

## 1 第3回「産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編」コンセンサスミーティング

### 3 資料全体に関する注意点

#### 5 1. 本書の構成

6 この資料には19項目のClinical Questions(CQ)が設定され、それに対するAnswerが  
7 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  
8 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  
9 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  
10 レベル(I、II、あるいはIII)が示されている。

#### 11 2. ガイドラインの目的

12 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  
13 示すこと。本書の浸透により、以下の4点が期待される。

- 14 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。
- 15 2) 婦人科医療安全性の向上
- 16 3) 人的ならびに経済的負担の軽減
- 17 4) 医療従事者・患者の相互理解助長

#### 18 3. 本書の対象

19 日常、婦人科外来診療に従事する医師、看護師を対象とした。1次施設、2次施設、3次  
20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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。

#### 27 4. 責任の帰属

28 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  
29 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  
30 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。

#### 31 5. 作成の基本方針

32 2009年未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  
33 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。

#### 34 6. 推奨レベルの解釈

35 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  
36 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  
37 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  
38 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。

41 A:(実施すること等を)強く勧める

42 B:(実施すること等が)勧められる

43 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)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

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

7. 自施設で対応困難な検査・治療等が推奨されている場合の解釈

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

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

B：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「勧める」

C：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「考慮する」

以下に解釈例を示す。

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

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

8. 保険適用がない薬剤等について

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

学会・医会としては今後、これら薬剤の保険適用を求めていくことになる。

9. 文献

文献検索にかけ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ある。

- 1 第3回コンセンサスメETINGで検討されるCQ案
- 2
- 3 CQ2-09 良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞の類似疾患との鑑別と管理は？
- 4 CQ2-10 出血性黄体嚢胞・卵巣出血の診断は？
- 5 CQ2-11 子宮頸管ポリープの取り扱いは？
- 6 CQ2-16(1) HPV DNA 検査の臨床的意義は？
- 7 CQ2-16(2) HPV ワクチン接種の対象は？
- 8 CQ2-16(3) HPV ワクチン接種の際の説明は？
- 9 CQ2-16(4) HPV ワクチン接種の方法は？
- 10 CQ2-17 婦人科癌治療後の外来管理は？
- 11 CQ3-06 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断と治療は？
- 12 CQ4-03 OHSSの発症や重症化の予防は？
- 13 CQ6-03 月経周期の移動方法は？
- 14 CQ6-04(1) 更年期障害の診断は？
- 15 CQ6-04(2) 更年期障害の治療は？
- 16 CQ6-05 萎縮性膣炎の治療は？
- 17 CQ6-06 ホルモン補充療法の有害事象について尋ねられたら？
- 18 CQ6-09 性成熟期女性の不正出血の診断の留意点は？
- 19 CQ6-10 女性心身症・不定愁訴の治療は？
- 20 CQ6-12 閉経後骨粗鬆症の予防と早期診断・治療は？
- 21 CQ6-15 更年期障害における漢方治療・代替医療はどのように行うか？
- 22

1 CQ02-09 良性腫瘍と考えられる卵巢嚢胞の類似疾患との鑑別と管理は？

3 Answer

- 4 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  
5 機能性嚢胞との鑑別をする。(B)
- 6 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。  
7 (B)
- 8 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)
- 9 4. 手術をしない場合は、最初は1～3ヶ月後、以後3～6ヶ月毎に経過観察を行う。(C)
- 10 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)

12 解説

13 1. 卵巢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  
14 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。<sup>1)</sup> それに加え、卵巢は  
15 他臓器癌の転移性腫瘍も5%程度ある。卵巢癌早期発見の試みが行われてきたが、超音波  
16 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。<sup>2)</sup>  
17 悪性が疑われる場合は、MRIで精査する。異常が疑われる腹水がある場合は腹水細胞診  
18 を行う。また、卵巢周囲から発生する傍卵巢嚢胞、卵管水腫、偽嚢胞などの非腫瘍性病変  
19 や、生殖年代では卵胞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  
20 別をする。機能性嚢胞が疑われる場合は、卵巢周期を考慮し、経過を追って観察する。さら  
21 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  
22 がある(CQ02-04参照)。<sup>3)</sup>

23 1) 超音波断層法

24 経膈超音波による良性・悪性の正診率は90%程度とされている。<sup>4)</sup> 一般に悪性を疑わせる所見は充実性構造、腫瘍壁から  
25 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。  
26 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  
27 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  
28 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  
29 いる(図1)。<sup>5)</sup> これによると、悪性腫瘍である確率はI型・II  
30 型・III型では3%以下であり、IV型は約50%、V型は約70%、  
31 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  
32 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  
33 での治療を行う。

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		

38 (図1) 卵巢腫瘍のエコーパターン分類

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

## 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。<sup>6)</sup>

## 3) MRI

卵巣腫瘍の診断においてMRIは非常に有用である。骨盤内臓器である子宮や卵巣に対しては、CTよりもMRI検査が優れている。T1およびT2強調画像に加えて、造影MRIを行うと、より一層良悪性の診断をつけやすくなる。MRIで悪性を疑わせる所見は、右表が代表的なものである(表1)。<sup>7)</sup>

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

(表1) MRIでの卵巣癌の診断基準

## 4) CT

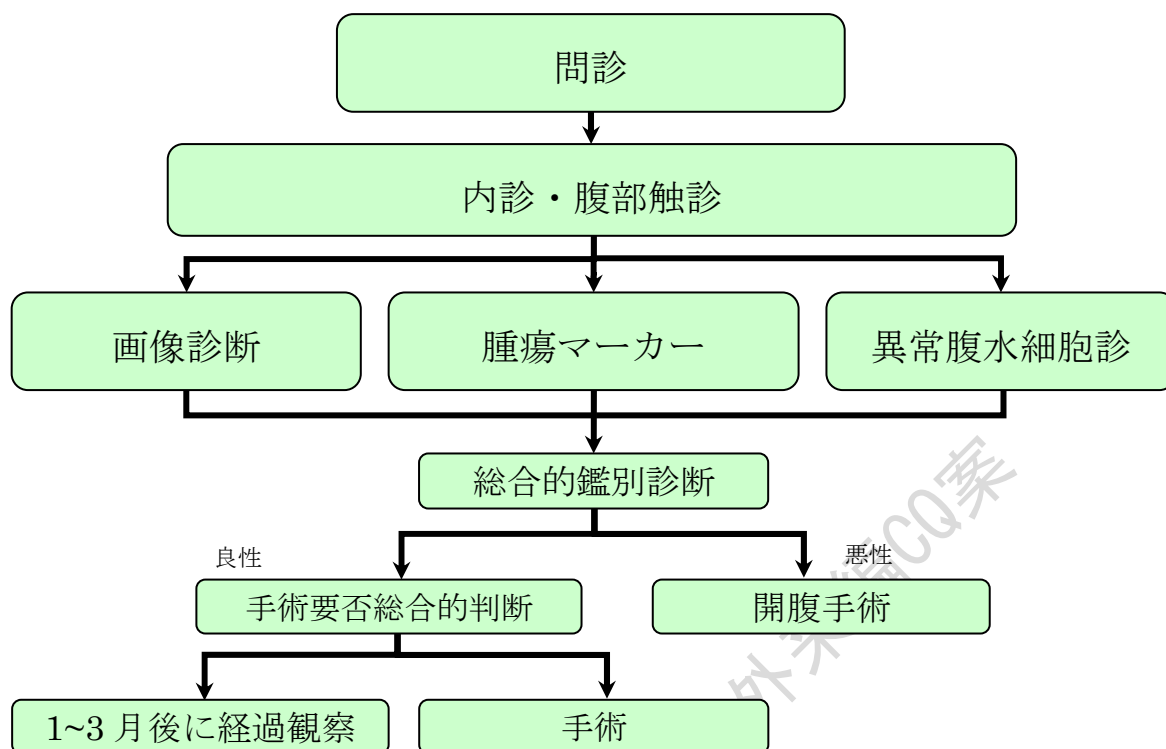
CTは一般には骨盤内臓器である卵巣には不向きである。しかし、リンパ節腫脹や遠隔転移などを検出するためには有用である。悪性が疑われる場合には、造影CTを行う。

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。<sup>8)</sup>

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、説明の上で決定することが重要である。

4. 手術をしない場合で、機能性腫瘍や悪性腫瘍の疑いがある場合は、最初は1~3ヶ月後に再診をする。また、貯留嚢胞など3~6ヶ月で変化するものが疑われる場合は、3~6ヶ月毎に経過を観察する。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。



(図2) 卵巣腫瘍の診断と管理のフローチャート

## 文献

- 1) Curtin, JP. Management of the adnexal mass. Gynecol Oncol 1994; 55:S42(II)
- 2) Crayford TJB, Campbell S, Bourne TH, et al :Benign ovarian cysts and ovarian cancer : a cohort study with implications for screening, Lancet 2000; 355:1060-1063 (II)
- 3) 小林浩 : 症例から学ぶ生殖医学 4)子宮内膜症/子宮腺筋症 卵巣チョコレート嚢胞と癌化. 日産婦誌 2005; 57: N-351-355 (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 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 (編集・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は? 2008 : 138-139 (III)

1 CQ02-10 出血性黄体嚢胞・卵巣出血の診断は？

2  
3 Answer

- 4 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)  
5 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  
6 合はダグラス窩穿刺で確認する。(C)  
7 3. 腹腔内出血を認めた場合、異所性妊娠を除外する。(B)  
8 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  
9 急激に低下し出血の持続が疑われる場合は、緊急手術の適応がある。(B)

10  
11 解説

12 1. 卵巣出血は婦人科急性腹症の代表的な疾患である。

13 1) 成因は多様で腹腔内出血をきたす婦人科急性腹症では異所性妊娠に次いで頻度  
14 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  
15 れる。<sup>1)</sup> 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)  
16 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  
17 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  
18 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  
19 らの出血があり、卵胞出血は排卵に伴う断裂血管からの出血であり、出血性黄体嚢胞  
20 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ある。卵巣  
21 出血は、出血性黄体嚢胞から腹腔内へ出血したものが多いとされる。

22 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  
23 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。<sup>2)</sup> 経妊・  
24 経産には有意差はない。<sup>2) 3)</sup> 症状は、急性の下腹部痛を主訴とすることが多い。圧  
25 痛・筋性防御などの腹膜刺激症状のほかに悪心・嘔吐・下痢などの消化器症状も呈す  
26 る。腹痛の程度は出血の程度により様々である。

27 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  
28 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  
29 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  
30 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、<sup>3)</sup> 部位は左より  
31 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  
32 れている。<sup>2)</sup>

33 2. 画像診断

34 1) 超音波検査

35 腹腔内出血の診断は経膈超音波検査でダグラス窩の echo free space を確認するこ  
36 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  
37 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  
38 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  
39 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が、以下の4  
40 つのグループに分類される。<sup>4) 5)</sup>

41 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  
42 少ない卵巣内の出血を表す。

43 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  
44 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。

45 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。

1 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  
2 輝度が減衰していったもの。

3 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。  
4 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  
5 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。

## 6 2)CT

7 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  
8 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  
9 られ、高吸収の血液内に相対的に低吸収の卵巣が認められる。黄体嚢胞破裂の場合は、  
10 嚢胞壁は厚く強く造影されるのが特徴的である。<sup>6)</sup>  
11 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。

12 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  
13 出血の可能性はある。妊娠と合併した卵巣出血の発症は、非妊娠時と異なり月経第  
14 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  
15 れている。<sup>4)</sup>

16 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  
17 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  
18 かし、推定腹腔内出血量が 500ml 以上または血色素量 8g/dl 未満で、かつ卵巣出血が  
19 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、<sup>4)</sup> 一次機関は搬送の  
20 検討が必要である。腹腔内の出血量は、血色素量の減少からの推定の他、エコー像で  
21 モリソン窩の出血貯留やダグラス窩の出血貯留深度 5cm 以上で約 400ml と推定する  
22 方法がある。

## 23 文献

- 24 1) 京哲：卵巣茎捻転、卵巣出血. 救急医学 2008, 32: 1043-1047.(Ⅲ)  
25 2) Hallatt JG, F.A.C.O.G., Clyde H. Steele, Mark Snyder, Ruptured corpus  
26 luteum with hemoperitoneum: A study of 173 surgical cases. Am J Obstet  
27 Gynecol 1984, 149:5-8. (Ⅱ)  
28 3) Hibbard, LT: Corpus luteum surgery. Am J Obstet Gynecol 1979, 135: 666-670.  
29 (Ⅱ)  
30 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,  
31 97: 365-370. (Ⅱ)  
32 5) T. Okai, K Kobayashi, E. Ryo, H. Kagawa, S. Kozuma and Y. Taketani  
33 Transvaginal sonographic appearance of hemorrhagic functional ovarian cysts  
34 and their spontaneous regression. Int J Gynecol Obstet, 1994, 44: 47-52.(Ⅱ)  
35 6) 小倉裕司、角由佳、鵜飼勲、田原正浩、高濱潤子、杉本壽ら：急性腹症. 外科治療  
36 2005, 92: 71-82. (Ⅲ)  
37  
38



1 CQ02-11 子宮頸管ポリープの取り扱いは？

2

3 Answer

4 1. 原則的には切除し、組織学的検索を行う。(B)

5 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。

6 (C)

7 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、

8 3)電気メスによる焼灼切除、などから選択する。(B)

9

10 解説

11 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、  
12 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、  
13 稀に悪性の報告もある<sup>1)</sup>。Berzolla らの study では、ポリープ全体 (2246 例) の約 0.1% に悪  
14 性、約 0.5% に異形成が見られた<sup>2)</sup>。このように、子宮頸管ポリープの中にも悪性の可能性が  
15 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  
16 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。

17 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  
18 を誘発する可能性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  
19 防的に切除した方がよいという肯定的な考え方がある。<sup>3) 4)</sup> 金山は、10-20 週の子宮頸管ポ  
20 リープ合併妊娠では、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  
21 発生が高かったと報告している。<sup>5)</sup> 妊娠中に子宮頸管ポリープが存在すると物理的な頸管  
22 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  
23 管ポリープ切除術は比較的安全であるが、基礎に存在する感染に対する治療を行う必要があ  
24 る。<sup>4)</sup>

25 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  
26 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、  
27 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  
28 再受診を勧め、切除部位の診察をする。

29 以下に手技の実際について述べる。<sup>6)</sup>

30 1) 捻除術:ポリープの茎の基部をペアン鉗子などで挟鉗し、一方向に回転させて切除す  
31 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  
32 ない。捻除術後の創部処置は、フラセチンパウダー<sup>®</sup>の使用やガーゼタンポンなどで圧迫止  
33 血を行う。

34 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。

35 3) 焼灼切除術:茎がはっきりしない場合や基部が奥で見えない場合は、レゼクトスコー  
36 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。

37

38

1 文献

- 2 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.  
3 産婦中四会誌 2001;50 : 56-58 (III)
- 4 2) Berzolla.C, Schnatz. P. Dysplasia and malignancy in endocervical polyps. J  
5 Womens Health 2007;16:1317-1321 (II)
- 6 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 :  
7 1323-1325 (III)
- 8 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  
9 2004;34 : 74-75 (II)
- 10 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ターゼ活性との関  
11 連. 日産婦誌 1991;43 : 26-30(II)
- 12 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)
- 13

1 CQ2-16-1 HPV DNA 検査の臨床的意義は?

2 Answer

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

10

11 ▷解説

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

24

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

29 従来の頸がん検診において、細胞形態による診断は感度・再現性が乏しく、時に見落と  
30 しが見られるなど細胞診のみの検診の限界や問題点が指摘されている. 細胞診と比較して、  
31 ハイリスク HPV検査は病変を検出する感度 (病変を持っている女性を陽性として判定する確  
32 率) は高い. 海外7ヶ国からのスタディをレビューしたWright TC Jrらの論文を見ると<sup>2)</sup>, CIN2  
33 以上の病変の検出感度は細胞診 (mean69.7%, range 33-94%) と比べて、 HPV検査 (mean 90.8%,  
34 range 82-96%) の方が明らかに高く、スタディによるバラツキも小さい. 細胞診は国・地域  
35 や細胞診診断士によって感度に差が出るが、 HPV検査はそのようなものに左右されない客観  
36 的な検査である. その一方で、特異度 (病変を持たない女性を陰性として判定する確率) は  
37 細胞診 (mean 96.0%, range 78-97%) と比べて、 HPV検査の方がやや低い (mean 93.1%, range  
38 82-97%). 最近報告された大規模なランダム化比較試験でも同様の結果が示された<sup>3)</sup>. 細胞診  
39 と HPV検査のあいだの特異度の差は若年女性でさらに広がる<sup>4)</sup>. これは病変を持たない一過性  
40 の不顕性 HPV感染がとくにsexual activityの高い20代の若年女性に多いことに起因している.  
41 米国食品医薬品局 (FDA) が30歳以上の女性に限って細胞診との併用を承認した理由はここに  
42 ある.

