

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 2011」(以下、本書)の作成が進められており、2011年2月刊行が予定されています。本書中には72項目のClinical Question(CQ)とそれに対するAnswerが示される予定ですが、これら72項目中**43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29項目(案)については2010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 and Answer案に関してご意見がある場合には**2010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「2010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(2010年9月1日版)作成までの経緯

- 1) 2008年10月、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の「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編」作成が決定された。作成委員28名は学会と医会から招集され、吉村学会理事長・寺尾医会会長連名の委嘱状が交付された。以後、学会事務所会議室・医会事務所会議室で計5回のガイドライン作成委員会が開催され(審議時間は計25時間)、また作成委員会メーリングリストを活用した長時間の検討が常時行われ、ガイドライン仮案が2009年8月に完成した。
- 2) 2009年10月に作成委員会とは独立したガイドライン評価委員会(委員長、久保田俊郎氏)が結成された。評価委員26名は学会と医会から招集され、吉村学会理事長・寺尾医会会長連名の委嘱状が交付された。川端委員ならびに吉川委員が作成委員会・評価委員会連絡調整役となった。評価委員による2009年8月版の審議・評価は評価委員会メーリングリストと評価委員会(全体会議は10月29日と1月28日の2回開催)で行われ、2月9日に評価委員会意見書が作成委員会に送付された。評価委員会意見書を基に作成委員会は4月4日と4月18日の2回の全体会議を開き(審議時間は計14時間)、2009年8月版を改訂し2010年3月版(案)を作成した。
- 3) 2010年3月版は第1回コンセンサスミーティング(2010年3月6日、東京主婦会館、午後1時~午後6時、113名参加)、第2回(4月23日、東京、東京国際フォーラム、午後3時~午後6時、232名参加)、第3回(5月22日、岩手、盛岡メトロポリタンホテル、午後4時~午後6時30分、118名参加)、ならびに第4回(7月18日、東京、主婦会館プラザエフ、午後1時~午後6時、90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2010年2月22日にCQ26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9日にCQ20項目、第3回コンセンサスミーティング用資料として5月11日にCQ19項目、第4回コンセンサスミーティング用資料として7月5日にCQ25項目(再検討項目を含む)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2010年9月版(案)を作成した。

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

「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2011」(案, 2010年9月版)抜粋 (72項目中, 43項目のCQ & A)

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72項目のClinical Questions(CQ)が設定され、それに対するAnswerが示されている。各Answer末尾()内には推奨レベル(A, BあるいはC)が記載されている。解説中にはAnswer内容にいたった経緯等が文献番号とともに記載され、最後にそれら解説の根拠となった文献が示されている。各文献末尾にはそれら文献のエビデンスレベル(I, II, あるいはIII)が示されている。

2. 本書の目的

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

- 1) いずれの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」に記載したように自施設では実施困難と考えられる検査・治療が推奨されている場合は「それらに対応できる施設に相談・紹介・搬送する」ことが推奨されていると解釈する。本書はしばしば患者から受ける質問に対し適切に答えられるよう工夫されている。また、ある合併症を想定する時、どのような事を考慮すべきかについてわかりやすく解説してあるので看護師にも利用しやすい書となっている。

4. 責任の帰属

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

5. 作成の基本方針

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

6. 推奨レベルの解釈

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

ルは以下のように解釈する。

A：（実施すること等を）強く勧める

B：（実施すること等が）勧められる

C：（実施すること等が）考慮される（考慮の対象となる， という意味）

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

7. 自施設で対応困難な検査・治療等が推奨されている場合の解釈

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

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

B：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「勧める」

C：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「考慮する」

以下に解釈例を示す。

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

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

8. 保険適用がない薬剤等について

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

学会・医会としては今後、これら薬剤の保険適用を求めていくことになる。

9. 文献

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

I：よく検討されたランダム化比較試験成績

II：症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象

III：I II 以外、多くは観察記録や臨床的印象、又は権威者の意見

10. 改訂

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

◇本誌(9月号)に掲載されたCQ & A案43項目

(残り29項目案については2010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)

CQ1-03 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 型感染によるボーエン様丘疹、性器ボーエン病、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を使用するのが世界的には第一選択である。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。イミキモド5%クリーム、1%クリーム、プラセボを使用した 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カ月以内に約25%が再発するため、治療後3カ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には記載されていない。

妊娠中に尖圭コンジローマの病変を認めた場合、帝王切開術が新生児の喉頭乳頭腫症を予防できるかは不明であるが、病変が大きく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⁷⁾。イミキモド5%クリームは妊婦に対して、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。

パートナー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カ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。

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 (1) : 134—144 (I)
- 2) Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM Jr: Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998; 38 (2 Pt 1): 230—239 (III)
- 3) Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al.: Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol* 1998; 134 (1): 25—30 (I)
- 4) Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, Petersen CS, Aranda C, Aractingi S, 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 (11): 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 (6): 344—345 (II)
- 6) Ferenczy A, Behelak Y, Haber G, Wright TC Jr, Richart RM: Treating vaginal and external anogenital condylomas with electro-surgery vs CO2 laser ablation. *J Gynecol Surg* 1995; 11 (1): 41—50 (II)
- 7) Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-11): 1—94 (Guideline)

ガイドライン案

CQ1-05 梅毒の診断と治療は？*Answer*

1. STS 法定性と、TPHA 法定性または FTA-ABS 法定性の併用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)表1
3. 治癒効果は STS 法定量によって判定する。(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	1日用量	用法	投与期間
アモキシシリン	AMPC	サワシリン, パセトシン	1.5g	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	ABPC	ピクシリン, ソルシリン	2.0g	分4	
ベンジルペニシリン	PCG	バイシリンG	180万単位	分3	

同一薬剤でも剤型の違い、後発品に保険適応のないものもある。

▷ 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 STS 法が陽性を示したことから発見され、第3期、第4期梅毒にまで進行してから受診する患者はまれである。その診断は、パーカーインク法による直接検鏡にて梅毒スピロヘータを確認する方法と、*Treponema pallidum* を抗原とする TPHA 法または FTA-ABS 法定性による血清診断がある。現在の日常診療における確定診断法は後者の血清診断が主流になっているが、直接検鏡法は血清反応がまだ陽性を示さない初期硬結や硬性下疳期に有用である¹⁾。一般細菌検査のような培養法による診断はできない²⁾。血液検体は血清を用いる。血漿は検体として不適當であり、血漿分離後に追加オーダーで調べることはできない(例外として RPR カードテスト法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、多くの検査会社で検査受注を中止する方向に動いており、2010年秋には全面的に廃止となる。STS法、TPHA法それぞれ陰性、陽性の場合の解釈を表2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期に見られる初期硬結、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

（表2） 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。

（表3） ペニシリン系にアレルギーがある場合の治療薬(進行期別投与期間は第1選択薬に同じ)

一般名	略号	商品名	1日用量	用法	投与期間
アセチルスピラマイシン*		アセチルスピラマイシン	1.2g	分4	第1期 2～4週間 第2期 4～8週間 第3期 8～12週間
エリスロマイシン*	EM	エリスロシン	2.0g	分4	
テトラサイクリン**	TC	アクロマイシン	2.0g	分4	
ミノサイクリン**	MINO	ミノマイシン	200mg	分2	
ドキシサイクリン**	DOXY	ビブラマイシン	200mg	分2	

*妊婦でペニシリンアレルギーのある場合に使用

**妊婦には使用しない

多彩な所見が3カ月～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、梅毒性アングーナは口腔内に見られる。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 法定性または FTA-ABS 法定性で陽性となった場合は、再び STS 法に戻って定量を行う。STS 法陽性で TPHA 法または FTA-ABS 法陰性の場合には生物学的偽陽性反応であり、自己免疫疾患などの検索を行う必要がある。感染後約4週間は梅毒血清反応(STS法)が陽性を示さないので、感染後4週以内と思われる症例には STS 法の再検査が必要である。STS 法に続いて FTA-ABS 法が、さらに遅れて TPHA 法が陽性化する。STS 法陽性化から TPHA 法陽性化までは、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。ただし神経梅毒の場合はペニシリン G が推奨され、3,000 万単位/日を10日間静注する⁶⁾。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3に示す。

3. 治癒効果は STS 法定量によって判定する。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¹⁾。所定の治療終了後6カ月以上して16倍以上を示す場合は治療が不十分であるか、再感染或いはHIVの重感染例が考えられるので、HIV検査を行った上で、再治療を行う。なお、治療判定に用いるSTS法のうちではRPRカードテスト法が、他の2法よりもSTS抗原に対するIgM抗体をより反映するため、同法による判定が推奨される。

妊婦では、経胎盤感染による児の先天梅毒を防ぐ必要がある。治療は非妊娠時に準ずる。妊娠中に治療が完了した場合は、新生児の治療は必要ない。ただし、新生児の血中STS法は4カ月まで、TPHA法、FTA-ABS法は8カ月までは検出されることに留意する。先天梅毒は母体の血清抗体価に比して、児の血清抗体価が著しく高い場合、移行抗体の推移から予想される値を高く超えて持続する場合、児のTPHA-IgM抗体陽性を示し、出生時に肝脾腫、黄疸や発育不良を認める場合に疑う。治療はペニシリンGの点滴静注である。先天梅毒の詳細はガイドライン産科編に譲る。

4. 梅毒の診断が確定した場合、診断した医師は「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(感染症法)」に基づき、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⁵⁾。無症状病原体保有者の届け出基準は、2003年(平成15年)の厚生労働省健康局長通達以降、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)となっている。ただし、無症状病原体保有者の場合でも、陳旧性梅毒とみなされるものは届け出なくてよい。このほか感染症死亡者の死体から検出された場合も届け出義務を有する⁵⁾。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/kansen/index.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No.69。2002；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) 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 (Guideline)
- 6) Serragui S, et al.: Therapie 1999; 54 (5): 613—621 (III)

CQ1-06 細菌性膣症の診断と治療は？*Answer*

1. 帯下のグラム染色標本を用いた Nugent score, または帯下生食標本を用いた Lactobacillary grade, または Amsel の臨床的診断基準のいずれかにより客観的に診断する。(C)
2. 治療の基本は局所療法または内服療法で, クロラムフェニコールまたはメトロニダゾールを使用する。(B)

クロラムフェニコール膣錠	クロマイ膣錠 100mg	1回/日	6日間膣内投与
メトロニダゾール膣錠	フラジール膣錠 250mg	1回/日	6日間膣内投与
メトロニダゾール錠	フラジール錠 250mg	2錠分2	7日間経口投与

(投与期間は適宜延長。メトロニダゾール製剤は保険適用外)

▷ 解説

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

1. 診断について, Nugent score(表 1)⁵⁾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見られるなどの問題がある。Lactobacillary grade(表 2)⁶⁾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* sp. とその他の細菌との割合で診断をつける。慣れれば *Lactobacillus* sp. 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)⁷⁾は簡便で実用的であるが, 客観性に乏しい。

2. 治療の基本は局所療法であり, 膣洗浄と抗菌薬の使用である。治療期間は米国 CDC のガイドライン⁸⁾ではメトロニダゾールかクリンダマイシンを推奨しているが, 日本で保険診療適用があるのはクロラムフェニコールのみである。ただし無症状の症例は必ずしも治療の必要はない。

妊婦のBVについては産婦人科診療ガイドライン産科編を参照されたい。

(表1) Nugent score

Type	Lactobacillus type					Gardnerella type					Mobiluncus type					合計
	0	< 1	1-4	5-30	> 30	0	< 1	1-4	5-30	> 30	0	< 1	1-4	5-30	> 30	
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 sp. only : grade I(正常群)
 Lactobacillus sp. > others : grade IIa(中間群)
 Lactobacillus sp. < others : grade IIb(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。

ガイドライン 文 献

- Hillier SL, Kiviat NB, Hawes SE, Hasselquist MB, Hanssen PW, Eschenbach DA, et al.: Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 (2): 435-441 (III)
- Sweet RL: Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease. Clin Infect Dis 1995; 20 (Suppl 2): S271-S275 (III)
- Yoshimura K, Yoshimura M, Kobayashi T, Kubo T, Hachisuga T, Kashimura M: Can bacterial vaginosis help to find sexually transmitted diseases, especially chlamydial cervicitis? Int J STD AIDS 2009; 20 (2): 108-111 (III)
- 吉村和晃, 吉村 誠, 安藤由起子, 小林とも子, 柏村正道: 【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 (増刊): 764-767 (III)
- 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 (2): 297-301 (III)
- Donders GG, Vereecken A, Dekeersmaecker A, Van Bulck B, Spitz B: Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. J Clin Pathol 2000; 53 (4): 308-313 (III)
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK: Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74 (1): 14-22 (III)
- Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR-11): 1-94 (Guideline)

CQ1-07 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. 治療には尿路への感染も考慮して経口剤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（B）。
4. 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

	抗トリコモナス薬	商品名	1錠中含有量	使用方法
経口薬	メトロニダゾール チニダゾール	フラジール ハイシジン	250mg 200mg 500mg	500mg/日、分2、10日間 400mg/日、分2、7日間 2,000mg、単回投与
膣錠	メトロニダゾール チニダゾール	フラジール膣錠 ハイシジン膣錠	250mg 200mg	1日1錠、10～14日間 1日1錠、7日間 トリコモナスが消失しない 場合は1週間あけ再投与

▷ 解説

膣トリコモナス原虫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言われることもある¹⁾。

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¹⁾。膣トリコモナスは性感染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見られる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³⁾。

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⁴⁾。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、経口剤による全身投与が選択される²⁾⁵⁾。膣剤による局所投与を併用することにより再発率の低下が期待でき⁶⁾、トリコモナス膣炎では併用されることが多い。

4. 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⁾²⁾。なお、パートナーの膣トリコモナス原虫の確認には、尿沈渣や尿培養を行う。

本邦での使用頻度が比較的小さ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おり³⁾⁶⁾、2006年のCDCのガイドラインでも非妊婦のトリコモナス治療の選択薬に採用している。なお、チニダゾールは2,000mgの単回投与が保険適用となっている。

ニトロイミダゾール系薬剤内服治療中の飲酒により、腹痛、嘔吐、潮紅などのアンタビューズ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¹⁾²⁾。また、本剤の内服投与により胎盤関門を通過して胎児へ移行することが知られているので、妊娠12週未満の投与は行わない。

文 献

- 1) 日本産婦人科医会：感染とパートナーシップ，膣トリコモナス症．研修ノート 2002；No 69：83—85 (III)
- 2) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2008，膣トリコモナス症．日性感染症会誌 2008；19 (1, suppl)：74—76 (Guideline)
- 3) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR. Recommendations and Reports 2006; 55 (RR-11): 52—54 (Guideline)
- 4) Krieger JN, Alderete JF: Trichomonas vaginalis and trichomoniasis. In Holmes KK, et al. (eds), Sexually Transmitted Diseases 3rd ed, New York, McGraw-Hill, 1999, 578—604 (II)
- 5) Tidwell BH, Lushbaugh WB, Laughlin MD, Cleary JD, Finley RW: A double-blind placebo-controlled trial of single-dose intravaginal versus single-dose oral metronidazole in the treatment of trichomonal vaginitis. JID 1994; 170: 242—246 (II)
- 6) 松田静治，安藤三郎，王 欣輝，川又千珠子：膣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)

ガイドライン案

CQ1-08 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）表 1～3
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）

（表 1）連日投与方法の場合

一般名	商品名	用量	投与期間
クロトリマゾール	エンペシド腔錠	1個/日	6日間
硝酸ミコナゾール	フロリード腔錠	1個/日	6日間
硝酸イソコナゾール	アデスタン G100	1個/日	6日間
硝酸オキシコナゾール	オキナゾール腔錠	1個/日	6日間

適時追加

（表 2）通院困難例の場合

一般名	商品名	用量	投与回数
硝酸イソコナゾール	アデスタン G300	2個/回	1回/週
硝酸オキシコナゾール	オキナゾール腔錠	1個/回	1回/週

適時追加

（表 3）局所塗布剤

一般名	商品名	用量	投与期間
クロトリマゾール	エンペシドクリーム	2～3回/日	5～7日間
ミコナゾール	フロリードクリーム	2～3回/日	5～7日間
硝酸イソコナゾール	アデスタンクリーム	2～3回/日	5～7日間
硝酸オキシコナゾール	オキナゾールクリーム	2～3回/日	5～7日間

適時延長

▷ 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することができる¹⁾. 帯下感, 掻痒感 (患者は痛痒いと訴える) などの自覚症状とカッタージチーズ様, 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, 上述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, 抗生剤服用後が最も多く, その他に

妊娠、糖尿病、その他消耗性疾患罹患、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²³⁾。しかし臨床の場では、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²⁴⁾。

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。臨床現場での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置く。

2. 治療薬剤については表1~3に記した⁵⁶⁾。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、前述の如く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。

治療は一般には連日通院を原則とし、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週1回投与法を行う。表2に示す腔錠を腔洗浄後、腔円蓋部に挿入する。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の菌であった場合は、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、不適切な自己処置で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に制限がある。

外陰部には表3のクリームを用いる。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以上の場合でない点数算定できない)。大陰唇より外側に炎症が存在している場合は、皮膚科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、却って炎症を悪化させることが多いため、注意を喚起する必要がある。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がある。そのようなケースで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。ただし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掻痒感を訴えることがあるので注意すべきである。

カンジダ外陰腔炎の85~95%は初回治療により治癒に至るが²⁾、少数は再発を繰り返す。年間4回以上再発を繰り返す例を recurrent vulvovaginal candidiasis という⁹⁾。再発性、治療抵抗性のカンジダ外陰腔炎では、先に述べた誘因が持続的に存在しているか否かを調べる必要性がある。しかし誘因不明のことも多い。

再発を繰り返す例では *C. glabrata* が原因菌となっていることが多いという指摘、抗真菌剤の中に *C. glabrata* に対する 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

期間を長目に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[®]）の内服法もあるが、これに対しては一定の見解がなく⁵⁾、標準的治療とは言えない⁹⁾。また本剤は消化管で吸収されない⁶⁾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内服治療（薬剤が血行性に粘膜・皮膚に移行する治療）として、フルコナゾール、イトラコナゾールの治験例が報告されているが⁹⁾、日本では未承認である。また、これら薬剤は妊婦には禁忌であること、他剤との相互作用が多いことや耐性菌の出現などの問題がある。

3. 解説 1 で述べた如く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, 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 2008, 性器カンジダ症. 日性感染症会誌 2008；19 (1, suppl)：84—88 (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 No.69. 2002；85—87 (III)
 - 7) 久保田武美：性器カンジダ症. 臨婦産 2009；62：176—179 (III)
 - 8) Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (No.RR-11): 1—100 (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)
-

CQ1-09 膀胱炎の診断と治療*Answer*

1. 頻尿, 排尿痛, 残尿感のいずれかの臨床症状・経過と尿所見で診断する. (A)
尿定量培養法で 10^5 個/mL 以上を原因菌とする. (C)
2. 治療はセフェム系, ペニシリン系, ニューキノロン系抗生剤の内服を基本とする. (A)
3. 膀胱刺激症状を呈する他の疾患も念頭におく. (B)

▷ 解 説

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⁾。急性単純性膀胱炎は膀胱粘膜の急性炎症で、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。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殆どである。

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、性交後の排尿により上行した(しかけた)菌をwash outするよう指導することで、発症頻度を下げられる¹²⁾。カテーテルの挿入、留置も原因となるので注意を要する。

1. 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、膿尿と細菌尿の有無で判定する。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。検査法としては、1) 尿中白血球排泄率の算定 2) 白血球濃度の算定 3) 検鏡法 4) 尿定量培養法 5) エステラーゼ反応 6) 簡易尿定量培養法などが用いられる¹³⁾。このうち1)は手技が煩雑であること、2)は尿量の影響を受けやすいことなどの理由であまり用いられない。3)の検鏡法は尿沈渣を顕微鏡で検鏡し、多数の白血球とともに細菌、赤血球や炎症で剥離した上皮細胞を認める方法である。400倍視野で1視野に5個以上の白血球がカウントされれば尿路感染であるとされる。しかし、ばらつきが多いのが欠点である。4)の尿定量培養法では、 10^5 個/mL以上を有意の細菌尿とするのが一般的であるが、頻回の排尿時など条件によっては感染があるにもかかわらず 10^5 個/mL以下の場合もある。5)エステラーゼ反応は簡便で迅速に行える検査法であるが、定性反応であり検診などのスクリーニングに適した検査法である。6)簡易尿定量培養法にはTTC(triphenyltetrazolium chloride)試験、亜硝酸塩試験、ディップスライド法などがある。このうち亜硝酸塩試験は、食物の代謝産物として尿中に排泄される硝酸塩を感染で繁殖した細菌が還元して亜硝酸塩を生成する原理を利用したもので、1分ほどで判定可能である。食事の内容や膀胱内の尿貯留時間の影響を受けたり、ビタミンCの摂取により反応性が低下したりするため判定には注意を要する。簡易検査法には限界があるが、妊婦が膀胱炎様症状を訴えて来院し、妊娠子宮による膀胱圧迫症状か初期膀胱炎の症状かが紛らわしく、放置すれば腎盂炎に至る可能性がある場合などの迅速診断には役に立つ検査である。

患者は市販薬や以前に処方された残薬を服用している場合もあり、臨床症状や検査所見がマスクされている場合もあるので、臨床経過の聴取は欠かせない。教科書的には外陰部からのコンタミネーションを防止するため、カテーテルで採尿するのが原則とされているが、日常診療で全例にカテーテルで採尿

することは困難であり、症例の背景を十分考慮し、インフォームドコンセントのもとに症例を選択して行うことが望ましい。なお、カテーテル以外で採尿する場合は中間尿を用いることが重要で、出来れば採尿前に尿道口の自己消毒が望ましい。

2. 治療はペニシリン系、セフェム系は5日間、ニューキノロン系（妊婦における安全性は確立されていない）は3日間を基本とし、症状に応じて延長する。ペニシリン系剤は、大腸菌の5%、肺炎桿菌の80%以上がペニシリナーゼ産生菌であることより、 β -ラクタマーゼ阻害薬との合剤を処方する¹⁾⁴⁾。

妊婦の場合は腎盂炎への進展を防止することが重要であるので、内服の必要性を説明し、自己判断で服薬を中止することのないように指導する。38℃を超える発熱があった場合は腎盂腎炎である可能性が高い。内服困難な場合や腎盂炎への進展が疑われる場合は、セフェム系の点滴静注やアミノグリコシド系剤の筋注を行う。アミノグリコシド系剤は腎組織への移行性に優れるが長期使用により腎毒性が発現するため漫然と使うべきではない（妊婦への投与も禁忌である）。また、マクロライド系は腎からの排泄が少ないため、尿路系感染症には適さない。

治療中は安静を保ち、多めの水分の摂取を心がけるように指導する。刺激物やアルコールの摂取、性交は禁止する。抗生剤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。このような場合は、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。

3. 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。また2に示す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⁴⁾。

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

文 献

- 1) 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. 吉田 修（監修）. 小柳知彦：村井 勝：大島伸一編：メディカルビュー社, (III)
- 2) Stapleton A, et al.: Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JAMA 1990; 264: 703—706 (III)
- 3) 女性における尿路感染症 新図説泌尿器科学講座5. 吉田 修（監修）. 小柳知彦：村井 勝：大島伸一編：メディカルビュー社, (III)
- 4) 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)

CQ1-10 (1) 骨盤内炎症性疾患 (PID) の診断*Answer*

以下のような基準で診断する.

