腎過形成症 * AD
2. 内外生殖器悪性腫瘍の手術・放射線治療・化学療法

*遺伝疾患を示す

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝, X 連鎖: X 染色体連鎖遺伝

Rokitansky-Küster-Hauser 症候群) に合併しやすい腎・尿管の評価にも役立つ⁵⁾⁶⁾。

5. 高ゴナドトロピン血症を伴う本症で染色体異常の頻度は 15% ほどである⁷⁾。したがって症状・所見から染色体検査を含めた遺伝学的検査が推奨される。これらの遺伝学的検査は、実施するにあたり適切な遺伝カウンセリングを行うことで、その必要性和異常結果判明時の対応について説明するとともに同意を得る必要がある。遺伝カウンセリングを一般外来診療で行うことが困難な場合は、臨床遺伝専門医 (所在は <http://jbmj.org/>) などによる専門的遺伝カウンセリングにゆだねることが望ましい。遺伝学的原因が明らかとなるような正しい診断をつけることは重要であるが、専門医による遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を受けるかどうかは患者の自発性を尊重すべきである。遺伝学的検査には、G 分染法による染色体検査に加えて FISH 法や SKY 法による染色体異常の同定検査、あるいはマイクロアレイによる染色体検査があり、ターナー症候群、XY 女性、真性半陰陽等の診断につなげる。XY 女性が判明した場合、SRY 遺伝子検査も可能である。

上記の初期検査によって判明した原因疾患のうち、ターナー症候群、XY 女性、MRKH 症候群については各 CQ に詳述した。

文 献

- 1) 高林俊文, 佐々木裕之, 笹本喜代, 他: 原発性無月経と染色体異常. 産科と婦人科 1987; 54: 2007—2011 (III)

- 2) 三宅 侃, 森重健一郎, 谷澤 修: 原発性無月経の原因. 産と婦 1993; 60: 152—153 (III)
 - 3) Schillings WJ, McClamrock H: Amenorrhea Novak's Gynecology 13th edition, In Berek JS (ed), Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p843—869 (III)
 - 4) Lee DY, Oh YK, Yoon BK, et al.: Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 213.e1—5 (II)
 - 5) Reinhold C, Hricak H, Forstner R, et al.: Primary amenorrhea: evaluation with MR imaging. Radiology 1997; 203: 383—390 (III)
 - 6) Pompili G, Munari A, Franceschelli G, et al.: Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Radiol Med 2009; 114: 811—826 (III)
 - 7) Rebar RW, Connolly HV: Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. Fertil Steril 1990; 53: 804—810 (III)
-

CQ313 不妊症の原因検索としての一次検査は？

Answer

以下の検査を行う。

1. 基礎体温測定(A)
2. 超音波検査(A)
3. 内分泌検査(B)
4. クラミジア抗体検査あるいは抗原(核酸同定)検査(B)
5. 卵管疎通性検査(B)
6. 精液検査(A)
7. 頸管因子検査(B)

▷解説

不妊症の原因検索に関する検査と並行して、遅くとも不妊症治療を開始する前には、妊娠することの安全性について確認することが勧められる。妊娠した場合に問題となる循環器疾患、代謝性疾患、内分泌疾患、膠原病、血液疾患などの疾患について、除外または診断しておくことが望ましい。既往歴の問診に加え、血圧測定、血糖検査、血算、生化学検査、尿検査などを行うことが勧められる。

不妊症治療を行うにあたって治療を希望するカップルに不妊因子が存在するか否かを治療開始前に把握することは、効率的な治療を行うために大変重要である。侵襲が少なく、外来通院で実施可能な一次スクリーニング検査は、実施する医療機関の設備において可能な限りはじめに行われるべきである。専門施設に紹介する前に行う不妊検査、すなわちすべての患者が受けるべき検査として上記の検査があげられる¹⁾²⁾。それぞれの不妊症検査は月経周期に応じて行う。

1. 基礎体温測定は無侵襲かつ低コストであり、排卵や黄体機能を評価し、検査の日程を決めるうえでも有用である。検査周期から治療周期まで測定することが望ましい³⁾。月経周期の目安として、基礎体温の測定と記録は重要である。

2. 不妊検査において超音波検査は子宮および卵巣の状態観察に必須であり、子宮筋腫や卵巣嚢腫に代表される器質的病変の有無の精査に用いられる簡便で非侵襲的検査である。また、経腔超音波検査は卵胞発育モニタリングに欠かせない⁴⁾⁵⁾。

3. 内分泌系一次スクリーニング検査としては、黄体化ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、エストラジオール(E_2)、乳汁分泌ホルモン(PRL)、プロゲステロン(P_4)、テストステロン(T)測定が挙げられる¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾。測定項目は対象症例および月経周期によって異なる。卵巣機能評価としてのホルモン基礎値は卵胞期初期に相当する月経周期3~7日目にFSH、LH、 E_2 の3項目を測定する。また、乳汁漏出症例はもとより、排卵障害や稀発月経が認められる症例ではPRLの測定が望ましい。特に多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome: PCOS)を疑う症例においては併せてTを測定する。 P_4 測定は基礎体温から黄体機能不全が疑わしい症例において測定意義があり、黄体期中期に実施する。月経周期3~7日目の基礎値測定は超音波で卵巣腫大等がないことを確認してから行う。負荷テストや甲状腺機能検査(TSH、 T_4 、 T_3)は、必要であると評価された症例に対して施行する¹⁾⁷⁾。

4. 不妊のスクリーニング検査としてはクラミジア抗体検査(IgG、IgA)の意義が深い⁸⁾⁹⁾。特にIgG抗体は既往感染があると治療後も陽性が持続することが多いが、卵管因子を考慮すると抗体検査が好ま

しい。治療歴のない抗体陽性例やIgA抗体陽性例、および抗体検査で現在の感染が否定できない場合は、配偶者とともに治療を受ける⁸⁾。クラミジア抗原(核酸同定)検査は、検査時点でのクラミジア感染の有無の診断に有用であるが、卵管あるいは腹腔内に進行した感染では、抗原検査では感染を確認できない症例もある。

5. 卵管疎通性検査には卵管通気法、子宮卵管造影、超音波下卵管通水法の3種類がある¹⁰⁾。検査実施に際しては、月経周期、帯下の状態、アレルギーの有無を確認し、さらにクラミジア感染の陰性を確認する⁹⁾。子宮内腔の形態評価には子宮鏡および子宮卵管造影が有用である⁹⁾。しかしいずれの検査も、医療設備の点から必ずしも実施できる検査とはいえない。子宮腔内の隆起病変の診断にはsonohysterography(SHG)も有用である¹⁰⁾。なお、クラミジア感染が疑われる症例や、腹部手術の既往歴のある症例など、卵管腹膜因子が疑わしい症例に関しては、早期に積極的にスクリーニング検査として実施することが望ましい。

6. 一般精液検査は、男性因子の評価に必要な検査である。治療に先立って実施することが望ましい。

7. 頸管粘液検査や精子頸管粘液適合試験(フナーテスト：性交後試験)は特殊な機器を必要とせず、外来で実施可能な非侵襲的検査であり一次スクリーニングとして可能である。しかし、検査結果異常のうち排卵日と検査日のズレによるものが最も高頻度であることから¹¹⁾、超音波検査やホルモン検査により特定された至適検査日に実施することが重要である。

抗精子抗体測定は保険未収載であり、精子頸管粘液適合試験不良症例に対して施行することが推奨されているため¹²⁾、一次スクリーニングに含まなくともよい。

子宮内膜日付診は信頼精度をもった診断はできないと結論されており、一次スクリーニング検査として施行する根拠はない¹³⁾。

文 献

- 1) 苛原 稔：不妊症・不育症，大阪：医薬ジャーナル社，2003，p18—27 (III)
- 2) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006; 86: S264—267
- 3) 斎藤誠一郎，苛原 稔：EBM から見た不妊治療の実際 2. 不妊治療に対する各種スクリーニング検査の再評価. *産婦治療* 2003; 87: 229—236 (III)
- 4) 竹内久彌：超音波診断. *新女性医学体系* 15, 東京：中山書店，1998，p89—103 (III)
- 5) Matijevic R, Grgic O: Predictive values of ultrasound monitoring of the menstrual cycle. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 405—410 (III)
- 6) 青野敏博：女性不妊症. *新女性医学大系* 第15巻，東京：中山書店，p16—21 (III)
- 7) 日本生殖医学会：生殖医療ガイドブック2010，東京：金原出版，2010，p109—111 (III)
- 8) 日本生殖医学会：生殖医療ガイドブック2010，東京：金原出版，2010，p76—79 (III)
- 9) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン2011. *日性感染症会誌* 2011; 22: 60—64 (III)
- 10) 日本生殖医学会：生殖医療ガイドブック2010，東京：金原出版，2010，p138—148 (III)
- 11) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization, Fifth ed., Geneva, 2010, p122—129
- 12) Naz RK, Menge AC: Antisperm antibodies: origin, regulation, and sperm reactivity in human infertility. *Fertil Steril* 1994; 61: 1001—1013 (III)
- 13) Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ: A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 2004; 81: 1333—1343 (III)

CQ314 子宮卵管造影所見からみた卵管病変の取り扱いは？*Answer*

1. 卵管角部閉鎖の所見が得られた場合は、機能性閉鎖を除外する (B).
2. 卵管近位部閉鎖と診断された場合は、卵管鏡下卵管形成術等を検討する。(B)
3. 卵管周囲癒着・卵管采癒着や卵管留水症が疑われた場合は、腹腔鏡等による手術を検討する。(B)
4. 卵管留水症を有し、体外受精を選択され、不成功例には、卵管に対する手術を考慮する。(C)

▷ 解 説

卵管病変は、不妊原因(女性因子)の約25~35%に認められ、このうちの50%以上が卵管炎に起因するといわれている¹⁾。PID以外の卵管因子の原因としては、異所性妊娠、子宮内膜症、開腹手術の既往などがあげられる。

HSGは、卵管疎通性を評価するための一般不妊検査として有用であるが、診断的腹腔鏡と比較したメタアナリシス²⁾によると卵管通過性の感度は0.65、特異度は0.83であり、卵管疎通性の診断には限界があることが示されている。

しかしながら、その一方で、その治療的効果も無視できない、事実、HSG施行後数か月間は、高い妊娠率を示すことが知られている³⁾。

現在のところ確実に卵管疎通性を評価する方法はないが、腹腔鏡下色素通水法が、最も信頼が出来る検査と考えられる。しかし、外来ベースで多くの不妊患者に対して行う卵管疎通性検査としてのHSGは、現在なお非常に有用であることに変わりない。HSGで卵管性不妊と診断された場合の治療法は、手術療法か体外受精の二者択一となるが、卵管病変そのもの以外に考慮すべきこととして、患者年齢、卵巣の予備能、既往妊娠の有無、他の不妊原因の有無などがあげられる。

1. HSGで近位卵管閉鎖と診断された60%に、1か月後に行われたHSGで卵管疎通性が認められ⁴⁾、また別の報告ではHSGに引き続き行った腹腔鏡検査で同様の率で卵管疎通性が認められたことが報告されている⁵⁾。器質的な異常がないにもかかわらずHSGで近位卵管閉鎖、特に卵管角部閉鎖と診断された場合、粘液栓や異物による閉鎖や子宮卵管口の攣縮が考えられるため、選択的卵管造影や選択的卵管通水を試みることを勧められる。このためHSGでの卵管角部閉鎖の診断には、十分な注意が必要である。

2. 近位側卵管閉鎖は卵管病変の約10~25%に認められ¹⁾、HSGで近位側卵管閉鎖は卵管病変が疑われた場合には、卵管鏡下卵管形成術(FT)や子宮鏡下通水等の卵管疎通術を試みる。近位側卵管閉鎖で疎通術の不成功例の多くは、器質的な解剖学的な閉鎖であり、この場合は、体外受精かmicrosurgeryによる吻合術の適応となる。

microsurgeryより低侵襲かつ日帰りでも施行可能であるFTは、わが国を中心に行われている。FT後の妊娠率は約30%と報告⁶⁾されており、近位卵管閉鎖の治療法のひとつとして考慮されるべきである。

3. 遠位側卵管病変の多くは、PIDに起因する卵管留水症や卵管周囲癒着などであり妊孕性改善には外科的治療が必要となる。

限局的なフィルム状の付属器癒着を伴う病変は予後良好であり、癒着剥離術後 1 年間の累積妊娠率は、未治療の 8% に比し 40% と高率である⁷⁾。

腹腔鏡下卵管開口・卵管采形成術は、卵管采側の卵管口を広げ、翻転させ、そして卵管漿膜と縫合し固定する (Bruhat 法) 方法が一般的に行われるが、その妊娠率は、卵管病変の程度に依存するといわれている⁸⁾。

軽度の卵管留水症に対する卵管開口術後の妊娠率は 58~77%、異所性妊娠率は 2~8% と報告されている一方、高度の癒着を伴う卵管留水症の術後妊娠率は 0~22% に留まる⁹⁾。

これら開口・形成術は、低侵襲、リスクの軽減という観点から、可能であれば開腹手術より腹腔鏡下に行われることが望ましい。

軽度な卵管留水症を有し、かつ、他の不妊要因を併せ持つ不妊患者は、体外受精を選択しがちであるが、開口術を行うことにより、術後の体外受精に好結果をもたらすばかりか、自然妊娠も可能となる。

予後不良な遠位卵管側閉塞は、強固な卵管周囲癒着、弱薄な卵管壁を伴う卵管拡張、卵管粘膜の欠損や欠如などである。重症感染や子宮内膜症さらに卵管妊娠などにより卵管が修復不可能な損傷を受けている場合には、卵管切除の適応となる。

4. 卵管留水症が体外受精の成績に悪影響を与えているとの報告がある。2つのメタアナリシス研究で、卵管留水症の存在で妊娠率は 50% も低くなり、流産率は高くなると記されている⁹⁾。

このことは、子宮腔への留水症内容液の流入による受精卵の着床阻害、内膜リセプターの減少、受精卵への直接的な有害事象が原因と考えられる¹⁰⁾。さらに、超音波下で卵管留水症を認めるような大きさなら、有害事象はさらに大きい¹¹⁾。

1) 卵管切除術後の体外受精の成績

卵管留水症を有する体外受精予定患者に対し卵管切除術の有無による妊娠率を比較検討した研究によると、卵管切除術を施行すると卵管留水症を有しない患者と同様の妊娠率、生児獲得率を得ることが可能となる¹¹⁾¹²⁾。

また、コクランアナリシスでは、卵管留水症を有する女性は体外受精前に卵管切除術あるいは卵管閉鎖を考慮すべきであると結論した¹³⁾。さらに、片側の卵管留水症でさえ体外受精の成績に影響を与え、これを切除することにより体外受精の成績が著明に改善すると報告されている¹⁴⁾。

2) 卵管切除術による卵巣への影響

腹腔鏡下卵管切除術は、卵管角付近で卵管を凝固・分離する方法である。

卵管を分離する際に卵管間膜は、連続的に凝固切除する。卵巣へ血液の供給を可能な限り保つために卵管に近い場所で慎重に切断することが重要である。

異所性妊娠における検討で、腹腔鏡下卵管切除術を施行した同側の卵巣で、胞状卵胞数と卵巣血流の減少が認められたと報告されている¹⁵⁾。

しかしながら、他の研究では、卵管留水症に対して行った卵管切除術において手術前後での HMG 使用期間、使用量、採卵数、卵のグレードにおいて有意な差を認めないと報告がある¹⁶⁾¹⁷⁾。

3) 人工的卵管閉鎖による効果

RCT において、人工的な近位卵管閉鎖は、卵管留水症を有する体外受精患者の妊娠率の改善に効果的である報告している¹⁸⁾。

体外受精前に卵管留水症の患者に対し卵管切除術を行ったものと卵管を閉鎖させたものを比較した結果、卵管切除において FSH 値は上昇したが、卵管閉鎖では変化なかったと報告されている¹⁹⁾。しかし、卵巣刺激と体外受精の成績には差は認めなかった。

腹腔鏡下にバイポーラ電極を用いた卵管閉鎖において卵巣の予備能を損なうことがなかったとの報告

がある²⁰⁾。

しかし、ひとつのRCTにおいて、バイポーラ焼灼による卵管閉鎖は、クリッピングでは認めなかった卵巣ボリュームと卵胞数に影響を与えたとしている²¹⁾。しかしながら、この2つの卵管閉鎖法ともD3のFSH、E₂、インヒビンB、AMH値に変化はなかったと報告されている。

クリッピングは近位卵管閉鎖のための選択しやすい方法かもしれないが、卵管留水症の大きさの増大や子宮経由の卵管内液のドレナージができなくなると危惧される。

臨床的には、卵管留水症を有する場合、体外受精前に腹腔鏡下卵管開口術を行うことで妊娠率が改善することは明白である¹⁰⁾が、それを確認できる研究はいまだにない。

以上より、卵管病変に対する治療法を選択する場合、卵管病変の部位および病変の程度により選択される手術方法は異なる。また、体外受精の成績に与える影響も卵管病変の重症度により異なる。このため、HSGによる卵管病変を正確に診断したうえで、患者年齢や他の不妊因子を考慮し、不妊カップルへの説明を十分に行い適切な治療法を選択すべきである。

文 献

- 1) Honore GM, Holden AE, Schenken RS: Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999; 5: 785—795 (II)
 - 2) Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM: The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 486—491 (II)
 - 3) Johnson N, Vanderkerchove P, Lilford R, Harada T, Hughes E, Luttjeboer F, et al.: Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD003718 (Review)
 - 4) Dessole S, Meloni GB, Capobianco G, Manzoni MA, Ambrosini G, Canalis GC: A second hysterosalpingography reduces the use of selective technique for treatment of a proximal tubal obstruction. *Fertil Steril* 2000 May; 73: 1037—1039 (II)
 - 5) Evers JL, Land JA, Mol BW: Evidence-based medicine for diagnostic questions. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 9—15 (II)
 - 6) Sueoka K, Asada H, Tsuchiya S, Kobayashi N, Kuroshima M, Yoshimura Y: Falloposcopic tuboplasty for bilateral tubal occlusion. A novel infertility treatment as an alternative for in-vitro fertilization? *Hum Reprod* 1998 Jan; 13: 71—74 (II)
 - 7) Tulandi T, Collins JA, Burrows E: Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 354—357 (II)
 - 8) Nackley AC, Muasher SJ: The significance of hydrosalpinx in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69: 373—384 (II)
 - 9) Zeyneloglu HB, Arici A, Olive D: Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70: 492—499 (II)
 - 10) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008; 90: S66—68 (Guideline)
 - 11) Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L: Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999; 14: 2762—2769 (I)
-

- 12) Dechaud H, Daures JP, Arnal F, Humeau C, Hedon B: Does previous salpingectomy improve implantation and pregnancy rates in patients with severe tubal factor infertility who are undergoing in vitro fertilization? A pilot prospective randomized study. *Fertil Steril* 1998; 69: 1020—1025 (I)
 - 13) Johnson N, van VS, Sowter MC, Strandell A, Mol BW: Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD002125 (Review)
 - 14) Shelton KE, Butler L, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ: Salpingectomy improves the pregnancy rate in in-vitro fertilization patients with hydrosalpinx. *Hum Reprod* 1996; 11: 523—525 (II)
 - 15) Chan CC, Ng EH, Li CF, Ho PC: Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2003; 18: 2175—2180 (II)
 - 16) Dar P, Sachs GS, Strassburger D, Bukovsky I, Arieli S: Ovarian function before and after salpingectomy in artificial reproductive technology patients. *Hum Reprod* 2000; 15: 142—144 (II)
 - 17) Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J: Prophylactic salpingectomy does not impair the ovarian response in IVF treatment. *Hum Reprod* 2001; 16: 1135—1139 (I)
 - 18) Stadtmauer LA, Riehl RM, Toma SK, Talbert LM: Cauterization of hydrosalpinges before in vitro fertilization is an effective surgical treatment associated with improved pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 367—371 (II)
 - 19) Nakagawa K, Ohgi S, Nakashima A, Horikawa T, Irahara M, Saito H: Laparoscopic proximal tubal division can preserve ovarian reserve for infertility patients with hydrosalpinges. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 1037—1042 (II)
 - 20) Carmona F, Cristóbal P, Casamitjana R, Balasch J: Effect of tubal sterilization on ovarian follicular reserve and function. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 447—452 (II)
 - 21) Goynumer G, Kayabasoglu F, Aydogdu S, Wetherilt L: The effect of tubal sterilization through electrocoagulation on the ovarian reserve. *Contraception* 2009; 80: 90—94 (I)
-

CQ315 配偶者間人工授精(AIH)を行ううえでの留意点は？*Answer*

1. 排卵少し前から排卵直後までに行う。(B)
2. 洗浄濃縮処理精子浮遊液を用いる。(C)
3. 妊娠率向上のために、クロミフェンやゴナドトロピン製剤による排卵刺激を行う。(C)
4. AIH 施行でも妊娠に至らない場合には生殖補助医療を行う。(C)
5. 有害事象として、出血、疼痛、感染がありうることを説明する。(B)

▷ 解説

配偶者間人工授精(artificial insemination with husband's sperm : AIH)の治療原理は、受精の場である卵管膨大部に到達する精子数が少ない場合に、腔内より上流に精子を注入することでこれを増加させることである。AIH の適応を表 1 に示す。第 1 の適応として、精子・精液の量的・質的異常があげられる。ここに示された精子濃度、精子運動率、精液量に合致する精液所見不良例に対して AIH が行われるが、AIH が有効と考えられる精液所見の範囲については統一された基準はない。なお、AIH の実施に際しては、原則として配偶者の同意が必要である。また、AIH は自費である。

1. AIH を施行するタイミングを排卵日に一致させることは非常に重要で、基礎体温表、頸管粘液性状、経膈超音波断層法による卵胞径計測、尿中 LH 測定、血中 E₂、LH 測定、子宮内膜の状態などを参考に排卵日を推測し AIH を行う。LH サージと排卵の関係に関する WHO の分析¹⁾では、自然排卵は尿検査による LH サージ検出開始から 24~56 時間後(平均 32 時間後)に起こるとされている。また、基礎体温上の低温最終日を排卵日として施行した AIH の後方視的検討²⁾では、妊娠例のうちで低温最終日の 2 日前から推定排卵日までに施行した AIH による妊娠が 85% であったと報告されている。さらに、hCG にて排卵を惹起した場合の卵胞破裂は hCG 投与後 36 時間以降とされることから AIH のタイミングを考慮した検討³⁾では、排卵より少し早目の授精が適当であると報告されている。これらのことから、AIH を行うタイミングは排卵少し前から排卵直後までが最良であると判断される。1 周期あたりの AIH 施行回数(1 回または 2 回)に関する検討^{3,4)}では、両者に有意な差はないが、全体的には 2 回施行した方が高い妊娠率が得られており、今後、RCT での検証が必要である。

2. 子宮内に注入する精子浮遊液は、無処理の液化精液の他に、洗浄遠心法、密度勾配遠心法、swim up 法、swim down 法により調整したものを用いる。コクランレビュー⁵⁾や ESHRE Workshop Group⁶⁾は洗浄濃縮精子浮遊液を用いるように推奨している。精液洗浄の目的は第一に病原体や精子以外の細胞成分の除去、第二に精子の濃縮である。AIH の成績向上のためには、できるだけ多くの良好運動精子を子宮腔内に注入することが必要であり、良好精子を分離回収し濃縮することは、男性因子のある場合に特に有用である。また、洗浄遠心法、密度勾配遠心法、swim up 法の各精液調整法別による治療効率に差はないとされている⁵⁾。精液処理後の総運動精子数からみた AIH の限界に関するメタアナリシス⁷⁾では、精子浮遊液中の総運動精子数 $0.8 \sim 5 \times 10^6$ 未満が AIH の限界と判断され、これ未満の場合には生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology : ART)を考慮するのが妥当と判断される。

3. 自然周期と排卵誘発周期の AIH の成績の比較では、軽度男性不妊に対してはクロミフェンでは有意な差は認めないが、hMG は妊娠率を上昇させ、機能性不妊に対しては、クロミフェン、hMG いずれ

(表 1) AIH の適応

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 精子, 精液の量的, 質的異常 <ol style="list-style-type: none"> 1) 精子濃度 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 未満の乏精子症 2) 精子運動率 50% 未満の精子無力症 3) 精液量 1mL 未満の乏精液症 2. 射精障害 <ol style="list-style-type: none"> 1) 逆行性射精: 脊髄損傷, 骨盤内悪性腫瘍術後(直腸癌, 前立腺癌)など 2) 勃起不全(Erectile Dysfunction, ED) 3. 性交障害 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強度の腔狭窄 2) 腔痙攣 3) 陰茎の変形 4. 精子-頸管粘液不適合 <ol style="list-style-type: none"> 1) 抗精子抗体陽性 2) 頸管粘液分泌不全(含 円錐切除後) 5. 機能性(原因不明) 不妊 |
|--|

も妊娠率を上昇させる⁹⁾。また, hMG はクロミフェンに比べて妊娠率が高かったが, 異なる hMG 組成の比較では妊娠率に差は認められない, hMG に GnRH アゴニストやアンタゴニストを併用することで妊娠率に差はなかったが, GnRH アゴニストの併用は多胎妊娠率が有意に上昇する。さらに, hMG を倍量投与することで妊娠率は上昇しないが, 多胎妊娠と OHSS の発生率が上昇する⁹⁾。AIH の適応を考慮して排卵刺激法を選択する必要がある, またこれらの薬剤投与時には多胎妊娠や OHSS の発生に注意する必要がある。

4. AIH の施行回数による限界は, これまでの報告⁷⁾¹¹⁾から, およそ 6 回の施行で妊娠に至らない場合には, 妊娠成績が得られづらいため ART の導入を考慮するのが妥当である。しかしながら, 各症例に対して, 年齢や他の不妊因子を念頭において, AIH の施行回数に幅を持たせながら柔軟に対応すべきことはいうまでもない。

5. AIH に伴う有害事象として出血, 疼痛, 感染がありうることを説明し, 施行後は 10~15 分間安静にして経過を観察する。授精針で頸管, 子宮内膜を損傷した場合に異常出血をきたすことがあり, 授精針を挿入する際には慎重を期する必要がある。異常出血をきたした場合には一般的な止血治療とともに十分な感染予防を行う。また, 原精液を用いる場合に, 注入精液量が多すぎたり, 注入速度が速すぎると疼痛を訴える場合があり, 注入量や注入速度には注意を要する。十分な安静により症状の改善が得られるが, 疼痛が強い場合には鎮痛薬を用いることもある。さらに, 上行性感染が起こる可能性を考慮し数日間の抗生剤の投与も行われている。

文 献

- 1) World Health Organization: Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma 17β -estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and progesterone. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 383—390 (II)
 - 2) 久慈直昭, 田中宏明, 堀井雅子, 他: 配偶者間人工授精. 産婦の実際 2000; 49: 1199—1207 (III)
 - 3) Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, et al.: Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. Fertil Steril 1999; 72: 619—622 (I)
 - 4) Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ: Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD003854 (I)
-

- 5) Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, et al.: Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD004507 (I)
 - 6) The ESHRE Capri Workshop Group: Intrauterine Insemination. *Hum Reprod Update* 2009; 1: 1—13 (III)
 - 7) van Weert JM, Repping S, Van Voorhis BJ, et al.: Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; 82: 612—620 (I)
 - 8) Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S: Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 373—384 (II)
 - 9) Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ: Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005356 (I)
 - 10) 吉村恭典：生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究 生殖補助医療の適応に関する研究—男性不妊症に対する生殖補助医療技術の応用に対するガイドラインに関する研究。厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書，2002，603—614 (III)
 - 11) Huang HY, Lee CL, Lai YM, et al.: The impact of the total motile sperm count on the success of intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 56—63 (II)
-

CQ316 男性不妊治療は？*Answer*

1. 乏精子症に薬物療法を行う。(C)
2. 軽度の乏精子症, 無力精子症に対して配偶者間人工授精(AIH)を行う。(B)
3. 重度の乏精子症, 無力精子症に対して体外受精・顕微授精を行う。(B)
4. 無精子症・重度の乏精子症の原因検索および治療に対しては泌尿器科の不妊専門医と相談し, 治療方針を決定する。(B)
5. 無精子症などの夫の精子による妊娠が困難と考えられる場合に非配偶者間人工授精(AID)を選択することができる。(C)
6. 勃起不全(ED)を含む性機能障害に対しては, 泌尿器科医と連携して治療を行う。(C)

▷ 解説

男性不妊の程度と原因を解明することが治療方針を決定するうえで重要である。

精液検査は, WHO 基準による評価が一般的に行われる¹⁾。精液所見は, 被験者の禁欲期間, 個人内変動, 検者間・施設間差などによって, 結果が大きく変動することもある。異常を認めた場合は, 精液検査標準化ガイドライン²⁾に従って少なくとも2回以上検査したうえで, 評価する。世界的に統一された精液検査の標準化に基づき, ガイドラインが作成された経緯がある³⁾。そのうえで, 乏精子症, 精子運動障害, 精子死滅症, 無精子症などに分類され, 重症度についても評価される。これまでのWHO基準によれば精液量 2.0mL 以上, 精子濃度 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 以上, 運動率 50% 以上, 正常精子形態率 15% 以上を正常としていたが, 2010年より大幅な改訂がなされた。精子数は, 精子濃度・精液量によって変動し, また, 運動率も前進性のある良好精子から評価する必要性などの検討から精液量は, 1.5mL 以上, 精子濃度 $15 \times 10^6/\text{mL}$ 以上(射精あたりの総精子数 39×10^4 以上), 運動率は, 40% 以上(前進運動精子率の 32% 以上), 正常精子形態率 4% 以上へ変更となった。しかし, $5 \times 10^6/\text{mL}$ 以下の場合に重度乏精子症として取り扱うことが一般的である。この評価に従って原因診断を行い, 治療方針を決定する必要がある。男性不妊の原因として精巣機能障害, 精路通過障害, 勃起・射精障害などの性機能障害, 陰莖奇形などによる性交障害などに分類し, さらに各々原因を究明し, 治療を行う。同時に対症的に投薬治療や人工授精・体外受精などが行われる。

男性不妊の診断には産婦人科医とくに生殖医療指導医を中心とした生殖医療の専門医が対応することが多いが, 精路通過障害や造精機能障害については泌尿器科医の協力を必要とし, さらに遺伝学的検査が必要な際には臨床遺伝専門医などによる遺伝カウンセリングのうえで検査および治療を進めることが望ましい。

1. 原因の多く(90%)は精巣機能障害であり, その60%は特発性であるため, 造精機能障害を高めるための投薬治療が行われることが多い⁴⁾。副作用が少なく有効性の高い薬剤の選択が望まれるが, 有効性のエビデンスが明らかな薬剤は少ない。副作用の少ない非内分泌療法が多く行われ, ビタミン剤(ビタミンB12・ビタミンE), カリジノゲナーゼ, 漢方薬剤(補中益気湯, 八味地黄丸, 柴胡加竜骨牡蠣湯, など)が用いられることが多い, しかし, 作用機転は必ずしも明確でない⁵⁾。これらの副作用が少ない薬剤は産婦人科診療の中で指導することは可能と考えられる。

一方, 内分泌療法はゴナドトロピン(FSH/hCG), クエン酸クロミフェンなどが用いられることがある

が、hypogonadotropic hypogonadism など原因が明確である場合に行うべきである。副作用を考慮し、泌尿器科医による治療が適切である。

2. 乏精子症など精液検査によって性状不良の場合には、精子を卵子との受精の場へ効率よく近づける方法として、人工授精(artificial insemination)が行われる。それ以外にも射精障害、性交障害、頸管因子、原因不明の不妊などが適応となる。排卵誘発を行ったうえで、人工授精により妊娠率の向上が得られるが、その一方で、多胎率が上昇することも事前に情報として伝えることが望ましい⁶⁾⁷⁾。

3. 重度の乏精子症や精子運動不良例などで、人工授精による妊娠の成立がないか、期待できない場合には ART が有効である。とくに顕微授精は重度の乏精子症に対して有効性が高い。現在、顕微授精は ART の約半数を占め、高い有効性を示すことが実績として示されている⁸⁾。しかし、その一方で、染色体異常の危険率は 2.1% と通常の体外受精の 0.15% から高くなる傾向にあることが報告されている⁹⁾。したがって、有効性とリスクについての正確な情報を治療前に伝えるべきである¹⁰⁾。

4. 重度の精液性状不良例に対しては、泌尿器科の不妊専門医に依頼し、原因に基づいて治療方針を協力して決定すべきである。とくに精路通過障害に対する精路再建術、精索静脈瘤に対する外科的治療や精巣または精巣上体からの精子採取は泌尿器科医の協力を得る必要がある。治療の際には顕微授精などの治療を連携して行う体制を整えておく必要がある。

重度の乏精子症、または無精子症に対する精子を用いた生殖補助技術を行う場合には、原因が染色体や遺伝子に起因する場合があります。それを究明するためには遺伝学的検査として染色体検査および遺伝子検査があることを伝える必要がある¹¹⁾。男性不妊の原因として染色体異常は頻度が高く、とくに性染色体異常は無精子症において高頻度(約半数)に認められる。その頻度が最も高いのが、Klinefelter 症候群であり、全体の 37% を占める。

その他、常染色体、性染色体の異常が存在する場合には正確な遺伝カウンセリングのうえで治療に進むことが必要となる。男性不妊に関わる遺伝子変異には Y 染色体長腕上の AZF 遺伝子の微小欠失が全男性不妊症の 5~10% に認められることが報告されている^{12)~14)}。この微小欠失の存在する男性から採取した精子を用いて妊娠が成立した場合には、男児が不妊因子を引き継ぐ可能性がある。

5. 夫の精子が採取困難か、または、精子死滅症などにより夫の精子による妊娠が困難と考えられる場合に提供者の精子による人工授精(非配偶者間人工授精：AID)が可能である。平成 18 年 4 月に公開された日本産科婦人科学会の“非配偶者間人工授精に関する見解”¹⁵⁾では、提供者が健康であること、本法が非営利で行われる医療行為であること、出自を明らかにしないが記録を保管することなどが示されている。

6. 性機能障害の潜在的な患者は多く、わが国には勃起不全(ED)が 1,000 万人以上存在することが推定される¹⁶⁾。原因は心因性、神経性、血管性などに分類され、問題解決のために必要に応じて専門的なカウンセリングや治療方針が求められる。総合的な治療が必要と考えられる場合は、勃起不全による性交障害など性機能障害は泌尿器科と連携して治療を行うことが望ましい。

文 献

- 1) World Health Organization: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed., Switzerland, WHO Press, 2010 (III)
 - 2) 精液検査標準化ガイドライン作成ワーキンググループ編, 日本泌尿器科学会監修: 精液検査標準化ガイドライン, 東京, 金原出版, 2003 (Guideline)
-

- 3) 岩本晃明, 吉池美紀, 野澤資亜利, 馬場克幸, 奥山明彦, 松宮清美, 他: 精液検査標準化ガイドライン刊行 2 年後のガイドライン普及状況に関するアンケート調査. 日受着誌 2006; 23: 43—49 (II)
- 4) 三浦一陽: 男性不妊症の原因と実態. 産科と婦人科 2001; 68: 1237—1242 (II)
- 5) 布施秀樹: 男性不妊. 山口 徹, 北原光夫編: 今日の治療指針 2007 年度版, 東京: 医学書院, 2007, p812—813 (III)
- 6) The ESHRE Capri Workshop Group: Intrauterine insemination. Human Repro Update 2009 15: 265—277 (II)
- 7) Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R: Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2005; 83: 671—683 (I)
- 8) 平成 17 年度倫理委員会: 登録・調査小委員会報告. 日産婦誌 2006; 58: 1554—1579 (III)
- 9) Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, et al.: Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002; 17: 2600—2614 (I)
- 10) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Genetic considerations related to intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Fertil Steril* 2008 Nov; 90 (5 Suppl): S 182—S 184 (III)
- 11) 会告. 日本生殖医学会編, 日本生殖医療ガイドブック 2010, 東京: 金原出版, 2010: 331—332 (Guideline)
- 12) Tiepolo L, Zuffardi O: Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976 28; 34: 119—124 (II)
- 13) Simoni M, Bakker E, Krausz C: EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 2004; 27: 240—249 (III)
- 14) Foresta C, Moro E, Ferlin A: Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001 22: 226—239 (II)
- 15) 非配偶者間人工授精に関する見解. 日本産科婦人科学会 2006 Available from: URL: http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku (III)
- 16) 日本性機能学会 ED 診療ガイドライン作成委員会: 1. 疫学. ED 診療ガイドライン, 東京, ブラックウエルパブリッシング株式会社, 2008: 1 (II)

CQ317 原因不明不妊に対する対応は？*Answer*

1. 女性の年齢, 不妊期間, 社会的背景などを考慮して, 検査・治療方針を提案する. (A)
2. 一次検査では特定できない病態について説明し, 原因を明らかにするために2次検査を行う. (B)
3. 女性の年齢が若く不妊期間が短い場合は, 6~12周期程度の待機療法を選択できる. (C)
4. 排卵誘発治療, 配偶者間人工授精, あるいはこれらを併用した治療を3~6周期程度でステップアップする. (C)
5. 女性が高齢の場合または不妊期間が長い場合は生殖補助医療を選択する. (C)

▷ 解説

不妊期間が1年以上で, 不妊症の一次検査 (CQ313 参照) を行っても明らかな異常を認めない場合を原因不明不妊 (または機能性不妊, unexplained infertility) という. 検査を追加したり診断技術が進歩したりすることによって原因が明らかになることもあり, 「通常の検査では原因を特定できない不妊症」と考える. 一次検査で評価が難しい病態としては, 未破裂黄体化卵胞, 軽症の子宮内膜症, 軽度の卵管周囲癒着, 卵管の配偶子輸送障害, 着床障害, 受精障害などがある (表 1). 原因不明不妊と診断する際には, 検査が適切になされたか, 検査結果の評価に誤りはないかを再確認する.

1. 原因不明不妊への対応に関してはさまざまな見解があるが, 最も配慮すべきことは女性の年齢と不妊期間である. とくに女性の年齢は妊孕性を規定する最も重要な因子であり, 晩婚化や望児年齢の高齢化が進行している現在, 治療を急がなくてはならない場合が多い. ただし, 就労状況や経済的事情など社会的背景にも配慮する必要がある.

2. 一次検査には, 骨盤内の器質的異常を調べる経腔超音波検査, 排卵因子に関するホルモン検査, 卵管疎通性検査, 精液検査, 頸管因子検査 (性交後試験) などがある (CQ313 参照). 卵管周囲癒着や軽症子宮内膜症など骨盤内の微細な器質的病変は, 内診, 経腔超音波断層検査, 子宮卵管造影検査 (hysterosalpingography : HSG) では診断が困難であり, 腹腔鏡により初めて診断されることが多い¹⁾²⁾. 腹腔鏡を行うと, 原因不明不妊の頻度は 10~15% から 10% 未満に低下すると報告されている. 患者が骨盤内の異常の有無の診断と自然妊娠を希望する場合は, 腹腔鏡の適応となる. 低侵襲な細径腹腔鏡または経腔腹腔鏡という選択肢もあるが, 一般化していない.

子宮内膜ポリープ, 軽度の子宮腔癒着や形態異常などの子宮内腔の病変も通常の画像検査では見逃されることがある. 軟性鏡 (ファイバースコープ) を用いた子宮鏡検査は低侵襲であり, 外来で実施可能である.

精液検査所見から精子の受精能を評価するのは困難であり, ART を施行して初めて受精障害と診断されることがある. 原因不明不妊では卵管性不妊と比較して, ART における受精率と胚発生率が低いと報告されている³⁾. 精子の受精能検査には, 透明帯結合試験やハムスターテストなどさまざまな方法があるが, いずれも研究的な検査であり治療予後との相関が確立されていない.