43 30歳以上の女性に対して細胞診とハイリスク HPV検査を併用して両方とも陰性の場合、  
44 検査した時点で CIN 2以上の病変があるのに見逃されている可能性はほとんどないと考えて

1 よい<sup>1)</sup>。さらに、細胞診とハイリスクHPV検査の両方が陰性の場合はその後10年のあいだにCIN  
2 2-3以上の病変が見つかる確率も格段に少ない<sup>5)</sup>。このように、細胞診とハイリスクHPV検査の  
3 両方が陰性であった場合はかなり安心して良いので、米国ガイドラインでは次のスクリーニ  
4 ング検査は3年後でよいとしている。

5 細胞診が陰性であってもハイリスクHPV検査陽性の場合はずでに病変を持っていて見逃  
6 されている可能性と今後病変を生じてくる可能性があるので6-12ヵ月後に両方の再検査が推  
7 奨されている。2009年に米国ガイドラインでは、HPV16/18陽性と陰性で大きくリスクが異な  
8 るため<sup>6)</sup>、細胞診陰性/ハイリスクHPV陽性の場合にはCervista HPV16/18検査（サード・ウェイ  
9 ブ社）を行ってHPV16/18陽性の場合にはただちにコルポ診を、HPV16/18陰性の場合には12ヶ月後に  
10 細胞診とハイリスクHPV検査の両方の再検を行うというリコメンデーションを追加した（ただ  
11 し、現在のところCervista HPV16/18は我が国では未承認で使用できない）。<sup>7)</sup>

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

20  
21 2B. HPV DNA検査はCIN治療後のフォローアップにおいて病変の残存・再発の早期発見に有用であ  
22 るとする報告がある<sup>9,10)</sup>。長井らは円錐切除術を行ったCIN3患者58例の前方視的研究を報告し  
23 ている<sup>9)</sup>。治療前にHPV DNA陽性であった56例のうち、45例 (80%)が円錐切除後にHPV DNA陰性  
24 になった。治療前からHPV DNA陰性だった症例2例も含めて円錐切除後にHPV DNA陰性であった  
25 症例では一例もCINの再発をみなかったが、円錐切除後も引き続きHPV DNA陽性であった11例  
26 中5例 (46%)でCINの再発がみられた。

27  
28 4. 頸がん発症のリスクは検出されるHPVのタイプによって異なるので<sup>11)</sup>、CIN1-2患者のフォロ  
29 ーアップにおいてHPVタイピング検査の結果はリスク評価に利用可能と考えられる<sup>12)</sup>。しかし  
30 ながら、HPVタイピング検査の有用性についてはデータがまだ不足している。我が国の主要HPV  
31 論文のメタアナリシス<sup>13)</sup>の結果からは我が国では浸潤癌からの検出頻度が高いHPV16, 18, 31,  
32 33, 35, 52, 58型の7つのタイプで進展リスクが高いと推定されるが、臨床応用するにはさ  
33 らなるデータの集積が必要である。

34  
35 なお、HPVワクチン接種のためにHPV DNA検査を行わない (CQ2-16-2参照)。

36  
37  
38 ===== 文 献 =====

39 1. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 American  
40 Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006  
41 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer  
42 screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007;197:346-55. (Guideline)  
43 2. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim  
44 guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical  
45 cytology for screening. Obstet Gynecol 2004;103:304-9. (Guideline)

- 1 3. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al.  
2 Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group: Human papillomavirus DNA versus  
3 Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1579-88. (I)
- 4 4. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the  
5 European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer  
6 screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101. (III)
- 7 5. Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al. The absolute  
8 risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive,  
9 cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006;66:10630-6. (II)
- 10 6. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated  
11 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV)  
12 type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical  
13 practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-1079. (II)
- 14 7. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology: Clinical Update: HPV  
15 Genotyping, 2009. Available at  
16 [http://www.asccp.org/pdfs/consensus/clinical\\_update\\_20090408.pdf](http://www.asccp.org/pdfs/consensus/clinical_update_20090408.pdf) (Guideline)
- 17 8. Cox JT, Schiffman M, Solomon D; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective  
18 follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia  
19 grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative  
20 colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-1412. (II)
- 21 9. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus  
22 infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease  
23 recurrence? *Gynecol Oncol* 2000;79:294-9. (III)
- 24 10. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9 Clinical  
25 applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24;S3/78-89.  
26 (III)
- 27 11. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human  
28 papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical  
29 lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-32. (III)
- 30 12. Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE. Atypical Squamous Cells of Undetermined  
31 Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study Group. Human  
32 papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J*  
33 *Infect Dis* 2006;194:1291-9. (II)
- 34 13. Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al. Do we need a  
35 different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer*  
36 2006;119:2713-5. (III)

37  
38

1 CQ2-16 (2) HPV ワクチン接種の対象は?

2 Answer:

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

10

11 ▷解説

12 性器に感染するヒトパピローマウイルス(HPV: human papillomavirus)としては約30タイプが  
13 知られるが、そのうち約15タイプ(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73,  
14 82型など)が子宮頸癌関連HPVである<sup>1)</sup>。世界中で子宮頸癌から最も高頻度に検出されるのは  
15 HPV16型であり、2番目がHPV18型である。それ以外のHPVとしては尖圭コンジローマの原因と  
16 なるHPV6/11型がよく知られている。

17 現在までに海外の多くの国々で承認されているHPVワクチンはグラクソスミスクライン  
18 (GSK)社が開発したサーバリックス<sup>®</sup>とメルク社(本邦では万有製薬)が開発したガーダシル<sup>®</sup>  
19 の2種類である。前者は子宮頸癌からの検出率が最も高いHPV16/18に対する2価ワクチンで、  
20 後者はHPV16/18に尖圭コンジローマの原因ウイルスであるHPV6/11を加えた4価ワクチンであ  
21 る。これらのワクチンは、ウイルスDNAを持たない(感染性のない)人工ウイルス粒子

22 (virus-like particle, VLP)を抗原とし、中和抗体を誘導することによってHPVが細胞に感  
23 染する前に感染をブロックするしくみである。いずれも筋注による3回接種(0, 1-2, 6か月)  
24 となっているが、これまでの海外臨床試験ではHPV16/18による感染の予防効果と前癌病変発  
25 生の予防効果は100%に近く、重篤な有害事象は報告されていない<sup>2)3)</sup>。我が国の臨床試験でも  
26 同様の結果が得られている<sup>4)5)</sup>。現在のところ、中和抗体価は少なくとも7年間は維持されるこ  
27 とが確認されており、かなりの長期間効果が持続すると期待される<sup>6)</sup>。ガーダシル<sup>®</sup>は現在米  
28 国をはじめ海外100ヶ国以上で、サーバリックス<sup>®</sup>も欧州や豪州など100ヶ国以上で認可されて  
29 おり、米国<sup>7)8)</sup>と欧州<sup>9)</sup>においてガイドラインが提唱されている。我が国では2009年10月にサ  
30 ーバリックス<sup>®</sup>が承認されたが、ガーダシル<sup>®</sup>は承認申請中である(2010年3月末日現在)。し  
31 たがって、現在のところ我が国ではサーバリックス<sup>®</sup>のみが接種可能である。費用の公費負担  
32 に関して主要国での扱いはさまざまであるが、ヨーロッパ諸国、カナダ、オーストラリア、  
33 ニュージーランドなど26カ国において政府が費用の全額もしくは一部を補助している。我が  
34 国では一部の自治体のみで公費補助を行っている。

35 ワクチン効果は基本的にはHPV16/18感染に限って認められる。ただし、HPV31, 33, 45  
36 型に対しても交差反応による予防効果がいくらか期待できるという報告がある<sup>3)10)</sup>。ワクチン  
37 が普及すれば、HPV16/18の検出頻度から約50-70%の子宮頸癌を大幅に予防することができる  
38 と推測されている<sup>11-13)</sup>。しかし、現行のワクチンではすべての子宮頸癌を予防することがで  
39 きるというわけではないので、ワクチンを接種した女性もこれまでと同様に子宮頸がん検診  
40 を受ける必要がある。なお、男性に対する接種は免疫原性と安全性に関するデータはあるが、  
41 有効性に関するデータが不足しているため海外でもほとんどの国で承認されていない。

42

43

- 44 1. このワクチンでは既感染者に対する治療的効果は全くないので<sup>14)</sup>、既往感染者を含む集団  
45 ではHPV16/18に関連した前癌病変の発生予防効果は約90-100%から約30-40%まで低下して  
46 しまう<sup>2)3)</sup>。したがって、まだHPVに感染していない初交前に接種することが最も重要であ

1 る。このように初交前に接種した方が予防効果は高いこととワクチンに対する免疫反応が  
2 思春期では特によいことから最も優先的に接種が推奨されるのは10-14歳の女性である。こ  
3 の年齢層の女性は将来期待される公費負担によるuniversal vaccinationの候補である。な  
4 お、サーバリックス®は10歳以上の女性に、ガーダシル®は9歳以上の女性に接種することが  
5 できる。

6 2. 10-14歳の女性の次に優先的に接種が推奨されるのは15-26歳までの女性である。とくに性  
7 交未経験の女性では14歳までの女性と同じく高いワクチン効果が見込まれる。この年齢層  
8 の女性は公費補助によるcatch-up vaccinationの候補である。

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

15 4・5. 既往感染者や子宮頸部細胞診陽性者に対してもワクチンが害となることはないので、海外  
16 ガイドラインでは接種に際して子宮頸部細胞診やHPV検査を義務づけていない<sup>7-9)</sup>。これら  
17 の女性に対してもまだ感染していない型の将来の感染を予防することが期待できる点で  
18 接種する価値があるので、希望があれば接種してよい。HPV16とHPV18が同時に陽性となる  
19 女性は非常に少なく、ワクチン接種のために事前にHPV検査を行う必要はない。細胞診軽  
20 度異常（既往含む）の女性、ハイリスクHPV検査陽性の女性、尖圭コンジローマや子宮頸  
21 部軽度異形成の女性などをワクチンの対象から除外する必要はない。

22 6. 妊娠中に接種する有効性・安全性が確立していないため、妊婦には接種しない。しかし、  
23 ワクチンが妊娠や胎児に影響を及ぼすことを示すデータがあるわけではない。ワクチン接  
24 種中に妊娠した女性のデータでは自然流産、新生児死亡、先天奇形などの発生率はワクチ  
25 ン群とプラセボ群のあいだで全く差がない<sup>16-18)</sup>。米国のガイドラインではワクチン接種後  
26 に妊娠が判明した場合でも人工妊娠中絶の必要はないとしている<sup>7)</sup>。最初のワクチン接種  
27 後に妊娠が判明した場合は、それ以降のワクチン接種は分娩後に行う。

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

30  
31 付記) サーバリックス®添付文書において<sup>17)</sup>

32 接種不適当者(接種が適当でない者)は次のとおりである。

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

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

- 38 1) 血小板減少症や凝固障害を有する者(接種後出血のおそれ)
- 39 2) 心臓血管性疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害などを有する者
- 40 3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた
- 41 4) 過去に痙攣の既往がある者
- 42 5) 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全症の患者  
43 がいる者
- 44 6) 妊婦または妊娠している可能性がある者
- 45 7)

===== 文 献 =====

- 1  
2 1. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al.  
3 International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.  
4 Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical  
5 cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27. (II)
- 6 2. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent  
7 high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27. (I)
- 8 3. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. HPV PATRICIA  
9 Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine  
10 against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA):  
11 final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*  
12 2009;374:301-14. (I)
- 13 4. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus 16/18  
14 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of  
15 a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*  
16 2010;20:404-10. (I)
- 17 5. Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H. Immunogenicity,  
18 reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in  
19 Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled  
20 trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:905-11. (I)
- 21 6. David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, et al. Long-term  
22 persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the  
23 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses.  
24 *Gynecol Oncol* 2009;115:S1-6. (III)
- 25 7. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Centers for Disease  
26 Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).  
27 Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee  
28 on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-24. (Guideline)
- 29 8. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. Gynecologic  
30 Cancer Advisory Group. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus  
31 (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*  
32 2008;57:7-28. (Guideline)
- 33 9. Hamers F, Lopaleo P, Clayes P, Anttila A, Finn A, Lévy-Bruhl D, et al. Guidance for  
34 the introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union countries.  
35 *Euro Surveill* 2008;13:pii8022. (Guideline)
- 36 10. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et  
37 al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18)  
38 L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine  
39 HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-35.  
40 (I)
- 41 11. Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al. Do we need a  
42 different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer*  
43 2006;119:2713-5. (III)
- 44 12. Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, et al. Human papillomavirus  
45 infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 2008;26 Suppl  
46 12:M30-42. (III)



