

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**27項目とベセスダCQ(案)についてこの度、日本産科婦人科学会誌10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。**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12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10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10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)、2010年10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(12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10月版)抜粋 (72項目中, 27項目とベセスダCQ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」で記載したように自施設では実施困難と考えられる検査・治療が推奨されている場合は「それらに対応できる施設に相談・紹介・搬送する」ことが推奨されていると解釈する。本書はしばしば患者から受ける質問に対し適切に答えられるよう工夫されている。また、ある合併症を想定する時、どのような事を考慮すべきかについてわかりやすく解説してあるので看護師にも利用しやすい書となっている。

4. 責任の帰属

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

5. 作成の基本方針

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

6. 推奨レベルの解釈

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

ルは以下のように解釈する。

A：（実施すること等を）強く勧める

B：（実施すること等が）勧められる

C：（実施すること等が）考慮される（考慮の対象となる，という意味）

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

7. 自施設で対応困難な検査・治療等が推奨されている場合の解釈

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

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

B：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「勧める」

C：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「考慮する」

以下に解釈例を示す。

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

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

8. 保険適用がない薬剤等について

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

学会・医会としては今後、これら薬剤の保険適用を求めていくことになる。

9. 文献

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

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(10月号)に掲載されたCQ & A案29項目
(残り43項目案については2010年9月号掲載, 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)

CQ1-01 性器ヘルペスの診断と治療は？*Answer*

1. 病変からの検体で病原診断を行う。典型例では病歴と臨床症状である程度診断可能である。(B)
2. 病原診断法としては、ウイルス抗原の検出(蛍光抗体法)や細胞診を行う。病変からの検体採取が難しい場合は血清抗体価測定法(ELISA, IgG・IgM)を行うが、その判断は慎重に行う。(B)
3. 治療にはアシクロビルまたはバラシクロビルの投与を行う。(A)
4. 軽症例ではアシクロビル軟膏やビダラビン軟膏を使用することもある。(C)
5. 再発を年に6回以上繰り返す場合や再発時の症状が重い場合は、再発抑制療法を行う。(B)

主な処方例

| | 一般名 | 商品名 | 使用法 | |
|-------|-----------|-----------------|------|-------------------------|
| 初発・再発 | | | | |
| 軽中等症 | アシクロビル錠 | ソビラックス(200mg) | 5T分5 | 5日間経口 |
| | バラシクロビル錠 | バルトレックス(500mg) | 2T分2 | 5日間経口 (初発では10日間まで可能) |
| 重症 | 注射用アシクロビル | ソビラックス 5mg/kg/回 | 8時間毎 | 7日間点滴静注 |
| 再発抑制 | バラシクロビル錠 | バルトレックス(500mg) | 1T分1 | 1年間経口 |

▷解説

1. 性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) 1型 (HSV-1) または2型 (HSV-2) の感染により、性器に潰瘍性または水疱性病変を形成する、性感染症の1つで再発を繰り返す点が特徴で臨床的には初発と再発に分類される。欧米ではHSV-2によることが多かったが、最近HSV-1による例が若い女性を中心に増加している。日本では女性の初感染ではHSV-1とHSV-2が同程度かHSV-1が多いが、再発例のほとんどからはHSV-2が検出される¹⁾。性器ヘルペスは全STDの中で男性6.7%、女性11.2%、全体で9.2%を占め、女性/男性比が1.91と女性優位となっている²⁾。

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

2. 非典型例では、病原診断により性器ヘルペスであることを確認し、HSV の型を特定した後、血清抗体価測定により初感染か再発かを診断する。検査としては、HSV の分離培養が最も確実だが、時間と費用がかかり、保険診療適用外である。塗抹標本の蛍光抗体法による HSV 抗原検査が実用的で保険診療適用であるが、感度は低い(ウイルス分離に対し、60~70%の陽性率)。また病変の擦過標本をパパニコロー染色し、ウイルス性巨細胞を証明する方法もある。血清抗体価による診断は、IgG・IgM を測定することにより初発・再発を診断することが可能である³⁾。高いIgM 抗体値は診断的意義は高いが、低い場合は慎重に判断する。但し、初感染の場合 IgM 抗体が出現するまでに発症後 1 週間はかかることを念頭においておく。IgG 抗体は幼少期における感染によりわが国では成人の約 50% が陽性であるので、IgG 抗体の存在だけで当該病変がヘルペス性か否かを定めることは難しい。

3. 治療としては HSV の増殖を抑制する抗ウイルス薬が有効で、HSV の増殖を抑制し治癒までの期間が短縮するが、知覚神経節に潜伏している HSV を排除することはできない。アシクロビルまたは、その経口吸収率を改善したプロドラッグであるバラシクロビルを使用する。再発性器ヘルペスを発症した 531 例の RCT では、バラシクロビル (500mg) 2T 分 2 投与 3 日間群と 5 日間群で病変の持続期間や消失に差がなく、発症後 6 時間以内の投与開始がそれ以上より 2 倍有効であった⁴⁾。

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

5. 頻回に再発を繰り返す患者の QOL を改善するためにバラシクロビル 1 回 500mg の 1 日 1 回継続投与による再発抑制療法が開発された。すなわち、年間再発回数が 6 回以上の頻回に再発を繰り返す免疫正常な性器ヘルペス患者を対象とした二重盲検法により、バラシクロビル投与群とプラセボ群で比較したところ、再発リスクはバラシクロビル群で 71% 有意に低下した。試験期間である 1 年間に一度も再発が認められなかった患者の割合は、プラセボ群では 5% であったのに対し、バラシクロビル群では 40% の患者が 1 年間 1 度も再発を認めなかった⁶⁾。本療法はわが国でも保険診療が可能になった。

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

抑制療法中に再発することがあるが、一般的に症状は軽い。この場合は数日間治療量 (1 日 2 錠) に増量し、治療期間としては 1 年間を目指す。1 年間服用の後、さらに再発した場合は、患者と相談して抑制療法を再開する。わが国での市販後調査でも抑制療法の効果は確認され、長期服用による重大な副作用はみられていない。

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

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

文 献

- 1) Kawana T, Kawagoe K, Takizawa K, Chen JT, Kawaguchi T, Sakamoto S: Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet Gynecol* 1982 Oct; 60 (4): 456—461 (III)
- 2) 熊本悦明, 塚本泰司, 杉山 徹, 赤座英之, 野口昌良, 納谷敦夫, 他: 【日本における性感染症サーベイランス 2002 年度調査報告】. *日本性感染症学会誌* 2004; 15 (1): 17—45 (III)
- 3) 小泉佳男, 川名 尚: 女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における抗体推移に関する研究. *日産婦雑誌* 1999; 51: 65—72 (III)
- 4) Strand A, Patel R, Wulf HC, Coates KM: Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. *Sex Transm Infect* 2002 Dec; 78: 435—439 (I)
- 5) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008 性器ヘルペス. *日本性感染症学会誌* 2008; 19 (1 Suppl): 62—66 (Guideline)
- 6) Reitano M, Tying S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, et al.: Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *J Infect Dis* 1998; 178: 603—610
- 7) Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tying SK, Warren T, et al.: Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004 Jan 1; 350 (1): 11—20 (I)

CQ1-02 クラミジア子宮頸管炎の診断と治療は？*Answer*

1. 診断には、核酸同定法、核酸増幅法または酵素抗体法（Enzyme immunoassay 法：EIA 法）で子宮頸管擦過検体よりクラミジアを検出する。(A)
2. 核酸増幅法では、淋菌の同時検査を行う。(B)
3. 治療はマクロライド系またはキノロン系の経口抗菌薬により行う。(A)
4. 上行感染による PID や Fitz-Hugh-Curtis 症候群は、軽症であれば経口薬を選択する。(B)
5. 治療後 2～3 週間以上あけて治療判定を行う。(B)
6. パートナーに検査・治療を勧める。(B)

主な処方例

| | 一般名 | 商品名 | 含有量 | 使用方法 |
|-----|-----------|-------------|---------------------------|------------------------------------|
| 経口薬 | アジスロマイシン | ジスロマック | 250mg/錠 | 1,000mg 単回投与 |
| | | | 2g/ドライシロップ | 2,000mg 単回投与 |
| | クラリスロマイシン | クラリス、クラリシッド | 200mg/錠 | 200mg×2/day 7日間 |
| | レボフロキサシン | クラビット | 100mg/錠 または 500mg/錠 | 100mg×3/day 7日間 500mg×1/day 7日間 |
| 注射薬 | ミノサイクリン | ミノマイシン | 100mg/バイアル | 100mg×2/day 点滴投与 3～5日間 |

▷解説

1. クラミジア診断は、妊婦を含め子宮頸管擦過検体を専用スワブで採取し、核酸同定法、核酸増幅法、または酵素抗体法により行う。クラミジア抗体検査（IgG、IgA）は、既往感染を反映し、かつ治療後も陽性が一定期間持続するため現行感染の診断や治療判定には適さない。しかし、菌体検査が陰性であっても IgA、IgG が共に陽性で臨床的にクラミジア感染を疑う症例については、微量な卵管または腹腔内感染を想定し治療を考慮する。一方で、IgA 陽性で IgG 陰性の場合、活動性の感染が疑わしく、IgA 陰性で IgG 陽性の場合には既往感染が考えられ、現時点での活動性の感染の可能性はないと推測される。また、治療後も IgA は相当の期間陽性が持続することがあり、IgA 陽性が持続するという理由で抗生剤投与を継続する必要はない。IgA、IgG は、共に抗体価（Cut off index）が高値になると骨盤内癒着の頻度が高くなるため不妊症のスクリーニング検査としては有用である¹⁾。

2. クラミジア陽性者の約 10% が淋菌感染症を合併する為、特に有症状例では、クラミジアと淋菌の同時検査を行うことが望ましい²⁾。核酸増幅法は、酵素抗体法に比べ感受性が高く、また 1 本のスワブ検体からクラミジアと淋菌の同時検出が可能である。

3. クラミジア子宮頸管炎は、経口抗菌薬であるアジスロマイシン、クラリスロマイシン、レボフロキ

サシンによりほぼ確実に治療が可能である³⁾。

妊婦のクラミジア感染症の治療については産婦人科診療ガイドライン産科編を参照されたい。

4. *Chlamydia trachomatis* は、性行為により子宮頸管腺細胞に感染し子宮頸管炎の原因となる。上行感染すると、子宮内膜炎、卵管炎、付属器炎を引き起こす。しかし、子宮頸管炎のほとんどが、自覚症状に乏しく無治療のまま放置されることが多い。このため、感染が、卵管を通じて腹腔内へ移行するとPIDや右上腹部に激しい痛みを伴う肝周囲炎 (Fitz-Hugh-Curtis 症候群) を発症する⁴⁾。激しい腹痛を伴う重症例は、入院管理とし、ミノサイクリン 100mg×2・5 日間の点滴静注を行う。

5. 核酸増幅法は、高感度であるため早期に治癒判定が行われると偽陽性になることがある。治癒判定は、投薬開始 2~3 週間以上あけて行うことが望ましい⁵⁾。

6. クラミジアによる卵管炎や付属器炎を長期間放置すると卵管障害を引き起こし難治性卵管不妊や卵管妊娠の原因になる。このため、若年者では、早期発見、早期治療、再感染の防止が極めて重要である。性器クラミジア感染症のわが国における報告数は、2004 年から減少に転じたものの、性感染の中では最も発生頻度が高い⁶⁾。特に、罹患者は、10~20 歳代に集中しており、わが国の性交経験がある女子高校生 13% に無症候感染者を認めたとという報告も存在する。このため、性交渉を経験した若年者を診察する場合には本疾患を念頭におく必要がある⁷⁾。また、米 CDC は、特に症状を認めなくても 25 歳以下の性活動を持つ女性、25~30 歳でパートナーが変わった人、複数のパートナーのある人を対象としてクラミジアスクリーニングの実施を推奨している⁸⁾。なお、近年 oral sex によるクラミジア咽頭感染例が報告されているので、感染リスクがある場合には核酸増幅法 (SDA 法または TMA 法) による咽頭検索が重要となる。クラミジア咽頭感染の治療は、子宮頸管炎に準ずるが治療に時間を要するという報告があるため、性器感染と同様に治癒判定をすることが望ましい。

文 献

- 1) 中部 健, 野口昌良, 岡本俊充, 内田 聡, 保條説彦, 野口靖之, 他: *Chlamydia trachomatis* 感染症と妊孕性障害に関する検討. 日性感染雑 1995; 6: 30-34 (III)
- 2) 松田静治, 佐藤郁夫, 山田哲夫, 菅生元康, 野口昌良, 塚本泰司, 他: Transcription Mediated Amplification 法を用いた RNA 増幅による *Chlamydia trachomatis* 及び *Neisseria gonorrhoeae* の同時検出: 産婦人科および泌尿器科における臨床評価. 日本性感染症学会誌 2004; 15: 116-126 (III)
- 3) 日本性感染症学会: 性感染症診断・治療ガイドライン 2008, 第 2 部, 性器クラミジア感染症. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl): 57-61 (Guideline)
- 4) Wang SP, Eschenbach DA, Holmes KK, Wager G, Grayston JT: *Chlamydia trachomatis* infection in Fitz-Hugh-Curtis syndrome. Am J Obstet Gynecol 1980 Dec 1; 138 (7 Pt 2): 1034-1038 (III)
- 5) Mikamo H, Ninomiya M, Tamaya T: Clinical efficacy of clarithromycin against uterine cervical and pharyngeal *Chlamydia trachomatis* and the sensitivity of polymerase chain reaction to detect *C. trachomatis* at various time points after treatment. J Infect Chemother 2003 Sep; 9 (3): 282-283 (III)
- 6) 岡部信彦, 多田有希: 感染症発生動向調査から見たわが国の STD の動向. 性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究, 2008 Mar; 29-43 (III)
- 7) 今井博久, 小野寺昭一: 高校生の無症候性クラミジア感染症の大規模スクリーニング調査研究. 性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究, 2005 Apr; 35-37 (III)
- 8) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recommendations and Reports 2006; 55 (RR-11): 38-42 (Guideline)

CQ1-04 淋菌感染症の診断と治療は？*Answer*

1. 性器感染の診断には、分離培養法または核酸増幅法で子宮頸管擦過検体より病原体を検出する。(A)
2. 咽頭感染を疑う場合は、咽頭擦過検体を採取し、上記の方法で検査する。(C)
3. 核酸増幅法でクラミジアの同時検査を行う。(B)
4. 治療は、セフトリアキソン静注、セフォジジム静注、スペクチノマイシン筋注の単回投与を第1選択とする。(B)
また、アジスロマイシン 2g ドライシロップの単回投与も可能である。(C)
5. パートナーに検査・治療を勧める。(B)

主な処方例

| | 一般名 | 商品名 | 含有量 | 使用方法 |
|-----|-----------|-----------|-----------|------------------|
| 注射薬 | セフトリアキソン | ロセフィン | 1.0g/バイアル | 1.0g 静注・単回投与 |
| | セフォジジム | ケニセフ、ノイセフ | 1.0g/バイアル | 1.0g 静注・単回投与 |
| | スペクチノマイシン | トロピシン | 2.0g/バイアル | 2.0g 筋注(臀部)・単回投与 |

▷解説

1. グラム陰性双球菌である *Neisseria gonorrhoeae* は、性交渉によりヒトからヒトへ感染し子宮頸管炎、子宮内膜炎、卵管炎、付属器炎、PID、時に結膜炎、咽頭感染、直腸感染を発症する。また、妊婦が感染すると産道感染により新生児結膜炎を引き起こす。性器淋菌感染症の自覚症状は、男性尿道炎では灼熱感のある排尿痛が特徴的であるが、子宮頸管炎は軽度の帯下増加のみで無症状のことが多い。診断は、スワブにて子宮頸管擦過検体を採取しグラム染色標本の検鏡、New York City 培地、Modified Thayer Martin 培地を用いた分離培養法または核酸増幅法により病原体を検出し行う¹⁾。しかし、分離培養法の感度は、淋菌が高温、低温に弱く炭酸ガス要求性であるため検体の搬送にかかる時間や環境で低下する。一方で、核酸増幅法は、薬剤感受性を確認できないが感度が高く正確な診断や治療効果の判定に有用である。

2. 近年、oral sex が一般化し、性器淋菌感染を持つ症例の10～30%に咽頭から淋菌が検出されている²⁾。咽頭感染は、咽頭炎症状を認めることもあるが多くは無症状である。しかし、これらは、oral sex を介して新たな感染源になるため治療が必要である。診断は、上咽頭を中心にスワブによる擦過検体を採取し培養法または核酸増幅法(SDA法、またはTMA法)により病原体を検出し行う³⁾⁴⁾。検体は、スワブを口腔から咽頭へ挿入し、咽頭後壁、扁桃、扁桃陰窩を出血しない程度に拭い採取する。また、同じ核酸増幅法である AMPLICOR STD-1 (PCR法)は、口腔内の常在菌と淋菌が交叉反応するため用いるべきでない。治療は、セフトリアキソン静注 1.0g 単回投与が推奨される⁵⁾。

3. 性器および咽頭にクラミジアを混合感染することがあるので、淋菌だけでなく同時にクラミジア検査を行うことが望ましい。無症候女性 (Commercial Sex Workers (CSW) : 性産業従事者・154

例) から咽頭擦過検体と子宮頸管擦過検体を採取しクラミジアおよび淋菌の陽性率を比較したところ咽頭のクラミジア陽性率が8.4%、淋菌陽性率が13.6%であり、子宮頸管におけるクラミジア陽性率が15.6%で淋菌陽性率は3.2%であった。このように同一集団を対象にした検討によると、子宮頸管においては、淋菌に比べてクラミジアの陽性率が高く、咽頭では逆に淋菌の検出頻度が高い傾向を認める³⁾。

4. 治療は、静注、筋注薬としてセフトリアキソン、セフォジジムとスペクチノマイシンの3剤のみが耐性菌を持たず第一選択となる。子宮頸管炎であれば、ほぼ100%の効果が得られるため治療後検査は、必須でない。但し、腹膜炎を伴うPIDやFitz-Hugh-Curtis症候群は、投与期間を延長(1~7日間)し、治癒判定を行う。現在、淋菌の多剤耐性化が問題視されており、ペニシリンおよびテトラサイクリンだけでなく、これまで特効薬とされていたオフロキサシン、シプロフロキサシンなどニューキノロン系抗菌薬への耐性が80%近くに達している。さらに1999年には第3世代経口セフェムに対する耐性淋菌が分離され今後もさらなる多剤耐性菌の蔓延が懸念される⁶⁾。なお最近、アジスロマイシン2gドライシロップ(ジスロマックSR成人用ドライシロップ2g)に淋菌感染症の適用が追加され、治療法の選択肢が増えた。しかし、ジスロマックSRは、淋菌感染症の治療において国内使用の臨床的なエビデンスがなく、今のところ上記のセフェム系抗菌薬が第一選択薬となる。また、ジスロマックSRは、副作用として下痢や軟便が16.4%の頻度で報告されており、処方前に十分な説明が必要である。本剤は、成人用とあるが16歳以上に投薬可能である。

5. わが国における性器淋菌感染症の定点あたりの報告数は、2004年から減少傾向に転じているが、罹患者のほとんどが10~20歳代の若年者である⁷⁾。本疾患は、クラミジア感染症と同様に、卵管炎を発症するため子宮外妊娠や卵管性不妊症の原因になる。さらに、子宮頸管炎を無治療のまま放置するとPIDやFitz-Hugh-Curtis症候群を引き起こす。稀であるが、淋菌の菌血症が、播種性淋菌感染症を引き起こすことがあるため、早期に治療し再感染の予防に努める。