3. 女性の年齢が若く, かつ不妊期間が短い場合は, 6 か月間から 1 年間の待機療法 (自然周期のタイミング指導) により自然妊娠を期待できる⁴⁾⁵⁾. しかし, 女性の年齢が 37~38 歳以上になると卵巣予

(表 1) 原因不明不妊で
推定される病態

- ・黄体化未破裂卵胞
- ・軽症の子宮内膜症
- ・軽度の卵管周囲癒着
- ・卵管の配偶子輸送障害
- ・着床障害
- ・精子の受精障害
- ・卵子の活性化障害

備能が低下し、自然妊娠の可能性が低下する。また、不妊期間が3年以上の長期不妊では自然妊娠を期待できないような病態が存在する可能性がある。これらの場合には、経過観察だけではなく検査や治療について何らかの介入を考慮する必要がある。

4. 原因不明不妊の治療としては、排卵誘発治療、人工授精 (intrauterine insemination, IUI)、あるいはこれらの組み合わせ、および ART があり、有効性に関する報告が多数ある。その他、卵管に油性造影剤 (リピオドール[®]) をフラッシュする治療も有効と報告されている⁹⁾。

排卵誘発薬であるクロミフェンの効果には賛否両論がある。クロミフェン単独療法では妊娠率が向上しないという報告^{7)~9)}のほかに、7件のRCTのメタアナリシスでもクロミフェン単独療法は無効と結論されている¹⁰⁾。ゴナドトロピン療法と比較しても有用性が低いと報告されている¹¹⁾。ゴナドトロピン療法に際しては多発卵胞発育を避けるため、低用量 (75IU/日以下) で開始して必要に応じて漸増する¹²⁾。

原因不明不妊に対する IUI の有用性については多数の報告がある。National Institutes of Health (NIH) による大規模な RCT¹³⁾では、intracervical insemination of sperm (ICI) を自然周期と同等と考え、軽症の子宮内膜症を含む原因不明不妊 932 例を ICI, IUI, FSH-ICI, FSH-IUI の4群に割り振り検討している。周期あたり妊娠率は ICI が 2%, IUI が 5%, FSH-ICI が 4%, FSH-IUI が 9% であり、IUI あるいはゴナドトロピン療法を併用した IUI により妊娠率は向上すると考えられる。しかし、自然周期に IUI を施行しても妊娠率は向上しないとする報告⁹⁾もあり、最近のメタアナリシス¹⁴⁾でもゴナドトロピン周期の IUI が最も有効と結論されている。

治療周期数についてはコンセンサスが定まっていないが、通常は 3~6 周期でステップアップを考える¹⁵⁾¹⁶⁾。

5. ART は治療周期あたり妊娠率が最も高く、妊娠達成期間も短い治療である。6件のRCTを基にしたメタアナリシスでも ART の有用性は示されている¹⁷⁾。治療のステップアッププロトコールを、CG-IUI 療法 3 周期、次いで FSH-IUI 療法 3 周期、最後に ART 6 周期とした RCT において、FSH-IUI 療法を省略したほうが時間と経費を節約でき、累積妊娠率も高かったという報告もある¹⁸⁾。女性の年齢が若く不妊期間が短い場合は、待機療法から始めて、排卵誘発や IUI にステップアップすることが勧められる。しかし、女性が 38 歳以上の場合や不妊期間が長い場合は、ART という選択肢があることを最初に提示する必要がある。

文 献

- 1) Tsuji I, Ami K, Miyazaki A, Fujinami N, Hoshiai H: Benefit of diagnostic laparoscopy for patients with unexplained infertility and normal hysterosalpingography findings. *Tohoku J Exp Med* 2009; 219: 39—42 (III)
- 2) Bonneau C, Chanelles O, Sifer C, Poncelet C: Use of laparoscopy in unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012 (II)

- 3) Gurgan T, Urman B, Yarali H, Kisanisci HA: The results of in vitro fertilization-embryo transfer in couples with unexplained infertility failing to conceive with superovulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1995; 64: 93—97 (II)
 - 4) Wordsworth S, Buchanan J, Mollison J, Harrild K, Robertson L, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A, Bhattacharya S: Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they cost-effective? *Hum Reprod* 2011; 26: 369—375 (I)
 - 5) Brandes M, Hamilton CJ, van der Steen JO, de Bruin JP, Bots RS, Nelen WL, Kremer JA: Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception. *Hum Reprod* 2011; 26: 360—368 (II)
 - 6) Johnson NP, Kwok R, Stewart AW, Saththianathan M, Hadden WE, Chamley LW: Lipiodol fertility enhancement: two-year follow-up of a randomized trial suggests a transient benefit in endometriosis, but a sustained benefit in unexplained infertility. *Hum Reprod* 2007; 22: 2857—2862 (II)
 - 7) Fujii S, Fukui A, Fukushi Y, Kagiya A, Sato S, Saito Y: The effects of clomiphene citrate on normally ovulatory women. *Fertil Steril* 1997; 68: 997—999 (I)
 - 8) Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JP, Schoemaker J: Intrauterine insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 1990; 53: 847—853 (I)
 - 9) Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A: Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *Bmj* 2008; 337: a716 (I)
 - 10) Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P: Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD000057 (I)
 - 11) Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ: Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005356 (I)
 - 12) Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y, Horikawa M, Goishi K, Komori H, Okada R, Tsuchiya K, Ishikawa M: The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 349—353 (I)
 - 13) Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE: Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 177—183 (I)
 - 14) Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ: Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001838 (I)
 - 15) Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C: Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 2001; 75: 88—91 (II)
-

-
- 16) Custers IM, Steures P, Hompes P, Flierman P, van Kasteren Y, van Dop PA, van der Veen F, Mol BW: Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum Reprod* 2008; 23: 885—888 (II)
 - 17) Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S: In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD003357 (I)
 - 18) Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB: A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2010; 94: 888—899 (I)
-

CQ318 不育症に関する染色体異常の取り扱いは？

Answer

1. 遺伝カウンセリングのうえ、不育症カップルの染色体を検査する。(B)
2. 遺伝カウンセリングのうえ、流産組織の染色体を検査する。(C)
3. 着床前診断を行う場合は、日本産科婦人科学会の見解を遵守し、倫理審査を受け、承認のうえで実施する。(A)

▷解説

多様な原因に基づく不育症に対する診療を行ううえで、原因を究明し、治療につなげることは極めて重要なプロセスである。しかし、明らかなエビデンスを有するカテゴリーは必ずしも多くない。したがって、この治療を行ううえでは患者との間で十分なカウンセリングに基づく治療指針についての理解をもつことが望まれる。

1. その中で、染色体異常を原因とする可能性のある不育症の取り扱いについてはエビデンスが明確な領域であると同時に重要な遺伝学的情報を取り扱うため、検査の実施前から慎重な遺伝カウンセリングと対応が必要である。

妊娠早期の自然流産のうち、50～70%に染色体異常が発生していることが明らかにされている¹⁾²⁾。染色体異常に起因する不育症が疑われる場合は、大別して二通り存在する。(1)両親のいずれかが染色体構造異常の保因者である場合、および(2)反復して染色体不分離による数的異常が発生する場合である。前者は主として、均衡型構造異常保因者が対象となり、この中には主として相互転座とロバートソン転座および逆位がある。不育症の集団の中にはカップルのいずれかにみられる例が4.7%³⁾、3.6%⁴⁾、7.8%⁵⁾と報告され、その内訳として、相互転座47%、ロバートソン転座11%、逆位(9番染色体逆位を除く)7%⁵⁾と報告されている。これらの均衡型構造異常は理論上50%の確率で、不均衡型構造異常を有する配偶子を形成する計算となる。現実には、相互転座で50～70%、ロバートソン転座で42～70%に胚の不均衡型構造異常を有し^{6)~8)}、その場合に流産につながる原因とされている。同時に染色体不分離による数的異常やその他の原因による流産も発生するため、健常児を得る率は40～50%⁹⁾、高い報告では83%¹⁰⁾、または男性では61.1%、女性では72.4%⁵⁾と報告されている。流産率に関しては、非保因者28%に対して保因者が68%と高いことが報告されている⁵⁾。しかし、一方で、生児獲得率については、非保因者84%に対して保因者83%と差がないとの報告¹⁰⁾もあり、なお、必ずしもコンセンサスを得ていない。

2. 反復する流産例に対してその原因究明を目的に流産組織の染色体検査を施行することは可能であれば情報を得るうえで有益である。しかし、絨毛組織や胎児の細胞を採取し、培養、分析ができる例は全てではない。

流産組織の核型分析で、数的異常が検出された場合には減数分裂時の染色体不分離による発生が原因であることを説明し、染色体異常の保因者であることによって流産が発生したのではないことを理解してもらう必要がある。この分析上、数的異常の染色体モザイクが結果として得られた場合には受精後に発生した不分離であり、同様に保因者とは無関係であることを理解してもらう必要がある。

しかし、染色体数的異常による流産を既往にもつ女性は染色体不分離を起こしやすい傾向があり、一般頻度に比較して1.8倍になることが報告されている¹¹⁾。両親の染色体検査については、流産組織による

染色体検査で不均衡型の染色体構造異常を認めた場合には、両親の染色体検査を行うことでその発生原因を特定することができる。しかし、この際には一方の配偶者がそれによる不利益を得ないように配慮が必要であり、検査前のカウンセリングでその意義と結果の開示について夫婦のどちらが染色体構造異常の保因者であるかを特定しない形での開示にするかをあらかじめ明確にしておく必要がある。

流産組織の染色体分析が行われていない場合でも両親の染色体検査は有意義な情報となる可能性が高いと考えられるが、行う際には同様に遺伝カウンセリングによる十分な説明と理解、同意を得る必要がある。

3. 流産を回避する目的で均衡型構造異常保因者に対して着床前診断(preimplantation genetic diagnosis : PGD)を行う選択肢があり、わが国でもすでに日本産科婦人科学会の倫理承認のうえで実施に至っている。この効果として、必ずしもすべてが習慣流産の既往を有する対象の検討ではないが、染色体均衡型転座保因者に対するこれまでのPGDの成績では流産率が低いことが報告されている。ESHRE PGD Consortiumの集計から染色体構造異常の保因者に対する着床前診断の成績を算出すると採卵周期あたり19.8%、胚移植周期あたり31.7%の児心拍を確認し、移植胚あたりの着床率は24.4%を示している。出産率は採卵周期あたり16.7%、胚移植あたり27.8%を示し、通常の不妊に対する体外受精成績を下回らないこと、流産率が13%であること¹²⁾。一方、前述したように染色体構造異常保因者では流産率は高くなるが、結果的に生児獲得率は大きな差がないことも報告されているため、この適応に対する着床前診断は流産を減少させることにつながるが、最終的な生児獲得の面から考えると必ずしも必要な手技とはいえないとの意見もある。

これに対し、初期胚にモザイクを含め、染色体数的異常の発生が多いことが報告され、実施が容認されている国では着床前診断によるスクリーニング(preimplantation genetic screening : PGS)が行われている。不育症カップルでは胚に数的異常が多く発生しているとの報告もある¹³⁾。しかし、実質的に妊娠が継続した例では染色体異常頻度が上昇していないことや、限定的な染色体に対するDNAプローブを用いたFISH法によるPGSに関する意義については否定的な意見が多くなりつつある^{14)~16)}。今後、アレイ技術などを用いた診断法や生検検体に関する新たなアプローチの開発と結果の集積が望まれている。すでにarray comparative genomic hybridization(aCGH)など新たな診断法を用いたアプローチがなされつつあり、詳細なデータ集積が行われている¹⁷⁾。

着床前診断の適応と実際の運用に関しては日本産科婦人科学会倫理会告を遵守し、倫理審査を経たうえで実施することが必要である¹⁸⁾。

文 献

- 1) Simpson JL, Bombard A: Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: Frequency, pathology and genetic counseling. In: Bennette MJ, Edmonds DK (eds.), Spontaneous and Recurrent Abortion, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987, 51—76 (III)
 - 2) Philipp T, Kalousek DK: Generalized abnormal embryonic development in missed abortion: embryoscopic and cytogenetic findings. Am J Med Genet 2002; 111: 43—47 (II)
 - 3) De Braekeleer M, Dao TN: Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. Hum Reprod 1990; 5: 519—528 (II)
 - 4) Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L: An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. Hum Reprod 1994; 9: 1328—1332 (II)
-

- 5) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K: Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81: 367—373 (II)
- 6) Mackie Ogilvie C, Scriven PN: Meiotic outcomes in reciprocal translocation carriers ascertained in 3-day human embryos. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 801—806 (III)
- 7) Rai R, Regan L: Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601—611 (III)
- 8) Munné S: Analysis of chromosome segregation during preimplantation genetic diagnosis in both male and female translocation heterozygotes. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111: 305—309 (II)
- 9) Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E: Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 81: 1296—1301 (II)
- 10) Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M: Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index-control study. *BMJ* 2006; 332: 759—763 (II)
- 11) Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J: Trisomy recurrence: a re-consideration based on North American data. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 376—385 (II)
- 12) Goossens V, Traeger-Synodinos J, Coonen E, De Rycke M, Moutou C, Pehlivan T, et al.: ESHRE PGD Consortium data collection XI; cycles from January to December 2008 with pregnancy follow-up to October 2009. *Hum Reprod* 2012 Advanced Access published May 8; 1—25 (II)
- 13) Rubio C, Simón C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohi J, et al.: Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003; 18: 182—188 (II)
- 14) Baart EB, Martini E, van den Berg I, Macklon NS, Galjaard RJ, Fauser BC, et al.: Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. *Hum Reprod* 2006; 21: 223—233 (II)
- 15) Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, et al.: Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004; 19: 2849—2858 (I)
- 16) Harper J, Coonen E, De Rycke M, Fiorentino F, Geraedts J, Goossens V, et al.: What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Hum Reprod* 2010; 25: 821—823 (III)
- 17) Geraedts J, Montag M, Magli MC, Repping S, Handyside A, Staessen C, et al.: Polar body array CGH for prediction of the status of the corresponding oocyte. Part I: clinical results. *Hum Reprod* 2011; 26: 3173—3180 (II)
- 18) 日本産科婦人科学会倫理会告 (http://www.jsog.or.jp/ethic/chakushouzen_20100626.html)

CQ319 性同一性障害のホルモン療法の取り扱いは？*Answer*

1. ホルモン療法にあたっては、専門医療チームにより、診断を確定したうえで治療を開始する。(A)
2. Female-to-Male (FTM) に対してはアンドロゲン製剤を用いる。(B)
3. Male-to-Female (MTF) に対してはエストロゲン製剤を用いる。(B)
4. 治療中は定期的に血液検査を実施し、投薬における有効性と有害事象を評価する。(B)

▷ 解説

性同一性障害 (Gender Identity Disorder ; GID) は、生物学的性別と性の自己意識 (gender identity, 性自認) とが一致しないために、自らの生物学的性別に持続的な違和感をもち、自己意識に一致する性を求め、時には生物学的性別を己れの性の自己意識に近づけるために性の適合を望むことさえある状態と定義されている。性同一性障害の中には生物学的性別が女性で、性の自己意識が男性である事例を FTM (Female-to-Male) と、生物学的性別が男性で、性の自己意識が女性である MTF (Male-to-Female) とがある。また、日本では、性同一性障害者の性別の取扱いの特例に関する法律が、性同一性障害を抱える人々への社会生活上の問題を解消することを目的に制定されている。

1) 性同一性障害に対する診断と治療に関して十分な知識と経験をもった精神科医、形成外科医、泌尿器科医、産婦人科医の他、心理専門家、ソーシャルワーカーなどからなる医療チームによって、慎重できめ細かな対応をすることが必要である。二人の精神科医が一致して性同一性障害と診断することで診断が確定し、治療に関する十分な理解が得られたうえで自己決定を前提として治療を開始する。性同一性障害の治療は精神科領域の治療 (精神的サポート) と身体的治療 (ホルモン療法と FTM における乳房切除術、性別適合手術) で構成されるが、本稿ではホルモン療法についてのガイドラインを示す。ホルモン療法 (二次性徴抑制療法を含む) は、医療チームの一員であるか、または医療チームから依頼を受けた内分泌学、小児内分泌学、泌尿器科学、産婦人科学を専門とする医師によって行われる¹⁾²⁾。始めに精神科領域における診療が必要な理由は、精神的サポートや助言を行うとともに、社会へ適応するための精神的サポートを中心とする精神科治療を行うことが必要と考えられるからである。身体的治療に入る前に、本人の今後の希望を明らかにするとともに、除外診断を行うことも重要である。身体的治療は、精神科領域の治療の後にも性別の不一致による苦悩が続き、本人自らが身体的治療を希望する場合において、医療者による適応の判定を経て、本人の自己責任と自己決定のもとに選択する。

2) ホルモン療法は、当事者の身体的性別とは反対の性ホルモンを投与することで、身体的特徴を本来の自覚している性に近づける治療である。社会生活を容易にするとともに、身体の性の不一致による苦悩を軽減する効果が期待される。また、思春期の症例を対象として、二次性徴抑制治療が性別違和に伴う本人の苦悩を軽減し、社会適応を改善するために行う必要がある事例に対して、GnRH アゴニストによるホルモン療法が行われることがある。ホルモン療法の開始年齢は、原則的に対象は 18 歳以上であることが条件であるが、2 年以上医療チームで経過を観察し、特に必要であると認められれば 15 歳以上でホルモンによる治療を開始してよい。ただし、未成年に対するホルモン療法は、親権者など法定代理人の同意が必要となる。また日本精神神経学会に報告書を提出することが求められている¹⁾³⁾。

(表1) 海外におけるホルモン療法の処方と投与量

薬剤		投与量	本邦で入手可能な同等薬剤の例
FTM			
テストステロン製剤			
経口	テストステロンウンデカン酸エステル	160～240mg/日	なし
注射	テストステロンエナント酸エステル あるいは シピオネート	100～200mg 筋注/2週 あるいは 50～100mg 筋注/週	エナルモンデポー
経皮	テストステロンウンデカン酸エステル テストステロンゲル 1% テストステロンパッチ	1,000mg/12週 2.5～10g/日 2.5～7.5mg/日	なし なし なし
MTF			
エストロゲン製剤			
経口	エストラジオール 結合型エストロゲン	2.0～6.0mg/日 0.625～3.75g/日	ジュリナ プレマリン
経皮	エストラジオールパッチ エストラジオールゲル	0.72～1.42mg/2日 1～2mg/日	エストラーナ ディピゲル, ル・エストロジェル
注射	エストラジオールバレラート あるいはシピオネート	5～20mg 筋注/2週 2～10mg 筋注/週	オパホルモンデポー
抗アンドロゲン製剤	スピノロラクトン	100～200mg/日	アルダクトン A
GnRH アゴニスト製剤		3.75mg 皮下注/月	リュープリン
プロゲステロン			
経口	メドロキシプロゲステロン	2.5～5.0mg/日 10日間	プロベラ
注射	カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン	125mg/1～2週	プロゲデポー

(石原理他, 性同一性障害と性ステロイド. HORMONE FRONTIER GYNECOLOGY, 2011, 18: 45-50 を引用改変)

FTM に対してはアンドロゲン製剤を用いる。投与形態は注射剤、経口剤がある。わが国では、なお入手不可能な薬剤が少なくない。

FTM に対する薬剤および投与方法について表 1 に示す²⁾⁴⁾。

性別適合手術のうち卵巣摘出を行った後は投薬量を減少させることが期待できる。

3) MTF に対しては主としてエストロゲン製剤を用いる。投与形態は注射剤、経口剤、経皮剤がある。

その他、ドロスピレノンなどのプロゲステロン製剤や GnRH アゴニスト等の抗アンドロゲン薬などを併用する場合があるが、他の治療法で、エストロゲンの治療効果が得られない場合、血中の男性ホルモン濃度が下がらない場合に限り、投与を検討する。

精巣摘出術後に投与量を減少させることが期待できるが、脱力感やうつ状態、著しい性欲の低下などの症状が生じた際には、卵巣ホルモン・男性ホルモン合剤を一時的に投与することを検討する。

MTF に対する薬剤および投与方法について表 1 に示す²⁾⁴⁾。

性ホルモンによる性同一性障害のホルモン療法は、現在は、通常自費診療で扱われる。

4) 生物学的女性へのアンドロゲン製剤、および生物学的男性へのエストロゲン製剤の投与を行った場合の作用と副作用を表 2 に示す²⁾⁵⁾。

性ホルモンはその効果の反面、治療の限界、副作用、不可逆的な身体的変化があることについて、当事者が十分に理解を深めている必要がある。開始にあたっては身体の診察や検査を行い、投与期間中は定期的に状態を確認することが必要である。

MTF では重篤な副作用が発生することがあり、とくに、血栓症、狭心症などの心血管障害、肝機能障害、胆石、肝腫瘍、下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）などのリスクを増加させる可能性がある。性同一性障害のホルモン治療を行うにあたっては、その効果を調べるため、性ホルモンや、性腺刺激ホルモンの血中濃度を測定し、効果を判断する。したがってエストロゲン製剤の投与に際しては、性ホルモン以外にも肝機能などの一般臨床検査、血液凝固系検査、血中プロラクチン測定などを行うことが望ましい。

(表2) 性ホルモン製剤投与の作用と副作用

生物学的な女性へのアンドロゲン製剤	生物学的な男性へのエストロゲン製剤
作用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 月経の停止 ・ 陰核の肥大 ・ 声帯の変化（声が低くなる） ・ 皮膚の乾燥、色素沈着 ・ 筋肉量の増加 ・ 髭や体毛の増加、毛の質が硬くなる ・ 爪、髪、体毛が硬くなる ・ 性欲の昂進 ・ 男性形への体脂肪分布の変化 ・ 貧血の改善 副作用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 痤瘡（にきび）の増加 ・ 頭髪の減少、はげの進行 ・ 体重の増加（血清コレステロール値の上昇） 	作用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 乳腺組織の増大、乳輪の色素変化 ・ 精巣の萎縮と造精機能喪失、これによる勃起不全 ・ 皮脂の分泌量が低下し、皮膚がきめ細やかになる ・ 筋肉量の減少 ・ 髭や体毛の減少 ・ 頭髪の増加、はげの改善 ・ 爪、髪、体毛が柔らかくなる。 ・ 性欲の減退 ・ 女性形への体脂肪分布の変化（骨盤周囲への体脂肪の増大） ・ 前立腺肥大症の場合には症状が改善 副作用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 血栓症の危険が増大 ・ 心不全、心筋梗塞、脳梗塞の危険が増大 ・ 高プロラクチン血症の発現の可能性肝機能障害の発現の可能性 ・ 乳汁の分泌、下垂体腺腫の可能性 ・ 血色素の減少（貧血気味になる場合がある） ・ 抑うつ的な気分になる頻度が高くなるという報告があり、有意な差は認められなかったとの報告もある

性ホルモンのレベルについては、少量より開始し、漸次投与量を増加させ、効果を評価しながら適量を決定する。FTMの場合、ホルモン治療が安定したと思われる時点での男性ホルモン血中濃度が1,000 ng/dL以上にならないように投与し、MTFの場合、治療中に血中エストラジオール濃度をモニターし、200pg/mLを超えないように投与するのが望ましい。

ホルモン剤の種類によっては、血液からのホルモン測定では検出できない薬剤もあり、留意を要する。あらかじめ、基礎疾患については、とくに投与前に確認が必要であり、具体的には、卵胞ホルモンの投与が不適当な状態として、血栓症、糖尿病、高血圧症、肝機能障害、てんかん、精神障害などがあげられる。

文 献

- 1) 日本精神神経学会：性同一性障害に関する診断と治療のガイドライン（第4版）、2012（III）
- 2) Wylie C. Hembree, Peggy Cohen-Kettenis, Henriette A. Delemarre-van de Waal, Louis J. Gooren, Walter J. Meyer III, et al.: Endocrine treatment of transsexual persons: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3132—3154 (III)
- 3) WPATH (The World Professional Association for Transgender Health): The standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender nonconforming people; seventh edition, 2010 (III)
- 4) 石原 理：ホルモン療法の実際. Modern Physician 2005; 25: 385—389 (III)
- 5) 石原 理, 高橋幸子, 梶原 健, 岡垣竜吾, 高井 泰：性ステロイドホルモンの臨床応用(3)性同一性障害と性ステロイド. Hormone Frontier in Gynecology 2011; 18: 45—50
- 6) Eva Moore, Amy Wisniewski, Adrian Dobs: Clinical review 161. Endocrine treatment of transsexual people: A review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003; 88: 3467—3473 (III)

CQ401 緊急避妊法の実施法とその留意点は？*Answer*

「緊急避妊法の適正使用に関する指針」(日本産科婦人科学会編, 平成 23 年)を参考に緊急避妊法 (emergency contraception ; EC) を行う。

1. 性交後 72 時間以内にレボノルゲストレル (levonorgestrel ; LNG) 単剤 0.75 mg 錠を確実に 2 錠服用する. (B)
2. Yuzpe 法を用いる. (C)
3. 内服以外の方法として性交後 120 時間以内に銅付加子宮内避妊具を使用する. (C)
4. EC を行っても妊娠する可能性があることを説明し, 必要に応じて来院させ妊娠の確認を行う. (B)

▷ 解 説

妊娠を望まない女性が、避妊措置に失敗あるいは避妊措置を講じなかった性交 (Unprotected Sexual Intercourse : UPSI) 後に妊娠の危険性を減少させる手段が EC である。平成 23 年 2 月に日本産科婦人科学会により「緊急避妊法の適正使用に関する指針」が出された¹⁾。それによると、EC を提供する際、使用する女性に① EC の副作用などによる健康被害を未然に防止すること、② EC は頻用するものではないこと、③ EC は HIV/AIDS を含む性感染症を予防するものではないこと、を情報提供することを勧めている。また、EC を行うにあたっては、まず問診にて①最終月経の時期と持続日数、②通常の月経周期日数から予測される排卵日、③最初に UPSI があった日時とその際に使用した避妊法、④ UPSI があった期日以前の性交があった日時とその際の避妊法について確認するとしている。指針には「緊急避妊ピル (服用者向け情報提供資料)」「同意書」なども掲載されておりこれを用いることもできる。

1. 近年 Yuzpe 法より避妊効果が高く、有害事象発現率も低いという理由から、WHO を中心に levonorgestrel (LNG) 単回投与法が推奨されていた^{2)~4)}。本邦でも 2011 年 2 月に LNG が薬事分科会において緊急避妊薬として正式に承認された。コスト等により Yuzpe 法が選択される場合もあるが、経口剤を用いた EC としては LNG 単回投与法 (LNG 0.75mg 錠 2 錠を 1 回服用する) が標準的な方法として推奨される。内服が 1 回で済みコンプライアンスが高まることが期待される。なお、LNG の服用禁忌は①本剤の成分に過敏症の既往歴がある、②重篤な肝障害のある患者、③妊婦である。

2. EC として本邦で最も一般的に行われていた方法が 1970 年代に発表された Yuzpe 法である⁴⁾。この方法は、無防備な性交後 72 時間以内に 50 μ g の ethinylestradiol (EE) と 0.5mg の dienorgestrel (NGR) を含む中用量ピルを 2 錠、さらに 12 時間後に 2 錠内服するというものである。

LNG 法と Yuzpe 法の比較において妊娠の相対危険度 (RR) は 0.36 (95%CI 0.18~0.70) であり、妊娠阻止率は順に 85% (95%CI 74~93)、57% (95%CI 39~71) と確かに LNG 法が優れており⁵⁾、2000 年の調査⁶⁾でも同様の結果が報告されている。本邦の報告でも Yuzpe 法の妊娠率 2.6% (6/232) に対して LNG 法では 2.1% (4/194) であった⁷⁾。有害事象に関しても Lancet (1988)⁵⁾に登場する報告では、吐き気 (LNG 法 23.1%, Yuzpe 法 50.5%)、嘔吐 (LNG 法 5.6%, Yuzpe 法 18.8%) と LNG 法の方が Yuzpe 法に比して有害事象発現率が低かった ($p < 0.01$)。2000 年の調査⁶⁾や本邦⁷⁾の報告でも同様の結論であった。このように、妊娠阻止効果においても、有害事象発現率においても LNG 法は Yuzpe 法より優れている。

さらに米国など海外では選択的プロゲステロン受容体モジュレーターである ulipristal acetate 30 mg 単回投与が 2010 年より EC の新たな方法として使用されている。有効性は LNG 法より優れ、安全性は同等であり⁹⁾、しかも性交後 120 時間まで投与可能であることから内服による EC の新たな選択肢としてわが国での使用が速やかに承認されることを期待したい。

3. 経口剤を用いる手段以外の EC には、銅付加 IUD を性交後 120 時間以内に挿入する方法も有効であると報告されている⁷⁾⁹⁾。これは受精前に精子の運動能力を減ずるといわれており、挿入後ただちに効果を発揮すると考えられる。また、すでに受精が起きている場合には着床阻害作用があることが認められている。Yuzpe 法と銅付加 IUD 挿入法の避妊阻止率に関しては Luerti らが報告しているが⁹⁾、それによれば Yuzpe 法を行った群では 436 例中 8 例が妊娠し、IUD を挿入した群では 102 例中 1 例も妊娠がなかった。

性感染症のリスク、過去の異所性妊娠、若年、未産婦は、銅付加 IUD 使用の禁忌とはならない¹⁾。しかし妊娠経験のない女性には挿入が容易でないこと、感染症が疑われる対象者には感染を悪化させる危険性があることなどから対象者を慎重に判断すべきである。また、銅付加 IUD の挿入は、LNG 単回投与方法や Yuzpe 法よりかなり高価であるため、そのまま中長期の避妊を継続する予定者には有用だが、その場限りの EC 希望者には勧めにくい。月経以後 UPSI がない場合、または月経周期の 5 日間以内にホルモン避妊法を始めた場合には、妊娠のリスクがないため、次の月経後に緊急避妊用銅付加 IUD を取り出してもよい。挿入後月経がない女性には、妊娠していないことが確認できれば 3 週間後に銅付加 IUD を抜去することができる。

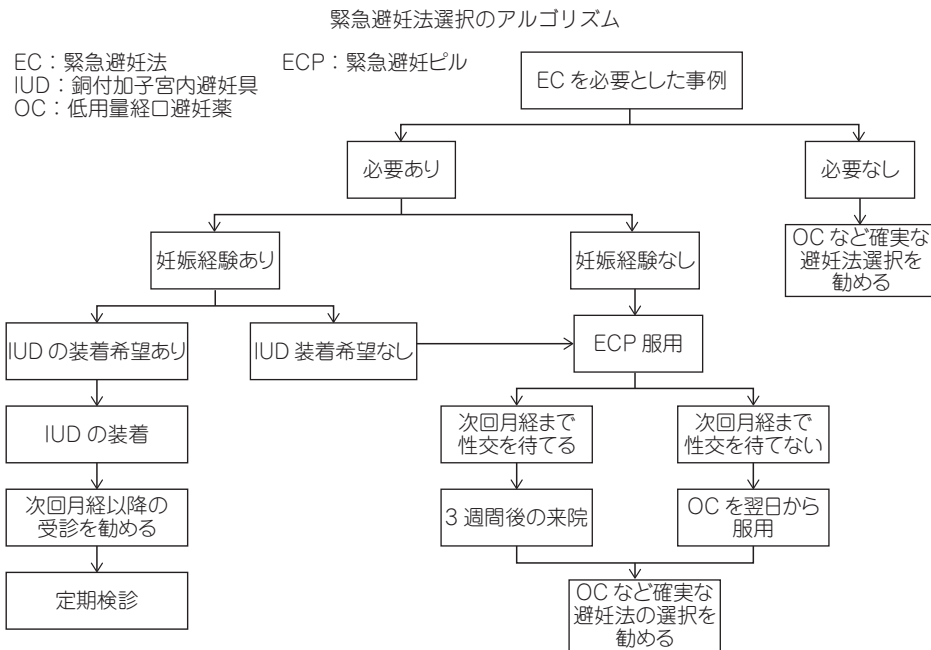
緊急避妊目的で銅付加 IUD を挿入した女性は、通常の避妊法としてその銅付加 IUD を装着し続けてもよい。ただし、その場合には、挿入 3～6 週間後に脱出の有無の検査のために来院してもらう。腹痛や腰痛、発熱、月経周期の乱れや通常みられない出血、無月経などが出現した場合は、ただちに受診するように伝えておく。

4. EC による妊娠阻止は完全ではないので、EC を行う際には、対象女性にこの事実をよく説明しておく¹⁾。LNG 内服後は、80% 以上の女性において予定月経日の前または 2 日後以内に月経があり、95% が予定月経日の 7 日後以内に月経がある。もし月経が予定より 7 日以上遅れる、あるいは通常より軽い場合には、必ず妊娠の可能性について確認するため医療機関を受診し検査を受けるよう促しておくことが重要である。

また、避妊が成功した際にも、事後にもっと確実な避妊法への移行を勧めることも忘れてはならない。図 1 の指針¹⁾に掲載されている緊急避妊法選択におけるアルゴリズムを提示する。

EC はすでに社会でも認知された医療行為となっており、日本家族計画協会の行った緊急避妊ネットワーク会員施設を対象とした調査によれば、一施設あたりの平均処方数は 2005 年の 25.0 件/施設から 2006 年は 32.3 件/施設と増加傾向にあった。また 20 歳未満への EC 処方も 2005 年 7.8 件/施設から 2006 年は 9.7 件/施設と増加傾向にある。警察庁は犯罪被害者等基本法の中で性犯罪の被害者に対して医療費を援助することを決定し¹⁰⁾、その中に EC の費用も予算化されている。ただし、EC は病気の治療とは異なるため、健康保険の給付対象外の処置である。また、本邦では必ずしも全ての産婦人科医療機関が EC に対応しているわけではない。

一方、インターネット上の情報が一般市民に容易に入手されるようになってきていることから、EC の認知度は高くなっている。「緊急避妊」という表現にも誘導されているのであろうか、高次医療機関の夜間救急外来に「緊急」の EC 処置を求めて来院する患者が散見され、医療機関によっては当直医の業務に支障を来す状況も報告されている。EC は施行までの時間に制約があるのは事実であるが、必ずしも性交直後に施行する必要はない。夜間救急に訪れる EC 希望者の中には翌日の診療時間内に来院させても差し支



(図1) 緊急避妊法の適正使用に関する指針 日本産科婦人科学会より

えない事例が多く含まれている。夜間救急におけるECは、医療機関の実状に合わせて臨機応変に対応する。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：緊急避妊法の適正使用に関する指針，平成23年2月 (III)
- 2) Chiou VM, et al.: Emergency Contraception. J Pediatr Adolesc Gynecol 1998; 11: 61—72 (II)
- 3) von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al.: Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. Lancet 2002; 360: 1803—1810 (I)
- 4) Yuzpe AA, Lancee WJ: Ethinyl estradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. Fertility and Sterility 1977; 28: 932—936 (III)
- 5) Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation: Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Lancet 1998; 352: 428—433 (I)
- 6) Cheng LG, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001324 (II)
- 7) 北村邦夫：産婦人科外来マニュアル・緊急避妊法。産と婦 2007; 74: 1385—1389 (III)
- 8) Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al.: Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 555—562 (I)
- 9) Luerti M, Tonta A, Ferla P, et al.: Post-coital contraception by estrogen/progestagen combination or IUD insertion. Contraception 1986; 33: 61—68 (II)
- 10) 警察庁：平成20年度版 犯罪被害者白書 (III)

CQ402 経口避妊薬（OC）を処方するときの説明は？*Answer*

「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）」（日本産科婦人科学会他編，平成17年）を参考に以下の情報を提供する。

1. 効果と安全性：可逆的避妊法の中で避妊効果において最も優れた方法であり，安全性も高い。(B)
2. 副効用：月経困難症，過多月経等の抑制効果等が期待できる。(B)
3. 性感染症：感染予防効果はない。(B)
4. 対象年齢：原則的にすべての生殖年齢の女性に処方可能である。(C)
5. 合併症：脳梗塞，静脈血栓塞栓症は危険率が上昇する。心筋梗塞は喫煙者において危険率が高まる。(B)
6. 悪性腫瘍のリスク：子宮頸癌は長期服用により増加する可能性がある。乳癌は増加しない。卵巣癌，子宮体癌は減少する。(B)
7. 副作用：消化器症状等の副作用が出現する可能性がある。体重増加には関与しない。(B)
8. 慎重投与と禁忌：高血圧，喫煙（1日15本以上），肥満（BMI 30以上），高年齢（40歳以上）等は慎重投与や投与禁忌の対象である。(B)

▷ 解説

1. ある避妊法を1年間用いた場合に，避妊に失敗する確率を示す指数として，パール指数がある。100人の女性が1年間避妊した場合の「100婦人年」を用いて算出し，避妊効果の比較に使われる。

OCを理想的に使用した場合の失敗率（パール指数）は0.3，一般的な服用（飲み忘れるリスク等も加味）の場合8%である¹⁾（ただし，この失敗率はミニピルと呼ばれるプロゲストーゲン単独剤のデータを含んでいる）。わが国で実施された臨床試験成績によれば，OCのパール指数は0～0.59²⁾であり，非可逆的な避妊法の中では最も低いもののひとつであることが明らかとなっている。コンドーム，殺精子剤，リズム法等の避妊法と比較すれば避妊効果が高く，不妊手術（男性・女性），子宮内避妊具の避妊効果に匹敵するが，方法の簡便さ，手軽さからOCは優れている。また，大規模なコホート研究により，OCの長期服用で死亡率に変化がない³⁾，あるいは低くなることが証明されており⁴⁾，安全性の面でもOCはよい選択肢であるといえよう。

2. 一方，OCの服用は避妊効果以外にも副効用をもたらす。月経困難症の改善に関しては否定的な報告もあるが，OCの使用によって月経時の腹痛が有意に軽減されたという報告が多い⁵⁾，また月経過多に関しては，2周期にわたるOCの服用で月経血量が43%減少したとの報告がある⁶⁾。

3. OCはあくまで，避妊の手段であり，STDの感染予防には効果がないのは当然である。したがって，STD対策としては別にコンドーム等の装着が必要である。

4. 生殖可能年齢に達していれば，OC服用に否定的な研究はみられず，一般的な禁忌や慎重投与の対象でない限りすべての女性に処方が可能である。

5. OCの重篤なリスクとしてはまず静脈血栓塞栓症（VTE）があげられる。OC服用によりVTE

のリスクは3~5倍増加するといわれ、レボノルゲストレルおよびノルエチステロン配合OCの使用でVTEリスクは女性10万人あたり年間15例、デソゲストレルOCでは25例となる(OC非服用群では5例)⁷⁾。ただ相対危険度が数倍となっても、絶対的危険度が妊娠中より低いこともよく説明する必要がある。ちなみに妊娠中の女性のVTEリスクは10万人あたり年間60例である。またOC服用中のVTEリスクの増加は使用開始後4か月以内に認められ、中止後3か月以内に非服用者のレベルまで戻るといわれている⁷⁾。脳卒中に関しては、OC服用により虚血性脳卒中のリスクが2倍増加したという報告があり⁸⁾、出血性脳卒中のリスクでは有意な増加を認めなかったという報告がある⁹⁾。またOC服用者の心筋梗塞のリスクは非喫煙者においては増加を認めないという報告がある(RR0.9:95%CI 0.3~2.7)¹⁰⁾。最近の報告によると、心筋梗塞のリスクはエチニルエストラジオール(EE)含量が20 μ gでは0.9~1.7倍、30~40 μ gでは1.3~2.3倍程度にとどまり、併用するプロゲステンの種類による差も小さいとされる¹¹⁾。

6. OC投与と悪性腫瘍の関係についてであるが、乳癌に関してはかつてOCの使用による危険度の増加が示唆された¹²⁾がその後の症例対照研究で、未服用者と比べてOC服用者でのリスクの増加はない(RR1.0:95%CI 0.8~1.3)¹³⁾と報告された。また、服用期間にかかわらずOCによる乳癌死亡率の増加は認めない³⁾という報告もあり、現在ではOC服用と乳癌リスクの上昇の関係には否定的な意見が多い。浸潤性子宮頸癌および頸部上皮内腫瘍のある女性を対象とする症例対照研究によれば、OCの服用期間の長期化とともに浸潤性および非浸潤性の子宮頸部疾患リスクが増加したとの報告がある¹⁴⁾。5年未満のOC服用では子宮頸癌のリスクはほとんど増加しないが、服用が長期に至ればリスクが増加する可能性がある。このためOC服用者には子宮頸がん検診を受けるよう指導する必要がある。子宮体癌に関してはOCにより危険率が50%減少するという報告があり¹⁵⁾、この結果は3件のコホート研究と16件の症例対照研究による系統的レビューによって裏付けられた¹⁶⁾。35 μ gを超えるEEを含有するOC服用歴のある女性の上皮性卵巣癌発症のリスクは40~50%低くなったという報告があり¹⁷⁾、EEの含有量が35 μ g未満のOCもこの予防効果を発揮することが裏付けられた¹⁸⁾。

