

会員各位

産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編作成委員会
委員長 八重樫伸生

日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同事業として「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2014」(以下、本書)の作成が進められており、2014年2月刊行が予定されています。2014年版では「産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2011」の72項目のClinical Question(CQ) & Answer(A)の見直しを行うとともに新たな9項目のCQ&Aを追加致しました。また、2項目のCQ&Aについては細分化を行い、5項目の新たなCQ&Aとしました。本書中には84項目のCQとそれに対するAnswerが示される予定ですが、これら84項目中**39項目(案)についてこの度、日本産科婦人科学会誌9月号に掲載し、会員の皆様方からのご意見を頂くことになりました。**残りの45項目(案)については2013年10月号に掲載する予定です。つきましては今回示されるCQ&A案に関してご意見がある場合には**2013年10月15日**までに所定の用紙をコピーして使用し、産婦人科診療ガイドライン係(Fax: 03-5842-5470)までFaxして下さいようお願い致します。なお、本案は「2013年9月版(案)」であり、今後発刊までに加筆修正される可能性があります。

本案(2013年9月1日版)作成までの経緯

- 1) 「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2011」発刊(2011年2月)は3年後の改訂を約束したものであった。2011年6月に11名の作成委員が新たに加わり(総勢29名)、2014年版発刊のための準備が始まった。2013年2月までに旧72項目のCQ&Aを改訂するとともに、新たに追加する新CQ&A 10項目案をまとめ、ガイドライン評価委員会(委員長、峯岸 敬氏)の評価を受けた。川端正清委員ならびに吉川裕之委員が作成委員会・評価委員会連絡調整役となった。評価委員会の意見を受けて、これら2014年版用CQ&A計83項目は度々改訂された。
- 2) これら改訂版の一部は第1回(2013年4月14日、大阪・千里ライフサイエンスセンター、午後0時～午後5時、47名参加)、第2回(5月10日、札幌・札幌プリンスホテル国際館、午後1時30分～午後4時30分、247名参加)、第3回(6月16日、東京・日本都市センター、午後2時15分～午後4時30分、93名参加)コンセンサスミーティングで検討された。円滑なミーティングのために、予め学会と医会会員専用ホームページに学術集会長提供コンセンサスミーティング用資料(第1回用資料)として2013年3月28日にCQ28項目、第2回コンセンサスミーティング用資料として4月26日にCQ12項目、第3回コンセンサスミーティング用資料として6月3日にCQ9項目を掲載した。これらでの議を経て、ガイドライン作成委員会は2013年9月版(案)を作成した。

**「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2014」(案, 2013年9月版)抜粋
(84項目中, 39項目のCQ & A)**感染症

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

女性医学

- CQ401 緊急避妊法の実施法とその留意点は？
- CQ402 経口避妊薬(OC)を処方するときの説明は？
- 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？
- CQ404 ターナー症候群の管理は？
- CQ405 XY女性の管理は？
- CQ406 Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群の管理は？
- CQ407 思春期女子の診察上の留意点は？
- CQ408 思春期女子の治療上の留意点は？
- CQ409 性暴力にあった女性への対応は？
- CQ410 月経周期の移動方法は？
- CQ411 更年期障害の診断の留意点は？
- CQ412 更年期障害の治療は？
- 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？
- 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？
- CQ415 萎縮性膣炎の治療は？
- CQ417 女性心身症・不定愁訴の治療は？
- CQ418 月経前症候群の診断・管理
- CQ419 尿失禁の診断は？
- CQ420 尿失禁の治療は？
- CQ421 過活動膀胱の外来管理は？
- CQ422 性器脱の外来管理は？
- CQN401 非感染性外陰部掻痒症の原因と治療は？
- CQN402+403 女性性機能障害の管理は？
- CQN404 女性の脂質異常症の取り扱いは？
- CQR416-1 閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？

CQR416-2 閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？

CQR416-3 骨粗鬆症を予防するには？

ガイドライン（案）

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2011年版から改訂あるいは新規に作成されたClinical Questions(CQ)のうちの項目と、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) 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、看護師を対象とした。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

2012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：コルポスコピーを行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。

◇本誌(9月号)に掲載されたCQ & A案39項目

(残り45項目案については2013年10月号掲載予定、CQ番号については仮番号であり、刊行時には異なったCQ番号となります)

ガイドライン（案）

FAX：03-5842-5470
産婦人科診療ガイドライン係（10月15日締め切り）

FAX 送信者氏名
ご所属
ご連絡先 FAX 番号

ご意見欄

ガイドライン（案）

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時間毎 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症発に分かれる。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 日間の潜伏期において，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・小陰唇から腔前庭部・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 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 の増殖を抑制し治療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 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 1 回 500mg の 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 1 回 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 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を一時的に再発治療量 (1 日 2T、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, multicenter, 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, クラリスド錠 (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	タレースピット錠 (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 時間掛けて点滴投与する。

▷ 解説

1. 性交渉の経験を持つ女性が、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療判定には適さない。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事があり、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為、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) や右上腹部に激烈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。一方で激烈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療判定が行われると偽陽性になることがある。治療判定は、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 歳以下の性活動を持つ女性、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、CQ1-11 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療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・膣前庭・膣・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 Bowen 様丘疹、性器 Bowen 病、膣前庭部乳頭腫 (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、外陰癌が挙げられる。

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、膣内、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、起床後に薬剤を石鹸で洗い流す。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 (Sin catechins 軟膏) が発売され、肛門や膣内にも使用可能となっている⁷⁾。

稀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。しかしその感染経路は未解明であり、尖圭コンジローマを合併した妊婦に対して、HPV の感染防御を目的とした帝王切開分娩は現時点では勧められない。コンジローマ病変による産道狭窄や大出血の原因になると考えられる場合は、帝王切開を考慮する。コンジローマ病変のある妊婦に対して RRP の発症リスクを説明することが望ましい⁸⁾。コンジローマ病変が

ある母体から経膈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⁹⁾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 となり、帝王切開分娩に予防効果はなかったとの報告¹⁰⁾がある。

妊娠中の尖圭コンジローマ治療は外科療法が第一選択で、イミキモド 5% クリーム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のみ使用する。特に腔内病変は分娩前に治療により消失させておくことが望ましい。

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 細菌性陰症の診断と治療は？**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	フラジール腔錠 (250mg)	1日1錠分1 7~10日間腔内投与
	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

細菌性陰症 (bacterial vaginosis : BV) とは、腔内の *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陰炎と呼ばれていた。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、陰炎ではなく陰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腔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、腔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、「細菌性陰症」に対し処方可能となった。「細菌性陰炎」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腔錠 (クロマイ腔錠[®]) 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、腔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	<i>Lactobacillus</i> type					<i>Gardnerella</i> type					<i>Mobiluncus</i> 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, 福中 規, 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)

ガイドライン (案)

CQ105 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	ハイシジン錠 (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	ハイシジン膣錠 (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、鏡検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、本邦での使用頻度が比較的に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⁾、トリコモナス腔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、尿沈渣の鏡検や尿培養を行う。

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クルールの投与日数は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ユ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様に指導する²³⁾。

文 献

- 1) 河村信夫：トリコモナス症。化学療法領域 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)