〔必須診断基準〕(A)

1. 下腹痛, 下腹部圧痛
2. 子宮/付属器の圧痛

〔付加診断基準〕(B)

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

〔特異的診断基準〕(C)

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

▷ 解説

ガイドライン案

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いる (表 1).

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

PID の病名では経腔超音波検査は保険適用外であるが, 骨盤内腫瘍形成やダグラス窩液体貯留があれば

(表 1) PID の診断基準(松田¹⁾, 1989 年)

〔必須診断基準〕

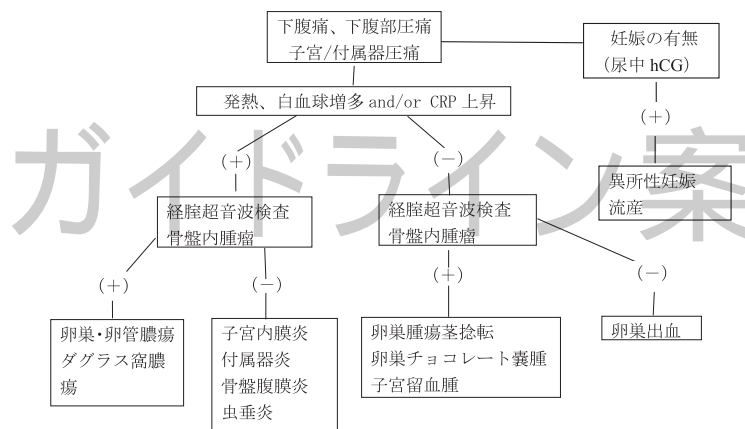
1. 下腹痛, 下腹部圧痛(触診)
2. 子宮付属器部圧痛(内診)

〔付加診断基準〕

1. 体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
2. 体温 $\geq 37.0^{\circ}\text{C}$ 白血球数 $\geq 8,000$
3. 白血球数 $\geq 10,000$
4. ダグラス窩穿刺または腹腔鏡により滲出液 (混濁, 漿液性, 膿性など)または炎症の確認

(表2) PIDの診断基準(CDC²⁾, 2006年)

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



(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

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⁾。

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, 2006. MMWR Recommendations and Reports 2006; 55 (RR-11): 56-61 (Guideline)
- 3) 日本性感染症学会: 性感染症治療ガイドライン 2008, 第1部, 症状とその鑑別診断, 7下腹痛. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl): 32-34 (Guideline)

CQ1-10 (2) 骨盤内炎症性疾患 (PID) の治療は？*Answer*

以下のように治療する。

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) 卵巣卵管膿瘍を伴う症例
2. 軽症・中等症例にはセフェムや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 (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 (入院適応がないか、入院が不可能な患者) には第3世代以降のセフェムやカルバペネム系薬を点滴静注する。クリンダマイシンやミノサイクリンの点滴静注を併用することもできる。(B)

<軽症・中等症 PID の治療薬>

1. 経口セフェム系薬

- 1) セフジトレン (メイアクト®) 1回 100mg, 1日3回, 5~7日間
- 2) セフカペン (フロモックス®) 1回 100mg, 1日3回, 5~7日間
- 3) セフジニル (セフゾン®) 1回 100mg, 1日3回, 5~7日間

2. 経口ニューキノロン系薬

- 1) レボフロキサシン (クラビット®) 1回 500mg, 1日1回, 5~7日間
- 2) トスフロキサシン (オゼックス®) 1回 150mg, 1日3回, 5~7日間
- 3) シプロフロキサシン (シプロキサ®) 1回 100~200mg, 1日3回, 5~7日間

<重症 PID の治療薬>

1. 注射用セフェム系薬

- 1) セフォチアム (バンスポリン®) 1回 1~2g, 1日2回点滴静注, 5~7日間
- 2) フロモキシム (フルマリン®) 1回 1~2g, 1日2回点滴静注, 5~7日間
- 3) セフピロム (プロアクト®) 1回 1~2g, 1日2回点滴静注, 5~7日間
- 4) セフトリアキソン (ロセフィン®) 1回 1~2g, 1日1~2回点滴静注, 5~7日間

2. 注射用カルバペネム系薬

- 1) イミペネム (チエナム®) 1回 1g, 1日2回点滴静注, 5~7日間
- 2) ドリペネム (フィニバックス®) 1回 0.25g, 1日2~3回点滴静注, 5~7日間

▷ 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²⁾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（ダグラス窩穿刺や開腹術など）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⁾³⁾⁴⁾、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、日本感染症学会および日本化学療法学会のガイドライン³⁾や日本化学療法学会および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、CDCのガイドライン等ではメトロニダゾールの併用を推奨しているが¹⁾²⁾、わが国ではPIDに対する保険適用はない。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¹⁾⁶⁾。

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，2007，123—131（Guideline）
 - 2) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recommendations and Reports 2006; 55 (RR-11): 56—61 (Guideline)
 - 3) 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，2005，199—203（Guideline）
 - 4) 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，2008，930（III）
 - 5) Haggert CL, Ness RB: Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: A review of recent randomized clinical trials. CID 2007; 44: 953—960 (I)
 - 6) 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，2007，160—162（Guideline）
-

CQ1-11 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. クラミジアと淋菌につ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), 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)

▷解説

産婦人科外来で行う性感染症のスクリーニング検査の目的は、無症候患者の発見である。症候性疾患においては、その自覚症状に対する疾患を鑑別すれば良い。

2000年に「性感染症に関する特定感染症予防指針」が制定され、その指針では性器クラミジア、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、梅毒および淋菌感染症の5疾患を性感染症としている¹⁾。一方、HIV感染/エイズに関しては、1999年に制定された「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針」に記載されている²⁾。

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³⁾⁴⁾、スクリーニング検査は必要である。

梅毒においても無症候の場合があり⁵⁾、無症候性梅毒の割合は、男性の26%に対し女性では46%であり、特に20代~30代前半に多く⁶⁾、スクリーニング検査が必要である。

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⁷⁾。HIV感染患者は年々増加しており⁸⁾、スクリーニング検査は必要である。殊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⁹⁾。ただし、酵素抗体法や凝集法などの通常の抗体検査ではおよそ0.3%、迅速検査ではおよそ1%の偽陽性例があり、確認検査(ウェスタンブロット法やRT-PCR法など)が必要である⁹⁾。

2. Oral sexによる咽頭感染も考えリスクのある受診者においては口腔内のクラミジアや淋菌の検査は重要である⁹⁾¹⁰⁾。

3. トリコモナスは約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(CQ1-07を参照)。

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(CQ1-02を参照)。

B型肝炎は近年STD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¹¹⁾。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、コマーシャルセックスワーカーの抗体陽性率が同年代女性の8~10倍という報告もあり、STDとしての側面もあるという認識が必要である¹²⁾。いずれにしろB, C型肝炎ウイルス検査はSTD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(CQ1-08

を参照)。自覚症状の無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カンジダを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抗体検査(99%)、ウイルス性肝炎(75%)、梅毒(68%)、性器クラミジア抗体検査(45%)、淋菌尿検査(6%)である¹³⁾。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つたものの、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2008, 性感染症に関する特定感染症予防指針. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 122—126 (Guideline)
 - 2) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, 後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 127—133 (Guideline)
 - 3) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, 淋菌感染症, 性器クラミジア感染症. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 49—61 (Guideline)
 - 4) 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 (II)
 - 5) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, 梅毒. 日性感染症会誌 2008; 19(1, suppl) : 46—48 (Guideline)
 - 6) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, 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 2008; 19 (1, suppl) : 113—119 (Guideline)
 - 7) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, HIV感染症/エイズ. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 94—100 (Guideline)
 - 8) 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; No 69 : 2—11 (III)
 - 9) 松見信太郎, 満屋裕明：ATL, AIDS. 和田攻等編：臨床検査ガイド2009~2010, 東京, 文光堂, 2009, 832—838 (II)
 - 10) 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)
 - 11) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, B型肝炎. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 103—106 (Guideline)
 - 12) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, C型肝炎. 日性感染症 2008; 19 (1, suppl) : 107—108 (Guideline)
 - 13) 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)
-

CQ2-04 嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？*Answer*

1. 疼痛には、まず鎮痛剤 (NSAIDs) による対症療法を行う。(B)
2. 鎮痛剤の効果が不十分な場合や子宮内膜症自体への治療が必要な場合は、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬、ジエノゲストを第1選択、GnRH アゴニスト、ダナゾールを第2選択として投与する。(C)
3. 薬物療法が無効な場合または不妊症を伴う場合には、手術による子宮内膜症病巣の焼灼・摘除、癒着剥離を行う。(B)
4. 挙児希望のない場合には再発予防のため、術後、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬、ジエノゲスト、GnRH アゴニストを投与する。(C)
5. 子宮内膜症を伴う不妊症に対して薬物療法が有効であるというエビデンスは認められないと説明する。(B) ただし、生殖補助医療 (ART) の妊娠率向上を目的として排卵誘発前に3~6カ月間のGnRH アゴニストを投与する。(C)

▷ 解説

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

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

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

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

2. しかし、20%の子宮内膜症患者においては鎮痛剤を用いても疼痛をコントロールできないといわれている。このような場合の第1選択薬としての主流はこれまでGnRHアゴニストやダナゾールであった。しかし、これらの薬剤は副作用（GnRHアゴニストではエストロゲン低下によるのぼせ、ほてり、骨量減少、不眠、うつ症状があり、ダナゾールでは体重増加、浮腫、座瘡、肝機能障害、血栓症）のため使用期間の制限があり、長期的な管理にはむいていない。そこで、第1選択薬は長期に安全に使用可能な低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬とジエノゲストである。まず、コストとリスクの観点からは低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬が使用しやすい³⁾。特に月経困難症については高い有効性が示されており⁴⁾、鎮痛剤でコントロール不良なレベルの疼痛があれば、子宮内膜症の進行予防という観点からも早期から投与を検討するべきであると考えられる。さらに最近、プロゲステロン作用の特異性が高くアンドロゲン作用などの副作用が少ない特徴により単独で長期に使用可能なプロゲステンとしてジエノゲストが発売され、低用量ピルでコントロール不良な症例にも有効性が期待されている⁵⁾。特に、血栓症のリスクという観点から低用量ピルが使用しにくい40歳代の症例では有用な薬剤である。

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

4. 再発して手術を繰り返すことを避ける意味でも、妊娠を目的としない場合には低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬やジエノゲストなど長期間投与可能な薬剤を組み合わせ、再発の予防を考慮する必要がある。術後無治療の場合、36カ月での再発率が49%であるのに対し、術後に経口避妊薬を持続投与した場合には6%にとどまることが示されている⁸⁾。

5. 子宮内膜症を伴う不妊症に対して薬物療法が有効であるというエビデンスは認められない。Cochrane Reviewでは、ダナゾール、GnRHアゴニスト、メドロキシプロゲステロン、ゲストリノン、経口避妊薬による排卵抑制治療と、プラセボとの比較および無治療との比較で、いずれの薬物も妊孕性の向上に寄与しないことが示されている⁹⁾。また、ESHREのガイドラインでも、軽症の子宮内膜症による不妊治療に薬剤による排卵抑制は推奨されていない³⁾。一方、IVF施行時の排卵誘発法に関して、Cochrane reviewでは3~6カ月のGnRHアゴニストの使用により臨床妊娠率は4倍増加することが示されている¹⁰⁾。

文 献

- 1) Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzel E, Kistner RW, Knapp RC: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45 (5): 630—634 (III)
 - 2) Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA: Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78 (5): 961—972 (II)
 - 3) Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group: ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20 (10): 2698—2704 (II)
-

- 4) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N: Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90 (5): 1583—1588 (I)
- 5) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Terakawa N: Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 675—681 (I)
- 6) Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al.: Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82 (4): 878—884 (I)
- 7) Wright J, Lotfallah H, Jones K, et al.: A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83 (6): 1830—1836 (I)
- 8) Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG: Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (5): 504.e1—5 (II)
- 9) Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P: Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Review Database of systemic Reviews, Issue 3 Art No:CD000155. 2007 (I)*
- 10) Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A: Long term pituitary down-regulation before in vitro fertilization for women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Review Issue 4 Art No. CD004635. 2006 (II)*

ガイドライン案

CQ2-05 子宮内膜症性卵巣嚢胞（チョコレート嚢胞）の治療は？*Answer*

1. 年齢、嚢胞の大きさ、挙児希望の有無を考慮して経過観察・薬物療法・手術療法のいずれかを選択するが、破裂・感染・悪性化予防のためには手術療法が優先される。
(B)
2. 手術療法にあたっては、根治性と卵巣機能温存の必要性を考慮して術式を決定する。
(B)
3. 年齢、嚢胞の大きさ、充実部分の有無により悪性化のリスクが高い症例では患側卵巣の摘出を選択する。(C)

▷ 解説

1. 卵巣はダグラス窩とならび子宮内膜症の好発部位の一つであり、チョコレート嚢胞は子宮内膜症の一病変である。しかし、悪性を含む多様な卵巣腫瘍との鑑別が必要であること、破裂や感染を来しやすいこと、病変自体や手術が卵巣機能に直結することなど、他の内膜症病変と異なる特徴を有する。したがって、治療の基本方針は嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症と同様であるものの、チョコレート嚢胞に対しては、低用量ピル、プロゲステロン、GnRH アゴニスト、ダナゾールなどの薬物療法は各々縮小効果を示すが消失させることは困難であるため、チョコレート嚢胞の治療では手術療法が優先される。

また、卵巣癌における病理学的な検討でチョコレート嚢胞の合併が高頻度に認められることから、チョコレート嚢胞が卵巣癌の発生母地となっている可能性が注目されている。チョコレート嚢胞では薬物療法を選択することもあり、手術療法が選択される場合でも腹腔鏡下卵巣嚢胞摘出術を行うことが多い。したがって、診断においては他の卵巣腫瘍との鑑別を慎重に行う必要がある。チョコレート嚢胞の診断において MRI 検査は有用であり、特に T1・T2 強調画像と脂肪抑制法が有用であり勧められる¹⁾。悪性腫瘍との鑑別で重要な所見は壁の不整や充実性病変であり、これらの所見を認めた場合には、パワードックブラー法や MRI 造影検査により血流の状態を確認することが勧められる。また、子宮内膜症では血清 CA125 が高値を示すことが多いが、感度と特異度はさほど高くない。CA125 は治療に伴う子宮内膜症の病勢の経過観察には有用であるが、卵巣癌との鑑別には他の腫瘍マーカーとともに測定することが必要な場合がある²⁾。

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

(表1) 年齢別の卵巣癌合併数

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

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

(表2) 嚢胞径と卵巣癌発生率

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

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

治性と卵巣機能の温存の観点から術式を選択する⁴⁾。比較的小さな腫瘍で、挙児希望があるものは経過観察あるいは不妊治療を優先する場合が多い。

3. チョコレート嚢胞から卵巣癌が発生する頻度は0.7%程度と推定されているが、日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会の報告では、チョコレート嚢胞に対して手術が行われた症例全体の3.41%に卵巣癌が合併していた。その合併率は年齢とともに高くなり、40歳代では4.11%と高率であることが明らかとなった(表1)。また、嚢胞の大きさ別に卵巣癌の合併率をみると10cm以上で合併率が高くなっている(表2)⁵⁾。これらのことから、チョコレート嚢胞の悪性化には十分注意する必要がある。特に40歳以上で長径10cm以上あるいは急速な増大を認める症例では、悪性化予防を目的とした卵巣摘出術も考慮すべきであると考えられる。

文 献

- 1) Togashi K, Nishimura K, Kimura I, Tsuda Y, Yamashita K, Shibata T, Nakano Y, Konishi J, Konishi I, Mori T: Endometrial cysts: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1991; 180 (1): 73—78 (III)
- 2) Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzi E, Kistner RW, Knapp RC: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45 (5): 630—634 (III)
- 3) Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al.: Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (2): CD004992 (I)
- 4) Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB: Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002; 8 (6): 591—597 (III)
- 5) 日本産科婦人科学会編：子宮内膜症取扱い規約 第2部治療編・診療編 第2版，東京，金原出版，2010 (III)

ガイドライン案

CQ2-06 子宮腺筋症の診断・治療*Answer*

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

▷ 解 説

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

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

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

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

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

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

子宮腺筋症もエストロゲン依存性であることから, 子宮内膜症に準じて GnRH アゴニスト, ジエノゲ

スト、ダナゾール、エストロゲン・プロゲステロン配合薬(OC)などによるホルモン療法がおこなわれる。GnRH アゴニストにより子宮体積の縮小と症状の軽減が得られ、治療中是有効であるが効果の持続時間は短く容易に再燃する。本剤は副作用による投与期間の制限があるため、治療後早期の妊娠を希望する症例や術前投与に限定される⁷⁾。子宮内膜症に対するOCの有用性が示されており、子宮腺筋症に対しても周期的あるいは持続投与が試みられているが、有用性を示す成績はいまだ示されていない。ジエノゲストは出血症状の増悪のおそれがあり、添付文書では慎重投与となっている。また、黄体ホルモン放出子宮内避妊システム(levonogestrel-releasing intrauterine system; ミレーナ 52mg[®])の有用性が検討されている⁸⁾。子宮腺筋症において、有意な経血量の減少⁹⁾、腺筋症病巣の縮小¹⁰⁾、および疼痛の改善が得られること¹¹⁾が示されており有望な方法であるが、本邦では避妊用具であり治療薬としては認可されていない。

子宮動脈塞栓術について、1999年から2006年までの9つの報告を集めた成績では、156例に試みられて131例(84%)に症状の改善がみられている¹²⁾が結論は得られていない。今後、症例数の集積による詳細な検討が待たれる。

3. 子宮温存を目的として子宮腺筋症病巣を切除する手術療法(子宮腺筋症病巣除去術、子宮腺筋症核出術などと称される)が試みられている^{13)~15)}。症状の改善が得られ、術後妊娠例も報告されているが、現在のところまだ手術の有効性と安全性は確立されたとは言いがたい。妊娠時には子宮破裂を起こす可能性もあるため、臨床成績を集積することが必要である。また、この術式に保険適応はない。根治療法としては子宮全摘術が行われる。