7. 国内で実施された長期投与臨床試験でさまざまな副作用(マイナートラブル)が報告されている¹⁹⁾。多くのマイナートラブルは3周期程度服用を続行させることで軽減し、またホルモン組成や含有量の異なる他薬剤に変更することでも解決することが多い。一方、OCを服用すると太りやすいという思いこみがあるが、この事実がないことが疫学的に証明されている²⁰⁾。

8. OCの服用禁忌および慎重投与に関しては表1に掲げた。とくに喫煙はOC服用に際して心筋梗塞やVTEのリスクをさらに高めることが報告されている³⁾。また高血圧の存在もOC服用による心筋梗塞のリスクを増大させることが知られている²¹⁾。

平成17年に日本産科婦人科学会等が発表した「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(改訂版)」²²⁾に処方時の注意が記載されている。初回処方時の手順を図1に示した。このガイドラインによれば、OCの処方に際してまず問診、血圧測定、体重測定が必須となっており、以降は1か月後、3か月後、6か月後、1年後そして1年ごとに繰り返して行うことを推奨している。また、血栓症のリスクが高いときには血液凝固系検査を、そして子宮頸部細胞診、性感染症検査、乳房検診を希望に応じて行うとしている。必須の項目を絞り込むことにより、OCをより使用しやすく工夫しているといえよう。問診の内容としては妊娠の可能性、授乳の有無、喫煙歴、喫煙量、高血圧の有無、血栓性静脈炎・肺塞栓症・脳血管障害・冠動脈疾患・心臓弁膜症の既往、最近の手術の既往および予定、脂質代謝異常、頭痛・偏頭痛の有無、不正性器出血、乳癌・子宮癌の既往、糖尿病の有無、胆道疾患・肝障害の有無、内服中の薬剤やサプリメントなどが示されている。処方にあたっては参考にすべきである。

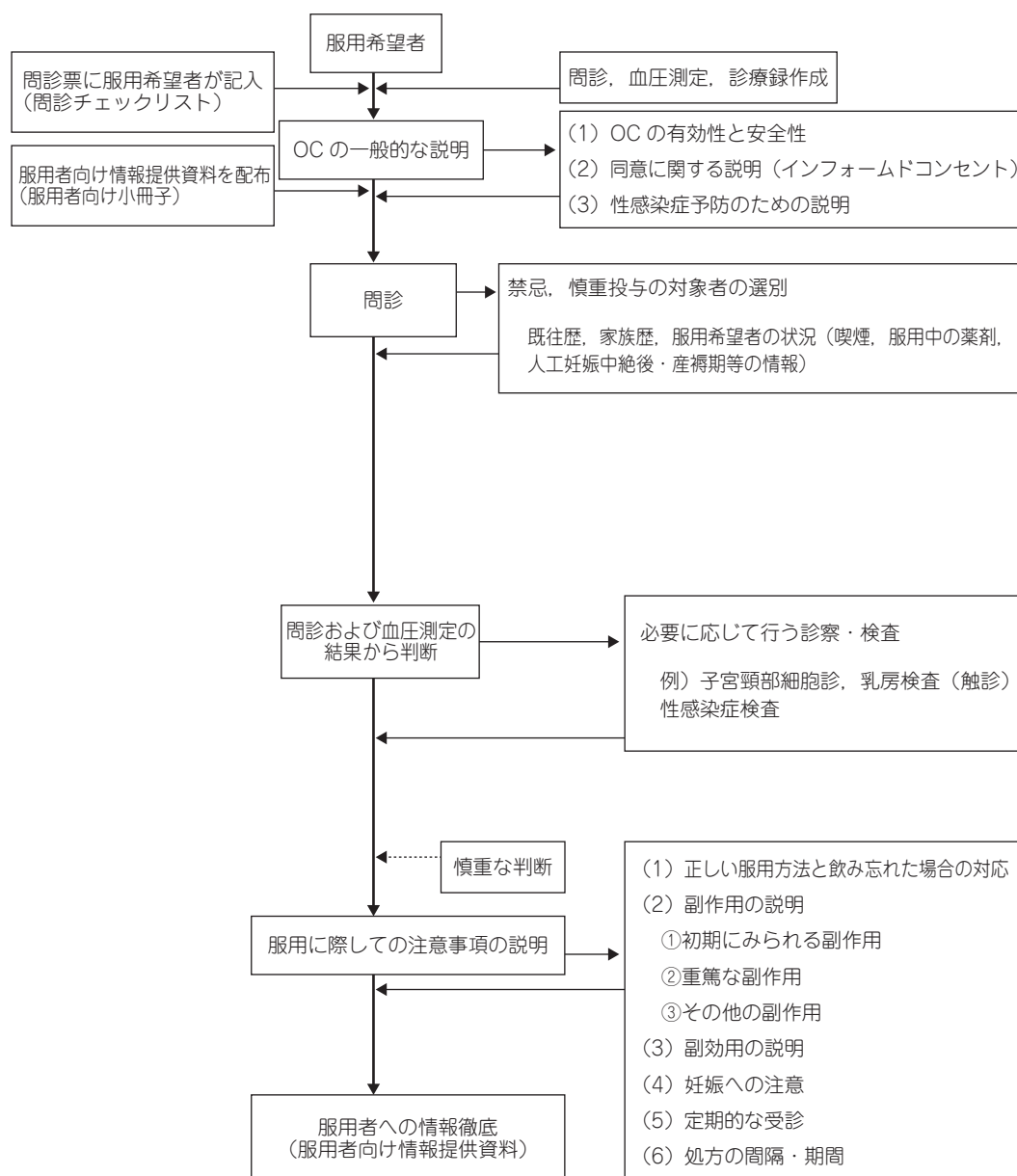
(表 1) OC 服用の慎重投与と禁忌 (添付文書より)

	慎重投与	禁忌
年齢	40 歳以上	骨成長がまだ終了していない場合
肥満	BMI 30 以上	
喫煙	喫煙者 (禁忌の対象者以外)	35 歳以上で 1 日 15 本以上
高血圧	軽度の高血圧 (妊娠中の高血圧の既往も含む)	高血圧症 (軽度の高血圧を除く)
糖尿病	耐糖能の低下	血管病変を伴う糖尿病
妊娠		妊娠または妊娠している可能性
産褥		産後 4 週以内 (WHO の基準によれば、非授乳婦は産後 21 日以降は可)
授乳		授乳中 (WHO の基準によれば、6 か月以降は可)
手術等		手術前 4 週以内、術後 2 週以内、および長期間安静状態
心疾患	心臓弁膜症、心疾患	肺高血圧症または心房細動の合併 心臓弁膜症 (亜急性細菌性心内膜炎の既往歴)
肝臓疾患	肝障害	重篤な肝障害、肝腫瘍
片頭痛	前兆を伴わない片頭痛	前兆 (閃輝暗点、星型閃光等) を伴う片頭痛
乳腺疾患	乳癌の家族歴または乳房に結節	乳癌
血栓	血栓症の家族歴	血栓性素因 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、 冠動脈疾患またはその既往歴
その他	ポルフィリン症 てんかん テタニー 腎疾患またはその既往歴 子宮筋腫	過敏性素因、耳硬化症 エストロゲン依存性腫瘍 (子宮筋腫をのぞく) 子宮頸癌およびその疑い 診断の確定していない異常性器出血 抗リン脂質抗体症候群、脂質代謝異常 妊娠中に黄疸、持続性掻痒症または妊娠ヘルペスの既往歴

(表 2) 国内で発売されている低用量ピル一覧

商品名	成分	世代	用量変化
オーソ M-21 錠	EE/NET	第 1 世代	1 相性
オーソ 777-21 錠	EE/NET	第 1 世代	3 相性
シンフェーズ T28 錠	EE/NET	第 1 世代	3 相性
トリキュラー 21	EE/LNG	第 2 世代	3 相性
トリキュラー 28	EE/LNG	第 2 世代	3 相性
アンジュ 28 錠	EE/LNG	第 2 世代	3 相性
アンジュ 21 錠	EE/LNG	第 2 世代	3 相性
マーベロン 21	EE/DSG	第 3 世代	1 相性
マーベロン 28	EE/DSG	第 3 世代	1 相性

注) EE: エチニルエストラジオール, NET: ノルエチステロン, LNG: レボノルゲストレル, DSG: デソゲストレル



(図1) 低用量経口避妊薬(OC)の処方の手順概略(初回処方時)(文献22)
OC希望者に対し必要な問診と血圧を測定し、その結果を踏まえて、OC服用に適した者に処方することが望まれる。

文 献

- 1) Trussell J: Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Nelson A, Cates W, Guest F, Kowal D (eds.), Contraceptive Technology: Eighteenth Revised Edition, New York, Ardent Media, 2004 (III)
- 2) 松本清一, 松山榮吉: ピル(経口避妊薬)開発の変遷とわが国の状況. メディカルファイル 1991; 6: 2—12 (III)
- 3) Vessey M, Painter R, Yeates D: Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. Lancet 2003; 362: 185—191 (II)

- 4) Philip C Hannaford, et al.: Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651 (II)
- 5) Hendrix SL, Alexander NJ: Primary dysmenorrhoea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2002; 66: 393—399 (II)
- 6) Fraser I, McCarron G: Randomised trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 66—70 (II)
- 7) Committee on Safety of Medicines (CSM): Combined oral contraceptives containing desogestrel or gestodene and the risk of venous thromboembolism. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1999; 25: 1—2 (II)
- 8) World Health Organization (WHO): WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 498—505 (II)
- 9) World Health Organization (WHO): WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen containing oral contraceptives on venous thromboembolism. *Lancet* 1995; 346: 1582—1588 (II)
- 10) Croft P, Hannaford P: Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraceptive study. *BMJ* 1989; 298: 165—168 (II)
- 11) Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al.: Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257—2266 (II)
- 12) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713—1727 (II)
- 13) Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al.: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025—2032 (II)
- 14) Smith JS, Green J: Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159—1167 (II)
- 15) Jick SS, Walker AM, Jick H: Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 931—935 (II)
- 16) Cancer and Steroid Hormones (CASH). Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 257: 796—800 (II)
- 17) International Agency for Research on Cancer (IARC): Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy, Lyons, France, WHO IARC, 1999 (III)
- 18) Ness RB, Grisso JA, Klapper J, et al.: Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 233—241 (II)
- 19) 水野正彦, 他: 低用量経口避妊薬 OJK-777 の臨床的有用性の検討—多施設共同による臨床第 III 相試験—. *基礎と臨床* 1990; 24: 7647—7676 (II)

- 20) Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, et al.: Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003987 (II)
 - 21) WHO: Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet* 1997; 349: 1202—1209 (II)
 - 22) 日本産科婦人科学会編：低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）. *日産婦誌* 2006 ; 58 : 894—962 (Guideline)
-

CQ403 子宮内避妊具 (IUD)(子宮内避妊システム (IUS) を含む) を装着する時の説明は？

Answer

以下のことを説明する。

1. 完全な避妊はできないこと。(A)
2. 妊娠の疑いがある場合にはただちに受診すること。(A)
3. 位置の確認と交換のため定期的に受診すること。(B)
4. 出血、感染、穿孔などの有害事象が起こりえること。(B)

IUD・IUSの種類	交換時期
マルチロード [®] CU250R	2年
ノバT [®] 380	5年を超えない
ミレーナ [®] 52mg	5年を超えない
FD-1 [®]	長くて5年程度

▷解説

現在、わが国で使用可能な子宮内避妊用具 (IUD) は、非薬剤付加 IUD (FD-1[®]など) と薬剤付加 IUD である銅付加 IUD (マルチロード[®]CU250R, ノバT[®]380), レボノルゲストレル (LNG) 放出 IUS (ミレーナ[®]52mg) がある。すべてのタイプを取り扱っていない場合でも、IUD を希望する女性に対して選択のための情報提供をする必要がある。各タイプの IUD の添付文書には、説明に際して必要な項目が収載されているので参考にする。

IUD を希望する女性には、一般向けに書かれたパンフレットが用意されていれば手渡して、装着前によく読んでもらい、説明、疑問点の解消などに十分な時間的余裕をもたせるとよい¹⁾。

1. IUD 装着中の妊娠、いわゆる避妊の失敗率については、過去 20 年間の報告をレビューすると、5 年間で 2% 未満とされている²⁾。

ある避妊法を 1 年間用いた場合に、避妊に失敗する確率を示す指数に、パール指数がある。100 人の女性が 1 年間避妊した場合の「100 婦人年」を用いて算出し、避妊効果の比較に使われる。添付文書に記載の海外報告をみると、ノバT[®]380 のパール指数(CQ402 参照)は 0.55、ミレーナ[®]52mg のパール指数は 0.14 とされている。

LNG 放出 IUS では、使用中に希発月経、無月経が約 20% に出現することから、妊娠の徴候に特に注意を要する。

2. IUD 装着中に妊娠した場合、子宮外妊娠が多いこと、感染性流産が起きやすいことを使用者に十分に説明しておくことが必要である¹⁾。

3. IUD 装着後、位置の確認、部分脱落や穿孔の有無の確認などを観察するため、装着後の初回月経後、3 か月後、(6 か月後)、12 か月後そして 1 年を超えて継続する場合には 1 年ごとの定期診察が勧められる。

子宮腔の変形を来しているような子宮筋腫を有する女性は、正確な位置に装着することが困難なため IUD の禁忌となっている。

IUD は、5 年を超えない時期での交換、製品によっては 2 年ごとの交換が勧められる。

除去時に疼痛と出血を伴うことがあり、迷走神経反射として失神、徐脈またてんかんの患者は発作を起こすことがある。除去が困難な場合は、超音波検査や子宮鏡検査を行う。IUD が子宮筋層内に一部埋没していて、全身麻酔下で除去しなければならないことがある¹⁾。

4. 最初の 1 年間に出血、けいれん性の疼痛、あるいは自然脱落のため、その後の IUD 使用を中止する割合は約 20% である¹⁾。FD-1[®]装着での脱落や出血・疼痛による純累積中止率は 3.4% であった。

IUD 装着後の骨盤内炎症性疾患 (PID) の発生頻度は 0.2~0.5% 未満とされている。装着時の感染が原因の場合は、装着後 20 日以内に発症することが多い。性感染症のある女性では、PID のリスクが高まるので使用は禁忌である。なお、使用者に IUD は性感染症を防止するものではないことをよく理解させておく。

放線菌は嫌気性のグラム陽性菌であり、IUD 使用者に時折検出される。無症状で、IUD の使用を継続希望の場合はアンピシリンを投与し、菌が消失することを確認する。菌の検出が続く場合や症状が現れる場合は、IUD を除去する¹⁾。

穿孔は、おそらくほとんどは装着時に発生すると思われる。その頻度は 1,000~2,000 件の装着につき 1 件の割合とされている¹⁾。装着が、産褥期の子宮が完全に復古する前に行われた場合、穿孔が起こりやすくなる¹⁾。分娩後は子宮の回復 (6 週間以上) を待って装着する。

IUD を希望する女性で、過多月経を伴っている場合は LNG 放出 IUS を推奨してもよい。LNG 放出 IUS 装着により月経血量は減少する。子宮内膜アブレーションに月経血量減少の程度は及ばないが、治療としての満足度は匹敵するという報告がある³⁾。

従来は、IUD は経産婦に勧められていたが、IUD の改良に伴い未産婦に対する使用成績が報告されるようになってきた。銅付加 IUD は、脱落および子宮出血や疼痛のため除去を余儀なくされる頻度が経産婦に比べて高いものの、未産婦にも適応となると報告されている⁴⁾。なお日本においては、「健康な経産婦を対象とする」(FD-1[®]、マルチロード[®]CU250R)、「未産婦には第一選択の避妊法としないこと」(ミレーナ[®]52mg、ノバ T[®]380) と添付文書に記載されている。

IUD 使用中の異物挿入による局所反応や黄体ホルモン放出 IUS での持続的な黄体ホルモン作用が、悪性新生物を誘発するリスクについて、メタ解析では、どのタイプの IUD、IUS でも子宮頸癌、子宮内膜癌のリスクを増加させず、むしろ子宮内膜癌の発生リスクを減少させることが報告されている⁵⁾。また、LNG 放出 IUS 使用により乳癌の発生頻度が増加することはないとしている⁵⁾。

授乳中の女性での LNG 放出 IUS 使用群と銅付加 IUD 使用群のランダム化比較試験で、母乳栄養の継続状況、新生児の成長と発育に及ぼす影響を調査した報告では、授乳 1 年まで母乳栄養の継続状況は両群で同等であり、新生児の成長、発達にも有意な差はみられず、LNG 放出が悪影響を与えることはない結論している⁶⁾。

文 献

- 1) ACOG Technical Bulletin: The Intrauterine Device, 2012 (Guideline)
 - 2) Thonneau PP, Almont T: Contraceptive efficacy of intrauterine devices. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 248—253 (II)
 - 3) Lethaby AE, Cooke I, Rees M: Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2005 Oct; 19: CD 002126 (I)
-

-
- 4) Hubacher D: Copper intrauterine device use by nulliparous women:review of side effects. *Contraception* 2007; 75: S8—S11 (II)
 - 5) Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB: Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception* 2007; 75: S60—S69 (II)
 - 6) Saamash AH, Sayed GH, Hussien MM, Shaaban MM: A comparative study of the levonorgestrel-releasing intrauterine system mirena versus the copper t380a intrauterine device during lactation: breast-feeding performance, infant growth and infant development. *Contraception* 2005; 72: 346—351 (I)
-

CQ404 月経周期の移動方法は？

Answer

1. 短縮する場合，月経周期の3～7日目からエストロゲン・プロゲステロン（EP）配合薬を10～14日間投与する。（B）
2. 延長する場合，卵胞期ではEP配合薬を遅らせたい時期まで投与する。（B）
3. 延長する場合，黄体期では月経予定5～7日前より中用量EP配合薬やノルエチステロンを遅らせたい時期まで投与する。（B）

▷解説

頻発月経，過多月経などで貧血を治療する場合や，抗がん剤投与や血液疾患で血小板減少による出血を防ぐ場合など，医学的理由で月経を調節したいことがある¹⁾。また，結婚式や旅行，入学試験，仕事でどうしても月経を移動したいなどの社会的理由により調節することがある¹⁾²⁾。さらにアスリートやダンサー，芸術家などが過多月経，月経困難症など月経随伴症状や月経前症候群など月経に関連して障害を有する場合，最もよい体調でパフォーマンスができるように人為的に月経周期をコントロールする場合がある³⁾⁴⁾。

エストロゲン・プロゲステロン（EP）配合薬として使用する薬剤には低用量経口避妊薬（OC：種類は経口避妊薬の項を参照），高用量OC（ソフィアC配合錠[®]），中用量OC（ソフィアA配合錠[®]，ルテジオン配合錠[®]，プラノバル配合錠[®]）がある。低用量OCでは一相性のものが使用しやすい。中用量OCに比し，低用量OCでは不正出血が多くなるものの嘔気，胃部不快感などは少ない（禁忌事項は経口避妊薬の項を参照）。プロゲステロン単剤のノルエチステロン（ノアルテン[®]）はごく弱いエストロゲン作用をもつが，内因性エストロゲンが低い卵胞期での投与は移動効果が低くなる。消退出血による月経量は少ないことがあるので話しておく。原則自費診療となる。

1. 月経周期を短縮するには月経周期の3～7日目から高用量OCでは5～10日間以上，低中用量OCなら10～14日間以上投与する。中止すれば2～5日後に消退出血が起こるが，ホルモンの種類，投与期間，個体差によってうまくいかないことがある。特に低用量OCの場合，服用期間が2週間より短いと消退出血がきちんと来ないことがあるので注意する。OC中止後7日間しても消退出血が起きない場合は，妊娠していないことを確認しその時点から消退出血を延ばしたい時期までOCを服用するとよい。

2. 卵胞期に受診した場合，卵胞期から服用させる方法と黄体期から服用させる方法があるが，前者の方がより確実である。卵胞期から約4～6週間続けて服用し，月経周期を遅らせることができる。あまり長期間服用すると途中で破綻出血が起こり，不正出血となる。低用量OCを月経7日目から開始し6週間続けた場合の不正出血率は，1相性OCでは1/4程度であった⁵⁾。不正出血をきたした場合，服用を中止して消退出血を起こすかホルモンを増量して数日間継続するか選択する¹⁾²⁾。月経7日目以降では必ずしも排卵を抑制できないため，内因性のエストロゲンとプロゲステロン分泌を防げないことがある。したがってこの場合ホルモン含有量の少ない低用量OCでは，内因性ホルモンの分泌が終了したときに月経が本来の予定どおり開始する可能性がある²⁾。月経をずらしたい予定が早くからわかっている場合は1周期前の月経から排卵を抑制し，より確実に月経時期を調節できる²⁾。

3. 月経周期が順調で次回月経が予測できる症例に用いる。排卵後は内因性ホルモンの分泌が起こっ

ているため、中高用量 OC やノルエチステロンが望ましく、月経を遅らせたい時期まで投与する²⁾。月経予定 3 日前からの服用で移動可能であるが、余裕をみて 5~7 日前から服用する。排卵後の処方であるため、常に妊娠の可能性を念頭におき説明しておく。

ノルエチステロンや OC を短期間妊娠中に服用した場合の母体および胎児に及ぼす明らかな影響はこれまでのところ示されていない⁷⁾⁸⁾。また授乳中は乳汁分泌の減少と乳児の成長に影響を及ぼす可能性があるため産褥 6 か月までは使用しない⁹⁾。

予定手術のため月経移動をする場合は、血栓の危険性が高くなるため術前 4 週以内に OC は使用せず、1 周期前の月経を調節する。やむを得ず使用する場合は、血栓塞栓症の予防に十分配慮する。

アスリートなどの月経調節は、積極的に月経周期を調整介入することでパフォーマンスをベストコンディションにもっていくことを目的としている。この際、低用量 OC はパフォーマンスへほとんど影響しないと報告³⁾⁴⁾されているし、中用量 OC にみられる嘔気、胃部不快感、浮腫、頭痛、体重増加、競技意欲の減退などが少ない。ドーピング検査において OC は禁止薬物に含まれない¹⁰⁾。

文 献

- 1) 三橋直樹：月経周期の移動 産婦人科ホルモン療法マニュアル。産と婦 2001；68 (suppl.)：239—242 (III)
 - 2) 綾部琢哉：月経予定日に旅行。月経の調節方法は？ 小児内科 2005；37：1091—1093 (III)
 - 3) Richenlund A, Carlstrom K, Ekblom B, Von Schoultz B, Hirschberg AL: Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4364—4370 (III)
 - 4) 難波 聡：月経周期調節によるコンディショニングの実際。日本臨床スポーツ医学会誌 2006；14：197—202 (III)
 - 5) Hamerlynck JV, Vollebregt JA, Doornebos CM, Muntendam P: Postponement of withdrawal bleeding in women using low-dose combined oral contraceptives. Contraception 1987; 35: 199—205 (II)
 - 6) Loudon NB, Foxwell M, Potts DM, Guild AL, Short RV: Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen. Br Med J 1977 20; 2: 487—490 (II)
 - 7) Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L: Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. Teratology 1998; 57: 8—12 (II)
 - 8) MMWR Recomm Rep 2010; 18; 59: 1—86
 - 9) Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF: Hormonal contraception during lactation. systematic review of randomized controlled trials. Contraception 2003; 68: 233—238 (I)
 - 10) 日本薬剤師会、山口県薬剤師会、日本体育協会：薬剤師のためのドーピング防止ガイドブック 2013 年版, 2013, 57—58 (III)
-

CQ405 ターナー症候群の管理は？*Answer*

1. 思春期以前に診断が確定した患者では、成長ホルモン治療などを要するため、必ず内分泌代謝科専門医（小児科あるいは内科）と連携して診療する。(A)
2. 成長ホルモン治療が行われている患者では、12歳以降遅くとも15歳までに身長が140cmに達した時点で内分泌代謝科専門医と相談のうえ、エストロゲン少量投与を開始する（表および注を参照）。(B)
3. 思春期年齢以降（おおよそ15歳以降）の産婦人科で診断が確定した患者も成長ホルモン治療の適応について内分泌代謝科専門医にコンサルトする。(B)
4. すでに最終身長に達しているか、成長ホルモン治療の適応がない患者では、成人と同様のホルモン補充療法を行う。(A)
5. 妊孕性については、カウンセリングにより十分な配慮をもって説明する。(B)
6. 甲状腺機能異常・耐糖能異常・大動脈縮窄・性腺腫瘍など合併症について内分泌代謝科専門医と連携し適時検査や治療をする。(B)

(表) ターナー症候群に対する思春期以降からのホルモン補充療法^{5) 7)}

1) エストラジオール貼付剤（エストラーナテープ 0.72mg/枚）
1/8 枚 2日ごとに貼り替え 6か月～12か月間
1/4 枚 2日ごとに貼り替え 6か月～12か月間
1/2 枚 2日ごとに貼り替え 6か月～12か月間
1 枚 2日ごとに貼り替え 註(3)
2) 結合型エストロゲン剤（プレマリン 0.625mg/錠）
1/8 錠 1日1回経口服用 6か月～12か月間
1/4 錠 1日1回経口服用 6か月～12か月間
1/2 錠 1日1回経口服用 6か月～12か月間
1 錠 1日1回経口服用 註(3)
3) 成人と同様のホルモン補充療法
ホルモン補充療法ガイドラインによりエストロゲン剤に加えてプロゲステロン剤を投与する。2次性徴が不十分ならエストロゲン剤の増量を考慮する。

注

- (1) エストラジオール貼付剤ははさみで切って分割貼付する。
- (2) 結合型エストロゲン錠は薬局で粉砕し分割し投与する。
- (3) 成人と同様のホルモン補充療法への移行は、エストラジオール貼付剤1枚あるいは結合型エストロゲン剤1錠で6か月間経過するか、途中で破綻出血が起こるかの、いずれかの早い時点で行うのがよい。
- (4) エストラジオール貼付剤はこれまで保険適応外であったが、公知申請が終了し「性腺機能低下症、性腺摘出または原発性卵巣不全による低エストロゲン症」が効能・効果に追加されたため、保険適用が可能になった。

▷ 解説

ターナー症候群は性染色体の数的異常や構造異常を原因として、低身長・翼状頸・外反肘・2次性徴遅延（初経発来遅延や原発無月経が主であるが続発無月経もある）をきたす。性染色体には身長に関与する遺伝子を含めさまざまな遺伝子座があり、欠失部位によって表現型は異なる¹⁾。性腺は卵胞の喪失

により萎縮しており streak gonad の形態をとることが多い。一部の患者、とくに正常核型とのモザイクでは、卵胞が存在し 2 次性徴発現をみることがある。

すでに小児科などで診療を受け、産婦人科初診時に確定診断がついている場合が多いが、2 次性徴遅延や早発閉経などで初診した場合、ターナー症候群が疑われたら、まず染色体検査と内分泌検査を行う（染色体検査では遺伝学的検査の倫理性から、検査に先立ち説明と同意が必要である）。思春期年齢以降の患者では高ゴナドトロピン・低エストロゲン値を示す。

1. 最終獲得身長を増加させるため、日本内分泌学会内分泌代謝科専門医（以下、内分泌代謝科専門医）による成長ホルモン剤治療が原則となる。

2・3. 思春期に達した年齢（おおよそ 12 歳）以降遅くとも 15 歳までに身長が 140cm に達した時点で少量エストロゲン療法を開始する。これにより 150cm 前後の身長獲得が可能になることがある^{2)~4)}。思春期年齢以降（おおよそ 15 歳以降）であっても骨端線閉鎖前なら少量エストロゲン投与とともに成長ホルモン療法を併行してもよいが、内分泌代謝科専門医との情報交換を綿密に行う。2~3 年間ほどのエストロゲン剤漸増投与の後に、成人と同様のホルモン補充療法に移行する^{5)~7)}（表を参照）。そのタイミングはエストロゲン単独投与による破綻出血が起こった時となることも多い。成人と同様のホルモン補充療法はホルモン補充療法ガイドライン⁷⁾に従って行うが、2 次性徴が不十分な場合はエストロゲン剤の増量（プレマリン 2 錠/日）を考慮する。

4. 最終身長に達した患者、あるいは骨端線閉鎖があり身長のさらなる伸びが期待できない患者では、骨粗鬆症などのエストロゲン欠乏症予防のため成人と同様のホルモン補充療法を開始する。適宜骨塩量を測定する。

5. 患者では 2 次性徴の異常を伴い、卵子枯渇により妊孕能がないことがほとんどである。そのため恋愛や結婚で悩む患者が多く、カウンセリングを反復して患者との信頼関係を構築するように努める。訴えに対しては共感・受容し、適切なアドバイスをすることが重要である。また、自助グループの活動の情報を提供することも当事者にとって有益性が高い（パンフレットやホームページを作っているグループが多い）。

6. 先天性心・血管系異常（大動脈縮窄など）・中耳炎を合併することがあり、加齢により骨量低下・骨粗鬆症、甲状腺機能異常や耐糖能異常などが高頻度に発症するため、内分泌代謝科専門医を含めた他科との連携をして定期的検査を行う必要がある⁸⁾⁹⁾。X モノソミー（45,X）患者の 10~20% では構造異常 Y 染色体を有する¹⁰⁾。それらの患者では性腺腫瘍（性腺芽腫や未分化胚細胞腫）の発生が危惧されるため¹¹⁾¹²⁾ホルモン補充療法に加えて慎重な性腺形態の経過観察あるいは予防的性腺摘除術を行う。予防的性腺摘除術は腹腔鏡下の施術が増えている¹³⁾。手術にあたっては経験豊富な専門医に紹介することが望ましい。

文 献

- 1) Ogata T, Matsuo N: Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: Deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. Hum Genet 1995;95:607-629 (II)
- 2) 日本小児内分泌学会薬事委員会（田中敏章ら）：ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン。日本小児科学会雑誌 2008;112:1048-1050 (Guideline)

- 3) Ross JL, Long LM, Skerda M, Kurtz D, Loriaux DL, Cutler GB Jr:Effect of low doses of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1986;109:950—953 (II)
- 4) Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, Root AW:Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6424—6430 (II)
- 5) de Keizer-Schrama SMPF:Introduction and management of puberty in girls. *Horm Res* 2007;68:80—83 (III)
- 6) Bondy CA, Turner syndrome Study Group:Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10—25 (Guideline)
- 7) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編集/監修 ホルモン補充療法ガイドライン 2012 年度版, 東京, 日本産科婦人科学会 (Guideline)
- 8) Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, et al.:Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1517—1526 (II)
- 9) Sakakibara H, Yoshida H, Takei M, Katsuhara Y, Koyama M, Nagata T, et al.:Health management of adults with Turner syndrome:an attempt at multidisciplinary medical care by gynecologist in cooperation with specialists from other fields. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:836—842 (II)
- 10) Kocova M, Siegel SF, Trucco M, Siegel SF, Trucco M, Siegel SF, et al.:Detection of Y chromosome sequences in Turner's syndrome by Southern blot analysis of amplified DNA. *Lancet* 1993;342:140—143 (II)
- 11) Canto P, Kofman-Alfaro S, Jimenez AL, Soderlund D, Barron C, Reyes E, et al.:Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45, X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;150:70—72 (II)
- 12) Horn LC, Limbach A, Hoepffner W, Trobs RB, Keller E, Froster UG, et al.:Histologic analysis of gonadal tissue in patients with Ullrich-Turner syndrome and derivative Y chromosome. *Pediatr Develop Pathol* 2005;8:197—203 (II)
- 13) 早坂真一, 村上 節:半陰陽(男性半陰陽, 女性半陰陽). *産婦人科の実際* 2007;56:1645—1648 (III)

CQ406 XY女性の管理は？*Answer*

1. 診断確定後、当事者および親に的確なカウンセリングをする。(B)
2. 性腺腫瘍発生の可能性を考慮し、嚴重な経過観察をするとともに、時期をみて予防的性腺摘出術を行う。(A)
3. アンドロゲン不応症(AIS)では性腺摘除術後からエストロゲン補充療法を行う。XY 純粋型性腺形成不全症では、診断時からカウフマン療法を行う。(A)

▷ 解説

核型が46,XYでありながら表現型が女性を呈する疾患には、アンドロゲン不応症(AIS, 精巣性女性化症)、XY 純粋型性腺形成不全症(Swyer症候群)、Leydig細胞欠損症、テストステロン合成異常症(とくに17β-Hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 欠損症)、5α-レダクターゼ欠損症などが含まれる。これらの鑑別診断は、その後の治療やカウンセリング内容と関係するため正確を期す必要がある¹⁾。典型的なAISだけでなく、不完全型AISではアンドロゲン受容体残存活性により表現型が多様である²⁾。診断や対応に迷う場合は性分化異常の専門医に紹介すべきである。

1. 2次性徴遅延や原発性無月経を主訴に初診する場合はほとんどである。身体所見や染色体検査・内分泌検査などにより確定診断に至った後に、十分な準備のもとに、本人を含めて正確な説明を時間をかけて行う必要がある。14~15歳以後であれば、ほとんどの患者は説明内容について十分理解可能である。患者は、2次性徴異常に加えて妊孕能がなく、恋愛や結婚で悩む場合が多い。そのためカウンセリングを反復して患者との信頼関係を構築するように努める。訴えには共感・受容し、疾患によって適切なアドバイスをすることが重要である。XY女性では外性器形態もジェンダー(性のアイデンティティ)も女性であるが、不用意な告知によってジェンダーの混乱を招くことがある。自助グループの活動の情報を提供することも当事者にとって有益性が高い(パンフレットやホームページを作っているグループが多い)。

2. AISでは胚細胞性腫瘍やセミノーマが³⁾⁴⁾、XY純粋型性腺形成不全症では性腺芽腫や未分化胚細胞腫が発生することがあり⁵⁾⁶⁾、原則として予防的性腺摘除術を行う。その時期は、診断確定後早期であることが望ましいが、患者・家族が手術の必要性を理解できない場合は、まずカウンセリングの反復により信頼関係を構築してからになる。予防的性腺摘除術は腹腔鏡下の施術が増えている⁷⁾。アンドロゲン不応症には、若年時には腔狭小があるが成長によって腔発育をみるため腔形成術は不要であることが多い⁸⁾が、成長後も腔長が不十分な症例では外科的介入を必要とする場合もある。

3. 子宮形成がない患者(AIS, Leydig細胞欠損症など)にはエストロゲン製剤によるホルモン補充を原則とするが、子宮形成がある患者(XY純粋型性腺形成不全症)には、エストロゲン単独作用による不正子宮出血を防止するためにプロゲステロン製剤の併用が望ましい。特に性腺摘除後には、骨粗鬆症を予防するため必ずホルモン補充を行う必要がある。

文 献

- 1) Minto CL, Crouch NS, Conway GS, Creighton SM: XY females: revisiting the diagnosis. Br J Obstet 2005; 112: 1407-1410 (II)

- 2) Griffin JE, Wilson JD: The androgen resistance syndrome: 5α -reductase deficiency, testicular feminization and related syndromes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, New York, McGraw-Hill, 1989, p1919—1944 (Textbook)
 - 3) Manuel M, Katayama K, Jones HW Jr: The age of gonadal tumor in intersex patient with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 293—301 (III)
 - 4) Verp MS, Simpson JL: Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 25: 191—218 (II)
 - 5) Warner BA, Monsaert RP, Stumpf PG, Kulin HE, Wachtel SS: 46,XY gonadal dysgenesis: is oncogenesis related to H-Y phenotype or breast development? *Hum Genet* 1985; 69: 79—85 (I)
 - 6) Uehara S, Hashiyada M, Sato K, et al.: Complete XY gonadal dysgenesis and aspects of the SRY genotype and gonadal tumor formation. *J Hum Genet* 2002; 47: 279—284 (II)
 - 7) 早坂真一, 村上 節: 半陰陽 (男性半陰陽, 女性半陰陽). *産婦人科の実際* 2007; 56: 1645—1648 (III)
 - 8) Cheikhelard A, Morel Y, Thibaud E, Lortat-Jacob S, Jaubert F, Polak M, et al.: Long-term followup and comparison between genotype and phenotype in 29 cases of complete androgen insensitivity syndrome. *J Urol* 2008; 180: 1496—1501 (III)
-

CQ407 Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群の管理は？*Answer*

1. 本人が理解可能な範囲で、病態についてなるべく早期に情報を本人に伝える。(A)
2. 造膣術は、十分なカウンセリングを行い、本人の希望によって施行する。(A)
3. 造膣術を行う場合は経験豊富な施設で行う。(A)

▷ 解 説

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群はミューラー管の発達異常を原因として卵管を除いて子宮および膣の発生がない先天異常である。染色体は 46,XX で、卵巣は正常あるいは時に多嚢胞状で、子宮性無月経であること以外、2 次性徴の発現はあり外性器も女性型である。内分泌検査も正常を示す。腎・尿路系の奇形を合併しやすい。鑑別すべき疾患として、膣無形成、処女膜閉鎖がある。これらでは子宮形成があり、月経血の骨盤腔内滞留やモリミナ（月経時の腹痛）があり、症状や画像から鑑別できる。膣形成術にあたっては、腎奇形の検索を含めて、MRI による術前評価が極めて有用である。

1. 子宮が痕跡的かつ無機能のため妊孕性はない。十分な知識をもたない患者は結婚や妊娠について大きな不安や悩みを抱えていることが多い。そのためカウンセリングが重要となる。自助グループの活動の情報を提供することも当事者にとって有益性が高い(ホームページをもつ患者会がある)。卵巣発生は正常であり排卵もあるため代理懐胎は可能といえるが、本邦では卵子提供による代理懐胎は禁止されている。

2. 十分なカウンセリングを行い、2 次性徴終了後に本人の希望によって適切な術式を選択し処置あるいは手術を施行する¹⁾。膣形成術後は、形成した膣を維持するため定期的な拡張操作あるいは性行為が必要となることも情報提供する。

3. 膣形成術には種々の方法がある。患者に膣陥凹があれば小さな膣拡張器(プロテーゼ)(日本性科学会から「膣ダイレーター」が購入可能)から始めて日数をかけて大きいプロテーゼへと交換していく方法を第 1 選択とすべきで、それにより膣拡張が得られることが多い²⁾³⁾。膣陥凹があってもプロテーゼによる膣拡張が不可能な場合は造膣術となる。欧州では Vecchietti 法(膣陥凹に入れた膣拡張器を腹腔側に持続牽引する方法)が用いられる²⁾⁴⁾。膣陥凹がない患者には Davydov 法(腹膜を利用して膣入口まで牽引固定する方法)などを用いる²⁾⁴⁾。Davydov 法は軽度の膣陥凹がある患者にも適用できる。これらの方法は腹腔鏡を利用して行われることが多く、術後成績が優れている^{5)~7)}ため、近年は S 状結腸(Ruge 法)や皮膚(McIndoe 法)を用いる方法はなされなくなっている。また、Wharton 変法として、形成した膣管内に人工真皮(アテロコラーゲン膜)を装着したプロテーゼを挿入する方法も報告されている⁸⁾。人工膣の維持には定期的に性交渉があることが望ましい。このことは手術時期を決定するうえで重要である。

文 献

- 1) Michala L, Cutner A, Creighton SM: Surgical approaches to treating vaginal agenesis. Br J Obstet Gynaecol 2007; 114: 1455—1459 (III)
- 2) ACOG Committee Opinion, Number 274, July 2002. Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis. Obstet Gynecol 2002; 100: 213—216 (Bulletin)