- 1 13. Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, et al. Human  
2 papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and  
3 type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009;100:1312-6. (III)
- 4 14. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al.  
5 Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike  
6 particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial.  
7 *JAMA* 2007;298:743-53. (I)
- 8 15. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et  
9 al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types  
10 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised,  
11 double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57. (I)
- 12 16. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Singhs HL, Cibrero KL, et al; Quadrivalent  
13 Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. Pregnancy and infant outcomes  
14 in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined  
15 analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.*  
16 2009;114:1179-88. (III)
- 17 17. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al. Pregnancy  
18 outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine.  
19 *Obstet Gynecol.* 2009;114:1170-8. (III)
- 20 18. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al; CVT group.  
21 Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types  
22 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ.* 2010 (published  
23 on line) (III)
- 24 19. サーバリックス®添付文書：2010年2月作成（第2版）  
25

1 CQ2-16-3 HPV ワクチン接種の際の説明は？

2 Answer:

3 以下の説明を含むこと。

- 4 8. HPV16, HPV18の感染を予防し、子宮頸癌の60-70%の予防が期待できるワクチンであるこ  
5 と。(A)
- 6 9. 子宮頸癌やその前癌病変、既存のHPV感染に対する治療効果はないこと。(A)
- 7 10. 性的活動の開始前に接種すると最も効果的であること。(B)
- 8 11. 子宮頸がん検診の必要性。(B)
- 9 12. 3回接種の接種スケジュールと費用。(A)
- 10 13. 局所の疼痛・発赤・腫脹、失神、頭痛、ショックなどの主な有害事象発生の可能性。(A)

11

12 ▷解説

- 13 1. これまでの臨床試験ではHPV16/18による感染の予防効果と前癌病変発生の予防効果は  
14 100%に近い<sup>1-3)</sup>。サーバリックス<sup>®</sup>によるワクチン効果は基本的にはHPV16/18感染に限って  
15 認められる(ただし、HPV31, 33, 45型に対しても交差反応による予防効果がいくらか期  
16 待できるという報告がある)<sup>2)4)</sup>。現在のところ、中和抗体価は少なくとも7年間は維持さ  
17 れることが確認されており、かなりの長期間効果が持続すると期待される<sup>5)</sup>。ワクチンが  
18 普及すれば、HPV16/18の検出頻度から約60-70%の子宮頸癌を大幅に予防することができる  
19 と推測されている<sup>6-8)</sup>。
- 20 2. HPVワクチンは、中和抗体を誘導することによってHPVが細胞に感染する前に感染をブロッ  
21 クして予防する。したがって、すでに成立した感染に対する治療的効果は全くない<sup>9)</sup>。子  
22 宮頸部病変やHPV感染を治癒させるものではないことをよく説明する。
- 23 3. このワクチンでは既感染者に対する治療的効果は全くないので<sup>9)</sup>、既往感染者を含む集団  
24 ではHPV16/18に関連した前癌病変の発生予防効果は約90-100%から約30-40%まで低下して  
25 しまう<sup>1)2)</sup>。したがって、まだHPVに感染していない初交前に接種することが最も効果的で  
26 ある。しかしながら、45歳までの年齢層でワクチンの有効性が証明されており<sup>10)</sup>、まだ感  
27 染していない型の将来の感染を予防することが期待できる。
- 28 4. 現行のワクチンでは約60-70%の子宮頸癌を大幅に予防することができると推測されてい  
29 るが<sup>6-8)</sup>、すべての子宮頸癌を予防することができるというわけではないので、ワクチン  
30 を接種した女性も子宮頸がん検診を受ける必要がある。
- 31 5. 十分な予防効果を得るには3回の接種が必要である。サーバリックス<sup>®</sup>の場合、2回目、3回  
32 目の接種はそれぞれ初回接種後1ヶ月、6ヶ月で行う<sup>11)</sup>。接種期間を変更せざるをえない場  
33 合には、初回と2回目の接種間隔は少なくとも4週間は空けることとし、2回目と3回目の接  
34 種間隔は少なくとも16週間は空けるようにする。高価なワクチンであるので、接種前に費  
35 用についても説明を行う。一部の自治体では11-14歳の女性に対して公費補助を行っている。  
36
- 37 6. 国内臨床試験では<sup>11)</sup>、局所の副反応として疼痛(99.0%)、発赤(88.2%)、腫脹(78.8%)が認  
38 められている。全身性の副反応としては、疲労(57.7%)、筋痛(45.3%)、頭痛(37.9%)、胃  
39 腸症状(24.7%)、関節痛(20.3%)、発疹(5.6%)、発熱(5.6%)、蕁麻疹(2.6%)が認められて  
40 いる。ただし、接種スケジュールの変更や中止を必要とするほどの有害事象はみられてい  
41 ない<sup>12)</sup>。接種後は、接種部位を清潔に保ち24時間以内は過激な運動を控えること、局所の  
42 異常反応や体調の変化を生じた場合は医師の診察を受けることを伝える。なお、接種当日  
43 の入浴は差し支えない。
- 44
- 45
- 46

1 ===== 文 献 =====

- 2 20. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent  
3 high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27. (I)
- 4 21. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. HPV PATRICIA  
5 Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine  
6 against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA):  
7 final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*  
8 2009;374:301-14. (I)
- 9 22. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus 16/18  
10 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of  
11 a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*  
12 2010;20:404-10. (I)
- 13 23. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et  
14 al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18)  
15 L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine  
16 HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-35.  
17 (I)
- 18 24. David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, et al. Long-term  
19 persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the  
20 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses.  
21 *Gynecol Oncol* 2009;115:S1-6. (III)
- 22 25. Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al. Do we need a  
23 different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer*  
24 2006;119:2713-5. (III)
- 25 26. Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, et al. Human papillomavirus  
26 infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 2008;26 Suppl  
27 12:M30-42. (III)
- 28 27. Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, et al. Human  
29 papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and  
30 type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009;100:1312-6. (III)
- 31 28. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al.  
32 Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike  
33 particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial.  
34 *JAMA* 2007;298:743-53. (I)
- 35 29. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et  
36 al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types  
37 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised,  
38 double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57. (I)
- 39 30. サーバリックス\*添付文書：2010年2月作成（第2版）
- 40 31. Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H. Immunogenicity,  
41 reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in  
42 Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled  
43 trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:905-11. (I)

1 CQ2-16-4 HPV ワクチン接種の方法は？

2 Answer:

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

10

11 ▷解説

12 実際の接種に際しては以下の点に注意して行う必要がある<sup>1)</sup>。

- 13 7. 問診や検温、診察によって接種不相当者や接種要注意者に該当しないことを確認し接種  
14 の適否を慎重に判断した後（CQ2-16-2参照）、ワクチン接種の必要性、有用性、副反応な  
15 どについて十分な説明を行い（CQ2-16-3参照）、被接種者（18歳未満では保護者）の同意を  
16 得た上で接種する。  
17 8. サーバリックス<sup>®</sup>は保管時には白色の沈殿物と無職の上澄み液に分離しているが、これは  
18 品質の変化によるものではない。接種前によく振り混ぜて使用する。本ワクチンは2-8℃  
19 で保管する。誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用しない。  
20 9. サーバリックス<sup>®</sup>は1回0.5mlを0, 1, 6ヵ月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内注射する。  
21 皮下接種はしない。3回の接種において、同一接種部位に反復して接種することは避ける。接  
22 種期間を変更せざるをえない場合には、初回と2回目の接種間隔は少なくとも4週間は空け  
23 ることとし、2回目と3回目の接種間隔は少なくとも16週間は空けるようにする。接種スケ  
24 ジュールが長期中断された場合でも、最初から再開せずに残りの接種を追加する。  
25 10. 他のワクチン製剤との接種間隔は、生ワクチン（麻疹、風疹、水痘など）では接種後27日以上、他  
26 の不活化ワクチン（インフルエンザ、A型肝炎、B型肝炎など）では接種後6日以上の間隔をお  
27 いて接種する。同時接種は、医師が特に必要と認めた場合に限り行うことができるが、同じ部位に  
28 は接種しない。HPVワクチン接種後に他のワクチン製剤を接種する場合は6日以上の間隔をお  
29 いて接種する。  
30 11. 失神（血管迷走神経性反応または血管拡張性失神）を起こす場合がある。失神に伴う受傷を防  
31 止するため立位での接種は避け、接種後は少なくとも15分間患者の経過を観察する。アナフィ  
32 ラキシーショックやけいれん等の重篤な有害事象に対応して応急治療ができるように、救急処置  
33 物品（血圧計、静脈路確保用品、輸液、エピネフリン・抗ヒスタミン薬・抗けいれん薬・副腎皮質ス  
34 テロイド薬等の薬液、喉頭鏡、気管チューブ、蘇生バック等）を準備しておく。接種後は30分の待  
35 機指示を行う。

36

37 ===== 文 献 =====

- 38 32. サーバリックス<sup>®</sup>添付文書：2010年2月作成（第2版）

39

1 CQ2-17 婦人科癌治療後の外来管理は？

2 Answer

3 1. 経過観察の間隔の目安は、1～3年目：1～3ヵ月ごと、4～5年目：6ヵ月ごと、6年目以降：  
4 1年ごと。(B)

5 2. 問診・触診・内診・直腸診，細胞診，胸部X線検査，腫瘍マーカー，超音波検査，CTなど  
6 を行う。(C)

7

8 ▷解説

- 9 ● 婦人科癌治療後の経過観察の間隔・検査項目については十分なエビデンスがなく，確立  
10 されていない。
- 11 ● 再発の早期発見が予後の改善につながるという十分なエビデンスも得られていない。
- 12 ● 再発の多くは5年以内であるため治療後5年間はとくに慎重なフォローアップを行うが，  
13 5年以降の再発も見られるので長期の経過観察が望ましい。
- 14 ● 再発の危険度は個々の症例によって異なるため，症例によって再発リスクを考慮した上  
15 で経過観察すべきことは言うまでもない。

16

17 子宮頸癌

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

32

33 子宮体癌

34 治療後3年以内の再発が多いとされている<sup>1)</sup>。NCCNガイドライン<sup>12)</sup>では治療終了後の経過観  
35 察の間隔は2年目までは3-6ヵ月ごと，それ以降は半年から1年を推奨している。ACOGのPractice  
36 Bulletin<sup>13)</sup>では最初の2-3年間は3-4ヵ月ごと，それ以降は6ヵ月ごとのフォローを勧めてお  
37 り，日本婦人科腫瘍学会のガイドライン<sup>14)</sup>では1-3年目は1-3ヵ月ごと，4-5年目は6ヵ月ごと，  
38 6年目以降は1年ごとの経過観察を推奨している。体癌でも骨盤内再発が多いことから内診・  
39 直腸診は有効な手段であり，加えてリンパ節の触診も行う。そのほかに再発発見に役立つ検  
40 査項目としては，細胞診，胸部X線検査，腫瘍マーカー，CT/MRI，FDG-PETなどが挙げられる  
41 が，どの検査をルーチンにあるいはどの時期に行うかに関しては確立されていない。細胞診  
42 に関しては，細胞診だけで再発を診断される症例が少ないことやコストの面からルーチン検  
43 査に入れることに否定的な報告が多い<sup>11)15)</sup>が，NCCNガイドラインでは最初の2年間は6ヵ月ご  
44 との細胞診をすすめており，日本婦人科腫瘍学会ガイドラインでも細胞診を行うことが望ま  
45 しいとされている。ACOGのPractice Bulletinでは細胞診を推奨していない。いずれのガイド

1 ラインでも腫瘍マーカー検査(CA125/CA19-9)は十分なエビデンスがないとしてルーチン検査  
2 として推奨されていない。

3

#### 4 卵巣癌

5 治療後2年以内の再発が多いとされている<sup>16)</sup>。NCCNガイドライン<sup>17)</sup>では治療後2年以内は2-4ヵ  
6 月ごと、3-5年目までは6ヵ月ごと、それ以降は1年ごとの経過観察を推奨している。日本婦人  
7 科学会のガイドライン<sup>18)</sup>では治療後2年以内は1-3ヵ月、3-5年目は3-6ヵ月、それ以降は12ヵ  
8 月ごとの経過観察がすすめられている。いずれのガイドラインでも内診を中心とした診察と  
9 腫瘍マーカー検査(CA125)を推奨している。CA125測定は再発の早期発見に有用で、再発例の  
10 80%以上が陽性を示す<sup>19)</sup>。しかしながら、最近の大規模ランダム化比較試験ではCA125のモニ  
11 タリングを行うことによって約5ヵ月早く再発を見つけられるが、早期に化学療法を開始して  
12 も生存期間の延長にはつながらないと報告している<sup>20)</sup>。胸部X線検査とCTはNCCNガイドライン  
13 ではルーチン検査としては推奨されていないが、日本婦人科腫瘍学会ガイドラインでは6-12  
14 ヶ月に1度のチェックが望ましいとされている。CA125の上昇が見られる症例においてCTで再  
15 発所見が見つけられない場合にFDG-PETが有用との報告<sup>21,22)</sup>が最近見られるようになってい  
16 るが、今後さらなるデータの蓄積が必要である。

17

18 ===== 文 献 =====

- 19 1. Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone JM Jr, Edwards CL.  
20 Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988;30:381-7.  
21 (III)
- 22 2. Bodurka-Bervers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bervers MW, Lucas KR, et al.  
23 Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol*  
24 *Oncol*. 2000;78:187-93. (III)
- 25 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Cervical Cancer V. 1. 2008. Available  
26 from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)  
27 (Guideline)
- 28 4. ACOG Practice Bulletin Number 35, May 2002, Diagnosis and treatment of cervical  
29 carcinomas. Available from:  
30 [http://www.acog.org/publications/educational\\_bulletins/pb035.cfm](http://www.acog.org/publications/educational_bulletins/pb035.cfm) (Guideline)
- 31 5. 日本婦人科腫瘍学会/編. 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版 東京:金原出版  
32 2007;114-7. (Guideline)
- 33 6. Chen NJ, Okuda H, Sekiba K. Recurrent carcinoma of the vagina following Okabayashi's  
34 radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985;20:10-26. (III)
- 35 7. Maiman M. The clinical application of serum squamous cell carcinoma antigen level  
36 monitoring in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002;84:4-6. (III)
- 37 8. Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HW, Aalders JG, Willemse PH, Sluiter W, et al. Clinical  
38 value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with  
39 early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3960-6. (III)
- 40 9. Sakurai H, Suzuki Y, Nonaka T, Ishikawa H, Shioya M, Kiyohara H, et al. FDG-PET in  
41 the detection of recurrence of uterine cervical carcinoma following radiation  
42 therapy--tumor volume and FDG uptake value. *Gynecol Oncol* 2006;100:601-7. (III)
- 43 10. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron  
44 emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA*  
45 2007;298:2289-95. (III)