文 献

- 1) Dueholm M: Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006; 20: 569—582 (I)
 - 2) Barrier B, Malinowski M, Dick E, et al.: Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 1091—1094 (III)
 - 3) Kunz G, Beli D, Noe M, et al.: Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005; 20: 2309—2316 (II)
 - 4) Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D: Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 139—147 (III)
 - 5) 井上 潤, 永松あかり, 小石麻子, 他: 帝切後子宮摘出に至った子宮腺筋症合併妊娠の一例. *日産婦東京会誌* 1998; 47: 469—474 (III)
 - 6) 宇田川秀雄, 皆川祐子, 仙頭真有, 他: 子宮腺筋症の感染に併発したDICについて. *日産婦誌* 2001; 53 (1): 32—36 (III)
 - 7) Rabinovici J, Stewart E: New interventional techniques for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006; 20: 617—636 (II)
 - 8) Fedele L, et al.: Hormonal treatments for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2008; 22: 333—339 (II)
 - 9) Fedele L, Bianchi S, Frontino G: Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonogestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68: 426—429 (II)
 - 10) Bragheto A, Caserta N, Bahamondes L, et al.: Effectiveness of the levonogestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007; 76: 195—199 (II)
-

- 11) Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, et al.: The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonogestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrheal associated with adenomyosis. *Contraception* 2009; 79: 189—193 (III)
- 12) Levgur M: Therapeutic options for adenomyosis:a review. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 1—15 (I)
- 13) Fujishita A, et al.: Modified reduction surgery for adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 132—138 (III)
- 14) 西田正人, 須藤敦夫, 隠野理恵, 他: 新しい子宮腺筋症核出術. *日本生殖外科学会雑誌* 2003; 16 (1): 33—35 (III)
- 15) Fedele L, Bianchi S, Zanotti F, et al.: Fertility after conservative surgery for adenomyosis. *Human Reproduction* 1993; 8 (10): 1708—1710 (II)

ガイドライン案

CQ2-08 筋層内・漿膜下子宮筋腫で保存療法を希望する場合の対応はどうか？

Answer

筋腫の位置や大きさ、過多月経や貧血の有無、年齢や挙児希望の有無などによって、個々に治療方針が決定されなければならない。(A)

▷ 解説

診断には内診、超音波検査が必要である。CT、MRIも有用であり、特に子宮腺筋症との鑑別にMRIは有効なことが多い。治療上最も重要な点は肉腫との鑑別であり、急速に増大する、腫瘤内に出血壊死像を有する、LDHの上昇を伴う、などの所見があれば肉腫を疑うが術前診断は難しい。

従来、子宮が手拳大以上の場合はすべて治療の対象とされていたが、近年では診断方法の向上もあり、単に大きさだけでなく位置や年齢、症状等によって個別化して考えるようになった¹⁾²⁾。米国産婦人科学会では、子宮全摘術を行うべき基準³⁾として、無症状であるが腹壁から触知される大きさで患者が不安を感じている子宮筋腫、多量の子宮出血から貧血となる子宮筋腫、下腹痛、背部痛、頻尿などの圧迫による症状を伴う子宮筋腫、としているが子宮全摘術に限らず治療開始の判断基準とすることが妥当である。治療方法は以下のように手術療法、薬物療法など多岐にわたる⁴⁾。

筋腫核出術：子宮温存を希望する場合は核出術を行う。

子宮筋腫は妊孕性を障害することもあり、核出術による妊孕性向上については多くの報告がある。とくに子宮頸管や間質部に近い筋腫、内膜に変形をきたしている筋層内筋腫は核出することを推奨する論文を挙げると枚挙に暇がない。しかし、日本産科婦人科学会の行った「子宮筋腫の妊娠成立、予後に及ぼす影響と核出術の妥当性に関する検討」⁵⁾では明確な結果はでなかった。よって、妊孕性改善を唯一の目的とした筋層内あるいは漿膜下筋腫の核出術は、他の不妊原因を十分に検索した後に十分なインフォームドコンセントを必要とする。

一方、妊娠、分娩、産褥期においては、1) 変性に伴う疼痛や切迫流早産、2) 胎位、胎勢の異常、3) 常位胎盤早期剥離、4) 産道通過障害、5) 微弱陣痛、6) 弛緩出血、7) 産褥期子宮復古不全や多量の滞留悪露への感染などを種々の問題を起こす可能性がある⁶⁾。筋腫の位置と胎盤附着部が近接しているとこれらの合併症が起こりやすくなる可能性が示されている⁷⁾。よって、挙児希望のある患者において、比較的大きな筋腫、多発性筋腫、子宮口に近い筋腫などを認めた場合は、無症状であっても妊娠前に手術療法を勧めてもよい。筋腫の数や位置等によって、開腹あるいは腹腔鏡下手術が選択される。腹腔鏡下手術は開腹術に比べた場合、患者への侵襲は有意に少ないが、妊孕性と妊娠予後に差はないとされている⁸⁾。筋腫核出術を行った場合は3～6カ月の避妊期間を持つことを勧める。分娩に際しては、筋腫核出創が筋層の全層にわたった場合や多数の筋腫を核出した場合、筋層内筋腫核出と既往帝王切開がともにある場合⁹⁾は選択的帝王切開を行う。

しかし、妊娠中の筋腫核出術については有茎性漿膜下筋腫の茎捻転などごく限られた症例に対してのみ考慮されるべきである¹⁰⁾。また、将来筋腫が悪性変化を示す可能性を理由として手術を行う必要はない。

子宮内膜アブレーション (Endometrial ablation) : CQ3-02 (2) 参照

子宮動脈塞栓術 (UAE) : 両側の子宮動脈に塞栓物質を注入し筋腫への栄養血管を閉塞させて血流を遮断することで筋腫を縮小させる。Katsumoriら¹¹⁾は5年での累積症状改善率は89.5%、再治療率は

10.5%と報告している。GnRH アゴニストによる偽閉経療法より効果は高く、持続も長い。現在まだ健康保険の適応はない。また、妊孕性に与える影響についても結論は出ていない。

集束超音波手術(FUS)：超音波を筋腫核に集束させて変性・壊死させる方法で、子宮動脈塞栓術よりも更に低侵襲な治療である。しかし、治療に時間を要するために大きな筋腫や多発性の筋腫などには向いていない。子宮動脈塞栓術より低侵襲であるが治療効果と安定性は劣る¹²⁾とされ、6カ月後の症状改善率は71%であったが腫瘍縮小率は13.5%との報告¹³⁾がある。現在まだ健康保険の適応はない。

GnRH アゴニストによる偽閉経療法：腫瘍の体積、子宮全体の体積は有意に縮小するが、投与後卵巣機能が回復するに従い以前のおおきさに復する。あくまで一時的に縮小させるのみの治療である。よって、貧血改善のため月経を止めておく、縮小や子宮への血流低下による術中の出血の減少を目的とする場合や、閉経の近い患者への投与(追い込み療法)などに用いる。

対症療法：貧血に対する造血剤、痛みに対して鎮痛剤を投与する。漢方薬を投与することもある。低用量のエストロゲン・プロゲステン配合薬の投与も行われることがあるが、エストロゲンによる筋腫増大などがあり注意する必要がある。

自覚症状がない場合でも6~12カ月ごとの定期検査を行うのが望ましい。

文 献

- 1) 産婦人科研修の必修知識 2007 子宮筋腫. 日本産科婦人科学会 2009; 505—509 (II)
 - 2) 岩下光利: 子宮筋腫の取り扱い. 日産婦誌 2006; 58: 1302—1308 (II)
 - 3) Uterine leiomyomata. Number 192-May 1994. ACOG technical bulletin. Int J Gynaecol Obstet 1994; 46: 73—82 (I)
 - 4) 武谷雄二 (監修): EBM を考えた産婦人科ガイドライン update 改訂第版. 子宮筋腫, メディカルビュー社, 2008; 54—57 (II)
 - 5) 平成 18 年度専門委員会報告 生殖・内分泌報告 1. 本邦における妊孕性温存・回復をめざした新しい手術手技の実態調査とその効果検討小委員会 2) 子宮筋腫の妊娠成立, 予後と核出術の妥当性に関する検討. 日産婦誌 2007; 59: 1142—1145 (II)
 - 6) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 (編集・監修): 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008, CQ501 「妊婦から子宮筋腫合併妊娠の予後等について問われた時の説明は?」, 133—134
 - 7) Exacoustos C, Rosati P: Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 82: 97—101 (II)
 - 8) Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, et al.: Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. Hum Reprod 2000; 15 (12): 2663—2668 (II)
 - 9) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 (編集・監修): 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008, CQ403 「帝王切開既往妊婦が経膈分娩を希望した場合は?」, 112—113
 - 10) 平松祐司: クリニカルカンファレンス 5. 婦人科腫瘍合併妊婦の取り扱い 1) 子宮筋腫. 日産婦誌 2007; 59: N545—550 (II)
 - 11) Katsumori T, Kasahara T, Akazawa K: Long-Term Outcomes of Uterine Artery Embolization Using Gelatin Sponge Particles Alone for Symptomatic Fibroids. AJR 2006; 186: 848—854 (II)
 - 12) 井上滋夫: 子宮筋腫に対する収束超音波法 現状と今後の展望. 日産婦誌 2006; 58: N114—117 (III)
 - 13) Kim Y, Rhim H, Choi MJ, et al.: High-Intensity Focused Ultrasound Therapy: an Overview for Radiologists. Korean J Radiol 2008; 9 (4): 291—302 (II)
-

CQ2-13 バルトリン腺嚢胞の取り扱いは？*Answer*

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

▷ 解説

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

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

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

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

た最近の報告⁷⁾では、一次治癒は95.7%で、6カ月以上の経過観察での再発は9例(4.3%)にすぎず、有用かつ優れた治療法と考えられる。

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

5. バルトリン腺癌の鑑別が最も重要であり、頻度的には外陰癌の3.9³⁾⁷⁾%⁹⁾で、非常に稀であるが、50歳以下の年齢層ではバルトリン腺嚢胞もしくは膿瘍と誤って診断され、腺癌の診断が平均10.8カ月遅れていることが報告⁹⁾されている。とくに45歳以下の若年患者ではバルトリン腺嚢胞と診断され、バルトリン腺癌の診断がしばしば遅れていることが指摘⁹⁾されており、注意を要する。炎症・疼痛のない充実性腫瘍を認めた場合には、悪性を疑い、穿刺生検あるいは試験切除を必ず施行し、病理組織検査を行うべきである。病理組織学的診断が確定した場合は外陰癌に準じて治療を行う。

文 献

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

CQ2-15 円錐切除法の低侵襲代用法としての LEEP, レーザー蒸散はどのような場合に行うか?

Answer

診断・治療としての LEEP は

1. 組織診で確認された CIN3 (高度異形成あるいは上皮内癌) で, 病変の全範囲がコルポスコピーで確認でき, 病変が頸管内深くに及んでいない場合に行う. (B)
2. 組織診で確認された CIN2 (中等度異形成) で, フォローアップで自然消退しない場合, 本人の強い希望がある場合に行う. (B)

治療としてのレーザー蒸散は

3. 複数回の組織診で確認された CIN3 (高度異形成あるいは上皮内癌) で, 病変の全範囲がコルポスコピーで明瞭に確認でき, 頸管内病変がない場合に, 若年女性に限って行うことができる. (C)
4. 組織診で確認された CIN2 (中等度異形成) で, フォローアップで自然消退しない場合, 本人の強い希望がある場合に行う. (B)

▷ 解説

LEEP, レーザー蒸散は円錐切除法の低侵襲代用法として day surgery (日帰り手術) が可能な有用な治療法であるが, その特性を熟知し, 症例を選択して行うことが肝要である.

1. LEEP (loop electrosurgical excision procedure) は局所麻酔下に簡便に病変組織を切除できるが, 切除範囲が広い場合は複数切片 (平均 1.88 個¹⁾, 平均 3.3 個²⁾) となり, 切除標本の組織再構築が困難となることがある. 子宮腔部全体に病変が広く及ぶような場合, 頸管内深くに病変が存在する可能性がある場合, 明らかに浸潤癌が疑われる場合は, 診断の正確性と治療の根治性を高めるために, 通常円錐切除術を選択するのが妥当であろう. CIN の治療として円錐切除法, 冷凍治療法, laser ablation, LEEP の成績を評価するため, 21 文献 (RCT) からの 3,811 症例を検討したメタ分析³⁾では, CIN の grade に関係なく, 病変の消失率はいずれの方法も差はなく, 治療後に浸潤癌の発生は報告されていないが, 中央観察期間が 12 カ月と短いため, 長期予後は評価できていない. したがって, LEEP による CIN の保存治療後は長期 (2 年以上) のフォローアップが必要である.

2. CIN2 (中等度異形成) は米国子宮頸部病理・コルポスコピー学会のコンセンサス・ガイドライン⁴⁾では治療の対象とされているが, 相当数 (43%⁵⁾, 2 年以内で 33%⁶⁾, 5 年以内で 63%⁶⁾, 10 年以内で 82%⁶⁾) が自然消退するので, 治療することもフォローすることもいずれも妥当と考えられる. 長期フォローアップで自然消退しない場合, 本人の強い希望がある場合は医師の判断により LEEP 治療することが容認されると考えられる.

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

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

4. CIN2 症例のうち、全病変がコルポスコピーで観察でき、長期フォローアップで自然消退しない場合、本人の強い希望がある場合は LEEP 法と同様に医師の判断によりレーザー蒸散治療を行うことが適切である場合がある。

文 献

- 1) Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, et al.: Prospective randomized trial LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 175—179 (II)
 - 2) Akahira J, Konno R, Moriya T, et al.: Conization by Harmonic scalpel for cervical intraepithelial neoplasia: A clinicopathological study. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 264—268 (III)
 - 3) Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, et al.: Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 68: 25—33 (I)
 - 4) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340—345 (Guideline)
 - 5) Oster AG: National history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186—192 (II)
 - 6) Holowaty P, Miller AB, Roham T, et al.: Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 252—258 (II)
 - 7) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編集・監修：産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008, 東京, 日本産科婦人科学会事務局, 2008, 137 (Guideline)
-

CQ2-16 (1) HPV DNA 検査の臨床的意義は？*Answer*

1. がん検診の精度を上げるために、細胞診にハイリスク HPV 検査(ハイブリッドキャプチャーⅡやアンプリコア HPV) を併用する。(C)
2. 細胞診で ASC-US の場合に、コルポスコピー・組織診の必要性を判定するためにハイリスク HPV 検査を行う。(B)
3. CIN2-3 治療後に病変の残存・再発の早期発見のためにハイリスク HPV 検査または HPV タイピング検査を行う。(C)
4. 生検によって確認された CIN1-2 の進展リスク評価のために HPV タイピング検査を行う。(C)

▷ 解 説

現在わが国では、いくつかのヒトパピローマウイルス(HPV)DNA 検査が外注検査として利用可能である。HPV DNA 検査は、ハイリスク HPV 検査[ハイブリッドキャプチャーⅡ(HC2)、アンプリコア HPV など]とタイピング検査[リニアアレイ HPV ジェノタイピング、クリニチップ HPV など]に大別される。ハイリスク HPV 検査は頸がんの原因となるハイリスク 13 タイプのいずれかに陽性であるかどうかは判定できるが、そのうちのどのタイプに感染しているかは判定できない。しかし、比較的安価でほぼ見逃しなく CIN2 以上の病変を検出できるため、すでに米国では頸がん検診やボーダーラインの細胞診(ASC-US)症例に臨床応用されている。一方、タイピング検査は高価であるが、複数のタイプの混合感染も含めてどのタイプに感染しているか詳細な情報を得ることができ、経時的に検査すれば全く同じタイプの感染が持続しているかどうかを判定することが可能となる。我が国では ASC-US に対するハイリスク HPV 検査のみ保険適用となっており(ただし、施設基準があり、届け出の必要あり)、それ以外はいずれも保険診療の適用はなく自費検査となる。

1. 米国では 2003 年に 30 歳以上の女性に限り頸がん検診に細胞診とハイリスク HPV 検査を併用することが承認され、ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) からガイドラインが提唱されている¹⁾。日本ではごく一部の自治体検診で HPV 検査導入の試みが行われているのみである。

従来の頸がん検診において、細胞形態による診断は感度・再現性が乏しく、時に見落としが見られるなど細胞診のみの検診の限界や問題点が指摘されている。細胞診と比較して、ハイリスク HPV 検査は病変を検出する感度(病変を持っている女性を陽性として判定する確率)は高い。海外 7 カ国からのスタディをレビューした Wright TC Jr らの論文を見ると²⁾、CIN2 以上の病変の検出感度は細胞診(mean 69.7%, range 33~94%)と比べて、HPV 検査(mean 90.8%, range 82~96%)の方が明らかに高く、スタディによるバラツキも小さい。細胞診は国・地域や細胞診診断士によって感度に差が出るが、HPV 検査はそのようなものに左右されない客観的な検査である。その一方で、特異度(病変を持たない女性を陰性として判定する確率)は細胞診(mean 96.0%, range 78~97%)と比べて、HPV 検査の方がやや低い(mean 93.1%, range 82~97%)。最近報告された大規模なランダム化比較試験でも同様の結果が示された³⁾。細胞診と HPV 検査のあいだの特異度の差は若年女性でさらに広がる⁴⁾。

これは病変を持たない一過性の不顕性 HPV 感染がとくに sexual activity の高い 20 代の若年女性に多いことに起因している。米国食品医薬品局 (FDA) が 30 歳以上の女性に限って細胞診との併用を承認した理由はここにある。

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

細胞診が陰性であってもハイリスク HPV 検査陽性の場合はずでに病変を持っていて見逃されている可能性と今後病変を生じてくる可能性があるため 6~12 カ月後に両方の再検査が推奨されている。2009 年に米国ガイドラインでは、HPV 16/18 陽性と陰性で大きくリスクが異なるため⁶⁾、細胞診陰性/ハイリスク HPV 陽性の場合 Cervista HPV 16/18 検査 (サード・ウェイブ社) を行って HPV 16/18 陽性の場合にはただちにコルポ診を、HPV 16/18 陰性の場合には 12 カ月後に細胞診とハイリスク HPV 検査の両方の再検を行うというリコメンデーションを追加した (ただし、現在のところ Cervista HPV 16/18 は我が国では未承認で使用できない)⁷⁾。

2. 米国ガイドラインでは細胞診が ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance : ボーダーラインの細胞診) の場合にはハイリスク HPV 検査を行って、HPV 陰性者は 12 カ月後の再検でよいが、HPV 陽性者ではただちにコルポ診を行うことが推奨されている¹⁾。ハイリスク HPV 検査陽性の ASC-US では、2 年以内に CIN2-3 と診断されるリスクは LSIL (low-grade squamous intraepithelial neoplasia) と同等 (約 27%) であることが報告されているので⁸⁾、LSIL と同様にただちにコルポ診を行う。我が国でも ASC-US に対するハイリスク HPV 検査は施設基準を満たす届け出施設では 2010 年 4 月より保険適用となった。

3. HPV DNA 検査は CIN 治療後のフォローアップにおいて病変の残存・再発の早期発見に有用であるとする報告がある⁹⁾¹⁰⁾。HPV DNA 検査を行うタイミングについては、治療 6 カ月後に行っているスタディが多い。長井らは円錐切除術を行った CIN3 患者 58 例の前方視的研究を報告している⁹⁾。治療前に HPV DNA 陽性であった 56 例のうち、45 例 (80%) が円錐切除後に HPV DNA 陰性になった。治療前から HPV DNA 陰性だった症例 2 例も含めて円錐切除後に HPV DNA 陰性であった症例では一例も CIN の再発をみなかったが、円錐切除後も引き続き HPV DNA 陽性であった 11 例中 5 例 (46%) で CIN の再発がみられた。

4. 頸がん発症のリスクは検出される HPV のタイプによって異なるので¹¹⁾、CIN1-2 患者のフォローアップにおいて HPV タイピング検査の結果はリスク評価に利用可能と考えられる¹²⁾。我が国の主要 HPV 論文のメタアナリシス¹³⁾の結果からは我が国では浸潤癌からの検出頻度が高い HPV 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 の 7 つのタイプで進展リスクが高いと推定される。我が国の前方視的研究では、横山らが CIN1-2 患者 185 例のフォローアップにおいて HPV 16, 18, 33, 52, 58 の 5 つのタイプ陽性の患者で CIN3 への進展リスクが有意に高かったことを報告している¹⁴⁾。最近我が国で行われた大規模コホートスタディでは LSIL/CIN1-2 患者 570 例をフォローアップしており、前述のメタアナリシスでとくにハイリスクと考えられた 7 つのタイプ (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58) のいずれかが陽性の病変では有意に自然消失しにくく ($P < 0.0001$)、かつ CIN3 へ進展しやすいこと ($P = 0.0001$) が裏付けられている¹⁵⁾。CIN2 が 5 年以内に CIN3 に進展する可能性は 7 タイプ陽性では 37% であるが、それ以外の症例では 8% しかない。同様に、CIN1 が 5 年以内に CIN3 に進展するリスクは 7 タイプ陽性では 16% であるが、それ以外の症例では 3% にすぎない。HPV 16, 18,

31, 33, 35, 52, 58 のいずれかが陽性の CIN 患者ではとくに嚴重な管理が必要と考えられる。今後、これらのデータの集積によって LSIL/CIN 1-2 病変のフォローアップにタイピング検査が取り入れられていくことが期待される。