- 3) Edmonds DK, Rose GL, Lipton MG, Quek J: Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a review of 245 consecutive cases managed by a multidisciplinary approach with vaginal dilators. Fertil Steril 2012; 97: 686—690 (III)
 - 4) Ismail IS, Cutner AS, Creighton SM: Laparoscopic vaginoplasty: alternative techniques in vaginal reconstruction. Br J Obstet Gynaecol 2006; 113: 340—343 (III)
 - 5) Giannesi A, Marchiole P, Benchaib M, Chevret-Measson M, Mathevet P: Sexuality after laparoscopic Davydov in patients affected by congenital complete vaginal agenesis associated with uterine agenesis or hypoplasia. Hum Reprod 2005; 20: 2954—2957 (II)
 - 6) Dietrich JE, Hertweck SP, Traynor MP, Reinstine JH: Laparoscopically assisted creation of a neovagina using the Louisville modification. Fertil Steril 2007; 88: 1431—1434 (II)
 - 7) Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Fontana E, Restelli E, Bruni V: The laparoscopic Vecchietti's modified technique in Rokitansky syndrome: anatomic, functional, and sexual long-term results. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 377—386 (II)
 - 8) 古谷健一, 永田一郎: 人工真皮を用いた新しい造膣術. 河上征治, 矢嶋 聰編: 図説産婦人科 VIEW 34, 子宮・卵管・膣の形成術, 東京: メジカルビュー社, 1998; 112—121 (III)
-

CQ408 思春期女子の診察上の留意点は？*Answer*

1. 問診は重要であり、家族同席だけではなく、本人単独でも行う。(B)
2. 初交前でも、重要な疾患が予測される場合には、視診、直腸診、超音波検査(経直腸または経腹超音波)などを行う。(B)
3. 月経困難症の原因として腹膜病変中心の子宮内膜症も考慮する (C)

▷ 解 説

8歳から18歳頃までを思春期というが、ここでの思春期女子は、初経の平均年齢(12歳頃)から高校生くらい(18歳以下)までを想定する。

この年齢の女子が産婦人科を初診する場合は、性交経験の有無にかかわらず、保護者(通常母親が多い)が引率してくる場合がほとんどである。毎年14歳以下の女子で年間40名くらいの出産と、300名位の人工妊娠中絶があることから、特に12~18歳のどこかの年齢で2分して「診察上の留意点」を変えて考える必要はない。なお、性交経験があれば成年女性同様、妊娠や性感染症なども念頭におくことはいうまでもない。

思春期女子の主訴の多くは月経異常と疼痛(下腹部痛・腰痛)である。家族計画協会クリニックのデータ(1984~2000年 8~18歳, n=1,626)によると、おおよそ続発無月経38.6%, 下腹部痛・腰痛13.1%, 性器出血(出血がだらだら続く)10.8%, 月経周期/持続日数の異常9.9%で、原発無月経は4.4%と報告されている¹⁾。

1. 診察にあたり、問診やコミュニケーションによる信頼関係を図ることは特に大切である。しかし、性交の有無、ダイエットの状況のほか、家族関係や人間関係など、親の同席下では十分に話すことができない可能性を考え、初めに家族同席の下に問診を行い、次に家族を退席させてから、本人より新たな情報を得るとともに先に聴取した問診内容を確認する²⁾³⁾。また、単独で受診した場合は、家族の同席が有益であるまたは診察に際しての説明同意や説明上家族の同席が必要と判断できるとき、初診時には本人への問診だけに留めて、次回診察時の家族同席を求める。

2. 無月経(原発・続発)や月経痛を主訴とする場合、初交前であっても積極的な婦人科診察(視診、直腸診を含む)、経直腸超音波検査(場合により経腹超音波検査)やMRIなどの画像診断を早期に行うことが必要である。本人に検査の必要性を十分に説明後、承諾を得て、婦人科診察を行う。また初交後であれば経腔超音波検査を必要に応じて行う。婦人科診察や画像診断を行わないでホルモン療法を行うことは、性器の分化異常、骨盤内腫瘍などを見逃す可能性がある⁴⁾。

3. 思春期の月経痛・持続する骨盤痛の中には、その原因として子宮内膜症病変がかなりの頻度で存在する。しかし、成人と異なり、チョコレート嚢胞の形成などの頻度は少なく、red, whiteなどの腹膜病変を中心とした子宮内膜症がかなり多い。子宮内膜症の合併は、思春期の骨盤痛の女子に腹腔鏡を行った数多くの報告から、世界的には19~73%に認められるとされる⁴⁾⁵⁾。

なお、月経困難症の原因として、機能性月経困難症、性器の分化異常、性交経験があれば、クラミジア感染症を考えて診察を行うのは当然である。

文 献

- 1) 北村邦夫：思春期と婦人科疾患. 清水凡生編：総合思春期学, 東京：診断と治療社, 2001;191 (III)
 - 2) 松本清一：思春期婦人科外来—診療・ケアの基本から実際まで—, 第一版, 東京：文光堂, 1995; 12 (III)
 - 3) 矢内原巧編：思春期医学 新女性医学体系 18, 第一版, 東京：中山書店, 2000;161 (III)
 - 4) ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 921—927 (Guideline)
 - 5) Goldstein DP, De Cholnoky C, Emans SJ: Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care* 1980 Sep; 1: 37—41 (III)
-
-

CQ409 思春期女子の治療上の留意点は？*Answer*

1. 無月経では2~3か月に1回のHolmstrom治療, またはKaufmann治療を行う.
(C)
2. 長期にわたる無月経では骨量減少に留意する.(C)
3. 標準体重の70%を下回る極度の体重減少性無月経では月経の誘導は行わず, 体重を回復するような生活指導や専門医によるカウンセリングを勧める.(B)
4. 性器奇形を原因としない月経困難症, 特に子宮内膜症による疼痛に対しては, NSAIDs または低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬が勧められる.(B)

▷ 解説

ここでいう思春期とは, 初経の平均年齢(12歳頃)から高校生くらい(18歳以下)までを想定する。

1. 思春期女子は, 間脳・下垂体・卵巢系の調節機構はまだ未熟であり, 初経開始から数年経っても無排卵周期が50%くらいに認められる。このように排卵障害は生理的にもみられる現象であり, また, 排卵誘発のコストや副作用という観点からも, 排卵誘発の治療を積極的に行う必要はない¹⁾。無月経に対し, 月経誘導を毎月行う必要はなく, 2~3か月に1回の月経誘導でよい。この際, 第一度無月経にはHolmstrom治療(ゲスターゲン治療)を, 第二度無月経にはKaufmann治療を行う¹⁾。第二度無月経では, エストロゲンの分泌がほとんどないか, きわめて低い。思春期では, 性器の萎縮予防のためにも, また, 治療効果を期待するうえでも, エストロゲン・プロゲスチン配合薬のみを投与するのではなく, Kaufmann治療を行うことを原則とする。

2. 長期にわたる無月経では, しばしば骨量減少がみられるため, 骨塩量の定量などの検査を行い, 低下があれば, 食事指導や毎月のホルモン補充療法も考慮する。

3. 体重減少性無月経では, 一般に無月経以外の自覚症状がないため, 婦人科を受診することが多い¹⁾。しかし, 摂食障害である神経性食欲不振症は心身症の代表的疾患の1つであり, 体重減少が高度になると生命に危険が及ぶため, 心療内科などの専門医への紹介が必要である。単純体重減少性無月経でも, 標準体重の70%以下の体重減少があるか, あるいは70%まではいかなくても, 著しい体重減少がありかつ体重減少傾向が続いている場合は, 貧血の助長や体力の消耗を考慮して, 月経誘導を行ってはならず, カウンセリング, 体重の回復(理想体重の90%を目標)を行うことが第一である^{1)~5)}。

4. 思春期の子宮内膜症の治療の目的は, 痛みに対するものが大きい, 将来の妊孕性を考え, 子宮内膜症を進行させないという視点も重要である。最も副作用の少ない, 子宮内膜症の治療薬として, NSAIDs または低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬(OCを含む)が推奨されている⁶⁾。

思春期は, 間脳-下垂体-卵巢の調節系が機能し始めたばかりであり, またエストロゲンによる骨端線の早期閉鎖などの問題から, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬(OCを含む)の使用を心配するものもいるが, 国際家族計画連盟(IPPF)の医学諮問委員会によって発表された「思春期の避妊」に関する声明で, 初経後3か月を経過していれば, OCは安全に使用できることが明らかにされている⁷⁾⁸⁾。

なお, 思春期の月経困難症の中には, 子宮発育不全や月経に対するネガティブな感情から, 特に痛みの強い場合があり, その場合は, ブチルスコポラミン(ブスコパン[®])などの鎮痙剤の投与や, 月経につい

て丁寧に説明し女性の身体についての理解を促すようなカウンセリングが必要である。

文 献

- 1) 松本清一：思春期婦人科外来—診療・ケアの基本から実際まで—，第一版，東京：文光堂，1995，41, p61 (III)
 - 2) 田嶋公久，折坂 誠，小辻文和：心身状況における月経不順の特徴と治療方針—痩せと月経異常—，産婦治療 2001；50：177—182 (III)
 - 3) 渡辺 尚，佐藤郁夫：摂食障害と月経異常．田中忠夫編著：知っておきたい月経異常の診断と治療，第1版，真興交易医書出版部，2001，122 (III)
 - 4) 鈴木〔堀田〕眞理：女性外来での重要疾患とその現状 拒食症と過食症．カレントセラピー 2006；24：175—178 (III)
 - 5) 鈴木〔堀田〕眞理：思春期の摂食障害．小児内科 2007；39：1335—1339 (III)
 - 6) ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. Obstet Gynecol 2005; 105: 921—927 (Guideline)
 - 7) 松本清一：思春期の避妊と将来における日本の家族計画のあり方．思春期学 1995；13：75—76 (III)
 - 8) IPPF 国際医学諮問委員会：思春期の避妊に関する IMAP の声明．メディカルファイル 1994；10：12—15 (III)
-

CQ410 性暴力にあった女性への対応は？*Answer*

1. 性暴力にあつて被害届を出していない場合、診察に先立ち被害者に警察に連絡するように勧める。(A)
2. 診察時の証拠資料の採取は、被害者の同意の下、同伴した警察官の指示に従い、適正に行う。(A)
3. 外傷や損傷、打撲や擦過傷、皮下出血の有無などに注意して診察する。(B)
4. 診断書を作成する。(B)
5. 妊娠可能年齢では原則的に緊急避妊を行う。(A)
6. 診察、検査、治療などの費用の請求は、被害者にではなく警察に対して行う。(B)

▷ 解説

性暴力や性犯罪の範囲や定義は明確ではない。警察は強姦や強制わいせつ等の性的欲求による身体犯を性犯罪としているが、広義にはわいせつ凶画の見せつけや盗撮なども含まれる。犯罪として扱うか否かは警察、検察の、また有罪か否かを決定するのは裁判所の役割であり、産婦人科医が直接係わるものではない。そのため、ここでは性暴力という言葉を用い、強制わいせつ、強姦等に相当する身体的被害にあつた場合の産婦人科医の対応を述べる。

1. 性暴力被害者が、警察に連絡を取ることなく受診した場合は、性暴力加害者の検挙のためにも、公費による費用負担があることから、まずは、警察に連絡するよう勧める¹⁾。なお、本人が性暴力に遭つたことを告知していなくても、診察の過程で性器や周囲などの外傷から性暴力被害を疑つた場合には、本人にその有無を確認の後、警察への連絡を勧める。連絡は本人から行うのがよいが、状況から無理であれば、本人の同意の下に付添人か医療機関から行うこともできる²⁾。通報先は被害に遭つた現場を管轄する警察であるが、不明の場合は、まずは医療機関を管轄する警察に連絡を取って、所轄の警察を教えてもらうとよい。連絡先は緊急性にもよるが、110通報以外に各都道府県警察が開設している性犯罪相談電話窓口(リストは <http://www.npa.go.jp/sousa1/index.htm>)でもよい。どうしても承諾が得られない場合は、各都道府県所在の民間被害者支援団体 (<http://www.nnvs.org/list/index.html>) などへ相談するよう勧める。警察への通報・連絡と正式な被害届や告訴状の提出とは別であり、考えてから後日行つても構わないと説明する。単独犯による強姦や強制わいせつ罪は親告罪であるため、警察による証拠採取などは可能であるが、すぐに捜査や裁判に持ち込むことはできない。ただし複数犯による集団レイプや、強盗強姦、傷害などを伴う場合は親告罪には相当しない。状況によりさまざまな対応が考えられそのためにも、地域ごとに、警察署ばかりでなく連絡可能なセンターを周知し、普段から連携を図っておく必要がある。なお、初診当日に警察へ通報しない際には、診療経費は緊急避妊を除き保険扱いとする³⁾。

現在、内閣府、厚労省、警察庁が一体となり、各都道府県に対し性犯罪被害者へ支援機構として「ワンストップ支援センター」の設置を呼び掛けている⁴⁾。ワンストップ支援センターは、性犯罪・性暴力被害者に、被害直後からの総合的な支援(産婦人科医療、相談・カウンセリング等の心理的支援、捜査関連の支援、法的支援等)を可能な限り一か所で提供することにより、被害者の心身の負担を軽減し、その健康の回復を図るとともに、警察への届出の促進・被害の潜在化防止を目的とするものである。既に

(表 1) セカンドレイブになりうる用語

- ・大丈夫、よくなりますよ
- ・つらいのはあなただけじゃない
- ・時にあることですよ、気にしないで
- ・がんばって！しっかり
- ・早く忘れた方がいいよ
- ・思ったより元気そうだね
- ・これくらいで済んでよかったね
- ・命が助かってよかったね
- ・～よりまだましですよ
- ・こんなひどい被害にあった人もいるよ
- ・しっかりしているから大丈夫だね
- ・私だったら気が狂ってしまう
- ・こうすればよかったのに……
- ・なぜ、もっと早くに話さなかったの
- ・何をやっていたの
- ・どうして逃げなかったの
- ・なぜ、助けを呼ばなかったの
- ・そんな時刻に外にいない方がよかったね etc

設置している都道府県においては、初診時からそのシステムに則って対応することが望ましい。

なお、被害に遭っても、その時には誰にも告げずに後日に告げ来院するケースもあること、犯人の検挙率が必ずしも高くないこと、また検挙された場合は犯人が顔見知りである率が高いこと⁵⁾にも留意すべきである。

被害者の心理的、身体的ストレスを十分に理解して対応する。具体的には、できるだけ他の患者と会うことのないように対応することが望ましい。警察から連絡があった場合でも、受付や診察室への誘導時はあらかじめ伝えられた付添人（私服警官や支援センター職員）の氏名で呼ぶなどの配慮が必要である。問診時に原因を問うたり、被害を避けるべき注意や元気付けをしてはならない。医師の不用意な言葉が被害者の心情を逆なでし、セカンドレイブと受け取られることのないようにすることも考慮して診療にあたらなくてはならない¹⁾²⁾ (表 1)。婦人科診察時に女性看護師を必ず立ち合わせる。医師一人で診察することに関して、法的には問題はない。しかし、診察医が男性でも女性でも、ストレスが緩和されるように、かつまた診察や同意の取得などの各種手続きが円滑に行われるように女性看護師に援助させる。

2. FIGO のガイドライン⁶⁾では、診察に先立ち、すべての検査や治療についての説明とその同意を被害者が保護者より書面で得ることが推奨されているが、本邦では十分な説明のもと、書面での同意までは必要ないと考える。また、麻酔下での検査、外科的処置や写真撮影については、特別に、十分な説明のもと、書面で同意を得ることが必要である²⁾。診察時の検体は腔内容物、陰毛付着微物、直腸内容物、身体付着物（唾液、精液など）を採取する。警察への通報が後日になる場合では、必要に応じて検体を保存するが、保存物の証拠能力の有無については、法的に定められたものはない。すなわち、証拠物が本人から採取されたものか否かを含めて、厳密には警察官が内診の現場に立ち会っていなければ証明されたことにはならないともいえるが、少なくとも証拠物の保管方法、管理責任を明確にしておくことで、裁判で採用される可能性は十分あると考えられる。なお、採取・保存に対しては書面で同意を得ることが必要である²⁾。さらに、検査・治療などに際し、被害者が希望すれば、性感染症検査(HIV、HBs、淋菌、クラミジアなど)も行う。ただし性暴力にあった直後には仮に感染が起きていたとしても検査結果が陽性にはならないことを説明する。性暴力時に感染が起きたことを証明するためには性暴力にあった時と一定期間経過後の 2 時点での検査が必要なことを説明する。さらに外傷や炎症があれば抗菌剤の処

方を行う¹⁾。

3. 加害者からの暴行、あるいは被害者の抵抗などが裁判所により認定されると、強姦罪(3年以上の懲役)ではなく強姦致死傷罪(無期または5年以上の懲役)が成立し刑罰が重くなることから、確認が難しい部位の診察も慎重に行う(胸部、背部、臀部、大腿部、肛門など)¹⁾²⁾。

4. 診断書は診察の結果に基づいて、具体的な受傷の部位や程度、加療日数などの状況を明示する¹⁾²⁾。

5. 緊急避妊の方法は他章に譲る(CQ401)。ただし、緊急避妊は、強姦被害に遭ってから、120時間以上経過して来院された場合、72時間以上120時間以内に受診されていても銅付加IUD挿入が無理な場合など、医師が緊急避妊をする必要がないと判断した場合は、その限りではない。なお、レイプ被害に遭ってから、次の6.に述べる人工妊娠中絶の費用負担を、緊急避妊施行後に妊娠した場合に限定している県もあることには十分留意されたい。

6. 診察、検査、治療、緊急避妊薬、診断書の経費、これによって妊娠が成立した場合の中絶費用などは、「被害者が警察への通報・連絡を行うことにより」警察側から支払われる。都道府県によって公費負担の範囲や手続きが異なるので、日ごろから管轄の警察に確認しておくことが必要である¹⁾。

性犯罪被害者診療チェックリストについて

平成20年6月に「産婦人科における性犯罪被害者対応マニュアル」を発行いたしました。この度、診察に必要なチェックポイントをまとめ実地版として「性犯罪被害者診療チェックリスト」を作成致しました。被害者が来院された際に、ご活用下さい。

活用についての留意事項

- 警察への届出がなされていない場合、本人の意向を確認し、可能なら届出を勧めて下さい。
 - 届出は、被害遭遇場所の所轄警察です。
病院所轄の警察署に問い合せて、届出警察署を確認して下さい。
 - 本人が承諾すれば、医療関係者からの電話連絡も可能です。本人とかわることがあります。
 - 警察への届出とは、通報を意味するものであり、告訴する・しない事とは無関係です。
 - 被害後、時間が経過し妊娠してから受診したケースでも通報すれば、原則診療にかかった料金は支援されます。(各都道府県警察本部に確認して下さい。)
- 本人の同意
写真撮影、証拠採取・保存をする場合、また警察へこれらを提供する場合は、別途書面による同意が必要です。
- 本人へのことば掛けの配慮
 - あなたは、被害者で何も悪くないということば掛けを積極的にして下さい。
 - 安易な励ましや説教は、被害者を傷つけたり、回復を遅らせることとなりますので、控えて下さい。

例：「しっかりしているから大丈夫だね」「命が助かってよかったね」
「そんな時刻に外にいない方がよかったね」「思ったより元気そうだね」など

施設の連携

```

graph TD
    Victim((被害者)) <--> Hospital[病院・診療所]
    Victim <--> Police[警察]
    Victim <--> Law[法律事務所]
    Victim <--> Counselor[精神科・心理カウンセラー]
    Victim <--> Support[支援センター]
            
```

参考

- * 弁護士会のパンフレット問い合わせ先
犯罪被害者支援センター
月～金 11～16時 TEL:03-3581-6666
- * 各都道府県警察の被害相談窓口
<http://www.npa.go.jp/higaisya/home.htm>
- * 全国被害者支援ネットワーク加盟犯罪被害者支援団体一覧
<http://www.nnvs.org/list/index.html>
- * 精神的な相談全般
全国精神保健福祉センター一覧
<http://www.acplan.jp/mhwc/centerlist.html>

性犯罪被害者診療チェックリスト	
ふりがな	日付: 年 月 日
氏名	生年月日: T・S・H 年 月 日 (歳)
来院時の様子	
同伴者	<input type="checkbox"/> あり 同伴者人数 名
	同伴者氏名
	本人との関係
	警察官の場合 (名) 所 属: 氏 名:
	<input type="checkbox"/> なし
警察への届出	<input type="checkbox"/> あり → 警察署名:被害遭遇所轄 () 届出者: <input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> 本人以外 () → (後日記載) 告訴の有無: <input type="checkbox"/> あり (/) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 取り下げ (/)
	<input type="checkbox"/> なし → その後 (/): <input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> その他 () より届出 <input type="checkbox"/> 届出場所 ()
被害者センター等への届出	<input type="checkbox"/> あり → 届出者: <input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> 本人以外 () 届出場所: ()
	<input type="checkbox"/> なし → その後 (/): <input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> その他 () より届出 <input type="checkbox"/> 届出場所 ()
パンフレットの提供	<input type="checkbox"/> あり → <input type="checkbox"/> 被害者支援センター <input type="checkbox"/> 弁護士会の法律相談 <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> なし
病院に着いた時間	年 月 日 時 分
診察開始時間	年 月 日 時 分
被害者の様子	<input type="checkbox"/> 不安そうに見える <input type="checkbox"/> 泣いている <input type="checkbox"/> ふるえている <input type="checkbox"/> 放心状態 <input type="checkbox"/> 落ち着かない <input type="checkbox"/> 怒っている <input type="checkbox"/> 興奮状態 <input type="checkbox"/> 冷静 <input type="checkbox"/> 無感情 <input type="checkbox"/> 警戒的 <input type="checkbox"/> その他 ()
被害状況等自由記載欄	
料金請求先	<input type="checkbox"/> 本人 (初診・再診) <input type="checkbox"/> 警察 (初診・再診) <input type="checkbox"/> その他

警察より情報提供 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (ありの場合、警察からの情報提供で記入)	
被害に遭った時間	年 月 日 () 時 分
被害に遭った場所	<input type="checkbox"/> 自宅 <input type="checkbox"/> 室内 () <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 室外 ()
人数	<input type="checkbox"/> 1人 <input type="checkbox"/> 複数 () 人
関係	<input type="checkbox"/> 見知らぬ人 <input type="checkbox"/> 顔見知り <input type="checkbox"/> 親しい人 <input type="checkbox"/> 親族 <input type="checkbox"/> その他 ()
その他	
問診	
強制的なペニスの膣への挿入	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> わからない
強制的なペニスの肛門への挿入	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> わからない
強制的な異物の膣への挿入	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (物:) <input type="checkbox"/> わからない
強制的な異物の肛門への挿入	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (物:) <input type="checkbox"/> わからない
コンドームの使用の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> わからない
その他	
衣類	<input type="checkbox"/> 着替えた <input type="checkbox"/> 着替えていない
シャワーまたは入浴	<input type="checkbox"/> 浴びた・入浴した <input type="checkbox"/> 浴びていない・入浴していない
膣の洗浄	<input type="checkbox"/> 洗浄した <input type="checkbox"/> 洗浄していない
うがい	<input type="checkbox"/> うがいた <input type="checkbox"/> うがいていない
排尿	<input type="checkbox"/> 排尿した <input type="checkbox"/> 排尿していない
排便	<input type="checkbox"/> 排便した <input type="checkbox"/> 排便していない
薬 (睡眠剤、覚せい剤等)・アルコールの服用	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり () (ありの疑い) → <input type="checkbox"/> 自ら服用 <input type="checkbox"/> 強制的な投与 <input type="checkbox"/> 不明
既往歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()
アレルギー	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()
現在内服中の薬	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()
結婚歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (継続中・別居中・離婚) <input type="checkbox"/> 同棲中
経妊歴・経産歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (流産・中絶・出産)
月経	<input type="checkbox"/> 最終月経 年 月 日 ~ 日間 <input type="checkbox"/> 月経周期 日・不規則 (日 ~ 日) <input type="checkbox"/> まだない <input type="checkbox"/> 閉経 年 月頃
被害前の性交 最終性交日 避妊の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 年 月 日 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (避妊方法:)
本人の同意 (*別途同意書にサイン必要)	診察することへの本人の同意 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし *写真撮影することへの本人の同意 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし *証拠採取することへの本人の同意 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし *その他の同意 ()

診療の記録

確認できた身体部位 (性器を除く)

頭部 顔面 前胸部 腹部 背中 臀部

手 (右・左) 足 (右・左) その他 ())

体表面からの採取物及び採取部位 (採取した物をチェックして採取部位を図示)

精液様 (採取部位:) 唾液様 (採取部位:)

他人のものと思われる体毛 (採取部位:)

その他 (血液等) (採取物:) 採取部位:)

該当する所見が見られる部位にアルファベットを記録する

A: 裂傷 B: 擦傷 C: 打撲 D: 出血斑 E: 外出血 F: 発赤 G: 痛み・その他

*刺・出血などの大きさ (○×○cm)・形・方向・位置 (臍右4cmのところ、8×7cmなど、具体的に) 図に記入

外陰部 身体所見

性器の所見	所見	A	B	C	D	E	F	G
		裂傷	擦傷	打撲	出血斑	外出血	発赤	痛み・その他
大陰唇	<input type="checkbox"/> なし							
小陰唇	<input type="checkbox"/> なし							
陰核	<input type="checkbox"/> なし							
膣前庭	<input type="checkbox"/> なし							
処女膜	<input type="checkbox"/> なし							
膣壁	<input type="checkbox"/> なし							
後陰唇連合	<input type="checkbox"/> なし							
会陰部	<input type="checkbox"/> なし							
肛門	<input type="checkbox"/> なし							
その他	<input type="checkbox"/> なし							

異常のある部分に印

検査				
■法医学的検査				
DNA鑑定	<input type="checkbox"/> していない <input type="checkbox"/> した			
分泌物採取（性器）	<input type="checkbox"/> していない <input type="checkbox"/> した 採取部位（口腔・肛門・外陰部・膣・子宮頸管） 採取方法（綿棒・スライドグラス・吸引） 採取物中の精子 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明			
くしによる陰毛の採取	<input type="checkbox"/> していない <input type="checkbox"/> した 陰毛→ <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり（場所）			
体表面上の唾液採取	<input type="checkbox"/> していない <input type="checkbox"/> した			
異物の確認	<input type="checkbox"/> していない <input type="checkbox"/> した 異物→ <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり（場所）			
コルポスコープ （創部の詳細な確認が目的）	<input type="checkbox"/> していない <input type="checkbox"/> した 裂傷→ <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり（場所）			
■感染症検査				
<血液検査>				
	初診検査日	結果	再診検査日	結果
梅毒血清反応	/		/	
HBs抗原（B型肝炎）検査	/		/	
HCV抗体（C型肝炎）検査	/		/	
HIV（エイズウイルス）検査	/		/	
クラミジア検査（抗体）	/		/	
<膣分泌物及び子宮頸管検査>				
	初診検査日	結果	再診検査日	結果
淋菌	/		/	
クラミジア検査（抗原）	/		/	
一般細菌	/		/	
<その他>				
	初診検査日	結果	再診検査日	結果
妊娠反応	/		/	
その他（ ）	/		/	
警察への提出物	<input type="checkbox"/> 採取物 <input type="checkbox"/> 精液様 <input type="checkbox"/> 唾液様 <input type="checkbox"/> 体毛 <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> 品物（ ） 引渡時刻： 年 月 日 時 引渡者： 受取者：			
治療内容	<input type="checkbox"/> 緊急避妊（ ） <input type="checkbox"/> 傷の手当て <input type="checkbox"/> 抗生剤 <input type="checkbox"/> 膣洗浄（行なった・行なわず） <input type="checkbox"/> 抗生剤膣錠挿入（した・しない）			
メンタルケアへの紹介・対応	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→ <input type="checkbox"/> 自施設 <input type="checkbox"/> 他施設（ ）			
担当医師：	コメディカル：			

公益社団法人日本産婦人科医会
女性保健委員会 2011.12 作成

文 献

- 1) 産婦人科における性犯罪被害者対応マニュアル，日本産婦人科医会，2008年6月発行（Ⅲ）
- 2) 性犯罪被害者診療チェックリスト 日本産婦人科医会 2011年11月発行 日本産婦人科医会 HP（Ⅲ）http://www.jaog.or.jp/diagram/notes/check_2012.pdf
- 3) 内閣府「第2次犯罪被害者等基本計画」（平成23年3月）：<http://www8.cao.go.jp/hanzai/info/230325.html>
- 4) 性犯罪・性暴力被害者のためのワンストップ支援センター開設・運営の手引き 2012年3月 内閣府犯罪被害者等施策推進室
- 5) 酒井康典：性犯罪被害の現状と課題，第35回日本産婦人科医会性教育指導セミナー全国大会集録集，2012，p44—48
- 6) Jina R, Jewkes R, Munjanja SP, Mariscal JDO, Dartnall E, Gebrehiwot Y: Report of the FIGO Working Group on Sexual Violence/HIV: Guidelines for the management of female survivors of sexual assault. Int J Gynaecol Obstet 2010; 109: 85—92 (Guideline)

CQ411 更年期障害の診断の留意点は？

Answer

1. 更年期の女性が多彩な症状をもって受診した場合には本疾患の可能性を疑う。(A)
2. エストロゲン欠落症状かそれ以外の症状か、あるいはその複合により発症しているかを評価する。(C)
3. 主訴の原因となる明らかな器質的疾患の存在を否定する。(B)
4. 除外診断では、症状ならびに好発年齢の類似性から、うつ病、悪性疾患、甲状腺疾患には特に注意を要する。(C)

▷解説

1. 更年期は女性の加齢に伴う生殖期から非生殖期への移行期であり、わが国では閉経の前後5年の合計10年間とされる。「更年期に現れる多種多様な症状の中で、器質的変化に起因しない症状を更年期症状と呼び、これらの症状の中で日常生活に支障を来す病態が更年期障害」と定義される。周閉経期に自覚されるさまざまな更年期症状（いわゆる不定愁訴）に基づいて診断を行う^{1)~4)}。更年期症状は、大きく①血管運動神経症状（エストロゲン欠落症状）と②精神神経症状、および③その他に分けられるが⁵⁾、各症状は重複して出現することが少なくなく、さらには症状の原因も加齢に伴う退行性変化（エストロゲンの低下に伴う内分泌学的変化）と個人を取り巻く家庭や社会での環境変化（心理社会的変化）などが複雑に関与して発症していると考えられ、症状の明確な区分は困難な場合が少なくない。各症状の特徴として①では、顔のほてり・のぼせ（ホットフラッシュ）、異常発汗、動悸、めまいなどが、②では、情緒不安、イライラ、抑うつ気分、不安感、不眠、頭重感などがあげられる。さらに、③のその他の症状としては腰痛、関節痛などの運動器症状、吐き気、食欲不振などの消化器症状、乾燥感、かゆみなどの皮膚粘膜症状および排尿障害、頻尿、性交障害、外陰部違和感などの泌尿生殖器症状として再分類されることがある。これらの症状の発現頻度には人種間の差を認めることが知られており⁶⁾、日本人では肩こり、易疲労感、頭痛、のぼせ、腰痛、発汗などが上位であり⁷⁾、特に肩こりや易疲労感が多いのが日本人女性での特徴である。

更年期障害の評価には、患者自身の訴えに基づいた Kupperman 更年期指数が世界的にひろく用いられていたが⁸⁾、点数化などにいくつかの問題点があり、現在欧米では使用されていない。このため日本産科婦人科学会では、評価表としての使用目的を明らかにした表を作成している（表1）⁹⁾。この評価表は簡便かつ日本人女性の更年期にみられる症状をカバーしていると考えられ、症状の評価に有用である。

2. 閉経の診断は更年期女性において12か月以上の無月経が続いた場合に確定できるが、12か月未満の女性や子宮摘出を行っている女性では、「FSH値40mIU/mL以上かつエストラジオール(E2)値20pg/mL以下」をもって閉経と判定してもよい⁵⁾。しかし、NIH2002国際方針声明でも「FSHの上昇は閉経の予兆であるが、閉経の年齢を予想するにはあまり役立たない」と明記されているとおり、FSHとE₂の値だけから閉経時期の予測を行うことは難しい¹⁰⁾。

3. 多種多様な症状を示すのが、更年期障害の特徴であるが、それらの症状が器質的疾患によっても引き起こされることに留意すべきである。症状が強い場合や更年期障害に対する治療が奏功しない場合には、鑑別診断のため各専門科への紹介が必要となる。特にうつ病や悪性疾患には注意を要する。

症状としての「易疲労感」はしばしば認められるが、非特異的の症状であり、他のさまざまな疾患に認

(表 1) 日本人女性の更年期症状評価表(文献 9)

症状	症状の程度		
	強	弱	無
1. 顔や上半身がほてる(熱くなる)			
2. 汗をかきやすい			
3. 夜なかなか寝付かれない			
4. 夜眠っても目をさましやすい			
5. 興奮しやすく、イライラすることが多い			
6. いつも不安感がある			
7. ささいなことが気になる			
8. くよくよし、ゆううつなことが多い			
9. 無気力で、疲れやすい			
10. 目が疲れる			
11. ものごとが覚えにくかったり、物忘れが多い			
12. めまいがある			
13. 胸がときどきする			
14. 胸がしめつけられる			
15. 頭が重かったり、頭痛がよくする			
16. 肩や首がこる			
17. 背中や腰が痛む			
18. 手足の節々(関節)の痛みがある			
19. 腰や手足が冷える			
20. 手足(指)がしびれる			
21. 最近音に敏感である			

められることに注意が必要である。鑑別診断目的の一般内科的なスクリーニング検査(血算、肝機能・腎機能等の血液生化学検査)は必要である。

4. 鑑別診断が必要となる疾患のなかでは、甲状腺機能障害は機能亢進症・低下症ともに更年期障害と類似した症状が多く、特別な注意が必要である。月経異常、血管運動神経症状、精神神経症状といった多彩な症状を認め、症状だけでは更年期障害と鑑別困難な場合がある。更年期女性は甲状腺疾患発症の好発年齢であり、さらに閉経女性の2.4%が治療の必要な甲状腺疾患を有することを考慮すれば¹⁾、更年期障害で受診した患者では甲状腺腫大をチェックし、甲状腺機能検査(血中フリーT₃、フリーT₄、TSH測定)を行うとよい¹⁾。

うつ病についてはCQ418参照。

文 献

- 1) Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, et al.: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2011; 17: 949—954 (Guideline)
- 2) North American Menopause Society: The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257—271 (Guideline)
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians: Vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 106S—117S (Guideline)

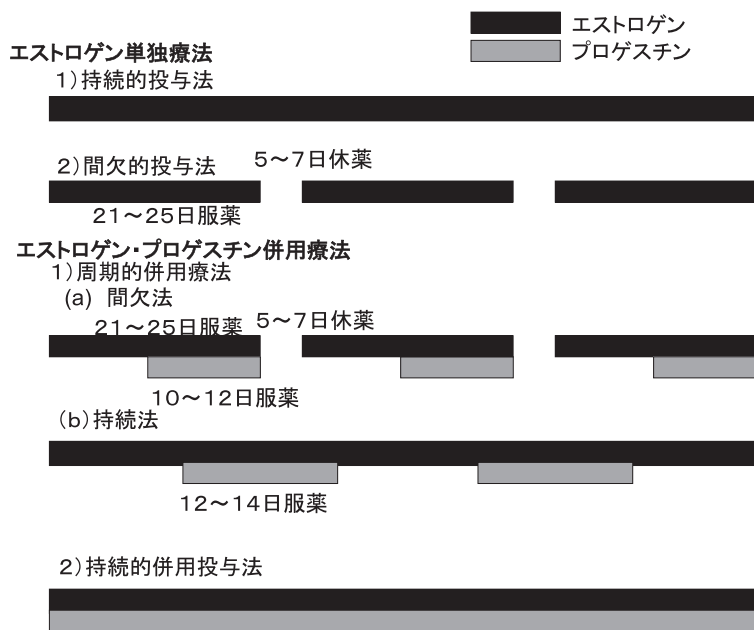
- 4) 日本産科婦人科学会/日本女性医学学会編：ホルモン補充療法ガイドライン 2012 年度版，東京：日本産科婦人科学会 (Guideline)
 - 5) 日本更年期医学会編：更年期医療ガイドブック，金原出版，2008 (Text Book)
 - 6) Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al.: Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 463—473 (III)
 - 7) 生殖・内分泌委員会報告：更年期障害に関する一般女性へのアンケート調査報告. *日産婦誌* 1997; 49: 433—439 (III)
 - 8) Kupperman HS, Wetchler BB: Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Am Med Assoc* 1959; 171: 103—113 (III)
 - 9) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会: 日本人女性の更年期症状評価表. *日産婦誌* 2001; 53 (5): 883—888 (III)
 - 10) NIH2002 国際方針声明書：実行委員会要約，女性の健康と更年期：包括的アプローチ (友池仁暢監訳). 学習研究社，2003, p2—22 (Guideline)
 - 11) Schindler AE: Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 79—85 (III)
-

CQ412 更年期障害の治療は？

Answer

1. ホットフラッシュ, 発汗, 不眠など自律神経症状が主な症状の場合にはホルモン補充療法を行う. (B)
2. ホルモン補充療法では, 子宮摘出後であればエストロゲンのみを, 子宮を有する場合にはエストロゲンとプロゲステロンを用いる. (A)
3. 症状がいわゆる不定愁訴と呼ばれる多彩な症状を訴える場合には漢方療法を用いる. (C)
4. 精神神経症状が強い場合にはカウンセリングや向精神薬を考慮する. (C)
5. 抗うつ薬の使用は SSRI, SNRI から開始する. (C)
6. 生活習慣に問題がある場合には改善するよう指導する. (C)
7. その他, 状況に応じて適切な対症療法を選択する. (C)

(表1) ホルモン投与方法



(表 2-1) エストロゲン製剤

投与経路	薬物名	商品名	投与量
経口	結合型エストロゲン	プレマリン	0.625mg
	17β- エストラジオール	ジュリナ	0.5mg 1mg
経皮 (貼付)	17β- エストラジオール	エストラーナ	0.72mg (2日毎)
経皮 (ジェル)	17β- エストラジオール	ル・エストロジェル	1.08mg (2プッシュ)
			0.54mg (1プッシュ)
	17β- エストラジオール	ディピゲル	1mg

(表 2-2) エストロゲン, プロゲスチン合剤 (持続的併用投与法に使用)

投与経路	薬物名 (投与量)	商品名
経口	17β- エストラジオール (1mg)	ウエルナラ
	レボノルゲストレル (0.04mg)	(保険適用は閉経後骨粗鬆症)
経皮 (貼付)	17β- エストラジオール (50μg/日)	メノエイドコンピパッチ
	酢酸ノルエチステロン (140μg/日) (週2回) (貼付時の放出量)	

▷ 解説

更年期障害の治療法は薬物療法と非薬物療法に分類され、症状の種類、程度によりどれを選択するか考慮する。薬物療法にはエストロゲン製剤、漢方薬、向精神薬などがあり、症状の種類や程度を考慮しながら適切な薬物の選択を行う。

1. ホルモン補充療法 (HRT) とは、エストロゲン製剤を投与する治療の総称である。有効性のエビデンスレベルは非常に高く¹⁾、更年期障害に対する第一選択の治療といえる^{2)~5)}。2002年に報告された Women's Health Initiative (WHI) 中間報告での乳癌リスク上昇による試験の中止⁶⁾により、HRTを回避する流れもあったが、現在ではエビデンスに基づきより安全な HRT の方法を行うための HRT ガイドラインも作成されている²⁾。投与にあたっては、HRT ガイドラインに従い、適応を検討する。禁忌および慎重投与を示す²⁾ (表 3)。

HRT を行うにあたっての投薬前・中・後の管理としては以下のように行う²⁾。

・ HRT 投与前には、血圧・身長・体重の測定、血算・生化学・血糖検査、婦人科癌検診(子宮頸部・体部)、内診および経膈超音波検査、乳癌検査は必須である。

・ HRT 投与中には、症状の問診を毎回行い、投与前検査を年 1~2 回繰り返す。

・ HRT 投与中止後 5 年までは 1~2 年ごとの婦人科癌検診と乳癌検診を推奨する。

5 年以上の投与を必要とする場合には、乳癌のリスクの高まることについての再説明を行い、同意を得ること。

2. 通常行われている投与法 (表 1) および、日本で現在使用可能である主なエストロゲン製剤 (表 2-1) およびエストロゲン・プロゲスチン合剤 (表 2-2) を示す。子宮のない場合にはエストロゲン単独投与を行う。子宮を有する者においてはプロゲスチン併用は子宮内膜増殖症発症予防のために必須である¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。プロゲスチンとしては酢酸メドロキシプロゲステロン (プロベラ[®] 2.5mg, ヒスロン[®] 5mg) が用いられ、子宮内膜増殖症発症予防には周期的投与では 5~10mg を 10 日以上投薬する¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。持続的投与の場合、子宮内膜を保護でき、脂質代謝に影響を与えない量は 2.5mg である。