CQ106 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える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テージチーズ様, 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, 抗真菌薬内服用後が最も多く, 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²⁾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. 判定に当たっては, 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⁸⁾、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* のそれに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みる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⁹⁾。また本剤は消化管で吸収されないので、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⁹⁾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 (8): 1245—1255 (II)
- 11) Sekhavat L, Tabatabai A, Tezerjani FZ: Oral fluconazole 150 mg single doze versus intravaginal clotrimazole treatment of acute vuvovaginal candidiasis. J Infect Public Health 2011 Sep; 4 (4): 195—199 (II)
- 12) Treatment Guideline for Candidiasis. Clinical Infectious Diseases 2009; 48: 503—535 (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、核酸増幅法又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

	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

* 淋菌咽頭感染は、セフトリアキソンナトリウム水和物 1.0g 静注・単回投与により治療を行う。

淋菌性PIDは、セフトリアキソンナトリウム水和物 1.0g×1～2回/日静注 重症度に応じて1～7日間投与する。

▷ 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。

性交渉の経験を持つ女性が、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。治療は、セフトリアキソン静注 1.0 g 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、点滴静注用アジスロマシが、淋菌性骨盤内炎症性疾患に対して適応症を取得した。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は、選択肢となる。

6. 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。

7. 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、若年者の罹患率が高く、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 abbot 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) 保科真二, 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, 保科真二, 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)

ガイドライン（案）

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 によって治癒判定を行う。(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日300～400万単位 分6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稀である。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、梅毒性アンギーナ、梅毒性脱毛、膿疱性梅毒疹などの多彩な所見が、3か月～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、梅毒性アンギ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他に、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当たるかを推定し、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⁷⁾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、両者の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」

（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。

としている。

妊婦と先天梅毒の詳細は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、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⁹⁾。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) Serragui S, et al.: A comparison study of two therapeutic protocols for neurosyphilis. Therapie 1999; 54 (5): 613—621 (III)
- 6) Ghanem KG, et al.: Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. Clin Infect Dis 2006; 42: e45—e49 (II)
- 7) 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)
- 8) 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. 経膈超音波や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の病名では経膈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。

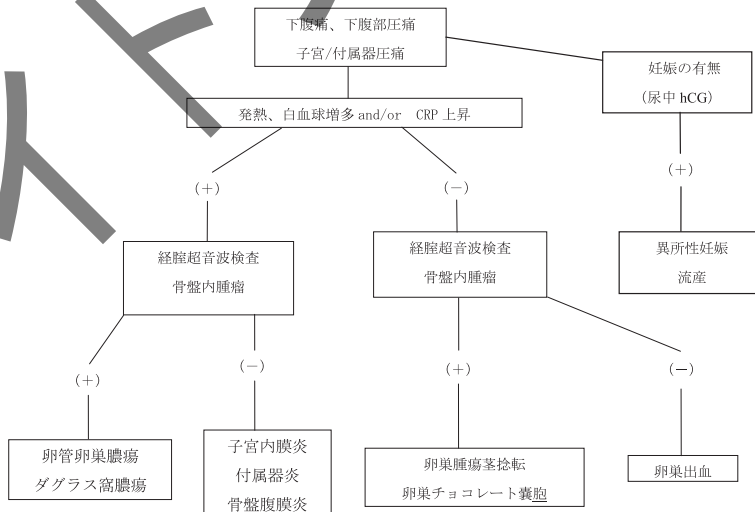
PIDと鑑別を要する疾患は多いので、鑑別診断のためのフローチャートを示す(図1)³⁾。

(表 1) PID の診断基準 (松田¹⁾, 1989年)

<p>[必須診断基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 下腹痛, 下腹部圧痛 (触診) 2. 子宮/付属器部圧痛 (内診) <p>[付加診断基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)

<p>[必須診断基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 子宮頸部可動痛 2. 子宮圧痛 3. 付属器圧痛 <p>[付加診断基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 口腔体温$> 38.3^{\circ}\text{C}$ 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 <p>[特異的診断基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)



(文献3より改変)

(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)

ガイドライン (案)

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り、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では経口剤治療が良いか、注射剤治療が良いかは、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）を併用するのが良い。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

<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	メリアクト®	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
フロモキシセフ	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
タゾバクタム・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
イミペネム	チエナム®	1日 1～2g 分2 5～7日間
ドリペネム	フェニバックス®	1日 0.5～0.75g 分3 5～7日間

4.

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回 100～200mg, 1日 100～400mg 分1～2 (上限 400mg) 内服 or 静注

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

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(膣分泌物): 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, まず問診を十分に行い, 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, プ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的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歳以下で性活動を持つすべての女性, 25歳を超えても新しいセックスパートナーを持つ女性。淋菌感染症では, 感染の危険性のある性活動を持つ

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¹⁰⁾。

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、帯下の鏡検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⁾。いずれにしても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)

ガイドライン（案）

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[®]）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)~9)}、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	バクシダール錠 (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	パナン錠 (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°C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 (11): 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, 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)

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 0.75mg 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) 単回投与方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 単回投与方法 (LNG0.75mg 錠の 2 錠を 1 回服用する) が標準的な方法として推奨される。内服が一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⁷⁹⁾。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 等が報告しているが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 がいない場合、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。

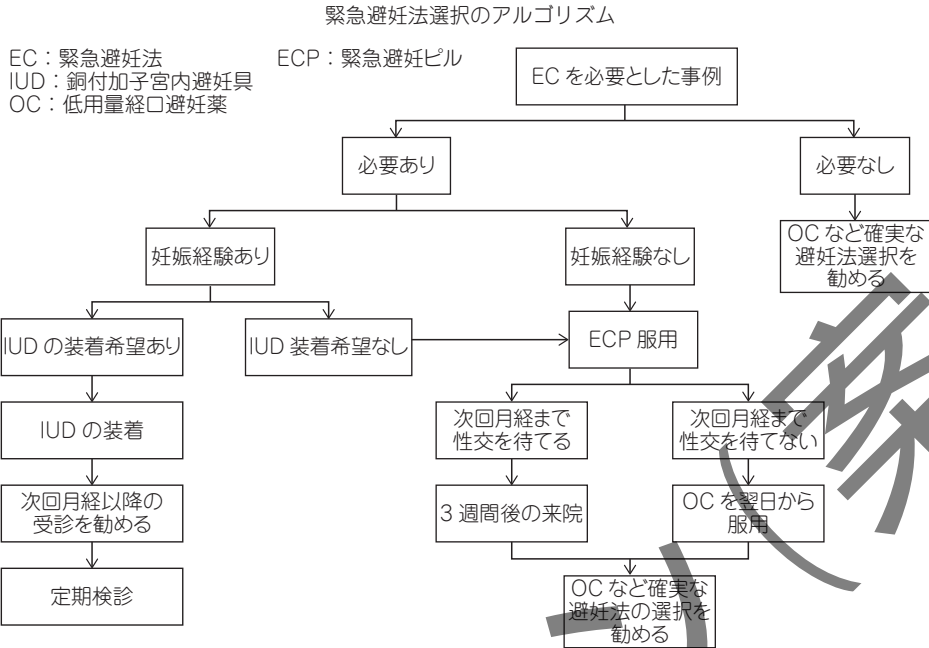
緊急避妊目的で銅付加 IUD を挿入した女性は、通常の避妊法としてその銅付加 IUD を装着し続けてもよい。ただし、その場合には、挿入 3～6 週間後に脱出の有無の検査のために来院してもらう。腹痛や腰痛、発熱、月経周期の乱れや通常みられない出血、無月経などが出現した場合は、ただちに受診するように伝えておく。