なお、HPV ワクチン接種のために HPV DNA 検査を行わない (CQ2-16 (2) 参照)。

文 献

- 1) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346—355 (Guideline)
 - 2) Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al.: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304—309 (Guideline)
 - 3) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al.: Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579—1588 (I)
 - 4) Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al.: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095—1101 (III)
 - 5) Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al.: The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006; 66: 10630—10636 (II)
 - 6) Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al.: The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072—1079 (II)
 - 7) American Society for Colposcopy and Cervical Pathology: Clinical Update: HPV Genotyping, 2009. Available at http://www.asccp.org/pdfs/consensus/clinical_update_20090408.pdf (Guideline)
 - 8) Cox JT, Schiffman M, Solomon D: ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group: Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1406—1412 (II)
 - 9) Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K: Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000; 79: 294—299 (III)
 - 10) Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J: Chapter 9 Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24: S3/78—89 (III)
 - 11) Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al.: Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621—632 (III)
-

- 12) Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study Group: Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis* 2006; 194: 1291—1299 (II)
- 13) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713—2715 (III)
- 14) Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, et al.: Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan *Cancer Lett.* 2003; 192: 171—179 (II)
- 15) 沖 明典: コホート研究に基づく CIN1/2 の管理方針と高危険群の抽出. *日産婦誌* 2006 ; 58 : 1739—1744 (II)

ガイドライン案

CQ2-16 (2) HPV ワクチン接種の対象は？*Answer*

1. 最も推奨される 10～14 歳の女性に接種する。(A)
2. 次に推奨される 15～26 歳の女性に接種する。(A)
3. 27～45 歳の女性に接種する。(B)
4. 子宮頸部細胞診軽度異常者（既往を含む）に接種できる。(B)
5. 原則的に接種決定のための HPV 検査は行わない。(B)
6. 妊婦には接種しない。(B)
7. 授乳婦に接種できる。(C)

▷ 解 説

性器に感染するヒトパピローマウイルス（HPV：human papillomavirus）としては約 30 タイプが知られるが、そのうち約 15 タイプ（16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 型など）が子宮頸癌関連 HPV である¹⁾。世界中で子宮頸癌から最も高頻度に検出されるのは HPV16 型であり、2 番目が HPV18 型である。それ以外の HPV としては尖圭コンジローマの原因となる HPV6/11 型がよく知られている。

現在までに海外の多くの国々で承認されている HPV ワクチンはグラクソスミスクライン（GSK）社が開発したサーバリックス®とメルク社（本邦では万有製薬）が開発したガーダシル®の 2 種類である。前者は子宮頸癌からの検出率が最も高い HPV16/18 に対する 2 価ワクチンで、後者は HPV16/18 に尖圭コンジローマの原因ウイルスである HPV6/11 を加えた 4 価ワクチンである。これらのワクチンは、ウイルス DNA を持たない（感染性のない）人工ウイルス粒子（virus-like particle, VLP）を抗原とし、中和抗体を誘導することによって HPV が細胞に感染する前に感染をブロックするしくみである。いずれも筋注による 3 回接種（0, 1～2, 6 カ月）となっているが、これまでの海外臨床試験では HPV16/18 による感染の予防効果と前癌病変発生の予防効果は 100% に近く、重篤な有害事象は報告されていない²⁾³⁾。我が国の臨床試験でも同様の結果が得られている⁴⁾⁵⁾。現在のところ、中和抗体価は少なくとも 7 年間は維持されることが確認されており、かなりの長期間効果が持続すると期待される⁶⁾。ガーダシル®は現在米国をはじめ海外 100 カ国以上で、サーバリックス®も欧州や豪州など 100 カ国以上で認可されており、米国⁷⁾⁸⁾と欧州⁹⁾においてガイドラインが提唱されている。我が国では 2009 年 10 月にサーバリックス®が承認されたが、ガーダシル®は承認申請中である（2010 年 3 月末日現在）。したがって、現在のところ我が国ではサーバリックス®のみが接種可能である。費用の公費負担に関して主要国での扱いはさまざまであるが、ヨーロッパ諸国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど 26 カ国において政府が費用の全額もしくは一部を補助している。我が国では一部の自治体のみで公費補助を行っている。

ワクチン効果は基本的には HPV16/18 感染に限って認められる。ただし、HPV31, 33, 45 型に対しても交差反応による予防効果がいくらか期待できるという報告がある³⁾¹⁰⁾。ワクチンが普及すれば、HPV16/18 の検出頻度から約 50～70% の子宮頸癌を大幅に予防することができると推測されている^{11)～13)}。しかし、現行のワクチンではすべての子宮頸癌を予防することができるというわけではないの

で、ワクチンを接種した女性もこれまでと同様に子宮頸がん検診を受ける必要がある。なお、男性に対する接種は免疫原性と安全性に関するデータはあるが、有効性に関するデータが不足しているため海外でもほとんどの国で承認されていない。

1. このワクチンでは既感染者に対する治療的効果は全くないので¹⁴⁾、既往感染者を含む集団では HPV16/18 に関連した前癌病変の発生予防効果は約 90~100% から約 30~40% まで低下してしまう²³⁾。したがって、まだ HPV に感染していない初交前に接種することが最も重要である。このように初交前に接種した方が予防効果は高いこととワクチンに対する免疫反応が思春期では特によいことから最も優先的に接種が推奨されるのは 10~14 歳の女性である。この年齢層の女性は将来期待される公費負担による universal vaccination の候補である。なお、サーバリックス[®]は 10 歳以上の女性に、ガーダシル[®]は 9 歳以上の女性に接種することができる。

2. 10~14 歳の女性の次に優先的に接種が推奨されるのは 15~26 歳までの女性である。とくに性交未経験の女性では 14 歳までの女性と同じく高いワクチン効果が見込まれる。この年齢層の女性は公費補助による catch-up vaccination の候補である。

3. これまでの臨床試験では 45 歳までの年齢層でワクチンの有効性が証明されている¹⁵⁾。ワクチンに含まれる型のなかで、既に感染している型に対する治療的効果は全くないが¹⁴⁾、まだ感染していない型の将来の感染を予防することができる。すでに感染既往があるかもしれない 15~45 歳の女性に対して catch-up vaccination を行う場合にはこの点を十分に説明する必要がある (CQ2-16 (3) 参照)。46 歳以上の女性はとくに推奨しない。とくに 56 歳以上の女性ではワクチンの免疫原性試験のデータもないため対象としない。

4・5. 既往感染者や子宮頸部細胞診陽性者に対してもワクチンが害となることはないので、海外ガイドラインでは接種に際して子宮頸部細胞診や HPV 検査を義務づけていない^{7)~9)}。これらの女性に対してもまだ感染していない型の将来の感染を予防することが期待できる点で接種する価値があるので、希望があれば接種してよい。HPV16 と HPV18 が同時に陽性となる女性は非常に少なく、ワクチン接種のために事前に HPV 検査を行う必要はない。細胞診軽度異常 (既往含む) の女性、ハイリスク HPV 検査陽性の女性、尖圭コンジローマや子宮頸部軽度異形成の女性などをワクチンの対象から除外する必要はない。

6. 妊娠中に接種する有効性・安全性が確立していないため、妊婦には接種しない。しかし、ワクチンが妊娠や胎児に影響を及ぼすことを示すデータがあるわけではない。ワクチン接種中に妊娠した女性のデータでは自然流産、新生児死亡、先天奇形などの発生率はワクチン群とプラセボ群のあいだで全く差がない^{6)~18)}。米国のガイドラインではワクチン接種後に妊娠が判明した場合でも人工妊娠中絶の必要はないとしている⁷⁾。最初のワクチン接種後に妊娠が判明した場合は、それ以降のワクチン接種は分娩後に行う。

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

付記) サーバリックス[®]添付文書において¹⁷⁾

接種不適当者 (接種が適当でない者) は次のとおりである。

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

接種要注意者 (接種の適否を慎重に判断する必要がある者) は次のとおりである。

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

文 献

- 1) Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al.. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518—527 (II)
 - 2) FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915—1927 (I)
 - 3) Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al.. HPV PATRICIA Study Group: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301—314 (I)
 - 4) Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H: Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 404—410 (I)
 - 5) Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H: Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 905—911 (I)
 - 6) David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, et al.: Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115: S1—6 (III)
 - 7) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1—24 (Guideline)
 - 8) Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. Gynecologic Cancer Advisory Group: American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2008; 57: 7—28 (Guideline)
-

- 9) Hamers F, Lopalco P, Clayes P, Anttila A, Finn A, Levy-Bruhl D, et al.: Guidance for the introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union countries. *Euro Surveill* 2008; 13: pii8022 (Guideline)
- 10) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926—935 (I)
- 11) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713—2715 (III)
- 12) Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, et al.: Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 2008; 26: M30—42 (III)
- 13) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, et al.: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1312—1316 (III)
- 14) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al.: Costa Rican HPV Vaccine Trial Group: Effect of human papillomavirus 16/18L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743—753 (I)
- 15) Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al.: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949—1957 (I)
- 16) Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciperro KL, et al.; Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators: Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1179—1188 (III)
- 17) Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al.: Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1170—1178 (III)
- 18) Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al.: CVT group: Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ* 2010 (published on line) (III)
- 19) サーバリックス®添付文書：2010年2月作成（第2版）

CQ2-16(3) HPV ワクチン接種の際の説明は？*Answer*

以下の説明を含むこと。

1. HPV16, HPV18 の感染を予防し、子宮頸癌の 60～70% の予防が期待できるワクチンであること。(A)
2. 子宮頸癌やその前癌病変、既存の HPV 感染に対する治療効果はないこと。(B)
3. 性的活動の開始前に接種すると最も効果的であること。(B)
4. 子宮頸がん検診の必要性。(B)
5. 3 回接種の接種スケジュールと費用。(A)
6. 局所の疼痛・発赤・腫脹、失神、頭痛、ショックなどの主な有害事象発生の可能性。(A)

▷ 解 説

1. これまでの臨床試験では HPV16/18 による感染の予防効果と前癌病変発生の予防効果は 100% に近い^{1)~3)}。サーバリックス[®]によるワクチン効果は基本的には HPV16/18 感染に限って認められる（ただし、HPV31, 33, 45 型に対しても交差反応による予防効果がいくらか期待できるという報告がある²⁾⁴⁾。現在のところ、中和抗体価は少なくとも 7 年間は維持されることが確認されており、かなりの長期間効果が持続すると期待される⁵⁾。ワクチンが普及すれば、HPV16/18 の検出頻度から約 60～70% の子宮頸癌を大幅に予防することができると推測されている^{6)~8)}。

2. HPV ワクチンは、中和抗体を誘導することによって HPV が細胞に感染する前に感染をブロックして予防する。したがって、すでに成立した感染に対する治療的效果は全くない⁹⁾。子宮頸部病変や HPV 感染を治癒させるものではないことをよく説明する。

3. このワクチンでは既感染者に対する治療的效果は全くないので⁹⁾、既往感染者を含む集団では HPV16/18 に関連した前癌病変の発生予防効果は約 90～100% から約 30～40% まで低下してしまう¹²⁾。したがって、まだ HPV に感染していない初交前に接種することが最も効果的である。しかしながら、45 歳までの年齢層でワクチンの有効性が証明されており¹⁰⁾、まだ感染していない型の将来の感染を予防することが期待できる。

4. 現行のワクチンでは約 60～70% の子宮頸癌を大幅に予防することができると推測されているが^{6)~8)}、すべての子宮頸癌を予防することができるというわけではないので、ワクチンを接種した女性も子宮頸がん検診を受ける必要がある。

5. 十分な予防効果を得るには 3 回の接種が必要である。サーバリックス[®]の場合、2 回目、3 回目の接種はそれぞれ初回接種後 1 カ月、6 カ月で行う¹¹⁾。接種期間を変更せざるをえない場合には、初回と 2 回目の接種間隔は少なくとも 4 週間は空けることとし、2 回目と 3 回目の接種間隔は少なくとも 16 週間は空けるようにする。高価なワクチンであるので、接種前に費用についても説明を行う。一部の自治体では 11～14 歳の女性に対して公費補助を行っている。

6. 国内臨床試験では¹¹⁾、局所の副反応として疼痛（99.0%）、発赤（88.2%）、腫脹（78.8%）が

認められている。全身性の副反応としては、疲労 (57.7%)、筋痛 (45.3%)、頭痛 (37.9%)、胃腸症状 (24.7%)、関節痛 (20.3%)、発疹 (5.6%)、発熱 (5.6%)、蕁麻疹 (2.6%) が認められている。ただし、接種スケジュールの変更や中止を必要とするほどの有害事象はみられていない (12)。接種後は、接種部位を清潔に保ち 24 時間以内は過激な運動を控えること、局所の異常反応や体調の変化を生じた場合は医師の診察を受けることを伝える。なお、接種当日の入浴は差し支えない。

文 献

- 1) FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915—1927 (I)
 - 2) Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al.: HPV PATRICIA Study Group: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301—314 (I)
 - 3) Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H: Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 404—410 (I)
 - 4) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926—935 (I)
 - 5) David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, et al.: Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115: S1—S6 (III)
 - 6) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713—2715 (III)
 - 7) Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, et al.: Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 12: M30—M42 (III)
 - 8) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, et al.: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1312—1316 (III)
 - 9) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al.: Costa Rican HPV Vaccine Trial Group: Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743—753 (I)
-

-
- 10) Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al.: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18)recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949—1957 (I)
 - 11) サーバリックス®添付文書：2010年2月作成（第2版）
 - 12) Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H: Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 905—911 (I)

ガイドライン案

CQ2-16 (4) HPV ワクチン接種の方法は？*Answer*

1. 接種前に問診、検温及び診察によって接種の適否を確認する。(A)
2. 接種前に十分に振り混ぜる。凍結したワクチンは使用しない。(A)
3. 0, 1, 6 カ月後に上腕の三角筋部に筋肉内接種する。(B)
4. 生ワクチンの接種を受けた者では 27 日以上、不活化ワクチンを受けた者では 6 日以上の間隔をおいて接種する。(A)
5. 接種後は失神・アナフィラキシーショックやけいれん等の重篤な有害事象が現れることがあるので、接種後は 30 分の待機指示を行う。(A)

▷ 解 説

実際の接種に際しては以下の点に注意して行う必要がある¹⁾。

1. 問診や検温、診察によって接種不相当者や接種要注意者に該当しないことを確認し接種の適否を慎重に判断した後（CQ2-16 (2) 参照）、ワクチン接種の必要性、有用性、副反応などについて十分な説明を行い（CQ2-16 (3) 参照）、被接種者（18 歳未満では保護者）の同意を得た上で接種する。

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

3. サーバリックス[®]は 1 回 0.5mL を 0, 1, 6 カ月後に 3 回、上腕の三角筋部に筋肉内注射する（ガーダシルの場合は 0, 2, 6 カ月後に 3 回接種する）。皮下接種はしない。3 回の接種において、同一接種部位に反復して接種することは避ける。接種期間を変更せざるをえない場合には、初回と 2 回目の接種間隔は少なくとも 4 週間は空けることとし、2 回目と 3 回目の接種間隔は少なくとも 16 週間は空けるようにする。接種スケジュールが長期中断された場合でも、最初から再開せずに残りの接種を追加する。

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

5. 失神（血管迷走神経性反応または血管拡張性失神）を起こす場合がある。失神に伴う受傷を防止するため立位での接種は避け、接種後は少なくとも 15 分間患者の経過を観察する。アナフィラキシーショックやけいれん等の重篤な有害事象に対応して応急治療ができるように、救急処置物品（血圧計、静脈路確保用品、輸液、エピネフリン・抗ヒスタミン薬・抗けいれん薬・副腎皮質ステロイド薬等の薬液、喉頭鏡、気管チューブ、蘇生バック等）を準備しておく。接種後は 30 分の待機指示を行う。

文 献

1) サーバリックス[®]添付文書：2010 年 2 月作成（第 2 版）

CQ2-17 婦人科癌治療後の再発早期発見のための経過観察は？*Answer*

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

▷解説

- 婦人科癌治療後の経過観察の間隔・検査項目については十分なエビデンスがなく、確立されていない。
- 再発の早期発見が予後の改善につながるという十分なエビデンスも得られていない。
- 再発の多くは5年以内であるため治療後5年間はとくに慎重なフォローアップを行うが、5年以降の再発も見られるので長期の経過観察が望ましい。
- 再発の危険度は個々の症例によって異なるため、症例によって再発リスクを考慮した上で経過観察すべきである。
- 経過観察中には、治療後の下肢リンパ浮腫などの合併症や骨粗鬆症など女性のトータルヘルスケアにも留意する。

子宮頸癌

再発は治療後の2年以内に多いとされている¹⁾²⁾。NCCNガイドライン³⁾では治療終了後の経過観察の間隔は1年目で3カ月ごと、2年目は4カ月ごと、3～5年目は6カ月ごと、それ以降は年1回を推奨している。ACOGのPractice Bulletin⁴⁾では最初の3年間は3～4カ月ごと、4～5年目は6カ月ごとのフォローを勧めており、日本婦人科腫瘍学会のガイドライン⁵⁾では1～3年目は1～3カ月ごと、4～5年目は6カ月ごと、6年目以降は1年ごとの経過観察を推奨している。頸癌では骨盤内再発が多いことから¹⁾²⁾内診・直腸診は有効な手段であり、加えてリンパ節などの触診も行う。そのほかに再発発見に役立つ検査項目としては、細胞診、胸部X線検査、腫瘍マーカー、CT/MRI、核医学検査（骨シンチグラム・ガリウムシンチグラム）、FDG-PETなどが挙げられるが、どの検査をルーチンにあるいはどの時期に行うかに関しては確立されていない。細胞診や腫瘍マーカー（SCC抗原）検査についても、ルーチン検査として有用とする報告⁶⁾⁷⁾とその有用性を疑問視する報告²⁾⁸⁾がある。NCCNガイドラインとACOGのPractice Bulletinでは診察ごとの細胞診と1年ごとの胸部X線検査を勧めており、日本婦人科腫瘍学会のガイドラインも同様に施行することが望ましいとしている。再発の早期発見⁹⁾と予後評価¹⁰⁾にFDG-PETが有用という報告が最近多く見られるようになってきているが、今後データの蓄積が必要である。

子宮体癌

治療後3年以内の再発が多いとされている¹⁾¹⁾。NCCNガイドライン¹²⁾では治療終了後の経過観察の間隔は2年目までは3～6カ月ごと、それ以降は半年から1年を推奨している。ACOGのPractice Bulletin¹³⁾では最初の2～3年間は3～4カ月ごと、それ以降は6カ月ごとのフォローを勧めており、日本婦人科腫瘍学会のガイドライン¹⁴⁾では1～3年目は1～3カ月ごと、4～5年目は6カ月ごと、6年目以降は1年ごとの経過観察を推奨している。体癌でも骨盤内再発が多いことから内診・直腸診は有効な手

段であり、加えて体表のリンパ節の触診も行う。そのほかに再発発見に役立つ検査項目としては、細胞診、胸部X線検査、腫瘍マーカー、CT/MRI、FDG-PETなどが挙げられるが、どの検査をルーチンにあるいはどの時期に行うかに関しては確立されていない。細胞診に関しては、細胞診だけで再発を診断される症例が少ないことやコストの面からルーチン検査に入れることに否定的な報告が多い¹¹⁾¹⁵⁾が、NCCNガイドラインでは最初の2年間は6カ月ごとの細胞診をすすめており、日本婦人科腫瘍学会ガイドラインでも細胞診を行うことが望ましいとされている。ACOGのPractice Bulletinでは細胞診を推奨していない。いずれのガイドラインでも腫瘍マーカー検査(CA125/CA19-9)は十分なエビデンスがないとしてルーチン検査として推奨されていない。

卵巣癌

治療後2年以内の再発が多いとされている¹⁶⁾。NCCNガイドライン¹⁷⁾では治療後2年以内は2~4カ月ごと、3~5年目までは6カ月ごと、それ以降は1年ごとの経過観察を推奨している。日本婦人科学会のガイドライン¹⁸⁾では治療後2年以内は1~3カ月、3~5年目は3~6カ月、それ以降は12カ月ごとの経過観察がすすめられている。いずれのガイドラインでも内診を中心とした診察と腫瘍マーカー検査(CA125)を推奨している。CA125測定は再発の早期発見に有用で、再発例の80%以上が陽性を示す¹⁹⁾。しかしながら、最近の大規模ランダム化比較試験ではCA125のモニタリングを行うことによって約5カ月早く再発を見つけれられるが、早期に化学療法を開始しても生存期間の延長にはつながらないと報告している²⁰⁾。胸部X線検査とCTはNCCNガイドラインではルーチン検査としては推奨されていないが、日本婦人科腫瘍学会ガイドラインでは6~12カ月に1度のチェックが望ましいとされている。CA125の上昇が見られる症例においてCTで再発所見が見つけれられない場合にFDG-PETが有用との報告²¹⁾²²⁾が最近見られるようになってきているが、今後さらなるデータの蓄積が必要である。