ジドロゲステロン (デュファストン[®]) を使用する場合は、周期的投与法でエストラジオール 1mg に対して 10mg・エストラジオール 2mg に対して 20mg を 28 日中 14 日間併用、持続的投与法で

(表 3) ホルモン補充療法における禁忌・慎重投与 (ホルモン補充療法ガイドライン 2012 より)

禁忌症例

- ・重度の活動性肝疾患
- ・現在の乳癌とその既往
- ・現在の子宮内膜癌、低悪性度子宮内膜間質肉腫
- ・原因不明の不正性器出血
- ・妊娠が疑われる場合
- ・急性血栓性静脈炎または静脈血栓塞栓症とその既往
- ・心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往
- ・脳卒中の既往

慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例

- ・子宮内膜癌の既往
- ・卵巣癌の既往
- ・肥満
- ・60 歳以上または閉経後 10 年以上の新規投与
- ・血栓症のリスクを有する症例
- ・冠攣縮および微小血管狭心症の既往
- ・慢性肝疾患
- ・胆嚢炎および胆石症の既往
- ・重症の高トリグリセリド血症
- ・コントロール不良な糖尿病
- ・コントロール不良な高血圧
- ・子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症の既往
- ・片頭痛
- ・てんかん
- ・急性ポルフィリン症
- ・全身性エリテマトーデス (SLE)

エストラジオール 0.5mg に対して 2.5mg・エストラジオール 1mg に対して 5mg を併用することが報告されている⁷⁾。

注射製剤 (デポー剤) についてはエビデンスが乏しく標準的治療としては現時点では推奨されない²⁾。

エストリオール製剤はホットフラッシュ、睡眠障害、関節痛、四肢痛改善効果があると報告されており、また低骨密度を呈した女性ではカルシウム剤との併用で骨密度の増加がみられた報告が存在しているが、他のエストロゲン製剤と比較して効果はマイルドである²⁾。エストリオール製剤単独経口投与により、子宮内膜異型増殖症や子宮内膜癌のリスクを上昇させる報告もなされている⁸⁾。

持続的投与法は、プロゲステンの持続投与により子宮内膜萎縮を起こし、無月経を期待する方法であるが、施行後 1 年でも約 30% に出血を認める。子宮出血の頻度は加齢と閉経後年数に比例して減少する⁹⁾。周期的投与法と持続的投与法の選択にはそれぞれのメリット・デメリットを考慮して、患者と相談することが必要である。

エストロゲン低用量投与法については、結合型エストロゲンの低用量 (半量) 投与 (0.3125mg) や隔日投与からのデータによれば、副作用 (中性脂肪増加作用、凝固線溶系因子への影響、不正出血の頻度) が少ない利点があり²⁾、利用可能な製剤において低用量から開始することが望ましい。ただし本邦で発売されている結合型エストロゲン製剤の最少含有量は 0.625mg である。

経皮剤は理論的には経口剤にみられる副作用の発症が少ないと考えられているが (CQ413 参照)、経口剤に比べてエビデンスが少ない状況にある。

3. 漢方治療については、CQ414 参照。

4. 更年期障害に対する、認知行動療法の有効性が報告されている¹⁰⁾。更年期女性の抑うつ症状の治療について、米国のエキスパートガイドラインでは、抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害剤

(SSRI) と精神療法の組み合わせが推奨されている¹¹⁾。

5. SSRI, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) は、抑うつ症状などの精神的症状のみならず自律神経失調症状に対する有効性も認められている¹²⁾。ただし、更年期障害に対する保険適用はない。

6. 生活習慣改善指導：自律神経失調症状に対する「衣服を薄着にする」「冷たい飲食物をとり、熱い飲食物摂取をさける」「運動習慣」「太りすぎない」「たばこを吸わない」等の生活習慣への改善であり、軽症の更年期障害治療に対して行われる¹²⁾。ただし、これらの指導の有効性に関する検証は十分になされていない。

文 献

- 1) Nelson HD: Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. *JAMA* 2004; 291: 1610—1620 (I)
 - 2) Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, et al.: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2011; 17: 949—954 (Guideline)
 - 3) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会監修：ホルモン補充療法ガイドライン2012年度版，東京：日本産科婦人科学会，2012 (Guideline)
 - 4) North American Menopause Society: The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257—271 (Guideline)
 - 5) American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. Vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4 Suppl): 106S—117S (Guideline)
 - 6) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321—333 (I)
 - 7) Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C: Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety. *Maturitas* 2013; 76: 10—21 (III)
 - 8) Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I: Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824—1828 (II)
 - 9) Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinderton JA, Sturdee DW: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108—123 (III)
 - 10) Alder J, Eymann Besken K, Armbruster U, Decio R, Gairing A, Kang A, Bitzer J: Cognitive-behavioural group intervention for climacteric syndrome. *Psychother Psychosom* 2006; 75: 298—303 (III)
 - 11) The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Depression in Women 2001, McGraw-Hill (Guideline)
 - 12) Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al.: Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057—2071 (I)
-

CQ413 ホルモン補充療法 (HRT) の有害事象についての説明と対策は？*Answer*

1. マイナートラブルとして、以下の症状を説明する。(A)
不正性器出血，乳房痛・乳房緊満感
2. HRT により増加する疾患について以下を説明する。(B)
乳癌，静脈血栓塞栓症，虚血性脳卒中
3. HRT により増加する可能性のある疾患について以下を説明する。(B)
卵巣癌，肺癌，冠動脈疾患
4. 慎重投与ないしは条件つきで投与可能な症例(片頭痛，胆嚢炎，胆石症，子宮筋腫，子宮内膜症等) については個々に説明する。(B)
5. これらの有害事象は，患者の年齢，閉経後年数および健康状態，さらに薬剤の種類，黄体ホルモン併用の有無，投与経路，投与期間などによりそれぞれ異なり，リスクを個別に判断し説明する必要がある。(B)

▷ 解 説

HRT は原則的に更年期障害に対し行われる治療法であり，対象は周閉経期から閉経後早期の女性である。起こり得る有害事象は種々あるが，いまだ結論がでていない事象も多い。さらに，対象者の年齢や閉経後年数，体格や既往疾患として嗜好，家族歴など患者の潜在的なリスク因子により有害事象の発生は異なるため，一律に同様なリスクとして説明することはできない。そのため投与前に個々の患者のさまざまなリスク評価を行うことが肝要で，その評価に基づいた説明を個々に行う必要がある¹⁾。説明に関しては相対リスクよりも絶対リスクを用いた方が発生頻度を加味するためより具体的で正確な情報となる。一方で国際的には健康女性の更年期障害に対し短期間に行う HRT では重篤な有害事象の多くを防ぐことができる可能性を指摘している²⁾。すべてに関しリスクとベネフィットを評価し，これを説明したうえで投与が必要である¹⁾。

*HRT のうち，有子宮者に行うエストロゲン・プロゲステロン併用療法を EPT，子宮摘出者に行うエストロゲン単独療法を ET と記載する。

1. 持続的併用投与方法では無月経となるまでに要する期間は患者ごとに異なり，投与開始早期では spotting まで含めれば約 9 割が不正性器出血を経験するため十分な説明が必要である。継続によりこの頻度は 6 か月で 50% に 1 年では 10% まで減少する。低用量 HRT では通常量よりも不正性器出血の頻度は少ない³⁾。周期的併用投与方法でも予定される消退出血が起きることを事前に説明すべきである。適切な黄体ホルモンの併用がなされている場合，不正性器出血はただちに悪性疾患を強く示唆するものではないが，子宮内膜病変の存在を念頭に検査を実施すべきである¹⁾。

乳房痛については，わが国でのエストロゲン製剤の添付文書では 5% 未満とされている。継続投与により徐々に軽快することが多い⁴⁾。

2. (1) 乳癌：CEE (結合型エストロゲン) と MPA (酢酸メドロキシプロゲステロン) の併用療法による EPT について無作為比較研究である WHI 試験では，5 年以上の使用で乳癌リスクは HR：1.26 と上昇した⁵⁾。このリスク上昇は閉経後早期 (5 年未満) に HRT を開始した場合により高い (RR：

1.77) という指摘がある⁶⁾。RCT が少ないため WHI 試験の結果が gold standard となるがあくまでも CEE+MPA の組み合わせによる結果である。観察研究では使用する黄体ホルモンの種類により乳癌発生率が異なることが報告されており⁷⁾、現時点でも異なる黄体ホルモン製剤は乳癌細胞の代謝や増殖に対し異なる作用を示すことは明らかである。CEE 単独による ET について WHI 試験では、乳癌リスクは HR : 0.77 で上昇を認めていない⁸⁾。さらに閉経後早期(5 年未満)に ET を開始した場合でも有意な上昇 (RR : 1.12) は認められなかった⁹⁾。しかし観察研究 (Nurses' Health Study ; NHS) では、長期 (20 年以上) の ET で RR : 1.42 (95%CI, 1.13~1.77) と有意な増加も報告されている¹⁰⁾。

(2) 静脈血栓塞栓症 (VTE) : WHI 試験によると EPT では HR : 2.06 と有意に上昇し、このリスクは年齢および体脂肪率の上昇に依存し増加する¹¹⁾。ET では HR : 1.47 で増加は示したが有意ではなかった⁸⁾。システマティックレビューとメタアナリシス¹²⁾では、経口 HRT による VTE リスクの増加 (OR : 2.5) が認められ、HRT 開始後 1 年以内で特に増加が著明であった (OR : 4.0)。この報告では、ET であっても OR : 2.2 (1.6~3.0) と有意な VTE リスクの増加が認められている。経皮吸収エストロゲン製剤を用いた HRT では VTE リスクが増加しない可能性が示唆されている¹⁾。

(3) 脳卒中 : WHI を含む 28 試験によるメタアナリシス¹³⁾では HRT による虚血性脳卒中は HR : 1.29 と有意に増加したが、出血性脳卒中は HR : 1.07 で増加はなかった。また HRT の種類 (ET と EPT) やエストロゲンのタイプ (CEE と E₂) によるリスクの違いは認められなかった。虚血性脳卒中は、疾患自体が加齢とともに増加するためリスクの絶対数は、WHI で 50~59 歳の女性では 1 人/1,000 人/5 年間使用であり、NHS で 50~54 歳の女性では 2 人/10,000 人/年と少ない¹⁴⁾。低用量 HRT ではこのリスクは減少する可能性が指摘されている¹⁾。

3. (1) 卵巣癌 : 長期間 ET では有意な上昇が指摘されているが、絶対リスクは 5 年間の ET で 1,000 人あたり 0.7 名の増加である。EPT では ET よりもわずかな上昇またはリスクは上がらないとする報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾。卵巣癌リスクにおける唯一の RCT である WHI 試験において EPT では RR : 1.58 と上昇を認めるが有意ではなかった⁵⁾。

(2) 肺癌 : WHI 試験の再解析によると、EPT では肺癌の約 80% を占める小細胞がんでは有意な増加は認められなかったが、肺癌による死亡と低分化型で転移性の腫瘍はともに HR : 1.87 で有意に増加した。しかしこれら症例は現在または過去の喫煙歴がある 60 歳以上に限られていた¹⁷⁾。一方 ET では発生率も死亡率も増加は認められなかった¹⁸⁾。また観察研究の結果は増加および減少双方の報告があり一致はみられていない。そのため、HRT と肺がんリスクの関連についてはまだコンセンサスは得られていない¹⁾と考えられる。

(3) 冠動脈疾患 : EPT による WHI 試験⁵⁾では、心筋梗塞を 29% 増加させたが、閉経後 10 年未満を対象にしたサブ解析では RR : 0.88 で上昇はなかった¹⁹⁾。一方 ET ではリスクの上昇は認められていない²⁰⁾。これらよりガイドライン¹⁾では、閉経後早期の健康女性への HRT は心筋梗塞の発症リスクを増加させないと記載している。

4. ホルモン補充療法の慎重投与ないしは条件付きで投与が可能となる疾患については CQ412 ならびにホルモン補充療法ガイドライン¹⁾を参照されたい。特に注意が必要な点として、メタアナリシスの結果では、前兆のある片頭痛による女性の脳卒中のリスク上昇 (RR : 2.08) が報告されており²¹⁾、HRT 導入は慎重に行うべきである。WHI 試験では、EPT、ET ともに胆嚢疾患あるいは胆嚢疾患による手術のリスクを有意に増加させた (それぞれ HR : 1.67, 1.59)²²⁾。一方で観察研究²³⁾では経皮吸収エストロゲン製剤および低用量にて胆嚢疾患の増加を減少させることが示されている。周閉経期の HRT により子宮筋腫が増大する可能性や²⁴⁾、閉経後の HRT により子宮内膜症が再燃する可能性が報告されている²⁵⁾。

5. 冠動脈疾患発症と対象者の年齢の検討から timing theory が導き出され閉経後早期の HRT 導入がベネフィット/リスク比を上げると判断されている²⁶⁾。一方で乳癌発症に関しては gap time 理論から閉経後早期からの HRT 導入に発症が多いことが示されている。患者の健康状態、基礎疾患の有無にも有害事象の発生は左右される。薬剤選択についても経皮吸収エストロゲン製剤では血栓症が少ないことが示されているが、LDL コレステロール低下作用や糖代謝改善効果は経口に劣ることも指摘され一元的な評価は困難である。そのため個別な評価、個別な対応こそが有害事象を減らす最良の方法である。閉経後早期 (50 歳代または閉経後 10 年以内) に導入した HRT を 5 年間継続した際の 1,000 人あたりの絶対リスクを算出する試みがなされた¹⁵⁾。これによると 1,000 人×5 年間に対し、EPT では脳卒中は 0~1 名、冠動脈疾患は 1.1~5 名、乳癌と静脈血栓塞栓症と胆嚢疾患は 5.1~10 名の増加を、ET では大腸癌と卵巣癌は 0~1 名、静脈血栓塞栓症と脳卒中は 1.1~5 名、胆嚢疾患は 10 名以上の増加を算出している。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会(編集/監修)：ホルモン補充療法ガイドライン 2012 版，東京：日本産科婦人科学会，2012 (Guideline)
 - 2) Simon JA: What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric* 2012; 15: 3—10 (III)
 - 3) Mizunuma H, Okano H, Soda H, Kagami I, Miyamoto S, Tokizawa T, Honjo S, Ibuki Y: Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy: a 2-year prospective study. *Maturitas* 1997; 27: 69—76 (II)
 - 4) 日本更年期医学会編：更年期医療ガイドブック，東京：金原出版，2008 (Text Book)
 - 5) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321—333 (I)
 - 6) Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Pettinger M, Hendrix SL, Hubbell FA, Kooperberg C, Kuller LH, Lane DS, McTiernan A, Jo O'Sullivan M, Rossouw JE, Anderson GL: Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1207—1216 (II)
 - 7) Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F: Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103—111 (II)
 - 8) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S: Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701—1712 (I)
-

- 9) Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Langer RD, Pettinger M, Hendrix SL, Hubbell FA, Kooperberg C, Kuller LH, Lane DS, McTiernan A, O'Sullivan MJ, Rossouw JE, Anderson GL: Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1407—1415 (II)
- 10) Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA: Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027—1032 (II)
- 11) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rossouw JE, Anderson GL, Manson JE, Cauley JA, Browner WS, Black DM, Cummings SR, Coker AL, Coker AM, Coker BR, Coker DM, Coker EA, Coker EB, Coker EC, Coker ED, Coker EE, Coker EF, Coker EG, Coker EH, Coker EI, Coker EJ, Coker EK, Coker EL, Coker EM, Coker EN, Coker EO, Coker EP, Coker EQ, Coker ER, Coker ES, Coker ET, Coker EU, Coker EV, Coker EW, Coker EX, Coker EY, Coker EZ, Coker FA, Coker FB, Coker FC, Coker FD, Coker FE, Coker FF, Coker FG, Coker FH, Coker FI, Coker FJ, Coker FK, Coker FL, Coker FM, Coker FN, Coker FO, Coker FP, Coker FQ, Coker FR, Coker FS, Coker FT, Coker FU, Coker FV, Coker FW, Coker FX, Coker FY, Coker FZ, Coker GA, Coker GB, Coker GC, Coker GD, Coker GE, Coker GF, Coker GG, Coker GH, Coker GI, Coker GJ, Coker GK, Coker GL, Coker GM, Coker GN, Coker GO, Coker GP, Coker GQ, Coker GR, Coker GS, Coker GT, Coker GU, Coker GV, Coker GW, Coker GX, Coker GY, Coker GZ, Coker HA, Coker HB, Coker HC, Coker HD, Coker HE, Coker HF, Coker HG, Coker HH, Coker HI, Coker HJ, Coker HK, Coker HL, Coker HM, Coker HN, Coker HO, Coker HP, Coker HQ, Coker HR, Coker HS, Coker HT, Coker HU, Coker HV, Coker HW, Coker HX, Coker HY, Coker HZ, Coker IA, Coker IB, Coker IC, Coker ID, Coker IE, Coker IF, Coker IG, Coker IH, Coker II, Coker IJ, Coker IK, Coker IL, Coker IM, Coker IN, Coker IO, Coker IP, Coker IQ, Coker IR, Coker IS, Coker IT, Coker IU, Coker IV, Coker IW, Coker IX, Coker IY, Coker IZ, Coker JA, Coker JB, Coker JC, Coker JD, Coker JE, Coker JF, Coker JG, Coker JH, Coker JI, Coker JJ, Coker JK, Coker JL, Coker JM, Coker JN, Coker JO, Coker JP, Coker JQ, Coker JR, Coker JS, Coker JT, Coker JU, Coker JV, Coker JW, Coker JX, Coker JY, Coker JZ, Coker KA, Coker KB, Coker KC, Coker KD, Coker KE, Coker KF, Coker KG, Coker KH, Coker KI, Coker KJ, Coker KK, Coker KL, Coker KM, Coker KN, Coker KO, Coker KP, Coker KQ, Coker KR, Coker KS, Coker KT, Coker KU, Coker KV, Coker KW, Coker KX, Coker KY, Coker KZ, Coker LA, Coker LB, Coker LC, Coker LD, Coker LE, Coker LF, Coker LG, Coker LH, Coker LI, Coker LJ, Coker LK, Coker LM, Coker LN, Coker LO, Coker LP, Coker LQ, Coker LR, Coker LS, Coker LT, Coker LU, Coker LV, Coker LW, Coker LX, Coker LY, Coker LZ, Coker MA, Coker MB, Coker MC, Coker MD, Coker ME, Coker MF, Coker MG, Coker MH, Coker MI, Coker MJ, Coker MK, Coker ML, Coker MN, Coker MO, Coker MP, Coker MQ, Coker MR, Coker MS, Coker MT, Coker MU, Coker MV, Coker MW, Coker MX, Coker MY, Coker MZ, Coker NA, Coker NB, Coker NC, Coker ND, Coker NE, Coker NF, Coker NG, Coker NH, Coker NI, Coker NJ, Coker NK, Coker NL, Coker NM, Coker NN, Coker NO, Coker NP, Coker NQ, Coker NR, Coker NS, Coker NT, Coker NU, Coker NV, Coker NW, Coker NX, Coker NY, Coker NZ, Coker OA, Coker OB, Coker OC, Coker OD, Coker OE, Coker OF, Coker OG, Coker OH, Coker OI, Coker OJ, Coker OK, Coker OL, Coker OM, Coker ON, Coker OO, Coker OP, Coker OQ, Coker OR, Coker OS, Coker OT, Coker OU, Coker OV, Coker OW, Coker OX, Coker OY, Coker OZ, Coker PA, Coker PB, Coker PC, Coker PD, Coker PE, Coker PF, Coker PG, Coker PH, Coker PI, Coker PJ, Coker PK, Coker PL, Coker PM, Coker PN, Coker PO, Coker PP, Coker PQ, Coker PR, Coker PS, Coker PT, Coker PU, Coker PV, Coker PW, Coker PX, Coker PY, Coker PZ, Coker QA, Coker QB, Coker QC, Coker QD, Coker QE, Coker QF, Coker QG, Coker QH, Coker QI, Coker QJ, Coker QK, Coker QL, Coker QM, Coker QN, Coker QO, Coker QP, Coker QQ, Coker QR, Coker QS, Coker QT, Coker QU, Coker QV, Coker QW, Coker QX, Coker QY, Coker QZ, Coker RA, Coker RB, Coker RC, Coker RD, Coker RE, Coker RF, Coker RG, Coker RH, Coker RI, Coker RJ, Coker RK, Coker RL, Coker RM, Coker RN, Coker RO, Coker RP, Coker RQ, Coker RR, Coker RS, Coker RT, Coker RU, Coker RV, Coker RW, Coker RX, Coker RY, Coker RZ, Coker SA, Coker SB, Coker SC, Coker SD, Coker SE, Coker SF, Coker SG, Coker SH, Coker SI, Coker SJ, Coker SK, Coker SL, Coker SM, Coker SN, Coker SO, Coker SP, Coker SQ, Coker SR, Coker SS, Coker ST, Coker SU, Coker SV, Coker SW, Coker SX, Coker SY, Coker SZ, Coker TA, Coker TB, Coker TC, Coker TD, Coker TE, Coker TF, Coker TG, Coker TH, Coker TI, Coker TJ, Coker TK, Coker TL, Coker TM, Coker TN, Coker TO, Coker TP, Coker TQ, Coker TR, Coker TS, Coker TT, Coker TU, Coker TV, Coker TW, Coker TX, Coker TY, Coker TZ, Coker UA, Coker UB, Coker UC, Coker UD, Coker UE, Coker UF, Coker UG, Coker UH, Coker UI, Coker UJ, Coker UK, Coker UL, Coker UM, Coker UN, Coker UO, Coker UP, Coker UQ, Coker UR, Coker US, Coker UT, Coker UU, Coker UV, Coker UW, Coker UX, Coker UY, Coker UZ, Coker VA, Coker VB, Coker VC, Coker VD, Coker VE, Coker VF, Coker VG, Coker VH, Coker VI, Coker VJ, Coker VK, Coker VL, Coker VM, Coker VN, Coker VO, Coker VP, Coker VQ, Coker VR, Coker VS, Coker VT, Coker VU, Coker VV, Coker VW, Coker VX, Coker VY, Coker VZ, Coker WA, Coker WB, Coker WC, Coker WD, Coker WE, Coker WF, Coker WG, Coker WH, Coker WI, Coker WJ, Coker WK, Coker WL, Coker WM, Coker WN, Coker WO, Coker WP, Coker WQ, Coker WR, Coker WS, Coker WT, Coker WU, Coker WV, Coker WW, Coker WX, Coker WY, Coker WZ, Coker XA, Coker XB, Coker XC, Coker XD, Coker XE, Coker XF, Coker XG, Coker XH, Coker XI, Coker XJ, Coker XK, Coker XL, Coker XM, Coker XN, Coker XO, Coker XP, Coker XQ, Coker XR, Coker XS, Coker XT, Coker XU, Coker XV, Coker XW, Coker XX, Coker XY, Coker XZ, Coker YA, Coker YB, Coker YC, Coker YD, Coker YE, Coker YF, Coker YG, Coker YH, Coker YI, Coker YJ, Coker YK, Coker YL, Coker YM, Coker YN, Coker YO, Coker YP, Coker YQ, Coker YR, Coker YS, Coker YT, Coker YU, Coker YV, Coker YW, Coker YX, Coker YY, Coker YZ, Coker ZA, Coker ZB, Coker ZC, Coker ZD, Coker ZE, Coker ZF, Coker ZG, Coker ZH, Coker ZI, Coker ZJ, Coker ZK, Coker ZL, Coker ZM, Coker ZN, Coker ZO, Coker ZP, Coker ZQ, Coker ZR, Coker ZS, Coker ZT, Coker ZU, Coker ZV, Coker ZW, Coker ZX, Coker ZY, Coker ZZ
- 12) Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227—1231 (I)
- 13) Bath PM, Gray LJ: Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342—345 (I)
- 14) Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K: Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861—866 (III)
- 15) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, Burger HG, Colditz GA, Davis SR, Gambacciani M, Gower BA, Henderson VW, Jarjour WN, Karas RH, Kleerekoper M, Lobo RA, Manson JE, Marsden J, Martin KA, Martin L, Pinkerton JV, Rubinow DR, Teede H, Thiboutot DM, Utian WH: Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: S1—S66 (Scientific Statement)
- 16) D.W. Sturdee and A. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group: Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302—320 (国際閉経学会 recommendation)
- 17) Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, Rodabough RJ, Chien JW, Wactawski-Wende J, Gass M, Kotchen JM, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Ockene JK, Chen C, Hubbell FA; Women's Health Initiative Investigators: Estrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1243—1251 (II)
- 18) Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, Schwartz AG, Wakelee H, Gass M, Rodabough RJ, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Hubbell FA, Chien JW, Chen C, Stefanick ML: Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1413—1421 (II)
- 19) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465—1477 (I)
- 20) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357—365 (I)

-
- 21) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T: Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009 27339: b 3914. doi: 10.1136/bmj.b3914 (I)
 - 22) Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC: Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330—339 (II)
 - 23) Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, Reeves G: Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a386 (II)
 - 24) Yang CH, Lee JN, Hsu SC, Kuo CH, Tsai EM: Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women—a 3-year study. *Maturitas* 2002; 43: 35—39 (II)
 - 25) Soliman NF, Hillard TC: Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climacteric* 2006; 9: 325—335 (III)
 - 26) Manson JE, Bassuk SS, Harman SM, et al.: Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 2006; 13: 139—147 (III)
-

CQ414 更年期障害における漢方治療・代替医療はどのように行うか？*Answer*

1. 漢方処方としては当帰芍薬散，加味逍遥散，桂枝茯苓丸などを中心に用いる。(C)
2. ホットフラッシュに対して，大豆イソフラボン・レッドクローバーイソフラボンも用いられる。(C)
3. 漢方治療・代替医療においても薬物有害事象に注意を払う。(B)

▷ 解 説

1. 漢方薬は現在保険診療で投薬可能であり，日本における代替医療の主流であると思われる．表1に更年期症状に対して保険適応のある処方を示す¹⁾．婦人にみられる特有の生理現象に関連して起こる精神神経症状を基調とするさまざまな症状を「血の道症」と呼ぶが，「血の道症」に適応のある処方も更年期障害に対して使用可能である．

漢方治療は中国・日本古来の伝統医学に基づき，西洋医学とは異なる独特の医学体系を用いており，本来は診断の結果でその患者のいわゆる「証」を決定し投薬を行う必要があるが，更年期障害に対しては女性3大漢方と呼ばれる「当帰芍薬散」「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」を病名処方することにより，更年期症状のかなりの部分をカバーできると考えられている²⁾．およその投薬の目安としては，「当帰芍薬散」比較的体力の低下したひとで（虚証），冷え症・貧血傾向・浮腫を目安に，「加味逍遥散」比較的虚弱なひとで（中間証から虚証），疲労しやすく，不眠，イライラなどの精神神経症状を目安に，「桂枝茯苓丸」体力中等度もしくはそれ以上のひとで（実証から中間証），のぼせて赤ら顔で下腹部の抵抗や圧痛を目安に用いとされる²⁾．

漢方治療は西洋医学とは本質的に異なる医学体系に基づいており，例えばホットフラッシュに対しても複数の薬剤が使用しうるなど，いわゆる西洋医学的なEBMからの解析が困難である側面をもつ³⁾．しかし，近年，更年期障害に対する漢方治療の有効性に関しては，HRTとのランダム化比較試験を含めて報告が増えており^{4)~6)}，更年期障害における漢方治療の有効性を裏付けるものである．また，加味逍遥散を用いた，更年期障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験も実施された⁷⁾．

2. 婦人科領域での代替医療の有効性の検討は，更年期障害で認められるホットフラッシュに対する改善効果についての報告が多く，現在報告されている薬剤の多くは，植物性エストロゲンであるフィトエストロゲンに関係する物質である．これらはエストラジオールと構造が類似しており，エストロゲンレセプターに結合することにより組織によってエストロゲン様活性を示しエストロゲンレセプターモジュレーター（SERM）様の特性をもつ．

大豆イソフラボン（50～150mg 連日投与）の有効性に関するメタアナリシスでは，ホットフラッシュの発現回数の有意な減少を認める結果となったが，それぞれの論文のスタディデザインが不十分であり確かな結果とまではいえない⁸⁾．また，レッドクローバーイソフラボン（プロメンシル 40～160mg・リモスティル 57mg 連日投与）の有効性に関するメタアナリシスでは，ホットフラッシュの発現回数の有意な減少を認める結果となったが，プラセボとの差はごくわずかである⁹⁾．

3. 欧米においては，ハーブを用いた代替医療がもたらす肝機能障害などの副作用に対しての注意喚起が推奨されているが¹⁰⁾，漢方治療についても同様である．日本では保険診療により医療機関での漢方治療がなされてきた歴史的経緯より，欧米と比較して各薬剤特異的な副作用（甘草による偽性アルドス

(表1) 更年期障害・血の道症に対して保険適用のある漢方処方

「更年期障害」として適用があるもの
柴胡桂枝乾姜湯
当帰芍薬散
加味逍遙散
桂枝茯苓丸
温清飲
五積散
通導散
温経湯
三黄瀉心湯
「血の道症」として適用があるもの
柴胡桂枝乾姜湯
加味逍遙散
温清飲
女神散
四物湯
三黄瀉心湯
川芎茶調散
桂枝茯苓丸加薏苡仁

テロン症、小柴胡湯による間質性肺炎など³⁾についてのデータが十分蓄積されており、これらを考慮したうえで投薬する。

イソフラボンの子宮内膜増殖に対する影響は、数年間の短期間投与ではプラセボとの差を認めない⁸⁾。しかし、高用量・長期間の大豆イソフラボン投与（150mg 連日投与 5年間）では、子宮内膜異型増殖症の発症は認めないものの、内膜増殖症発症の増加を認めている¹⁰⁾。イソフラボンの子宮内膜に対するエストロゲン作用の可能性が考えられ、注意が必要である。イソフラボン過剰摂取による癌のリスクを高める可能性を考慮して、食品安全委員会は通常の食品に加える上乗せ量として還元型イソフラボン換算で30mg/日までと設定している¹¹⁾。

文 献

- 1) 日本更年期医学会編：更年期医療ガイドブック，東京：金原出版（Text Book）
- 2) 木村武彦，矢内原巧：更年期の漢方治療．産婦人科治療 1991；63：199—202（III）
- 3) 日本東洋医学会学術教育委員会編：入門漢方医学，東京：南江堂（Text Book）
- 4) 樋口 毅，柞木田礼子，阿部和弘，谷口綾亮，水沼英樹：ホルモン補充療法，加味逍遙散投与の更年期障害に対する効果の比較．産婦人科漢方研究のあゆみ 2009；26：18—23（II）
- 5) 日本東洋医学会 EBM 特別委員会 エビデンスレポート・タスクフォース：漢方治療エビデンスレポート 2010—345 の RCT—．<http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/version.html>
- 6) Terauchi M, Hiramitsu S, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Obayashi S, et al.: Effects of three Kampo formulae: Tokishakuyakusan (TJ-23), Kamishoyosan (TJ-24), and Keishibukuryogan (TJ-25) on Japanese peri- and postmenopausal women with sleep disturbances. Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 913—921 (II)
- 7) 更年期障害に対する加味逍遙散の有効性・安全性の検討—プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験—UMIN CTR 臨床試験登録情報の閲覧 <http://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000006042&language=J>

- 8) Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al.: Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006 3; 295: 2057—2071 (I)
 - 9) American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians: Vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 104 (4 Suppl): 106S—117S (Guideline)
 - 10) Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC: Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82: 145—148 (I)
 - 11) 食品安全委員会：大豆イソフラボンを含む特定健康食品の安全性評価の基本的な考え方。2006；1—71 (III)
-

CQ415 萎縮性膣炎の治療は？*Answer*

1. 症状のある場合にはエストロール膣錠の局所投与を行う。(B)
2. 膣錠使用が困難な場合には全身的な HRT を行う。(C)
(注：エストロール製剤の経口投与も広く HRT に含むものとした。)
3. 性交痛には潤滑ゼリー (lubricants) を用いる。(C)

▷ 解 説

エストロゲンは泌尿生殖器粘膜の発育、増殖、機能に重要な役割を有しており、上皮層の厚さや弾性、分泌機能などに影響している。エストロゲンの低下に伴い膣や膀胱、尿道組織の萎縮が起こり、膣の乾燥感、外陰部の痒み、刺激症状、性交痛や頻尿、尿意切迫、過活動膀胱などの症状が出現する。60歳以上の健康女性の約半数になんらかの膣萎縮の症状がみられるとの報告もある¹⁾。また、膣内の乳酸桿菌が減少するため膣内 pH が上昇、細菌叢が変化し、膣炎や尿路感染症が起こりやすくなる。閉経後女性に日常的によく認められる症状であるが治療を受けているのは 25% 以下といわれている²⁾。エストロゲン療法は膣上皮の成長・成熟、乳酸桿菌再育成、血流の改善、pH の閉経前レベルへの低下、膣上皮厚と弾性の改善に効果を有する³⁾。

1. 閉経後の女性の性器萎縮症状に対してエストロゲン製剤の全身または局所投与の効果をみた 9 つの RCT を含む 58 文献によるメタアナリシス⁴⁾では、全身投与、膣内投与ともに同等に有効であったが、患者の評価では膣内投与の方がより症状改善に効果を認めた。エストロゲンの種類 (E₂, CEE, E₃) による差、エストロゲンの用量による差もなく、低用量のエストラジオールおよびエストリオールの膣内投与は全身投与と同等の効果を示した。

エストリオール 0.5mg 含有クリームを治療開始 3 週間は連日、その後は維持療法として週に 2 回膣内投与し 1 年間の長期にわたり観察した研究⁵⁾では、泌尿生殖器症状は改善し、子宮内膜への影響はなかった。泌尿生殖器の萎縮症状に対するエストリオール 0.5mg と 1.0mg の膣錠を比較した研究⁶⁾では、萎縮症状はいずれも有意に改善したが用量による差は認められなかった。しかし、閉経後早期 (30 か月以内) 症例に限ると、更年期症状に対しては 1.0mg 投与群の改善度が有意に高かった。再発性尿路感染症に対するエストリオール 0.5mg 含有クリーム膣内投与の感染防止効果をみた RCT⁷⁾では、投与群で有意に感染発症率が減少し、膣内 pH が低下し、投与前は検出されなかった乳酸桿菌が 1 か月後 61% に出現し、大腸菌などの Enterobacteriaceae のコロニーも減少した。同様に泌尿生殖器の加齢症状 (尿失禁、萎縮症状、尿路感染症) に対するエストリオール 1mg 含有錠を膣内投与 (2 週間連続、以後 2 回/週を 6 か月間) した研究⁸⁾でも有意な改善を RCT にて確認している。以上より萎縮性膣炎の治療にはエストロゲン療法が第一選択であり、泌尿生殖器の萎縮症状のみの治療であれば低用量局所療法が好ましく、本邦では使用できるエストリオール膣錠 (エストリール[®]膣錠 0.5mg やホーリン[®]V 膣用錠 1mg) 投与がよい²⁾。

治療に際し低用量エストロゲン局所療法では黄体ホルモンの併用は必要ないとされている。しかし過去の研究デザインはいずれも短期間であり長期間安全性は確立されていない⁹⁾。比較的長期使用の研究でも、治療開始 2~4 週間からは連日投与は行わず維持量として投与間隔をあけていることに注意すべきである。一方で毎年の子宮体癌健診を推奨するまでのデータもない²⁾¹⁰⁾が、長期で頻回の使用となる場

合、低用量エストロゲン局所療法を行っている女性に認められるいかなる子宮出血に対しても徹底した評価を行うことが勧告されている⁹⁾。授乳中の無月経に伴う萎縮性膣炎にもエストロゲン局所投与を勧めてもよい¹¹⁾。

2. 萎縮性膣炎の治療目的だけの場合はエストロゲンの局所療法が強く勧められる⁹⁾。しかし、膣錠使用が困難な場合、全身的なHRTも考慮される。萎縮性膣炎だけの治療に全身投与のHRTを行う場合は患者ごとにリスクとベネフィットのバランスを勘案し(エストロゲン製剤の種類はCQ412の項を、副作用はCQ413の項を参照)投与を決める。更年期症状と泌尿生殖器萎縮症状両者が併存する閉経後女性において、全身投与のみと全身投与+エストリオール0.5mg含有クリームを治療開始3週間は連日、その後は維持療法として週に2回膣内投与した場合とを比較した研究¹²⁾では、更年期症状の改善には差は認めなかったが、泌尿生殖器萎縮症状に関しては後者が投与1か月目より有意な改善を示し、3か月目まで改善度に差が認められたが4か月目には有意差はなくなった。局所症状に対し局所治療の併用は早期の改善が期待できる。

3. 潤滑剤(リューブゼリー[®]など)は一般に性交痛に対し適宜使用される。オイル、シリコン、ヒアルロン酸などベースとなっている。これらがかえって刺激・炎症を引き起こすことがある⁹⁾。

文 献

- 1) Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H: Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review). The Cochrane collaboration 2008; Issue 4 (I)
 - 2) Palacios S: Managing urogenital atrophy. *Maturitas* 2009; 63: 315—318 (review) (III)
 - 3) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, Burger HG, Colditz GA, Davis SR, Gambacciani M, Gower BA, Henderson VW, Jarjour WN, Karas RH, Kleerekoper M, Lobo RA, Manson JE, Marsden J, Martin KA, Martin L, Pinkerton JV, Rubinow DR, Teede H, Thiboutot DM, Utian WH: Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: S1—S66 (Scientific Statement)
 - 4) Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L: Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722—727 (I)
 - 5) Gerbaldo D, Ferraiolo A, Croce S, Truini M, Capotanio GL: Endometrial morphology after 12 months of vaginal oestriol therapy in post-menopausal women. *Maturitas* 1991; 13: 269—274 (II)
 - 6) Bottiglione F, Volpe A, Esposito G, Aloysio DD: Transvaginal estriol administration in postmenopausal women: a double blind comparative study of two different doses. *Maturitas* 1995; 22: 227—232 (I)
 - 7) Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753—756 (II)
 - 8) Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, Marci R, Cosmi E: Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11: 49—56 (II)
 - 9) Position Statement: The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257—271 (Position Statement)
 - 10) Position Statement: The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in
-

postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 355—369 (Position Statement)

- 11) Palmer AR, Likis FE: Lactational Atrophic Vaginitis. *J Midwifery Women's Health* 2003; 48: 282—284 (III)
 - 12) Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vázquez F: Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005; 50: 98—104 (II)
-

CQ416 非感染性外陰部掻痒症の原因と治療は？*Answer*

1. アレルゲン同定のための問診を行い，接触性皮膚炎の可能性があればその原因となる可能性のある刺激物やアレルゲンの除去を行う。(B)
2. 軽症に対しては皮膚保湿剤や非ステロイド抗炎症外用薬を用いる。(C)
3. 中等症，重症に対してはステロイド外用薬を用いる。(B)
4. 改善が認められない場合は他疾患を疑い専門医へコンサルトする。(B)

接触皮膚炎に対するステロイド外用薬処方例（文献5より）

商品名	使用方法	強さ	保険適用
キンダベート軟膏	1日2回（単純塗布）	中等度	陰部における湿疹・皮膚炎
リンデロンV軟膏	1日2回（単純塗布）	強力	湿疹・皮膚炎群，皮膚掻痒症
アンテベート軟膏	1日2回（単純塗布）	かなり強力	湿疹・皮膚炎群，掻痒群

▷ 解説

外陰部掻痒症という言葉は、症状・病徴をさすものであって疾患名を示すものではない¹⁾。そのため外陰部掻痒症は極めて多い症状であり、その原因は多岐にわたり、原因を同定すれば正確な治療に入ることができるが決して容易とはいえない。