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



(図1) 緊急避妊法の適正使用に関する指針(案) 日本産科婦人科学会より

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）

ガイドライン（案）

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。卵巢癌，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含む）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ゲン単剤のデータを含んでいる）。我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%CI0.3~2.7)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、乳癌に関してはほかつて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%CI0.8~1.3)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服用者には子宮頸癌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年毎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・

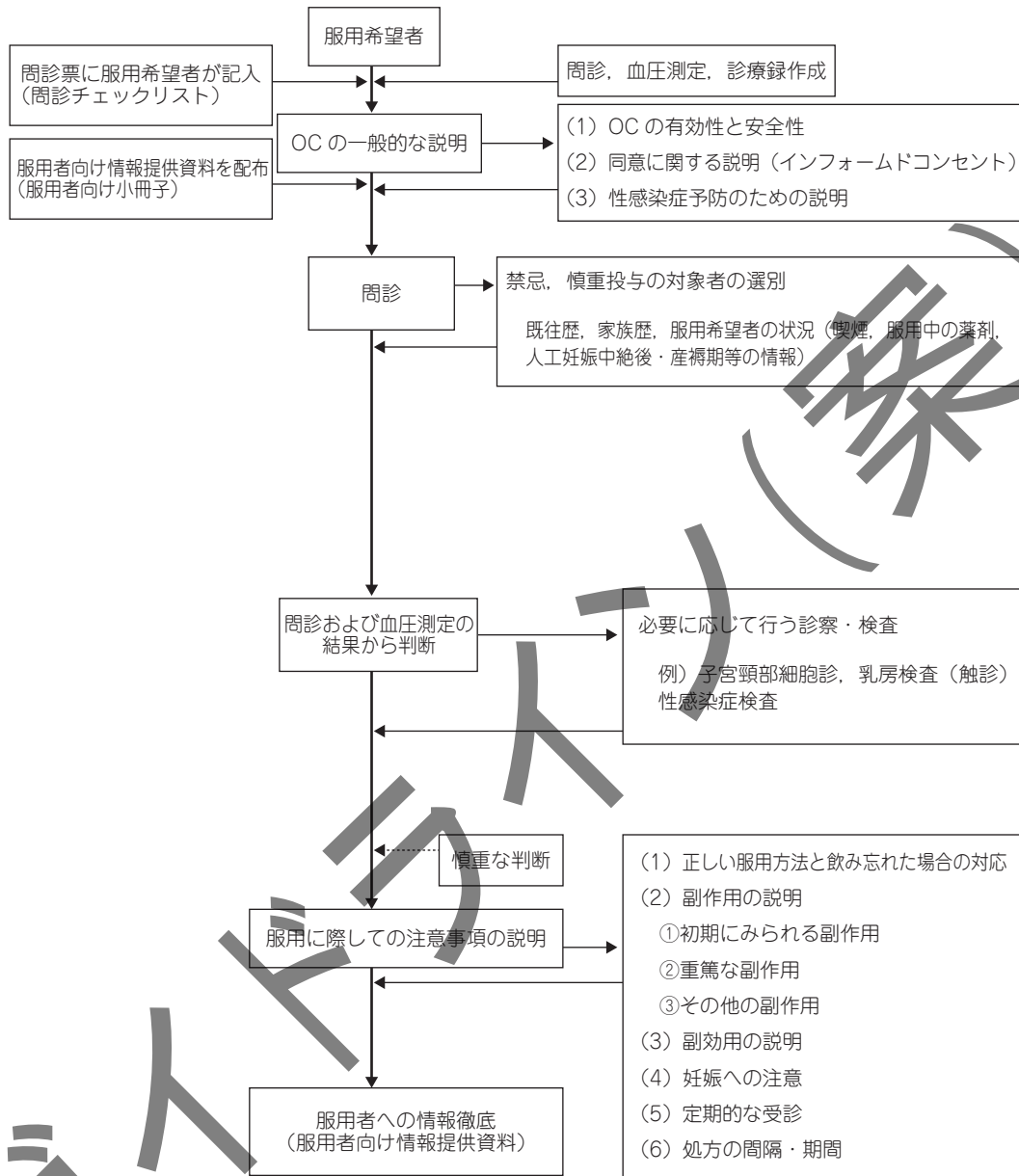
(表1) OC服用の慎重投与と禁忌(添付文書より)ガイドライン婦人科外来編

	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歳以上で一日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		妊娠又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、及び長期間安静状態
心疾患	心臓弁膜症、心疾患	肺高血圧症又は心房細動の合併 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 腎疾患又はその既往歴 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) 子宮頸癌及びその疑い 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 妊娠中に黄痘、持続性掻痒症又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

製品名	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: デンゲストレル



(図1) 低用量経口避妊薬(OC)の処方手順概略(初回処方時)

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。

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。

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 (7621): 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, 我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), levonorgestrel (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使用を中止する場合は約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[®]38D)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⁶⁾と結論している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: CD002126 (I)

CQ404 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上、エストロゲン少量投与を開始する。(下表および註を参照)。(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)

▷ 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）を来す。性染色体には身長に関する遺伝子を含め様々な遺伝子座があり、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。

（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。 |

註

- (1) エストラジオール貼付剤ははさみで切って分割貼布する。
 (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用外であったが、公知申請が可能となり保険適用の対象となる見込みである。

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次性徴の異常をとめない、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）を合併することがあり、加齢により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⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾¹¹⁾、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手術が増えている¹²⁾。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, 他): 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 (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) 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)
- 10) 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)
- 11) Horn LC, Limbach A, Hoepffner W, Trobs RB, Keller E, Froster UG, et al.: Histologic analysis of gonadal tissue in patients with Ulrich-Turner syndrome and derivative Y chromosome. *Pediatr Develop Pathol* 2005; 8: 197—203 (II)
- 12) 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)

CQ405 XY女性の管理は？*Answer*

1. 診断確定後、当事者及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、精巢性女性化症)、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17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)欠損症)、5 α -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. アンドロゲン不応症(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發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: 5 α -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)

CQ406 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。十分な知識を持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 Vecchiotti 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)

CQ407 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)から高校生位(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. 診察に当たり、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⁾。また、単独で受診した場合では、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⁾。

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，診断と治療社，2001,p191 (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，文光堂，1995,p12 (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, p161 (III)
 - 4) ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 921—927 (Guideline)
 - 5) Goldstein DP, De Chohnoky C, Emans SJ: Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care* 1980 Sep; 1: 37—41 (III)

ガイドライン（案）

CQ408 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 または経口避妊薬 (OC) 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) から高校生位 (18歳以下) までを想定する。

1. 思春期女子は, 間脳・下垂体・卵巣系の調節機構はまだ未熟であり, 初経開始から数年た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 (グスターゲン治療) 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²⁾ため, 思春期では, 性器の萎縮予防のためにも, エストロゲン・プロゲステロン配合薬のみを投与するのではなく, Kaufmann治療を原則とする。

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一つであり, 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⁶⁾が, 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OCが推奨されている⁶⁾。