- 1 11. Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up  
2 after curative treatment for endometrial cancer. CMAJ 1997;157:879-86. (III)
- 3 12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Uterine neoplasms V.1. 2008.  
4 Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf)  
5 (Guideline)
- 6 13. ACOG Practice Bulletin Number 65, August 2005, Management of endometrial cancer.  
7 Available from: [http://www.acog.org/publications/educational\\_bulletins/pb065.cfm](http://www.acog.org/publications/educational_bulletins/pb065.cfm)  
8 (Guideline)
- 9 14. 日本婦人科腫瘍学会/編, 子宮体癌治療ガイドライン 2006年版 東京:金原出版,  
10 2006;80-9. (Guideline)
- 11 15. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Cancer Care Ontario  
12 Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after  
13 primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. Gynecol Oncol  
14 2006;101:520-9. (III)
- 15 16. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al.  
16 Carcinoma of the ovary. J Epidemiol Biostat 2001;6:107-38. (III)
- 17 17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Ovarian Cancer V.1. 2008. Available  
18 from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf) (Guideline)
- 19 18. 日本婦人科腫瘍学会/編, 卵巣癌治療ガイドライン 2010年版 東京:金原出版, 2010;  
20 73-77 (Guideline)
- 21 19. Sugiyama T, Nishida T, Komai K, Nishimura H, Yakushiji M, Nishimura H. Comparison  
22 of CA 125 assays with abdominopelvic computed tomography and transvaginal ultrasound  
23 in monitoring of ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet 1996;54:251-6. (III)
- 24 20. Rustin GJ, van der Burg ME : A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early  
25 treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on  
26 conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). J Clin Oncol  
27 2009;27:18s (suppl; abstr 1) (I)
- 28 21. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, et al.  
29 Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary  
30 cytoreductive surgery using combined PET/CT. Gynecol Oncol 2003;90:519-28. (III)
- 31 22. Thrall MM, DeLoia JA, Gallion H, Avril N. Clinical use of combined positron emission  
32 tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. Gynecol  
33 Oncol 2007;105:17-22. (III)

34  
35

1 CQ3-06 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の診断と治療は？

2

3 Answer

4 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)

5 2. 挙児希望がない女性に対しては

6 1) 子宮内膜癌の予防のため定期的な消退出血を与える。(B)

7 2) 肥満があれば減量など生活指導を行う。(C)

8 3. 挙児を希望している女性に対しては

9 1) 肥満があれば減量を勧める。(B)

10 2) 排卵誘発にはまずクロミフェン療法を行う。(B)

11 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  
12 発育を認めなければ、メトホルミンを併用する。(C)

13 4) クロミフェン抵抗性場合はゴナドトロピン療法または腹腔鏡下卵巣多孔術を行う。  
14 (B)

15 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  
16 刺激する。(B)

17

18 解説

19 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、  
20 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  
21 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  
22 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。  
23 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。

24 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  
25 型や内分泌異常は人種によって異なるため、本邦では 2007 年に日本産科婦人科学会が示した独自  
26 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。

27 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  
28 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  
29 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  
30 ては定期的 (少なくとも 3 か月ごと) に消退出血を起こさせる必要がある。エストロゲンの基礎  
31 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。  
32 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  
33 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  
34 ーベロン®) が推奨されている。性成熟期以降は、肥満の有無に関わらず高インスリン血症や脂質  
35 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  
36 スク因子であり、予防医学的な指導と管理も求められる。

37 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  
38 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  
39 に変更する。また、肥満例 (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) に対する減量は、生活習慣病の予防効果があるだ



1 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。

2 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  
3 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  
4 卵率が高まる。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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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、本邦でのメトホルミンの常用量  
9 は 500～750 mg/日であるが、海外では 1500～2000 mg/日と多量に投与されている点に注意が必要  
10 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。本邦では  
11 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。

12 海外では CC 150 mg/日（本邦の保険適用は 100mg/日まで）でも卵胞発育が起らない場合を CC  
13 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  
14 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  
15 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(9-11)。ゴナドトロピン療法では  
16 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）  
17 が発生しやすいため、リコンビナント FSH またはピュア FSH 製剤を低用量長期漸増法や隔日投与  
18 法など低用量で緩徐に刺激する方法で投与する(12)。また、CC やメトホルミンを併用すると FSH  
19 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 キヤ  
20 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  
21 約 70%の症例で自然排卵が起こり、ほぼ全例が CC 感受性となるが、効果に永続性がないのが欠点  
22 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。

23

1  
2

表 1. 日本産科婦人科学会による診断基準 (2007)

---

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

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

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。

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 2-9 mm の小卵胞が 10 個以上存在するものとする。

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 1 cm 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。

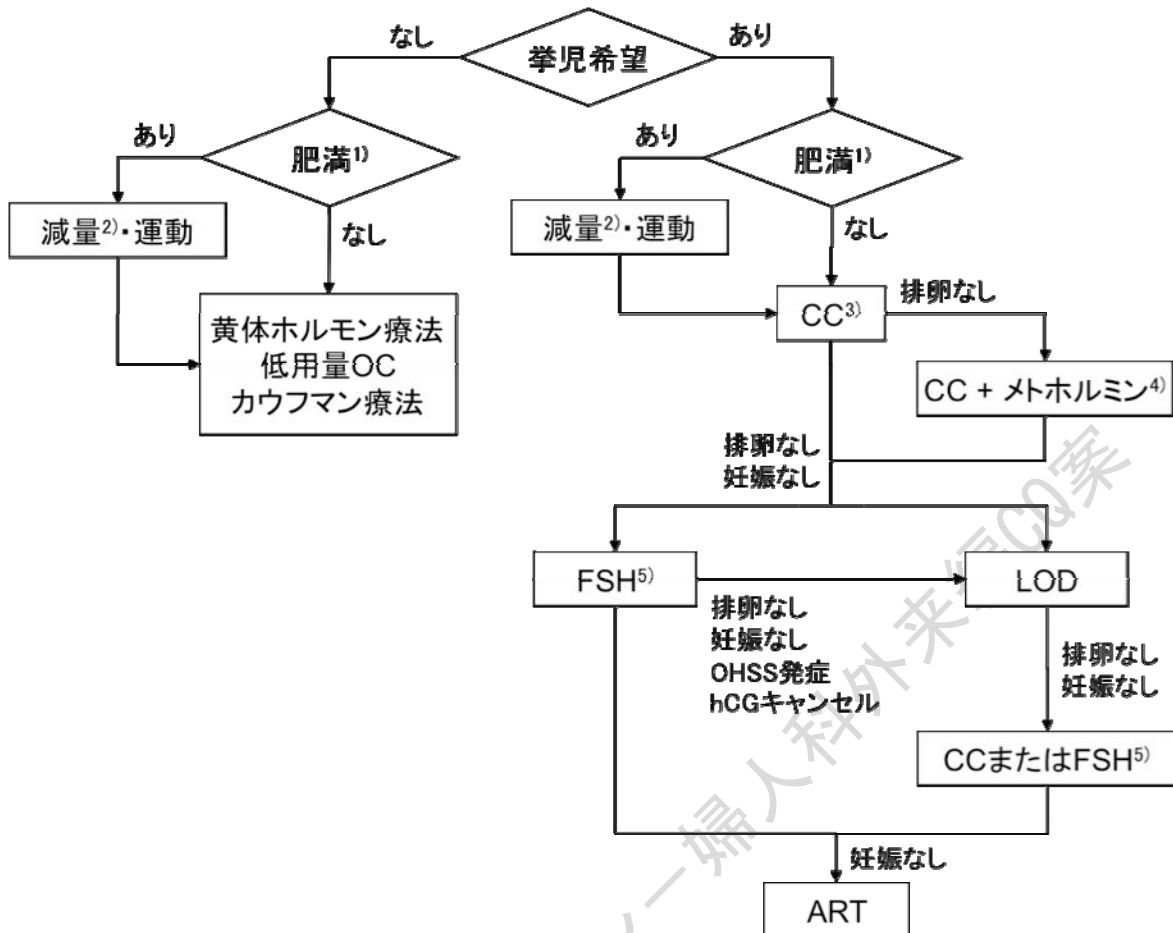
注 4) 男性ホルモン高値は、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかを用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。

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 ( $BMI \geq 25$ ) 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。

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。

---

3  
4



1

2 図1. PCOS の治療指針 (文献8より引用改変)

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

5 注 1) BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>

6 2) 目標は5~10 kgの減量と2~6ヶ月のダイエット期間

7 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  
8 ドを併用

9 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

10 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

11

12

1 文献

- 2 1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus  
3 on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome  
4 (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7. (guideline)
- 5 2. 生殖・内分泌委員会. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小  
6 委員会(平成17年度～平成18年度)検討結果報告. *日産婦誌.* 2007;59:868-86. (guideline)
- 7 3. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene,  
8 metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.*  
9 2007 Feb 8;356(6):551-66. (I)
- 10 4. Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin,  
11 or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of  
12 pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007  
13 Jan;87(1):113-20. (I)
- 14 5. Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ. Comparison of clomiphene citrate,  
15 metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement  
16 of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized  
17 controlled trial. *Fertil Steril.* 2008 Mar 3. (I)
- 18 6. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary  
19 syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008 Apr;111(4):959-68. (I)
- 20 7. Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious  
21 in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary  
22 syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril.* 2006 Nov;86(5):1432-7. (I)
- 23 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  
24 の小委員会(平成19年度～平成20年度)報告. *日産婦誌.* 2009;61(3):902-12. (guideline)
- 25 9. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F. Using an electrocautery  
26 strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic  
27 ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ.* 2004 Jan 24;328(7433):192. (I)
- 28 10. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic 'drilling' by  
29 diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome.  
30 *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD001122. (I)
- 31 11. Farquhar CM, Williamson K, Gudex G, Johnson NP, Garland J, Sadler L. A randomized  
32 controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for  
33 women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002  
34 Aug;78(2):404-11. (I)
- 35 12. Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for  
36 ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome.  
37 *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD000410. (I)

38

39

1 CQ4-03 OHSS の発症や重症化の予防は？

2

3 Answer

4 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  
5 たはピュア FSH 製剤を用いて低用量で緩徐に刺激する。(B)

6 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。  
7 (B)

8 3. ART の卵巣刺激中に OHSS のリスクが高いと判断したら、

9 1) ルテアルサポートに hCG を使用しない。(A)

10 2) hCG 投与を延期 (coasting 法) するか減量する。(B)

11 3) 胚移植をキャンセルして全胚凍結する。(B)

12 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)

13 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  
14 療機関での管理を考慮する。(B)

15

16 解説

17 卵巣過剰刺激症候群 ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) は、主にゴナドトロピ  
18 ン療法後に卵巣の嚢胞性腫大を来し、全身の毛細血管透過性亢進により血漿成分がサードス  
19 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  
20 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  
21 (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  
22 型が 10 万あたり 0.6~1.2 である。

23 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  
24 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  
25 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  
26 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、  
27 低用量長期漸増法や隔日投与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  
28 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  
29 antagonist を用いたプロトコールが推奨されている(4)。

30 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 E<sub>2</sub> の著しい高値や急な上  
31 昇を認めた場合、または発育卵胞数が著しく多い場合は、OHSS を発症するリスクが高いと判

1 断する (表 1)。これらのカットオフ値は定まっておらず、 $E_2$  値は 2,500~5,000 pg/ml と報告  
2 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  
3 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、  
4 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  
5 止する可能性について了解を得る必要がある。

6 3. ART 周期に OHSS のリスクが高いと判断された場合は、血清  $E_2$  値が 2,500 pg/ml 未満にな  
7 るまで hCG 投与を延期する (coasting 法) か、hCG を 5,000 IU 未満に減量する。hCG は LH  
8 と比較して半減期が長いため、GnRH agonist による内因性 LH サージを利用して排卵誘発す  
9 る方法も試みられている。さらに、妊娠すると内因性 hCG により重症化して遷延しやすい (5)  
10 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  
11 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  
12 予防できる可能性も報告されている (6)。しかし、新しいメタアナリシス (7, 8) では、coasting  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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)。

17 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  
18 評価できる所見、すなわち臨床症状、経膈・経腹超音波検査 (卵巣径、腹水)、血算・生化学  
19 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。  
20 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  
21 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  
22 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 1,000 ml 程度の水分  
23 を摂取させ、卵巣捻転や卵巣破裂を防ぐため、激しい運動や性交を控えさせる (12)。夜間など  
24 の急変にも対応できるように手配しておき、体重増加 (1 kg/日以上)、排尿回数の減少、食欲低  
25 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。

26 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  
27 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。重症 OHSS  
28 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。

29

30

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

表 1. OHSS のリスクが高いと判断する状態

<ul style="list-style-type: none"> <li>血清 E<sub>2</sub> 高値または急増</li> <li>著しく多い発育卵胞数または採卵数</li> </ul>
--

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*	≥6 cm	≥8 cm	≥12 cm
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 <sup>3</sup> TP < 6.0 g/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。

1 文献

- 2 1. 本庄英雄, 田中俊誠, 伊吹令人, 加藤紘, 久保春海, 堂地勉, et al. 生殖・内分泌委員会  
3 報告「卵巢過剰刺激症候群(OHSS)の診断基準ならびに予防法・治療指針の設定に関する小  
4 委員会」. 日産婦誌. 2002;54(6):860-8. (III)
- 5 2. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive  
6 technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril*. 1992 Aug;58(2):249-61. (III)
- 7 3. Ng EH, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to  
8 stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Hum Reprod*. 2000  
9 Sep;15(9):1937-42. (II)
- 10 4. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists  
11 for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001750. (I)
- 12 5. Mathur RS, Akande AV, Key SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and  
13 late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000 May;73(5):901-7. (II)
- 14 6. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian  
15 hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update*. 2003 Jan-Feb;9(1):77-96. (II)
- 16 7. D'Angelo A, Amso N. "Coasting" (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian  
17 hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(3):CD002811. (I)
- 18 8. D'Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome.  
19 *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD002806. (I)
- 20 9. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane*  
21 *Database Syst Rev*. 2004(3):CD004830. (I)
- 22 10. 苛原稔, 矢野哲, 深谷孝夫, 峯岸敬, 柴原浩章, 福田淳, et al. 平成 20 年度生殖・内分  
23 泌委員会報告「卵巢過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項」. 日産婦誌.  
24 2009;61(5):1138-45. (guideline)
- 25 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.  
26 2009;61(10):N-495-N-500. (III)
- 27 12. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian  
28 hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S188-93. (guideline)

29  
30



1 **CQ06-03 月経周期の移動方法は？**

2 **Answer**

- 3 1. 短縮する場合、月経周期の5～7日目（day5～7）以内では、エストロゲン・プロゲ  
4 スチン（EP）配合剤やノルエチステロンを数日～2週間投与する。（B）  
5 2. 延長する場合、卵胞期ではEP配合剤やノルエチステロンを遅らせたい時期まで投与  
6 する。（B）  
7 3. 延長する場合、黄体期では月経予定3～7日前より中用量EP配合剤やノルエチステ  
8 ロンを遅らせたい時期まで投与する。（B）