文 献

- 1) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008,第2部,性器淋菌感染症. 日性感染症学会誌 2008; 19 (1, supple): 49-56 (Guideline)
 - 2) 保科眞二, 保田仁介：性産業従事者 Commercial Sex Workers (CSW) における咽頭と子宮頸管の淋菌, *Chlamydia trachomatis* 検査, 陽性率の比較検討. 日本性感染症学会雑誌 2004; 15: 127-134 (III)
 - 3) 野口靖之, 本藤 徹, 菅生元康, 保田人介, 藤原道久, 保科眞二, 他：子宮頸管および咽頭擦過検体, 尿検体に対する SDA 法を原理とする新しい核酸増幅法を用いた *Chlamydia trachomatis* および *Neisseria gonorrhoeae* の検出. 感染症学雑誌 2006; 80: 251-256 (III)
 - 4) 藤原道久, 河本義之, 中田敬一：子宮頸管および咽頭でのクラミジア・トラコマティスと淋菌同時検出における TMA 法を用いた核酸増幅同定検査法の有用性. 日本性感染症学会雑誌 2009; 20: 117-121
 - 5) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recommendations and Reports 2006; 55 (RR-11): 42-49 (Guideline)
 - 6) Muratani T, Akasaka S, Kobayashi T, Yamada Y, Inatomi H, Takahashi K, et al.: Outbreak of cefozopran (penicillin, oral cepheems, and aztreonam)-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2001 Dec; 45 (12): 3603-3606 (III)
 - 7) 岡部信彦, 多田有希：感染症発生動向調査から見たわが国の STD の動向. 性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究, 2008; Mar: 29-43 (III)
-

CQ2-01 (1) 子宮頸部細胞診の適切な採取法は？*Answer*

子宮頸部の細胞採取は、ヘラもしくはブラシで行う。(C)

▷ 解説

子宮頸部の細胞採取器具としては、ヘラ、ブラシ、綿棒などがあるが、ヘラ(プラスチック製、木製、サイトピック[®]、など)もしくはブラシ(サイトブラシ[®]、HPV サンプラー[®]、サーベクスブラシ[®]、など)が細胞採取量、とくに頸管細胞の採取量が多く、不適正標本が少ないとされている^{1)~3)}。出血を来しやすい妊婦においては侵襲の少ない綿棒も容認される。

細胞採取から標本の作成にあたっては、以下のことに留意する。

- ①綿球などを使って、頸管粘液や血液を十分に除去する。
- ②扁平・円柱上皮境界 (SCJ) と頸管の両方からまんべんなく細胞採取を行う。
- ③細胞採取後ただちにスライドグラスに塗布する。
- ④95% エタノールなどでただちに固定する。
- ⑤固定後おそくとも1週間以内にパニコロウ染色を行う。

細胞診の精度を向上させる目的で液状処理細胞診標本 (LBC 法 : liquid-based cytology) を導入する施設が徐々に増加している。当初は、LBC 法は従来法に比べ HSIL 以上の高度病変の検出率が高くなるという報告がみられたが、最近のメタアナリシス⁴⁾によると両者の HSIL に対する感度、特異度には差がないとの報告もあり、結論は出ていない。不適正標本については、LBC 法では従来法に比べ減少する可能性がある^{5)~7)}。また、LBC 残液を利用した HPV 検査を初めとする分子遺伝学的解析が可能であるなどの利点から、LBC 法は米国、英国では推奨されている。一方、オーストラリア、スウェーデン、スペイン、ポルトガル、オランダ、ルクセンブルク、イタリア、アイルランド、ギリシャ、ドイツ、フランス、フィンランド、ベルギー、オーストリア等では従来法が用いられている。

ハイリスク型 HPV 感染の有無を判定する HPV 検査 (HPV-DNA テスト) は、米国ですでに流布しており、欧州でも評価されつつある。細胞診検査との併用により陰性的中率 (negative predictive value) は 99~100% の高率を示す⁸⁾⁹⁾。細胞診検査と HPV 検査の併用検診においては、両者とも陰性の場合には3年以内に高度扁平上皮内病変 (HSIL, CIN2/3) 以上の病変が発見されることは稀である¹⁰⁾¹¹⁾。米国産婦人科学会は、細胞診検査と HPV 検査の併用検診において、両者が陰性であれば、CIN2 以上の病変の確率は 1/1,000 と極めて低率であり、検診間隔も3年に延長できるとしており、30歳以上の女性に対して両者の併用検診を推奨している¹²⁾。

付記

検診間隔 (受診間隔) :

厚生労働省の「がん検診実施のための指針」¹³⁾においては、2年に1回(隔年検診)が提言されている。過去に毎年検診を受けていた女性を対象とした欧米の報告では、毎年検診と2年あるいは3年ごとの検診との間に子宮頸がんのリスクに有意な差がみられていない¹⁴⁾¹⁵⁾。米国産婦人科学会¹⁶⁾のガイドラインにおいては21歳から29歳までは隔年、30歳以降は3年に1回の検診を推奨している。しかしながら、わが国における子宮頸がん検診受診率は20%強と見積られており、欧米(70~80%)に比べ著しく低率である。また隔年検診を支持する根拠となった欧米の報告¹⁴⁾¹⁵⁾の対象は、過去に毎年検診を受けていた女性であり、わが国の現状とは大きく異なる¹⁷⁾。近年、20歳代、30歳代の子宮頸がん患者が急増し

ているわが国においては、とくに若年女性に対する毎年検診が考慮される。

文 献

- 1) Martin-Hirsch PPL, Jarvis GG, Kitchener H, et al.: Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, Issue 2000; 3 (I)
 - 2) Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, et al.: Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1999; 354: 1763—1770 (I)
 - 3) Koonings PP, Dickinson K, d'Ablaing G III, et al.: A randomized clinical trial comparing the cytobrush and cotton swab for papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 241—245 (II)
 - 4) Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al.: Liquid compared with conventional cervical cytology: a systemic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 167—177 (I)
 - 5) Hessling JJ, Raso DS, Schiffer B, et al.: Effectiveness of thin-layer preparation vs conventional Pap smear in a blinded, split-sample study: extended cytologic evaluation. *J Reprod Med* 2001; 46: 880—886 (III)
 - 6) Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al.: Accuracy of liquid-based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical screening: a randomized controlled trial. *Brit Med J* 2007; 335: 1—2 (II)
 - 7) Ronco G, Segnan N, Gorge-Rossi R, et al.: Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 765—774 (II)
 - 8) Petry K-U, Menton S, Menton M, et al.: Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Brit J Cancer* 2003; 88: 1570—1577 (II)
 - 9) Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, 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 (III)
 - 10) Bory J-P, Cucherousset J, Lorenzato M, et al.: Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002; 102: 519—525 (II)
 - 11) Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al.: Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 46—52 (II)
 - 12) ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 905—918 (Guideline)
 - 13) 厚生労働省：がん予防重点教育及びがん検診実施のための指針。老老発第 0427001。2004。
 - 14) Sasieni P, Adams J, Cuzick J: Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Brit J Cancer* 2003; 89: 88—93 (II)
-

-
- 15) Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, et al.: Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. N Eng J Med 2003; 349: 1501—1509 (II)
 - 16) ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 109, December 2009. Cervical cytology screening. Obstet Gynecol 2009; 114: 1409—1420 (Guideline)
 - 17) 平成 20 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班, 平成 21 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の評価とあり方に関する研究」班: 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン, 2009.
-

CQ 2-01 (2) CIN1/2 (軽度・中等度異形成) の管理・治療は？*Answer*

1. 組織診で確認された CIN1 (軽度異形成) は 6 カ月ごとに細胞診で、必要があればコルポスコピーを併用してフォローする. (B)
2. 組織診で確認された CIN2 (中等度異形成) は 3~6 カ月ごとに細胞診と、原則としてコルポスコピーを併用して厳重なフォローをする. (B)
3. CIN2 は、非妊婦で、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などに選択的に治療することができる. (C)

▷ 解 説

1. CIN1 (軽度異形成) が CIN2 以上の高度な病変に進展する率は 12~16% であり、組織診で診断が確定された CIN1 はフォローが必要である。しかし、CIN1 の大部分は自然消失する^{1)~3)}。とくに 30 歳未満の若年女性では進展することが少なくおよそ 90% が消退する¹⁾³⁾。したがって、CIN1 は原則として治療対象ではなくフォローアップでよい。

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

3. 妊婦を除き、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などでは CIN2 は治療の対象としてもよい。組織診で CIN2 と診断された症例の中に上皮内癌もしくは微小浸潤癌が 18% にみられたとの報告もあり¹³⁾、CIN2 の診断の難しさがある。また CIN のフォローにおいては脱落例がおよそ 10% にみられたとの報告がある³⁾。上記の実情を考慮するならば、CIN2 に対しては選択的に外科的介入も容認される。治療は、LEEP (loop electrosurgical excision), laser conization, cold knife conization, laser ablation 等で行う。

文 献

- 1) Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, et al.: Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678—1683 (II)
- 2) Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al.: Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1336—1343 (II)
- 3) 沖 明典: コホート研究に基づく CIN1/2 の管理方針と高危険群の抽出. *日産婦誌* 2006; 58: 1739—1734 (II)

- 4) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340—345
- 5) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346—355
- 6) Östör AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186—192 (II)
- 7) Holowaty P, Miller AB, Rohan T, et al.: Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 252—258 (I)
- 8) Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al.: Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 727—735 (I)
- 9) Yost NP, Santoso J, Mcintire DD, et al.: Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 359—362 (III)
- 10) Peto J, Gilham C, Deacon J, et al.: Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Brit J Cancer* 2004; 91: 942—953 (I)
- 11) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489—498 (I)
- 12) Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al.: Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *Brit Med J* 2009; 337: 21284 (I)
- 13) 植木 健：子宮頸部初期病変に対する管理法と治癒的円錐切除法への確立へのアプローチ. *日産婦誌* 2006; 58: 1752—1759 (III)

CQ2-02 子宮体部細胞診の適切な採取法は？**Answer**

子宮体部（内膜）の細胞採取は擦過法または吸引法で行う。(B)

▷解説

子宮体癌のスクリーニングには、わが国においては内膜細胞診がよく用いられている。内膜細胞診は擦過法(エンドサイト[®]、エンドサーチ[®]、ソフトサイト[®]、ウテロブラシ[®]、ネオスト内膜ブラシ[®]、など)、と吸引法(増淵式吸引スメア[®])があるが、検出感度(陽性+疑陽性)はおおよそ90%とされている^{1)~3)}。しかしながら、初期癌、病変が小さいもの、高分化型(G1)癌ではしばしば見落とされることがあるため、初回の細胞診が陰性であっても、症状が続く場合もしくは疑わしい場合には細胞診を繰り返し実施する必要がある。また疑わしい場合には内膜組織診も併用すべきである。「新たながん検診手法の有効性の評価—報告書—」⁴⁾では、内膜細胞診を用いた体癌検診は死亡率減少効果の有無について判断する適切な根拠がない、という評価にとどまっている。また内膜細胞診はベセスダシステムにも採用されておらず、世界的な評価は得られていない。受診間隔については明確なエビデンスはないが、年1回くらいが目安となる。

付記

子宮体部細胞診対象者：以下のような子宮体癌の高リスク因子のある女性を対象に医師の裁量のもとで施行する。

①年齢50歳以上(または閉経後)で、最近6カ月以内に(ア)不正性器出血(一過性の少量の出血、閉経後の出血等)、(イ)月経異常(過多月経、不規則月経等)、(ウ)褐色帯下のいずれかの症状を有していた者

②乳がん治療のためのタモキシフェン投与を受けている者

③内膜肥厚のみられる者

④未婚、不妊、初婚・初妊年齢が高い、妊娠・出産数が少ない、30歳以降の月経不規則、エストロゲン服用歴、糖尿病の既往、高血圧の既往、肥満、などのある者

文 献

- 1) 上坊敏子：子宮体癌の診断における内膜細胞診と組織診—利点と弱点—。日臨細誌 2008；47：330—336 (III)
- 2) Byrne AJ: Endocyte endometrial smears in the cytodiagnosis of endometrial carcinoma. Acta Cytol 1990; 34: 373—381 (III)
- 3) Bistoletti P, Hjerpe A, Möllarström G: Cytological diagnosis of endometrial cancer and pre-invasive endometrial lesions. Acta Obstet Gynecol Scand 1988; 67: 343—345 (III)
- 4) 青木大輔, 斉藤英子, 進 伸幸, 他：子宮体癌検診, 新たながん検診手法の有効性の評価—報告書—, 宮城：日本公衆衛生協会, 2001, 188—189 (II)

CQ2-03 異型のない子宮内膜増殖症の診断と治療は？*Answer*

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

▷ 解説

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

本項目では異型のない増殖症について記載する。

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

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

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

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

2. 子宮内膜増殖症は、自然退縮する場合が多い。また子宮内膜癌への進展率も低い。癌への進行率は、平均観察期間13.4年にわたり自然観察した報告では、単純型増殖症で1%、複雑型増殖症で3%とされる⁹⁾。また単純型、複雑型ともに80%が自然退縮している⁹⁾。同様の成績は日本人でも示されており、子宮内膜増殖症を6カ月間、自然経過観察した検討では、病変が存続したのは単純型増殖症の17%、複雑型増殖症の25%のみであった¹⁰⁾。子宮内膜増殖症で、不正出血や過多月経など症状を伴い、治療を要する症例に対しては、まず周期的プロゲスチン投与を行う^{11)~13)}。エストロゲン単独投与によって発症した内膜増殖症の97%が、エストロゲン投与の中止とプロゲスチンの投与で正常になったと報告されている¹¹⁾。周期的プロゲスチン投与療法では、プロゲスチン (MPA 10~20mg/日) を14日間投与、14日休薬を1周期として3~6カ月行うのが一般的である¹²⁾¹³⁾。治療中も適宜、細胞診あるいは組織診を行

い、経過観察することが必要である。また黄体ホルモン放出型子宮内避妊システム(ミレーナ 52mg[®])には子宮内膜増殖抑制作用があり、子宮内膜増殖症に対しても治療効果があることが報告されている¹⁴⁾。しかしわが国では避妊目的での認可であり、治療薬としては認可されていない。

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

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

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

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 子宮体癌取り扱い規約, 改訂第2版, 東京, 金原出版, 1996, (規約)
- 2) ACOG Committee Opinion No.426: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 462—464 (Guideline)
- 3) Minagawa Y, Sato S, Ito M, Onohara Y, Nakamoto S, Kigawa J: Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 149—154 (III)
- 4) Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L: Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488—1494 (II)
- 5) Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, Yamamoto K, Hidaka A, Umesaki N, Ogita S: Differences between Occidental and Oriental postmenopausal women in cutoff level of endometrial thickness for endometrial cancer screening by vaginal scan. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1494—1495 (III)
- 6) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J: Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106: 812—819 (II)
- 7) Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG: Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106: 804—811 (II)
- 8) 日本婦人科腫瘍学会編: 子宮体がん治療ガイドライン 2009年版, 東京, 金原出版, 2009, (Guideline)
- 9) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403—412 (III)
- 10) Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K, Okada H, Kato J, Yakushiji M, Tanizawa O, Fujimoto S, Nozawa S, Takahashi T, Hasumi K, Furuhashi N, Aono T, Sakamoto A, Furusato M: The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 223—230 (III)

- 11) The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275: 370—375 (II)
- 12) Marsden DE, Hacker NF: Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 393—405 (III)
- 13) Walker JL, Zuna RE: Endometrial hyperplasia, estrogen therapy, and the prevention of endometrial cancer. In Disaia PJ, Creasman WT (eds), *Clinical Gynecologic Oncology* (seventh edition), Philadelphia, PA, Mosby Elsevier, 2007, 125—146 (II)
- 14) Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, Gupta JK: The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia—a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 169—175 (III)

CQ2-07 粘膜下筋腫に子宮鏡下手術を行うのは**Answer**

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

▷解説

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

1. 粘膜下筋腫に対する子宮鏡下手術の適応を林ら⁶⁾は①子宮の大きさが妊娠12週程度かこれより小さく、子宮消息子診で12cm以内、②粘膜下筋腫最長径が6cm以下、③粘膜下筋腫の子宮側付着部（茎部）の直径が4cm以内、④漿膜筋腫間距離（漿膜と筋腫核の最外側との間の距離）が5mm以上、⑤子宮に悪性病変のないこととしている。いわゆる、筋腫分娩はこの適応には合致しない。すべての粘膜下筋腫が子宮鏡下手術の対象となるわけではなく手術を行っても過多月経、不正性器出血、鉄欠乏性貧血、不妊症が改善しないこともある。また、林らの基準はあくまで子宮鏡下粘膜下筋腫切除術の手術適応の限界を示しており、優れた術者が行う場合には手術適応の拡大も配慮されるが、合併症を招くことなく術後、臨床症状の改善や、妊孕性の向上などの多くの効果を得るための子宮筋腫径と子宮内腔への突出度は3cm、50%程度に考慮する必要がある。また、術者の技量によっては、開腹による子宮筋腫核出術や腹腔鏡下子宮筋腫核出術を選択することも必要である。

子宮内腔が変形する粘膜下筋腫の切除は他に不妊原因のない患者において、体外受精を行う場合に妊娠率の改善を示す⁷⁾⁸⁾。挙児希望がある場合には不妊一般検査を行い他に不妊原因がないことを確認した後に手術を行う。

2. 粘膜下筋腫に対する子宮鏡下手術は腹腔鏡下筋腫核出術や開腹による筋腫核出術と比べて①入院期間が短く、②社会復帰が早い、③低侵襲である、④再手術が容易である、⑤同等の月経随伴症状の改善を認め患者の満足度も高い³⁾ため保存的外科的治療の第一選択である²⁾。そのため、挙児希望がない症例でも広く行われている。子宮鏡下手術の適応と挙児希望がなく本人が希望する場合には子宮全摘術も考慮する。

文 献

- 1) Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC: Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 266—270 (III)
- 2) Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES: Complications of Hysteroscopic Surgery: Predicting Patients at Risk. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 517—520 (III)
- 3) Phillips D: Resectoscopic myomectomy for treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1: S29 (II)
- 4) Rosenberg MK: Hyponatremic encephalopathy after rollerball endometrial ablation. *Anesth Analg* 1995; 80: 1046—1048 (III)
- 5) 林 保良, 三雲美穂, 中田さくら, 関 賢一: 子宮鏡 子宮鏡手術の合併症分析と予後. *産婦人科の実際* 2005; 54: 95—102 (III)
- 6) 日本産科婦人科内視鏡学会編: 産婦人科内視鏡下手術スキルアップ, 2002, 126—143 (III)
- 7) Giatras K, Noyes N, Licciardi F, Lolis D, Grifo JA: Fertility after hysteroscopic resection of submucous myomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 155—158 (III)
- 8) Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jaffrey J, Arneja J, Birch C, et al.: Clinical Practice Gynaecology Committee, Society for Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynecol Can* 2003; 25: 396—418 (III)

CQ2-09 良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞の鑑別診断と管理は？*Answer*

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

▷ 解説

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

1. 卵巣に腫瘍が発生する確率は, 女性の全生涯で見ると5~7%程度とされ, 多様な組織型があり, その中に良性から悪性腫瘍までさまざまな腫瘍が存在する¹⁾. それに加え, 卵巣は他臓器癌の転移性腫瘍も5%程度ある. 卵巣癌早期発見の試みが行われてきたが, 超音波画像診断や腫瘍マーカーによるスクリーニングの有用性を確立することはできていない²⁾. 悪性が疑われる場合は, MRIで精査する. 腹水がある場合は腹水細胞診を行う. また, 卵巣周囲から発生する傍卵巣嚢胞, 卵管水腫, 偽嚢胞などの非腫瘍性病変や, 生殖年齢では卵嚢嚢胞や出血性黄体嚢胞 (CQ02-10 参照) などの機能性嚢胞との鑑別をする. 機能性嚢胞が疑われる場合は, 卵巣周期を考慮し経過を追って観察する. さらに, 類腫瘍である子宮内膜症性嚢胞との鑑別が問題となることがある (CQ02-04 参照)³⁾.