思春期は, 間脳-下垂体-卵巣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, OC使用を心配するものもあるが, 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⁾。

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, 文光堂, 1995, p41, 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, p122 (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)

CQ409 性暴力にあった女性への対応は？*Answer*

1. 性暴力にあっ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署に対して行う。(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った場合の産婦人科医の対応を述べる。

1. 性暴力被害者が、警察署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、警察署に連絡するよう勧める¹⁾²⁾。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が医療機関から行うこともできる²⁾。通報先は被害に遭った現場を管轄する警察署であるが、不明の場合は、まずは医療機関を管轄する警察署に連絡を取って、所轄の警察署を教えてください。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、考えてから後日行っ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、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、障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。

（表1）セカンドレイプになりうる用語

- ・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

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出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、セカンドレイプ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当たらなくてはならない¹²⁾（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が、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、十分な説明の下、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取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。(CQ5-01) 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ピル服用後の妊娠の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」警察署側から支払われる。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署に確認しておくことが必要である¹⁾。

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: 性犯罪被害者の現状と課題. 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)

参考資料（文献2）

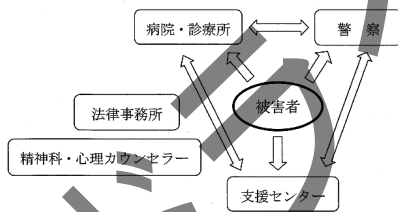
性犯罪被害者診療チェックリストについて

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が、この度、診療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。

活用における留意事項

1. 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。
 - ① 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わせて、届出警察署を確認して下さい。
 - ② 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。
 - ③ 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。
 - ④ 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。）
2. 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。
3. 本人へのことば掛けの配慮
 - ① 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。
 - ② 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**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

		日付： 年 月 日	
ふりがな		生年月日： T・S・H 年 月 日 (歳)	
氏名			
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"/> その他 () <input type="checkbox"/> 室内 () <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 (*別途同意書に付必要)	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)

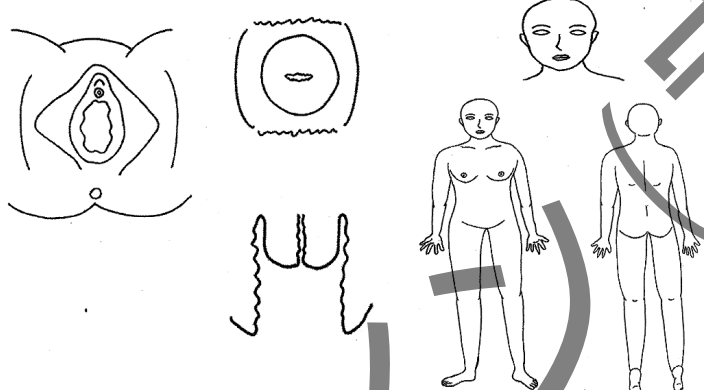
頭部 顔面 前胸部 腹部 背中 臀部
 手 (右・左) 足 (右・左) その他 ()

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
 * 創・出血などの大きさ (○×○cm)・形・方向・位置 (臍右4cmのところなど、具体的に) 図に記入

外陰部 身体所見



<input type="checkbox"/> 性器の所見	所見	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
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

CQ410 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、最も良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持つが、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⁾。不正出血を来たした場合、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ならば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置き説明しておく。

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ノルエチステロンは禁止薬物と共通の代謝物が生じるため、他の薬剤を使用する方が望ましい¹⁰⁾。ノルエチステロンではない第2、第3世代の黄体ホルモンを用いているOCは問題なく、以下の表に示す。

エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル エチニルエストラジオール・デソゲストレル エチニルエストラジオール・ドロスピレノン	アンジュ 21, 28, トライディオール 21, 28, トリキュラー 21, 28 マーベロン 21, 28 ヤース (月経困難症治療薬)
--	---

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 2011年版, 2011, p58-59 (III)

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がそれ以外の症状か、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、我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その他にわけられるが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(hot flush)、異常発汗、動悸、めまいなどが、②では、情緒不安、いらいら、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見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以上かつエストロジオール(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。

（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. 胸がどきどきする			
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. 最近者に敏感である			

症状としての「易疲労感」はしばしば認められるが、非特異的症状であり、他のさまざまな疾患に認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CQ417参照。

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) ホルモン補充療法ガイドライン 2012 年度版, 東京: 日本産婦人科学会 (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) 廣井正彦, 他: 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よ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)

▷ 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。

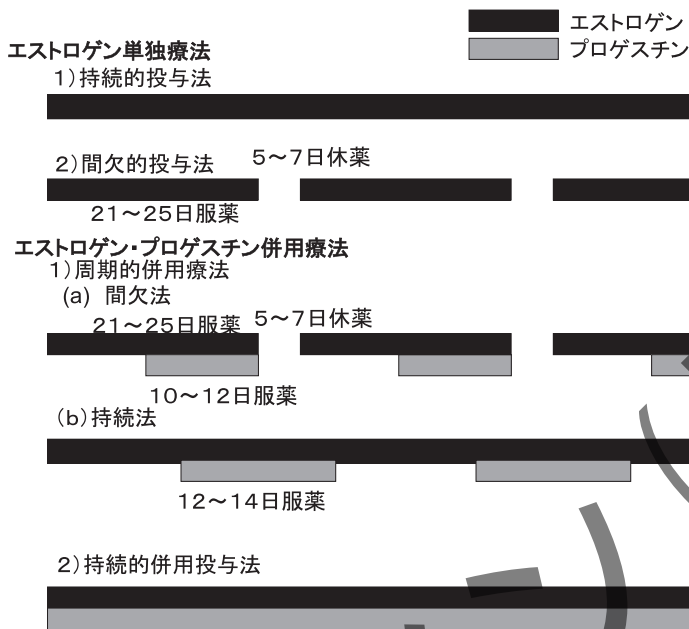
・HRT投与中には、症状の問診を毎回行い、投与前検査を年1~2回繰り返す。

・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方法（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・プロゲステロン合剤（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テロ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⁾。プロゲステロ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。

（表 1） ホルモン投与方法



（表 2-1） エストロゲン製剤

一般名	商品名	使用方法
結合型エストロゲン	プレマリン	0.625mg 分 1 経口
17β- エストラジオール	ジュリナ	0.5mg (低用量) 分 1 経口
17β- エストラジオール	エストラーナ	0.72mg2 日毎経皮 (貼付)
17β- エストラジオール	ル・エストロジェル	1.08mg (2 プッシュ)
17β- エストラジオール	ディピゲル	0.54mg (1 プッシュ・低用量) 経皮 (ジェル) 1mg 経皮 (ジェル)

（表 2-2） エストロゲン，プロゲステン合剤（持続的併用投与方法に使用）

一般名（投与量）	薬剤名	使用方法
17β- エストラジオール (1mg)	ウエルナラ	1 日 1 錠経口
レボノルゲステレル (0.04mg)	(保険適用は閉経後骨粗鬆症)	1 日 1 錠経口
17β- エストラジオール (50μg)	メノイドコンピパッチ	週 2 回経皮 (貼付)
酢酸ノルエチステロン (140μg)		週 2 回経皮 (貼付)

注射製剤（デポ剤）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⁾。

エストロゲン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⁾。エストロゲン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⁷⁾。