9

10 **解説**

11 頻発月経、過多月経などで貧血を治療する場合や抗がん剤投与や重症ITPで血小板減少に  
12 よる出血を防ぐ場合に医学的に月経を調節したいことがある<sup>1)</sup>。また、結婚式や旅行、入学  
13 試験、仕事でどうしても月経を移動したいなどの社会的理由により調節することがある<sup>1,2)</sup>。  
14 さらに女性アスリートやダンサー、芸術家などが月経困難症や過多月経など月経随伴症状や  
15 月経前症候群など月経に関連して障害を有する場合、最も良い体調でパフォーマンスができ  
16 るように人為的に月経周期をコントロールする場合がある<sup>3,4)</sup>。

17 エストロゲン・プロゲスチン（EP）配合剤として使用する薬剤は低用量経口避妊薬（OC：  
18 種類は経口避妊薬の項を参照）か中用量OC（ソフィアC®、ソフィアA®、ルテジオン®、  
19 プラノバール®、ビホープA®、新EP錠®）、ノルエチステロン（ノアルテン®、プリモルト  
20 N®）を用いる。OCでは一相性のものが使用しやすい。中用量に比し、低用量OCでは不正  
21 出血が多くなるものの嘔気、胃部不快感などは少ない（禁忌事項は経口避妊薬の項を参照）。  
22 プロゲスチン単剤のノルエチステロンは嘔気などは少ないが、後述のドーピングの問題があ  
23 る。消退出血による月経量は少ないことがあるので話しておく。保険適用はないので自費診  
24 療となる。

25

- 26 1. 月経周期を短縮するには月経周期5日～7日目以内の場合、10～14日間投与した後  
27 中止すれば2～5日して消退出血が起こる。特に低用量OCの場合、服用期間が2週間  
28 より短いと消退出血がきちんと来ないことがあるので注意する。ノルエチステロンでは  
29 卵胞期から数日間投与する。  
30 2. 卵胞期から服用し、服用期間を約4～6週間続けて月経周期を遅らせることができる。  
31 あまり長期間使用すると途中で破綻出血が起こり、不正出血となる<sup>5)</sup>。低用量OCを6週  
32 間続けた場合の不正出血率は、レボノルゲストレルを含んだ1相性OC（日本では未発売）  
33 では19%と最も少なく、次いでデソゲストレルを含んだ1相性OCで28%であり、3相  
34 性OCでは46%であった<sup>5)</sup>。不正出血を来たした場合、服用を中止して消退出血を起こ  
35 すかホルモンを増量して数日間継続するか選択する<sup>1,2)</sup>。  
36 3. 月経周期が順調で次回月経が予測できる症例に用いる。月経周期7日目以降である  
37 場合や排卵後数日を経ている場合は内因性エストロゲンやプロゲステロン分泌量より  
38 OCのホルモン量が多くないと内因性ホルモンの分泌が終了すると服薬していても月経

1 が発来する<sup>2)</sup>。このため中用量 OC やノルエチステロンが望ましく、月経を遅らせた  
 2 期まで投与する。月経をずらしたい予定日が早くわかっていたら1周期前の月経から排  
 3 卵を抑制すれば完全に月経時期を調節できる<sup>2)</sup>。月経予定 3 日前から服用するもの（新  
 4 EP 錠®）や 5 日前から服用するもの（ノアルテン®、プリモルト N®）があるが、余裕  
 5 をみて 5~7 日前から服用する。この場合、服用開始時にすでに排卵、着床が起こってい  
 6 ることもあり、妊娠が後に判明することがある。このため前もって避妊することや妊娠  
 7 の可能性を説明しておく。ノルエチステロンや OC 服用後、妊娠が判明した場合、催奇  
 8 形性や胎児の発育には影響ないことが知られている。

9  
 10 アスリートなどの月経調節は、積極的に月経周期を調整介入することでパフォーマンスを  
 11 ベストコンディションにもっていくことを目的としている。この際、低用量 OC はパフォー  
 12 マンスへほとんど影響しないと報告<sup>2,3)</sup>されているし、中用量 OC にみられる嘔気、胃部不快  
 13 感、浮腫、頭痛、体重増加、競技意欲の減退などが少ない。

14 ドーピング検査において低用量ピルは禁止薬には含まれていない。ただし、ノルエチステ  
 15 ロンは体内でナンドロロンの代謝物の 19-ノルアンドロステジオン（禁止薬物）に代謝され  
 16 ることがあり、分析上確認されれば陽性と疑われることがありうる。このため競泳ナショ  
 17 ナルチームなどでは「使用をひかえること」とされている。ノルエチステロンではない第 2、  
 18 第 3 世代の黄体ホルモンを用いているものは問題なく、以下の表に示す。

21 エチニルエストラジオール・	アンジュ 21、28、トライディオール 21、28、
22 レボノルゲストレル	トリキュラー 21、28、
23 エチニルエストラジオール・	マーベロン 21、28
24 デソゲストレル	

25  
 26  
 27 文献

- 28 1) 三橋直樹：月経周期の移動 産婦人科ホルモン療法マニュアル 産と婦 suppl. 68:  
 29 239-242, 2001 (III)
- 30 2) 綾部琢哉：月経予定日に旅行。月経の調節方法は？ 小児内科 37:1091-1093, 2005  
 31 (III)
- 32 3) Richenlund A, Carlstrom K, Ekblom B, Von Schoultz B, Hirschberg AL: Effects of  
 33 oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes.  
 34 J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4364-70 (III)
- 35 4) 難波 聡：月経周期調節によるコンディショニングの実際 日本臨床スポーツ医学  
 36 会誌 14:197-202, 2006 (III)
- 37 5) Henzl MR, Polan ML: Avoiding menstruation: a review of health and lifestyle  
 38 issues. J Reprod Med 2004; 49: 162-74 (III)

1 **CQ6-04 (1) 更年期障害の診断は？**

2

3 **Answer**

4 更年期障害の症状は多彩であり、従って以下の条件が満たされる場合に更年期障害と診断す  
5 る。(A)

6 1. 症例が更年期の女性である、もしくは卵巣機能の低下が推定できる。

7 2. 主訴に対して明かな器質的疾患の存在が否定できる。

8 **解説**

9 1. 更年期は女性の加齢に伴う生殖期から非生殖期への移行期であり、我が国では閉経の前  
10 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  
11 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  
12 害」と定義される。周閉経期に自覚される様々な更年期症状（いわゆる不定愁訴）に基づい  
13 て診断をおこなう<sup>1) - 4)</sup>。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）  
14 と②精神神経症状、および③その他にわけられるが<sup>5)</sup>、各症状は重複して出現することが少  
15 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  
16 学的変化）と個人を取り巻く家庭や社会での環境変化（心理社会的変化）などが複雑に関与  
17 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  
18 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、  
19 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  
20 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、  
21 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  
22 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  
23 認めることが知られており<sup>6)</sup>、日本人では肩こり、易疲労感、頭痛、のぼせ、腰痛、発汗な  
24 どが上位であり<sup>7)</sup>、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。

25 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  
26 用いられていたが<sup>8)</sup>、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  
27 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  
28 ている（表1）<sup>9)</sup>。この評価表は簡便かつ日本人女性の更年期に見られる症状をカバーしてい  
29 ると考えられ、症状の評価に有用である。

30 閉経の診断は更年期女性において12ヶ月以上の無月経が続いた場合に確定できるが、12  
31 ヶ月未満の女性や子宮摘出を行っている女性では、「FSH 値 40 mIU/ml 以上かつエストラ  
32 ジオール（E2）値 20 pg/ml 以下」をもって閉経と判定してもよい<sup>5)</sup>。しかし、NIH2002 国際  
33 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  
34 ない」と明記されているとおり、FSH と E2 の値だけから閉経の予測を行うことは難しい<sup>10)</sup>。

35 2. 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  
36 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  
37 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  
38 性疾患には注意を要する。

1 症状としての「易疲労感」はしばしば認められるが、非特異的的症状であり、他の様々な疾患  
2 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  
3 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 状腺疾患を有することを考慮すれば<sup>1)</sup>、更年期障害で受診した患者では甲状腺腫大をチェッ  
9 クし、甲状腺機能検査(血中フリーT<sub>3</sub>、フリーT<sub>4</sub>、TSH測定)を行うとよい<sup>1)</sup>。

## 12 文献

- 13 1. Cobin RH, Futterweit W, Ginzburg SB, et al.: AACE Menopause Guidelines Revision Task  
14 Force. : American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical  
15 practice for the diagnosis and treatment of menopause. Endocr Pract. 2006;12(3):315-37. (ガ  
16 イドライン)
- 17 2. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and  
18 postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause  
19 Society. Menopause. 2007;14(2):168-82. (ガイドライン)
- 20 3. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care  
21 Physicians. Vasomotor symptoms. : Obstet Gynecol. 2004;104(4Suppl) :106S-117S. (ガ  
22 イドライン)
- 23 4. 日本産科婦人科学会ホルモン補充療法ガイドライン (ガイドライン)
- 24 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 (ガイドライン)
- 25 6. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al.: Relation of demographic and lifestyle factors to  
26 symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. Am J Epidemiol.  
27 2000;152:463-73. (Ⅲ)
- 28 7. 廣井正彦 他 生殖内分泌委員会報告(更年期障害に関する一般女性へのアンケート  
29 調査報告). 日産婦誌 49(7): 433-439, 1997. (Ⅲ)
- 30 8. Kupperman HS, Wetchler BB. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. J Am Med  
31 Assoc. 1959;171(12):103-113. (Ⅲ)
- 32 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  
33 誌 53(5) :883-888, 2001
- 34 10. NIH2002国際方針声明書 : 実行委員会要約. 女性の健康と更年期 : 包括的アプローチ  
35 (友池 仁暢 監訳). 学習研究社, 2003 ; 2-22
- 36 11. Thyroid function and postmenopause. Schindler AE. Gynecol Endocrinol. 2003 ;17(1):79-85.  
37 (Ⅲ)

1  
2  
3  
4  
5

表1  
日本人女性の更年期症状評価表（文献8）

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. 眼が疲れる			
11. ものことが覚えにくかったり、物忘れが多い			
12. めまいがある			
13. 胸がときどきする			
14. 胸がしめつけられる			
15. 頭が重かったり、頭痛がよくする			
16. 肩や首がこる			
17. 背中や腰が痛む			
18. 手足の節々（関節）の痛みがある			
19. 腰や手足が冷える			
20. 手足（指）がしびれる			
21. 最近音に敏感である			

産婦人科力

1 **CQ6-04 (2) 更年期障害の治療は？**

2

3 **Answer**

4 1. 生活習慣を改善するよう指導する。(C)

5 2. 顔面紅潮、発汗、不眠など自律神経症状が主な症状の場合にはホルモン補充療法を行う。

6 (B)

7 3. ホルモン補充療法では、子宮摘出後であればエストロゲンのみを、子宮を有  
8 する場合にはエストロゲンとプロゲステロンを用いる。(A)

9 4. エストロゲンの投与方法については、有害事象を考慮して低用量から開始する。(C)

10 5. 症状がいわゆる不定愁訴とよばれる多彩な症状を訴える場合には漢方療法を用いる。(C)

11 6. 精神神経症状が強い場合にはカウンセリングや向精神薬を考慮する。(C)

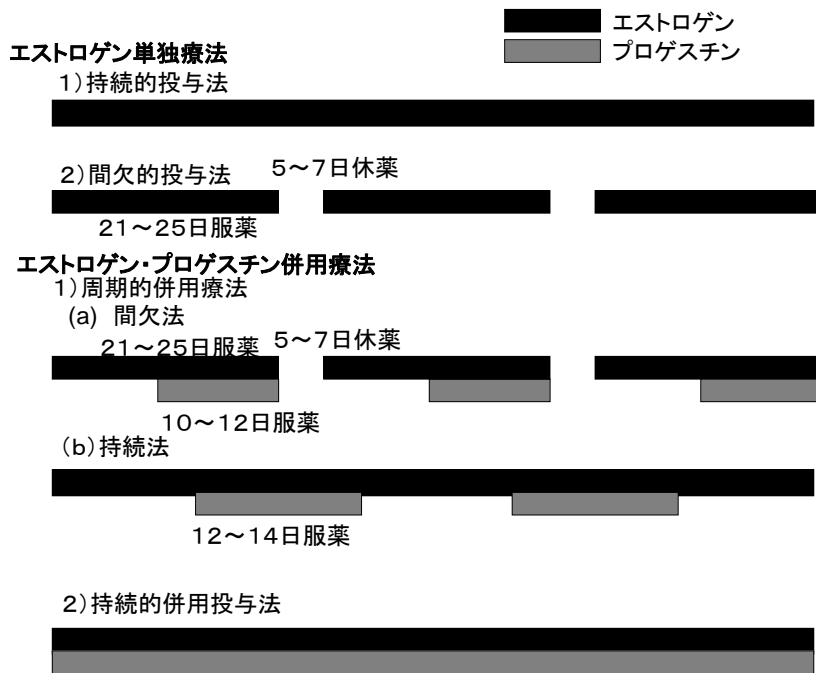
12 7. 抗うつ薬の使用は SSRI、SNRI から開始する。(C)

13 8. その他、状況に応じて適切な対症療法を選択する。(C)

14

15

16 表1 ホルモン投与方法



17

18

19

20

1 表2—1 エストロゲン製剤

2 投与経路	薬物名	薬剤名	投与量
3 経口	結合型エストロゲン	プレマリン	0.625 mg
4	17β-エストラジオール	ジュリナ	0.5 mg (低用量)
5 経皮 (貼付)	17β-エストラジオール	エストラーナ	0.72 mg (2日毎)
6	17β-エストラジオール	フェミエスト	4.33 mg (週2回)
7			2.17 mg (週2回) (低用量)
8			(供給一時停止中平成21年8月現在)
9 経皮 (ジェル)	17β-エストラジオール	ル・エストロジェル	1.08 mg
10	17β-エストラジオール	ディビゲル	1 mg

11

12

13 表2—2 エストロゲン、プロゲステロン合剤 (持続的併用投与法に使用)

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

19

20

21 解説

22 更年期障害の治療法は薬物療法と非薬物療法に分類され、症状の種類、程度によりどれを選  
23 択するか考慮する。薬物療法にはエストロゲン製剤、漢方薬、向精神薬などがあり、症状の  
24 種類や程度を考慮しながら適切な薬物の選択を行う。

25 1. 生活習慣改善指導: 自律神経失調症状に対する「衣服を薄着する」「冷たい飲食物をとり、  
26 熱い飲食物摂取をさける」「運動習慣」「太りすぎない」「たばこを吸わない」等の生活習慣へ  
27 の改善であり、軽症の更年期障害治療に対して行われる<sup>1) 2)</sup>。ただし、これらの指導の有効  
28 性に関する検証は十分になされていない。