1. 急性の外陰部掻痒症ではカンジダ症が多いためまずこれを除外する（CQ105）。皮膚炎または湿疹は慢性的な非感染性外陰部掻痒の最も多い原因であり、その中でも接触皮膚炎が多い。接触皮膚炎にはアトピー性皮膚炎，刺激物接触皮膚炎，アレルギー性接触皮膚炎，脂漏性皮膚炎がある。外陰部では刺激物に対する反応がよく認められるが、アトピー体質などバックグラウンドを有している症例が多い。掻痒感のほか、熱感，裂傷ができれば痛みを伴う。境界不明瞭な紅斑から表皮剥離，皮膚の肥厚，白色化を示す。接触皮膚炎の原因となる物質は多岐にわたる。化学的刺激，物理的刺激，アレルゲンに分けて表1に示した。問診および診察にてこれら原因の同定を行う²⁾³⁾。患者の年齢，全身状態，ホルモン状態を考慮することも重要である¹⁾。外陰部は化学物質や機械的な外傷に対し身体の他の部よりも敏感に反応し影響を受けやすく，特に思春期前の子供と閉経期女性において顕著である。閉経後皮膚は乾燥し薄くなり刺激に過敏で掻痒感を引き起こしやすいため，萎縮性膀胱炎（CQ415）に準じた治療が奏功する場合もある。

治療のためには患者教育が重要であり，刺激物の排除と過敏になっている皮膚に更なる刺激を与えないため，石鹸による洗浄は必ずやめさせる。皮膚の防御機構が劣化するために二次性の感染が起きやすく，これの治療も必要となることがある。尿失禁があればその治療を行う。多くの軟膏剤が外陰部のアレルギー性接触皮膚炎の原因となっている。これらはしばしば，滲出性で明らかな掻痒感を伴った光沢のある紅斑を示す急性湿疹性皮膚炎として認められる。抗真菌薬軟膏による二次性の刺激物接触皮膚炎が多い。

刺激性接触皮膚炎は，アトピー性皮膚炎等の内在する掻痒症の原因を悪化させる多くの行動習慣が原因となる。外陰掻痒症をもつ女性はしばしば自分自身を，不潔であると誤認し，盛んにさらなる刺激性のある衛生用品を用い清潔にしようと心がけるがかえって悪化を招くことがある。個人的な習慣の詳細な聴取は診断に際しとても重要である。刺激の強い石鹸や防腐剤入りの洗剤が同定されることもある。

(表 1) 外陰部への刺激物とアレルギー

化学的刺激	物理的刺激	アレルギー
汗	衛生パッド	麻酔薬（ベンゾカイン）
腔分泌物	タンポンのひも	抗生物質（ネオマイシン他）
尿	きつい衣服	保存料/防腐剤（エチレンジアミン、ラノリン、プロピレングリコール、クロールクレゾール、パラベン）
石鹸, ジェル, 入浴剤, バブルバス	合成繊維下着	避妊具（コンドーム, 殺精子剤, 女性用ペッサリー）
殺菌消毒剤, ティーツリーオイル	トイレットペーパー	衣類（染料）
灌水, 香水	オーバージース	化粧品（香水, 脱臭剤）
殺精子剤	洗浄	衛生用品（ナブキン）
医薬品（特に抗真菌薬）	毛剃り, 毛抜き	抗真菌剤
脱毛クリーム	長時間の座位	精子
精子		

文献 2 より引用・作成

香水やスプレー脱臭剤や腔洗浄器などの女性衛生用品は、アルコールやプロピレングリコールや酸性の強い多くの刺激成分を含有している。温かい風呂は症状を和らげると認識されているが、よけい刺激する場合もある。湯たんぽなどによる熱ダメージも悪化要因となりうる³⁾⁴⁾。

2. 軽症の掻痒症の場合には刺激性のない皮膚保湿剤を考慮する。皮膚保湿剤にはヘパリン類似物質と白色ワセリンがあるが、皮膚炎の適用はない。外用薬としては、わが国では湿疹、接触性皮膚炎に対し多くの非ステロイド抗炎症外用薬が適用を有している。しかし、すべて副作用として皮膚刺激、発赤、掻痒、過敏症など更なる皮膚刺激から悪化をもたらす可能性もあるので注意を要する⁵⁾。

3. 中等度から高度の掻痒症にはステロイド外用薬が主流となる。薬効の弱いものから開始すべきである。1日1～2回の塗布と最長1か月の使用を基本とすべきである²⁾。また、局所では高い有効性があり、吸収されると体内で活性の弱いステロイドに代謝されるアンテドラッグを使用すれば全身的副作用をさらに弱くすることが期待できる。

4. 2週間使用しても改善が認められない場合は、原因物質が除去されていない可能性やステロイド外用による接触皮膚炎の可能性を疑う⁵⁾。さらに難治性の皮膚炎や悪性腫瘍等の他疾患も考慮し専門医（皮膚科医、精神科医、婦人科腫瘍専門医）へコンサルトする。

皮膚炎と間違えやすい疾患に乾癬があるが一般的に掻痒の程度は皮膚炎より軽い。家族歴や特徴的な部位（耳後部、爪）における病変の存在は診断に有用である²⁾。乾癬では、対称性で境界明瞭、やや盛り上がった紅斑の上に白色の鱗屑を伴う発疹が出現する。原因不明の皮膚自体の疾患で感染性はない。硬化性萎縮性苔癬（Lichen sclerosus）は外陰部、会陰部に好発し、境界明瞭な硬化局面で、局所の激しい痒み、灼熱感を訴える。象牙色をした萎縮性の角化性白色扁平な丘疹が特徴的な皮疹で、やがてこれらは癒合して角化性白色硬化局面となる。外陰部病変は女性では中・老年者（40～70歳）に好発し、男性に比べて約10倍の発生率がある。外陰部病変は時に悪性化し、有棘細胞癌の発生母地となることがあるので注意が必要である。病因は不明である。閉経後の発症は慢性経過をとることが多い⁶⁾。乾癬および硬化性萎縮性苔癬の治療には専門的な管理が必要なため、皮膚科医へ紹介すべきである。

皮膚症状に乏しい慢性掻痒感を訴える患者の中に精神的または心理的要因が原因している場合がある。外陰部の症状に対し特に強く意識が集中しているため、なかなか症状改善を得られないことが多い。その場合精神医学的なアプローチが奏効する場合があります精神科医への紹介も必要となる。ただし、原因検索を十分にせず、すぐ精神的・心理的要因と結びつけてしまい患者に不快な思いをさせることもあるので、十分慎重に判断すべきである。

閉経後女性では Paget 病も稀ではあるが好発年齢であり、外陰上皮内腫瘍（VIN）とともに掻痒感が最も多く認められる症状である。感染や接触皮膚炎などの一般的な原因はもちろんのこと年齢的には悪

性疾患の発症も念頭に入れる必要があり、掻痒感がそれを知らしめる場合があるため、婦人科腫瘍専門医へのコンサルトも必要となる¹⁾。

文 献

- 1) Bohl TG: Overview of vulvar pruritus through the life cycle. Clin Obstet Gynecol 2005; 48: 786—807 (III)
 - 2) Welsh B: Vulval itch. Australian Family Physician 2004; 33: 505—510 (Guideline)
 - 3) ACOG Practice Bulletin No. 93: Diagnosis and management of vulvar skin disorders. Obstet Gynecol 2008; 111: 1243—1253 (Guideline)
 - 4) Weichert GE: An approach to the treatment of anogenital pruritus. Dermatol Ther 2004; 17: 129—133 (III)
 - 5) 矢上晶子：接触皮膚炎. 今日の治療指針 2013 ; 2013 : 1030—1031
 - 6) 難病情報センター：硬化性萎縮性苔癬. http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/032_i.htm
-

CQ417 女性性機能障害の管理は？*Answer*

1. 問診により女性性機能障害の病態を分類する. (B)
2. 性的欲求興味障害, 性的興奮障害, オーガズム障害, 性嫌悪障害と診断されたら専門医受診を勧める. (B)
3. 性交疼痛障害に対して潤滑ゼリー (lubricants) の使用を勧める. (C)
4. 性交疼痛障害に対してエストロゲンを投与する. (C)
5. 性交疼痛障害に対して腔ダイレーターによる行動療法を指導する. (C)
6. 膣けいれんに対して行動療法を指導する. (C)
7. 外来管理が困難な場合もしくは患者の希望があれば, 専門医受診を勧める. (B)

▷ 解説

女性性機能障害 (female sexual dysfunction ; FSD) は男性性機能障害 (erectile dysfunction ; ED) と同様, わが国では保険外診療となっている。しかしながら, ED は大きな社会問題として取り上げられ, その管理についてはガイドラインも発行されているが, FSD は推測される罹患者数は ED より多いにもかかわらず, 大きな問題として取り上げられていない。近年, 米国で FSD に対するガイドライン¹⁾が提示されるようになってきたので, わが国の事情も踏まえながら解説する。

1. 性機能障害の分類を表 1 に示す。この分類は米国精神医学会が 2000 年に定めた分類 (diagnostic and statistical manual of mental disorders IV text revision ; DSM-IV-TR) をもとに, 2003 年に新たに提唱された FSD の新分類である²⁾。これらの分類は問診によってなされるが, 米国ガイドラインに掲載されたチェックリストを日本人向けに改変したものを表 2 に示すので, 参考にいただきたい。

2. FSD 新分類の中で, 性的欲求興味障害, 性的興奮障害, オーガズム障害は, 行動療法やカウンセリングを中心とした治療となるため, セックス・カウンセリングやセックス・セラピーを熟知した専門医もしくは精神科医の受診が勧められる。また, これらの原因の多くは抗精神病薬とくに SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) が関与しているとの報告³⁾が多く, これらの薬剤の調節には慎重を要する。性嫌悪障害の原因は, 夫との口論, 夫の浮気, レイプ体験が大部分を占め, 婚外性交が可能な場合が多く, そのため新分類では性的欲求障害から独立したものとされたが, 対処法はカウンセリングが中心となるため, 専門医による対応が勧められる。

3. 性交疼痛障害とは, 性交に関連した反射的または持続的な性器痛と定義づけられている。その原因はエストロゲン欠乏による性交時の膣の潤い不足が多いとされている。その対症療法として開発されたものが潤滑ゼリーであり, わが国では社団法人日本家族計画協会が開発したリューブゼリー[®]がある。薬局・薬店あるいはインターネットでも購入することが可能である。

4. 性交疼痛障害の原因の大部分はエストロゲン欠乏によるものである。閉経, 両側卵巢摘出, 骨盤部放射線治療⁴⁾, 抗がん剤治療などの婦人科癌治療⁵⁾でエストロゲンが欠乏することにより, 膣・外陰の萎縮やそれに伴う炎症により性交時に痛みが生じる。エストロゲンの補充療法が有効であるが, 投与方法については確立されておらず, 経口, 経皮, 経膣のいずれも一定の効果があると考えられている¹⁾。また, 近親姦, レイプ体験, 人工妊娠中絶などの誘因で生じることもあり, この場合は専門医による対応が勧

(表 1) 女性性機能障害 (FSD) の分類

分類	細分類
1. 性的欲求興味障害	sexual desire/interest disorders
2. 性的興奮障害	sexual arousal disorders
複合的興奮障害	combined sexual arousal disorder
主観的興奮障害	subjective sexual arousal disorder
性器的興奮障害	genital sexual arousal disorder
持続的興奮障害	persistent sexual arousal disorder
3. オーガズム障害	orgasmic disorders
4. 膣けいれん	vaginismus
5. 性交疼痛障害	dyspareunia
6. 性嫌悪障害	sexual aversion disorder

(文献 2 より)

(表 2) 女性の性生活チェックリスト

あなたの性生活について次の質問に答えてください

1. あなたはあなたの性生活に満足していますか？
はい いいえ

もし、「いいえ」なら以下の質問に答えてください。

2. どのくらいの期間、性生活に不満を持っていますか？

3. あなたの性生活の問題は、次のどれにあてはまりますか？（複数回答可）

a. セックスにまったくもしくはほとんど興味が無い。
b. 性欲が減少してきている。
c. 膣の潤いが減少してきている。
d. オーガズムに達しない。
e. 性交中に痛みがある。
f. その他 _____

4. 質問 3 の中でどれが最もあなたを悩ませていますか？
a b c d e f

5. これらの問題について医師に相談したいですか？
はい いいえ

(文献 1 より改変)

められる。

5. 骨盤部放射線治療や婦人科手術により膣が萎縮・狭小化したために性交時に痛みが生じるようになった場合は、膣ダイレーターによる膣拡張が有効であることがある⁶⁾。膣ダイレーターは、わが国では日本性科学会が中心となり製作しているが、販売については薬事法の問題と、医療者による指導・サポートが必要なため、インターネットでの広報・販売はしておらず、医療者あるいは患者からの注文書（日本性科学会に請求）による FAX 受注となっている。

6. 膣けいれんとは、膣下 1/3 の部分の筋層に反復性または持続性に不随意性攣縮が起こり性交を障害するもので、身体疾患（処女膜の奇形など）または精神疾患に起因するものではない。治療として確立したものは存在しないが⁷⁾、臨床現場では行動療法として膣の条件反射消去を目指す系統的脱感作療法が広く行われている。まず、タンポンや自分の指など抵抗感の少ないものから膣への挿入を試みる。その後、指 1 指分から 5 段階にサイズアップする膣ダイレーターなどの器具を用いた挿入練習を指導する。

7. セックス・カウンセリングやセックス・セラピーは、特別な環境や技能を必要とするため、オフィス гинеコロジストによる外来管理が困難と判断された際には、躊躇なく専門医受診を勧めるべきである。専門医としては日本性科学会が認定するセックス・セラピストなどの資格がある。

文 献

- 1) ACOG Practice Bulletin No. 119: Female sexual dysfunction. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 996—1007 (Guideline)
 - 2) Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, Martin-Morales A: Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1: 35—39 (II)
 - 3) Berner MM, Hagen M, Kriston L, Omar H: Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD003546 (I)
 - 4) Denton AS, Maher J: Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003750 (I)
 - 5) Flynn P, Kew F, Kisely SR: Interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological malignancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD004708 (I)
 - 6) 高橋 都：膣ダイレーター 適応疾患と使用の実際. *日本性科学会雑誌* 2003 ; 21 : 75—80(III)
 - 7) McGuire H, Hawton KKE: Interventions for vaginismus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; Issue 2. Art. No.: CD001760 (II)
-
-

CQ418 女性心身症・不定愁訴の治療は？

Answer

1. 更年期障害の抑うつ気分，抑うつ症状に対してホルモン補充療法を用いる。(B)
2. 閉経に関連するうつ病に対して SSRI・SNRI を用いる。(C)
3. 器質的疾患のない月経困難症，性交障害，外陰痛に対して心理療法や向精神薬投与を行う。(C)
4. 希死念慮および自殺企図歴のある場合や症状の改善がみられない際には心療内科・精神科などの専門医へコンサルテーションを行う。(A)

▷解説

心身症は、「こころの病気」ではなく、心理的・環境的なストレスと密接に関連して消長する「からだの病気」とされる。産婦人科領域と思われる主な心身症（女性心身症）としては、「更年期障害」「月経痛」「月経前症候群」「無月経」「月経異常」「機能性子宮出血」「不妊症」「妊娠悪阻」「産後うつ病」などがあげられる¹⁾。いわゆる不定愁訴で婦人科外来を受診する患者の多くは、このような女性心身症とうつ病性障害をはじめとする精神疾患である。そのなかで特に問題となるのはうつ病性障害である。そもそも女性のうつ病の有病率は男性の約2倍と高く、日本人女性の生涯でのうつ病の発症率は6.2%とされている²⁾。発症時期のピークはホルモン変動の大きい月経前，分娩後，更年期の3期であり，月経前不快気分障害（Premenstrual Dysphoric Disorder：PMDD），妊娠期うつ病，産後うつ病，閉経に関連するうつ病がそれぞれの発症時期に一致する。これらのうち婦人科外来に関連した疾患としてはPMDDと閉経に関連するうつ病であるが，PMDDについては月経前症候群（PMS）の重症型と考えられ（CQ419），本項では閉経関連するうつ病を中心に述べる。

治療に先立ち希死念慮の有無および自殺企図歴の有無を必ず問診する。少なくともどちらかを認める場合は，専門医に紹介する。

1. 閉経に関連するうつ病の患者が婦人科外来を受診する場合，更年期障害として受診するケースがほとんどである。CQ411に示すように，更年期障害そのものが甲状腺機能障害などの器質的疾患の除外診断を必要とする。閉経に関連するうつ病は，更年期障害としての「抑うつ気分・抑うつ症状」と「更年期に発症した，あるいは顕在化したうつ病」とに分けられる。更年期障害の抑うつ気分・抑うつ症状に対する治療としてホルモン補充療法（HRT）が有効である³⁾。

2. 閉経に関連するうつ病に対しては抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）が，米国のエキスパートガイドライン⁴⁾で投与が推奨されている。SSRIやSNRIは従来抗うつ薬と比較して副作用が少なく，精神科専門医以外のプライマリーケアでも広く使用されてきている薬剤であり⁴⁾，婦人科外来での投薬も可能であると思われるが，担当医の使用経験等に照らし合わせて婦人科での投薬の適否を決定することが望ましい。更年期に発症した，あるいは顕在化したうつ病に対するHRTの有効性については有効であるとする報告も多いが，まだ一定のコンセンサスは得られていない^{5)~7)}。HRT施行にあたっては，本ガイドラインCQ412・CQ413やホルモン補充療法ガイドライン⁸⁾を参照し，リスクとベネフィットを十分考慮して投薬する。

3. 月経困難症，性交障害，外陰痛の中には，器質的異常・内分泌的異常を認めず精神心理的要因が病因となっていると思われる場合もあり，治療に難渋するケースが存在する。これらに対する心理療法（認

知行動療法, バイオフィードバック療法など)の有効性についての報告も認められる^{9)~11)}, エビデンスが少なく治療については試行錯誤の状態といえる. これらの症状は慢性骨盤痛(chronic pelvic pain)として1つの疾患群としての捉え方もでき, うつ病を合併している可能性もある¹²⁾. 治療に難渋する場合には心療内科・精神科専門医へのコンサルテーションも考慮する.

4. 更年期障害としての抑うつ気分・抑うつ症状と, 更年期発症のうつ病とは症状的には共通する部分も多く, 厳密な鑑別が困難な場合も多いため, 婦人科外来でのHRTにより症状の改善がみられない場合は, 漫然と投薬を続行するのではなくSSRIやSNRI投薬への変更, また, 心理療法の併用や心療内科・精神科専門医への受診を勧める.

文 献

- 1) 女性健康外来—ライフサイクルと診療—日本産婦人科医会研修ノート, No.79 (III)
 - 2) 川上憲人: うつ病の疫学と国際比較. 日本臨床 2007; 65: 1578—1584 (III)
 - 3) Zweifel JE, O'Brien WH: A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. Psychoneuroendocrinology 1997; 22: 189—212 (I)
 - 4) The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Depression in Women 2001, McGraw-Hill (Guideline)
 - 5) Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR: Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 414—420 (II)
 - 6) Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS: Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 529—534 (II)
 - 7) Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M: Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Biol Psychiatry 2004 15; 55: 406—412 (I)
 - 8) 日本産科婦人科学会/日本女性医学学会: ホルモン補充療法ガイドライン 2012. 東京, 日本産科婦人科学会 (Guideline)
 - 9) Bergeron S, Binik YM, Khalife S, Pagidas K, Glazer HI, Meana M, Amsel R: A randomized comparison of group cognitive—behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. Pain 2001; 91: 297—306 (I)
 - 10) McGuire H, Hawton K: Interventions for vaginismus. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD001760 (I)
 - 11) Sigmon ST, Nelson RO: The effectiveness of activity scheduling and relaxation training in the treatment of spasmodic dysmenorrhea. J Behav Med 1988; 11: 483—495 (II)
 - 12) Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, et al.: Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology 2007 (Guideline)
-

CQ419 月経前症候群の診断・管理は？

Answer

1. 月経前症候群の診断は発症時期，身体的症状，精神的症状から行う。(A)
米国産科婦人科学会の診断基準（表 1）を用いる。(C)
重症の場合は米国精神医学会月経前不快気分障害の診断基準を用いる。(C)
2. 精神症状の強いときは精神科や心療内科に紹介する。(C)
3. 治療にはカウンセリング・生活指導や薬物療法（精神安定剤，利尿剤，鎮痛剤，漢方薬等）を選択する。(B)
4. 中等症以上の月経前症候群および月経前不快気分障害には選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）またはドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠（ヤーズ配合錠®）を用いる。(B)
5. 軽症の場合あるいは身体症状主体の場合には経口避妊薬（OC）などの低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬を用いる。(C)

▷解説

1. 月経前症候群（Premenstrual syndrome：PMS）は産科婦人科用語集・用語解説集（2013年改訂版）によると，月経前3～10日間の黄体期に続く精神的あるいは身体的症状で月経発来とともに減弱あるいは消失するものをいう。イライラ，のぼせ，下腹部膨満感，下腹痛，腰痛，頭重感，怒りっぽくなる，頭痛，乳房痛，落ち着きがない，憂鬱の順に多い，としている。米国産科婦人科学会診断基準はもう少し具体的で身体症状と精神症状を明確に分けている（表 1）¹⁾。

2. 精神症状が主体で強い場合は月経前不快気分障害（Premenstrual Dysphoric Disorder：PMDD）²⁾と呼び，基準が厳密で具体的である（表 2）。参考までに PMDD 問診票を掲載しておく。臨床
上非常に有用である（表 3）。

3. 本症の原因は諸説あるが，不明である。通常，ホルモン異常を伴わないが，GnRH アゴニストで排卵を抑制すると発症しないことから黄体ホルモンが誘因であることは間違いない。最近の SSRI 治療による研究ではセロトニン作動性ニューロン（異常の時うつ状態を誘導）の黄体ホルモンに対する感受性が高いために起こるといわれる^{3)~5)}。本邦では生殖年齢女性の約 70～80% が，月経前に何らかの症状を伴うといわれる。欧米と同じ基準を用いた本邦での研究では，社会生活困難を伴う中等症以上の PMS の頻度は 5.4%，月経前不快気分障害の頻度は 1.2% と報告されている（欧米では 2～4%）⁶⁾⁷⁾。月経前障害あるいは月経前不快気分障害は幅広い年齢で発症し，年齢による偏り，人種差は比較的少ない。ただし思春期女性では頻度が高いとの報告もある。生活習慣や仕事の有無にもほとんど関係しないといわれる。患者の社会生活に影響を与える中等症以上の月経前症候群，あるいは月経前不快気分障害が治療対象となる⁴⁾。

治療はカウンセリング・生活指導と薬物療法に分けられる。

生活指導としては，まず症状日記を付けさせ，疾患の理解と頻度，発症の時期，重症度の位置づけを本人に認識させる（認知療法）。また，規則正しい生活，規則正しい睡眠，定期的運動，たばこやコーヒーなどの制限を指導する。重症の場合は仕事の制限，家庭生活の責任軽減などまで踏み込んだ指導が必要

(表 1) 月経前症候群診断基準 (米国産婦人科学会)

身体的症状	・乳房痛 ・腹部膨満感 ・頭痛 ・手足のむくみ	<診断基準> ①過去 3 か月間以上連続して、月経前 5 日間に、以上の症状のうち少なくとも 1 つ以上が存在すること。 ②月経開始後 4 日以内に症状が解消し、13 日目まで再発しない。 ③症状が薬物療法やアルコール使用によるものでない。 ④診療開始も 3 か月間にわたり症状が起きたことが確認できる。 ⑤社会的または経済的能力に、明確な障害が認められる。
情緒的症状	・抑うつ ・怒りの爆発 ・いらだち ・不安 ・混乱 ・社会からの引きこもり	

(表 2) 月経前不快気分障害の診断基準 (米国精神科学会 2000 DSM-IV-TR)

A 以下に掲げる 4 つの特異的症状 (*) のうち最低ひとつを含み、そのほか抑うつ状態、不安、認知あるいは身体症状 11 のうち 5 つの症状を呈するもの。最近数年間ほとんどの月経周期におこり、月経開始前 1 週間より始まり、月経開始数日以内に消失するものである。 一うつ状態、不安、認知、身体症状 * 著明なうつ状態、絶望感、自己非難 * 自己拒絶に対する感受性の上昇を伴う急な悲しみや落涙 日常活動に対する興味の低下 不活発、疲労感、エネルギー低下 著明な思考の変化、ある食品に対する偏り 無臭あるいは臭覚過敏 * 著明な不安、緊張感、どうにもならないという感覚、がけつぶちに立たされている感覚 * 持続的著明な感情過敏、怒り、自己葛藤の増加 限界感あるいは自己調節喪失感 困難さに関する能動的感覚 集中力の欠如 乳房痛あるいは緊満感 頭痛 関節あるいは筋肉痛 体重増加 浮遊感 B 社会活動、職業上、あるいは学生生活に支障をきたす C 症状は月経周期と明確な関係があり、以前からのうつ状態、不安、人格障害の悪化とは一線を画す D 基準 A, B, C はあらかじめ少なくとも 2 回の連続する月経周期で確認される必要がある
--

なこともある。薬物療法として、軽症の場合は対症療法としての精神安定剤、利尿剤、鎮痛剤などを適宜用いる。そのほか、本邦では当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、加味逍遙散、桃核承気湯、女神散などの漢方薬もよく用いられる。

4. 中等症以上の PMS あるいは PMDD の場合、欧米では SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors : sertraline, paroxetine, escitalopram など) が第一選択である⁴⁾⁵⁾。ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠 (ヤーズ配合錠[®]) も有効である。これら薬剤は FDA で PMDD 治療承認を得ている。なお FDA で PMS 承認薬はない。PMS は疾患の幅が広いので臨床治験になじまず、米国精神神経科学会提唱で研究的であるが基準の明確な PMDD で治験がなされた経緯がある。本邦では PMDD そのものの保険病名が正式に認められていない。

5. 経口避妊薬 (OC) などの低用量、超低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬 (ルナベル配合錠[®] LD, ルナベル配合錠[®] ULD) (いずれも保険適応外) は軽症あるいは身体症状改善には有効であるが精神症状には有効でないとされている⁶⁾。一方、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠は身体症状、精神症状双方に有効性が認められている⁹⁾。

なお最終的に GnRH アゴニストによる排卵抑制の選択肢もある。

一般に月経前症候群で処方される薬剤を示した (表 4)。

文 献

- 1) ACOG: Practice Bulletin Premenstrual Syndrome Compendium of Selected Publications. 2005; 707—713 (Bulletin)
 - 2) American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision, Washington DC, American Psychiatric Association, 2000 (Guideline)
 - 3) Freeman EW: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 3: 25—37 (III)
 - 4) Freeman EW, Sondheimer SJ: Premenstrual dysphoric disorder: Recognition and treatment. *Prim care companion J Clin Psychiatry* 2003; 5: 30—39 (III)
 - 5) Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, Wyatt K: Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual. *The Cochrane Library* 2009; Issue 2: 1—122 (I)
 - 6) Steiner M, Madougall M, Brown E: The premenstrual symptoms screening tools for clinicians. *Arch Womens Mental Health* 2003; 6: 203—209 (II)
 - 7) Takeda T, Tasaka K, Sakata M, Murata Y: Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9: 209—212 (II)
 - 8) Graham CA, Sherwin BB: A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 1992; 36: 257—266 (II)
 - 9) Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM: Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome (Review). *The Cochrane Library* 2012; Issue 2: 1—32 (I)
-
-

CQ420 尿失禁の診断は？*Answer*

1. 問診により尿失禁の病態を把握する. (B)
2. 婦人科診察で骨盤内疾患を検索し、原因となる器質的疾患が認められる場合には、その治療を優先する. (A)
3. 排尿直後の残尿量が 50～100mL 以上ある場合には専門医受診をすすめる. (B)
4. 尿検査で反復する血尿が認められる場合には、膀胱がんなどの器質的疾患が疑われるため専門医受診をすすめる. (A)

▷ 解 説

尿失禁については、1992年に米国 Agency for Health Care Policy and Research から「成人尿失禁のガイドライン」¹⁾が、わが国でも2004年に泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班により「EBMに基づく尿失禁診療ガイドライン」²⁾が作成されているが、その内容は多岐にわたるため、ここでは一般産婦人科医が日常臨床で遭遇する女性尿失禁について、尿失禁の診断に必要な知識ならびにエビデンスを解説する。

尿失禁とは、「尿の無意識あるいは不随意的な漏れが衛生的または社会的に問題となったもの」と定義される。つまり、患者自身から「尿が漏れて困る」との訴えがあった時点で尿失禁と診断され、その症状から①腹圧性尿失禁、②切迫性尿失禁、③混合性尿失禁、④溢流性尿失禁に分類される。腹圧性尿失禁とは、「咳やくしゃみ、運動時など腹圧上昇時に、膀胱の収縮と無関係に尿が漏れてしまう状態」であり、その原因として尿道過可動 (urethral hypermobility) と内因性括約筋不全 (intrinsic sphincter deficiency: ISD) があげられる。切迫性尿失禁とは、「我慢することができない突然の尿意とともに尿が漏れてしまう状態」であり、その原因として神経因性と非神経因性があげられる。混合性尿失禁とは、腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁が混在する状態である。溢流性尿失禁とは、「尿が膀胱に充満し、尿道から溢れ漏れ出る状態」であり、その原因として排尿筋収縮力低下と下部尿路閉塞があげられる。ウロダイナミクス検査等が必要となるため、専門医へ紹介することが望ましい。

1. 尿失禁の病態の分類

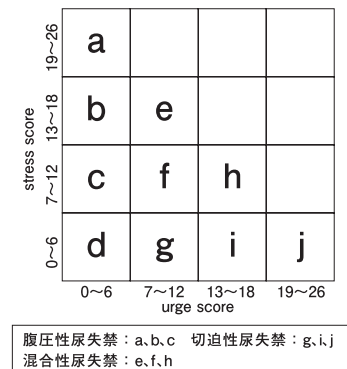
詳細な問診票などを使って行う。参考までにわが国でしばしば用いられている問診票を図に示す³⁾。この問診票は、腹圧性尿失禁スコア (stress score) と切迫性尿失禁スコア (urge score) で構成されており、この問診票より得られたスコアをプロットし、領域 a, b, c は腹圧性尿失禁、領域 g, i, j は切迫性尿失禁、領域 e, f, h は混合性尿失禁と診断される⁴⁾。さらに、この問診票は重症度判定にも有用であることが報告されている⁵⁾。腹圧性尿失禁では stress score が 10～17 で軽症、18～23 で中等症、24～26 で重症と判定でき、切迫性尿失禁では urge score が 12～18 で軽症、19～22 で中等症と判定できる。

2. 内診および超音波検査

子宮筋腫や子宮がんなどの婦人科疾患を検索するために行う。巨大な子宮筋腫が存在すると、膀胱や骨盤底への影響により尿失禁を呈することがある。何らかの婦人科疾患がみつければ、その治療を優先する。

	stress score	urge score
1. あなたは尿が漏れることが、どのくらいありますか？		
①まれに	1	
②時たま	1	
③毎日、一日何回も		1
④持続的		1
2. どのような時に尿が漏れましたか？		
①せきやくしゃみをした時	1	
②座っていたり、横になっている時		1
3. 尿を漏らした時の量はどうでしたか？		
①数滴～少量と少なかった	1	
②比較的多かった		1
4. 毎日どのくらいの間隔でトイレに行きますか？		
①3～6時間ごとに	3	
②1～2時間ごとに		2
5. 夜寝てからもトイレに行きますか？		
①一度も行かないか、一度だけ行く	3	
②2回以上またはひんぱんに何度も行く		3
6. 夜寝ている時に尿を漏らしたことがありますか？		
①ない	1	
②よくある		1
7. 尿意を感じた時、がまんできますか？		
①がまんできる	3	
②すぐに(10～15分) トイレに行かないと漏れてしまう	2	
③がまんできずに、漏れてしまう		3
8. トイレに行く途中で尿を漏らしてしまったことがありますか？		
①まったくないか、またはまれにしかない	3	
②ほとんどいつも漏れる		3
9. 突然強い尿意を感じて、そのため我慢できずに尿を漏らしたことがありますか？		
①ない	3	
②時たま、またはよくある		3
10. 出している尿を途中で止めたり出したりできますか？		
①できる	1	
②できない		2
11. 排尿した後、残尿感(尿がまだ残っているような感じ)はまったくないですか？		
①はい	1	
②いいえ		1
12. トイレに行きたいぐらいの尿意が頻回にありますか？		
①まったくない	3	
②ある		3
③非常にある		2
13. 出産経験はありますか？		
①はい		
②いいえ		1
14. あなたにとって尿が漏れることはどうですか？		
①時たま悩ませるだけか、あまり気にならない	1	
②非常に困っている		1
15. あなたの体重はどれくらいですか？		
① 65kgより軽い		
② 65kg以上	1	

(文献3より引用)



(図) 尿失禁に関するスコア化された問診票

3. 残尿測定

排尿直後の残尿量を測定する。直接導尿にて測定する方法と超音波検査にて近似値を得る方法があるが、直接導尿は正確な残尿量が測定できるが侵襲的であるため、超音波検査による近似値で評価することがすすめられる。近似値の求め方は、残尿量 (RUV) mL, 膀胱の縦 a (cm), 横 b (cm), 深さ c (cm) とした時、楕円体の体積として、 $RUV = \pi \cdot 6 \times abc \div 12 \times abc$ で求めることができる。排尿直後の残尿量が 50~100mL を超える場合は、膀胱機能の精密検査が必要となるため、専門医へ紹介することが望ましい。

4. 尿検査の異常所見

血尿や膿尿がみられれば、膀胱や尿道の器質的疾患を疑う。 血尿のみがみられる場合は、膀胱がんなどが疑われるため、尿細胞診も必要であるが、尿細胞診が陰性であっても膀胱がんは否定できないことを留意しておく必要がある。反復する血尿がみられる場合は、専門医へ紹介することが望ましい。

文 献

- 1) Agency for Health Care Policy and Research: Urinary Incontinence in Adults: Acute and Chronic Management Clinical Practice Guideline, 1996 (Guideline)
 - 2) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班編：EBMに基づく尿失禁診療ガイドライン，東京，じほう，2004 (Guideline)
 - 3) 石河 修，角 俊幸：更年期女性の尿失禁. 日本醫事新報 2000；3995：25—29 (II)
 - 4) Ishiko O, Hirai K, Sumi T, Nishimura S, Ogita S: The urinary incontinence score in the diagnosis of female urinary incontinence. Int J Gynaecol Obstet 2000; 68 (2): 131—137 (II)
 - 5) Ishiko O, Sumi T, Hirai K, Ogita S: Classification of female urinary incontinence by the scored incontinence questionnaire. Int J Gynaecol Obstet 2000; 69 (3): 255—260 (II)
-

CQ421 尿失禁の治療は？*Answer*

1. 腹圧性尿失禁を認める場合には行動療法を指導する。(B)
2. 腹圧性尿失禁の薬物療法として、塩酸クレンブテロール内服を行う。(C)
3. 外来管理が困難な腹圧性尿失禁に対しては手術療法を考慮する。(B)
4. 切迫性尿失禁は過活動膀胱の一病態であるため、過活動膀胱の治療に準ずる(CQ422 参照)。(A)

▷ 解 説

尿失禁は、①腹圧性尿失禁、②切迫性尿失禁、③混合性尿失禁、④溢流性尿失禁に分類されるが、オフィスギネコロジストによる治療の対象となるものは腹圧性、切迫性、および混合性の一部である(CQ420 参照)。その治療法としては、①行動療法(骨盤底筋訓練、膀胱訓練、生活指導)、②薬物療法、③手術療法の3つがあげられるが、ここでは初期治療で用いられる行動療法と薬物療法について解説する。なお、切迫性尿失禁の治療については、それが過活動膀胱の一病態であるため、過活動膀胱の項を参照(CQ422)。

1. 腹圧性尿失禁に対し行動療法である骨盤底筋訓練の有効性が多くのランダム化比較試験(RCT)で報告されている。この訓練は、尿道括約筋や肛門挙筋を鍛えることで、尿道の閉鎖圧を高め、骨盤内臓器の支持を補強する。具体的には、リラックスした姿勢で肛門や膣をしめて、ゆっくり5つ数えゆるめる動作を繰り返すことである。特に、定期的な指導を受けている女性は、ほとんど、あるいはまったく指導を受けずに骨盤底筋訓練を行っている女性よりも改善報告率が高いことが示されているため、訓練期間中は適当な頻度で患者の受診を促すことが望ましい¹⁾。また、骨盤底筋訓練にバイオフィードバック法による補助療法を加えると、骨盤底筋訓練単独よりも効果が高いとの報告もある²⁾。

2. 薬物療法としては、①尿道抵抗を高める α 交感神経刺激剤(phenylpropanolamine)、②尿道粘膜を回復させるエストロゲン、③尿道括約筋の緊張を高める β 2交感神経刺激剤(塩酸クレンブテロール；スピロペン[®])が有効であるが、phenylpropanolamineは3つのRCTでその有用性が報告されているもののわが国では承認・市販されていない。過活動膀胱の諸症状に対してHRTは有効であるとされるが³⁾、尿失禁への効果については一定の見解を得ていない⁴⁾⁵⁾。塩酸クレンブテロール(スピロペン[®])は、広く使われているが、高いエビデンスレベルの報告はない。

3. 外来管理の限界は、①重症例、②初期治療開始後2週間～6か月経っても改善がみられない場合である。重症度判定には、60分パッドテストなど専門的な検査が必要であるが、スコア化された問診票(CQ420)で判断することもできる。目安としては、「1日のうちに複数回尿パッドをかえる」ような症例は重症と判断する。初期治療の効果発現までには個人差があるが、3～4か月、遅くとも6か月以上の治療で効果が認められない場合は専門医へ紹介することが望ましい。

4. 過活動膀胱についてはCQ422を参照。

文 献

- 1) Hay-Smith EJC, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP: Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD009508 (I)
 - 2) Herderschee R, Hay-Smith EJC, Herbison GP, Roovers JP, Heineman MJ: Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD009252 (I)
 - 3) Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E: A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 892–897 (I)
 - 4) Fantl JA, Cardozo L, McClish DK: Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women. A meta-analysis. First report of the hormones and urogenital committee. Obstet Gynecol 1994; 83: 12–18 (I)
 - 5) Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA: Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD001405 (I)
-
-

CQ422 過活動膀胱の外来管理は？*Answer*

1. 過活動膀胱症状質問票を用いて診断する。(B)
2. 神経疾患の既往あるいは治療中の場合は専門医へ紹介する。(B)
3. 過活動膀胱の原因となる骨盤内器質疾患を除外する。(A)
4. 尿検査で血尿や膿尿を認める場合には炎症や器質的疾患を除外する。(A)
5. 排尿直後の残尿が50~100mL以上の場合には専門医へ紹介する。(B)
6. 行動療法として、膀胱訓練と骨盤底筋訓練を行う。(C)
7. 薬物療法として、抗コリン剤を第一選択薬とする。(A)
8. 過活動膀胱の症状に対しHRTを行う。(C)

▷ 解説

過活動膀胱 (overactive bladder ; OAB) とは、2002年に国際禁制学会 (International Continence Society ; ICS) が「用語の標準化」のため提唱し、「尿意切迫感を必須とした症状症候群で、通常は頻尿と夜間頻尿を伴う。切迫性尿失禁は必須ではない。」と定義されている。尿意切迫感とは、急に起こる、抑えられないような強い尿意で、我慢することが困難な愁訴であり、単に強い尿意があるが我慢できるものとは異なる。頻尿とは「1日の排尿回数が8回以上」、夜間頻尿とは「夜間就寝中の排尿回数が1回以上」と定義される。夜間頻尿を単独に認める場合は、病態が多岐で複雑なため、専門医へ紹介することがすすめられる。

OABに関する疫学調査は各地で行われており、その罹患率は欧州6か国で16.6%¹⁾、米国で16.6%²⁾、台湾で18.6%³⁾と報告されている。2002年日本排尿機能学会の調査⁴⁾による罹患率は12.4%で、日本人におけるOABの実数は約810万人と推定された。女性の罹患率は10.8% (約350万人)であったが、多くは「恥ずかしい」などの理由で受診をせず、受診した場合でも泌尿器科ではなく産婦人科や内科が多いと報告された。このことから、女性のOABの初期診療に対しては、産婦人科医が大きな役割を担うものと考えられている。