（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
- ・急性ボルフィリン症
- ・全身性エリテマトーデス（SLE）

持続的投与法は，プロゲステロ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小含有量は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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。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」「太过于ぎない」「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・日本更年期医学会監修：ホルモン補充療法ガイドライン2012年度版, 東京, 公益社団法人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) Weiderpass E, Baron JA, Adami HC, 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)
 - 8) 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)
 - 9) 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)
 - 10) The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Depression in Women 2001, McGraw-Hill (Guideline)
 - 11) 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、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の投与が必要である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、不正性器出血は直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とMPA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⁹⁾。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¹¹⁾。

(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¹¹⁾。

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人当たり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では肺がんの約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見られていない。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う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年度版，東京，公益社団法人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，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, Rossendaal FR: Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573—1580 (I)
- 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: Oestrogen 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、桂枝茯苓丸、加味逍遥散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お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・日本由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、「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、「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用いるとされる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持つ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、更年期障害患者を用い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僅かである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する注意惹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テ

（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

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⁹⁾。しかし、高容量・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，金原出版（Text Book）
- 2) 木村武彦，矢内原巧：更年期の漢方治療，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，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 EBМ 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 が上昇し、細菌叢が変化するため、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のみをみた 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無く、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、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⁹⁾。

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¹⁰⁾。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空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⁹⁾¹¹⁾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¹⁰⁾。授乳中の無月経に伴う萎縮性腔炎にもエストロゲン局所投与を勧めてもよい¹²⁾。

2. 萎縮性腔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¹⁰⁾。しかし、腔錠使用が困難な場合、全身的なHRTも考慮される。萎縮性腔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回腔内投与した場合とを比較した研究¹³⁾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 (Review). Maturitas 2009; 63: 315—318 (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) Palacios S: Managing urogenital atrophy. Maturitas 2009; 63: 315—318 (review) (III)
-

- 10) Position Statement: The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257—271 (Position Statement)
- 11) 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)
- 12) Palmer AR, Likis FE: Lactational Atrophic Vaginitis. *J Midwifery Women's Health* 2003; 48: 282—284 (III)
- 13) 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)

ガイドライン（案）

CQ417 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. 希死念慮及び自殺企図歴のある場合及び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と閉経関連うつ病であるが、PMDDについては月経前症候群 (PMS) の重症型と考えられ (CQ4)、本項では閉経関連うつ病を中心に述べる。

治療に先立ち希死念慮の有無及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」とにわけられる。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は従来の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や日本産科婦人科学会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が^{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
- 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 (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)

CQ418 月経前症候群の診断・管理**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)
米国产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・プロゲステン配合薬を用いる. (C)

▷ 解説

1. 月経前症候群 (Premenstrual syndrome, PMS) は日本産科婦人科学会用語集 (2008 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. いろいろ, 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. 米国产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⁾とよび, 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. 臨床に非常に有用である (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 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

（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	<ul style="list-style-type: none"> ・乳房痛 ・腹部膨満感 ・頭痛 ・手足のむくみ 	<p><診断基準></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>③症状が薬物療法やアルコール使用によるものでない。</p> <p>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。</p> <p>⑤社会的または経済的能力に、明確な障害が認められる。</p>
情緒的症状	<ul style="list-style-type: none"> ・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 V版が公表されたら変更予定）

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。

一つつ状態、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、がけっ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で踏み込んだ指導が必要なこともある。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 : fluoxetine, 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

（表4） 月経前症候群，月経前不快気分障害の薬物療法

症状	作用	商品名	使用方法
腹痛，頭痛	鎮痛剤	ロキソニン錠（60mg） ボルタレン（25mg）	1日180mg分3 1日75mg分3
むくみなど	利尿剤	アルダクトンA（25mg）	1日50mg分2
情緒不安定，不安	精神安定剤	コンスタン，ソラナックス デパス リーゼ	3錠分3 2錠分2～3錠分3 2錠分2～3錠分3
身体症状	低用量ピル エストロゲン-プロゲステロン配合薬	一般的OC ルナベル ヤーズ	
うつ状態	SSRI	パキシル（10～20mg）	黄体期夕食後 全周期夕食後
		ジェイゾロフト（25～50mg）	黄体期夕食後 全周期夕食後
		レキサプロ（10mg）	黄体期夕食後 全周期夕食後
症状全般	GnRH アゴニスト	リュープリン（1.88mg） ゾラデックスデポ（1.8mg） ナサニール点鼻薬 スプレキア点鼻薬	4週1回皮下注 4週1回皮下注 1日1回1噴霧片側 2回 1日1回1噴霧両側 3回

下線はPMDDでFDA承認薬

（本邦においては，ルナベルは機能性月経困難症あるいは子宮内膜症による月経困難症，ヤーズは月経困難症が適応病名である）

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)

ガイドライン (案)

CQ419 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) が挙げられる。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挙げられる。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挙げられる。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回以上またはひんばんに何度も行く		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？		
①65kgより軽い		
②65kg以上	1	

(文献3より引用)

stress score	19~26	a			
	13~18	b	e		
	7~12	c	f	h	
	0~6	d	g	i	j
		0~6	7~12	13~18	19~26
		urge score			

腹圧性尿失禁：a, b, c 切迫性尿失禁：g, i, j
 混合性尿失禁：e, f, h

(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、 $RUV = \pi/6 \times abc \approx 1/2 \times abc$ 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)

CQ420 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、塩酸クレンプ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(CQ421 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(CQ419 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つが挙げられるが、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(CQ421)。

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(塩酸クレンプテロール；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⁾。塩酸クレンプテロール(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(CQ419)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CQ421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 bio-feedback 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)

CQ421 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薦められる。

過活動膀胱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、日本人における過活動膀胱の実数は約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、女性の過活動膀胱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. 過活動膀胱の管理は、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。

【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、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。

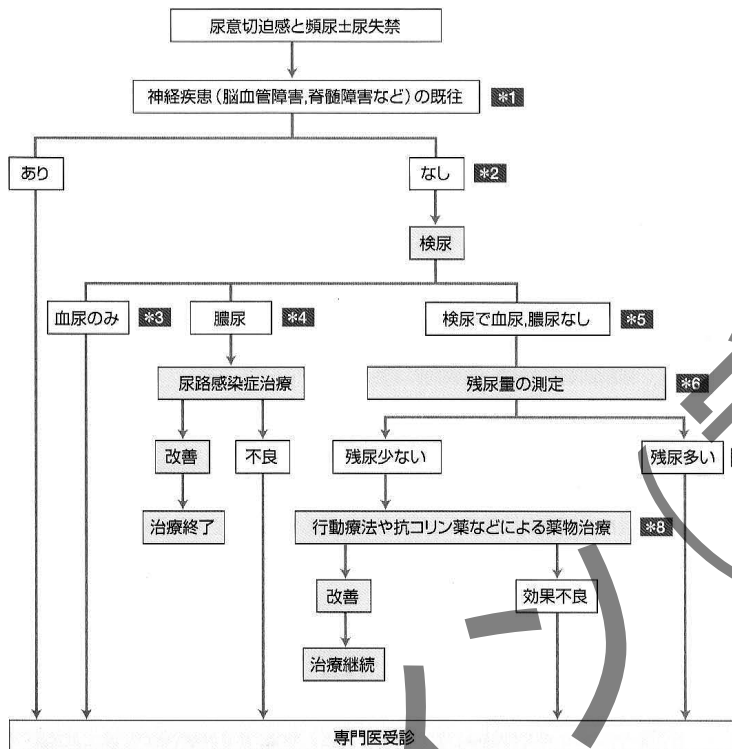
注2 この表では対象となる期間を「この1週間」としたが、使用状況により、例えば「この3日間」や「この1か月」に変更することは可能であろう。いずれにしても、期間を特定する必要がある。