29 2. ホルモン補充療法 (HRT) とは、エストロゲン製剤を投与する治療の総称である。有効  
30 性のエビデンスレベルは非常に高く<sup>3)</sup>、更年期障害に対する第一選択の治療といえる<sup>1) 2) 4)</sup>  
31 <sup>5)</sup>。2002年に報告された Women's Health Initiative (WHI)中間報告での乳癌リスク上昇によ  
32 る試験の中止<sup>6)</sup>により、HRTを回避する流れもあったが、現在ではエビデンスに基づきより  
33 安全な HRT の方法を行うための HRT ガイドラインも作成されている<sup>2)</sup>。投与にあたっては、  
34 HRT ガイドラインに従い、適応を検討する。禁忌および慎重投与を示す<sup>2)</sup>。(表3)  
35 HRTを行うにあたっての投薬前・中・後の管理としては以下のように行う<sup>2)</sup>。

36 ・HRT 投与前には、血圧・身長・体重の測定、血算・生化学検査、婦人科癌検診 (子宮頸部・

1 体部)、経膈超音波検査、乳房検査を行うことが勧められる。

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

3 ・HRT 投与中止後5年までは1-2年毎の婦人科癌検診と乳癌検診を推奨する。

4 5年以上の投与を必要とする場合には、乳癌のリスクの高まることについての再説明を行い、

5 同意を得ること。

6 3. 通常行われている投与法(表1)および、日本で現在使用可能である主なエストロゲン

7 製剤(表2-1)およびエストロゲン・プロゲステロン合剤(表2-2)を示す。子宮のない

8 場合にはエストロゲン単独投与をおこなう。有子宮者においてはプロゲステロン併用は子宮内

9 膜増殖症発症予防のために必須である<sup>1) 2) 4) 5)</sup>。プロゲステロンとしては酢酸メドロキシプロ

10 ゲステロン(プロベラ 2.5mg、ヒスロン 5mg)が用いられ、子宮内膜増殖症発症予防には

11 周期的投与では5~10mgを10日以上投薬する<sup>1) 2) 4) 5)</sup>。持続的投与の場合、子宮内膜を保

12 護でき、脂質代謝に影響を与えない量は2.5mgである。

13 注射製剤(デポー剤)についてはエビデンスが乏しく標準的治療としては現時点では推奨さ

14 れない<sup>2)</sup>。

15 エストリオール製剤はホットフラッシュ、睡眠障害、関節痛、四肢痛改善効果があると報告

16 されており、また低骨密度を呈した女性ではカルシウム剤との併用で骨密度の増加がみられ

17 た報告が存在しているが、他のエストロゲン製剤と比較して効果はマイルドである<sup>2)</sup>。エス

18 トリオール製剤単独経口投与により、子宮内膜異型増殖症や子宮内膜癌のリスクを上昇させ

19 る報告もなされている<sup>7)</sup>。

20 持続的投与法は、プロゲステロンの持続投与により子宮内膜萎縮をおこし、無月経を期待する

21 方法であるが、施行後1年でも約30%に出血を認める。子宮出血の頻度は加齢と閉経後年数

22 に比例して減少する<sup>8)</sup>。周期的投与法と持続的投与法の選択にはそれぞれのメリット・デメ

23 リットを考慮して、患者と相談することが必要である。

24 4. エストロゲン低用量投与法については、結合型エストロゲンの低用量(半量)投与(0.3125

25 mg)や隔日投与からのデータによれば、治療効果(血管運動神経症状改善、骨密度増加)は

26 通常投与と同等であり、副作用(中性脂肪増加作用、凝固線溶系因子への影響、不正出血の

27 頻度)が少ない利点があり<sup>2)</sup>、利用可能な製剤において低用量から開始することが望ましい。

28 ただし本邦で発売されている結合型エストロゲン製剤の最小含有量は0.625mgである。

29 経皮剤は理論的には経口剤にみられる副作用の発症が少ないと考えられているが(CQ6-6 参

30 照)、経口剤に比べてエビデンスが少ない状況にある。

31 5. 漢方治療については、CQ6-15 参照。

32 6. 更年期障害に対する、認知行動療法の有効性が報告されている<sup>9)</sup>。更年期女性の抑うつ

33 症状の治療について、米国のエキスパートガイドラインでは、抗うつ薬である選択的セロト

34 ニン再取り込み阻害剤(SSRI)と精神療法の組み合わせが推奨されている<sup>10)</sup>。

35 7. SSRI、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)は、抑うつ症状などの

36 精神的症状のみならず自律神経失調症状に対する有効性も認められている<sup>11)</sup>。ただし、更年

37 期障害に対する保険適用はない。

38



1 文献

- 2 1. Cobin RH, Futterweit W, Ginzburg SB, et al.: AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. :  
3 American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the  
4 diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract.* 2006;12(3):315-37. (ガイドライン)
- 5 2. 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.  
6 東京 : 社団法人日本産科婦人科学会, 2009 (ガイドライン)
- 7 3. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of  
8 hot flashes. *JAMA* 2004; 291: 1610-1620. (I)
- 9 4. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal  
10 women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.*  
11 2007;14(2):168-82. (ガイドライン)
- 12 5. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. Vasomotor  
13 symptoms. : *Obstet Gynecol.* 2004 ;104(4Suppl) :106S-117S. (ガイドライン)
- 14 6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus  
15 progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative  
16 randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33. (I)
- 17 7. : Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson  
18 I. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet.*  
19 1999;353(9167):1824-8. (III)
- 20 8. Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S,  
21 Pinderton JA, Sturdee DW : Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in  
22 the peri- and postmenopause. *Climacteric* 11:108-123, 2008 (III)
- 23 9. Alder J, Eymann Besken K, Armbruster U, Decio R, Gairing A, Kang A, Bitzer J.  
24 Cognitive-behavioural group intervention for climacteric syndrome.  
25 *Psychother Psychosom.* 2006;75:298-303. (III)
- 26 10. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Depression in Women 2001, McGraw-Hill.  
27 (ガイドライン)
- 28 11. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al.: Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes:  
29 systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295:2057-71. (I)

30

31

1 表 3 ホルモン補充療法における禁忌・慎重投与

2

3 HRT をするべきでない症例（禁忌）

- |    |                        |
|----|------------------------|
| 4  | ・重度の活動性肝疾患             |
| 5  | ・現在の乳癌とその既往            |
| 6  | ・現在の子宮内膜癌、低悪性度子宮内膜間質肉腫 |
| 7  | ・原因不明の不正性器出血           |
| 8  | ・妊娠が疑われる場合             |
| 9  | ・急性血栓性静脈炎または血栓塞栓症とその既往 |
| 10 | ・冠動脈疾患既往者              |
| 11 | ・脳卒中既往者                |

12

13 投与について再度検討を要する症例（慎重投与）

- |    |                       |
|----|-----------------------|
| 14 | ・子宮内膜癌の既往             |
| 15 | ・卵巣癌の既往者              |
| 16 | ・肥満者                  |
| 17 | ・60歳以上の新規投与           |
| 18 | ・血栓症のリスクを有する症例        |
| 19 | ・慢性肝疾患                |
| 20 | ・胆嚢炎および胆石症の既往者        |
| 21 | ・重症の家族性高トリグリセリド血症     |
| 22 | ・コントロール不良な糖尿病         |
| 23 | ・コントロール不良な高血圧         |
| 24 | ・子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症の既往者 |
| 25 | ・片頭痛                  |
| 26 | ・てんかん                 |
| 27 | ・急性ポルフィリン症            |

28

29

30

1 **CQ06-05 萎縮性膣炎の治療は？**

2 Answer

- 3 4. 症状のある場合にはエストリオール膣錠の投与を行う (B)
- 4 5. 膣錠使用が困難な場合にはエストロゲンを投与する (B)
- 5 6. 更年期障害に伴う性器萎縮に対してはホルモン補充療法を行う (B)

6

7 解説

8 エストロゲンは泌尿生殖器粘膜の発育、増殖、機能に重要な役割をもっており、上皮層の  
9 厚さや弾性、分泌機能などに影響している。エストロゲンの低下に伴い膣や膀胱、尿道組織  
10 の萎縮が起こり、膣の乾燥感、外陰部の痒み、刺激症状、性交痛や頻尿、尿意切迫、過活動  
11 膀胱などの症状が出現する。60歳以上の健康女性の約半数になんらかの膣萎縮の症状がみ  
12 られる報告もある<sup>1)</sup>。また、膣内の乳酸桿菌が減少するため膣内 pH が上昇し、細菌叢が変  
13 化し、膣炎や尿路感染症が起こりやすくなる。

- 14 1. 閉経後の女性の性器萎縮症状に対してエストロゲン製剤の全身または局所投与の効  
15 果をみた9つの RCT メタアナリシス<sup>2)</sup>では、全身投与、膣内投与ともに同等の効果を認  
16 めたが、有害事象などを考慮すると低用量のエストラジオール膣内投与が最も有用であ  
17 った。エストロゲン膣内投与法(クリーム、ペッサリー、膣錠、エストラジオール徐放  
18 リング)の違いによる19の RCT メタアナリシス<sup>1)</sup>では、いずれの方法でも有効であり、  
19 即効的で副作用も少なかった。ただクリーム製剤では不正性器出血や乳房痛、会陰痛が  
20 多く、4%で子宮内膜増殖症がみられた。尿路感染症を繰り返す閉経後の女性を対象に  
21 エストリオール膣錠を投与し感染防止効果をみた RCT<sup>3)</sup>では、投与群で有意に感染発症  
22 率が減少し、膣内 pH が低下し、検出されなかった乳酸桿菌が1ヶ月後61%に出現し、  
23 大腸菌などの *Enterobacteriaceae* のコロニーも減少した。これらのことより萎縮性膣炎  
24 のみの治療なら本邦で使用できるエストリオール膣錠投与がよい。性器萎縮にたいする  
25 低用量エストロゲン局所療法にはプロゲステロンは必要ない<sup>4)</sup>。12ヶ月を超える局所  
26 投与の安全性は確立されていないが、毎年の子宮体癌健診を推奨するまでのデータはな  
27 い<sup>4)</sup>。授乳中の無月経にともなう萎縮性膣炎にもエストロゲン局所投与を勧めてもよい<sup>5)</sup>。
- 28 2. 膣錠使用が困難な場合、エストリール経口錠や他のエストロゲンの全身投与が有効  
29 である。(エストロゲン製剤の種類、副作用は CQ6-04(2)更年期障害の治療は？の項を参  
30 照)
- 31 3. 膣炎以外にも更年期症状を伴う症例では HRT の全身投与が推奨される<sup>4, 6, 7)</sup>。通  
32 常、効果発現は2~3週間で現れるが4~6週間かかる場合もある。性器萎縮に伴う性  
33 交痛にはエストロゲンは有効であるが、性的欲求や衝動、いわゆるリビドーの低下や不  
34 感症などには有効ではなく、精神・心理学的要因を考慮に入れる必要がある<sup>4)</sup>。また、  
35 アンドロゲンの追加投与も考慮されるが日本では適当な製剤がない。性交障害にはリュ  
36 ーブゼリー®などの潤滑剤も有用である。

37

38

39

1 文献

2 1) Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H: Local oestrogen for vaginal atrophy in  
3 postmenopausal women (Review). The Cochrane collaboration 2008 Issue 4 (I)

4

5 2) Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L: Meta-analysis of estrogen  
6 therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second  
7 report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1998; 92:  
8 722-727 (I)

9

10 3) Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women  
11 with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993; 329: 753-6 (II)

12

13 4) Position Statement: The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy  
14 in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause  
15 Society. Menopause 2007; 14: 355-369. (I)

16

17 5) Palmer AR, Likis FE: Lactational Atrophic Vaginitis. J Midwifery Women's Health  
18 2003; 48:282-284 (III)

19

20 6) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: SOGC clinical practice  
21 guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004.  
22 Int J Gynaecol obstet 2005; 88: 222-8 (I)

23

24 7) 日本産科婦人科学会・日本更年期医学会監修. ホルモン補充療法ガイドライン 2009 年度  
25 版. 東京: 社団法人日本産科婦人科学会, 2009 (ガイドライン) (II)

26

27

1 CQ6-06 ホルモン補充療法の有害事象について尋ねられたら？

2

3 **Answer**

4 次のように答える

5 1. マイナートラブルとしては、

6 ・不正性器出血、乳房痛・乳房緊満感をおこすことがある。(B)

7 ・片頭痛の増悪がおりうる。(B)

8 2. 臨床検査データでは、

9 ・経口のエストロゲン薬は中性脂肪を上昇させる。(B)

10 3. 長期のエストロゲン・プロゲステロン併用療法は浸潤性乳癌リスクを増加させる。  
11 (B)

12 4. 経口のエストロゲン・プロゲステロン併用療法は60歳以上の女性においては冠動  
13 脈疾患イベントを増加させる。(B)

14 5. 経口のエストロゲン単独療法における冠動脈疾患リスクは年齢とともに上昇する。  
15 (B)

16 6. 虚血性脳卒中のリスクを増加させるが、出血性脳卒中のリスクは増加させない。  
17 (B)

18 7. 経口のエストロゲン・プロゲステロン併用療法は高血圧患者の脳卒中を増加させる。  
19 (B)

20 8. 経口のエストロゲン・プロゲステロン併用療法は血栓塞栓症のリスクを増加させる。  
21 このリスクは加齢、肥満にともない増加する。(B)

22 9. 卵巣癌のリスクが上昇する可能性が示唆されている。(B)

23 10. 肺癌のリスクが上昇する可能性が示唆されている。(C)

24 11. 胆嚢炎・胆石症のリスクを増加させる。(B)

25 12. 子宮筋腫が増大したり、内膜症が再燃する可能性がある。(C)

26 **解説**

27 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  
28 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  
29 イットを評価しての投与が必要である<sup>1)</sup>。

30 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  
31 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<sup>2)</sup>。  
32 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  
33 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  
34 合には、HRT開始直後であればその程度や持続期間を慎重に経過観察し、それでも持  
35 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。

36 乳房痛については、我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  
37 いる。持続により徐々に軽快することが多い<sup>3)</sup>。

38 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」「純粹月経

1 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  
2 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  
3 われるが<sup>4)</sup>、影響しないとする報告もある<sup>5)</sup>。片頭痛は閉経後女性の脳卒中の危険因  
4 子とならず HRT 施行の禁忌とはならないとされている<sup>1)</sup>。しかしながら、最近のメタ  
5 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  
6 (RR=2.08) が報告されており<sup>6)</sup>、HRT との関連についての報告はないが注意が必要で  
7 ある。

8 2. 経口投与のエストロゲンは、初回肝通過効果のため、中性脂肪を増加する（結合  
9 型エストロゲンで平均 13.7mg/dl）<sup>7)</sup>。低用量投与では、通常量と比較して増加作用  
10 が少ない<sup>8)</sup>。これに対して経皮製剤では、初回肝通過効果がないため肝臓に対する負  
11 担が少なく、中性脂肪を変化しないか低下する<sup>9)</sup>。