1) 超音波断層法

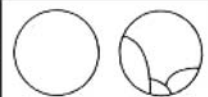



経腔超音波による良性・悪性の正診率は90%程度とされている⁴⁾. 一般に悪性を疑わせる所見は, 充実性構造, 腫瘍壁から突出する乳頭状構造, 充実部分と嚢胞部分の混在などがある. 典型的なものでは容易に判断できるが, 判断に迷う症例も少なくない. そこで, 画像をパターン分類して診断を行う方法が試みられてきた. 日本超音波医学会が, その診断基準案を提案している (図1)⁵⁾. これによると, 悪性腫瘍である確率はI型・II型・III型では3%以下であり, IV型は約50%, V型は約70%, VI型は30%とされている. このエコーパターンに加えて, 発育の速さを把握するため定期的な検査を行い, 適切なタイミングでの治療を行う.

2) 腫瘍マーカー

異常に高い値の場合には悪性の可能性は高いが, スクリーニングとしての有用性は否定的である. しかし, 腫瘍が認められた場合に, 腫瘍マーカーの測定を行うことは, 有用である. 項目としてCA125を含んだ組み合わせを考える. 一般的にはCA19-9・CA72-4・CEA・STNの中から選択する. 若年者の場合は, 胚細胞腫瘍が多いため, AFP・hCG・CA125・LDHの検査を行う⁶⁾.

3) MRI

卵巣腫瘍の診断において, MRIは非常に有用である. 骨盤内臓器である子宮や卵巣に対しては, CT

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

(図 1) 卵巣腫瘍のエコーパターン分類

(表 1) MRI での卵巣癌の診断基準

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

よりも MRI 検査が優れている。T1 および T2 強調画像に加えて、造影 MRI を行うと、より一層良悪性の診断をつけやすくなる。MRI で悪性を疑わせる所見は、表が代表的なものである (表 1)⁷⁾。

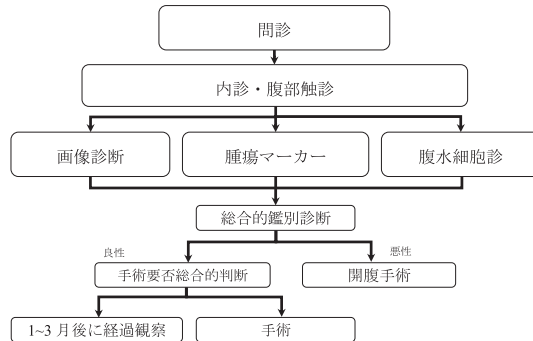
4) CT

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

2. 長径 6cm 以上の嚢胞では、捻転のリスクが高く、手術を勧める。長径 6cm 未満では、捻転のリスクが低いため、経過観察を勧める報告が多い⁸⁾。

3. 長径 6cm 未満でも腫瘍性病変と診断した場合は、消失することはないので、手術を勧める。また、手術をする場合は、嚢腫摘出と付属器切除の選択、腹腔鏡手術と開腹手術の選択について説明のうえで決定することが重要である。

4. 手術をしない場合で、機能的嚢胞や悪性腫瘍の疑いがある場合は、最初は月経周期を考慮して、1～



(図2) 卵巣腫瘍の診断と管理のフローチャート

3カ月後に再診をする。また、貯留嚢胞など3~6カ月で変化するものが疑われる場合は、3~6カ月ごとに経過を観察する。手術を選択するか、経過を観察するかについては、それぞれの利点とリスクをよく説明し同意を得た上で、管理を続けていくことが必要である(図2)。

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

文 献

- 1) Curtin JP: Management of the adnexal mass. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S42 (II)
- 2) Crayford TJB, Campbell S, Bourne TH, et al.: Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. *Lancet* 2000; 355: 1060—1063 (II)
- 3) 小林 浩: 症例から学ぶ生殖医学 4) 子宮内膜症/子宮腺筋症 卵巣チョコレート嚢胞と癌化. *日産婦誌* 2005; 57: N-351—355 (II)
- 4) 石原楷輔, 他: 婦人科超音波の実際. *産婦治療* 2006; 92: 15—24 (III)
- 5) 日本超音波医学会, 他: 用語・診断基準委員会: 卵巣腫瘍のエコーパターン分類. *Jpn J Med Ultrasonics* 2000; 27: 912—914 (III)
- 6) 小林 浩: 卵巣癌のスクリーニング 2) 腫瘍マーカー. *産婦の実際* 2006; 55: 1875—1878 (II)
- 7) Stevens SK, Hricak H, Stern JL: Ovarian lesions: detection and characterization with MR imaging at 1.5T. *Radiology* 1991; 181: 481—488 (III)
- 8) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 他(監修): 産婦人科診療ガイドライン産科編 2008-CQ504 妊娠初期の卵巣嚢胞の取り扱い? 2008, 138—139 (III)

CQ2-10 出血性黄体嚢胞・卵巣出血の診断は？*Answer*

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

▷ 解説

1. 卵巣出血は婦人科急性腹痛の代表的な疾患である。

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

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

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

2. 画像診断

1) 超音波検査

腹腔内出血の診断は、経腔超音波検査でダグラス窩のecho free spaceを確認することでほぼ可能であるが、迷う場合は、ダグラス窩穿刺による小凝血塊の混じった非凝固性血液の吸引も有用である。妊娠黄体嚢胞の場合、内部が均一な無エコーパターンを呈する。また前述のように、卵巣出血の殆どが出血性黄体嚢胞であり、その超音波像は、主に出血後の凝血の形成やその吸収などの時間的推移により、多彩である。以下の4つのグループに分類される⁴⁾⁵⁾。

①輝度の高い点状・線状のエコーがびまん性に存在するもの：比較的新しく、量の少ない卵巣内の出血を表す。

②比較的境界明瞭な充実性部分様のエコーを示すもの：卵巣内の出血後の溶血過程で、凝血と血清部分が分離し、その境界が画像上比較的明瞭に示される。

③スポンジ状、網状のパターン：比較的新しく、量の多い卵巣内出血を表す。

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

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

2) CT

出血性黄体嚢胞では、CT 上高輝度の血液が嚢胞内に鏡面像を形成する。腹腔内に出血した場合は、破裂により嚢胞は緊満性が低下し、壁のたるみや表面のくぼみが認められ、高吸収の血液内に相対的低吸収の卵巣が認められる。黄体嚢胞破裂の場合は、嚢胞壁は厚く強く造影されるのが特徴的である⁹⁾。以上のような問診、腹部症状、超音波検査、CT などの所見から総合的に診断する。

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

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

文 献

- 1) 京 哲：卵巣茎捻転，卵巣出血. 救急医学 2008；32：1043—1047 (III)
 - 2) Hallatt JG, F.A.C.O.G., Clyde H. Steele, Mark Snyder: Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: A study of 173 surgical cases. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 5—8 (II)
 - 3) Hibbard LT: Corpus luteum surgery. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 666—670 (II)
 - 4) 梁 栄治, 杉浦健太郎, 杉本充弘：卵巣出血，出血性黄体嚢胞. 産科と婦人科 2002；97：365—370 (II)
 - 5) Okai T, Kobayashi K, Ryo E, Kagawa H, Kozuma S, Taketani Y: Transvaginal sonographic appearance of hemorrhagic functional ovarian cysts and their spontaneous regression. Int J Gynecol Obstet 1994; 44: 47—52 (II)
 - 6) 小倉裕司, 角 由佳, 鶴飼 勲, 田原正浩, 高濱潤子, 杉本 壽, 他：急性腹症. 外科治療 2005；92：71—82 (III)
-

CQ2-11 子宮頸管ポリープの取り扱いは？*Answer*

1. 原則的には切除し、組織学的検索を行う。(B)
2. 妊娠中で頸管開大や絨毛膜羊膜炎の誘因となる例は、必要に応じて切除と感染治療を行う。(C)
3. 切除法は、大きさと形態によって、1) ペアン鉗子などによる捻除術、2) 結紮・切除術、3) 電気メスなどによる焼灼切除、などから選択する。(B)

▷ 解 説

1. 子宮頸管ポリープは、頸管粘膜が限局性に増殖した、有茎性で表面平滑、真紅色な小腫瘤で、外子宮口より露出し、接触により容易に出血する。組織学的には、ほとんどが良性であるが、稀に悪性の報告もある¹⁾。Berzolla et al. の study では、ポリープ全体(2,246例)の約0.1%に悪性、約0.5%に異形成が見られた²⁾。このように、子宮頸管ポリープの中にも悪性の可能性があり、かつ悪性のポリープを肉眼的形態により診断することは困難なことも多いため、原則的には切除し組織学的検索を行う。組織学的検査を行わない場合は、慎重に経過を観察する。

2. 妊娠中に発見された頸管ポリープの治療は、切除により子宮内に影響を与え、流産や破水を誘発するリスクがあるという否定的な考えと、ポリープ自体が出血・感染源となるので、予防的に切除した方がよいという肯定的な考え方がある³⁾⁴⁾。金山は、妊娠10~20週の子宮頸管ポリープ合併では、ポリープ切除群と比較して、ポリープ放置群は有意に絨毛膜羊膜炎の発生が高かったと報告している⁵⁾。妊娠中に子宮頸管ポリープが存在すると、物理的な頸管開大や絨毛膜羊膜炎の原因となることがあり、その切除は有益と思われる。妊娠中の子宮頸管ポリープ切除術は、比較的安全であるが、止血を確実に、基礎に存在する感染に対する治療を行う必要がある⁴⁾。

3. 治療は、通常外来で切除術を行う。切除方法は、大きさによって、1)ペアン鉗子などによる捻除術、2)メスや鉗を用いた結紮・切除術、3)電気メスやレーザーメスによる焼灼切除術、などから選択する。摘出標本は病理組織学的検索に提出し、患者には病理結果が出るころに再受診を勧め、切除部位の診察をする。

以下に手技の実際について述べる⁶⁾。

1) 捻除術：ポリープの茎の基底部分を、ペアン鉗子などで挟鉗し、一方向に回転させて切除する。捻除後の創部は小さく、出血はさほど多くないので、抗菌薬や止血剤の投与は大抵必要ない。捻除術後の創部処置は、フラセチンパウダー[®]の使用や、ガーゼタンポンなどで圧迫止血を行う。

2) 結紮・切除術：茎が太い場合は、結紮し、メスや鉗を用いて切除する。

3) 焼灼切除術：茎がはっきりしない場合や基底部分が奥で見えない場合は、レゼクトスコープなどで観察後、電気メスやレーザーメスで焼灼切除する。

文 献

- 1) 阪田研一郎, 佐々木克: 子宮頸管ポリープに発生した微小浸潤癌の1例. 産婦中四会誌 2001; 50: 56-58 (III)

- 2) Berzolla C, Schnatz P: Dysplasia and malignancy in endocervical polyps. J Womens Health 2007; 16: 1317—1321 (II)
- 3) 浅井 哲, 田中 守: 妊娠中の子宮頸管ポリープと子宮筋腫の取り扱い. 産と婦 2007; 59: 1323—1325 (III)
- 4) 宮内彰人, 杉本充弘: 子宮頸管ポリープ合併例の切除は有益か? 周産期医学 2004; 34: 74—75 (II)
- 5) 金山尚裕, 寺尾俊彦: 妊娠時頸管ポリープと頸管粘液顆粒球エラストラーゼ活性との関連. 日産婦誌 1991; 43: 26—30 (II)
- 6) 石本真紀: 子宮頸管ポリープ切除術・筋腫分娩切除術. 臨産婦 2006; 60: 909—912 (III)

CQ2-12 子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いは？*Answer*

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

▷ 解説

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

2. 不正出血のある女性の子宮内腔病変(子宮内膜ポリープを含む)の診断には、子宮腔内に生食を注入し経腔超音波検査を行うソノヒステログラフィーが優れており、メタアナリシスでは、感度、特異度は各々95%、88%であった¹⁾。また不正出血のある女性に対するソノヒステログラフィーおよび経腔超音波検査の比較検討では、ソノヒステログラフィーの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は各々、81%、73%、83%、70%であり、経腔超音波検査に比較して有意に感度、陰性的中率が優れていた²⁾。子宮鏡検査についてはCQ2-14参照。

3. 内膜ポリープが疑われた場合、悪性を否定するために、内膜細胞診を行うことも重要である。子宮体部細胞診検査についてはCQ2-02参照。

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

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

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

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

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

文 献

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

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

CQ2-14 子宮鏡検査はどのような場合 (疾患) に行うか?*Answer*

1. 以下の疾患の診断のために行う。(C)

子宮内膜ポリープ

粘膜下筋腫

子宮奇形

子宮腔癒着症 (Asherman's syndrome)

子宮内膜増殖症

子宮体癌

流産あるいは奇胎娩出後の遺残

胎盤遺残, 胎盤ポリープ

子宮内異物 (IUD)

2. 以下の疾患の手術前検査として行う。(B)

子宮内膜ポリープ

粘膜下筋腫

中隔子宮

子宮腔癒着症 (Asherman's syndrome)

▷ 解説

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

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

子宮内膜増殖症や子宮内膜組織診で異常所見が認められた場合⁴⁾や子宮体癌には子宮内膜細胞診、子宮内膜組織診と子宮鏡を組み合わせる診断を行い、子宮内膜の肥厚、隆起、異常血管像(怒張、蛇行)、潰瘍形成などを観察する。流産あるいは奇胎娩出後の遺残や子宮内異物の検索、胎盤遺残、胎盤ポリープの診断を行う。不妊症、不育症、子宮卵管造影に異常所見のある症例や臨床症状で不正子宮出血⁵⁾、過多

月経，過長月経，過少月経，無月経，重症貧血などの症状の原疾患の検索を行う。

2. 子宮鏡下手術の手術適応の診断として，良性疾患である子宮内膜ポリープや粘膜下筋腫の病変の位置，大きさ，個数を確認する。子宮奇形では中隔子宮を，また，無月経，過少月経不妊症，不育症を主訴とする子宮腔癒着症（Asherman's syndrome）の手術適応の診断として行う。

文 献

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

CQ3-02 (2) 器質性疾患のない過多月経に対する薬物療法以外の治療は？

Answer

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

▷解説

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

1. D&Cは急性の大量出血を止める最も迅速な方法である。凝血を子宮内から除去し子宮の収縮を改善させ止血させる。その際、Foleyカテーテルを子宮内に留置して膨らませ出血面を圧迫して止血させるバルーンタンポナーデを行うと、D&Cを開始するまでに全身状態を安定させるための輸液を冷静に行うことができる¹⁾。また、D&Cのみでは止血が十分でなかった場合にも、再度バルーンタンポナーデを行ってエストロゲンの止血効果が現れるまで(CQ3-02(1)参照)待つことができる。D&Cのみでは1~2周期程度で過多月経が再発する²⁾ので、次の周期では3-02(1)に示した薬物療法を行う必要がある。根治的ではないが妊孕性は温存される。D&Cにより、治療と同時に子宮内膜組織を採取し病理組織学的診断に供することができる。

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

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

EAは慢性の過多月経・機能性出血の治療法として国外では子宮鏡下内膜凝固術として、あるいはさまざまエネルギーによって子宮内膜を破壊するEA専用器械を用いて年間何万件も行われている。また、急性の子宮出血を制御する場合にも使用できる⁶⁾⁷⁾。しかし、子宮鏡下内膜凝固とマイクロ波手術器を用いるマイクロ波子宮内膜アブレーション(MEA)のみが国内で厚生労働省が承認済みの機器で実施できるEAである。また、EAは保険適用がないため自費診療となる。例外的にマイクロ波手術器を用いるMEAが先進医療として厚生労働省から承認されており要件を満足する医療機関が地方厚生局に届出

を行えば混合診療が認められる⁹⁾。7施設が先進医療の届け出を済ませている。実施の詳細は、Micro-wave Surgery 研究会のホームページ (:) にマイクロ波子宮内膜アブレーション実施ガイドライン (2008年12月) として公開されている。

UAE は循環動態に変動をきたす大量の子宮出血を止める、手術に代わる有力な治療法である。しかし、UAE や手術が器質性疾患のない過多月経の治療法として必要になる場合はまれである。特に思春期の無排卵性大量出血などではこのような治療が必要になることは少ない。薬物療法で制御できない場合は血液凝固障害などが背景に潜んでいることが多い⁹⁾。

文 献

- 1) Brenner PF: Dysfunctional uterine bleeding: treatment. In Management of Common Problems. In Mishell DR, Murphy Goodwin T, Brenner PF (eds), Obstetrics & Gynecology 4th ed, Maiden Blackwell, 2002, 250 (III)
- 2) Haynes PJ, Hodgson H, Anderson AB: Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia. BJOG 1977; 84: 763—768 (III)
- 3) Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J: Endometrial resection/ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD001501 (I)
- 4) Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C: Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD000329 (I)
- 5) Laberge PY: Serious and deadly complications from pregnancy after endometrial ablation: two case reports and review of the literature. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008; 37: 609—613 (III)
- 6) Nichols CM, Gill EJ: Thermal balloon endometrial ablation for management of acute uterine hemorrhage. Obstet Gynecol 2002; 100: 1092—1094 (III)
- 7) Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Ishikawa M, et al.: Microwave endometrial ablation is a highly efficacious way to emergently control life-threatening uterine hemorrhage. Arch Gynecol Obstet 2010. in print. (III)
- 8) 厚生労働省告示第五百七十四号改訂 (2008年12月26日)
- 9) Adams Hillard PJ: Benign diseases of the female reproductive tract. In Berek JS (eds), Gynecology 14th ed, Tokyo: Lippencott, Williams & Wilkins, 2007, 453 (III)

CQ3-06 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の診断と治療は？*Answer*

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

▷ 解 説

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

1. 欧米では NIH 診断基準を拡大したロッテルダム診断基準¹⁾が用いられている. PCOS の表現型や内分泌異常は人種によって異なるため, わが国では 2007 年に日本産科婦人科学会が示した独自の診断基準²⁾を用いる (表 1). 診断基準の詳細は学会誌に記されている.

2. PCOS は女性のライフステージにわたってさまざまな疾病を引き起こし, 受診年齢や背景によって主訴や治療目標が異なる. 無排卵によるプロゲステロン分泌を伴わない恒常的なエストロゲン刺激 (unopposed estrogen) が子宮内膜癌のリスクを高めるため, 若年~性成熟期女性に対しては定期的 (少なくとも 3 カ月ごと) に消退出血を起こさせる必要がある. エストロゲンの基礎分泌は保たれているため, 通常, 黄体ホルモン療法または低用量経口避妊薬 (OC) が用いられる. 低用量 OC ではテストステロン低下作用も期待でき, 多毛やにきびなどの美容的な主訴にも対応できる. アンドロゲン作用とインスリン感受性抑制作用が弱いデソゲストレルを含む第 3 世代 OC (マーベロン[®]) が推奨されている. 性成熟期以降は, 肥満の有無にかかわらず高インスリン血症や脂質代謝異常を伴いやすく, 2 型糖尿病, メタボリックシンドローム, 心血管疾患, 脂肪肝などのリスク因子であり, 予防医学的な指導と管理も求められる.