文 献

- 1) Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone JM Jr, Edwards CL: Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 381—387 (III)
- 2) Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, et al.: Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 187—193 (III)
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Cervical Cancer V.1. 2008. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf (Guideline)
- 4) ACOG Practice Bulletin Number 35, May 2002, Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Available from: http://www.acog.org/publications/educational_bulletins/pb035.cfm (Guideline)
- 5) 日本婦人科腫瘍学会/編: 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版, 東京, 金原出版, 2007, 114—117 (Guideline)
- 6) Chen NJ, Okuda H, Sekiba K: Recurrent carcinoma of the vagina following Okabayashi's radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985; 20: 10—26 (III)
- 7) Maiman M: The clinical application of serum squamous cell carcinoma antigen level monitoring in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 4—6 (III)

- 8) Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HW, Aalders JG, Willemse PH, Sluiter W, et al.: Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3960—3966 (III)
- 9) Sakurai H, Suzuki Y, Nonaka T, Ishikawa H, Shioya M, Kiyohara H, et al.: FDG-PET in the detection of recurrence of uterine cervical carcinoma following radiation therapy—tumor volume and FDG uptake value. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 601—607 (III)
- 10) Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW: Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 2007; 298: 2289—2295 (III)
- 11) Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA: Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997; 157: 879—886 (III)
- 12) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Uterine neoplasms V.1. 2008. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf (Guideline)
- 13) ACOG Practice Bulletin Number 65, August 2005, Management fo endometrial cancer. Available from : http://www.acog.org/publications/educational_bulletins/pb065.cfm (Guideline)
- 14) 日本婦人科腫瘍学会/編：子宮体癌治療ガイドライン 2006年版，東京，金原出版，2006，80—89 (Guideline)
- 15) Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T: Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group: Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 520—529 (III)
- 16) Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al.: Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 107—138 (III)
- 17) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Ovarian Cancer V.1. 2008. Available from: [:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf) (Guideline)
- 18) 日本婦人科腫瘍学会/編：卵巣癌治療ガイドライン 2010年版，東京，金原出版，2010，73—77 (Guideline)
- 19) Sugiyama T, Nishida T, Komai K, Nishimura H, Yakushiji M, Nishimura H: Comparison of CA 125 assays with abdominopelvic computed tomography and transvaginal ultrasound in monitoring of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54: 251—256 (III)
- 20) Rustin GJ, van der Burg ME: A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s (suppl; abstr 1) (I)
- 21) Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, et al.: Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 519—528 (III)
- 22) Thrall MM, DeLoia JA, Gallion H, Avril N: Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 17—22 (III)

CQ3-01 機能性月経困難症の治療は？*Answer*

1. 鎮痛薬 (NSAIDs など) またはエストロゲン・プロゲステロン配合薬を投与する. (B)
2. 漢方薬あるいは鎮痙薬を投与する. (C)

▷ 解 説

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

機能性月経困難症の診断は、詳細な問診を行うとともに月経困難症と関連する器質性疾患を除外する。内診、経膈超音波検査、末梢血、CRP 検査、細菌培養、クラミジア抗原検査、画像診断などで異常が無ければ、機能性月経困難症と診断する。器質性月経困難症が否定されたら器質性疾患のないことを患者によく説明する。思春期の患者などで標準的な婦人科的診察を主体とした診断法が適切ではない場合には、経直腸的診察あるいは経直腸超音波検査で代用する。若年者の場合は、患者の不安を取り除くために、月経困難症は年齢とともに症状は軽快しやすいこと、妊娠出産によって症状はなくなることなどを説明する (CQ6-01 (1))。

1. 月経困難症の発生には分泌期内膜で産生されるプロスタグランジン (PG) の関与が大きいので、まず PG の合成阻害剤である非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs : パファリン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、イブプロフェン、ナプロキセンなど) を投与する²⁾。NSAIDs の有害事象を無視できない場合は、低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬を投与する。低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬は機能性月経困難症を改善する。機能性月経困難症に対して経口避妊薬 OC は保険適用がないが広く用いられている。OC は中用量、低用量いずれも機能性月経困難症を改善し、有害事象はプラゼボ群と差を認めない^{3,4)}。低用量 OC の有害事象は中用量 OC のそれより少ないため、低用量 OC が妥当な選択と考えられる。

2. 以上の処方ほかに、漢方薬により月経困難症を効果的に治療できる可能性がある。当帰芍薬散、加味逍遥散、桂枝茯苓丸、桃核承気湯、当帰建中湯などから、漢方医学的診断に基づいて処方する⁵⁾。漢方薬治療に即効性はないが 4 ないし 12 週間の投与で症状の改善を期待できる。なお芍薬甘草湯は月経痛が激しい場合に頓服で用いることができる。また、子宮発育不全に伴う月経痛と考えられる場合には月経困難症に保険適用がある鎮痙薬 (ブチルスコポラミン臭化物 : プスコパン) を用いることができる。

保存的治療の無効例には心理・社会的背景が関与している可能性があるため、カウンセリングや心理療法を考慮してもよい。思春期で低年齢の場合には、月経をネガティブにとらえやすい。不安や緊張が強く、月経に嫌悪感を抱いている場合は、月経があることは妊孕性を備えた健康な成熟した女性になった証であるという、ポジティブな考えを持つように指導する⁶⁾。また、診断的腹腔鏡を兼ねて行う laparoscopic uterine nerve ablation (LUNA)、laparoscopic presacral neurectomy (LPSN) のような神経遮断手術^{7,8)}は、長期的な効果については不明でありこれらを行う施設は限定されている。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集. 東京, 金原出版, 2003
- 2) Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar CM: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001751 (I)
- 3) Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M: Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD002120 (I)
- 4) Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N: Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 97—104 (I)
- 5) 大屋敦子, 花輪壽彦, 竹下俊行：月経困難症の漢方療法. *産婦人科治療* 2009; 98: 51—54 (III)
- 6) 安達知子：月経困難症. 武谷雄二編：思春期医学 新女性医学体系 18, 東京, 中山書店, 2000, 265—271 (III)
- 7) Johnson NP, Farquhar CM, Crossley S, Yu Y, Van Peperstraten AM, Sprecher M: A double-blind randomized controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation for women with pelvic pain. *BJOG* 2004; 111: 950—959 (I)
- 8) Proctor ML, Latte PM, Farquhar CM, Khan KS, Johnson NP: Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD001896 (I)

ガイドライン案

CQ3-02 (1) 器質性疾患のない過多月経の薬物療法は？*Answer*

1. エストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与する。(C)
2. 抗線溶薬 (トラネキサム酸 トランサミン®など) を投与する。(C)
3. 薬物療法が無効または困難な場合には外科的治療などを考慮する。(C)

▷ 解 説

月経出血の持続日数は3~7日、出血量は37~43mLが正常であり、80mL以上の月経出血があると60%の女性が貧血となる¹⁾。「産科婦人科用語解説集第2版」では過多月経を出血量150mL以上の場合としている。しかし、出血量を用いる定義には臨床上的実用性は乏しい。また、血塊の排出やパッドの取替え頻度なども必ずしも出血量の測定値を反映しない。臨床的に利用可能な客観的指標は鉄欠乏性貧血の有無である。

過多月経にはおもに4つの原因、すなわち(1)骨盤内病変、(2)血液凝固障害、(3)内科疾患、(4)性ステロイドホルモンの分泌異常・内膜組織の線溶系の亢進などが関係している。「器質性疾患のない過多月経」の多くは(4)に原因がある本態性過多月経である。まず(1)子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜増殖症など過多月経の原因となる疾患をスクリーニングするとともに悪性骨盤内病変、妊娠の異常など性器出血の原因となる器質性疾患を除外する、さらに(2)と(3)を除外したうえで上記Answerのように過多月経を治療する。

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

1. エストロゲン・プロゲスチン配合薬と levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS: ミレーナ) は本態性過多月経の出血量を減少させる²⁾。エストロゲン・プロゲスチン配合薬と LNG-IUS は12カ月後の評価でそれぞれ68%、83% 月経出血量を減少させた。経口避妊薬(OC)のようなエストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与して排卵を抑制し出血量を減少させる方法は普及している。ただしOC、LNG-IUSのいずれにも保険適用はない。

2. トラネキサム酸は局所線溶亢進を抑制して出血量を減少させることにより排卵性の過多月経を改善する³⁾。ただし、海外では報告されている過多月経に対するトラネキサム酸の有効性は、例えば4gを連日4日間投与するなど1周期あたり16~22g程度を投与して得られた結果であり、国内での1日用量750~2,000mgと比較するとやや多いことに留意する必要がある。

1、2が選択できない場合は levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS: ミレーナ) を選択できる。LNG-IUS は月経出血量を減少させる⁴⁾⁵⁾。プロゲスチンが局所的に投与されるため全身的な有害事象は少ない。5年程度有効であるが、保険適用はない。LNG-IUS を抜去することにより妊孕性は復活する。プロゲスチンを21日間経口投与すると月経出血量は有意に減少するが、NSAIDsと同程度の効果である⁶⁾。ダナゾールは出血量を減少させるが有害事象を無視できない⁷⁾。

3. 薬物療法が無効もしくは困難な場合には、外科的治療などを考慮する(外科的治療などについてはCQ3-02(2)を参照)。

しかし、通常は思春期の無排卵による急性の大量出血などは薬物療法で制御可能である。例えば、結合型エストロゲン2.5mg(プレマリン4錠)を6時間ごとに投与し、止血後はエストロゲンを漸減し

たのちエストロゲン・プロゲスチン配合薬に変更して一定期間維持したのち消退出血させる⁹⁾。

なお、非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）には子宮出血量を減少させる効果がある⁹⁾。しかし、その効果はプラセボより有効であるが抗線溶薬よりは小さい。したがって、エストロゲン・プロゲスチン配合薬と併用するような使用が妥当である。ただし、NSAIDsは過多月経にたいして保険適用はない。過多月経の保険適用はないが、機能性子宮出血に対して芍婦膠艾湯は低用量のトラネキサム酸と同程度の止血効果が報告されている¹⁰⁾。月経開始2～3日前から本剤を服用させることにより過多月経の改善が期待される。さらに無排卵の成熟婦人では排卵誘発（CQ3-03参照）を行って出血量を正常化させる選択もある。

文 献

- 1) Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G: Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45 (3): 320—351 (III)
 - 2) Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier M: A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 4: 340—347 (II)
 - 3) Lethaby A, Farquhar C, Cooke I: Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD000249 (I)
 - 4) Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G: A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879—883 (I)
 - 5) Reid PC, Virtanen-Kari S: Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 1121—1125 (I)
 - 6) Lethaby A, Irvine G, Cameron I: Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD001016 (I)
 - 7) Dockeray KJ, Shepperd BC, Bonnar J: Comparison between mefenamic acid and danazol in the treatment of established menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 840—844 (II)
 - 8) Adams Hillard PJ: Benign diseases of the female reproductive tract. In Berek JS (eds), *Gynecology* 14th ed, Tokyo, Lippencott Williams & Wilkins, 2007, 453 (III)
 - 9) Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar CM: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000400 (I)
 - 10) 岩淵慎助：芍婦膠艾湯による機能性子宮出血の止血効果—西洋薬止血剤との比較—。 *日本東洋医学雑誌* 2000 ; 50 : 883—890 (III)
-

CQ3-03 無排卵性の月経周期異常はどう管理するか。*Answer*

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

▷ 解 説

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

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

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

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

甲状腺疾患, 高プロラクチン血症やPCOSなどの診断を確定しておくことは重要である²⁾⁵⁾. それぞれ, 原因に対応した治療が原則となるからである²⁾. なお, 本書CQ3-05高プロラクチン血症, CQ3-06PCOSの項も参照されたい.

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

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

若年婦人や挙児希望のない成熟婦人では, 必要に応じてホルモン療法を行い一定期間 (3~6周期) 周期的な消退出血を起こした後, 経過観察を行う. ホルモン療法として, 慢性の無排卵周期症では, 周期

的なプロゲステロンの投与（ホルムストルム療法）を行う⁵⁾。慢性の無排卵周期症⁵⁾あるいは頻回の子宮出血で煩わしさを訴える場合⁴⁾や偶発的な妊娠を避けたいとの希望がある場合³⁾は経口避妊薬などのエストロゲン・プロゲステロン配合薬の投与を考慮する。第1度無月経では周期的なプロゲステロンの投与（ホルムストルム療法）を、第2度無月経では周期的なエストロゲンとプロゲステロンの併用投与（カウフマン療法）を行う^{2)~4)}。

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

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

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

3. 挙児希望のある成熟婦人では排卵誘発を行う²⁾⁴⁾。無排卵周期症や第1度無月経ではクロミフェン療法が第1選択である²⁾³⁾⁵⁾。第1度無月経のうちクロミフェン無効例や第2度無月経ではゴナドトロピン療法を行う²⁾⁹⁾。

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

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集。東京、金原出版、2003
 - 2) 内分泌疾患 1) 月経異常。産婦人科研修の必修知識。日本産科婦人科学会 2007; 393—400 (III)
 - 3) 研修ノート No.61 思春期のケア。日本母性保護産婦人科医会 1998 (III)
 - 4) 研修ノート No.79 女性健康外来—ライフサイクルと診療—。日本産婦人科医会 2007 (III)
 - 5) ACOG practice bulletin: Management of anovulatory bleeding. Int J Gynaecol Obstet 2001; 72: 263—271 (Guideline)
 - 6) Mansfield MJ, Emans SJ: Adolescent menstrual irregularity. J Repro Med 1984; 29: 399—410 (III)
 - 7) Burger HG, Robertson DM, Baksheev L, Collins A, Csemiczky G, Landgren BM: The relationship between the endocrine characteristics and the regularity of menstrual cycles in the approach to menopause. Menopause 2005; 12: 267—274 (II)
 - 8) Chuong CJ, Brenner PF: Management of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 787—792 (III)
 - 9) 三宅麻喜, 星 和彦：無排卵症（無排卵性月経）。日本臨牀（別冊）内分泌症候群（第2版）II, 日本臨牀社, 2006, 352—355 (III)
 - 10) Stafford DE: Altered hypothalamic-pituitary-ovarian axis function in young female athletes: implications and recommendations for management. Treat Endocrinol 2005; 4: 147—154 (III)
 - 11) Warren MP, Periroth NE: The effects of intense exercise on the female reproductive systems. J Endocrinol 2001; 170: 3—11 (III)
-

CQ3-04 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)
米国内科婦人科学会の診断基準（表 1）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，薬物療法（対症療法，精神安定剤，利尿剤）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）を用いる。(C)
5. 身体症状改善には経口避妊薬を用いる。(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。米国内科婦人科学会診断基準はもう少し具体的で身体症状と精神症状を明確に分けている（表 1）¹⁾。

2. 精神症状が主体で強い場合は月経前不快気分障害（Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD）²⁾と呼ぶ。

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。最近の研究ではセロトニン作動性ニューロン（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⁾。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わが国での研究では，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%）⁵⁾⁶⁾。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。生活習慣や勤務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，発症に時期，本人に重症度の位置づけを認識させる（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，コーヒーなどの制限を指導する。重症の場合は仕事の制限，家庭生活の責任軽減などまで踏み込んだ指導が必要なこともある。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，桃核承気湯などの漢方薬もよく用いられる。

4. 根本的治療が必要な場合，欧米ではSSRI（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors：fluoxetine, sertraline, paroxetine など）が第一選択である⁴⁾。日本ではこれら各種薬剤は本邦では月経前症候群の保険適用がないので症状に応じた保険病名で対応することになる。

（表1） 月経前症候群診断基準(米国産婦人科学会)

身体的症状	・乳房痛 ・腹部膨満感 ・頭痛 ・手足のむくみ	<診断基準> ①過去3カ月間以上連続して、月経前5日間に、以上の症状のうち少なくとも1つ以上が存在すること。 ②月経開始後4日以内に症状が解消し、13日目まで再発しない。 ③症状が薬物療法やアルコール使用によるものでない。 ④診療開始も3カ月間にわたり症状が起きたことが確認できる。 ⑤社会的または経済的能力に、明確な障害が認められる。
情緒的症状	・抑うつ ・怒りの爆発 ・いらだち ・不安 ・混乱 ・社会からの引きこもり	

（表2） 月経前症候群，月経前不快気分障害の薬物療法

症状	作用	商品名	用法
腹痛，頭痛	鎮痛剤	ロキソニン錠 60mg ボルタレン 25mg	3錠分3 3錠分3
むくみなど	利尿剤	アルダクトン A25mg	2錠分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		
うつ状態	SSRI	パキシル 10～20mg ジェイソロフト 25mg～50mg ルボックス 50mg～100mg	黄体期夕食後 全周期夕食後 黄体期 全周期 黄体期 全周期
症状全般	GnRH アゴニスト	リュープリン 1.88mg ゾラデックスデポー 1.8mg ナサニール点鼻薬 スプレキュア点鼻薬	4週1回皮下注 4週1回皮下注 1回1噴霧片側 1日2回 1回1噴霧両側 1日3回

5. 低用量ピルは身体症状改善には有効であるが精神症状には有効でないとされている⁷⁾。なお最終的に GnRH アゴニストによる排卵抑制の選択肢もある。

一般に月経前症候群で処方される薬剤を示した（表2）。

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) Steiner M, Madougall M, Brown E: The premenstrual symptoms screening tools for clinicians. *Arch Womens Mental Health* 2003; 6: 203—209 (II)
- 6) 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)
- 7) Graham CA, Sherwin BB: A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 1992; 36: 257—266 (II)

ガイドライン案

CQ3-05（1）高プロラクチン血症の診断は？*Answer*

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

▷ 解説

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

プロラクチン値は生理的変動も大きいので解釈には注意を必要とする（後述）。測定上の問題点は 2 つある。ひとつは一般に抗原抗体反応特有の現象だが，非常に高い PRL 値の場合，結合する抗体の競合で低値を示すことがある（Hook Effect）。いまひとつは Macroprolactin の存在である。Macroprolactin はプロラクチン-IgG 複合体の集合体で免疫活性はあるが生物活性ほとんどない。通常の検査では約 10% の検体にあるといわれる。前者は検体の希釈で解決できるが，後者は通常の検査では検出できないので，解釈の際に症状の有無を考慮するのが実際的である。

高プロラクチン血症患者の頻度は一般人で 0.4%，卵巣機能異常の婦人では 9~17% に見られる。患者は多くの場合，月経異常，乳汁漏出を主訴に来院する。高プロラクチン血症の頻度は無月経患者の 21.7% といわれる。高プロラクチン血症の原因について表 1 に示した¹⁾。

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

検査は LH，FSH，PRL，E2 を測定する。血清プロラクチン値は変動しやすく，夜間，食後および排卵期周辺などで高くなるため，月経 7 日以内に，起床後数時間後で食事前，午前 10 時から 11 時ぐらいに採血するのが望ましい³⁾⁴⁾。月経異常や，乳汁分泌が見られない場合は再検する必要がある。また症状がない高プロラクチン血症の場合，生物活性と免疫活性に解離する場合がある（Macroprolactinemia），その場合，症状がない限り治療を必要としない。従来潜在性高プロラクチン血症の検索を含めて TRH，メトクロプラミドそのほかの負荷試験をした時期もあったが，最近はあまり行われない。

2. 甲状腺機能低下が原因のことがあるので TSH，fT3，fT4 などの甲状腺検査も行っておく。

3. 問診では月経の状況以外に，妊娠の除外，最近の体重変化，薬物服用の有無，寒がり，皮膚乾燥などについて確認する。服用薬剤で原因となるのは精神科，消化器科系薬剤が多く，中でもスルピリドによるものが多い（表 2）。

（表1）高プロラクチン血症の原因

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

（表2）高プロラクチン血症を起こす薬剤

抗精神病薬・抗うつ薬：ドパミン受容体拮抗薬 メジャーランキライザー フェノチアジン系：クロルプロマジン, ヘルフェナジン, チオリダジン ブチロフェノン系：ハロペリドール 抗うつ薬・三環系剤：アミトリプチリン, イミプラミン その他：スルピリド
抗潰瘍薬：ドパミン受容体拮抗薬 H2 ブロッカー：シメチジン 消化機能調節薬：メトクロプラミド 血圧降下薬：ドパミン合成阻害薬 レセルピン メチルドーパ ホルモン剤：経口避妊薬を含むエストロゲン製剤(下垂体への直接作用)

4. 乳汁分泌の有無と程度を確認しておく。乳汁漏出は本人が自覚する程度から医師が確認して初めてわかるものまでさまざまであるが高プロラクチン患者の約90%に認められる。

5. そのほか甲状腺所見, 乳汁分泌の有無, 浮腫などに注意する。婦人科診察では超音波検査で卵巣や

子宮内膜厚を観察する。基礎体温測定も治療効果の参考になるので指示する。次に黄体ホルモン剤、卵胞ホルモン—黄体ホルモンを投与し無月経の程度を判定する。

6. PRL 値がいくつのときに画像診断を行うかは議論がある。100ng/mL以上の時は、プロラクチノーマの可能性を考えてMRIを行い、脳外科に紹介する。あわせて眼科で視野検索を行う。径10mm以下の下垂体腫瘍をミクロアデノーマ、以上をマクロアデノーマという。一般にPRL値が正常上限から100ng/mL程度の場合は薬剤性や機能的な場合が多いが、ミクロアデノーマも否定できない。PRL 150ng/mL以上の患者の大部分はプロラクチノーマ患者である⁵⁾。マクロアデノーマ患者の典型例は250ng/mL以上で時に1,000ng/mLを超える場合もある。