12 3. 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、  
13 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  
14 ~1.40) が、死亡率については変化しない<sup>10)</sup>。ただし、我が国でのケースコントロー  
15 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<sup>11)</sup>。大  
16 規模研究である WHI 試験では、5年以上の投与において RR: 1.26 と浸潤性乳癌リス  
17 クは増加したが、5年未満での投与ではプラセボ群との有意差を認めなかった<sup>12)</sup>。エ  
18 ストロゲン療法では、WHI 試験等においてプラセボ群との有意差を認めておらず、必  
19 ずしも乳癌を増加させるとはいえない<sup>13)</sup>。

20 以上の現状により、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  
21 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  
22 ことと明記されている<sup>1)</sup>。

23 4. 多くの観察研究では、経口投与のエストロゲン・プロゲステロン併用療法による冠  
24 動脈疾患リスクの低下が報告され<sup>13)</sup>、HRT による冠動脈疾患予防効果が期待された。  
25 しかしながら、WHI 試験においては、経口投与のエストロゲン・プロゲステロン併用療  
26 法は心筋梗塞を 29%増加させることが報告された<sup>12)</sup>。その後のサブ解析によれば、  
27 閉経後年数が経ている高齢女性ではリスクが増加することがわかり<sup>14)</sup>、HRT 開始時期  
28 の閉経後年数によるリスクの違い「タイミング仮説」が提唱されている。最近報告さ  
29 れた、WHI 試験と NHS 研究の再解析の結果からは、閉経後年数 10 年以内の者でも、  
30 投与開始 2 年の時点では HRT による冠動脈疾患リスクの低下を認めておらず、HRT に  
31 よる冠動脈疾患予防効果には 3~6 年を必要とするとの報告がなされた<sup>15)</sup>。

32 5. WHI のサブ解析や他のメタアナリシスで、60歳未満の女性に対する経口投与の  
33 エストロゲン療法は冠動脈疾患リスクを増加させないが、年齢とともにリスクが上昇  
34 することが示されている<sup>14) 16)</sup>。

35 6. WHI 試験の結果からは、経口投与のエストロゲン・プロゲステロン併用療法ならび  
36 にエストロゲン単独投与の両者において、脳卒中リスクの上昇を認めた (HR: 1.31、  
37 1.39)。虚血性と出血性の違いでは、出欠性脳卒中のリスクを増加させずに、虚血性  
38 脳卒中のリスクを両者において上昇させた (HR: 1.44、1.55)<sup>17)</sup>。また、WHI をふく

1 むメタアナリシスの結果も同様である<sup>18)</sup>。

2 7. 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  
3 昇を認めず、高血圧患者ではエストロゲン・プロゲスチン併用療法によるリスク上昇  
4 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  
5 てより著明であった (HR: 5.01)。エストロゲン単独療法では有意な上昇を認めない  
6 <sup>19)</sup>。

7 8. WHI試験の結果から、経口投与のエストロゲン・プロゲスチン併用療法による血  
8 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、  
9 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~  
10 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  
11 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  
12 3.80、>30で5.61と肥満にともない著明に増加した<sup>20)</sup>。

13 経口投与のエストロゲン療法は、血栓塞栓症のリスクを上昇させるが有意ではない<sup>21)</sup>。  
14 経皮吸収エストロゲン剤については、血栓塞栓症のリスクの上昇は明かでない。メタ  
15 アナリシスのデータに加えて<sup>22)</sup>、最近の大規模前向きコホート研究も経皮投与の優位  
16 性を裏付ける結果となっている<sup>23)</sup>。

17 9. WHI試験ではRR: 1.58と上昇を認めるが有意ではない<sup>12)</sup>。MWS (Million Women  
18 Study)ではRR: 1.20と有意な上昇を認め<sup>24)</sup>、デンマークの大規模前向きコホート試  
19 験でも同様のリスク上昇が報告されている<sup>25)</sup>。最近のメタアナリシスにおいてもRR  
20 1.10 (95%CI 1.04-1.16)と少ないながらも有意なリスク上昇を認めている<sup>26)</sup>。

21 10. 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<sup>12)</sup>。WHI試験の  
22 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  
23 ロゲスチ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  
24 (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  
25 よる死亡率を増加させた (HR: 1.87)<sup>27)</sup>。但し、この報告では肺癌の症例数が少なく、  
26 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  
27 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  
28 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<sup>28)</sup>。

29 11. WHI試験では、経口投与のエストロゲン療法、エストロゲン・プロゲスチン併用  
30 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:  
31 1.67、1.59)<sup>29)</sup>

32 12. 周閉経期のHRTにより子宮筋腫が増大する可能性や<sup>30)</sup>、閉経後のHRTにより子宮  
33 内膜症が再燃する可能性が報告されている<sup>31)</sup>。

34

35

36 文献

37 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  
38 2009年度版. 東京: 社団法人日本産科婦人科学会, 2009 (ガイドライン)

- 1 2. Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S,  
2 Pinderton JA, Sturdee DW : Updated practical recommendations for hormone replacement  
3 therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 11:108-123, 2008 (Ⅲ)
- 4 3. 更年期医療ガイドブック. 日本更年期医学会編、2008. p222. (テキストブック)
- 5 4. Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ. Hormone replacement therapy and  
6 headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol.*  
7 14(1):73-8, 2007 (II)
- 8 5. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40  
9 to 74 years. *Headache.* 43(1):27-35, 2003 (II)
- 10 6. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and  
11 cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis.  
12 *BMJ.* 2009 Oct 27;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914. (II)
- 13 7. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in  
14 postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial.  
15 The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA.* 18;273(3):199-208, 1995 (I)
- 16 8. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T.  
17 Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of  
18 low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation.* 2003;108(7):808-13.  
19 (I)
- 20 9. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine  
21 estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of  
22 low-density lipoprotein particles in postmenopausal women.  
23 *Circulation.* 2002 Oct 1;106(4):1771-6. (I)
- 24 10. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone  
25 replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 21;288(7):872-81, 2002 (I)
- 26 11. Saeki T, Sano M, Komoike Y, Sonoo H, Honjyo H, Ochiai K, Kobayashi T, Aogi K, Sato  
27 N, Sawai S, Miyoshi Y, Takeuchi M, Takashima S. No increase of breast cancer incidence in  
28 Japanese women who received hormone replacement therapy: overview of a case-control  
29 study of breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2008;13(1):8-11. (II)
- 30 12. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of  
31 estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the  
32 Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33. (I)
- 33 13. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH.  
34 Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the  
35 nurses' health study. *N Engl J Med.* 1991;325(11):756-62. (II)



- 1 14. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M,  
2 Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's  
3 Health Initiative Investigators.  
4 Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative.  
5 Arch Intern Med. 2006;166(3):357-65. ( I )
- 6 15. Toh S, Hernández-Díaz S, Logan R, Rossouw JE, Hernán MA. Coronary heart disease in  
7 postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever  
8 disappear? A randomized trial. Ann Intern Med. 2010;152(4):211-7. ( I )
- 9 16. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease  
10 events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. J Gen  
11 Intern Med. 2006;21(4):363-6. ( I )
- 12 17. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A,  
13 Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S,  
14 Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal  
15 women: the Women's Health Initiative: a randomized trial.  
16 JAMA. 2003;289(20):2673-84. ( I )
- 17 18. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent  
18 stroke: a meta-analysis. BMJ. 2005;330(7487):342. ( I )
- 19 19. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Hundrup YA, Obel EB,  
20 Pedersen AT. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy:  
21 analyses based on the Danish Nurse Study. Arch Neurol. 2003;60(10):1379-84. (II)
- 22 20. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S,  
23 Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of  
24 venous thrombosis. JAMA. 2004;292(13):1573-80. ( I )
- 25 21. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D,  
26 Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S,  
27 Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L,  
28 LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J,  
29 O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G,  
30 Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S;  
31 Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in  
32 postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized  
33 controlled trial. JAMA. 2004;291(14):1701-12. ( I )

- 1 22. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and  
2 risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and  
3 meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227-31. ( I )
- 4 23. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S,  
5 Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and  
6 risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler*  
7 *Thromb Vasc Biol*. 2010 Feb;30(2):340-5. (II)
- 8 24. Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer  
9 and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*.  
10 2007;369(9574):1703-10. (II)
- 11 25. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone  
12 therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009;302(3):298-305. (II)
- 13 26. Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with  
14 menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin.  
15 *Cancer*. 2009;115:531-9. (II)
- 16 27. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE,  
17 Rodabough RJ, Chien JW, Wactawski-Wende J, Gass M, Kotchen JM, Johnson KC,  
18 O'Sullivan MJ, Ockene JK, Chen C, Habbell FA; Women's Health Initiative Investigators.  
19 Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health  
20 Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*.  
21 2009;374(9697):1243-51. ( I )
- 22 28. Slatore CG, Chien JW, Au DH, Satia JA, White E. Lung Cancer and Hormone  
23 Replacement Therapy: Association in the Vitamins and Lifestyle Study. *J Clin Oncol*. 2010  
24 Feb 16. (I)
- 25 29. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson  
26 JC. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease.  
27 *JAMA*. 2005;293:330-9. ( I )
- 28 30. Yang CH, Lee JN, Hsu SC, Kuo CH, Tsai EM. Effect of hormone replacement therapy on  
29 uterine fibroids in postmenopausal women--a 3-year study. *Maturitas*. 2002;43:35-9. (II)
- 30 31. Soliman NF, Hillard TC. Hormone replacement therapy in women with past history of  
31 endometriosis. *Climacteric*. 2006;9(5):325-35. ( III )

32

33

1 **CQ6-09 性成熟期女性の不正出血の診断の留意点は？**

2

3 **Answer**

4 1. 問診と診察による系統的な鑑別診断を行う。(A)

5 2. 妊娠の可能性を念頭に問診・検査を行う。(A)

6 3. 悪性腫瘍が疑われるときは、細胞診や組織検査を行ない確実に除外する。(A)

7 4. 妊娠と器質的疾患が除外された場合に、機能性出血と診断する。(A)

8

9 **解説**

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

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

21

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

26

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

32

33 3. 器質的疾患か機能性子宮出血かの鑑別は、問診と診察により進める。

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

38 器質的疾患の診断には、視診による出血部位の確認が必須である。問診による鑑別すべき疾患

1 を念頭に置きながら、出血部位を視診で確かめ、さらに双合診と経膈超音波検査とで診断を行う。  
2 器質的疾患のなかでも治療が遅れると重大な健康障害を引き起こすものに対しては、適切に検  
3 査を実施して確実に診断を行う。悪性腫瘍が疑われるときは、子宮頸部や子宮内膜の細胞診・組  
4 織検査を行なって確実に除外する。ただし、子宮内膜の検査を行う前に妊娠を除外しておくこと  
5 は言うまでもない。易出血性の子宮腔部びらんなど子宮頸管炎が疑われる場合は、クラミジア・  
6 トラコマティス核酸同定検査を実施する。また、一見原因不明とみえる不正出血では、絨毛性疾  
7 患の存在にも留意する必要がある。

8

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

11 卵巣機能不全に伴う不正出血では、必要に応じて血清ホルモン濃度を測定する。血清 LH, FSH  
12 濃度は月経周期内で大きく変動するため、血清エストラジオール値が低値の卵胞期初期に評価す  
13 ることが望ましい。月経不順の診断については CQ3-03 も参照されたい。

14

産婦人科ガイドライン—婦人科外來編—

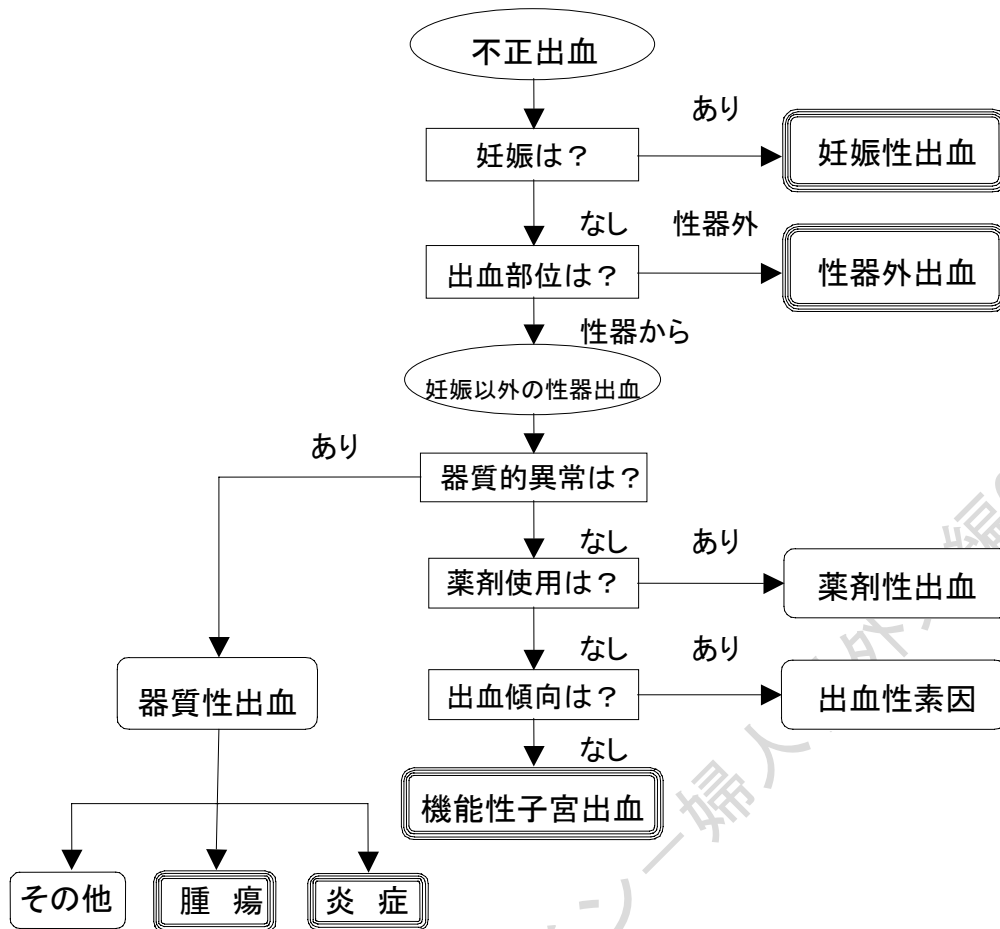


図1. 不正出血をきたす疾患の鑑別 (参考文献<sup>2)</sup>から一部改変)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

文献

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

1 **CQ6-10 女性心身症・不定愁訴の治療は？**

2

3 **Answer**

- 4 1. 更年期障害の抑うつ気分、抑うつ症状に対してホルモン補充療法を用いる。(B)
- 5 2. 更年期のうつ病に対してホルモン補充療法を用いる。(C)
- 6 3. 更年期のうつ病に対して **SSRI** を用いる。(B)
- 7 4. 月経困難症、性交障害、外陰痛に対して心理療法を行う。(C)
- 8 5. 症状の改善がみられない際には心療内科・精神科などの専門医へコンサルテーションを
- 9 おこなう。(B)