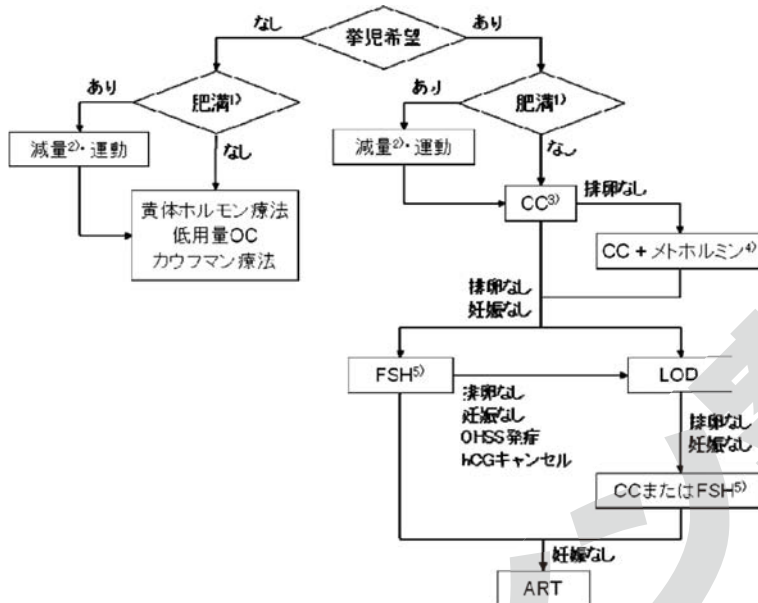
(表 1) 日本産科婦人科学会による診断基準(2007)

| |
|---|
| <p>以下の 1～3 の全てを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 月経異常 2. 多嚢胞卵巣 3. 血中男性ホルモン高値 または LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常 <p>注 1) 月経異常は、無月経、希発月経、無排卵周期症のいずれかとする。</p> <p>注 2) 多嚢胞卵巣超音波断層検査で両側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で 2～9mm の小卵胞が 10 個以上存在するものとする。</p> <p>注 3) 内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に 1cm 以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から 10 日目までの時期は高 LH の検出率が低いことに留意する。</p> <p>注 4) 男性ホルモン高値は、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかを用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。</p> <p>注 5) LH 高値の判定は、スパック-S による測定の場合は $LH \geq 7\text{mIU/ml}$ (正常女性の平均値 + $1 \times$ 標準偏差) かつ $LH \geq FSH$ とし、肥満例 (BMI ≥ 25) では $LH \geq FSH$ のみでも可とする。その他の測定系による場合は、スパック-S との相関を考慮して判定する。</p> <p>注 6) クッシング症候群、副腎酵素異常、体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。</p> |
|---|

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

CC 単独投与で卵胞発育が認められなければ、インスリン増感薬であるメトホルミン (保険適用外) を併用する⁶⁾⁷⁾。メトホルミン単独投与でも有効だが、クロミフェンと併用したほうが排卵率を高められる。なお、最初から CC とメトホルミンを併用しても副作用による投与中止率が有意に高くなるだけで、排卵率や妊娠率は向上しない。メトホルミンは肥満やインスリン抵抗性の有無にかかわらず有効と報告されているが、耐糖能異常がある女性に限定して使用すべきとの意見もある。日産婦生殖・内分泌委員会が 2009 年に示した治療指針⁸⁾でも肥満例、または耐糖能異常かインスリン抵抗性を有する症例を適応としている (図 1)。なお、わが国でのメトホルミンの常用量は 500～750mg/日であるが、海外では 1,500～2,000mg/日と多量に投与されている点に注意が必要である。同じくインスリン増感薬であるチオグリタゾン系薬も有用と報告されている。わが国ではピオグリタゾンが市販されているが、メトホルミンを上回る有益性があるか否かは不明である。なお、抗アンドロゲン作用がある副腎皮質ステロイドは、クロミフェンとの併用により排卵率と妊娠率が向上することがメタアナリシスで示されている⁹⁾が、耐糖能異常がある患者には投与を控えたほうがよい。

海外では CC 150mg/日 (わが国の保険適用は 100mg/日まで) でも卵胞発育が起こらない場合を CC 抵抗性と定義している。CC 抵抗性例に対しては、ゴナドトロピン療法または外科的治療 (腹腔鏡下卵巣多孔術 laparoscopic ovarian drilling ; LOD) を行う。ゴナドトロピン療法と LOD の排卵率、累積妊娠率は同等だが、LOD では多胎妊娠の発生が少ない^{10)~12)}。ゴナドトロピン療法では多発卵胞発育による多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome ; OHSS) が発生しやすい



(図1) PCOSの治療指針(文献8より引用改変)

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

注1) BMI > 25 kg/m²

2) 目標は5～10 kgの減量と2～6カ月のダイエット期間

3) 高PRL血症にはドーパミンアゴニスト、副腎性高アンドロゲン血症にはグルココルチコイドを併用

4) 肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを有する症例

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

ため、リコンビナントFSHまたはピュアFSH製剤を低用量長期漸増法や隔日投与方法など低用量で緩徐に刺激する方法で投与する¹³⁾。また、CCやメトホルミンを併用するとFSH投与量が減少し、OHSS発症率が低下する。ゴナドトロピン療法でOHSSを発症する症例、hCGキャンセル基準に該当する症例、卵胞発育が認められない症例などはLODの適応となる。LODにより約70%の症例で自然排卵が起り、ほぼ全例がCC感受性となるが、効果に持続性がないのが欠点である。生殖補助医療の適応については、他のさまざまな要因も関係するため個別に判断する。

文 献

- 1) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004 Jan; 19: 41—47 (Guideline)
- 2) 生殖・内分泌委員会：本邦における多嚢卵性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会(平成17年度～平成18年度)検討結果報告. 日産婦誌 2007; 59: 868—886 (Guideline)

- 3) Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al.: Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551—566 (I)
- 4) Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB: Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87: 113—120 (I)
- 5) Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ: Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2008; (I)
- 6) Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT: Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 959—968 (I)
- 7) Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S: Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006 Nov; 86: 1432—1437 (I)
- 8) 生殖・内分泌委員会：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療に関する治療指針作成のための小委員会（平成19年度～平成20年度）報告. *日産婦誌* 2009; 61: 902—912 (Guideline)
- 9) Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E: Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD002249 (I)
- 10) Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F: Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328: 192 (I)
- 11) Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P: Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001122 (I)
- 12) Farquhar CM, Williamson K, Gudex G, Johnson NP, Garland J, Sadler L: A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002 Aug; 78 (2): 404—411 (I)
- 13) Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R: Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000410 (I)

CQ3-07 早発卵巣不全 (POF) の取り扱いは？**Answer**

1. 内分泌学的検査などにより原因を検索する。(B)
2. 挙児希望がない場合はホルモン補充療法を行う。(A)
3. 挙児希望がある場合はカウフマン療法を行い、排卵が得られない場合には高用量 hMG 療法を行う。(C)

▷解説

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

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

1. 続発無月経を主訴に受診した患者の検査ではまず妊娠を否定する。妊娠の否定後に施行する内分泌検査として当初 LH、FSH、PRL、E₂ を測定し、高ゴナドトロピン・低エストロゲン値により POF が疑われれば甲状腺機能、血糖検査、抗核抗体や抗 DNA 抗体検査を行う。染色体検査により性染色体異常を除外することも併行する (染色体検査は遺伝学的検査の倫理性を考慮し、説明と同意が求められる)。残存卵巣の有無を検査するには、卵巣由来である inhibin B や抗ミュラー管ホルモン (AMH) の血清値を測定する方法が報告されている⁵⁾⁶⁾が、まだ一般的になっていない。診断目的に卵巣生検を行い原始卵巣の有無を検査することは、採取組織に卵巣を認めなくても実際は卵巣が存在することがあるため限界があり⁷⁾⁸⁾、挙児希望患者には、原則的に、まず排卵誘発を試みる (排卵誘発法については後述した)。

2. 患者では慢性的にエストロゲン欠乏状態が持続しており、老化が早まり、ひいては QOL を害することになる。そのため骨粗鬆症や卵巣機能欠落症状を予防するためホルモン補充療法を行うことが基本である。また原因検索により甲状腺機能異常やホルモン産生卵巣腫瘍など治療が必要な病因が発見された場合は原因を取り除く治療を先行させる。

3. 患者が挙児を希望する場合、妊娠を得ることは 5~10% と報告されているが診断が厳密になされればさらに低くなる⁹⁾。排卵誘発では、まず高ゴナドトロピン状態を改善させるため、ネガティブフィードバック作用をもたらすエストロゲン療法・カウフマン療法を行うことが基本である。その際は経口避妊薬による治療も可能である。この治療により卵巣発育・排卵が起こることもあり、排卵誘発治療の第 1 選択とすべきである。またカウフマン療法に併用して GnRH 受容体の down-regulation をもたらす GnRH アゴニストを用いることもある¹⁰⁾。それらによりゴナドトロピン値が低下することで、ゴナドトロピン製剤による排卵誘発 (hMG-hCG 療法) の成功率が高まる¹¹⁾。その場合は高用量 hMG 投与 (225~300 単位)が必要となる。さらに GnRH アゴニスト+hMG-hCG 療法による排卵誘発も用いら

れる¹⁰⁾。卵巣枯渇がある患者では排卵誘発剤を使用しても不成功に終わることが多い。その場合には、必要があれば、心理的支援も含めたカウンセリングを行う。自己免疫疾患による患者では排卵誘発剤に加えて副腎皮質ステロイド剤投与など疾患に応じた薬剤の追加をするが、投与量・期間については抗体価や補体価の測定により決定されるため、内科医との連携が必要になる。ステロイド剤の長期連用による副作用（血糖値上昇・満月様顔貌・易感染など）に注意すべきである。

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

文 献

- 1) Albright F, Smith P, Fraser R: A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am J Med Sci* 1942; 204: 625—648 (II)
 - 2) Jones GS, Moraes-Ruehsen M: A new syndrome of amenorrhea in associated with hypergonadotropic and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 597—599 (II)
 - 3) Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, Grobbee DE, te Velde ER, Pearson PL, et al.: Subfertility reflects accelerated ovarian ageing. *Hum Reprod* 2003; 18: 644—648 (II)
 - 4) Gleicher N, Barad D: 'Ovarian age-based' stimulation of young women with diminished ovarian reserve results in excellent pregnancy rates with in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006; 86: 1621—1625 (II)
 - 5) Kalu E, Panay N: Spontaneous premature ovarian failure: Management challenges. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 273—279 (I)
 - 6) La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Artensio A, Volpe A: Serum anti-mullerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2006; 85: 1574—1579 (II)
 - 7) Rebar RW, Cedars MI: Hypergonadotropic forms of amenorrhea in young women. *Reprod Endocrinol* 1992; 21: 173—191 (II)
 - 8) Sutton C: The limitation of laparoscopic ovarian biopsy. *Br J Obstet Gynecol* 1974; 81: 317—320 (II)
 - 9) van Karseren YM, Schoemaker J: Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 483—492 (Review)
 - 10) Schillings WJ, McClamrock H. Amenorrhea: In Berek JS (eds), *Novak's Gynecology* 13th ed, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 843—870 (Textbook)
 - 11) Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G: Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007; 87: 858—861 (II)
-

CQ3-08 (1) ターナー症候群の管理は？*Answer*

1. 思春期以前に診断が確定した患者では、成長ホルモン投与などを要するため、必ず内分泌を専門とする小児科医と連携して診療する。(A)
2. 思春期以前に診断が確定している患者では、思春期年齢(およそ12歳)からエストロゲン少量投与を開始し、2~3年をかけて漸増させる。(B)
3. 原則的にホルモン補充療法を行う。(A)
4. 妊孕性については、カウンセリングにより十分な配慮をもって説明する。(B)
5. 甲状腺機能異常・耐糖能異常・大動脈縮窄・性腺腫瘍など合併症について他科や生殖内分泌を専門とする医師と連携し適時検査や治療をする。(B)

▷解説

ターナー症候群は性染色体の数的異常や構造異常を原因として、低身長・翼状頸・外反肘・2次性徴遅延(初経発来遅延や原発無月経が主であるが続発無月経もある)を来す。性染色体には身長に関与する遺伝子を含めさまざまな遺伝子座があり、欠失部位によって表現型は異なる¹⁾。性腺は卵胞の喪失により萎縮しており streak gonad の形態をとることが多い。一部の患者、とくに正常核型とのモザイクでは、卵胞が存在し第2次性徴発現をみることがある。

すでに小児科などで診療を受け、産婦人科初診時に確定診断がついている場合が多いが、2次性徴遅延や早発閉経などで初診した場合、ターナー症候群が疑えたら、まず染色体検査と内分泌検査を行う(染色体検査では遺伝学的検査の倫理性から、検査に先立ち説明と同意が必要である)。思春期年齢以降の患者では高ゴナドトロピン・低エストロゲン値を示す。

1. 最終獲得身長を増加させるため、内分泌を専門とする小児科医による成長ホルモン剤治療が原則となる。

2. 思春期以前に診断が確定している患者では、思春期年齢より(およそ12歳以降)女性ホルモン補充療法を開始する。ホルモン補充療法は当初少量のエストロゲン投与から開始すると身長の伸びが促進される²⁾³⁾。骨端線閉鎖前なら少量エストロゲン投与とともに成長ホルモン剤投与を併行してもよいが、小児科専門医との情報交換を綿密に行う。2~3年間ほどの女性ホルモン漸増投与の後に成人と同様量のホルモン補充療法に移行する⁴⁾(表1を参照)。ホルモン補充療法は低用量ピルで代用できるが保険適用はできない。

3. 思春期以降に診断されたケースでは骨端線閉鎖となっており身長のさらなる伸びが期待できないため、骨粗鬆症などのエストロゲン欠乏症予防のためホルモン補充療法を開始する。適宜骨塩量を測定する。

4. 患者では2次性徴の異常を伴い、卵子枯渇により妊孕能がないことがほとんどである。そのため恋愛や結婚で悩む患者が多く、カウンセリングを反復して患者との信頼関係を構築するように努める。訴えに対しては共感・受容し、適切なアドバイスをすることが重要である。また、自助グループの活動の情報を提供することも当事者にとって有益性が高い(パンフレットやホームページを作っているグループが多い)。

（表 1）ターナー症候群に対する思春期以降からのホルモン補充療法⁴⁾

| | |
|--------|---|
| 開始 1 年 | 結合型エストロゲン（0.625mg）錠 1/8 錠連日服用 あるいは エストラジオール貼布剤 1/8 枚 2 日ごとに貼布 |
| 2 年目 | 結合型エストロゲン（0.625mg）錠 1/4 錠連日服用 あるいは エストラジオール貼布剤 1/4 枚 2 日ごとに貼布 |
| 3 年目以降 | 結合型エストロゲン（0.625mg）錠 1/2 錠連日服用 あるいは エストラジオール貼布剤 1/2 枚 2 日ごとに貼布 上記に加えて、周期的プロゲステロン錠 5mg 追加（2 週間ごと） 期待した身長が得られた時点で、成人量のホルモン補充療法へ移行する |

結合型エストロゲン錠は薬局で粉砕し分割し投与する。
エストラジオール貼布剤ははさみで切って分割貼布する。

5. 先天性心・血管系異常（大動脈縮窄など）を合併することがあり、加齢により甲状腺機能異常や耐糖能異常などが高頻度に発症するため、内科を含めた他科との連携をして定期的検査を行う必要がある。Xモノソミー（45, X）患者の 10～20% では構造異常 Y 染色体を有する⁵⁾。それらの患者では性腺腫瘍（性腺芽腫や未分化胚細胞腫）の発生が危惧されるため⁶⁾⁷⁾、ホルモン補充療法に加えて慎重な性腺形態の経過観察あるいは予防的性腺摘除術を行う。予防的性腺摘除術は腹腔鏡下の施術が増えている⁸⁾。手術にあたっては生殖内分泌を専門とする医師に紹介することが望ましい。

文 献

- 1) Ogata T, Matsuo N: Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: Deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995; 95: 607—629 (II)
- 2) Ross JL, Long LM, Skerda M, Kurtz D, Loriaux DL, Cutler GB Jr: Effect of low doses of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1986; 109: 950—953 (II)
- 3) Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, Root AW: Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6424—6430 (I)
- 4) de Keizer-Schrama SMPF: Introduction and management of puberty in girls. *Horm Res* 2007; 68: 80—83 (I)
- 5) Kocova M, Siegel SF, Trucco M, Siegel SF, et al.: Detection of Y chromosome sequences in Turner's syndrome by Southern blot analysis of amplified DNA. *Lancet* 1993; 342: 140—143 (I)
- 6) Canto P, Kofman-Alfaro S, Jimenez AL, Soderlund D, Barron C, Reyes E, et al.: Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45, X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 150: 70—72 (II)
- 7) Horn LC, Limbach A, Hoepffner W, Trobs RB, Keller E, Froster UG, et al.: Histologic analysis of gonadal tissue in patients with Ullrich-Turner syndrome and derivative Y chromosome. *Pediatr Develop Pathol* 2005; 8: 197—203 (II)
- 8) 早坂真一, 村上 節: 半陰陽（男性半陰陽, 女性半陰陽）. *産婦人科の実際* 2007; 56: 1645—1648 (II)

CQ3-08 (2) XY 女性の管理は？*Answer*

1. 診断確定後、当事者および親に的確なカウンセリングをする。(B)
2. 性腺腫瘍発生の可能性を考慮し、嚴重な経過観察をするとともに、思春期以降、時期をみて予防的性腺摘出術を行う。(A)
3. アンドロゲン不応症(AIS)では性腺摘除術後からエストロゲン補充療法を行う。XY 純粋型性腺形成不全症では、診断時からカウフマン療法を行う。(A)

▷ 解 説

核型が 46,XY でありながら表現型が女性を呈する疾患には、アンドロゲン受容体欠損症であるアンドロゲン不応症 (AIS, 精巢性女性化症)、Y 染色体短腕末端近傍の SRY 遺伝子異常である XY 純粋型性腺形成不全症 (Swyer 症候群)、Leydig 細胞欠損症、先天性副腎過形成症 (とくに 17 β HSD 欠損症)、5 α -レダクターゼ欠損症などが含まれる。これらの鑑別診断は、その後の治療やカウンセリング内容と関係するため分子遺伝学的検査により正確を期す必要がある¹⁾。典型的な AIS だけでなく、不完全型 AIS ではアンドロゲン受容体残存活性により表現型が多様である²⁾。診断や対応に迷う場合は性分化異常の専門医に紹介すべきである。

1. 2 次性徴遅延や原発性無月経を主訴に初診する 경우가ほとんどである。身体所見や染色体検査・内分泌検査などにより確定診断に至った後に、十分な準備のもとに、本人を含めて正確な説明を時間をかけて行う必要がある。14~15 歳以後であれば、ほとんどの患者は説明内容について十分理解可能である。患者は、2 次性徴異常に加えて妊孕能がなく、恋愛や結婚で悩む場合が多い。そのためカウンセリングを反復して患者との信頼関係を構築するように努める。訴えには共感・受容し、疾患によって適切なアドバイスをすることが重要である。XY 女性では外生殖器形態もジェンダー (性のアイデンティティ) も女性であるが、不用意な告知によってジェンダーの混乱を招くことがある。自助グループの活動の情報を提供することも当事者にとって有益性が高い (パンフレットやホームページを作っているグループが多い)。

2. アンドロゲン不応症では胚細胞性腫瘍やセミノーマが³⁾⁴⁾、XY 純粋型性腺形成不全症では性腺芽腫や未分化胚細胞腫が発生することがあり⁵⁾⁶⁾、原則として予防的性腺摘除術を行う。その時期は、診断確定後早期であることが望ましいが、患者・家族が手術の必要性を理解できない場合は、まずカウンセリングの反復により信頼関係を構築してからになる。予防的性腺摘除術は腹腔鏡下の施術が増えている⁷⁾。但し、アンドロゲン不応症患者では幼少期に鼠径ヘルニアとして性腺摘除がなされていることがある。また、アンドロゲン不応症には、若年時には腔狭小があるが成長によって腔発育をみるため腔形成術は不要であることが多い⁸⁾が、成長後も腔長が不十分な症例では外科的介入を必要とする場合もある。

3. エストロゲン製剤によるホルモン補充を原則とするが、乳房発育を促進するためプロゲステロン製剤を併用してもよい。特に性腺摘除後には、骨粗鬆症を予防するため必ずホルモン補充を行う必要がある。