（図1）過活動膀胱症状質問票（Overactive Bladder Symptom Score；OABSS）

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、一般医家が診療を進める場合は 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、CQ419 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



(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、糖尿、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: 糖尿に血尿、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おこなう必要がある。

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。以下に、それぞ

（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	ボラキス	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

れの薬剤の投与法を示す（表1）。

8. エストロゲンは種類、投与経路に拘らず、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られたとされる。ただし、局所投与が全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。

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・尿失禁に対する干渉低周波治療器“TEU-20”の二重盲検交差比較試験. *泌尿器外科* 1994; 7: 297–324 (II)

CQ422 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，腔の膨隆感など）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. 最下垂部位が腔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. 最下垂部位が腔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，その効果ならびに腔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腔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手術療法が挙げられるが，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。

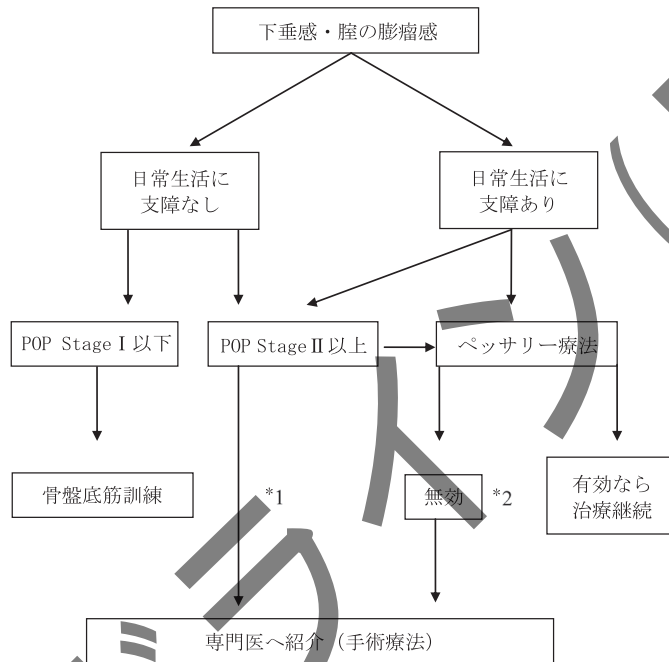
性器脱の管理のポイントは，①症状（下垂感，排尿障害，排便障害など）の程度と②性器脱重症度の客観的な評価である。症状については，患者自身の日常生活の支障度で管理法が異なるが，明確なエビデンスは存在しない。性器脱の客観的評価法として，pelvic organ prolapse quantification（POP-Q）法が標準的になってきており¹⁾，最下重点で評価した Stage 分類が有用である。簡易版を表に示す。なお，最下重点は，内診時に患者に怒責をさせて評価する。

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 et al. 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

（表） 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、（全腔管長-2cm）を越えない
IV	最下垂部位が（全腔管長-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惹き起こす症例

（図） 性器脱診療のアルゴリズム

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報告がある⁵⁾。

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⁶⁾。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⁾⁸⁾。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。従来のエボ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抜去や出血がなければ2週間後に装着状態を点検、その後の1年間は3か月ごと、1年経過してからは6か月ごとに診察し、腔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、腔粘膜のトーン・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錠を毎睡前に腔内に挿入）を2～4週間投与し、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、肋骨穿刃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ふ症例、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)

ガイドライン (案)

CQN401 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⁾。そのため外陰掻痒症は極めて多い症状であり，その原因は多岐に渡り，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(CQ-106)。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良く認められるが，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。掻痒感の他，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剝離，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(CQ-415)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，アトピー皮膚炎のような内在する掻痒症の原因を悪化させるような多くの行動習慣が原因となる。外陰掻痒症を持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

（表1） 外陰部への刺激物とアレルゲン

化学的刺激	物理的刺激	アレルゲン
汗 腔分泌物 尿 石鹼、ジェル、入浴剤、バブルバス 殺菌消毒剤、ティーツリーオイル 濯水、香水 殺精子剤 医薬品（特に抗真菌薬） 脱毛クリーム 精子	衛生パッド タンポンのひも きつい衣服 合成繊維下着 トイレットペーパー オーバージーラス 洗浄 毛剃り、毛抜き 長時間の座位	麻酔薬（ベンゾカイン） 抗生物質（ネオマイシン他） 保存料/防腐剤（エチレンジアミン、ラノリン、プロピレンジグリコール、クロールクレゾール、パラベン） 避妊具（コンドーム、殺精子剤、女性用ペッサリー） 衣類（染料） 化粧品（香水、脱臭剤） 衛生用品（ナプキン） 抗真菌剤 精子

文献2より引用・作成

る刺激性のある衛生用品を用い清潔しようと心がけるが返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対しても重要である。刺激の強い石鹼や防腐剤入りの洗剤が同定されることもある。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ジ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、対称的で境界明瞭、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）は外陰性器、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。但し、原因検

索を十分にせずやすく精神的・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、充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

CQN402+403 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, 参考にしていただきたい.

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, 両側卵巣摘出, 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・外因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,

（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
- 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下さい。
- どのくらいの期間、性生活に不満を持っていますか？
-
- 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）
 - セックスにまったくもしくはほとんど興味が無い。
 - 性欲が減少してきている。
 - 膣の潤いが減少してきている。
 - オーガズムに達しない。
 - 性交中に痛みがある。
 - その他
 - 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
 - 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）

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、オフィスギネ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, Martín-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)

CQN404 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. (A)
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). (A)
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	スバロチン (5mg, 10mg)	1日 10mg 分 1~2 重症 20mg まで
②シンバスタチン	リポバス (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	リビートル (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はストロンクスタチン

解説

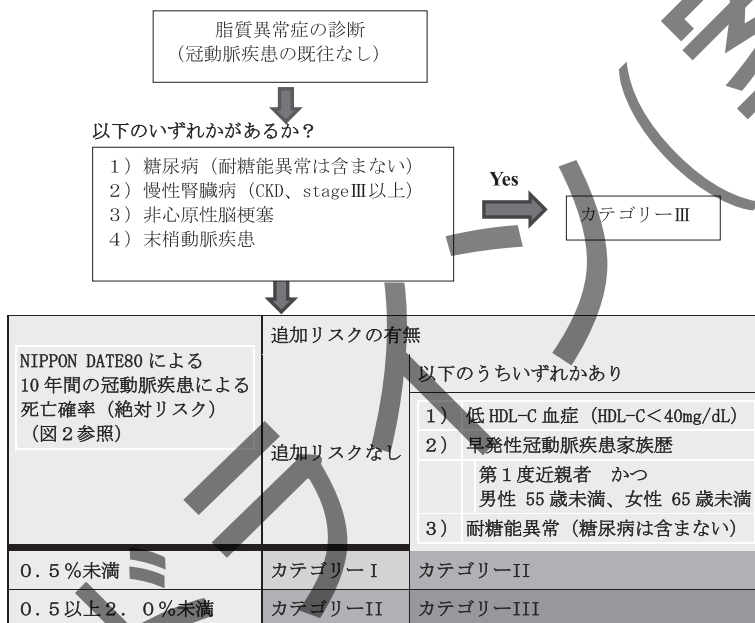
心筋梗塞や脳梗塞・脳卒中などの動脈硬化性疾患は, 日本における死因の約 25% をしめる重要な疾患であり¹⁾, 人口の高齢化・食生活の欧米化にともない益々増加が予想される. 脂質異常症は動脈硬化発症の主たるリスクファクターであり, 特に冠動脈疾患に関連が深い²⁾³⁾. 日本動脈硬化学会から「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」が発表され脂質異常症を中心にまとめられている⁴⁾.