1. OABの管理は、日本排尿機能学会よりガイドラインが出版されており、2008年に出版された改訂ダイジェスト版⁵⁾の過活動膀胱症状質問票 (overactive bladder symptom Score ; OABSS) は、診断基準と重症度判定に有用である (図1)。診療のアルゴリズムを図2に示す。

2. OAB症状を有する患者の中で、明らかに神経疾患 (脳血管障害、脊髄障害など) の既往、あるいは治療中である場合は、ウロダイナミクス検査等の検査により病態診断が必要となるため、専門医へ紹介することが望ましい。

3. 婦人科診察により、子宮癌や巨大な子宮筋腫などの骨盤内腫瘍や子宮内膜症などの骨盤内に炎症を波及させる疾患が認められる場合は、それだけでOAB様の症状を呈することがある。

4. 尿検査で血尿 (尿潜血を含む) のみを認め、膿尿、排尿痛を伴わない場合は膀胱癌などの尿路悪性腫瘍が疑われるため、専門医へ紹介することが望ましい。膿尿に血尿、排尿痛を伴う場合は、下部尿路の炎症性疾患と尿路結石を鑑別する必要がある。下部尿路の炎症性疾患に対しては、1~2週間の抗菌薬治療を行い、改善がなければ専門医へ紹介する。

5. 残尿量に関しては、明らかなエビデンスを有するカットオフポイントは存在しない。しかし、一般

【過活動膀胱の診断基準】

OABSS で、質問 3 の尿意切迫感スコアが 2 点以上、かつ、合計点が 3 点以上。

【過活動膀胱の重症度判定】

軽症： OABSS の合計点が 5 点以下
 中等症： OABSS の合計点が 6～11 点
 重症： OABSS の合計点が 12 点以上

以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか。この 1 週間のあなたの状態にもっとも近いものを、ひとつだけ選んで、点数の数字を○で囲んで下さい。

質問	症 状	点数	頻 度
1	朝起きた時から寝る時まで、何回くらい尿をしましたか	0	7 回以下
		1	8～14 回
		2	15 回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか	0	0 回
		1	1 回
		2	2 回
		3	3 回以上
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	0	なし
		1	週に 1 回より少ない
		2	週に 1 回以上
		3	1 日 1 回くらい
		4	1 日 2～4 回
		5	1 日 5 回以上
4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか	0	なし
		1	週に 1 回より少ない
		2	週に 1 回以上
		3	1 日 1 回くらい
		4	1 日 2～4 回
		5	1 日 5 回以上
合計点数		点	

注1 質問文と回答選択肢が同等であれば、形式はこの通りでなくともよい。

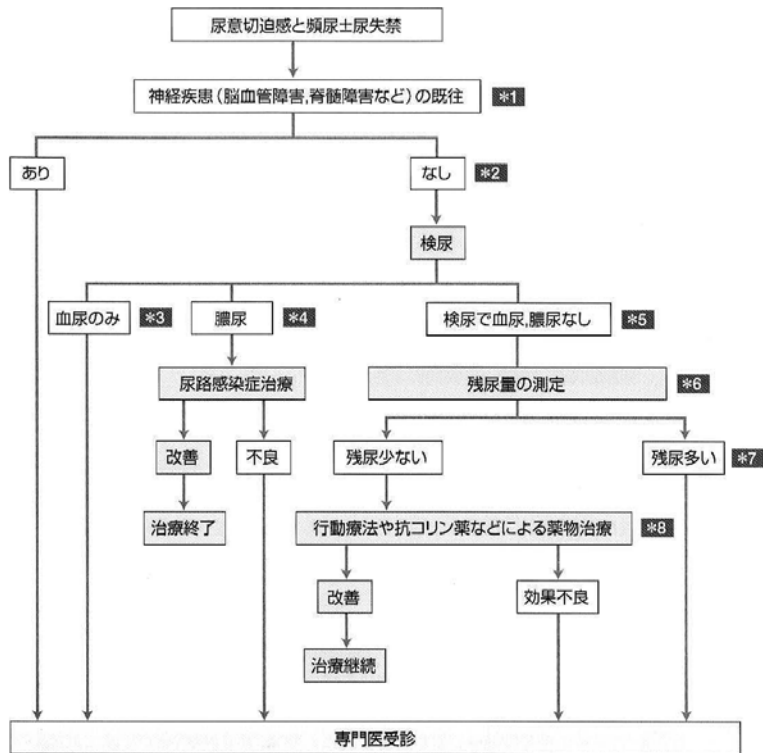
注2 この表では対象となる期間を「この 1 週間」としたが、使用状況により、例えば「この 3 日間」や「この 1 か月」に変更することは可能であろう。いずれにしても、期間を特定する必要がある。

(図 1) 過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score; OABSS)

医家が診療をすすめる場合は 50～100mL 以上をもって有意の残尿ありと判断することもひとつの目安と思われる。残尿量の測定法については、CQ420 を参照していただきたい。

6. 行動療法としての膀胱訓練は、尿意があってから排尿を我慢する訓練をすることで膀胱容量を増加させる。頻尿と尿意切迫感や切迫性尿失禁や腹圧性尿失禁は、しばしば同時に生じていることが多いため、膀胱訓練を行う際には骨盤底筋訓練を同時に行うことが望ましい。

7. 薬物療法としては、抗コリン剤が第一選択である。抗コリン剤は、表 1 に示すような多くの薬剤が開発されている。これらの優劣は、多数の RCT によっても一定の見解にはいたっていない。患者により有効性は異なるため、ひとつの抗コリン剤が無効でも、他の抗コリン剤を試す意義はある。抗コリン剤以外には、フラボキサートや抗うつ剤なども有効とされているが、抗コリン剤に比べて推奨グレードは低い。しかしながら、2011 年 7 月にわが国で承認されたミラベグロンは、海外で行われた第 III 相試験でトルテロジンと同等の有効性と安全性が示されており、今後注目される薬剤である。現時点では、ミラベグロンは抗コリン剤無効例に対する second line の薬物療法に位置づけられる。表 1 に、それぞれの薬剤の投与法を示す。



(図 2) 過活動膀胱診療のアルゴリズム

- * 1 : 明らかに神経疾患の既往あるいは治療中である場合は、ウロダイナミクス検査等が必要となるため、専門医へ紹介することが望ましい。
- * 2 : 腹圧時の尿失禁、膀胱痛、高度排尿困難のいずれかを認める場合は、専門医の診察が必要である。これらを除外できたなら次の尿検査へ進む。
- * 3 : 検尿で血尿（尿潜血を含む）のみを認め、膿尿、排尿痛を伴わない場合は膀胱癌などの尿路悪性腫瘍が疑われるため、専門医へ紹介することが望ましい。
- * 4 : 膿尿に血尿、排尿痛を伴う場合は、下部尿路の炎症性疾患と尿路結石を鑑別する必要がある。
- * 5 : 下部尿路閉塞や排尿筋収縮障害の指標として、残尿量の測定は有用である。
- * 6 : 残尿量のカットオフポイントは 50 ～ 100mL とする。残尿量がそれ以上の場合、残尿量が多いと判断する。
- * 7 : 残尿量が多い場合は、専門医へ紹介することが望ましい。
- * 8 : 過活動膀胱の症状が改善しても、残尿増加や排尿症状の悪化に十分な注意を払いながら経過観察を行う必要がある。

8. エストロゲンは種類、投与経路にかかわらず、排尿回数、夜間排尿、排尿切迫感、尿失禁回数、尿禁制、膀胱蓄尿容量などの症状に対し有意な改善効果を認めたとされる。ただし、局所投与がすべての症状を改善したのに対し、全身投与では尿失禁回数、尿禁制に有意な改善を認めるものの、夜間排尿回数は増加したという⁶⁾。

その他の治療法として電気刺激療法がある。電気刺激療法としてわが国で保険適用のあるものは、干渉低周波療法のみである。安田らは、頻尿を呈する 76 名に対して通常の干渉低周波療法を行った試験群と 1/10 の刺激量の対照（ダミー）群で比較したところ、試験群で有意に昼間および夜間の排尿回数の減少を認めたと報告した⁷⁾。現時点では、行動療法や薬物療法が無効な症例に対する 2 次治療に位置付けられている。

(表 1) 過活動膀胱に対する薬物療法

一般名		商品名	使用方法	推奨
抗コリン剤	オキシブチニン	ポラキス	1日6～9mg分3	A
	プロピペリン	バップフォー	1日20～40mg分2	A
	トルテロジン	デトルシトール	1日4mg分1	A
	ソリフェナシン	ベシケア	1日5～10mg分1	A
	イミダフェナシン	ステープラ/ウリトス	1日0.2～0.4mg分2	A
ミラベグロン		ベタニス	1日50mg分1	B
フラボキサート		ブラダロン	1日600mg分3	C
抗うつ剤	イミプラミン	トフラニール	1日25～50mg分1～2	C
	アミトリプチリン	トリプタノール	1日25～50mg分1～2	C
	クロミプラミン	アナフラニール	1日25～50mg分1～2	C

 文 献

- 1) Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ: How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760—766 (II)
 - 2) Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al.: Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327—336 (II)
 - 3) Chen GD, Lin TL, Hu SW, Chen YC, Lin LY: Prevalence and correlation of urinary incontinence and overactive bladder in Taiwanese women. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 109—117 (II)
 - 4) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林 邦彦: 排尿に関する疫学的研究. *日本排尿機能学会誌* 2003; 14: 266—277 (II)
 - 5) 山口 脩, 他: 過活動膀胱診療ガイドライン. 日本排尿機能学会編, 改訂ダイジェスト版, 東京, ブラックウェルパブリッシング, 2008 (Guideline)
 - 6) Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E: A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 892—897 (I)
 - 7) 安田耕作, 他: 頻尿・尿意切迫感・尿失禁に対する干涉低周波治療器“TEU-20”の二重盲検交差比較試験. *泌尿器外科* 1994; 7: 297—324 (II)
-

CQ423 性器脱の外来管理は？*Answer*

1. 患者自身から、「性器脱症状（下垂感，膣の膨隆感など）で困る」との訴えがあれば，下垂の程度と付随症状の有無を聴取する. (B)
2. 最下垂部位が膣口近くに達しない場合（POP Stage I 以下）には骨盤底筋訓練を行う. (B)
3. 最下垂部位が膣口近くに達する場合（POP Stage II 以上）にはペッサリー療法もしくは手術療法を行う. (B)
4. ペッサリー装着後，最初の 1 年間は 1～3 か月ごとに，その後は 1～6 か月ごとに診察し，その効果ならびに膣壁びらんなどの有害事象が発生していないかを確認する. (B)
5. ペッサリー装着後の膣壁びらんに対しては，エストロールを投与する. (C)
6. 外来管理が困難な場合もしくは患者の希望があれば，十分なインフォームドコンセントのもとに手術療法を勧める. (B)

▷ 解 説

性器脱（骨盤臓器脱，pelvic organ prolapse；POP）の管理については，①経過観察（薬物療法や理学療法を含む），②ペッサリー療法，③手術療法があげられるが，外来管理可能である性器脱の初期治療（①と②）に必要な知識ならびにエビデンスを解説する。

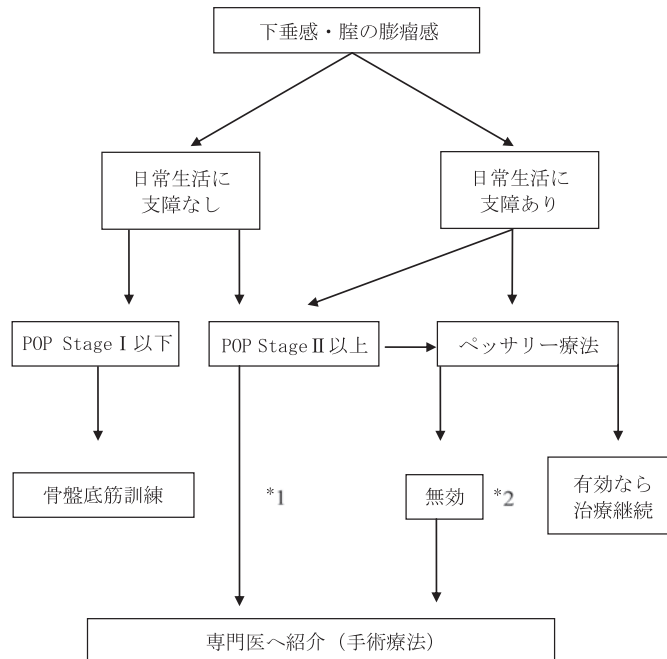
性器脱の管理のポイントは，①症状（下垂感，排尿障害，排便障害など）の程度と②性器脱重症度の客観的な評価である。症状については，患者自身の日常生活の支障度で管理法が異なるが，明確なエビデンスは存在しない。性器脱の客観的評価法として，pelvic organ prolapse quantification（POP-Q）法が標準的になってきており¹⁾，最下重点で評価した Stage 分類が有用である。簡易版を表 1 に示す。なお，最下重点は，内診時に患者に怒責をさせて評価する。

1. 診療のアルゴリズムを図 1 に示す。POP Stage II 以上で下垂感・排尿障害・排便障害などの症状発現頻度が増加するため，この段階で何らかの積極的な管理が必要となる。Tan らは，1,912 名の下垂感を有する女性を対象に，POP Stage と症状について検討したところ，Stage II 以上で POP の症状が増加することを報告している²⁾。しかし，POP Stage 0 でも，下垂感を訴えるようであれば，骨盤底筋訓練などの侵襲性の低い治療法を選択する。

2. 骨盤底筋訓練は，排尿障害や排便障害に対する有用性の報告は多いが，性器脱に対する有用性も認められるようになってきた³⁾。109 名の性器脱患者を骨盤底筋訓練群（59 名）とコントロール群（50 名）の 2 群に分け，6 か月後に評価した 2010 年の報告では，POP-Q 法による Stage 分類で 1 段階改善したものが骨盤底筋訓練群で 11 名（19%）であったのに対してコントロール群では 4 名（8%）と有意差を認めた⁴⁾。また，骨盤底筋訓練が性器脱の悪化を防ぐという報告も認められる。654 名の性器脱患者をコントロール群（324 名）と骨盤底筋訓練群（330 名）の 2 群に分け，6 か月ごとに 2 年間フォローしたところ，性器脱悪化率はコントロール群で 72.2% であったのに対して骨盤底筋訓練群では 27.3% と有意な差を認めたという報告がある⁵⁾。

(表 1) POP-Q 法による Stage 分類

Stage	定義
0	下垂なし
I	最下垂部位が膣口より 1cm 奥まで達しない
II	最下垂部位が膣口より 1cm 奥～ 1cm 脱出の間
III	最下垂部位が、膣口より 1cm を越えて脱出するも、(全膣管長-2cm) を越えない
IV	最下垂部位が (全膣管長-2cm) を越えて脱出、または完全脱出



*1: 手術療法を希望する症例

*2: ①ペッサリーを挿入したものの容易に自然脱出してしまう症例、②ペッサリーを挿入したものの膣壁びらんによる性器出血を引き起こす症例

(図 1) 性器脱診療のアルゴリズム

3. ペッサリー療法は、手術療法を除く唯一の性器脱に対する積極的な管理法である。その歴史は古く、紀元前 400 年頃のヒポクラテスの時代までさかのぼるが、今日に至るまでその使用に関する明確なエビデンスは存在しない⁹⁾。しかしながら、2000 年の歴史の中で誰もがその有用性を確認した結果、今日の婦人科医の 86% およびウロギネコロジストの 98% がペッサリー療法を選択している⁷⁾。装着するペッサリーのサイズの目安は、膣口の長径より 1~2cm 大きいサイズである。現在、わが国で広く流通しているものは、ウォーレス・リング・ペッサリー[®]である。これは、ポリ塩化ビニル製であるため柔らかく装着を容易にしている。サイズは、50~80mm までは 3mm ごとで、最大 110mm まで市販されている。従来のエポナイト製のペッサリーも、これに次いで使用されている。

4. ペッサリーの管理法については明らかなコンセンサスは存在しないが、ペッサリーの初回装着にあたり十分な指導を行って自然脱出や出血がなければ 2 週間後に装着状態を点検、その後の 1 年間は 1~3 か月ごと、1 年経過してからは 1~6 か月ごとに診察し、膣壁びらんなどの有害事象のチェックと適切なペッサリーの洗浄や交換を行うプロトコルが提唱されている⁹⁾。

5. エストリオールは、膣粘膜のトーン・弾性・血管増生を回復させ、骨盤底の脆弱化した支持機構を改善する。しかしながら、エストリオール単独での性器脱治療の有効性は報告されていない¹⁰⁾。ペッサリー療法時の有害事象の予防に、エストリオール投与は有用である¹¹⁾。投与方法の実際は、エストリオール

(エストリール®1mg錠分1またはホーリン®1mg錠を毎眠前に腔内に挿入)を2~4週間投与し、腔壁のびらんの程度を評価する。ペッサリーが長期放置され腔に一部が埋没した場合は、肋骨穿刀などでペッサリーを分断し除去し、腔粘膜が正常化するまでエストリオールを投与する。また、腔壁びらんの発生予防として、ペッサリーの自己着脱が報告されており、専門看護師による指導を行っている施設もある。ペッサリーによる性器脱のコントロールが良好な場合は、長期的には腔口が狭小化してくるため、検診時にペッサリーのサイズダウンを検討する。

6. 外来管理の限界は、①ペッサリーを装着したものの容易に自然脱出してしまう症例、②ペッサリーを装着したものの腔壁びらんによる性器出血を引き起こす症例、③手術療法を希望する症例である。その際は、手術療法に関する十分なインフォームドコンセントを行う。

文 献

- 1) Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al.: The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 10—17 (III)
 - 2) Tan JS, Lukacz ES, Menefee SA, Powell CR, Nager CW: San Diego Pelvic Floor Consortium. Predictive value of prolapse symptoms: a large database study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 16: 203—209 (II)
 - 3) Hagen S, Stark D, Maher C, Adams E: Conservative management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; Issue 12. Art. No.: CD003882 (I)
 - 4) Brakken IH, Majida M, Engh ME, Bo K: Can pelvic floor muscle training reverse pelvic organ prolapse and reduce prolapse symptoms? An assessor-blinded, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010 [Epub ahead of print] (II)
 - 5) Piya-Anant M, Therasakvichya S, Leelaphatanadit C, Techatrissak K: Integrated health research program for the Thai elderly: prevalence of genital prolapse and effectiveness of pelvic floor exercise to prevent worsening of genital prolapse in elderly women. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 509—515 (II)
 - 6) Adams E, Thomson A, Maher C, Hagen S: Mechanical devices for pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 2. Art. No.: CD004010 (I)
 - 7) Cundiff GW, Weidner AC, Visco AG, Bump RC, Addison WA: A survey of pessary use by members of the American urogynecologic society. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (6 Pt 1): 931—935 (III)
 - 8) Pott-Grinstein E, Newcomer JR: Gynecologists' patterns of prescribing pessaries. *J Reprod Med* 2001; 46: 205—208 (III)
 - 9) Wu V, Farrell SA, Baskett TF, Flowerdew G: A simplified protocol for pessary management. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 990—994 (III)
 - 10) Ismail SI, Bain C, Hagen S: Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 9. Art. No.: CD007063 (I)
 - 11) Arias BE, Ridgeway B, Barber MD: Complications of neglected vaginal pessaries: case presentation and literature review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1173—1178 (III)
-

CQ424 女性の脂質異常症の取り扱いは？*Answer*

1. 脂質異常症スクリーニングのための診断基準（表 1）（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版）に基づき診断する。(B)
2. 冠動脈疾患既往のあるものに対する二次予防や、家族性コレステロール血症が疑われるなどの高リスク症例の場合には、内科専門医へ紹介する。(B)
3. 一次予防でのリスクに応じたカテゴリー分類（図 1, 図 2）に従い、管理目標を設定する（表 2）。(B)
4. 最初に生活習慣改善（禁煙・食生活・運動習慣）を中心に 3～6 か月間の指導を行い、管理目標が達成できない場合は、リスクに応じて薬物療法の併用を検討する。(A)
5. 閉経後では、生活習慣改善に加えて、糖尿病、慢性腎臓病などの危険因子を勘案して、薬物療法の併用も検討する。(B)
6. 薬物療法は HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）を中心に用いる。(B)
7. 更年期以降では、脂質代謝改善効果を期待して、ホルモン補充療法（HRT）を施行する。(C)

おもな HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）

一般名	商品名	使用方法
① プラバスタチンナトリウム	メバロチン（5mg, 10mg）	1日 10mg 分 1～2 重症 20mg まで
② シンバスタチン	リボバス（5mg, 10mg, 20mg）	1日 5mg 分 1 夕食後が望ましい 20mg まで
③ フルバスタチンナトリウム	ローコール（10mg, 20mg, 30mg）	1日 20～30mg 分 1 夕食後 20mg より開始 重症で 60mg まで
④ アトルバスタチンカルシウム水和物	リピトール（5mg, 10mg）	1日 10mg 分 1 20mg まで
⑤ ピタバスタチンカルシウム	リバロ（1mg, 2mg）	1日 1～2mg 分 1 夕食後 1日 4mg まで
⑥ ロスバスタチンカルシウム	クレストール（1mg, 2mg）	1日 2.5mg 分 1 4週以降に LDL-C 値低下が 不十分な場合には 10mg まで可。

④～⑥はストロングスタチン

▷ 解説

心筋梗塞や脳梗塞・脳卒中などの動脈硬化性疾患は、日本における死因の約 25% を占める重要な疾患であり¹⁾、人口の高齢化・食生活の欧米化に伴いますます増加が予想される。脂質異常症は動脈硬化発症の主たるリスクファクターであり、特に冠動脈疾患に関連が深い²⁾³⁾。日本動脈硬化学会から「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」が発表され脂質異常症を中心にまとめられている⁴⁾。

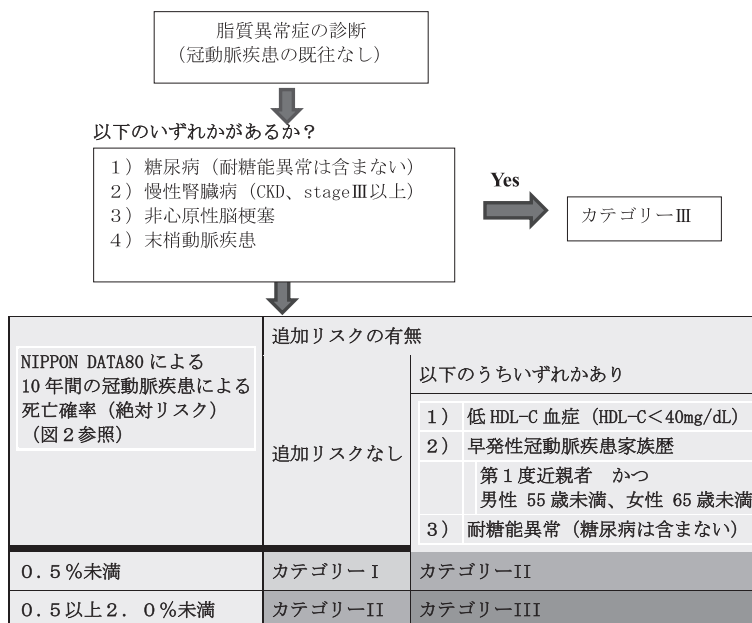
1. 脂質異常症は婦人科外来においてもしばしば遭遇する疾患であり、婦人科診療においても積極的に関与すべき疾患と思われる。冠動脈疾患をいまだ発症していない場合を一次予防、既往がある場合を二次予防として大きく 2 つに分けられる。脂質異常症スクリーニングのための診断基準（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版）に基づき診断する（表 1）。

2. ハイリスクと考えられる二次予防は内科専門医によって行われるべきであり、婦人科医を対象と

(表 1) 脂質異常症スクリーニングのための診断基準 (空腹時採血) (動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版)

高 LDL コレステロール血症	LDL コレステロール $\geq 140\text{mg/dL}$
境界域高 LDL コレステロール血症	120 ~ 139mg/dL
低 HDL コレステロール血症	HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$
高トリグリセライド血症	トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$

* LDL-C 値は Friedewald の式で計算する。(LDL-C=TC-HDL-C-TG/5)
 * TC : 総コレステロール, TG : トリグリセライド
 * 10 ~ 12 時間以上の絶食を「空腹時」とする。

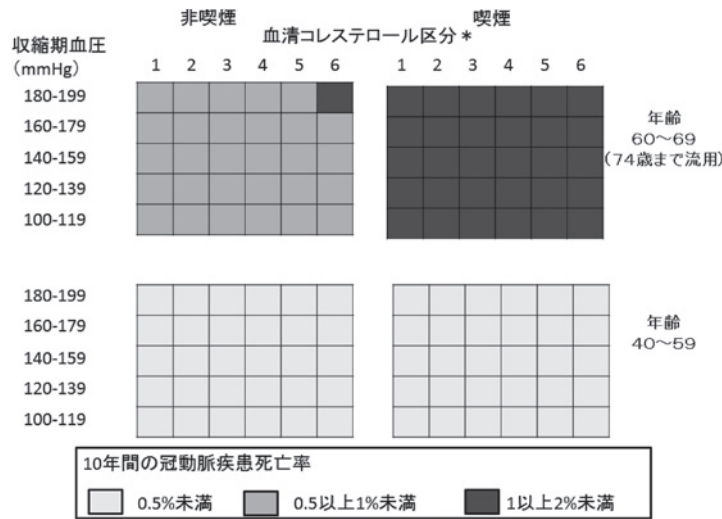


(図 1) 冠動脈疾患一次予防のための LDL-C 管理目標設定フローチャート (動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版改変)

する本ガイドラインでは一次予防を取り扱う。家族性高コレステロール血症 (FH) は常染色体優性遺伝を示し、著明な高コレステロール血症 (ホモ FH の場合には TC 値は 500mg/dL 以上)、腱・皮膚黄色腫 (アキレス腱の肥厚)、早発性冠動脈硬化症を 3 主徴とし、動脈硬化性疾患発症のハイリスクである⁵⁾。ホモ FH は約 100 万人に 1 人と稀であるが、ヘテロ FH は約 500 人に 1 人と頻度の高い疾患である。ヘテロ FH の診断基準を示す (表 3)。ホモ FH の治療開始年齢は小児期であるが、女性ヘテロ FH の治療開始年齢は 30 歳過ぎを基準とする。若年性冠動脈疾患の家族歴を注意して聴取し、その可能性が疑われる場合には、厳密な脂質管理・薬物療法が必要となるため、専門医への紹介が望ましい。

3. 脂質異常症の治療の基本は生活習慣の改善であり、薬物療法の診断基準ではないことに留意する。図 1 に LDL コレステロール管理目標設定のためのフローチャートを示す。絶対リスクは NIPPON-DATA リスクチャート (図 2) 参照。リスクにより患者のカテゴリーを低リスク、中リスク、高リスクの 3 群 (カテゴリー I, II, III) に分類する。各カテゴリー別の一次予防での管理目標値を表 2 に示す。

4. 疫学調査によれば、日本における 35~65 歳の女性の心筋梗塞発症率は男性の約 20% と低く⁶⁾⁷⁾、閉経後に冠動脈疾患のリスクは高まるが、それでも男性よりもリスクは低い。厚生労働省の死亡統計でも女性の冠動脈疾患による死亡は、男性と比べると 50 歳代で約 1/5, 60 歳代で約 1/3, 70 歳代でも約 1/2⁸⁾である。脳血管障害も男性に比べ女性が少ないが、心筋梗塞に比べて男女差は少な



*血清コレステロール区分
 1=160~179 2=180~199 3=200~219 4=220~239 5=240~259 6=260~279 (mg/dL)
 少なくとも年に1回は絶対リスクの再評価を行うこと。
 女性の場合には2%以上にならない。

(図2) 冠動脈疾患絶対リスク評価チャート(動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版改変)

(表2) 一次予防での管理目標値(動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版改変)

管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
	LDL-C	HDL-C	TG	Non-HDL-C
カテゴリーⅠ(低リスク)	<160	≥40	<150	<190
カテゴリーⅡ(中リスク)	<140			<170
カテゴリーⅢ(高リスク)	<120			<150

*Non-HDL-C=TC-HDL-C.
 *Non-HDL-Cの管理目標は、高TG血症の場合にLDL-Cの管理目標を達成したのちの二次目標である。TGが400mg/dL以上および食後採血の場合は、non-HDL-Cを用いる。
 *これらの値は努力目標値であり、少なくとも目標値に向けて20~30%の低下を基準とすることも重要である。
 *カテゴリーⅠにおける薬物療法の適応を考慮するLDL-C値の基準は180mg/dL以上。

い⁹⁾⁷⁾。女性の場合にはエストロゲンによる血管保護作用が考えられ、閉経前であればほとんどが低リスク群となり、脂質異常症の治療としては、生活習慣の改善が第一優先される。特に、高TG血症と低HDL-C血症は、生活習慣の是正で改善しやすい。米国における調査結果によれば、登録時年齢30~55歳の女性の14年間の追跡で、よい生活習慣(非喫煙、適切な食生活、適度な運動)を行っていた場合、冠動脈疾患の発症のハザード比は0.43(95% CI, 0.33~0.55)と有意に低かったことが示されている⁹⁾。禁煙は冠動脈疾患既往にかかわらず、死亡や心血管リスクの低下をもたらす。一般外来での禁煙指導は心理的なサポートも含めて専門的な知識が必要とされ、最近では禁煙専門外来が設けられるようになってきた。ニコチン依存症に対するニコチンガム等を用いたニコチン置換療法は保険適用となっている。また、禁煙ガイドラインも公表されている¹⁰⁾。日本における冠動脈疾患の死亡率はほかの先進諸国に比べて極めて低く、日本の食習慣は冠動脈疾患の予防に有効であると評価されている¹¹⁾。食生活の是正による有用性は多くの研究が報告されており、過剰なエネルギー摂取の改善¹²⁾、摂取する脂肪の質の改

(表3) 成人(15歳以上) FHヘテロ接合体診断基準(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版改変)

1. 高LDLコレステロール血症(未治療時LDL-C180mg/dL以上)
2. 腱黄色腫(手背・肘・膝などあるいはアキレス腱肥厚)あるいは皮膚結節性黄色腫
3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(2親等以内の血族)

- *2項目以上で診断される。
- *LDL-C 250mg/dL以上の場合、強く疑う。
- *アキレス腱肥厚は軟線撮影により9mm以上。
- *皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まれない。
- *早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満。

(表4) 動脈硬化性疾患予防のための生活習慣の改善(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版改変)

1. 禁煙し、受動喫煙を回避する
2. 過食を抑え、標準体重(標準体重(身長(m)²×22)を維持する
3. 肉の脂身、乳製品、卵黄の摂取を抑え、魚類、大豆製品の摂取を増やす
4. 野菜、果物、未精製穀類、海藻の摂取を増やす
5. 食塩を多く含む食品の摂取を控える
6. アルコールの過剰摂取を控える
7. 有酸素運動を毎日30分以上行う

善(動物性脂肪の飽和脂肪酸より、魚類中のn-3系多価不飽和脂肪酸を摂取する¹³⁾¹⁴⁾等を勧める(表4、表5)。簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)等による食事アセスメントを参考にしてもよい。身体活動の増加は、脂質値の改善をもたらすだけでなく、血圧低下やインスリン抵抗性も改善し、冠動脈疾患の一次・二次予防に有効である¹⁵⁾。運動療法の簡易指針を表6に示す。詳細は健康づくりのための運動指針(厚生労働省)を参照¹⁶⁾。まず3~6か月間にわたり生活習慣の改善を行い、目標値への到達を評価しながら薬物治療の適応を考慮する。治療計画に基づいて療養上の必要な管理を行った場合には、診療所ならびに200床未満の病院であれば、特定疾患療養管理料の算定が可能である。

5. 女性の冠動脈疾患発症あるいは死亡率は閉経前のエストロゲン作用により約10年遅れるが¹⁷⁾、女性の高齢化が進んだことから閉経後には危険因子も考慮し、生活習慣改善による効果が不十分な場合薬物治療を開始してもよい。

6. おもな脂質異常症治療薬の薬効を示す(表7)。このなかで、スタチンはLDL-Cを最も効果的に低下させる薬剤であり、海外で行われた14のRCTをもとにしたメタ解析の結果より、スタチンのLDL-C低下による冠動脈疾患発症に対する有効性と安全性は確立されたものである¹⁸⁾。これによるとLDL-Cの1mmol/L(39mg/dL)低下により冠動脈疾患による死亡が19%減少する結果となった。また、サブグループ解析では有効性に性差を認めない。日本人は欧米人に比べて冠動脈疾患が少ないが、スタチン系の薬剤であるプラバスタチンを用いた日本人を対象とした一次予防を検討した無作為化大規模臨床試験(MEGA)では、有効性、安全性が示されている¹⁹⁾。MEGA試験では女性が68%を占めており、サブ解析によれば、55歳以上の女性の冠動脈疾患のハザード比は0.64(95%CI, 0.38~1.10)であるが食事療法単独群と食事療法とプラバスタチン併用群との有意差を認めなかった。冠動脈疾患+脳梗塞のハザード比は0.63(95%CI, 0.41~0.97)、脳梗塞は0.47(95%CI, 0.25~0.89)とプラバスタチン併用群で有意に発症率低下を認めている²⁰⁾。特に、ストロングスタチンは一定のTG低下作用を期待でき、高TG血症を伴う高LDL-C血症に使用するとよい。副作用としては、稀ではあるが、横紋筋融解症が報告されており、服薬中に筋肉痛や赤褐色尿が出現した時には服薬を中止する。

スタチンには催奇形性があるとしている症例報告があり、妊婦は投与禁忌である²¹⁾。妊娠希望患者へ

(表5) 脂質異常症に対する食事指導(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版改変)

① すべてに共通 食物繊維の充足 総食物繊維として25g以上
② LDL-Cが高い場合 コレステロール摂取制限 200mg以下/日 飽和脂肪酸の摂取量：7% エネルギー未満 多価不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比：1～1.5 水溶性食物繊維、植物ステロール、大豆タンパク摂取の強化
③ トリグリセライドが高い場合 節酒もしくは禁酒 糖質制限 n-3系多価不飽和脂肪酸の充足
④ カイロミクロンが高い場合 脂質エネルギー比：15%未満 中鎖脂肪酸の利用 n-3系多価不飽和脂肪酸の利用 禁酒
他の動脈硬化性疾患の危険因子に対しての食事指導はそれぞれのガイドラインを参照 肥満(肥満症の治療ガイドライン) 高血圧(高血圧治療ガイドライン) 糖尿病(日本糖尿病学会糖尿病治療ガイドライン)

(表6) 運動療法指針(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版)

運動強度* 最大酸素摂取量の約50% 量・頻度 1日30分以上(できれば毎日), 週180分以上 種類 速歩, 社交ダンス, 水泳, サイクリングなど
*運動強度
1) 運動時の脈拍から推定する方法
① カルボーン式(運動時の心拍数) 心拍数(脈拍/分) = ((220 - 年齢) - 安静時心拍数) × 運動強度 + 安静時心拍数
② 簡易法(運動強度50%のとき) 心拍数(脈拍/分) = 138 - (年齢/2)
2) 自覚的な感じから推定する方法: ボルグ・スケール(主観的運動強度)で11～13(楽である～ややきつい)

(表7) おもな脂質異常症治療薬の薬効(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版改変)

分類	LDL-C	TG	HDL-C	Non HDL-C	主な一般名
スタチン	↓↓↓	↓	↑	↓↓↓	スタチンのリスト参照
陰イオン交換樹脂	↓↓	—	↑	↓↓	コレステミド, コレスチラミン
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	↓↓	↓	↑	↓↓	エゼチミブ
フィブラート系薬剤	↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベサフィブラート, フェノフィブラート, クリノフィブラート, クロフィブラート
EPA	—	↓	—	—	イコサペント酸エチル

↓↓↓: ≤-25% ↓↓: -20~-25% ↓: -10~-20%

↑: 10~20% ↑↑: 20~30% —: -10~10%

の投与は十分な注意が必要である。陰イオン交換樹脂は非吸収性であることから、これらの患者への安全性が高くファーストチョイスとなる。

スタチンによる効果が不十分の場合には、表7に示す薬効を参考にイコサペント酸エチル(EPA)や

小腸コレステロールトランスポーター阻害薬等の他剤の併用を考慮する。フィブラート系薬剤については、腎機能障害患者に使用すると横紋筋融解を起こしやすく、スタチンとの併用により発生頻度が高くなり注意が必要である。

高TG血症と低HDL-C血症は生活習慣の是正で改善しやすいが、改善を認めない場合には、フィブラート系薬剤を使用してもよい。

7. HRTは、LDL-CやLp(a)を低下し、HDL-Cを増加する脂質代謝改善効果をもつ²²⁾。2002年に報告された結合型エストロゲンとMPAを経口投与したWHI試験の結果からは、HRTの一次予防効果は否定的である²³⁾。しかしながら、結合型エストロゲン半量投与やエストロゲン経皮投与では心筋梗塞リスクの低下を認めており²⁴⁾²⁵⁾、投与量や投与経路に関する今後の検討が必要である。

文 献

- 1) 平成23年(2011)人口動態統計の年間推計 厚生労働省(III)
 - 2) Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR: Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1128—1131 (II)
 - 3) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H: NIPPON DATA80 Research Group. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007; 190: 216—223 (II)
 - 4) 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」2012版, 日本動脈硬化学会 (Guideline)
 - 5) Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, et al. (eds.), *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, ed. 7, vol. 2, New York, McGraw-Hill, 1995: 1981—2030(Text book) (III)
 - 6) Yoshida M, Kita Y, Nakamura Y, Nozaki A, Okayama A, Sugihara H, Kasamatsu T, Hirose K, Kinoshita M, Ueshima H: Incidence of acute myocardial infarction in Takashima, Shiga, Japan. *Circ J* 2005; 69: 404—408 (II)
 - 7) Kimura Y, Takishita S, Muratani H, Kinjo K, Shinzato Y, Muratani A, Fukiyama K: Demographic study of first-ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Intern Med* 1998; 37: 736—745 (II)
 - 8) 心疾患・脳血管疾患死亡統計の概況：人口動態統計特殊報告。厚生労働大臣官房統計情報部, 人口動態保健統計課, 2006年3月9日発表 (III)
 - 9) Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC: Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16—22 (II)
 - 10) 禁煙ガイドライン(2010年改訂版) 日本口腔衛生学会, 日本口腔外科学会, 日本公衆衛生学会, 日本呼吸器学会, 日本産科婦人科学会, 日本循環器学会, 日本小児科学会, 日本心臓病学会, 日本肺癌学会 (Guideline)
 - 11) Marmot MG, Syme SL, Kagan A, Kato H, Cohen JB, Belsky J: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 514—525 (II)
 - 12) Watts GF, Jackson P, Mandalia S, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Lewis B: Nutrient intake and progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 328—332 (II)
 - 13) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354 (9177): 447—455 (I)
-

- 14) Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G: N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298—304 (I)
 - 15) Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK: American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107 (24): 3109—3116 (Guideline)
 - 16) 健康づくりのための運動指針 2006 (厚生労働省) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/undou01/pdf/data.pdf> (Guideline)
 - 17) Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4—12 (II)
 - 18) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267—1278 (I)
 - 19) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y; MEGA Study Group: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368 (9542): 1155—1163 (I)
 - 20) Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, Tajima N, Kushiro T, Teramoto T, Uchiyama S, Nakamura H; MEGA Study Group: Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). *Circulation* 2008; 117: 494—502 (I)
 - 21) Edison RJ, Muenke M: Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004; 350: 1579—1582 (III)
 - 22) The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199—208 (I)
 - 23) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321—333 (I)
 - 24) Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard Ø: Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2660—2668 (II)
 - 25) Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ: A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933—941 (II)
-

CQ425 閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？*Answer*

1. 続発性骨粗鬆症を含む，他の低骨量を呈する疾患の有無を確認する。(B)
2. 骨密度測定値や脊椎エックス線像から診断する。(B)
3. 薬物療法は薬物治療開始基準を満たせば(図5, 7),骨粗鬆症の診断基準を満たさなくとも開始できる。(B)
4. 骨折危険性は WHO 骨折リスク評価ツール：FRAX[®]，家族歴から評価する。(C)