文 献

- 1) Minto CL, Crouch NS, Conway GS, Creighton SM: XY females: revisiting the diagnosis. *Br J Obstet Gynecol* 2005; 112: 1407—1410 (I)
- 2) Griffin JE, Wilson JD: The androgen resistance syndrome: 5 α -reductase deficiency, testicular feminization and related syndromes. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), *The metabolic basis of inherited disease*, New York, McGraw-Hill, 1989, 1919—1944 (Textbook)
- 3) Manuel M, Katayama K, Jones HW Jr: The age of gonadal tumor in intersex patient with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 293—301 (II)
- 4) Verp MS, Simpson JL: Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 25: 191—218 (II)
- 5) Warner BA, Monsaert RP, Stumpf PG, Kulin HE, Wachtel SS: 46,XY gonadal dysgenesis: is oncogenesis related to H-Y phenotype or breast development? *Hum Genet* 1985; 69: 79—85 (II)
- 6) Uehara S, Funato T, Yaegashi N, Suzuki H, Sato J, Sasaki T, et al.: SRY mutation and tumor formation of the gonads of XY pure gonadal dysgenesis patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 113: 78—84 (II)
- 7) 早坂真一, 村上 節: 半陰陽 (男性半陰陽, 女性半陰陽). *産婦人科の実際* 2007; 56: 1645—1648 (II)
- 8) Cheikhelard A, Morel Y, Thibaud E, Lortat-Jacob S, Jaubert F, Polak M, et al.: Long-term followup and comparison between genotype and phenotype in 29 cases of complete androgen insensitivity syndrome. *J Urol* 2008; 180: 1496—1501 (II)

CQ3-08 (3) Mayer-Rokitansky-Küster (-Hauser) 症候群の管理は？

Answer

1. 本人が理解可能な範囲で、病態についてなるべく早期に情報を本人に伝える。(A)
2. 造陰術は、十分なカウンセリングを行い、本人の希望によって施行する。(A)
3. 造陰術を行う場合は経験を有する施設で行う。(A)

▷解説

Mayer-Rokitansky-Küster (-Hauser) 症候群はミュラー管の発達異常を原因として卵管を除いて子宮および膣の発生がない先天異常である。染色体は 46,XX で、卵巣は正常あるいは時に多嚢胞性で、子宮性無月経であること以外、2 次性徴の発現はあり外性器も女性型である。内分泌検査も正常を示す。腎・尿路系の奇形を合併しやすい。鑑別すべき疾患として、膣無形成、処女膜閉鎖がある。これらでは子宮形成があり、月経血の骨盤腔内滞留やモリミナ（月経時の腹痛）があり、画像や症状から鑑別できる。

1. 患者には子宮発生がないため妊孕性はないといえる。十分な知識を持たない患者は結婚や妊娠について大きな不安や悩みを抱えていることが多い。そのためカウンセリングが重要となる。自助グループの活動の情報を提供することも当事者にとって有益性が高い(ホームページをもつ患者会がある)。卵巣発生は正常であり排卵もあるため代理懐胎は可能といえるが、日本産科婦人科学会は卵子提供による代理懐胎を禁止している。

2. 十分なカウンセリングを行い、2 次性徴終了後に本人の希望によって適切な術式を選択し処置あるいは手術を施行する¹⁾。膣形成術後は、形成した膣を維持するため定期的な拡張操作あるいは性行為が必要となることも情報提供する。

3. 膣形成術には種々の方法がある。患者に膣陥凹があれば小さな膣拡張器(プロテーゼ)(日本性科学会から「膣ダイレータ」が購入可能)から始めて日数をかけて大きいプロテーゼへと交換していく方法を第 1 選択とすべきで、それにより膣が拡張されれば手術を回避できる²⁾。膣陥凹があってもプロテーゼによる膣拡張が不可能な場合は造陰術となる。欧州では Vecchietti 法(膣陥凹に入れた膣拡張器を腹腔側に持続牽引する方法)が用いられる²⁾³⁾。膣陥凹がない患者には Davydov 法(腹膜を利用して膣入口まで牽引固定する方法)などを用いる²⁾³⁾。Davydov 法は軽度の膣陥凹がある患者にも適用できる。これらの方法は腹腔鏡を利用して行われることが多く、術後成績が優れている^{4)~6)}ため、近年は S 状結腸(Ruge 法)や皮膚(McIndoe 法)を用いる方法はなされなくなっている。人工膣の維持には定期的な性交渉のあることが望ましいため、手術時期については本人の希望に従うべきである。

文献

- 1) Michala L, Cutner A, Creighton SM: Surgical approaches to treating vaginal agenesis. Br J Obstet Gynecol 2007; 114: 1455—1459 (Review)
- 2) ACOG Committee Opinion, Number 274, July 2002: Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis. Obstet Gynecol 2002; 100: 213—216 (Bulletin)

- 3) Ismail IS, Cutner AS, Creighton SM: Laparoscopic vaginoplasty: alternative techniques in vaginal reconstruction. *Br J Obstet Gynecol* 2006; 113: 340—343 (Review)
- 4) Giannesi A, Marchiole P, Benchaib M, Chevret-Measson M, Mathevet P: Sexuality after laparoscopic Davydov in patients affected by congenital complete vaginal agenesis associated with uterine agenesis or hypoplasia. *Hum Reprod* 2005; 20: 2954—2957 (II)
- 5) Dietrich JE, Hertweck SP, Traynor MP, Reinstine JH: Laparoscopically assisted creation of a neovagina using the Louisville modification. *Fertil Steril* 2007; 88: 1431—1434 (II)
- 6) Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Fontana E, Restelli E, Bruni V: The laparoscopic Vecchietti's modified technique in Rokitansky syndrome: anatomic, functional, and sexual long-term results. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 377—386 (II)

CQ4-02 不妊症の一次スクリーニング検査は？*Answer*

以下の検査を行う。

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

▷ 解説

女性の健康状態が妊娠に与えるリスクを確認するため、健康診断の結果を確認する。健康診断を受けていない場合は、内科健診を勧める。

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

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

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

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

4. 不妊のスクリーニング検査としてはクラミジア抗体検査 (IgG, IgA) の意義が深い⁸⁾⁹⁾。特に IgG 抗体は既往感染があると治癒後も陽性が持続することが多いが、卵管因子を考慮すると抗体検査が好ましい。治療歴のない抗体陽性例や IgA 抗体陽性例、および抗体検査で現在の感染が否定できない場合は、

配偶者とともに治療を受ける⁹⁾。クラミジア抗原 (核酸同定) 検査は、検査時点でのクラミジア感染の有無の診断に有用であるが、卵管あるいは腹腔内に進行した感染では、抗原検査では感染を確認できない症例もある。

5. 卵管疎通性検査には卵管通気法、子宮卵管造影、超音波下卵管通水法の3種類がある¹⁰⁾。検査実施に際しては、月経周期、帯下の状態、アレルギーの有無を確認し、さらにクラミジア感染の陰性を確認する⁹⁾。子宮内腔の形態評価には子宮鏡および子宮卵管造影が有用である³⁾。しかしいずれの検査も、医療設備の点から必ずしも実施できる検査とは言えない。子宮内腔の隆起病変の診断には sonohysterography (SHG) も有用である¹⁰⁾。

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

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

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

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

文 献

- 1) 苛原 稔: 不妊症・不育症, 大阪, 医薬ジャーナル社, 2003, 18—27 (III)
 - 2) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006; 86: S264—267 (II)
 - 3) 斎藤誠一郎, 苛原 稔: EBMから見た不妊治療の実際 2. 不妊治療に対する各種スクリーニング検査の再評価. *産婦治療* 2003; 87: 229—236 (III)
 - 4) 竹内久彌: 超音波診断. *新女性医学体系* 15, 東京, 中山書店, 1998, 89—103 (III)
 - 5) Matijevic R, Grgic O: Predictive values of ultrasound monitoring of the menstrual cycle. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 405—410 (III)
 - 6) 青野敏博: 女性不妊症. *新女性医学大系* 第15巻, 東京, 中山書店, 16—21 (III)
 - 7) 日本生殖医学会: 生殖医療ガイドライン2007, 東京, 金原出版, 2007, 107—109 (III)
 - 8) 日本生殖医学会: 生殖医療ガイドライン2007, 東京, 金原出版, 2007, 74—77 (III)
 - 9) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン2004. *日性感染症会誌* 2004; 15: 14—16 (II)
 - 10) 日本生殖医学会: 生殖医療ガイドライン2007, 東京, 金原出版, 2007, 136—149 (II)
 - 11) WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, Forth ed., Geneva, World Health Organization, 1999, 51—59 (I)
 - 12) Naz RK, Menge AC: Antisperm antibodies: origin, regulation, and sperm reactivity in human infertility. *Fertil Steril* 1994; 61: 1001—1013 (III)
 - 13) Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ: A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 2004; 81: 1333—1343 (III)
-

CQ4-03 OHSS の発症や重症化の予防は？*Answer*

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

▷ 解説

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

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

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

3. ART 周期に OHSS のリスクが高いと判断された場合は、血清 E₂ 値が 2,500pg/mL 未満になる

(表1) OHSS のリスクが高いと判断する状態

- ・血清 E₂ 高値または急増
- ・著しく多い発育卵胞数または採卵数

(表2) OHSS 重症度分類(日本産科婦人科学会, 2009年)

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

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

まで hCG 投与を延期する (coasting 法) か, hCG を 5,000IU 未満に減量する。hCG は LH と比較して半減期が長いこと、GnRH agonist による内因性 LH サージを利用して排卵誘発する方法も試みられている。さらに、妊娠すると内因性 hCG により重症化して遷延しやすい⁹⁾ため、妊娠が成立しないよう胚移植をキャンセルし全胚凍結することもある。その他、採卵または胚移植時にアルブミン製剤または血漿増量薬を予防的に投与することにより OHSS を予防できる可能性も報告されている⁹⁾。しかし、新しいメタアナリシス⁷⁾⁸⁾では、coasting 法、全胚凍結、および予防的アルブミン投与のいずれも有効性が示されず、これらの対応にどの程度の予防効果があるか不明である。胚移植を行った場合は、ルテアルサポートに hCG を用いない。hCG を投与した周期では、プロゲステロンのみを投与した周期と比較して、妊娠率は変わらず OHSS 発生率が約 3 倍 (OR 3.06, 95% CI 1.59~5.86) になる⁹⁾。

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

5. 中等症以上ならびに妊娠例では重症化する可能性があり、厳重な管理を要する。症状や検査結果が

改善しない場合は高次医療機関での管理を考慮し、必要に応じて入院管理とする。

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

文 献

- 1) 本庄英雄, 田中俊誠, 伊吹令人, 加藤 紘, 久保春海, 堂地 勉, 他: 生殖・内分泌委員会報告「卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の診断基準ならびに予防法・治療指針の設定に関する小委員会」. 日産婦誌 2002 ; 54 : 860—868 (III)
 - 2) Navot D, Bergh PA, Laufer N: Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992 Aug; 58 (2): 249—261 (III)
 - 3) Ng EH, Tang OS, Ho PC: The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Hum Reprod* 2000 Sep; 15 (9): 1937—1942 (II)
 - 4) Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M: Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001750 (I)
 - 5) Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM: Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 901—907 (II)
 - 6) Delvigne A, Rozenberg S: Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003 Jan-Feb; 9 (1): 77—96 (II)
 - 7) D'Angelo A, Amso N: "Coasting" (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002811 (I)
 - 8) D'Angelo A, Amso N: Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002806 (I)
 - 9) Daya S, Gunby J: Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004830 (I)
 - 10) 苛原 稔, 矢野 哲, 深谷孝夫, 峯岸 敬, 柴原浩章, 福田 淳, 他: 平成 20 年度生殖・内分泌委員会報告「卵巣過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項」. 日産婦誌 2009 ; 61 : 1138—1145 (Guideline)
 - 11) 福田 淳: 日本産科婦人科学会研修コーナー「不妊症」. 日産婦誌 2009 ; 61 : N-495—N-500 (III)
 - 12) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008 Nov; 90(5 Suppl): S188—193 (Guideline)
-

CQ4-05 不育症に関する染色体異常の取り扱い*Answer*

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

▷ 解 説

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

1. 流産の原因の中で染色体異常はエビデンスが明確な要因であるため不育症カップルの染色体を検査することは大きな意義をもつ。

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

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

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

しかし、染色体数異常による流産を既往にもつ女性は染色体不分離を起こしやすい傾向があり、一般頻度に比較して1.8倍になることが報告されている¹¹⁾。

流産組織による染色体検査で不均衡型の染色体構造異常を認めた場合には、両親の染色体検査を行うことでその発生原因を特定することができる。

3. 染色体や遺伝子などの遺伝情報を取り扱う際には、検査の実施前から十分な遺伝カウンセリングが必要である。不育症に関する医学的・心理的サポートを含む多面的なカウンセリングに加え、遺伝情報に関しては特に専門的な遺伝カウンセリングが求められる。検査の実施にあたって、検査の意義、情報を知ることの長所と問題点、結果の開示の内容や方法についても事前から相談する必要がある。

また、遺伝情報は重要な個人情報であるために、その取り扱いに関しても厳格に管理されなければならない。

検査結果を開示する際にも十分な遺伝カウンセリングが必要となる。結果によっては一方の配偶者がそれによって不利益を得ないように配慮が必要である。本来の遺伝情報は、クライアント本人に開示することが原則であるが、不育症に対する染色体検査の結果を開示する際に夫婦のどちらかが染色体の構造異常を有している場合に、どちらかを特定せずに染色体均衡型構造異常の保因者であることを知らせる選択肢について予め意思の確認をすることが望まれる。不育症への対応策を考えるうえで夫婦のどちらかを特定することは必ずしも夫婦にとって長所につながらないからである。

4. 流産を回避する目的で均衡型構造異常保因者に対して着床前診断 (preimplantation genetic diagnosis : PGD) を行う選択肢があり、日本産科婦人科学会でもすでに倫理承認のうえで実施に至っている。この効果として、流産率が95%から13%¹²⁾、87.8%から17.8%¹³⁾へ低下、生児獲得率が11.5%から81.4%に増加したとの報告がある。同時期のESHRE PGD Consortiumの集計によれば、染色体転座、保因の習慣流産例に対する着床前診断による生児獲得率は68.0%であり、自然妊娠による累積生児獲得率と同率であることが報告されている¹⁴⁾。近年のESHRE PGD Consortiumの集計によればロバートソン転座や他の染色体構造異常に比べ、相互転座の比率が増加したため、治療成績が変化したことが報告されている。排卵周期当たりの妊娠率は17% (胚移植当たり29%) 生児獲得率は15% (26%) であり、臨床的に妊娠と判定されたうち流産率は10%であったことが示された¹⁵⁾。染色体異常の保因者に対する着床前診断では、実施周期ごとの流産率は低くなるが、妊娠率は不妊患者の体外受精に比較して高くなっていないことが示されている。したがって、染色体構造異常に対する着床前診断は流産を減少させるが、最終的な生児獲得の面から考えると、必ずしも必要な手技とはいえないとの意見もあることを理解しておく必要がある。

これに対し、初期胚にモザイクを含め、染色体数異常の発生が多いことが報告され、実施が容認されている国では着床前診断によるスクリーニング (preimplantation genetic screening : PGS) が行われている。不育症カップルでは胚に数異常が多く発生しているとの報告もある¹⁶⁾。しかし、実質的に妊娠が継続した例では染色体異常頻度が上昇していないことからPGSに関する意義については否定的な意見もある¹⁷⁾¹⁸⁾。着床前診断の適応と実際の運用に関しては日本産科婦人科学会倫理見解を遵守し、倫理審査を経たうえで実施することが必要である¹⁹⁾。

文 献

- 1) Simpson JL, Bombard A: Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: Frequency, pathology and genetic counseling. In Bennette MJ, Edmonds DK (eds), Spontaneous and Recurrent Abortion, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987: 51—76 (III)
 - 2) Philipp T, Kalousek DK: Generalized abnormal embryonic development in missed abortion: embryoscopic and cytogenetic findings. Am J Med Genet 2002 Jul 22; 111: 43—47 (I)
 - 3) De Braekeleer M, Dao TN: Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. Hum Reprod 1990 Jul; 5: 519—528 (I)
-

- 4) Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L: An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994 Jul; 9: 1328—1332 (II)
- 5) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K: Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004 Feb; 81: 367—373 (II)
- 6) Mackie Ogilvie C, Scriven PN: Meiotic outcomes in reciprocal translocation carriers ascertained in 3-day human embryos. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 801—806 (III)
- 7) Rai R, Regan L: Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601—611 (I)
- 8) Munné S: Analysis of chromosome segregation during preimplantation genetic diagnosis in both male and female translocation heterozygotes. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111: 305—309 (II)
- 9) Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E: Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 81: 1296—1301 (II)
- 10) Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M: Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index-control study. *BMJ* 2006; 332 (7544): 759—763 (I)
- 11) Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J: Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet* 2004 Sep; 75: 376—385 (I)
- 12) Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Fung J, Gianaroli L, Cohen J: Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations. *Fertil Steril* 2000; 73: 1209—1218 (III)
- 13) Verlinsky Y, Tur-Kaspa I, Cieslak J, Bernal A, Morris R, Taranissi M, Kaplan B, Kuliev A: Preimplantation testing for chromosomal disorders improves reproductive outcome of poor-prognosis patients. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 219—225 (III)
- 14) ESHRE PGD Consortium Steering Committee: ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001). *Hum Reprod* 2002; 17: 233—246 (I)
- 15) Goossens V, Harton G, Moutou C, Traeger-Synodinos J, Van Rij M, Harper JC: ESHRE PGD Consortium data collection IX: cycles from January to December 2006 with pregnancy follow-up to October 2007. *Hum Reprod*. 2009 online on April 29. (I)
- 16) Rubio C, Simón C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohí J, Pellicer A: Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003; 18: 182—188 (II)
- 17) Baart EB, Martini E, van den Berg I, Macklon NS, Galjaard RJ, Fauser BC, et al.: Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. *Hum Reprod* 2006; 21: 223—233 (II)
- 18) Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, et al.: Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004; 19: 2849—2858 (II)
- 19) 日本産科婦人科学会倫理会告. (http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku/H18_7_chakushouzen-kenkai.html)

CQ5-01 緊急避妊法の実施法とその留意点は？*Answer*

1. 性交渉において避妊が実行されなかった場合に、望まない妊娠の危険性を減らすために緊急避妊法 (emergency contraception ; EC) を行う. (C)
2. Yuzpe 法を用いる. (C)
3. 出産経験のある女性では、事情に応じて銅付加子宮内避妊具を使用する. (C)
4. EC を行っても妊娠する可能性があることを説明し、必要に応じて来院させ妊娠の確認を行う. (B)

▷ 解 説

1. 妊娠を望まない女性が、避妊を行わなかった、避妊に失敗した、性交を強要された等、妊娠に対して無防備な状況で性交渉に及んだ後に妊娠の危険性を減少させる手段が緊急避妊法 (emergency contraception : EC) である。このような女性から相談を受けた場合に、臨床医は EC の実施方法、妊娠阻止効果、有害事象などを説明し、希望に応じて EC を行うことができる。わが国では公に承認されている EC は存在せず、医師の判断と責任の下に既存の薬剤を転用する、あるいは銅付加子宮内避妊具 (銅付加 IUD) を使用して行われているのが現状である。

2. EC としてわが国で最も一般的に行われている方法が 1970 年代に発表された Yuzpe (ヤッペ) 法である⁴⁾。この方法は、無防備な性交後 72 時間以内に 50 μ g の ethinylestradiol (EE) と 0.5 mg の di-norgestrel (NGR) を含む中用量ピルを 2 錠、さらに 12 時間後に 2 錠内服するというものである。欧米での報告 (1998)⁵⁾によれば、Yuzpe 法を用いた 979 人のうち 31 人が妊娠した (妊娠率 3.2%)。また、北村の報告³⁾によれば Yuzpe 法での妊娠率は 232 人中 6 人で 2.6% であった。Yuzpe 法の有害事象としては悪心・嘔吐がしばしば報告されている。北村³⁾によれば、53.9% に悪心がみられ、12.9% に嘔吐が出現した。また、その他に下腹痛、頭痛、だるさ、下痢なども低率にみられた。

3. 経口薬を用いる手段以外の EC には、銅付加 IUD を性交後 120 時間以内に挿入する方法も有効であると報告されている³⁾⁶⁾。しかし未産婦には挿入が容易でないこと、感染症が疑われる患者には感染を悪化させる危険性があることなどから対象者を慎重に判断すべきである。また、銅付加 IUD の挿入は、Yuzpe 法よりかなり高価であるため、そのまま中長期の避妊を継続する予定者には有用だが、その場限りの EC 希望者には勧めにくい。なお Yuzpe 法と銅付加 IUD 挿入法の妊娠阻止成績に関しては Luerti et al. が報告しているが⁹⁾、それによれば Yuzpe 法を行った群では 436 例中 8 例が妊娠し、IUD を挿入した群では 102 例中 1 例も妊娠がなかった。

4. EC による妊娠阻止は残念ながら完全ではない。EC を行う際には、対象女性にこの事実をよく説明し、EC 施行後に月経が来しない等で妊娠が考えられる際には、必ず確認のため医療機関を受診するように促しておくことが重要である。

最近 Yuzpe 法より避妊効果が高く、有害事象発現率も低いという理由から、WHO を中心にレボノルゲストレル (levonorgestrel, LNG) 単独使用法が推奨されている¹⁾⁹⁾。残念ながら日本では LNG 法は開発途上であり、一日も早い承認が待たれるところである。LNG 法と Yuzpe 法の比較において妊娠の相対危険度 (RR) は 0.36 (95%CI 0.18~0.70) であり、妊娠阻止率は順に 85% (95%CI 74~

93), 57% (95%CI 39~71) と確かに LNG 法が優れており, Cheng et al.⁷⁾の調査 (2000) でも同様の結果が報告されている. わが国の北村の報告でも Yuzpe 法の妊娠率 2.6% (6/232) に対して LNG 法では 2.1% (4/194) であった. 有害事象に関しても Lancet (1998)⁵⁾に登場する報告では, 吐き気 (LNG 法 23.1%, Yuzpe 法 50.5%), 嘔吐 (LNG 法 5.6%, Yuzpe 法 18.8%) と LNG 法の方が Yuzpe 法に比して有害事象発現率が低かった ($p < 0.01$). Cheng et al.⁷⁾や北村³⁾の報告でも同様の結論であった. このように, 妊娠阻止効果においても, 有害事象発現率においても LNG 法は Yuzpe 法より優れており, また内服が一回で済みコンプライアンスも高く, 性交後 120 時間まで投与可能であることからわが国での使用が速やかに承認されることを期待したい.