文 献

- 1) Biller BMK, Luciano A: Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Reprod Med 1999; 44 (12): (Guideline)
- 2) 倉智敬一, 青野敏博: わが国における高プロラクチン血症症例の実態. 臨床科学 1981; 17: 369 (II)
- 3) 青野敏博: 高プロラクチン血症. 図説プロラクチン, 医歯薬出版, 1985, 33—40 (III)
- 4) Del Pozo E, Jatón AL: Prolactin P13 Sandoz. Basel 1983 (II)
- 5) Vekeman M, et al.: Serum prolactin levels during menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44: 989—993 (II)
- 6) Casanueva FF, Molitch ME, et al.: Guidelines of pituitary Society for Diagnosis and Management of Prolactinomas. Clinical Endocrinology 2006; 65: 265—273 (Guideline)

ガイドライン案

CQ3-05-2 高プロラクチン血症の治療は？*Answer*

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

▷ 解 説

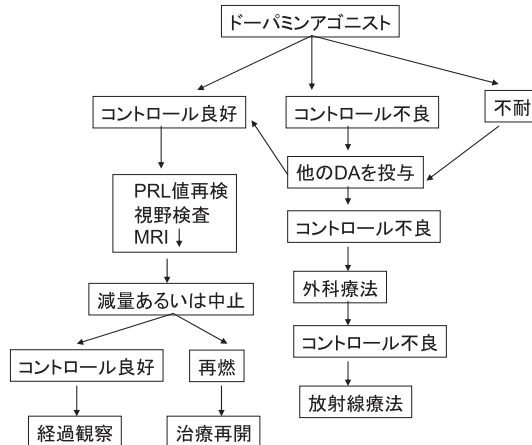
1. 治療対象はマクロアデノーマ全例とマイクロアデノーマの一部，高プロラクチン血症に起因する月経異常を伴う不妊症，神経障害を有する下垂体腺腫，長年の卵巣機能不全などである。正常月経周期と容認できる程度の乳漏症を有する閉経前女性，容認できる程度の乳漏症と特発性高プロラクチン血症あるいはマイクロアデノーマを有する閉経後女性の場合は再評価の後，積極的治療は行わない。しかし，経時的観察は必要である。

2. 治療方針は年齢，挙児希望の有無によって異なる。原因を特定した場合はまず原疾患の治療をおこなう。薬剤性の場合は中止あるいは減量または処方の変更を当該薬剤処方医と相談するが，その際，原疾患との治療優先順位を考慮する。甲状腺機能低下症の場合は甲状腺ホルモン補充により，卵巣機能は回復する。視床下部障害の場合はドパミン作働薬により PRL は低下し卵巣機能は回復する。治療薬剤としてはプロモクリプチン（パーロデル[®]），テルグリド（テルロン[®]），カバサル（カバサル[®]）がある。プロモクリプチンは嘔気，嘔吐などの有害事象がでるため 2.5mg 夕食後より増量し PRL 正常化で維持量とする。寝る前に服用すると症状がやや緩和される。テルロンはプロモクリプチンに比べ消化器系の症状が軽度である。1日 0.5mg より増量する。カバサルは週 1 回 0.25mg より開始，2 週以上の間隔で増量し，維持量を定める。ただしカバサルは心臓弁膜症患者には使用できない。聴診，またはエコーによるチェックが必要である。

挙児希望がある人で排卵が回復しない場合は，通常不妊治療に従い排卵誘発（クロミフェン療法，ゴナドトロピン療法）などをおこなう。また，閉経にともなってプロラクチンは正常化する場合が多いので治療の継続については再評価する必要がある。

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

妊娠が判明したときは薬剤治療を中止する。しかし，妊娠中にプロラクチンが生理的増加をはるかに超える場合，妊娠中に視野狭窄など下垂体腺腫の増大を示唆する場合は投与継続もやむをえない（妊娠中の増悪：microadenoma 6% 以下，macroadenoma 24～36%）²⁾。各薬剤は妊娠中投与のカテゴリーは有益時，安全性未確立であるが，妊娠中毒症（旧名）で禁忌となっている。しかし実際にはプロ



(図1) プロラクチノーマの治療アルゴリズム

モクリプチンやカベルゴリンの妊娠への影響はほとんどないといわれている³⁴⁾。正常妊娠中のPRL値は避妊時に比べて20~200ng/mL程度上昇する⁵⁾。妊娠中のPRL値の評価は正常妊娠中の変動を勘案しておこなう。正常分娩後、授乳中のPRL値は約150~200ng/mLから急激に50~100ng/mL程度まで下降し、その後数週間は吸綴刺激で約100ng/mL程度まで上昇する。以後、授乳中は30ng/mL程度で推移し、月経発来に至る。授乳中にプロラクチンが正常変動を超えて上昇したり、症状が悪化する場合は授乳を中止し薬物療法を行う。

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

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

文 献

- 1) Casanueva FF, Molitch ME, et al.: Guidelines of Pituitary Society for Diagnosis and Management of Prolactinomas. *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 265—273 (Guideline)
- 2) Molitch ME: Pregnancy and the hyperprolactinemic Woman. *N Eng J Med* 1985; 312: 1364—1366 (II)
- 3) Knopka P, Raymond JP, et al.: Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complication in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 935—938 (II)
- 4) Robert E, Musatti L, et al.: Pregnancy outcome after treatment with ergot derivatives, cabergoline. *Reproductive Toxicology* 1996; 10: 333—337 (II)
- 5) Riggs LA, Lein A, Yen SSC: Patterns of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 454—456 (II)

CQ4-01 配偶者間人工授精(AIH)を行う上での留意点*Answer*

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

▷ 解 説

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

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

2. 子宮内に注入する精子浮遊液は、無処理の液化精液の他に、洗浄遠心法、密度勾配遠心法、swim up法、swim down法により調整したものを用いる。コ克蘭レビュー⁵⁾やESHRE Workshop Group⁶⁾は洗浄濃縮精子浮遊液を用いるように推奨している。精液洗浄の目的は第一に病原体や精子以外の細胞成分の除去、第二に精子の濃縮である。AIHの成績向上のためには、できるだけ多くの良好運動精子を子宮腔内に注入することが必要であり、良好精子を分離回収し濃縮することは、男性因子のある場合に特に有用である。また、洗浄遠心法、密度勾配遠心法、swim up法の各精液調整法別による治療効率に差はないとされている⁵⁾。精液処理後の総運動精子数からみたAIHの限界に関するmeta-analysis⁷⁾では、精子浮遊液中の総運動精子数 $0.8\sim 5\times 10^6$ 未満がAIHの限界と判断され、これ未満の場合には生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology：ART)を考慮するのが妥当と判断される。

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

（表1） AIHの適応

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

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

4. AIHの施行回数による限界は、これまでの報告⁷⁾¹¹⁾¹²⁾から、およそ6回の施行で妊娠に至らない場合には、妊娠成績が得られづらいためARTの導入を考慮するのが妥当である。しかしながら、AIHの適応によりその施行回数は考慮されるべきであり¹²⁾、男性不妊などのAIHが第一選択となる症例では6回程度が妥当であるが、機能性不妊ではこれを超えても、患者の希望に応じてAIHの継続を含めて治療法を検討する必要がある。また、各症例に対して、年齢や他の不妊因子を念頭において、AIHの施行回数に幅を持たせながら柔軟に対応すべきことはいままでのない。

5. AIHに伴う有害事象として出血、疼痛、感染がありうることを説明し、施行後は10～15分間安静にして経過を観察する。授精針で頸管、子宮内膜を損傷した場合に異常出血をきたすことがあり、授精針を挿入する際には慎重を期する必要がある。異常出血をきたした場合には一般的な止血治療とともに十分な感染予防を行う。また、原精液を用いる場合に、注入精液量が多すぎたり、注入速度が速すぎると疼痛を訴える場合があり、注入量や注入速度には注意を要する。十分な安静により症状の改善が得られるが、疼痛が強い場合には鎮痛薬を用いることもある。さらに、エビデンスはないが無菌的操作ではないので、授精後の感染予防策として2～3日間の抗菌薬投与を行うことが望ましい。

文 献

- 1) World Health Organization: Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma 17- β -estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and progesterone. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 383—390 (II)
 - 2) 久慈直昭, 田中宏明, 堀井雅子, 他: 配偶者間人工授精. 産婦の実際 2000; 49: 1199—1207 (III)
-

- 3) Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, et al.: Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999; 72: 619—622 (I)
 - 4) Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ: Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No. CD003854 (I)
 - 5) Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, et al.: Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No. CD004507 (I)
 - 6) The ESHRE Capri Workshop Group: Intrauterine Insemination. *Hum Reprod Update* 2009; 1: 1—13 (I)
 - 7) van Weert JM, Repping S, Van Voorhis BJ, et al.: Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; 82: 612—620 (I)
 - 8) Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S: Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 373—384 (II)
 - 9) Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ: Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No. CD005356 (I)
 - 10) 吉村恭典：生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究。生殖補助医療の適応に関する研究—男性不妊症に対する生殖補助医療技術の応用に対するガイドラインに関する研究。厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書，2002，603—614 (II)
 - 11) Huang HY, Lee CL, Lai YM, et al.: The impact of the total motile sperm count on the success of intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 56—63 (II)
 - 12) 鈴木孝太, 笠井 剛, 鈴木真理子, 他：適応別にみた，人工授精施行回数に限界—Kaplan-Meier 法を用いた検討—。産婦の実際 2004；53：1545—1549 (II)
-

CQ4-04 男性不妊治療は？*Answer*

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

▷ 解 説

男性不妊の程度と原因を解明することが治療方針を決定するうえで重要である。

精液検査は、WHO 基準による評価が一般的に行われる¹⁾。精液所見は、被験者の禁欲期間、個人内変動、検者間・施設間差などによって、結果が大きく変動することもある。異常を認めた場合は、精液検査標準化ガイドライン²⁾に従って少なくとも2回以上検査したうえで、評価する。世界的に統一された精液検査の標準化に基づき、ガイドラインが作製された経緯がある³⁾。そのうえで、乏精子症、精子運動障害、精子死滅症、無精子症などに分類され、重症度についても評価される。WHO 基準によれば精液量 2.0mL 以上、精子濃度 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 以上、運動率 50% 以上を正常としており、乏精子症は精子濃度 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 未満を示すが、定義は明確にされていない。しかし、 $5 \times 10^6/\text{mL}$ 以下の場合に重度乏精子症として取り扱うことが一般的である。この評価に従って原因診断を行い、治療方針を決定する必要がある。男性不妊の原因として精巣機能障害、精路通過障害、勃起・射精障害などの性機能障害、陰茎奇形などによる性交障害などに分類し、さらに各々原因を究明し、治療を行う。同時に対症的に投薬治療や人工授精・体外受精などが行われる。

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

1. 原因の多く(90%)は精巣機能障害であり、その60%は特発性であるため、造精機能障害を高めるための投薬治療が行われることが多い⁴⁾。副作用が少なく有効性の高い薬剤の選択が望まれるが、有効性のエビデンスが明らかな薬剤は少ない。副作用の少ない非内分泌療法が多く行われ、ビタミン剤(ビタミン B₁₂・ビタミン E)、カリジノゲナーゼ、漢方薬剤(補中益気湯、八味地黄丸、柴胡加竜骨牡蠣湯、など)が用いられることが多い、しかし、作用機転は必ずしも明確でない⁵⁾。ビタミン B₁₂は精細胞の核酸代謝に効果があるとされ、ビタミン E は細胞膜の酸化障害に対する防御作用が期待される。カリジノゲナーゼは精漿中のキニンが精子細胞膜の通過性亢進により、精子エネルギー代謝が改善され、運動能の向上が期待される。補中益気湯は男性ホルモン増強作用、免疫賦活、抗ストレス作用、血管拡張作用があるとされ、最も臨床的有効性が期待できると言われる薬剤である。これらの副作用が少ない薬剤は産

婦人科診療の中で指導することは可能と考えられる。

一方、内分泌療法はゴナドトロピン(FSH/hCG)、クエン酸クロミフェンなどが用いられることがあるが、hypogonadotropic hypogonadism など原因が明確である場合に行うべきである。副作用を考慮し、泌尿器科医による治療が適切である。

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

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

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

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

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

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

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

文 献

1) World Health Organization: Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction, 4th ed., New York, Cambridge University Press, 1999

2) 日本泌尿器科学会(監修). 精液検査標準化ガイドライン作成ワーキンググループ編: 精液検査標準化ガイドライン. 金原出版, 2003 (Guideline)

- 3) 岩本晃明, 吉池美紀, 野澤資亜利, 馬場克幸, 奥山明彦, 松宮清美, 他: 精液検査標準化ガイドライン 刊行2年後のガイドライン普及状況に関するアンケート調査. 日受着誌 2006; 23(1): 43—49 (II)
 - 4) 三浦一陽: 男性不妊症の原因と実態. 産科と婦人科 2001; 68: 1237—1242 (II)
 - 5) 布施秀樹: 男性不妊. 山口 徹: 北原光夫編: 今日の治療指針 2007年度版, 東京, 医学書院, 2007, 812—813 (III)
 - 6) Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al.: Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998 Aug; 70 (2): 207—213 (II)
 - 7) Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R: Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2005 Mar; 83 (3): 671—683 (I)
 - 8) 平成17年度倫理委員会: 登録・調査小委員会報告. 日産婦誌 2006; 58: 1554—1579 (III)
 - 9) Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, et al.: Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002 Oct; 17 (10): 2600—2614 (II)
 - 10) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Genetic considerations related to intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Fertil Steril* 2008 Nov; 90(5 Suppl): S182—S184 (III)
 - 11) 会告. 日本生殖医学会編: 日本生殖医療ガイドライン 2007, 東京, 金原出版株式会社, 2007, 320—321 (Guideline)
 - 12) Tiepolo L, Zuffardi O: Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976 Oct 28; 34 (2): 119—124 (II)
 - 13) Simoni M, Bakker E, Krausz C: EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 2004 Aug; 27 (4): 240—249 (III)
 - 14) Foresta C, Moro E, Ferlin A: Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001 Apr; 22 (2): 226—239 (II)
 - 15) 非配偶者間人工授精に関する見解. 日本産科婦人科学会 2006 Available from: URL: http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku (III)
 - 16) 日本性機能学会 ED診療ガイドライン作成委員会: 1. 疫学. ED診療ガイドライン, 東京, ブラックウエルパブリッシング株式会社, 2008, 1 (II)
-

CQ5-03 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？

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直ちに受診すること。(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)

▷ 解 説

最近, 我が国でも levonorgestrel(LNG)放出 IUS(ミレーナ 52mg[®])が認可されて, 通常の IUD (FD-1[®]など), 銅付加 IUD(マルチロード CU250R[®], ノバ T380[®])と併せて選択の幅が広がってきている。全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見ると, ノバ T380[®]のパール指数は 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 カ月後, (6 カ月後), 12 カ月後そして 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。

	交換時期
マルチロード CU250R [®] ノバ T380 [®] ミレーナ 52mg [®] FD-1 [®]	2年 5年を超えない 5年を超えない 長くて5年程度

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良く理解させておく。

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、脱落及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 T380[®]) 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見られず、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, 1992 (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 (4): CD 002126, 2005 (I)

- 4) Hubacher D: Copper intrauterine device use by nulliparous women: review of side effects. *Contraception* 2007; 75: S8—S11 (II)
- 5) Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB: Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception* 2007; 75: S60—S69 (II)
- 6) Saamash AH, Sayed GH, Hussien MM, Shaaban MM: A comparative study of the levonorgestrel-releasing intrauterine system mirena versus the copper t380a intrauterine device during lactation: breast-feeding performance, infant growth and infant development. *Contraception* 2005; 72: 346—351 (I)

ガイドライン案

CQ6-01 (1) 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歳ごろ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。

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(北村ら、1984~2000年 8~18歳, n=1,626)のデータによると、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⁾³⁾。また、単独で受診した場合には、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腹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，2001，191 (III)
- 2) 松本清一：思春期婦人科外来—診療・ケアの基本から実際まで—。第一版，文光堂，1995，12 (III)
- 3) 矢内原巧編：思春期医学 新女性医学体系 18，第一版，2000，161 (III)

-
- 4) ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 921—927 (Guideline)
 - 5) Goldstein DP, De Cholnoky C, Emans SJ: Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care* 1980 Sep; 1 (1): 37—41 (III)

ガイドライン案

CQ6-01（2）思春期女子の治療上の留意点は？*Answer*

1. 無月経では2～3カ月に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・卵巢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カ月に1回の月経誘導でよい。この際, 第一度無月経にはHolmstrom治療を, 第二度無月経にはKaufmann治療を行う¹⁾。

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, 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-卵巢の調節系が機能し始めたばかりであり, またエストロゲンによる骨端線の早期閉鎖などの問題から, OC使用を心配するものもいるが, 国際家族計画連盟(IPPF)の医学諮問委員会によって発表された「思春期の避妊」に関する声明で, 初経後3カ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, 東京, 文光堂, 1995, 41, 61 (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 (2): 177—182 (III)
- 3) 渡辺 尚, 佐藤郁夫: 摂食障害と月経異常. 田中忠夫編著 知っておきたい月経異常の診断と治療, 第1版, 真興交易医書出版部, 2001, 122 (III)
- 4) 鈴木 [堀田] 眞理: 女性外来での重要疾患とその現状 拒食症と過食症. カレントセラピー 2006; 24 (2): 175—178 (III)
- 5) 鈴木 [堀田] 眞理: 思春期の摂食障害. 小児内科 2007; 39 (9): 1335—1359 (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 (No.1): 12—125 (II)

ガイドライン案

CQ6-02 性暴力にあった女性への対応は？*Answer*

1. 性暴力にあつて被害届を出していない場合、診察に先立ち被害者の同意を得た上で、警察署へ連絡して対応する。(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. 緊急避妊を原則行う。(B)
6. 診察、検査、治療などの費用の請求は、被害者ではなく警察署に対して行う。(B)

▷解説

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奨める¹⁾(各都道府県警察が開設している性犯罪相談電話(<http://www.npa.go.jp/sousa1/index.htm>)). 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。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。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。

2. 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。具体的には婦人科診察時に女性看護師を必ず立ち合わせる。医師一人で診察することに関して、法的には問題はない。しかし、診察医が男性でも女性でも、ストレスが緩和されるように、かつまた診察や同意の取得などの各種手続きが円滑に行われるように女性看護師に援助させる。なお、人目につかないように診察室へ誘導するなどの配慮を行い、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することも考慮して診察に当たる¹⁾。

FIGOのガイドラインによると、診察に先立ち、全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原則的に書面で得る。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指導されている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。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生剤の処方を行う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⁾。

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⁾。

5. 緊急避妊の方法は他章に譲る. (CQ5-01)

6. 診療, 検査, 治療, 緊急避妊薬, 診断書の経費, 場合によって妊娠が成立した場合の中絶費用などは, 「被害者が警察への手続きを行うことにより」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) 1. 産婦人科における性犯罪被害者対応マニュアル 日本産婦人科医会平成 20 年 6 月発行 (III)
- 2) Jina R, Jewkes R, Munjanja SP, Mariscal JDO, Dartnall E: Guidelines for the management of sexual violence. FIGO (Guideline)

ガイドライン案

CQ6-03 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)配合剤やノルエチステロンを5～14日間投与する。(B)
2. 延長する場合、卵胞期では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)
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重症ITPで血小板減少による出血を防ぐ場合に医学的に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⁾。さらに女性アスリートやダンサー、芸術家などが月経困難症や過多月経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必要がある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は低用量経口避妊薬(OC：種類は経口避妊薬の項を参照)か高用量OC(ソフィアC[®])、中用量OC(ソフィアA[®]、ルテジオン[®]、プラノパール[®]、ビホープA[®])、ノルエチステロン(ノアルテン[®]、プリモルトN[®])を用いる。OCでは一相性のものが使用しやすい。中用量に比し、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は嘔気などは少ないが、後述のドーピングの問題がある。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。保険適用はないので自費診療となる。

1. 月経周期を短縮するには月経周期の3～7日目(day3～7)からOCを10～14日間投与した後、中止すれば2～5日して消退出血が起こる。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。高用量、中用量OCやノルエチステロンでは少なくとも5～7日間以上は投与する。