▷ 解 説

1) 閉経後骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症に分類され，原発性骨粗鬆症の診断基準 2012 年度改訂版(表 1)に従い診断する¹⁾。低骨量を呈する疾患²⁾は原発性のほかに，続発性骨粗鬆症およびその他の疾患があり，これらをまず除外する(図 1)。婦人科でよく遭遇する原発性および続発性無月経(神経性食欲不振症を除く)，早期卵巣機能不全，早発閉経，早期閉経，閉経前の卵巣摘出などは低骨量を呈することが知られているが，これらは性腺機能不全に一括され続発性骨粗鬆症に分類されている。続発性骨粗鬆症では原因を把握し除去，治療することが，現疾患のみならず骨脆弱性の管理にも役立つ。さらにステロイド性骨粗鬆症に代表されるように骨折リスクの上昇は骨量低下のみでは説明できないため，原発性骨粗鬆症と同じ骨評価のカットオフ値をあてはめることができない。

2) 原発性骨粗鬆症の診断は原発性骨粗鬆症の診断基準 2012 年度改訂版¹⁾に従い，脆弱性骨折の有無と骨密度から診断する。診断手順を図 2 に模式化した。

【脆弱性骨折の診断】脆弱性骨折とは，軽微な外力によって発生した非外傷性骨折と定義され，軽微な外力とは，立った姿勢からの転倒か，それ以下の外力をさす。脆弱性骨折のうち椎体骨折または大腿骨近位部骨折がある場合は骨密度によらず原発性骨粗鬆症と診断する。

椎体骨折の有無は，腰背部痛などの明らかな症状を示さない無症候性の骨折が全体の 3 分の 2 を占めるため脊椎エックス線像から確認することが望ましい。椎体骨折により生じる椎体変形を胸椎・腰椎側面エックス線像で判定する方法には，定量的評価法(quantitative morphometry：QM 法)³⁾と半定量的評価法(semiquantitative method：SQ 法)⁴⁾とがある。QM 法では椎体の前縁高(A)，中央高(C)，後縁高(P)を計測し，C/A，C/P のいずれかが 0.8 未満，または A/P が 0.75 未満の場合を椎体骨折と判定する。椎体の高さが全体的に減少する場合(扁平椎)には，判定椎体の上位または下位の A，C，P よりおのおのが 20% 以上減少している場合を椎体骨折とする(図 3)。SQ 法は，計測は行わずに側面像の目視により椎体高の低下や椎体面積の減少を推定する方法である。椎体変形の程度を，正常形態(グレード 0)を基準にして，軽度変形(グレード 1)，中等度変形(グレード 2)，高度変形(グレード 3)に分類し，グレード 1 以上にあてはまる場合を椎体骨折と判定する(図 4)。

椎体および大腿骨近位部以外の脆弱性骨折が，肋骨，骨盤(恥骨，坐骨，仙骨を含む)，上腕骨近位部，橈骨遠位端，下腿骨に認められた場合，骨密度が YAM(若年成人平均値；young adult mean)の 80% 未満であれば原発性骨粗鬆症と診断する。

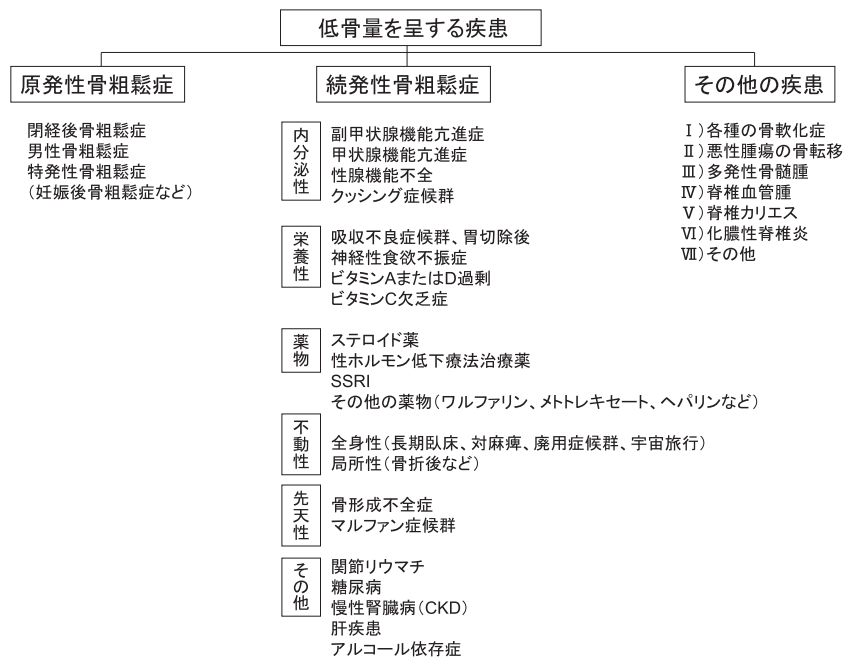
【骨密度測定による診断】脆弱性骨折がなく，骨密度が YAM の 70% 以下または $-2.5SD$ 以下の場合も原発性骨粗鬆症と診断する。骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また，複数部位で測定した場合にはより低い%値または SD 値を採用することとする。腰椎においては L1～L4

(表 1) 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012 年度改訂版)

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

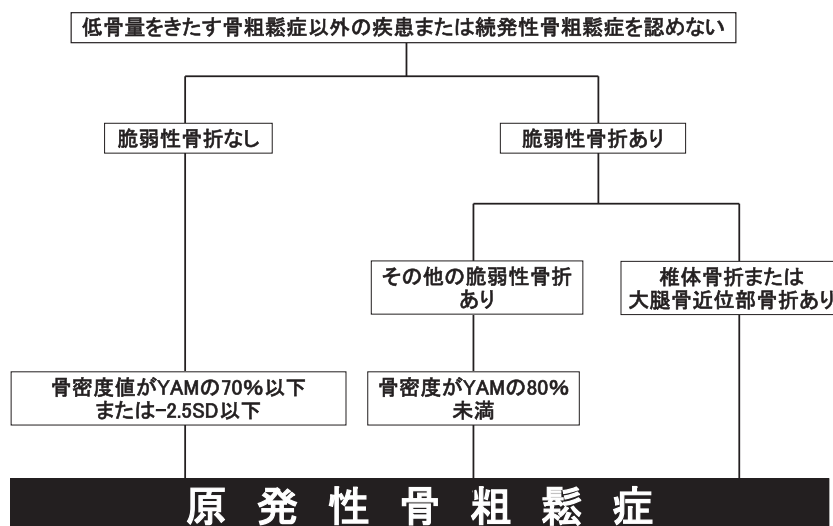
I. 脆弱性骨折 ^(注1) あり 1. 椎体骨折 ^(注2) または大腿骨近位部骨折あり 2. その他の脆弱性骨折 ^(注3) があり、骨密度 ^(注4) がYAMの80%未満
II. 脆弱性骨折なし 骨密度 ^(注4) がYAMの70%以下または-2.5SD以下

- YAM：若年成人平均値（腰椎では20～44歳，大腿骨近位部では20～29歳）
- 注1 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。
- 注2 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが望ましい。
- 注3 その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。
- 注4 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部またはtotal hip (total proximal femur)を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみを使用する。
- 付記 骨量減少（骨減少）[low bone mass (osteopenia)]：骨密度が-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合を骨量減少とする。

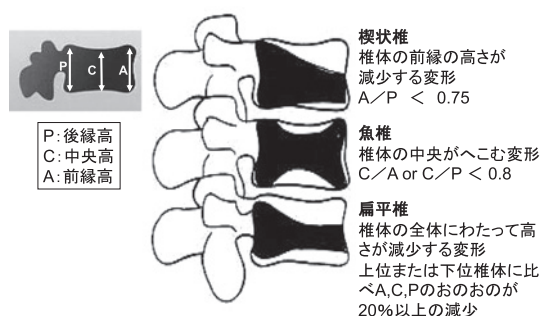


(図 1)

または L2～L4 を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部または total hip (total proximal femur)を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみを使用する。各測定の基本値¹⁾を表 2 に示す。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」²⁾では、“どの部位の測定が診断に有用か”との Clinical Question に対し、『dual-energy X-ray absorptiometry : DXA を用いて、腰椎と大腿骨近位部の両者を測定することが望ましく、後者は左右いずれの測定でもよ



(図2) 原発性骨粗鬆症の診断手順

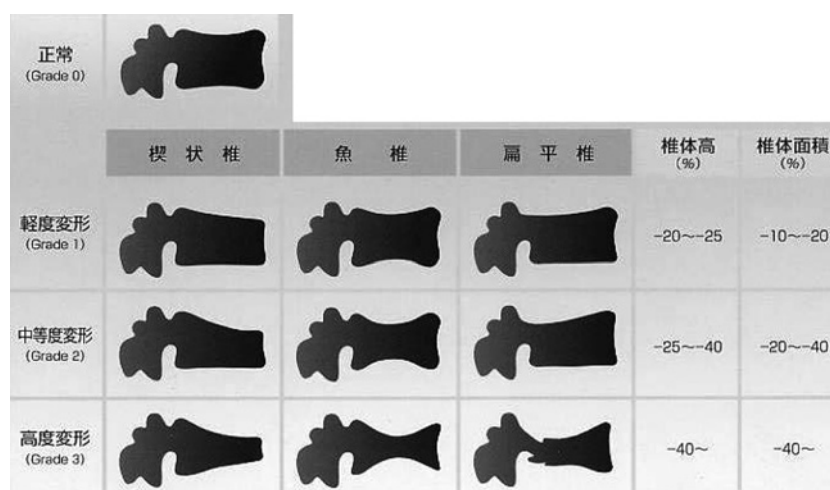


(図3) 定量的評価法による椎体骨折の診断

い』と記載されている。腰椎および大腿骨近位部測定が困難な場合の具体例として、両側股関節術後例、腰椎椎体骨折多発例、強度変形性脊椎症例、極度の肥満症例などがあげられる。現時点では、踵骨 QUS (quantitative ultrasound) 法はスクリーニングには有用であるものの原発性骨粗鬆症の診断には用いることはできない。なお、骨量減少(骨減少)[low bone mass (osteopenia)]は、骨密度が $-2.5SD$ より大きく $-1.0SD$ 未満の場合と定義された。 $-1.0SD$ は、YAMのほぼ88%に一致する。

骨代謝マーカーは骨の質を評価し、その上昇は骨密度とは独立した骨折危険因子であることが確認されている。また、診断時の骨代謝状態を評価することは推奨されるが、閉経後骨粗鬆症の診断自体には必ずしも必要ではない。適用上は診断確定後の薬物治療方針の選択時に1回、その後6か月以内の薬物効果判定時に1回限り、また薬物治療方針を変更したときは変更後6か月以内に1回に限り算定できる。骨吸収抑制薬使用時は薬物の有効性評価の有用な手段となる⁵⁾。

3) および4) 骨粗鬆症の治療は、骨折危険性を抑制しQOLの維持改善をはかることが目的である。そのため骨折危険性を正確に評価する必要があるが、骨密度のみでは骨折リスクを評価できないことが明らかとなってきた。わが国では脆弱性骨折の有無が診断基準に入っているが、骨密度と独立した新たな骨折リスクを示す重要なリスク因子であるからである。また同じ骨密度を有していても年齢が高いほど骨折リスクは高まる。これら骨密度以外の臨床的骨折危険因子が多く存在し、危険因子を加味しないと真の治療対象者を選別できないことが世界的にも問題とされた。そのため骨粗鬆症診断基準とは別に骨折を予防するための薬物治療開始基準²⁾が提唱されている(図5)。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライ



(図4) 半定量的評価法による椎体骨折の診断

(表2) 日本人女性における骨密度のカットオフ値 (g/cm²)

部位	機種	骨密度 (YAM±SD)	YAMの80%に相当する骨密度値	骨粗鬆症のカットオフ値 (注1)
腰椎 (L1 ~ L4)	QDR	0.989±0.112	0.791	0.709
	DPX	1.152±0.139	0.922	0.805
	DCS-900	1.020±0.116	0.816	0.730
腰椎 (L2 ~ L4)	QDR	1.011±0.119	0.809	0.708
	DPX	1.192±0.146	0.954	0.834
	DCS-900	1.066±0.126	0.853	0.751
	XR	1.040±0.136	0.832	0.728
	IX	1.084±0.129	0.867	0.758
大腿骨頸部	QDR	0.790±0.090	0.632	0.565
	DPX	0.939±0.114	0.751	0.654
	DCS-900	0.961±0.114	0.769	0.676
Total hip	QDR	0.875±0.100	0.700	0.625
	DPX	0.961±0.130	0.769	0.636
	DCS-900	0.960±0.114	0.768	0.675
橈骨	DCS-600	0.646±0.052	0.517	0.452
	XCT-960 (注2)	405.36±61.68	324.29	283.75
	pDXA	0.753±0.066	0.602	0.527
	DTX-200	0.476±0.054	0.381	0.333
第二中手骨	CXD (注3)	2.741±0.232	2.193	1.919
	DIP (注3)	2.864±0.247	2.291	2.005

注1: カットオフ値はYAMの70%または-2.5SDを示す。注2: XCT-960の単位はmg/cm³。

注3: CXD, DIPの単位はmmAl

ン2011年版では新規にWHOの定めた骨折危険因子評価が採用された。WHO骨折リスク評価ツール (Fracture Risk Assessment Tool: FRAX[®]) は、危険因子によって個人の骨折絶対リスクを評価し、薬物治療開始のカットオフ値として使用されることを目的として作成されたツールであり、骨密度測定が無くとも評価できるという利点を有している。国や地域の特性を踏まえて、各リスクの重みと平均余命を考慮したアルゴリズムで骨折絶対リスクを算定している。日本版[®]も作成されており、インターネットで<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>から利用することができる。入力する項目は、年齢、性別、体重、身長、50歳以降の骨折歴、両親の大腿骨近位部骨折歴、現在の喫煙、糖質コルチコイドの使用歴の有無、関節リウマチの有無、続発性骨粗鬆症の有無、アルコール摂取(1日3単位以上)、大腿骨頸部

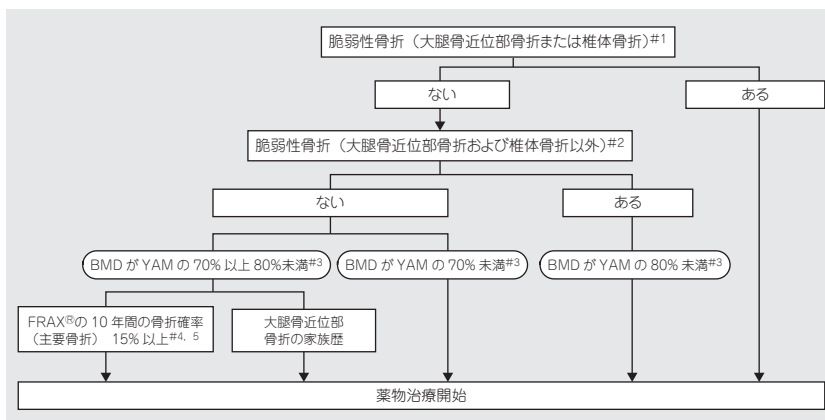
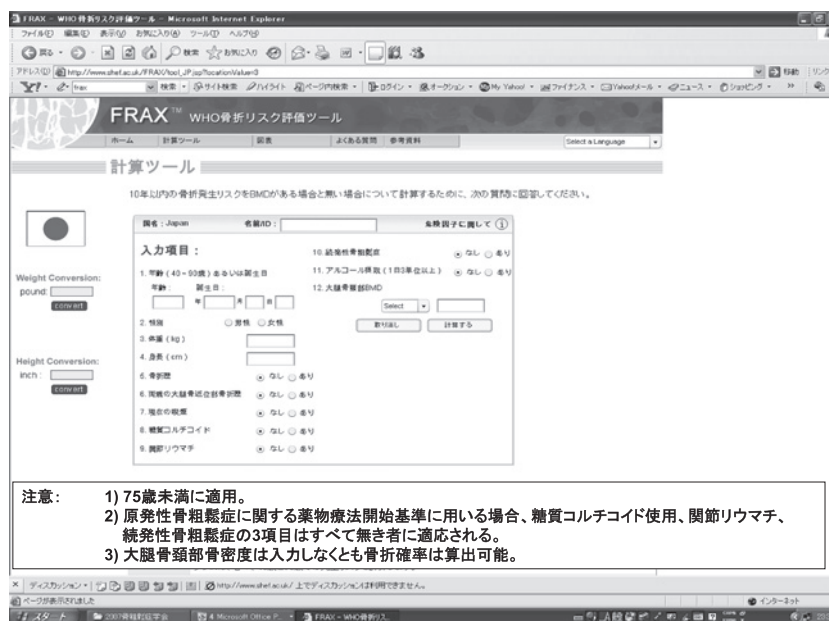


図 21 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

- #1：女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた、大腿骨近位部骨折または椎体骨折をさす。
- #2：女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折または肋骨骨折をさす。
- #3：測定部位によってはTスコアの併記が検討されている。
- #4：75歳未満で適用する。また、50歳代を中心とする世代においては、より低いカットオフ値を用いた場合でも、現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。
- #5：この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAX®の項目のうち糖質コルチコイド、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち、これらの項目がすべて「なし」である症例に限って適用される。

(図 5) 薬物治療開始基準



(図 6) インターネット上のFRAX®入力画面および注意事項

骨密度の12項目である(図6)。これら情報から各個人の将来10年間の骨折発生確率(%)を、主要な骨粗鬆症性骨折と大腿骨近位部骨折とに分けて算出する。骨密度は入力した方が正確であるがしなくともBMIから推定し算出可能である。

薬物治療開始基準では、骨量減少(YAM 70%以上80%未満)者に対し、FRAX®で算出した主要骨粗鬆症性骨折の確率が15%以上または大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合は薬物治療を推奨している。ただし、FRAX®での評価は75歳未満かつ原発性骨粗鬆症に関する薬物療法開始基準なので、糖質コルチコイド使用、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症の3項目はすべてなき者に適応される。この治療開始基準では、閉経以降の大腿骨近位部または椎体における脆弱性骨折がある場合は骨密度評価によらず、また骨量減少(YAM 70%以上80%未満)者における脆弱性骨折が、前腕骨遠位端、上腕骨近

骨密度 (TAM値)	80%以上			治療開始
	80%未満	* 治療開始	治療開始	
	70%以上			
	70%未満	治療開始		
		なし	*** 椎体・大腿骨近位部以外の骨折	椎体骨折または大腿骨近位部骨折
** 脆弱性骨折				

* FRAXの10年間の骨折確率15%以上、または大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合

** 脆弱性骨折とは、閉経以降、軽微な外力で生じた骨折を指す

***前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折、肋骨骨折を指す

(図 7) 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

位部、骨盤、下腿、肋骨に認められた場合はすでに治療対象となっていたが、これに2012年度版の診断基準が追従した形となった。この治療開始基準は厳格な規則ではないが、日常臨床における意思決定に資する目安のひとつとして利用されることが推奨されている。図7に模式化し簡略化した治療開始基準を示した。

文 献

- 1) 日本骨代謝学会, 日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会: 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012年度改訂版). Osteoporosis Jpn 2013; 21: 9-21 (診断基準)
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版, 東京, ライフサイエンス出版, 2011 (Guideline)
- 3) 原発性骨粗鬆症診断基準 (1996年度版). 日本骨代謝学会会誌 1997; 14: 219-233 (診断基準)
- 4) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al.: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8: 1137-1148 (III)
- 5) 日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会: 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2012年版, 東京, ライフサイエンス出版, 2012 (Guideline)
- 6) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, et al.: Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). Osteoporos Int 2008; 19: 429-435 (III)

CQ426 閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？*Answer*

1. ビスホスホネート薬，選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) を第一選択とする. (A)
2. 更年期障害を伴う女性ではエストロゲン（結合型エストロゲン，17β エストラジオール）を用いたホルモン補充療法を行う (CQ412, 413 参照). (B)
3. カルシウム薬，活性型ビタミン D₃ 薬，ビタミン K₂ 薬は，病態に応じて主治療薬に併用する. (C)

【代表的治療薬の処方例】

薬効分類名	一般名	商品名	使用方法
ビスホスホネート薬	アレンドロネート	ボナロン® フォサマック®	1週 35mg 錠分 1，または 1日 5mg 錠分 1
	リセドロネート	ベネット® アクトネル®	1月 75mg 錠分 1，または 1週 17.5mg 錠分 1，または 1日 2.5mg 錠分 1
	ミノドロン酸	ポノテオ® リカルボン®	4週 50mg 錠分 1，または 1日 1mg 錠分 1
選択的エストロゲン受容体モジュレーター	ラロキシフェン塩酸塩	エピスタ®	1日 60mg 錠分 1
	バゼドキシフェン酢酸塩	ビピアント®	1日 20mg 錠分 1

▷ 解 説

骨粗鬆症の治療薬にはさまざまな種類があり，さらにこの数年間でミノドロン酸，バゼドキシフェン酢酸塩，テリパラチド，エルデカルシトール，イバンドロン酸，デノスマブと有効性の高い新薬が次々と臨床使用に供されている．臨床家にとっては薬剤選択の幅が広がったが，その分それぞれの病態と薬剤の特性を熟知して治療に当たる必要がある．表に各薬剤のエビデンスの強さによる推奨度を「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」¹⁾から引用した．

1. ビスホスホネート薬は，破骨細胞に取り込まれてアポトーシスを起こすことにより強力な骨吸収抑制作用を現す．アレンドロネート²⁾，リセドロネート³⁾には，骨密度増加，椎体骨折予防，非椎体骨折予防の各効果に関して十分なエビデンス (A 評価) があり，治療薬として推奨される．ミノドロン酸はわが国で開発されたビスホスホネート薬であり，骨密度増加効果，椎体骨折予防効果が証明されている⁴⁾．非椎体骨折の予防効果については，大腿骨近位部骨折を主評価項目とした臨床試験が実施されていないため C 評価であるが，前述の 2 剤と同等の効果を有するものと考えられる．

これらビスホスホネート薬では，副作用として顎骨壊死の発症が報告されており注意を要する⁵⁾．多くは抜歯などの侵襲的歯科治療後の発症であり，服薬中に抜歯などが必要となった際には服用期間と顎骨壊死の危険因子 (飲酒，喫煙，糖尿病，ステロイド薬使用，肥満，抗がん治療，口腔内衛生不良)，骨折のリスクを考慮して休薬の要否を決定する．すなわち，服用期間が 3 年未満で危険因子がない場合は原則として休薬しない．服用期間が 3 年以上の場合や 3 年未満でも危険因子がある場合には，医師と歯科医師とが互いのリスクについて協議し方針を決める．休薬の期間は定まっていないが，3 か月間が推奨されている⁶⁾．また，ビスホスホネート薬の長期間服用者で大腿骨転子下および骨幹部の骨折の発症が報

(表) 骨粗鬆症治療薬の推奨グレード一覧

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折
ビスホスホネート薬	エチドロネート	A	B	C	C
	アレンドロネート	A	A	A	A
	リセドロネート	A	A	A	A
	ミノドロン酸	A	A	C	C
選択的エストロゲン受容体モジュレーター	ラロキシフェン	A	A	B	C
	バゼドキシフェン	A	A	B	C
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン	A	A	A	A
	エストラジオール	A	C	C	C
活性型ビタミン D ₃ 薬	アルファカルシドール	B	B	B	C
	カルシトリオール	B	B	B	C
	エルデカルシトール	A	A	B	C
ビタミン K ₂ 薬	メナテレノン	B	B	B	C
カルシウム薬	ヒアスパラギン酸カルシウム	C	C	C	C
	リン酸水素カルシウム	C	C	C	C
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド(遺伝子組換え)	A	A	A	C

グレード A：行うよう強く勧められる グレード C：行うよう勧めるだけの根拠が明確でない

グレード B：行うよう勧められる グレード D：行わないよう勧められる

〔骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版〕¹⁾ から引用改変

告されており、長期の投与では注意が必要である⁷⁾。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator : SERM) は、エストロゲン受容体にエストロゲンと競合的に結合し、骨格系や脂質代謝ではエストロゲン作動薬として作用する一方、子宮内膜や乳腺組織に対してはエストロゲン作用を発現しないことを特徴とする。ラロキシフェン塩酸塩⁸⁾、バゼドキシフェン酢酸塩⁹⁾ともに骨密度増加、椎体骨折予防の効果は十分である (A 評価) が、薬理作用の詳細は解明されていない。

2. エストロゲン分泌の低下が閉経後骨粗鬆症の要因である以上、エストロゲンの補充は骨粗鬆症の予防や治療に対し最も合理的な手段と考えられる。実際にエストロゲンは強力な骨粗鬆症治療効果を有し、閉経後比較的早期で更年期症状を伴う女性の骨粗鬆症の治療では第 1 選択薬といえる。エストロゲンは骨代謝以外に多種の生理および薬理作用を有するため、そのリスクとベネフィットを十分に考慮して用いなければならない。例えば、子宮のある女性では子宮内膜癌の発生を抑制するためにプロゲステンの併用が必要である。エストロゲンの投与に際しての詳細は CQ412, CQ413 を参照されたい。

エストロゲン薬では、結合型エストロゲンは骨密度増加、椎体骨折予防、非椎体骨折予防いずれの効果に関しても国外でエビデンスが示されているが¹⁰⁾、わが国では骨粗鬆症に対する保険適用がないことに留意する。17β エストラジオール¹¹⁾は骨密度増加効果のエビデンスも保険適用もあるため、ホルモン補充療法の再評価に伴い閉経後早期にもっと利用されてもよい薬剤であると考えられる。エストリオールは子宮内膜への影響が少ない反面骨密度増加作用が弱く、投与対象が限定される。

3. カルシウム薬は、骨折危険性を低下させる効果は他の薬物に比べて弱いものの、わずかながら骨密度上昇効果が認められている¹²⁾。主治療薬としては勧められないが、日本人のカルシウム摂取量が少ないことを考慮すると、他の治療薬の効果を十分に発揮させるためにカルシウム摂取不足例での併用が推奨される。

活性型ビタミン D₃ 薬であるアルファカルシドール (アルファロール[®]、ワンアルファ[®])、カルシトリオール (ロカルトロール[®]) は、単独でも骨密度上昇効果、骨折抑制効果ともに認められているが、その

効果はビスホスホネート薬よりは弱い¹³⁾。しかし高度の椎体骨折を有する患者を対象とした臨床試験でアレンドロネートとの併用効果が認められており、骨折危険性の高い患者ではビスホスホネート薬との併用が推奨される¹⁴⁾。また活性型ビタミン D₃ 薬は、高齢者での転倒抑制効果が確認されており、骨格筋への直接作用と考えられている¹⁵⁾。高齢の骨粗鬆症患者では、骨折予防のために主治療薬と併用することが推奨される。

2011年に認可されたエルデカルシトール（エディロール[®]）は活性型ビタミン D₃ の誘導体であり、従来型の活性型ビタミン D₃ 薬が有する Ca 代謝調節作用を保持しつつ強い骨吸収抑制作用をも発揮する。アルファカルシドールとの比較試験で骨密度上昇効果および椎体骨折抑制効果のいずれもアルファカルシドールを有意に上回る成績が得られており¹⁶⁾、今後は骨粗鬆症患者全般に使用されると考えられる。

ビタミン K₂（メナテトレノン）は骨基質内のオステオカルシン量を調節しており、その不足は骨質の強度の低下から骨折リスクを増大させることが知られている。ビタミン K₂ 薬（グラケー[®]など）の骨密度上昇効果はわずかであるが、骨折抑制効果が報告されており¹⁷⁾、ビタミン K₂ 不足の指標である ucOC（低カルボキシル化オステオカルシン）濃度を指標に投与する（カットオフ値；4.5ng/mL 以上）。

文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版，東京，ライフサイエンス出版，2011（Guideline）
 - 2) Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al.: Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD001155 (I)
 - 3) Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al.: Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 517—523 (I)
 - 4) Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, et al.: Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1429—1437 (I)
 - 5) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al.: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology and Japanese society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 365—383 (III)
 - 6) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 他：ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー，大阪，大阪大学出版会，2010（III）
 - 7) Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al.: Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761—1771 (III)
 - 8) Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al.: Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 313—316 (I)
 - 9) Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al.: Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1923—1934 (I)
-

- 10) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.: Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701—1712 (I)
 - 11) Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, et al.: A combination of low doses 17 beta-estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 177—187 (I)
 - 12) Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al.: Use of Calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657—666 (I)
 - 13) Papadimitriopoulos E, Wells G, Shea B, et al.: Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 560—569 (I)
 - 14) Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, et al.: Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-02. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1273—1284 (I)
 - 15) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al.: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692 (I)
 - 16) Matsumoto T, Ito M, Hayashi Y, et al.: A new active vitamin D(3) analog, eldecalcitol, prevents the risk of osteoporotic fractures—A randomized, active comparator, double-blind study. *Bone* 2011; 49: 605—612 (I)
 - 17) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al.: Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 515—521 (I)
-

CQ427 骨粗鬆症を予防するには？*Answer*

1. 荷重負荷運動や散歩，開眼片足起立運動などを継続的に行うことを勧める。(B)
2. カルシウム，ビタミンD，ビタミンKを豊富に含む食品の摂取を勧める。(B)
3. 骨量減少の早期発見のために，65歳以上の場合，および周閉経期以降65歳未満で骨折危険因子(アルコール摂取，喫煙，家族歴)を有する場合に骨密度測定を行う。(B)
4. 長期の第2度無月経，早発閉経，閉経前の両側卵巣切除術後では，ホルモン補充療法を行う。(B)
5. 更年期以降ではホルモン補充療法を行う。(C)

▷解説

骨粗鬆症とそれによる骨折の予防は，女性の生涯にわたる健康支援を行ううえで産婦人科医が担うべき大きな役割である。

骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし，骨折リスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義されている。骨強度は骨密度と骨質の2つの要素からなり，骨密度は骨強度のほぼ70%を説明するとされているため¹⁾，骨粗鬆症の予防には骨密度の維持が不可欠である。骨密度は，日本人女性での年齢別骨量の調査から，思春期にスパート的に増加して20歳頃にほぼ最大値に達し，閉経前後から急速に減少することが明らかにされている²⁾。したがって骨粗鬆症の発症予防では，若年期に高い最大骨量(peak bone mass; PBM)を獲得しておくこと，および閉経後もその骨量をできるだけ維持することの2点が要点である。またBMIの低値は骨粗鬆症による骨折リスクを増加させるため，やせやダイエットによる体重減少に対して注意を促す必要がある。

骨粗鬆症の一次予防は，発症危険因子のうち除去可能なものを早期に取り除くことであり，カルシウム摂取などの栄養指導，継続的な運動の指導，喫煙・飲酒という嗜好品への指導を行う。二次予防としては，骨粗鬆症検診を通して骨量減少を早期に発見し，適切な指導や治療的介入を行う³⁾。

1. 若年期の骨密度に対する身体活動の介入の成果には数多くの報告があり，特に成長期における運動歴の有無が閉経前後の骨密度にまで反映されることが多くの疫学的調査によって示されている。最大骨量に到達するまでの時期，すなわち思春期に，バスケットボールなど垂直荷重系の運動をクラブ活動などで継続的に行うことが，高い骨密度獲得に効果的である⁴⁾。

中高年期の女性でも，運動が椎体や大腿骨近位部の骨量を増加させることを示す介入研究は多数あり，衝撃荷重運動や抵抗荷重運動が有効と考えられている⁵⁾。高齢者に関しても活発な身体活動が座りがちな生活よりも大腿骨近位部骨折を低下させることが示されており，日常生活のなかで散歩⁶⁾や背筋を鍛えるような動作⁷⁾を積極的に行うことが推奨される。なお，わが国で考案された1日3回1分間の開眼片足起立運動は，大腿骨骨密度の改善と転倒予防効果が認められており，骨粗鬆症による大腿骨近位部骨折の予防に有用である⁸⁾。

2. 閉経後骨粗鬆症の予防には若年期からの適切な栄養，特にカルシウムの十分な摂取が推奨されている⁹⁾。カルシウム摂取と骨密度増加との関係については，メタアナリシスによると多くの研究で有意な関連を認めており，その関連は若年女性ではより強く，閉経後女性ではより弱い傾向がある¹⁰⁾。「日本人の

食事摂取基準（2010年版）¹¹⁾には健康女性のカルシウム摂取推奨量が示されており、1日の推奨量は12～14歳では800mg、15～69歳では650mg、70歳以上では600mgである。

閉経後女性の骨粗鬆症の食事療法では、エネルギー源や各種栄養素がバランスよく摂取されていることはいままでのないが、特に骨代謝に関わるカルシウム（800mg以上、食事で十分に摂取できない場合には1,000mgのサプリメントを用いる）、ビタミンD（400～800IU（10～20μg））、ビタミンK（250～300μg）を積極的に摂取することが重要と考えられている（括弧内は1日の目標摂取量）³⁾。特に日光照射不足が疑われる女性ではビタミンD不足に注意する。これらの栄養素を多く含む食品の例を表に示した。

喫煙と過度の飲酒はそれぞれ骨粗鬆症の危険因子である。喫煙には抗エストロゲン作用と腸管でのカルシウム吸収抑制作用、尿中への排泄促進作用があり、喫煙者では骨折リスクが高まる¹²⁾。またアルコールを多量に摂取すると腸管でのカルシウム吸収抑制作用と尿中への排泄促進作用により骨粗鬆症のリスクが高まる。1日3単位（1単位はエタノール8～10g）以上のアルコール摂取は骨粗鬆症性骨折のリスクを1.38倍、大腿骨近位部骨折のリスクを1.68倍高め、このリスクはアルコールの摂取量に依存して上昇するとの報告がある¹³⁾。

3. 骨粗鬆症の二次予防は骨量減少の早期発見であり、そのためには骨粗鬆症検診として骨密度測定を行う。「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2011年版」では骨粗鬆症検診の対象を“すべての65歳以上の女性”および“骨折危険因子を有する65歳未満の閉経後から閉経周辺期の女性”と推奨している。骨折危険因子とは、過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴である³⁾。また早発閉経や閉経前に両側卵巣摘出が行われた女性、GnRHアゴニスト療法を受けている患者で治療前

(表) カルシウム、ビタミンD、ビタミンKを多く含む食品

●カルシウムを多く含む食品			●ビタミンDを多く含む食品		
食品	1回使用量 (g)	カルシウム量 (mg)	食品	1回使用量 (g)	ビタミンD量 (μg) [IU]
牛乳	200	220	きくらげ	1	4.4 [176]
スキムミルク	20	220	サケ	60	19.2 [768]
プロセスチーズ	25	158	ウナギのかば焼き	100	19.0 [760]
ヨーグルト	100	120	サンマ	60	11.4 [456]
干しエビ	10	710	ヒラメ	60	10.8 [432]
ワカサギ	70	315	イサキ	60	9.0 [360]
シシャモ	50	175	タチウオ	60	8.4 [336]
豆腐	75	90	カレイ	60	7.8 [312]
納豆	50	45	メカジキ	60	6.6 [264]
小松菜	95	162	なまり節	30	6.3 [252]
チンゲンサイ	100	100			
●ビタミンKを多く含む食品					
食品	1回使用量 (g)	ビタミンK量 (μg)			
卵	50	7			
納豆	50	300			
ほうれん草	80	216			
小松菜	95	200			
にら	50	90			
ブロッコリー	50	80			
サニーレタス	10	16			
キャベツ	50	39			
カトワかめ	1	16			
のり	0.5	2			

ビタミンKはこのほかに植物油に含まれている。

骨粗鬆症 検診・保健指導マニュアル（ライフサイエンス出版、2009）¹⁷⁾ から引用

から低骨密度状態にある場合や治療を反復している場合、ステロイド投与を受けている患者など、続発性骨粗鬆症の発症が懸念される対象に対しても骨量低下のリスクを考えて骨粗鬆症検診を行う。

最近では、骨密度測定を行わずに年齢、BMI、飲酒、喫煙、骨折の既往、両親の大腿骨頸部骨折既往などの骨折危険因子から骨折リスクを評価する FRAX[®] (fracture risk assessment tool) が考案されていて、骨粗鬆症検診対象者の検出や薬物治療の必要性の評価に利用されつつある¹⁴⁾。

4. 産婦人科外来診療では、各種婦人科疾患に伴う続発性骨粗鬆症に対する予防と早期診断・治療を行う必要があり、原発性無月経 (Turner 症候群など)、神経性食欲不振症や体重減少性無月経、早発閉経、閉経前の両側卵巣摘出、長期間反復する GnRH アゴニスト治療などの患者が対象となる。これらの患者では長期のエストロゲン欠乏により続発性骨粗鬆症を発症する危険が高いため、エストロゲン薬の投与により病態の改善を図ることが将来の骨粗鬆症発症の予防に有用である (CQ426 の解説 3 を参照)。

5. 女性では閉経以後に、血中エストロゲン濃度の低下とともに急速に骨量減少が進行するため、更年期からのホルモン補充療法による骨粗鬆症予防効果が期待される。実際に臨床試験では、主に健常女性を対象とした RCT のメタアナリシスで、ホルモン補充療法によって非椎体骨骨折が 27% 減少し¹⁵⁾、また米国の一般健康女性を対象とした WHI 試験で、結合型エストロゲン 0.625mg とメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) 2.5mg の合剤の連日服用により椎体骨・非椎体骨の骨折予防効果が得られている¹⁶⁾。このようにエストロゲンは、更年期症状を有する骨粗鬆症患者の治療の第 1 選択薬であるが (CQ426)、更年期以後の健康な女性の骨粗鬆性骨折の予防にも有用である。

エストロゲン薬の具体的な使用法や投与期間についての注意は他の CQ を参照されたい。

文 献

- 1) Osteoporosis Prevention: Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1—45 (III)
 - 2) Orito S, Kuroda T, Onoe Y, et al.: Age-related distribution of bone and skeletal parameters in 1,322 Japanese young women. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 698—704 (II)
 - 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版, 東京, ライフサイエンス出版, 2011 (Guideline)
 - 4) Miyabara Y, Onoe Y, Harada A, et al.: Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 414—418 (II)
 - 5) Wallace BA, Cumming RG: Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 10—18 (I)
 - 6) Martyn-St James M, Carroll S: Meta-analysis of walking for prevention of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 2008; 43: 521—531 (I)
 - 7) Hongo M, Itoi E, Shiraki M, et al.: Effect of low-intensity back exercise on quality of life and back extensor strength in patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1389—1395 (I)
 - 8) Sakamoto K, Nakamura T, Hagino H, et al.: Effects of unipedal standing balance exercise on the prevention of falla and hip fracture among clinically defined high-risk elderly individuals: a randomized controlled trial. *J Orthop Sci* 2006; 11: 1389—1395 (I)
 - 9) Hirota T, Kusu T, Hirota K: Improvement of nutrition stimulates bone mineral gain in Japanese school children and adolescents. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1057—1064 (II)
-

- 10) Welten DC, Kemper HC, Post GB, et al.: A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 1995; 125: 2802—2813 (I)
 - 11) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 日本人の食事摂取基準 2010年版, 東京: 第一出版, 2009 (Guideline)
 - 12) Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al.: Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 155—162 (I)
 - 13) Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al.: Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 737—742 (I)
 - 14) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, et al.: Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). *Osteoporos Int* 2008; 19: 429—435 (III)
 - 15) Torgerson DJ, Bell-Syer SE: Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891—2897 (I)
 - 16) Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.: Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729—1738 (I)
 - 17) 折茂 肇監修: 骨粗鬆症 検診・保健指導マニュアル, 東京: ライフサイエンス出版, 2009 (III)
-

【 無断転載，引用を禁じます。転載等される場合には，日本産科婦人科学会事務局内
ガイドライン委員会にお諮り下さい。】

産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2014

定価 5,000円（税込み）

6,000円（電子版付：税込み）

2014年3月30日 初版第1刷発行（8,000部）

2014年6月30日 初版第2刷発行（5,000部）

編集・監修 公益社団法人 日本産科婦人科学会
公益社団法人 日本産婦人科医会
発行所 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局
〒113-0033 東京都文京区本郷2-3-9 ツインビュー御茶の水3階
電話 03-5842-5452
FAX 03-5842-5470
印刷所 〒114-0024 東京都北区西ヶ原3-46-10 株式会社 杏林舎
乱丁・落丁本はお取り替えいたします。