EC はすでに社会でも認知された医療行為となっており, 日本家族計画協会の行った緊急避妊ネットワーク会員施設を対象とした調査によれば, 一施設あたりの平均処方数は 2005 年の 25.0 件/施設から 2006 年は 32.3 件/施設と増加傾向にあった. また 20 歳未満への EC 処方も 2005 年 7.8 件/施設から 2006 年は 9.7 件/施設と増加傾向にある. 警察庁は犯罪被害者等基本法の中で性犯罪の被害者に対して医療費を援助することを決定し⁸⁾, その中に EC の費用も予算化されている. このように, EC は薬事行政の世界ではまだ公認されていないものの, ある分野では認知された医療行為になりつつあることは知っておくべきであろう. ただし, EC は病気の治療とは異なるため, 健康保険の給付対象外の処置である. またわが国では必ずしもすべての産婦人科医療機関が EC に対応しているわけではない.

一方, インターネット上の情報が一般市民に容易に入手されるようになっていることから, EC の認知度は高くなっている. 「緊急避妊」という表現にも誘導されているのであろうか, 高次医療機関の夜間救急外来に「緊急」の EC 処置を求めて来院する患者が散見され, 医療機関によっては当直医の業務に支障を来す場合も報告されている. しかしながら, EC は施行までの時間に制約があるのは事実であるが, 必ずしも性交直後に施行する必要はない. 夜間救急に訪れる EC 希望者の中には翌日の診療時間内に来院させても差し支えない事例が多く含まれている. 夜間救急における EC は, 医療機関の実情に合わせて臨機応変に対応していけばよいと思われる.

文 献

- 1) Chiou VM, et al.: Emergency Contraception. J Pediatr Adolesc Gynecol 1998; 11: 61—72 (II)
 - 2) WHO: Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, Second edition, 2004 (III)
 - 3) 北村邦夫: 産婦人科外来マニュアル・緊急避妊法. 産と婦 2007; 74: 1385—1389 (III)
 - 4) Yuzpe AA, Lacey WJ: Ethinyl estradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. Fertility and Sterility 1977; 28: 932—936 (III)
 - 5) Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation: Randomised controlled trial of levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraception. The Lancet 1998; 353: 428—433 (II)
 - 6) Luerti M, et al.: Contraception 1986; 33: 61—68 (II)
 - 7) Cheng LG, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001324 (II)
 - 8) 警察庁: 平成 20 年度版 犯罪被害者白書 (III)
-

- 9) von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bártfai G, Ng E, Gemzell-Danielsson K, Oyunbileg A, Wu S, Cheng W, Lüdicke F, Pretnar-Darovec A, Kirkman R, Mittal S, Khomasuridze A, Apter D, Peregoudov A; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation: Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1803—1810 (II)

ガイドライン (案)

CQ5-02 経口避妊薬（OC）を処方するときの説明は？*Answer*

「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版（平成 17 年）」を参考に以下の情報を提供する。

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

▷ 解 説

1. OC を理想的に服用した場合の失敗率（1年間あたりの妊娠率）は 0.3%，一般的な服用（飲み忘れるリスク等も加味）の場合 8% である¹⁾（ただし，この失敗率はミニピルと呼ばれるプロゲストーゲン単独剤のデータを含んでいるので，配合剤の場合の失敗率はずっと低いと考えられる）．コンドーム，殺精子剤，リズム法等の避妊法と比較すれば避妊効果が高く，避妊手術（男性・女性），子宮内避妊具の成功率に匹敵するが，方法の簡便さ，手軽さから OC は優れている．また，大規模なコホート研究により，OC の長期服用で死亡率に変化がないことも証明されており²⁾，安全性の面でも OC は良い選択肢であるといえよう．

2. 一方，OC の服用は避妊効果以外にも副効用をもたらす．月経困難症の改善に関しては否定的な報告もあるが，OC の服用によって月経時の腹痛が有意に軽減されたという報告が多い³⁾．また月経過多に関しては，2 周期にわたる OC の服用で月経血量が 43% 減少したとの報告がある⁴⁾．

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

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

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

(表 1) OC 服用の慎重投与と禁忌(わが国の添付文書より)

| | 慎重投与 | 禁忌 |
|------|--|---|
| 年齢 | 40 歳以上 | 思春期前 |
| 肥満 | BMI 30 以上 | |
| 喫煙 | 喫煙者(禁忌の対象者以外) | 35 歳以上で一日 15 本以上 |
| 高血圧 | 軽度の高血圧 (妊娠中の高血圧の既往も含む) | 高血圧症 (軽度の高血圧を除く) |
| 糖尿病 | 耐糖能の低下 | 血管病変を伴う糖尿病 |
| 妊娠 | | 妊娠又は妊娠している可能性 |
| 産褥 | | 産後 4 週以内(WHO の基準によれば、非授乳婦は産後 21 日以降は可) |
| 授乳 | | 授乳中(WHO の基準によれば、6 カ月以降は可) |
| 手術等 | | 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、および長期間安静状態 |
| 心疾患 | 心臓弁膜症、心疾患 | 肺高血圧症または心房細動の合併 心臓弁膜症(亜急性細菌性心内膜炎の既往歴) |
| 肝臓疾患 | 肝障害 | 重篤な肝障害、肝腫瘍 |
| 片頭痛 | 前兆を伴わない片頭痛 | 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛 |
| 乳腺疾患 | 乳癌の家族歴または乳房に結節 | 乳癌 |
| 血栓 | 血栓症の家族歴 | 血栓性素因 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患またはその既往歴 |
| その他 | ポルフィリン症 てんかん テタニー 腎疾患またはその既往歴 | 過敏性素因、耳硬化症 エストロゲン依存性腫瘍、子宮頸癌およびその疑い 診断の確定していない異常性器出血 抗リン脂質抗体症候群、脂質代謝異常 妊娠中に黄疸、持続性掻痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴 |

のリスクは 3~5 倍増加するといわれ、レボノルゲストレルおよびノルエチステロン配合 OC の使用で VTE リスクは女性 10 万人あたり年間 15 例、デノゲストレル OC では 25 例となる (OC 非服用群では 5 例)⁵⁾。ただ相対危険度が数倍となっても、絶対的危険度がたとえば妊娠中という背景より低いこともよく説明する必要がある。ちなみに妊娠中の女性の VTE リスクは 10 万人あたり年間 60 例である。また OC 服用中の VTE リスクの増加は服用開始後 4 カ月以内に認められ、中止後 3 カ月以内に非服用者のレベルまで戻るといわれている⁶⁾。脳卒中に関しては、OC 服用により虚血性脳卒中中のリスクが 2 倍増加したという報告があり⁷⁾、出血性脳卒中中のリスクでは有意な増加を認めなかったという報告がある⁸⁾。また OC 服用者の MI のリスクは非喫煙者においては増加を認めないという報告がある (RR0.9 : 95%CI 0.3~2.7)⁹⁾。

6. OC 投与と悪性腫瘍の関係についてであるが、乳癌に関してはかつて OC の使用による危険度の増加が示唆された⁹⁾がその後の症例対照研究で、未服用者と比べて OC 服用者でのリスクの増加はない (RR1.0 : 95%CI 0.8~1.3)¹⁰⁾と報告された。また、服用期間にかかわらず OC による乳癌死亡率の増加は認めない²⁾という報告もあり、現在では OC 服用と乳癌リスクの上昇の関係には否定的な意見が多い。浸潤性子宮頸癌および頸部上皮内腫瘍のある女性を対象とする症例対照研究によれば、OC の服用期間の長期化とともに浸潤性および非浸潤性の子宮頸部疾患リスクが増加したとの報告がある¹¹⁾。5 年未

（表 2）日本で認可されている低用量ピル一覧

| 製品名 | 成分 | 世代 | 用量変化 | 偽薬の有無 |
|-------------|--------|------|------|---------|
| オーソ M-21 | EE/NET | 第1世代 | 1 相性 | 21 錠タイプ |
| オーソ 777-28 | EE/NET | 第1世代 | 3 相性 | 28 錠タイプ |
| ノリニール T28 | EE/NET | 第1世代 | 3 相性 | 28 錠タイプ |
| シンフェーズ T28 | EE/NET | 第1世代 | 3 相性 | 28 錠タイプ |
| トライディオール 21 | EE/LNG | 第2世代 | 3 相性 | 21 錠タイプ |
| トライディオール 28 | EE/LNG | 第2世代 | 3 相性 | 28 錠タイプ |
| トリキュラー 21 | EE/LNG | 第2世代 | 3 相性 | 21 錠タイプ |
| トリキュラー 28 | EE/LNG | 第2世代 | 3 相性 | 28 錠タイプ |
| リピアン 28 | EE/LNG | 第2世代 | 3 相性 | 28 錠タイプ |
| アンジュ 28 | EE/LNG | 第2世代 | 3 相性 | 28 錠タイプ |
| アンジュ 21 | EE/LNG | 第2世代 | 3 相性 | 21 錠タイプ |
| マーベロン 21 | EE/DSG | 第3世代 | 1 相性 | 21 錠タイプ |
| マーベロン 28 | EE/DSG | 第3世代 | 1 相性 | 28 錠タイプ |

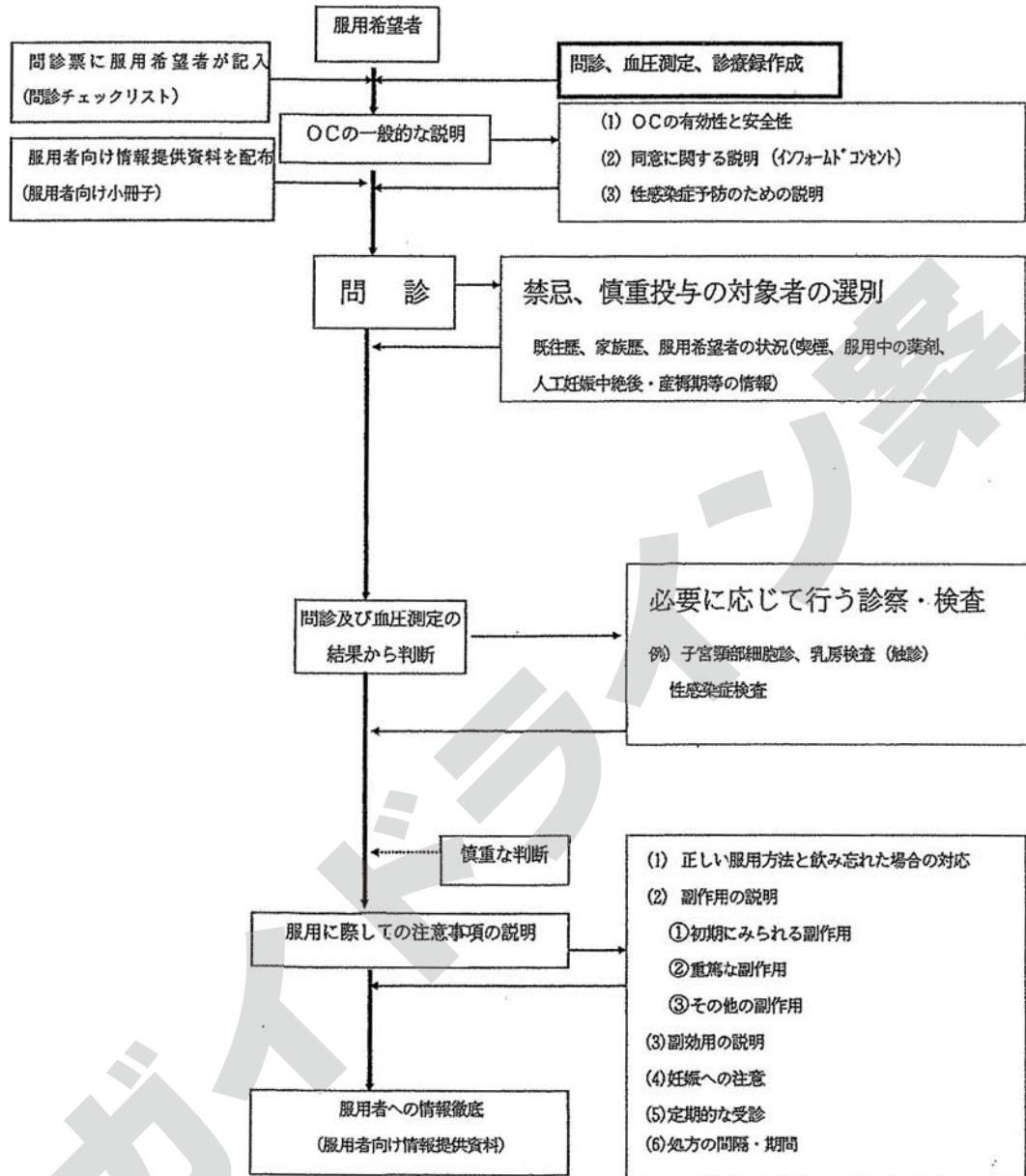
注) EE：エチニルエストラジオール，NET：ノルエチステロン，LNG：レボノルゲストレル，DSG：デソゲストレル

満の OC 服用では子宮頸癌のリスクはほとんど増加しないが、服用が長期に至ればリスクが増加する可能性がある。このため、OC 服用者には子宮頸癌検診を受けるよう指導する必要がある。子宮体癌に関しては OC により危険率が 50% 減少するという報告があり¹²⁾、この結果は 3 件のコホート研究と 16 件の症例対照研究による系統的レビューによって裏付けられた¹³⁾。35 μ g を超えるエチニルエストラジオール(EE)を含有する OC 服用歴のある女性の上皮性卵巣癌発症のリスクは 40~50% 低くなったという報告があり¹⁴⁾、EE の含有量が 35 μ g 未満の OC もこの予防効果を発揮することが裏付けられた¹⁵⁾。

7. 国内で実施された長期投与臨床試験で様々な副作用（マイナートラブル）が報告されている¹⁶⁾。多くのマイナートラブルは 3 周期程度服用を続行させることで軽減し、またホルモン組成や含有量の異なる他薬剤に変更することでも解決することが多い。一方、OC を服用するととりやすいという思いこみがあるが、この事実がないことが疫学的に証明されている¹⁷⁾。

8. OC の服用禁忌および慎重投与に関しては表 1 に掲げた。特に喫煙は OC 服用に際して心筋梗塞 (MI) や VTE のリスクをさらに高めることが報告されている¹⁸⁾。また高血圧の存在も OC 服用による MI のリスクを増大させることが知られている。¹⁹⁾

9. 平成 17 年に日本産科婦人科学会等が発表した「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）」²⁰⁾に処方時の注意が記載されている。初回処方時の手順を図 1 に示した。このガイドラインによれば、OC の処方に際してまず問診、血圧測定、体重測定が必須となっており、以降は 1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後、1 年後そして 1 年ごとに繰り返して行うことを推奨している。また、血栓症のリスクが高いときには血液凝固系検査を、そして子宮頸部細胞診、性感染症検査、乳房検診を希望に応じて行うとしている。必須の項目を絞り込むことにより、OC をより使用しやすく工夫しているといえよう。問診の内容としては妊娠の可能性、授乳の有無、喫煙歴、喫煙量、高血圧の有無、血栓性静脈炎・肺塞栓症・脳血管障害・冠動脈疾患・心臓弁膜症の既往、最近の手術の既往および予定、脂質代謝異常、頭痛・偏頭痛の有無、不正性器出血、乳癌・子宮癌の既往、糖尿病の有無、胆道疾患・肝障害の有無、内服中の薬剤やサプリメントなどが示されている。処方にあたっては参考にすべきである。



(図1) 低用量経口避妊薬(OC)の処方の手順概略(初回処方時)

OC希望者に対し必要な問診と血圧を測定し、その結果を踏まえて、OC服用に適した者に処方することが望まれる。

文 献

- 1) Trussell J: Contraceptive efficacy. Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Nelson A, Cates W, Guest F, Kowal D, eds., Contraceptive Technology, Eighteenth Revised Edition, New York, Ardent Media, 2004 (III)

- 2) Vessey M, Painter R, Yeates D: Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003; 362: 185—191 (I)
- 3) Hendrix SL, Alexander NJ: Primary dysmenorrhoea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2002; 66: 393—399 (II)
- 4) Fraser I, McCarron G: Randomised trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 66—70 (II)
- 5) Committee on Safety of Medicines(CSM): Combined oral contraceptives containing desogestrel or gestodene and the risk of venous thromboembolism. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1999; 25: 1—2 (II)
- 6) World Health Organization(WHO): WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen containing oral contraceptives on venous thromboembolism. *Lancet* 1995; 346: 1582—1588 (II)
- 7) World Health Organization(WHO): WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 498—505 (II)
- 8) Croft P, Hannaford P: Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners'oral contraceptive study. *BMJ* 1989; 298: 165—168 (II)
- 9) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713—1727 (II)
- 10) Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al.: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025—2032 (II)
- 11) Smith JS, Green J: Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159—1167 (II)
- 12) Jick SS, Walker AM, Jick H: Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 931—935 (II)
- 13) Cancer and Steroid Hormones(CASH): Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 257: 796—800 (II)
- 14) International Agency for Research on Cancer(IARC): Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. In Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy, Lyons, France, WHO IARC, 1999 (III)
- 15) Ness RB, Grisso JA, Klapper J, et al.: Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 233—241 (II)
- 16) 水野正彦, 他: 低用量経口避妊薬 OJK-777 の臨床的有用性の検討—多施設共同による臨床第 III 相試験—。基礎と臨床 1990; 24: 7647—7676 (II)
- 17) Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, et al.: Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003987 (II)