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

（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 境界域高LDLコレステロール血症	LDLコレステロール $\geq 140\text{mg/dL}$ 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。

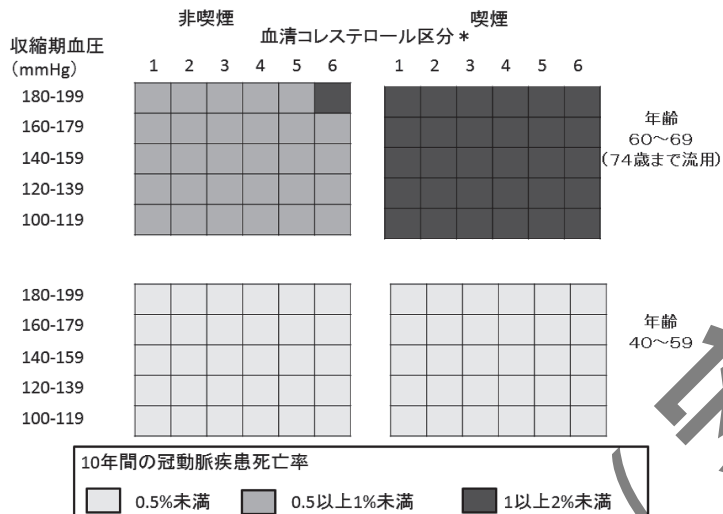


（図1）冠動脈疾患一次予防のためのLDL-C管理目標設定フローチャート（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版改変）

二次予防として大きく二つに分けられる。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。



*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。

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⁶⁷⁾、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

（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

歳代でも約1/2⁹⁾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い⁹⁾。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⁾等をすすめる（表4、表5）。簡易型自記式食事歴質問票（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

（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 トリグリセリドが高い場合 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 カルボネン式（運動時の心拍数） 心拍数（脈拍/分）＝ $((220 - \text{年齢}) - \text{安静時心拍数}) \times \text{運動強度} + \text{安静時心拍数}$ ② 簡易法（運動強度 50% のとき） 心拍数（脈拍/分）＝ $138 - (\text{年齢}/2)$
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）

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 をもっと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¹⁹⁾。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

(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, コレステラミン
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%

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血症をとまなう高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され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, p1981—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 (4): 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)

CQ416-1 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⁾は原発性の他に、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依らず原発性骨粗鬆症と診断する。

椎体骨折の有無は、腰部疼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 X 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 X 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)

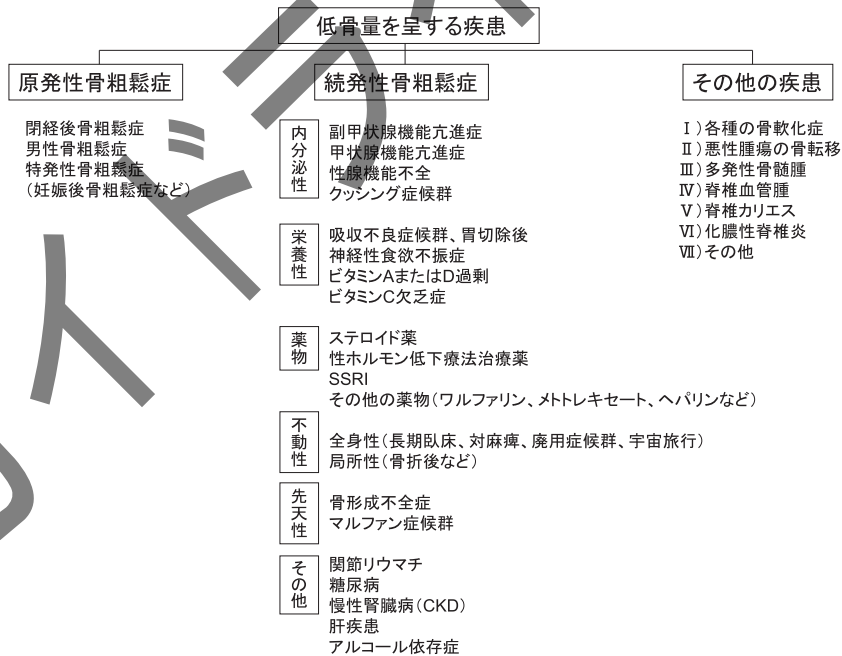
注1 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。

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。

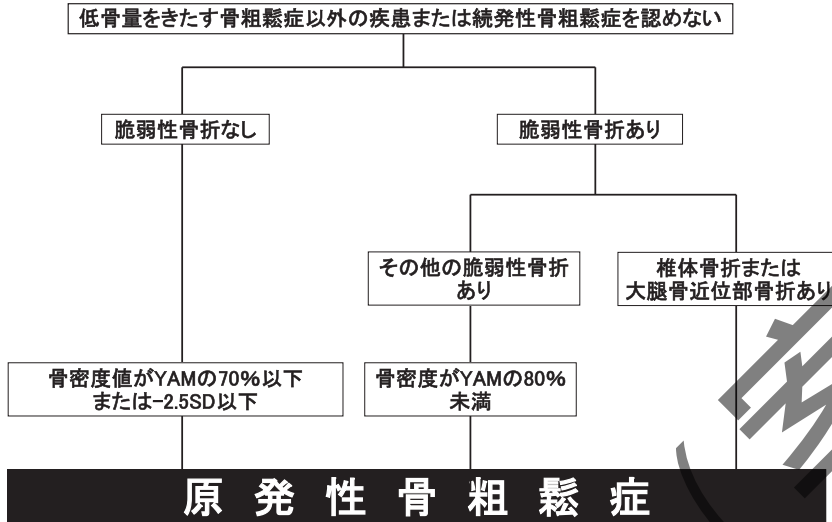
注3 その他の脆弱性骨折: 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤(恥骨、坐骨、仙骨を含む)、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。

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。

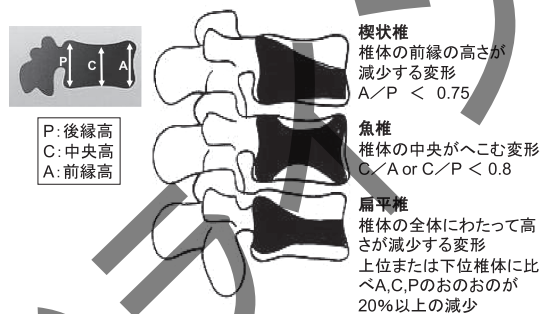
付記 骨量減少(骨減少)[low bone mass (osteopenia)]: 骨密度が-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合を骨量減少とする。