2. 卵胞期から服用し、服用期間を約4～6週間続けて月経周期を遅らせることができる。あまり長期間使用すると途中で破綻出血が起こり、不正出血となる⁵⁾。低用量OCを6週間続けた場合の不正出血率は、レボノルゲストレルを含んだ1相性OC(日本では未発売)では19%と最も少なく、次いでデソゲストレルを含んだ1相性OCで28%であり、3相性OCでは46%であった⁵⁾。不正出血を来した場合、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⁾。月経をずらしたい予定日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すれば完全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。月経周期7日目以降である場合や排卵後数日を経ている場合は内因性エストロゲンやプロゲステロン分泌量よりOCのホルモン量が多くないと内因性ホルモンの分泌が終了すると服薬していても月経が発来する²⁾。このため中用量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。月経予定5日前から服用(ノアルテン[®], プリモルトN[®])するが、余裕をみて5~7日前から服用する。この場合、服用開始時にすでに排卵、着床が起こっていることもあり、妊娠が後に判明することがある。このため前もって避妊することや妊娠の可能性を説明しておく。ノルエチステロンやOC服用後、妊娠が判明した場合、催奇形性や胎児の発育には影響ないことが知られている。

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²⁾³⁾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低用量ピルは禁止薬には含まれていない。ただし、ノルエチステロンは体内でナンドロロンの代謝物の19-ノルアンドロステンジオン(禁止薬物)に代謝されることがあり、分析上確認されれば陽性と疑われることがありうる。このため競泳ナショナルチームなどでは「使用をひかえること」とされている。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ものは問題なく、以下の表に示す。

一般名	商品名
エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル	アンジュ 21, 28, トライディオール 21, 28, トリキュラー 21, 28,
エチニルエストラジオール・デンゲストレル	マーベロン 21, 28

ガイドライン案

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) Henzl MR, Polan ML: Avoiding menstruation: a review of health and lifestyle issues. J Reprod Med 2004; 49: 162—174 (III)

CQ6-04 (2) 更年期障害の治療は？*Answer*

1. 顔面紅潮，発汗，不眠など自律神経症状が主な症状の場合にはホルモン補充療法を行う。(B)
2. ホルモン補充療法では，子宮摘出後であればエストロゲンのみを，子宮を有する場合にはエストロゲンとプロゲステロンを用いる。(A)
3. 症状がいわゆる不定愁訴と呼ばれる多彩な症状を訴える場合には漢方療法を用いる。(C)
4. 精神神経症状が強い場合にはカウンセリングや向精神薬を考慮する。(C)
5. 抗うつ薬の使用はSSRI，SNRIから開始する。(C)
6. 生活習慣に問題がある場合には改善するよう指導する。(C)
7. その他，状況に応じて適切な対症療法を選択する。(C)

▷ 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³⁾，更年期障害に対する第一選択の治療といえる¹⁾²⁾⁴⁾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・生化学検査，婦人科癌検診(子宮頸部・体部)，経腔超音波検査，乳房検査を行うことが勧められる。

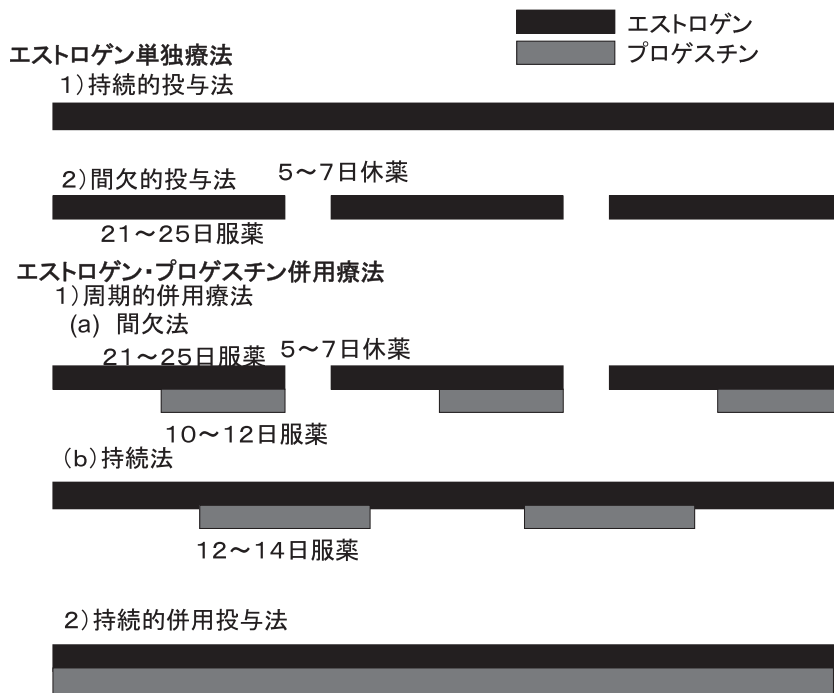
・HRT投与中には，症状の問診を毎回行い，投与前検査を年1～2回繰り返す。

・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。有子宮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



ガイドライン案

（表 2-1） エストロゲン製剤

投与経路	薬物名	商品名	投与量
経口	結合型エストロゲン	プレマリン	0.625mg
	17β-エストラジオール	ジュリナ	0.5mg(低用量)
経皮(貼付)	17β-エストラジオール	エストラーナ	0.72mg(2日毎)
	17β-エストラジオール	フェミエスト	4.33mg(週2回)
			2.17mg(週2回)(低用量)
			(供給一時停止中平成21年8月現在)
経皮(ジェル)	17β-エストラジオール	ル・エストロジェル	1.08mg
	17β-エストラジオール	ディピゲル	1mg

（表 2-2） エストロゲン，プロゲステン合剤(持続的併用投与方法に使用)

投与経路	薬物名(投与量)	商品名
経口	17β-エストラジオール(1mg)	ウエールナラ
	レボノルゲストレル(0.04mg)	(保険適用は閉経後骨粗鬆症)
経皮(貼付)	17β-エストラジオール(50μg/日)	メノエイドコンビパッチ
	酢酸ノルエチステロン(140μg/日)	(週2回)

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⁾。

エストロール製剤はホットフラッシュ、睡眠障害、関節痛、四肢痛改善効果があると報告されており、また低骨密度を呈した女性ではカルシウム剤との併用で骨密度の増加がみられた報告が存在してい

（表3） ホルモン補充療法における禁忌・慎重投与

HRT をするべきでない症例（禁忌）

- ・ 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血栓塞栓症とその既往
- ・ 冠動脈疾患既往者
- ・ 脳卒中既往者

投与について再度検討を要する症例（慎重投与）

- ・ 子宮内膜癌の既往
- ・ 卵巣癌の既往者
- ・ 肥満者
- ・ 60歳以上の新規投与
- ・ 血栓症のリスクを有する症例
- ・ 慢性肝疾患
- ・ 胆嚢炎および胆石症の既往者
- ・ 重症の家族性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，子宮腺筋症の既往者
- ・ 片頭痛
- ・ てんかん
- ・ 急性ボルフィリン症

るが，他のエストロゲン製剤と比較して効果はマイルドである²⁾。エストリオール製剤単独経口投与により，子宮内膜異型増殖症や子宮内膜癌のリスクを上昇させる報告もなされている⁷⁾。

持続的投与法は，プロゲステンの持続投与により子宮内膜萎縮をおこし，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⁸⁾。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(CQ6-6参照)，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，CQ6-15参照。

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」「太りすぎない」「たばこを吸わない」等の生活習慣への改善であり、軽症の更年期障害治療に対して行われる¹²⁾。ただし、これらの指導の有効性に関する検証は十分になされていない。

文 献

- 1) Cobin RH, Futterweit W, Ginzburg SB, et al.. AACE Menopause Guidelines Revision Task Force.: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2006; 12 (3): 315—337 (Guideline)
 - 2) 日本産科婦人科学会・日本更年期医学会編：ホルモン補充療法ガイドライン 2009年度版。東京、社団法人日本産科婦人科学会，2009 (Guideline)
 - 3) Nelson HD: Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. *JAMA* 2004; 291: 1610—1620 (I)
 - 4) North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14 (2): 168—182 (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 HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I: Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353 (9167): 1824—1828 (III)
 - 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)
-

CQ6-05 萎縮性膣炎の治療は？*Answer*

1. 症状のある場合にはエストリオール膣錠の投与を行う。(B)
2. 膣錠使用が困難な場合にはエストロゲンを全身投与する。(B)
3. 更年期障害に伴う場合はホルモン補充療法を行う。(B)

▷ 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もっており、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、細菌叢が変化し、膣炎や尿路感染症が起こりやすくなる。

1. 閉経後の女性の性器萎縮症状に対してエストロゲン製剤の全身または局所投与の効果をみた9つのRCTメタアナリシス²⁾では、全身投与、膣内投与ともに同等の効果を認めたが、有害事象などを考慮すると低用量のエストラジオール膣内投与が最も有用であった。エストロゲン膣内投与法（クリーム、ペッサリー、膣錠、エストラジオール徐放リング）の違いによる19のRCTメタアナリシス¹⁾では、いずれの方法でも有効であり、即効的で副作用も少なかった。ただクリーム製剤では不正性器出血や乳房痛、会陰痛が多く、4%で子宮内膜増殖症がみられた。尿路感染症を繰り返す閉経後の女性を対象にエストリオール膣錠を投与し感染防止効果をみたRCT³⁾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カ月後61%に出現し、大腸菌などの Enterobacteriaceae のコロニーも減少した。これらのことより萎縮性膣炎のみの治療なら本邦で使用できるエストリオール膣錠投与がよい。性器萎縮にたいする低用量エストロゲン局所療法にはプロゲステロンは必要ない⁴⁾。12カ月を超える局所投与の安全性は確立されていないが、毎年の子宮体癌健診を推奨するまでのデータはない⁴⁾。授乳中の無月経に伴う萎縮性膣炎にもエストロゲン局所投与を勧めてもよい⁵⁾。

2. 膣錠使用が困難な場合、エストリール経口錠や他のエストロゲンの全身投与が有効である。(エストロゲン製剤の種類はCQ6-04(2)の項を、副作用はCQ6-06の項を参照)

3. 膣炎以外にも更年期症状を伴う症例ではHRTの全身投与が推奨される⁴⁾⁶⁾⁷⁾。通常、効果発現は2～3週間で現れるが4～6週間かかる場合もある。性器萎縮に伴う性交痛にはエストロゲンは有効であるが、性的欲求や衝動、いわゆるリビドーの低下や不感症などには有効ではなく、精神・心理学的要因を考慮に入れる必要がある⁴⁾。また、アンドロゲンの追加投与も考慮されるが日本では適当な製剤がない。性交障害にはリューブゼリー[®]などの潤滑剤も有用である。

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) 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)
- 3) 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)
- 4) 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 (I)
- 5) Palmer AR, Likis FE: Lactational Atrophic Vaginitis. *J Midwifery Women's Health* 2003; 48: 282—284 (III)
- 6) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: SOGC clinical practice guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. *Int J Gynaecol obstet* 2005; 88: 222—228 (I)
- 7) 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 2009 年度版, 東京, 社団法人日本産科婦人科学会, 2009 (Guideline)

ガイドライン案

CQ6-08（1）尿失禁の診断は？*Answer*

1. 問診により尿失禁の病態を分類する。(B)
2. 排尿直後の残尿量が50～100mL以上と評価されれば専門医受診をすすめる。(B)
3. 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ればその治療を優先する。(A)
4. 尿検査で反復する血尿が認められれば、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」が¹⁾、わが国でも平成12年度厚生科学研究費補助金事業として「高齢者尿失禁ガイドライン」が作成されているが²⁾、その内容は多岐にわたるため、ここでは一般産婦人科医を対象とした診療アルゴリズムを提示し、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、尿失禁と診断される。尿失禁は、その症状からいくつかに分類されるが、女性の尿失禁の大部分は①腹圧性尿失禁、②切迫性尿失禁、③混合性尿失禁、④溢流性尿失禁である。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、「尿が膀胱に充滿し、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. 尿失禁の病態を分類するには詳細な問診が必要であるが、これには問診票などを使うと簡便にできる。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. 残尿測定は、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、残尿量を 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

	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 時々	1	
③ 毎日、一日何回も		1
④ 持続的		1
2. どのような時に尿が漏れましたか？		
① せきやくしゃみをした時	1	
② 座っていたり、横になっている時		1
3. 尿を漏らした時の量はどうでしたか？		
① 数滴～少量と少なかった	1	
② 比較的多かった		1
4. 毎日どのくらいの間隔でトイレに行きますか？		
① 3～6 時間ごとに	3	
② 1～2 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	
② 2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 分で) 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 時々、またはよくある		3
10. 出している尿を途中で止めたり出したりできますか？		
① できる	1	
② できない		2
11. 排尿した後、残尿感 (尿がまだ残っているような感じ) はまったくないですか？		
① はい	1	
② いいえ		1
12. トイレに行きたいぐらいの尿意が頻回にありますか？		
① まったくない	3	
② ある		3
③ 非常にある		2
13. 出産経験はありますか？		
① はい		
② いいえ		1
14. あなたにとって尿が漏れることはどうですか？		
① 時たま悩ませるだけか、あまり気にならない	1	
② 非常に困っている		1
15. あなたの体重はどれくらいですか？		
① 65 kg より軽い		
② 65 kg 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

医へ紹介することが望ましい。

3. 内診および超音波検査で、子宮筋腫や子宮がんなどの婦人科疾患を検索することは必要である。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。

4. 尿検査で血尿や膿尿がみられれば、膀胱や尿道の器質的疾患が疑われる。血尿のみが見られる場合は、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。反復する血尿が見られる場合は、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) 岡村菊夫, 他: 高齢者尿失禁ガイドライン, 平成12年度厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 事業. (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 Feb; 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 Jun; 69 (3): 255—260 (II)

ガイドライン案

CQ6-08 (2) 尿失禁の治療は？*Answer*

1. 腹圧性尿失禁の行動療法として、骨盤底筋訓練をおこなう。(B)
2. 腹圧性尿失禁の薬物療法として、エストリオール投与または塩酸クレムブテロール内服をおこなう。(C)
3. 外来管理が困難な場合もしくは患者の希望があれば、手術療法をすすめる。(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 (CQ 6-11 参照)。(A)

▷ 解 説

尿失禁の治療としては、①行動療法、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していただきたい (CQ6-11)。

1. 行動療法としては、骨盤底筋訓練が有効である。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。7つのRCTが報告されているがそのうち、Klarskov et al. は、腹圧性尿失禁と診断された50人の女性を対象に、手術療法群と骨盤底筋訓練群で検討したところ、手術療法群には及ばなかったものの骨盤底筋訓練群で尿失禁の改善度は42%と報告した¹⁾。McDowell et al. は、105人の尿失禁患者を対象に、骨盤底筋訓練群と何もしないコントロール群で検討したところ、骨盤底筋訓練群で73.9%の失禁回数の減少を認めたと報告した²⁾。Bo et al. は、腹圧性尿失禁と診断された24~70歳までの107人の女性を対象に、骨盤底筋訓練群(25人)、経腔的電気刺激群(25人)、腔内コーン群(27人)、何も行わないコントロール群30人に分け検討したところ、骨盤底筋訓練は経腔的電気刺激、腔内コーンよりも有効であると報告した³⁾。

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 (塩酸クレムブテロール；スピロセント[®]) 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。エストロゲンについては、エストリオールと結合型エストロゲンで意見が分かれる。van der Linden et al. は、尿失禁を有する閉経後女性62人を対象に、エストリオール内服群とプラセボ内服群の二重盲験試験を実施し、エストリオールは腔粘膜や尿道粘膜の有益な効果があると報告している⁴⁾。一方、Fantl et al. も、尿失禁と診断された閉経後女性83人に対し、結合型エストロゲン内服群とプラセボ内服群で検討したが、失禁回数や失禁量には差がないことを報告している⁵⁾。塩酸クレムブテロール (スピロセント[®]) 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カ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 (CQ6-08 (1)) 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カ月、遅くとも6カ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 CQ6-11 を参照.

文 献

- 1) Klarskov P, Belving D, Bischoff N, Dorph S, Gerstenberg T, Okholm B, et al.: Pelvic floor exercise versus surgery for female urinary stress incontinence. *Urol Int* 1986; 41 (2): 129—132 (I)
- 2) McDowell BJ, Engberg S, Sereika S, Donovan N, Jubeck ME, Weber E, et al.: Effectiveness of behavioral therapy to treat incontinence in homebound older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999 Mar; 47 (3): 309—318 (I)
- 3) Bo K, Talseth T, Holme I: Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *BMJ* 1999 Feb 20; 318 (7182): 487—493 (I)
- 4) van der Linden MC, Gerretsen G, Brandhorst MS, Ooms EC, Kremer CM, Doesburg WH: The effect of estriol on the cytology of urethra and vagina in postmenopausal women with genito-urinary symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993 Sep; 51 (1): 29—33 (I)
- 5) Fantl JA, Bump RC, Robinson D, McClish DK, Wyman JF: Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. The Continence Program for Women Research Group. *Obstet Gynecol* 1996 Nov; 88 (5): 745—749 (I)

ガイドライン案

CQ6-09 不正性器出血で受診した性成熟期女性の診察上の留意点は？*Answer*

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

▷ 解 説

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

発生機序から不正出血は、妊娠に関連するものを除けば、女性生殖器の器質的な疾患による出血と機能性子宮出血に大別される。妊娠性の出血となればその後の対応は自ずと異なり、器質的疾患ならば原疾患の治療が優先される。機能性子宮出血は、日本産科婦人科学会の定義では「器質的疾患を認めない子宮からの不正性器出血」とあり、出血傾向をきたす内科的疾患（血液疾患、肝疾患、抗凝固薬などの薬物服用）による出血も含まれる¹⁾。一過性の場合と反復する場合があり、後者では一般に無排卵性の月経周期を呈する。その取扱いについては本ガイドラインのCQ3-03「排卵障害を伴う月経周期異常はどのように管理するか？」を参照されたい。

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

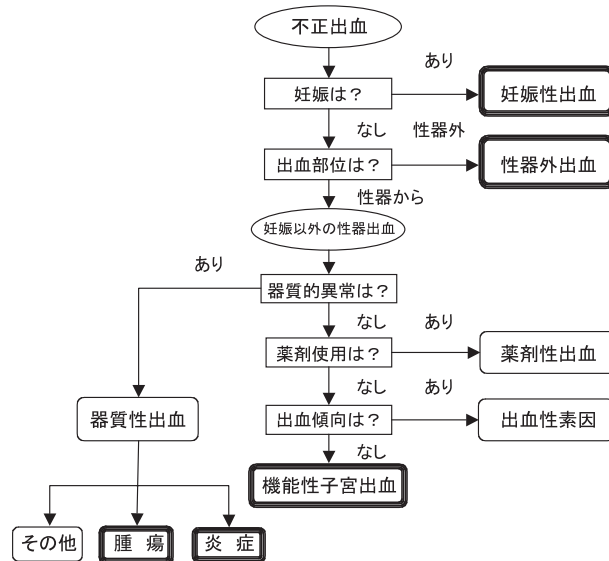
2. 妊娠による出血の場合は、以後の医学的な対応が異なるとともにその女性の人生にとって重い意味を伴うため、妊娠であるか否かを絶えず念頭に置いて診察にあたる。一般に妊娠により月経が停止し不正出血をみることは、性成熟期の女性では珍しくない。しかし未婚で従来から月経周期が不規則な女性では、妊娠していても当人が気づいていないことがあり、見落とす恐れがある。絶えず妊娠の可能性を念頭に置いて問診を行い、必要と判断したら本人の同意を得て尿中hCG定性検査を行う。

3. 器質的疾患か機能性子宮出血かの鑑別は、問診と診察により進める。

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

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

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



(図1) 不正出血をきたす疾患の鑑別(参考文献²⁾から一部改変)

症の存在に留意する。易出血性の子宮腔部びらんなど子宮頸管炎が疑われる場合は、クラミジア・トラコマティス核酸同定検査を実施する。また、一見原因不明とみえる不正出血では絨毛性疾患の存在にも留意する。

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

反復する機能性子宮出血は、排卵期の生理的な出血のこともあるが、無排卵性月経周期異常のうちの頻発月経に該当する場合もある。その病態の多くは視床下部での周期的な調節性の欠如であるが、特異的な病態として多嚢胞卵巣症候群や高プロラクチン血症、甲状腺機能異常があり、必要に応じて血清ホルモン濃度を測定する。血清LH、FSH濃度は月経周期内で大きく変動するため、血清エストラジオール値が低値の卵胞期初期に評価することが望ましい。月経周期異常の診断についてはCQ3-03を参照されたい。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会：産科婦人科用語集・用語解説集，東京，金原出版，2003
- 2) 日本産婦人科医会編：研修ノートNo.73 不正性器出血，2004（III）

CQ6-10 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. 更年期のうつ病に対して 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. 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。(B)

▷ 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6.16%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（CQ3-04参照）、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。CQ6-04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⁾。HRT施行にあたっては、本ガイドラインCQ6-04・CQ6-06や日本産科婦人科学会ホルモン補充療法ガイドライン³⁾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。

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⁾⁶⁾⁷⁾。

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 (3): 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 (2): 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 (6): 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 (4): 406—412 (I)
 - 8) 日本産科婦人科学会ホルモン補充療法ガイドライン (Guideline)
 - 9) Bergeron S, Binik YM, Khalifé 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 (3): 297—306 (I)
 - 10) McGuire H, Hawton K: Interventions for vaginismus. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): 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 (5): 483—495 (II)
 - 12) Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, et al.: Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology, 2007. (Guideline)
-