- 18) Vessey M, Painter R, Yeates D: Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. Lancet 2003; 362: 185—191 (II)
- 19) WHO: Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1997; 349: 1202—1209 (II)
- 20) 日本産科婦人科学会編：低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(改訂版). 日産婦誌 2006 ; 58 : 894—962 (III)

ガイドライン(案)

CQ6-04 (1) 更年期障害の診断の留意点は？*Answer*

1. 更年期の女性が多彩な症状をもって受診した場合には本疾患の可能性を疑う。(A)
2. エストロゲン欠落症状かそれ以外の症状か、あるいはその複合により発症しているかを評価する。(C)
3. 主訴の原因となる明らかな器質的疾患の存在を否定する。(B)
4. 除外診断では、症状ならびに好発年齢の類似性から、うつ病、悪性疾患、甲状腺疾患には特に注意を要する。(C)

▷ 解説

1. 更年期は女性の加齢に伴う生殖期から非生殖期への移行期であり、わが国では閉経の前後5年の合計10年間とされる。「更年期に現れる多種多様な症状の中で、器質的変化に起因しない症状を更年期症状と呼び、これらの症状の中で日常生活に支障を来す病態が更年期障害」と定義される。周閉経期に自覚されるさまざまな更年期症状(いわゆる不定愁訴)に基づいて診断を行う^{1)~4)}。更年期症状は、大きく①自律神経失調症状(エストロゲン欠落症状)と②精神神経症状、および③その他に分けられるが⁵⁾、各症状は重複して出現することが少なくなく、さらには症状の原因も加齢に伴う退行性変化(エストロゲンの低下に伴う内分泌学的変化)と個人を取り巻く家庭や社会での環境変化(心理社会的変化)などが複雑に関連して発症していると考えられ、症状の明確な区分は困難な場合が少なくない。各症状の特徴として①では、顔のほてり・のぼせ(hot flush)、異常発汗、動悸、めまいなどが、②では、情緒不安、いらいら、抑うつ気分、不安感、不眠、頭重感などがあげられる。さらに、③のその他の症状としては腰痛、関節痛などの運動器症状、吐き気、食欲不振などの消化器症状、乾燥感、かゆみなどの皮膚粘膜症状および排尿障害、頻尿、性交障害、外陰部違和感などの泌尿生殖器症状として再分類されることがある。これらの症状の発現頻度には人種間の差を認めることが知られており⁶⁾、日本人では肩こり、易疲労感、頭痛、のぼせ、腰痛、発汗などが上位であり⁷⁾、特に肩こりや易疲労感が多いのが日本人女性での特徴である。

更年期障害の評価には、患者自身の訴えに基づいたKupperman更年期指数が世界的にひろく用いられていたが⁸⁾、点数化などにいくつかの問題点があり、現在欧米では使用されていない。このため日本産科婦人科学会では、評価表としての使用目的を明らかにした表を作成している(表1)⁹⁾。この評価表は簡便かつ日本人女性の更年期にみられる症状をカバーしていると考えられ、症状の評価に有用である。

2. 閉経の診断は更年期女性において12カ月以上の無月経が続いた場合に確定できるが、12カ月未満の女性や子宮摘出を行っている女性では、「FSH値40mIU/mL以上かつエストラジオール(E₂)値20pg/mL以下」をもって閉経と判定してもよい⁵⁾。しかし、NIH2002国際方針声明でも「FSHの上昇は閉経の予兆であるが、閉経の年齢を予想するにはあまり役立たない」と明記されているとおり、FSHとE₂の値だけから閉経時期の予測を行うことは難しい¹⁰⁾。

3. 多種多様な症状を示すのが、更年期障害の特徴であるが、それらの症状が器質的疾患によっても引き起こされることに留意すべきである。症状が強い場合や更年期障害に対する治療が奏功しない場合には、鑑別診断のため各専門科への紹介が必要となる。特にうつ病や悪性疾患には注意を要する。

(表 1) 日本人女性の更年期症状評価表(文献 9)

| 症状 | 症状の程度 | | |
|--------------------------|-------|---|---|
| | 強 | 弱 | 無 |
| 1. 顔や上半身がほてる(熱くなる) | | | |
| 2. 汗をかきやすい | | | |
| 3. 夜なかなか寝付かれない | | | |
| 4. 夜眠っても目をさましやすい | | | |
| 5. 興奮しやすく、イライラすることが多い | | | |
| 6. いつも不安感がある | | | |
| 7. ささいなことが気になる | | | |
| 8. くよくよし、ゆううつなことが多い | | | |
| 9. 無気力で、疲れやすい | | | |
| 10. 目が疲れる | | | |
| 11. ものごとが覚えにくかったり、物忘れが多い | | | |
| 12. めまいがある | | | |
| 13. 胸がどきどきする | | | |
| 14. 胸がしめつけられる | | | |
| 15. 頭が重かったり、頭痛がよくする | | | |
| 16. 肩や首がこる | | | |
| 17. 背中や腰が痛む | | | |
| 18. 手足の節々(関節)の痛みがある | | | |
| 19. 腰や手足が冷える | | | |
| 20. 手足(指)がしびれる | | | |
| 21. 最近音に敏感である | | | |

症状としての「易疲労感」はしばしば認められるが、非特異的症状であり、他のさまざまな疾患に認められることに注意が必要である。鑑別診断目的の一般内科的なスクリーニング検査（血算、肝機能・腎機能等の血液生化学検査）は必要である。

4. 鑑別診断が必要となる疾患のなかでは、甲状腺機能障害は機能亢進症・低下症ともに更年期障害と類似した症状が多く、特別な注意が必要である。月経異常、血管運動神経症状、精神神経症状といった多彩な症状を認め、症状だけでは更年期障害と鑑別困難な場合がある。更年期女性は甲状腺疾患発症の好発年齢であり、さらに閉経女性の2.4%が治療の必要な甲状腺疾患を有することを考慮すれば¹¹⁾、更年期障害で受診した患者では甲状腺腫大をチェックし、甲状腺機能検査（血中フリーT₃、フリーT₄、TSH測定）を行うとよい¹⁾。

うつ病についてはCQ6-10参照。

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) 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)
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists Women' s Health Care Physicians, Vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4Suppl): 106S—117S (Guideline)
- 4) 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, 日本産科婦人科学会, (Guideline)
- 5) 日本更年期医学会編: 更年期医療ガイドブック, 金原出版, 2009 (Guideline)
- 6) Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al.: Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 463—473 (III)
- 7) 日本産科婦人科学会: 生殖内分泌委員会報告: 更年期障害に関する一般女性へのアンケート調査報告. *日産婦誌* 1997; 49: 433—439 (III)
- 8) Kupperman HS, Wetchler BB: Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Am Med Assoc* 1959; 171: 103—113 (III)
- 9) 日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会: 日本人女性の更年期症状評価表. *日産婦誌* 2001; 53: 883—888
- 10) NIH2002 国際方針声明書: 実行委員会要約. (友池仁暢監訳) 女性の健康と更年期: 包括的アプローチ, 学習研究社, 2003, 2—22
- 11) Schindler AE: Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 79—85 (III)

CQ6-06 ホルモン補充療法の有害事象についての説明と対策は？*Answer*

1. マイナートラブルとして、以下の症状を説明する。(A)
不正性器出血、乳房痛・乳房緊満感
2. 頻度は少ないが重篤な結果となる可能性のある疾患として以下を説明する。(B)
乳癌、卵巣癌、肺癌、冠動脈疾患、虚血性脳卒中、血栓塞栓症
3. 相対禁忌をもつ症例(偏頭痛、胆嚢炎、胆石症、子宮筋腫、子宮内膜症等)については個々に説明する。(B)
4. これらの有害事象は、薬剤の種類、黄体ホルモン併用の有無、投与経路、投与期間、および患者の年齢、閉経後年数などを個別的に考慮することで減らすことが可能である。(B)

▷ 解 説

HRTは更年期障害に対してきわめて有効な治療法であり、閉経後女性のQOLの増進や維持に有効である一方、有害事象が存在することも事実であり、リスクとベネフィットを評価しての投与が必要である¹⁾。

1. 特にエストロゲン・プロゲステロン持続併用療法においては、最終的には無月経となるが、施行後1年でも約30%に出血を認め比較的高頻度に不正性器出血を認める²⁾。不正性器出血で最も留意すべき疾患は、子宮由来の悪性腫瘍であり、HRT施行前には悪性腫瘍の可能性を否定することが必要である(CQ6-04(2)参照)。出血が持続する場合には、HRT開始直後であればその程度などを慎重に経過観察し、それでも持続するようであれば、再度子宮悪性腫瘍の可能性について検索を行う。

乳房痛については、わが国でのエストロゲン製剤の添付文書では5%未満とされている。持続投与により徐々に軽快することが多い³⁾。

2. HRTと乳癌リスクについては、多くの報告があるが、最近のレビューによれば、エストロゲン・プロゲステロン併用療法により浸潤性乳癌リスクは増加する(RR:1.21~1.40)が、死亡率については変化しない⁴⁾。ただし、わが国でのケースコントロールスタディーの結果によれば、RR:0.432でありリスクの上昇を認めなかった⁵⁾。大規模な前方視無作為比較研究であるWHI試験では、5年以上のエストロゲン・プロゲステロン併用療法においてRR:1.26と浸潤性乳癌リスクは増加した。これを受けてホルモン補充療法ガイドラインにおいては、5年以上の投与を必要とする場合には乳癌のリスクが高まることについての再説明を行い同意を得ることが明記されている¹⁾。

卵巣癌リスクについては、WHI試験ではRR:1.58と上昇を認めるが有意ではない⁶⁾。大規模前向きコホート試験であるMWS(Million Women Study)ではRR:1.20と有意な上昇を認め⁷⁾、デンマークの大規模前向きコホート試験でも同様のリスク上昇が報告されている⁸⁾。最近のメタアナリシスにおいてもRR1.10(95%CI1.04~1.16)と少ないながらも有意なリスク上昇を認めている⁹⁾。

肺癌リスクについては、WHI試験では投与期間中の肺癌発症率には差を認めなかった⁶⁾。WHI試験のpost-hoc解析によれば、平均2.4年の経過観察期間中に経口投与のエストロゲン・プロゲステロン併用

療法は肺癌発症率を変化させないが、肺癌による死亡率を増加させた(HR: 1.71)。癌種の違いでは、小細胞肺癌による死亡率は変化せず、非小細胞肺癌による死亡率を増加させた(HR: 1.87)¹⁰⁾。但し、この報告では肺癌の症例数が少なく、post-hoc 解析によるバイアスを考慮する必要があり、確定的なものとはいえない。最近報告された前向きコホート試験では、10年以上のHRT施行により肺癌発症率を増加させる結果となり(HR: 1.48)、HRT施行年数と診断時の進行期に相関を認めた¹¹⁾。

冠動脈疾患リスクについては、WHI試験において経口投与の結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロンの併用療法によって心筋梗塞が29%増加したことが報告された⁹⁾。

脳卒中リスクについては、WHI試験の結果からは経口投与のエストロゲン・プロゲステン併用療法ならびにエストロゲン単独投与の両者において、リスクの上昇を認めた(HR: 1.31, 1.39)。虚血性と出血性の違いでは、出血性脳卒中のリスクを増加させずに、虚血性脳卒中のリスクを両者において上昇させた(HR: 1.44, 1.55)¹²⁾。また、WHIをふくむメタアナリシスの結果も同様である¹³⁾。前向きコホート研究の結果からは、正常血圧者ではHRTによる脳卒中リスクの上昇を認めず、高血圧患者ではエストロゲン・プロゲステン併用療法によるリスク上昇を認めた(Never userのHRを1としてHR: 3.00)。この傾向は虚血性脳卒中においてより著明であった(HR: 5.01)¹⁴⁾。

結合型エストロゲン0.625mg/日投与では、初回肝通過効果のため、中性脂肪を増加する(結合型エストロゲンで平均13.7mg/dL)¹⁵⁾。中性脂肪増加はLDL粒子を小型化し、動脈硬化促進因子となりうる。結合型エストロゲンでも低用量投与では、通常量と比較して増加作用が少ない¹⁶⁾。経口投与の17βE₂の臨床用量(低用量)では中性脂肪を増加させない。

WHI試験の結果から、経口投与のエストロゲン・プロゲステン併用療法による血栓塞栓症のリスクの上昇を認めた(HR: 2.06)。年齢・BMIによる層別解析では、50~59歳のプラセボ群のHRを1とすると、投与群でのHRは50~59歳で2.27、60~69歳で4.28、70~79歳で7.46と加齢とともに著明に増加した。BMIでは、25未満でプラセボ群のHRを1とすると、投与群でのHRはBMI<25で1.78、25~30で3.80、>30で5.61と肥満にともない著明に増加した¹⁷⁾。

3. ホルモン補充療法の相対禁忌となる疾患についてはCQ6-4(2)ならびにホルモン補充療法ガイドライン¹⁾を参照。

片頭痛は、もともと女性に多く、月経が誘因となる「月経関連片頭痛」「純粋月経時片頭痛」が特徴的であり、閉経により症状の軽減が認められる場合が多い。これまでの報告からは、HRT施行者のほうが未施行者より、片頭痛の増悪リスクが高いと思われるが¹⁸⁾、影響しないとする報告もある¹⁹⁾。片頭痛は閉経後女性の脳卒中の危険因子とならずHRT施行の禁忌とはならないとされている¹⁾。しかしながら、最近のメタアナリシスの結果では、前兆のある片頭痛による女性の脳卒中のリスク上昇(RR=2.08)が報告されており²⁰⁾、HRTとの関連についての報告はないが注意が必要である。

WHI試験では、経口投与のエストロゲン療法、エストロゲン・プロゲステン併用療法ともに、胆嚢疾患あるいは胆嚢疾患による手術のリスクを有意に増加させた(HR: 1.67, 1.59)²¹⁾。

周閉経期のHRTにより子宮筋腫が増大する可能性や²²⁾、閉経後のHRTにより子宮内膜症が再燃する可能性が報告されている²³⁾。

4. エストロゲン単独療法では、乳癌²⁴⁾、冠動脈疾患²⁴⁾、高血圧患者の脳卒中¹⁴⁾のリスクを増加させない。エストロゲン経皮投与では、中性脂肪を不変か低下²⁵⁾させ、血栓塞栓症²⁶⁾²⁷⁾のリスクを増加させない。薬剤投与期間では、5年未満での投与では乳癌のリスクを増加させない⁶⁾。

薬剤投与開始年齢が60歳未満のものでは、冠動脈疾患リスクを増加させない²⁸⁾²⁹⁾。

文 献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 日本更年期医学会編：更年期医療ガイドブック, 2008, 222 (Text Book)
- 4) Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD: Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 21 (7): 288 (7): 872—881 (I)
- 5) Saeki T, Sano M, Komoike Y, Sonoo H, Honjyo H, Ochiai K, Kobayashi T, Aogi K, Sato N, Sawai S, Miyoshi Y, Takeuchi M, Takashima S: No increase of breast cancer incidence in Japanese women who received hormone replacement therapy: overview of a case-control study of breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 8—11 (II)
- 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) Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G: Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369 (9574): 1703—1710 (II)
- 8) Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O: Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302 (3): 298—305 (II)
- 9) Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH: Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer* 2009; 115: 531—539 (II)
- 10) Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, Rodabough RJ, Chien JW, Wactawski-Wende J, Gass M, Kotchen JM, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Ockene JK, Chen C, Hubbell FA; Women's Health Initiative Investigators: Estrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9697): 1243—1251 (I)
- 11) Slatore CG, Chien JW, Au DH, Satia JA, White E: Lung Cancer and Hormone Replacement Therapy: Association in the Vitamins and Lifestyle Study. *J Clin Oncol* 2010; Feb 16: (II)
- 12) Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators: Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2673—2684 (I)
- 13) Bath PM, Gray LJ: Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342 (I)
- 14) Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Hundrup YA, Obel EB, Pedersen AT: Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol* 2003; 60 (10): 1379—1384 (II)

- 15) Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 18: 273: 199—208 (I)
 - 16) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T: Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2003; 108: 808—813 (I)
 - 17) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rossouw JF; Women's Health Initiative Investigators: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292 (13): 1573—1580 (I)
 - 18) Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ: Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol* 2007; 14: 73—78 (II)
 - 19) Mattsson P: Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache* 2003; 43: 27—35 (II)
 - 20) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T: Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009 Oct 27; 339: b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914. (II)
 - 21) Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC: Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330—339 (I)
 - 22) Yang CH, Lee JN, Hsu SC, Kuo CH, Tsai EM: Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women—a 3-year study. *Maturitas* 2002; 43: 35—39 (II)
 - 23) Soliman NF, Hillard TC: Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climacteric* 2006; 9 (5): 325—335 (III)
 - 24) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701—1712 (I)
 - 25) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T: Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002; Oct 1; 106: 1771—1776 (I)
 - 26) Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336 (7655): 1227—1231 (I)
-

-
- 27) Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY: Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 340—345 (II)
 - 28) Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health Initiative Investigators: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357—365 (I)
 - 29) Toh S, Hernández-Díaz S, Logan R, Rossouw JE, Hernán MA: Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 211—217 (I)
-

CQ6-12 閉経後骨粗鬆症の予防と早期診断・治療は？*Answer*

1. 骨粗鬆症予防のために運動の励行，カルシウム摂取を勧める。(B)
2. 骨粗鬆症の早期発見のためには，65歳以上の女性，および骨折危険因子を有する65歳未満の女性に骨密度測定または椎体X線写真撮影を行う。(B)
3. 骨密度の測定は，基本的に躯幹骨二重エックス線吸収法（DXA）で行うが，末梢骨DXA ないしは踵骨の定量的超音波測定法（QUS）も用いることができる。(C)
4. 骨代謝マーカーは，薬剤の選択あるいは治療効果の評価の目的で測定する。(C)
5. 治療の目的は骨折の予防であるので，薬物治療は骨粗鬆症の診断基準を満たさなくとも骨折危険因子を考慮して開始する。(B)
6. 薬物治療はビスフォスフォネート製剤，選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）を第一選択とする。(A)
7. エストロゲン（結合型エストロゲン，17β エストラジオール）は，骨代謝以外への作用に留意して使用する。(B)

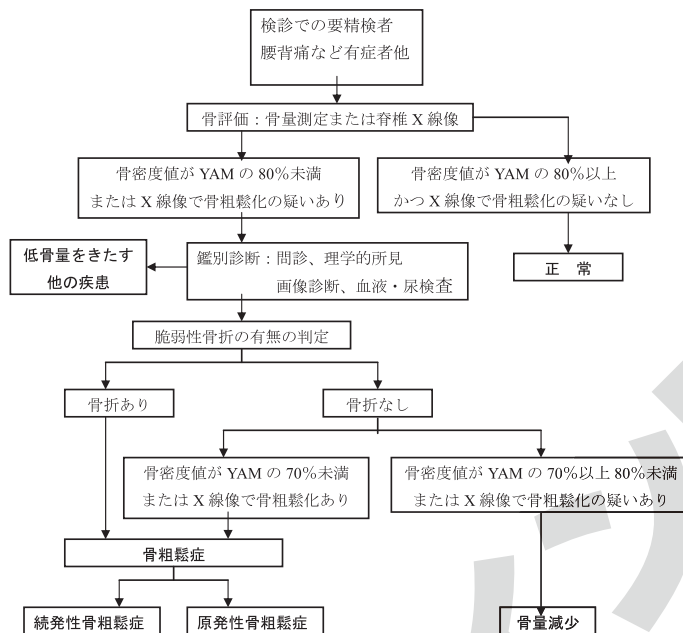
【代表的治療薬の処方例】

| 一般名 | 市販名 | 処方例 |
|-----------|-------------------|--|
| アレンドロネート | ボナロン [®] | 35mg 錠を 1 週 1 回，または 5mg 錠を 1 日 1 回 |
| リセドロネート | ベネット [®] | 17.5mg 錠を 1 週 1 回，または 2.5mg 錠を 1 日 1 回 |
| ミドロネート | ポノテオ [®] | 1mg を 1 日 1 回 |
| 塩酸ラロキシフェン | エピスタ [®] | 60mg を 1 日 1 回 |