(図 1)



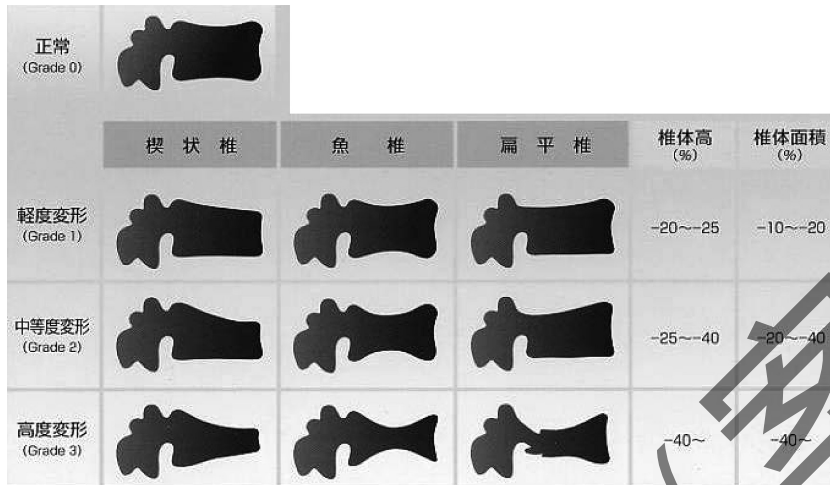
(図2) 原発性骨粗鬆症の診断手順



(図3) 定量的評価法による椎体骨折の診断

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。各測定の基準値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挙げられる。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未滿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



(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2)
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3)	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4)	2.741±0.232	2.193	1.919
	DIP(注4)	2.864±0.247	2.291	2.005

注：カットオフ値はYAMの70%または-2.5SDを示す。XCT-960の単位はmg/cm³、CXD、DIPの単位はmmAl

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⁾。

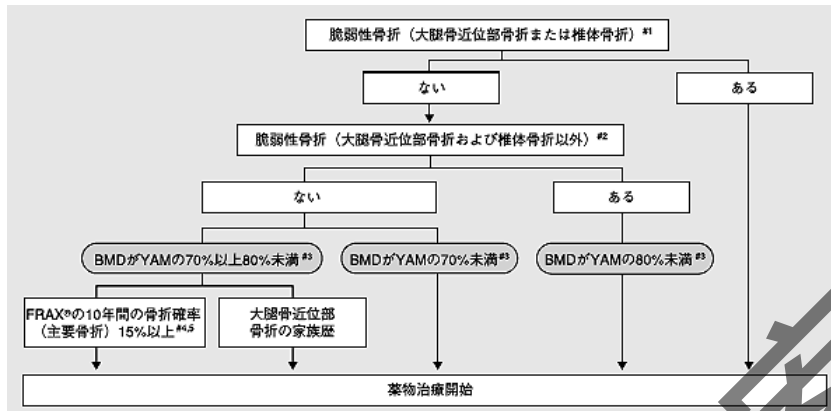


図21 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

#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。

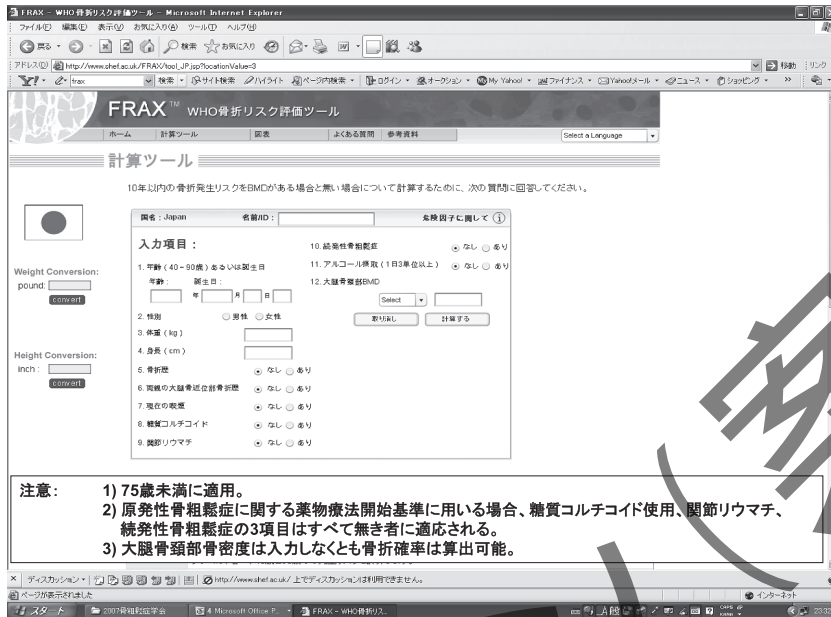
#4: 75歳未満で適用する。また, 50歳代を中心とする世代においては, より低いカットオフ値を用いた場合でも, 既行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。

#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

3) 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。国や地域の特性をふまえて, 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²⁾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項目はすべて無き者に適応される。この治療



(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(YAM値)	80%以上			治療開始
	80%未満			
	70%以上	*治療開始	治療開始	
	70%未満	治療開始		
		なし	***椎体・大腿骨近位部以外の骨折	椎体骨折又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

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)

CQR416-2 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HRT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 分1
	バゼドキシフェン酢酸塩	ピビアント®	1日 20mg 分1

▷ 解説

骨粗鬆症の治療薬には様々な種類があり，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，エルテカルシトール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

（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 D3 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 K2 薬	メナテトレノン	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

医師とが互いのリスクについて協議し方針を決める。休業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生が報告されており、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ロ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ン酸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，吹田，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) Papadimitropoulos 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)

CQR416-3 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，骨粗鬆症検診をとお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うまでもないが、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 (10~20 μ g)), ビタミンK (250~300 μ g) を積極的に摂取することが重要と考えられている (括弧内は一日の目標摂取量)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⁾。

(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K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K量 (μ g)
牛乳	200	220	卵	50	7
スキムミルク	20	220	納豆	50	300
プロセスチーズ	25	158	ほうれん草	80	216
ヨーグルト	100	120	小松菜	95	200
干しエビ	10	710	にら	50	90
ワカサギ	70	315	ブロッコリー	50	80
シシャモ	50	175	サニーレタス	10	16
豆腐	75	90	キャベツ	50	39
納豆	50	45	カットわかめ	1	16
小松菜	95	162	のり	0.5	2
チンゲンサイ	100	100	ビタミンKはこのほかに植物油に含まれている。		
●ビタミンDを多く含む食品					
食品	1回使用量 (g)	ビタミンD量 (μ g) [IU]			
きくらげ	1	4.4 [176]			
サケ	60	19.2 [768]			
ウナギのかば焼き	100	19.0 [760]			
サンマ	60	11.4 [456]			
ヒラメ	60	10.8 [432]			
イサキ	60	9.0 [360]			
タチウオ	60	8.4 [336]			
カレイ	60	7.8 [312]			
メカジキ	60	6.6 [264]			
なまり節	30	6.3 [252]			

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

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慮し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。（CQR416-2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（CQR416-2）、更年期以後の健康な女性の骨粗鬆症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)