CQ6-11 過活動膀胱の外来管理は？*Answer*

1. 過活動膀胱症状質問票により診断する。(B)
2. 問診により神経疾患の既往を検索する。(B)
3. 婦人科診察で骨盤内疾患を検索する。(B)
4. 尿検査で血尿や膿尿の有無を検索する。(B)
5. 排尿直後の残尿測定を行う。(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、抗コリン剤内服を行う。(A)

▷ 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おこなわれており、その罹患率は欧州6カ国で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。

5. 残尿量に関しては、明らかなエビデンスを有するカットオフポイントは存在しない。しかし、一般

【過活動膀胱の診断基準】

OABSS で、質問3の尿意切迫感スコアが2点以上、かつ、合計点が3点以上。

【過活動膀胱の重症度判定】

軽症： OABSS の合計点が5点以下
 中等症： OABSS の合計点が6～11点
 重症： OABSS の合計点が12点以上

以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか。この1週間のあなたの状態にもっとも近いものを、ひとつだけ選んで、点数の数字を○で囲んで下さい。

質問	症 状	点数	頻 度
1	朝起きた時から寝る時まで、何回くらい尿をしましたか	0	7回以下
		1	8～14回
		2	15回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか	0	0回
		1	1回
		2	2回
3	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
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	3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
		5	1日5回以上
		0	なし
		1	週に1回より少ない
5		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
	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。

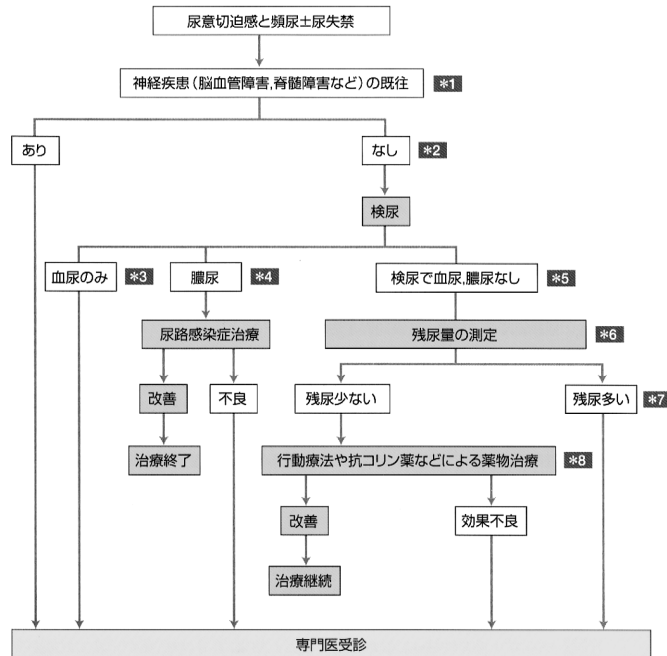
注2 この表では対象となる期間を「この1週間」としたが、使用状況により、例えば「この3日間」や「この1ヵ月」に変更することは可能であろう。いずれにしても、期間を特定する必要がある。

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

医家が診療を進める場合は50～100mL以上をもって有意の残尿ありと判断することも一つの目安と思われる。残尿量の測定法については、CQ6-08（1）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、下表に示すような多くの薬剤が開発されている。これらの優劣は、多数のRCTによっても一定の見解にはいたっていない。患者により有効性は異なるため、ひとつの抗コリン剤が無効でも、他の抗コリン剤を試す意義はある。抗コリン剤以外には、フラボキサートや抗うつ剤なども有効とされているが、抗コリン剤に比べて推奨グレードは低い。以下に、それぞれの薬剤の投与法を示す(表1)。この中で過活動膀胱に保険適用があるのは、トルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシン、バップフォーの4種類である。



- *1: 明らかに神経疾患の既往あるいは治療中である場合は、ウロダイナミクス検査等が必要となるため、専門医へ紹介することが望ましい。
- *2: 腹圧時の尿失禁、膀胱痛、高度排尿困難のいずれかを認める場合は、専門医の診察が必要である。これらを除外できたなら次の尿検査へ進む。
- *3: 検尿で血尿（尿潜血を含む）のみを認め、膿尿、排尿痛を伴わない場合は膀胱癌などの尿路悪性腫瘍が疑われるため、専門医へ紹介することが望ましい。
- *4: 膿尿に血尿、排尿痛を伴う場合は、下部尿路の炎症性疾患と尿路結石を鑑別する必要がある。
- *5: 下部尿路閉塞や排尿筋収縮障害の指標として、残尿量の測定は有用である。
- *6: 残尿量のカットオフポイントは 50~100ml とする。残尿量がそれ以上の場合は、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。

(図 2) 過活動膀胱診療のアルゴリズム

(表 1) 過活動膀胱に対する薬物療法

	一般名	商品名	用法・用量	推奨
抗コリン剤	オキシブチニン	ボラキス	1回2~3mgを1日3回	A
	プロピベリン	バップフォー	1回20mgを1日1~2回	A
	トルテロジン	デトルシトール	1回4mgを1日1回	A
	ソリフェナシン	ベシケア	1回5~10mgを1日1回	A
	イミダフェナシン	ステーブラ/ウリトス	1回0.1~0.2mgを1日2回	A
	フラボキサート	ブラダロン	1回200mgを1日3回	C
抗うつ剤	イミプラミン	トフラニール	1回25mgを1日1~2回	C
	アミトリプチリン	トリプタノール	1回25mgを1日1~2回	C
	クロミプラミン	アナフラニール	1回25mgを1日1~2回	C

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 Active 群と1/10の刺激量の Dummy 群で比較したところ、Active 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⁶⁾。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 Jun; 87 (9): 760—766 (I)
- 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 May; 20 (6): 327—336 (I)
- 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 (2): 109—117 (I)
- 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 (I)
- 5) 山口 脩, 他: 日本排尿機能学会編: 過活動膀胱診療ガイドライン. 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) 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)

CQ6-13 乳がん検診はどのように行うか？*Answer*

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

▷ 解 説

1. 1987 年第 2 次老人保健事業として乳がん検診(問診と視触診)が始まり、同時にその有効性が検討された。その結果、視触診法による集検で発見された乳がん患者では、外来発見群に比し早期症例が多く(0 期+I 期, 41.0% vs 28.8%), 5 年生存率にも有意の差が認められたが(91.7% vs 85.6%, $p < 0.01$), 10 年生存率では、集検群 80.5%, 外来群 78.1% と有意差は認められなかった¹⁾。欧米では視触診単独と検診無しの比較試験は行われていないが、マンモグラフィ+視触診併用検診とマンモグラフィ単独検診の成績から視触診単独検診の有効性を分析したメタアナリシスでは、視触診単独検診の感度は 40~69%(54.1%), 特異度は 86~99%(94.0%) と満足すべきものではない²⁾。これらの成績から、日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008 年)では、死亡率減少効果は否定できないが、画像による検診を上回る効果はないとして、推奨グレード D(日常診療では実践しないよう推奨する)としている。また U.S. Preventive Service Task Force(USPSTF)でも、推奨グレード I(推奨するためのエビデンスは不十分)としている³⁾。

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

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

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

mendationでも、推奨はマンモグラフィ検診で、視触診は、“with or without clinical breast examination”であり、併用は必要とされていない。日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008年)でも、“50歳以上の女性に対して行われるマンモグラフィによる乳癌検診は強く勧められる(推奨グレードA)”となっており、視触診の併用は問うていない。

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

2. 40歳代においても、マンモグラフィ検診による有意な死亡率減少効果が認められている(15%)⁴⁾。40歳の女性のみを10年間フォローしたRCTも行われており、統計学的な有意差は認められなかったものの(P=0.11)、それまでの報告とほぼ一致する17%の死亡率減少効果が示唆された⁹⁾。これらの成績から、「新たながん検診手法の有効性の評価」でも“死亡率減少効果がある相応な根拠がある”とされ⁹⁾、日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008年)でも“40歳代の女性に対して行われるマンモグラフィによる乳癌検診は勧められる(推奨グレードB)”となっている。

視触診の併用については、50歳以上の場合と同様である。

改訂されたUSPSTFのrecommendationでは、50歳未満の推奨グレードがC(ルーチン検査としては勧めず、個々に判断する)とされた³⁾。その理由は、死亡率減少効果が否定されたためではなく、閉経前乳癌患者の頻度が低いこと、ならびに偽陽性率が高いことから、生検をふくむ無駄な精査や精神的苦痛という危害が、総合的な利益を上回ると判断されたことによる。本邦では、欧米に比べて閉経前乳癌の頻度が高く、USPSTFの示したデータは当てはまらないと考えられるが、今後議論されていくことになる。

3. マンモグラフィの検出感度は乳腺濃度に依存している。Kolbらの検討では、脂肪性および乳腺散在での感度98%および83%に対し、不均一高濃度および高濃度では64%および48%と感度が低い一方、超音波ではいずれも80%前後の検出率を示し、両者の併用により、乳腺散在例では100%、高濃度乳房でも94%と高い検出率を示している¹⁰⁾。その他、被爆のないこと、痛みのないこと、手軽で何回でも検査を繰り返せること、マンモグラフィ撮影装置に比べ機器が安価であることなどの利点も多い。閉経後乳癌が多い欧米と異なり、日本では閉経前乳癌が多く、乳腺濃度の高い40歳代、30歳代への対策が課題であり、その点で超音波検診の有用性が注目されている。実際超音波検診でマンモグラフィと同等以上の感度、早期癌発見率が示されており、さらにマンモグラフィでは検出できない小さな浸潤癌や従来不得手とされていた非浸潤癌も高率に発見できるとする多くの報告がある^{11)~14)}。超音波検診の問題点として、精度管理が難しいこと、有所見率が高いこと、乳がんの重要な所見の一つである微細石灰化の検出能力が劣ること、などが挙げられる。しかし平成16年には「日本乳腺甲状腺超音波診断会議」のガイドライン(平成20年改訂)に沿って、検査方法や診断基準が標準化され、同時に講習会と試験による検査者の知識・技術の向上が図られるなど、マンモグラフィと同様の精度管理が試みられている。また検査機器の技術革新も進み、先にあげた問題点は解消されつつある。

以上述べたように超音波を用いた乳癌検診は、マンモグラフィに劣らない有効性があると考えられ、任意型検診ではマンモグラフィに替わるモダリティとして用いることができると考える。しかし、現在まで死亡率減少効果を示す乳腺超音波検診に関するRCT成績は報告されておらず、久道班報告⁹⁾や日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008年)でも、“超音波による乳癌検診を勧められる十分な根拠は現時点ではまだない”とされている。すなわちエビデンスが求められる対策型検診においては超音波を代用する乳癌検診はまだ勧められない。現在「乳がん検診における乳腺超音波の有効性を検証するための

-
- 9) Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L: Trial management group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 2053—2060 (I)
 - 10) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH: Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: An analysis of 27825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225: 165—175 (III)
 - 11) 塚本徳子, 角田博子, 菊池真理, 負門克典, 佐藤博子, 川上美奈子, 他: 日本乳腺甲状腺超音波診断会議 (JABTS) の要精査基準に基づいた乳癌超音波検診についての検討. *日乳癌検診学会誌* 2007; 16: 239—245 (III)
 - 12) 小田憲一, 林 務, 木村 緑, 浅野 仁, 佐藤 譲: 超音波検診で発見された乳癌の発育速度とその特徴について. *日乳癌検診学会誌* 2007; 16: 67—73 (III)
 - 13) 佐久間浩: 超音波検診で乳癌死を減らすために. *日乳癌検診学会誌* 2007; 16: 74—78 (III)
 - 14) Izumori A, Takebe K, Sato A: Ultrasound findings and histological features of ductal carcinoma in situ detected by ultrasound examination alone. *Breast Cancer* 2009; Jul 3 (Epub) (III)
 - 15) 大内憲明, 大貫幸二, 吉田弘一, 木村道夫, 大内明夫, 椎葉憲一, 他: 早期癌比率と中間期乳癌発生率からみたマンモグラフィ併用検診の適正な検診間隔. *日乳癌検診学会誌* 1996; 5: 245—248 (III)
 - 16) White E, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Geller BM, Rosenberg RD, Kerlikowske K, et al.: Biennial versus annual mammography and the risk of late-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1832—1839 (II)

ガイドライン案

CQ6-14 乳腺症の管理はどのように行う？*Answer*

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

▷ 解説

1. 乳腺症(mastopathy, fibrocystic disease, mammary dysplasia)とは、30代および40代の成熟期の婦人によく見られる、乳房痛(自発痛, 圧痛)および乳房の硬結(しこり)、時に異常乳頭分泌を症状とする良性の疾患で、乳腺疾患の中で最も頻度が高い。男性には見られない疾患であり、閉経後には極めて少ないこと、症状の出現が月経と関連することが多く妊娠や授乳期には発症しないことなどから、卵巣から分泌される性ステロイドホルモンのアンバランス、特にエストロゲンが相対的に過剰であることが病因と考えられている。組織学的には、乳腺上皮および間質組織の増殖性変化と退行性変化が共存する病変で、乳腺炎のような炎症性疾患や、乳癌あるいは線維腺腫のような腫瘍とは全く異なる疾患である。また病変の部位や程度によってさまざまな病態を示す。乳腺症に特異的な組織像はなく、①アポクリン化生、②嚢胞、③閉塞性腺症、④乳管乳頭腫症、⑤線維腺腫症、⑥小葉増生症、異型小葉増生症、⑦硬化性腺症などの組織像が部分像として認められ、部分像が一つの場合はそれが診断名となる¹⁾。

臨床的な診断は、上述の症状に加え、視触診、画像診断(マンモグラフィ、超音波検査)により行われる。マンモグラフィで、嚢胞は辺縁平滑明瞭な腫瘍として認められる。石灰化は、形態が微小円形あるいは淡く不明瞭で、両側性、びまん性/散在性あるいは領域性に分布する。集簇性の分布を示す場合には乳癌との鑑別は難しい。組織学的にも強い上皮増生を示し浸潤癌との鑑別が必要な硬化性腺症では、マンモグラフィでもスピキュラを伴う腫瘍や構築の乱れなどの所見を呈し、乳癌との鑑別が難しいことが多い。超音波検査では、多様な病態を反映して超音波像もさまざまである。最も典型的な像は、両側性、びまん性に肥大した乳腺の中に拡張した乳管と考えられる低エコー領域が散在する豹紋状パターン(mottled pattern)と呼ばれるものである。低エコー領域は乳頭に向かう極性を示すのが特徴で、極性のない限局性の豹紋状パターンは乳癌が疑われる。嚢胞の診断にも超音波が有効であり、多くは多発性である。その他乳管内に分泌液が貯留した乳管拡張像や線維性増殖部の低エコー域なども認められる。さらに線維腺腫症、硬化性腺症、乳管乳頭腫症などでは腫瘍像を示す。

乳腺症の診断は乳癌を否定することが大前提であり、画像や組織学的診断を含めた厳密な診断が必要となる。しかし臨床的には、確定診断がなされることはほとんどなく、乳癌の除外診断として「乳腺症」の病名がつけられることが多い。前述の症状や画像の所見は乳腺症に特異的なものではなく、乳癌との

鑑別は極めて困難であり、除外診断としての病名はあくまでも「乳腺症の疑い」とし、定期的な観察を必要とする。

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

3. 組織学的に確認された乳腺症と乳癌発生のリスクとの関係は、American Cancer Society (ACS)のガイドラインで示されている²⁾。異型を伴わない増殖性病変(硬化性腺症、孤立性乳頭腫、乳管過形成および嚢胞を伴うような一部の線維腺腫)は、1.5~2 倍のリスクとなるが、非増殖性病変(嚢胞など)ではリスクの上昇はないとしている。

4. ACS のガイドラインでは、異型を伴う増殖性病変(異型乳管過形成, Atypical ductal hyperplasia: 異型小葉過形成, Atypical lobular hyperplasia)では 4~5 倍のリスクを示す。このガイドラインは、1986 年 および 1998 年 の the College of American Pathologists の Consensus Statement³⁾⁴⁾を基にしているが、さらに 2005 年の Hartmann のコホート研究⁵⁾や本邦における検討⁶⁾⁷⁾でも同様の成績が報告されている。これらより、日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008 年版)でも、「病理学的に増殖性変化を示す病変、特に異型過形成が乳癌のリスクを増加させることは確実である」としている。

ACS は、乳癌の lifetime risk が 20% を超える(強い家族性など)ハイリスク例に対して、マンモグラフィと MRI による 1 年ごとの検診を推奨しているが、異型過形成と診断された場合あるいはその既往のある女性(lifetime risk 15%~20%)に対しては、患者ごとに対応するとしている²⁾。本邦では検診における MRI の評価は定まっておらず、1 年ごとのマンモグラフィと半年~1 年ごとの超音波検査を行い、疑わしい例には MRI を施行するのが妥当と考える。いずれにせよ専門施設との連携が望ましい。

文 献

- 1) 坂元吾偉：乳腺症の組織像。日馬幹弘：秋山 太：池田 正：芳賀駿介編：乳腺症の臨床，東京，篠原出版，1997，141—146 (III)
 - 2) American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer (Revised March 2008). <http://www.cancer.org> (Guideline)
 - 3) Cancer Committee of the College of American pathologist: Is "fibrocystic disease" of the breast precancerous? Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 171—173 (Guideline)
 - 10) Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV: Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American pathologists. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 1053—1055 (Guideline)
 - 11) Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al.: Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 229—237 (II)
 - 12) Nomura Y, Tashiro H, Katsuda Y: Benign breast disease as a breast cancer risk in Japanese women. Jpn J Cancer Res 1993; 84: 938—944 (II)
 - 13) Minami Y, Ohuchi N, Taeda Y, Takano A, Fukao A, Satomi S, Hisamichi S: Risk of breast cancer in Japanese women with benign breast disease. Jpn J Cancer Res 1999; 90: 600—606 (II)
-

CQ6-15 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用のある処方を示す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」に適用のある処方も更年期障害に対して使用可能である．

漢方治療は中国・日本古来の伝統医学に基づき，西洋医学とは異なる独特の医学体系を用いており，本来は診断の結果でその患者のいわゆる「証」を決定し投薬を行う必要があるが，更年期障害に対しては女性3大漢方と呼ばれる「当帰芍薬散」「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」を病名処方することにより，更年期症状のかなりの部分をカバーできると考えられている²⁾．およその投薬の目安としては，「当帰芍薬散」比較的体力の低下したひとで（虚証），冷え症・貧血傾向・浮腫を目安に，「桂枝茯苓丸」体力中等度もし

（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
加味逍遥散
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
加味逍遥散
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

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, 「加味逍遙散」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は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, HRT と漢方治療との有効性に関しては, ランダム化比較試験を含めて報告が増えており⁴⁾⁵⁾, 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.

2. 婦人科領域での代替医療の有効性の検討は, 更年期障害で認められるホットフラッシュに対する改善効果についての報告が多く, 現在報告されている薬剤の多くは, 植物性エストロゲンであるフィトエストロゲンに関係する物質である. これらはエストラジオールと構造が類似しており, エストロゲンレセプターに結合することにより組織によってエストロゲン様活性を示しエストロゲンレセプターモジュレーター(SERM)様の特性をもつ.

大豆イソフラボン(50~150mg 連日投与)の有効性に関するメタアナリシスでは, ホットフラッシュの発現回数の有意な減少を認める結果となったが, それぞれの論文のスタディデザインが不十分であり確かな結果とまではいえない⁶⁾. また, レッドクローバーイソフラボン(プロメンスル 40~160 mg・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⁶⁾.

3. 欧米においては, ハーブを用いた代替医療がもたらす肝機能障害などの副作用に対しての注意惹起が推奨されているが⁷⁾, 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⁶⁾. 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, 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⁸⁾. 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 30 mg/日までと設定している⁹⁾.

文 献

- 1) 更年期医療ガイドブック. 日本更年期医学会編: 金原出版, (III)
 - 2) 木村武彦, 矢内原巧: 更年期の漢方治療. 1991; 63: 199-202 (III)
 - 3) 入門漢方医学. 日本東洋医学会学術教育委員会編: 南江堂, (III)
 - 4) 樋口 毅, 飯野香理, 阿部和弘, 柞木田礼子, 谷口綾亮, 水沼英樹: 更年期障害の精神神経症状に対するホルモン補充療法, 加味逍遙散投与の効果の比較. 日更医誌 2009; 17 (Suppl): 109 (I)
 - 5) 日本東洋医学会 EBM 特別委員会エビデンスレポート・タスクフォース: 漢方治療エビデンスレポート 2009-320 の RCT-1, <http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/pdf/ERKA.pdf>
 - 6) 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 (17): 2057-2071 (I)
-

- 7) American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians: Vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4 Suppl): 106S—117S (Guideline)
- 8) 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 (1): 145—148 (I)
- 9) 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）

ガイドライン案