▷ 解 説

骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし，骨折リスクが増大しやすくなる骨格疾患」（2000年米国 NIH コンセサスミーティング¹⁾）であり，合併症である骨折を生じることによって疼痛や日常生活動作の制限，QOL の低下を招きうる。したがって本疾患の診療は骨折の発生を防ぐことに主眼が置かれており，その指針は日本骨粗鬆症学会が中心となって作成した「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版²⁾」に詳細に示されている。骨粗鬆症のうち原疾患（甲状腺機能亢進症，性腺機能低下症，低栄養，長期ステロイド使用など）を有するものを続発性骨粗鬆症とし，これを除いたものを原発性骨粗鬆症と呼び，閉経後期骨粗鬆症は後者に含まれる。

骨粗鬆症の診断基準は「日本骨代謝学会診断基準 2000 年度改訂版³⁾」に示されており，第一義的には低骨量の存在である。低骨量は骨密度測定値が「YAM(若年成人女性の平均値；young adult mean)の 80% 未満」とされている。1)「脆弱性骨折（低骨量に起因する非外傷性骨折）がある」場合はそれだけ



(図 1) 原発性骨粗鬆症の診断手順(文献 2 から引用改変)

で骨粗鬆症と診断され、2)「脆弱性骨折がない」場合は骨密度測定値が、① YAM の 70% 未満のときに骨粗鬆症と診断され、② YAM の 70% 以上 80% 未満では「骨量減少症」と診断される。ただし低骨量をきたす疾患（骨軟化症、副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍骨転移など）は除外し、続発性骨粗鬆症では原疾患・病態の診断と治療を行う（図 1）。

閉経後のエストロゲン欠乏状態は骨吸収を亢進させて骨吸収と骨形成のバランスを崩すため、女性では骨粗鬆症が発生しやすく、現在わが国において約 900 万人の女性罹患患者が存在すると推計される。産婦人科外来診療では、閉経後骨粗鬆症のほか、各種婦人科疾患に伴う続発性骨粗鬆症に対する予防と早期診断・治療を行う必要があり、原発性無月経（ターナー症候群など）、神経性食欲不振症や体重減少性無月経、早発閉経、閉経前の卵巣摘出、長期の GnRH アゴニスト治療などの患者が対象となる。

1. 閉経後骨粗鬆症の予防には若年期に高い骨密度を獲得することが重要であり、若年期からの適切な栄養、カルシウム摂取および運動の励行が推奨されている⁴⁾。

カルシウム摂取と骨密度増加との関係については、メタアナリシスによると多くの研究で有意な関連を認めており、その関連は若年女性ではより強く、閉経後女性ではより弱い傾向がある⁵⁾。「日本人の食事摂取基準（2005 年版）」⁶⁾には健康人のカルシウム摂取基準量が示されており、18～69 歳では 1 日 600～700mg、70 歳以上では 1 日 550～650mg である。

閉経後女性の骨粗鬆症の食事療法では、エネルギー源や各種栄養素がバランスよく摂取されていることはいままでのないが、特に骨代謝に関わるカルシウム（800mg 以上、食事で十分に摂取できない場合には 1,000mg のサプリメントを用いる）、ビタミン D（400～800IU（10～20 μ g））、ビタミン K（250～300 μ g）を積極的に摂取することが重要と考えられている（括弧内は一日の目標摂取量）²⁾。特に日光照射不足が疑われる症例ではビタミン D 不足に注意する。

運動に関しては、骨密度の増加のために適度な運動負荷が効果的であることはよく知られている。特に成長期における運動歴の有無が閉経前後の骨密度にまで反映されることが、多くの疫学的調査によっ

（表 1） 骨粗鬆症で測定される骨代謝マーカー（文献 2 から引用改変）

| | カテゴリー | 検体 | 単位 | 基準値 | MSC(%) |
|-----|--------|----|-----------------|--------------|--------|
| BAP | 形成マーカー | 血清 | U/L | 7.9 ~ 29.0 | 23.1 |
| DPD | 吸収マーカー | 尿 | nmol/mmol・Cr | 2.8 ~ 7.6 | 29.6 |
| CTX | 吸収マーカー | 尿 | ug/mmol・Cr | 40.3 ~ 301.4 | 51.1 |
| NTX | 吸収マーカー | 尿 | nmolBCE/mmol・Cr | 9.3 ~ 54.3 | 35.0 |
| | | 血清 | nmolBCE/L | 7.5 ~ 16.5 | 14.2 |

BAP；血清骨型アルカリフォスファターゼ

DPD；尿中デオキシピリジノリン

CTX；尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド

NTX；尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド

・尿マーカーは早朝第一または第二尿を用い、クレアチンで補正した値を用いる。

・MSC(minimum significant change)；最小有意変化

治療効果判定では治療前値からの変化が MSC を超える場合に効果ありとする。

で示されている。最近 10 年間に報告された介入研究では、比較的重い負荷によるトレーニングや週 3～5 回の持続性トレーニングを半年から 3 年くらい行うことで骨密度が増加したとする報告が多数ある⁷⁾。ただし過度な運動負荷は、第 2 度無月経すなわち低エストロゲン状態をきたして逆効果となる可能性があることに留意する。

閉経後女性における運動が椎体や大腿骨頸部の骨量低下を防止することを示す介入研究は多数あるが、運動の種類にも依存する⁸⁾。高齢者についても活発な身体活動が座りがちな生活よりも大腿骨頸部骨折を低下させることが示されており、散歩や背筋を鍛えるような運動を指導することが推奨されている。

2. 骨粗鬆症の早期発見（骨粗鬆症検診）に骨密度測定が有用であることは明らかで、「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2006 年版」²⁾では“すべての 65 歳以上の女性”および“骨折危険因子を有する 65 歳未満の女性”に骨密度測定を推奨している⁹⁾。また早発閉経や閉経前に両側卵巣摘出が行われた女性、GnRH アゴニスト療法を受けている患者で治療前から低骨密度状態にある場合や治療を反復している場合、ステロイド投与を受けている患者など、続発性骨粗鬆症の発症が懸念される対象に対しても骨量低下のリスクを考えて骨粗鬆症検診を行う。

最近では、骨密度測定を行わずに骨折危険因子（年齢、BMI、飲酒、喫煙、骨折の既往、両親の大腿骨頸部骨折既往など）から骨折リスクを評価する FRAX（fracture risk assessment tool）が考案されていて、骨粗鬆症検診対象者の検出や薬物治療の必要性の評価に利用されつつある¹⁰⁾。

3. 骨密度の評価には種々の測定法がある。躯幹骨二重エックス線吸収法(dual X-ray absorptiometry：DXA)は骨折発生頻度の高い椎体や大腿骨近位部の測定に最もよい適応であり、骨折高リスク症例の検出に最適である。躯幹骨 DXA 装置のない施設では、末梢骨 DXA（橈骨、踵骨）や第二手中骨 RA (MD)：radiographic absorptiometry (microdensitometry)、踵骨定量的超音波測定法(quantitative ultrasound：QUS)も骨折リスクの評価に有用な測定法となる。踵骨 QUS は超音波の伝播速度と減衰率により骨を評価する方法で、骨密度を測定しているわけではないが骨折リスクを予測することが報告されている。その測定精度は低いが、放射線を使用しない利点がある¹¹⁾。

4. 骨代謝マーカーは血液や尿検査によって骨代謝回転の状態を評価する指標で、骨形成マーカーと骨吸収マーカーがある(表 1)。骨粗鬆症の診断に用いることはできないが、骨代謝回転が亢進しているほど骨密度に関係なく骨折の危険性が高まることから、骨折危険性の優れた代用指標と考えられている。骨吸収抑制薬を用いるべきかの判断に迷う場合に加えて、患者への説明には利用しやすい。また病態にあった効果的な薬剤選択が可能となり、骨吸収が亢進している症例には骨吸収抑制薬を選択し、亢進の

(表2) 「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン作成委員会」による骨粗鬆症治療薬の推奨レベル

| | 骨密度増加 | 椎体骨折防止 | 非椎体骨折防止 | 総合評価 |
|---------------|-------|--------|---------|------|
| エチドロネート | A | B | B | B |
| アレンドロネート | A | A | A | A |
| リセドロネート | A | A | A | A |
| ラロキシフェン | A | A | B | A |
| 結合型エストロゲン | A | A | A | C |
| 17β エストラジオール | A | — | — | 保留 |
| カルシウム製剤 | C | C | C | C |
| 活性型ビタミン D3 製剤 | B | B | B | B |
| ビタミン K2 製剤 | B | B | B | B |
| カルシトニン製剤 | B | B | C | B |
| イブリフラボン他 | C | C | C | C |

程度が少ない場合には薬剤の追加や変更を考慮する¹²⁾。また骨吸収マーカーは骨吸収抑制薬を開始した場合の効果判定にも用いられる。

5. 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」²⁾では治療の目的を“骨折危険性を抑制し QOL の維持改善を図ること”とし、薬物治療の開始基準について“骨粗鬆症診断基準とは別に定め、骨折危険因子を考慮して決定する”としている。

「骨折危険因子」としては、わが国では“低骨密度”、“既存骨折”(ある特定の一時点におけるエックス線写真での椎体の変形により判定される骨折)、“年齢”に関するエビデンスがあり、WHO のメタアナリシスでは上記に加えて“過度のアルコール摂取”、“現在の喫煙”、“大腿骨頸部骨折の家族歴”が確定している。これらに基づいて同ガイドラインでは、女性に対して以下のような骨折予防のための薬物治療開始基準を設定している。すなわち 1) 脆弱性既存骨折がない場合では、①骨密度が YAM の 70% 未満または、②骨密度が YAM の 70% 以上 80% 未満(すなわち骨量減少)で閉経後であり、過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴のいずれか一つを有する場合、また 2) 脆弱性既存骨折があり 50 歳以上の場合である。

6. 骨粗鬆症の治療薬には様々な種類があり、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」²⁾ではエビデンスの強さによりそれぞれの推奨度が示されている(表 2)。

ビスフォスフォネート製剤は強力な骨吸収抑制作用を有し、アレンドロネート¹³⁾、リセドロネート¹⁴⁾には、骨密度増加、椎体骨折予防、非椎体骨折予防の効果に関して十分なエビデンス(A 評価)があり、治療薬として推奨される。最近、ミノドロネートも利用できるようになっている¹⁵⁾。これらビスフォスフォネート製剤では副作用として顎骨壊死・顎骨髄炎の発症が報告されており注意を要する。多くは歯科治療時の発症であり、歯科治療時には慎重に投与する。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulator : SERM) である塩酸ラロキシフェンは、骨密度増加、椎体骨折予防の効果は十分あり(A 評価)、非椎体骨折予防に関する効果が不十分である(B 評価)ものの、総合評価は A とされている¹⁶⁾。

7. エストロゲン分泌の低下が閉経後骨粗鬆症の要因である以上、エストロゲンの補充は骨粗鬆症の予防や治療に対し最も合理的な手段と考えられ、実際エストロゲンは強力な骨粗鬆症治療薬である。し

かしながらエストロゲンは骨代謝以外に多種の生理および薬理作用を有するため、そのリスクとベネフィットを十分に考慮して用いなければならない。エストロゲン製剤では、結合型エストロゲンは骨密度増加、椎体骨折予防、非椎体骨折予防いずれの効果についても国外でエビデンスが示されているが¹⁷⁾、わが国では骨粗鬆症に対する保険適用がないことに留意する。17 β エストラジオールは保険適用があり、骨密度増加効果のエビデンスがあるため¹⁸⁾、ホルモン補充療法の再評価に伴い閉経後早期にもっと利用されてもよい薬剤であると考えられる。エストリオールは子宮内膜への影響が少ないが、骨密度増加作用は弱い。

カルシウムやビタミン不足が考えられる症例では、摂取を促すとともに活性型ビタミンD製剤、ビタミンK2製剤、カルシウム剤の併用も考慮するが、現段階では推奨しうる薬剤に関してコンセンサスは得られておらず、投薬期間に関してもさらなる検討が待たれる。

骨折の危険性回避のためには上記の薬物療法のみでは不十分である。骨強度を維持する生活習慣、転倒を回避するライフスタイルを勧めることが重要であり、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」²⁾では食事指導、運動指導についても言及されている。これらについてはAnswer1の解説を参照されたい。

文 献

- 1) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1—45 (Guideline)
 - 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版，東京，ライフサイエンス出版，2006 (Guideline)
 - 3) 折茂 肇，林 泰史，福永仁夫，他：原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）．日骨代謝誌2001；18：76—82 (Guideline)
 - 4) Zhu K, Du X, Greenfield H, et al.: Bone mass in Chinese premenarcheal girls: the roles of body composition, calcium intake and physical activity. Br J Nutr 2004; 92: 985—993 (II)
 - 5) Sasaki S, Yanagibori R: Association between current nutrient intakes and bone mineral density at calcaneus in pre- and postmenopausal Japanese women. J Nutr Sci Vitaminol 2001; 47: 289—294 (II)
 - 6) 第一出版編集部編：厚生労働省策定．日本人の食事摂取基準（2005年版），東京，第一出版，2005 (Guideline)
 - 7) Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM: Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in pre-pubescent children: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2001; 16: 148—156 (I)
 - 8) Wallace BA, Cumming RG: Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. Calcif Tissue Int 2000; 67: 10—18 (I)
 - 9) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al.: Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. J Bone Miner Res 2003; 18: 1547—1553 (I)
 - 10) Kanis JA, et al.: FRAX and assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008; 19: 385—397 (II)
 - 11) Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, et al.: Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. Osteoporos Int 2005; 16: 2107—2112 (II)
-

- 12) Committee on the Guidelines for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis, Japan Osteoporosis Society: Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 97—104 (II)
- 13) Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al.: Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 468—474 (I)
- 14) Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al.: Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 517—523 (I)
- 15) Morii H, Nishizawa Y, Taketani Y, et al.; for ONO-5920 Phase II Osteoporosis Treatment Research Group: A randomized controlled trial with ONO-5920 (minodronate/YM529) in Japanese patients with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 1): M342 (I)
- 16) Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al.: Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 313—316 (I)
- 17) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.; Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701—1712 (I)
- 18) Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, et al.: A combination of low doses 17 beta-estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 177—187 (I)

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

Answer

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

▷解説

1. ベセスダシステム報告様式（表 1, 表 2 参照）の ASC-US は「意義不明な異型扁平上皮細胞」と日本語訳され、軽度な異型がみられ、軽度扁平上皮内病変 (LSIL) が疑われるが、LSIL の診断基準をみたくないものをさす。概ね従来の細胞診報告書では要再検査（表層細胞の一部に核肥大がみられる等）に相当する。「判定が難しい」「鑑別が困難である」などと説明されるもので全報告の 5% 以下であることが期待される。文献上、高危険群 HPV が約 50% に検出され、約 10~20% は組織診では中等度異形成や高度異形成、上皮内癌と最終診断される。細胞診による検診の結果、ASC-US と判定された場合には、ただちに HPV 検査を実施することが推奨される。その後の取り扱いに関しては ASCCP (米国コルポスコピー子宮頸部病理学会) のトリアージ（図 1 参照）に準拠する。HPV 検査が陰性の場合には 1 年後に細胞診を再検とする。HPV 検査が陽性の場合にはただちにコルポスコピー・生検（コルポスコピーと生検による精密検査を意味しコルポスコブ所見に基づいて生検を実施する）^{1)~3)}を実施する。

子宮頸部擦過細胞を検査材料として、子宮頸癌を引き起こす高危険群 HPV 感染の有無を判定する検査法には、ハイブリッドキャプチャー法 (HC-II; キアゲン社)、アンプリコア法 (日本ロシュ社) がある。いずれも体外診断薬として薬事の認可を得ており、平成 22 年 4 月からは、保険適用となっている。これらは高危険群 HPV 群の判定を行う定性検査のため、検査結果は「陽性」または「陰性」で報告される。検出可能な HPV 型は 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 および 68 型の 13 種類の高リスク型 HPV 群であり、子宮頸癌から検出される HPV 型をほぼ網羅している。なお、型別判定する検査ではない。西欧および北米をはじめとする世界規模の調査ならびに国内の多数の報告から CIN2 以上の病変検出に高い感度を有することが確認されている^{1)4)~6)}。

2. ハイリスク HPV 検査が ASC-US を対象に保険適用となったので、ASC-US の場合には、ハイリスク HPV 検査が第 1 に奨められる。しかしながら、ASCCP のガイドライン（図 1 参照）と同様に本ガイドラインでもなんらかの理由でハイリスク HPV 検査を実施できない場合には、ただちにコルポスコピーを行い、異常があれば生検をする取り扱いや、6 カ月後と 12 カ月後に細胞診を再検査するという選択肢も許容した。ASC-US には高度上皮内病変が 10~20% 潜在するが、ただちにコルポスコピーをすることで、これらが見落とされる危険性は減少する。また、6 カ月後と 12 カ月後の細胞診再検査

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

ベセスダシステム 2001 細胞診結果とその取り扱い：扁平上皮系

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

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

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

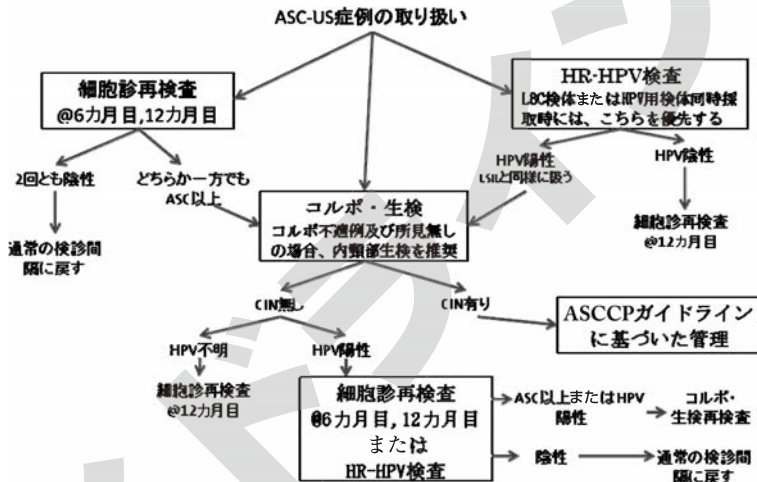
でも ASC-US 以上であればただちにコルポスコピー・生検を行うこととした。

3. ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude H-SIL) は、HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞と訳され、中等度異形成以上を疑うが確定できないと説明される。一方 AGC は異型腺細胞と訳され、腺に異型があるが上皮内腺癌 (AIS) とするには異型が弱いもの、あるいは腺癌が疑われるが断定できないもの、の2つの概念が含まれる。AGC-NOS および AGC-favor neoplastic の2つが設定されている。AGC-NOS (特定不能な異型腺細胞) は腫瘍性かどうかを特定できない場合を示し、AGC-

(表2) (文献1. 日本産婦人科医学会刊 ベセスダシステム 2001 準拋子宮頸部細胞診報告様式の理解のために より引用 一部改変)

ベセスダシステム 2001 細胞診結果とその運用：腺系

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



(図1) ASCCP(米国コルポスコピー子宮頸部病理学会)のガイドライン

favor neoplastic (腫瘍性を示唆する異型腺細胞)は細胞形態は異常であるが、量的質的に内頸部 AIS や浸潤性腺癌の判断に至らないものを指す。また、AGC-NOS では内頸部由来か内膜由来か特定できるときは区別すること、AGC-favor neoplastic では内頸部由来が特定できるときは、記すこととされている。

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

文 献

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