10

11 **解説**

12 心身症は、「こころの病気」ではなく、心理的・環境的なストレスと密接に

13 関連して消長する「からだの病気」とされる。産婦人科領域と思われる主な心身症（女性心

14 身症）としては、「更年期障害」「月経痛」「月経前症候群」「無月経」「月経異常」「機能性子

15 宮出血」「不妊症」「妊娠悪阻」「産後うつ病」などがあげられる<sup>1)</sup>。いわゆる不定愁訴で婦人

16 科外来を受診する患者の多くは、このような女性心身症とうつ病性障害をはじめとする精神

17 疾患である。そのなかで特に問題となるのはうつ病性障害である。そもそも女性のうつ病の

18 有病率は男性の約2倍と高く、日本人女性の生涯でのうつ病の発症率は6.16%とされている

19 <sup>2)</sup>。発症時期のピークはホルモン変動の大きい月経前、分娩後、更年期の3期であり、月経

20 前不快気分障害（Premenstrual Dysphoric Disorder：PMDD）、妊娠期うつ病、産後うつ病、閉

21 経に関連するうつ病がそれぞれの発症時期に一致する。これらのうち婦人科外来に関連した

22 疾患としてはPMDDと閉経関連うつ病であるが、PMDDについては月経前症候群（PMS）の

23 重症型と考えられ（CQ3-04参照）、本項では閉経関連うつ病を中心に述べる。

24 治療に先立ち希死念慮の有無及び自殺企図歴の有無を必ず問診する。少なくともどちらかを

25 認める場合は、専門医に紹介する。

26 1. 閉経に関連するうつ病の患者が婦人科外来を受診する際場合、更年期障害として受診す

27 るケースがほとんどである。CQ6-04に示すように、更年期障害そのものが甲状腺機能障害な

28 どの器質的疾患の除外診断を必要とする。閉経に関連するうつ病は、更年期障害としての「抑

29 うつ気分・抑うつ症状」と「更年期に発症した、あるいは顕在化したうつ病」とにわけられ

30 る。更年期障害の抑うつ気分・抑うつ症状に対する治療としてHRTが有効である<sup>3)</sup>。

31 2. 更年期に発症した、あるいは顕在化したうつ病に対するHRTの有効性については有効で

32 あるとする報告も多いが、まだ一定のコンセンサスは得られていない<sup>4) 5) 6)</sup>。HRT施行にあ

33 たっては、本ガイドラインCQ6-04・CQ6-06や日本産科婦人科学会ホルモン補充療法ガイド

34 ライン<sup>7)</sup>を参照し、リスクとベネフィットを十分考慮して投薬する。

35 3. 閉経に関連するうつ病に対しては抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬

36 （SSRI）が、米国のエキスパートガイドライン<sup>7)</sup>で投与が推奨されている。SSRIは従来の抗

37 うつ薬と比較して副作用が少なく、精神科専門医以外のプライマリーケアでも広く使用さ

38 れてきている薬剤であり<sup>7)</sup>、婦人科外来での投薬も可能であると思われるが、担当医の使用

1 経験等に照らし合わせて婦人科での投薬の適否を決定することが望ましい。  
2 4. 月経困難症、性交障害、外陰痛の中には、器質的異常・内分泌的異常を認めず精神心理  
3 的要因が病因となっていると思われる場合もあり、治療に難渋するケースが存在する。これ  
4 らに対する心理療法（認知行動療法、バイオフィードバック療法など）の有効性についての  
5 報告も認められるが<sup>8) - 10)</sup>、エビデンスが少なく治療については試行錯誤の状態といえる。  
6 これらの症状は慢性骨盤痛（chronic pelvic pain）として1つの疾患群としての捉え方もでき<sup>1</sup>  
7 <sup>1)</sup>、うつ病を合併している可能性もあり<sup>11)</sup>、治療に難渋する場合には心療内科・精神科専門  
8 医へのコンサルテーションも考慮する。  
9 5. 更年期障害としての抑うつ気分・抑うつ症状と、更年期発症のうつ病とは症状的には共  
10 通する部分も多く、厳密な鑑別が困難な場合も多いため、婦人科外来でのHRTにより症状の  
11 改善がみられない場合は、漫然と投薬を続行するのではなくSSRI投薬への変更、また、心理  
12 療法の併用や心療内科・精神科専門医への受診を勧める。

13

## 14 文献

15

- 16 1. 女性健康外来—ライフサイクルと診療—日本産婦人科医学会研修ノート No.79。(Ⅲ)
- 17 2. 川上憲人. うつ病の疫学と国際比較. 日本臨床 2007; 65: 1578-1584  
18 (Ⅲ)
- 19 3. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy  
20 upon depressed mood. Psychoneuroendocrinology. 1997;22(3):189-212. (Ⅰ)
- 21 4. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR.  
22 Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. Am J  
23 Obstet Gynecol. 2000 ;183 (2) :414-20. (Ⅱ)
- 24 5. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of  
25 depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized,  
26 placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2001 ;58(6):529-34. (Ⅱ)
- 27 6. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of  
28 estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Biol  
29 Psychiatry. 2004 15;55(4):406-12.
- 30 7. 日本産科婦人科学会ホルモン補充療法ガイドライン (ガイドライン)
- 31 8. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Depression in Women 2001,  
32 McGraw-Hill. (ガイドライン)
- 33 9. Bergeron S, Binik YM, Khalifé S, Pagidas K, Glazer HI, Meana M, Amsel R. A  
34 randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy, surface electromyographic  
35 biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar  
36 vestibulitis. Pain. 2001 ;91(3):297-306. (Ⅰ)

- 1 10. McGuire H, Hawton K. Interventions for vaginismus. Cochrane Database Syst Rev.  
2 2003;(1):CD001760. ( I )
- 3 11. The effectiveness of activity scheduling and relaxation training in the treatment of  
4 spasmodic dysmenorrhea. Sigmon ST, Nelson RO. J Behav Med. 1988 ;11(5):483-95. ( II )
- 5 1 2. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European  
6 Association of Urology, 2007. (ガイドライン)
- 7
- 8

産婦人科ガイドライン—婦人科外来編CQ案



1 **CQ6-12 閉経後骨粗鬆症の予防と早期診断・治療は？**

2

3 **Answer**

4 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)

5 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  
6 の女性に骨密度測定を行う。(B)

7 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  
8 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。骨吸収マーカーは、骨吸  
9 収抑制薬の使用の判断に迷う場合や治療効果判定の目的で測定する。(C)

10 4. 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  
11 危険因子を考慮して開始する。(A)

12 5. 薬物治療はアレンドロネート、リセドロネート、ラロキシフェンを第一選択とする。(A)

13 6. エストロゲン(結合型エストロゲン、 $17\beta$ エストラジオール)は、骨代謝以外への作用に留  
14 意して使用する。(B)

15

16 **解 説**

17 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  
18 国NIHコンセンサスメETING<sup>1)</sup>)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  
19 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  
20 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  
21 療ガイドライン2006年版」<sup>2)</sup>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、  
22 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  
23 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。

24 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」<sup>3)</sup>に示されており、第一義  
25 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  
26 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」  
27 場合はそれだけ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、①YAM  
28 の70%未満のときに骨粗鬆症と診断され、②YAMの70%以上80%未満では“骨量減少症”と診  
29 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)  
30 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)。

31 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、  
32 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  
33 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  
34 鬆症に対する予防と早期診断・治療を行う必要があり、原発性無月経(Turner症候群など)、神  
35 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  
36 療などの患者が対象となる。

37

38 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  
39 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<sup>4)</sup>。

1 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  
2 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<sup>5)</sup>。  
3 「日本人の食事摂取基準 (2005 年版)」<sup>6)</sup>には健康人のカルシウム摂取基準量が示されており、18  
4 ~69 歳では 1 日 600~700 mg、70 歳以上では 1 日 550~650 mg である。

5 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  
6 いることはいうまでもないが、特に骨代謝に関わるカルシウム (800mg 以上、食事で十分に摂取  
7 できない場合には 1000mg のサプリメントを用いる)、ビタミン D (400~800IU (10~20  $\mu$ g))、  
8 ビタミン K (250~300  $\mu$ 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  
9 目標摂取量)<sup>2)</sup>。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。

10 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  
11 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  
12 的調査によって示されている。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  
13 レーニングや週 3~5 回の持久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  
14 とする報告が多数ある<sup>7)</sup>。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  
15 をきたして逆効果となる可能性があることに留意する。

16 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  
17 あるが、運動の種類にも依存する<sup>8)</sup>。高齢者に関しても活発な身体活動が座りがちな生活よりも  
18 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  
19 とが推奨されている。

20  
21 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  
22 予防と治療のガイドライン 2006 年版」<sup>2)</sup>では“すべての 65 歳以上の女性”および“骨折危険因  
23 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<sup>9)</sup>。また早発閉経や閉経前に両側卵巣  
24 摘出が行われた女性、GnRH アゴニスト療法を行っている患者で治療前から低骨密度状態にあ  
25 る場合、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  
26 症が懸念される対象はもちろんのこと、骨量低下のリスクを考えて骨粗鬆症検診を行う。

27 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  
28 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)  
29 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<sup>10)</sup>。

30  
31 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  
32 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、  
33 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、  
34 踵骨) や第二中手骨 RA (MD) : radiographic absorptiometry (microdensitometry)、踵骨定量  
35 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。  
36 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  
37 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、放射線を使用  
38 しない利点がある<sup>11)</sup>。

39 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

1 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  
2 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替指標と  
3 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  
4 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  
5 骨吸収抑制薬を選択し、亢進の程度が少ない場合には薬剤の追加や変更を考慮する<sup>12)</sup>。また骨吸  
6 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。

7  
8 4. 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」<sup>2)</sup>では治療の目的を“骨折危険性を抑制し QOL  
9 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、  
10 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”、  
11 “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)、  
12 “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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 歳以上の場合である。

19 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」<sup>2)</sup>  
20 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)。

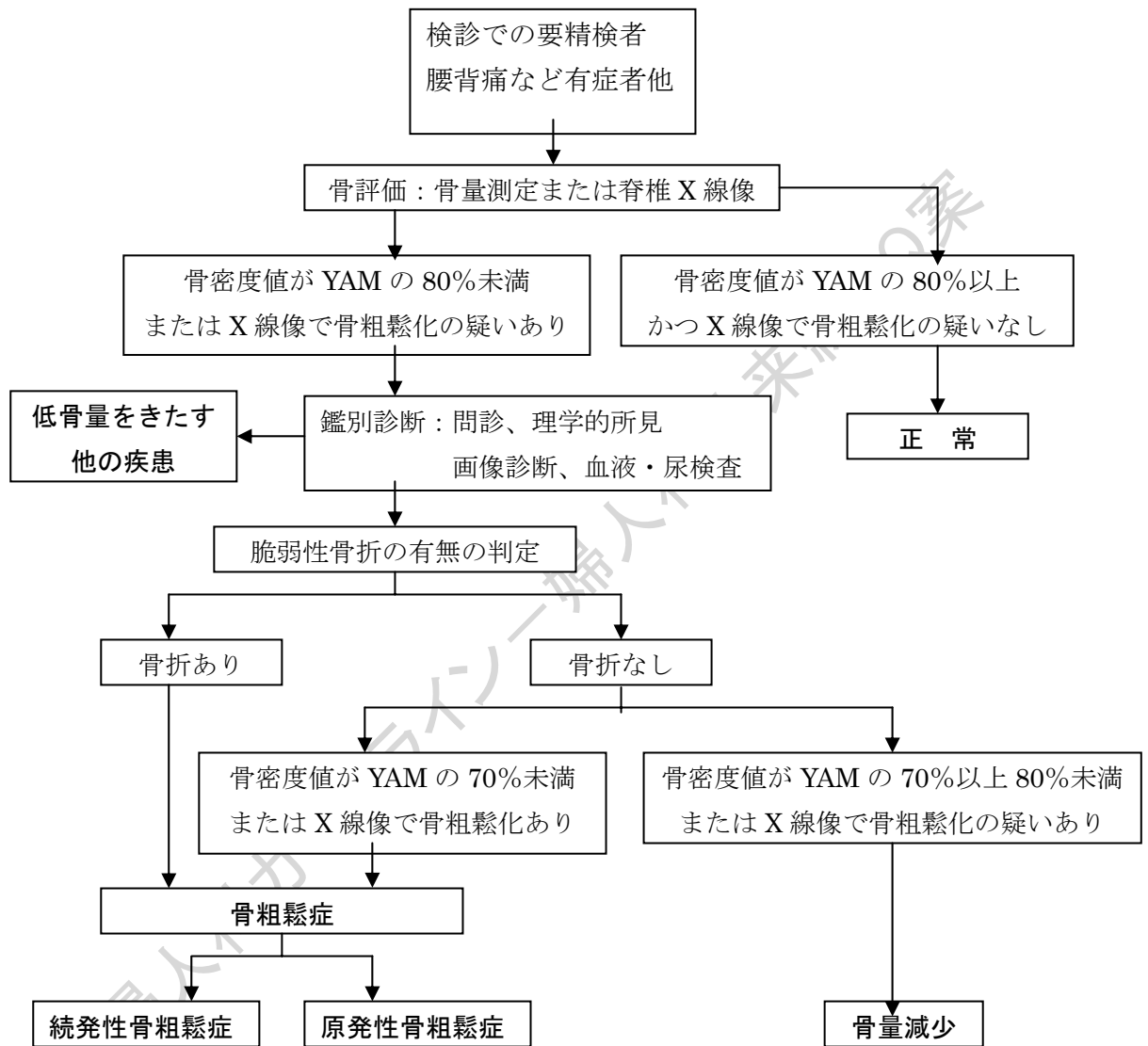
21  
22 5. 強力な骨吸収抑制薬であるビスフォスフォネート製剤のアレンドロネート<sup>13)</sup>、リセドロネート  
23 <sup>14)</sup>には、骨密度増加、椎体骨折予防、非椎体骨折予防の効果に関して十分なエビデンス(A 評価)  
24 があり、治療薬として推奨される。最近、ミノドロネートも利用できるようになっている。

25 選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulator : SERM)  
26 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  
27 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<sup>15)</sup>。

28 6. 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  
29 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  
30 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  
31 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  
32 エストロゲンは骨密度増加、椎体骨折予防、非椎体骨折予防いずれの効果に関しても国外でエビ  
33 デンスが示されているが<sup>16)</sup>、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 $\beta$   
34 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<sup>17)</sup>、HRT の再評価  
35 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  
36 膜への影響が少ないが、骨密度増加作用は弱い。

37 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、  
38 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  
39 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。

1 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  
 2 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  
 3 イン 2006 年版」<sup>2)</sup>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 Answer  
 4 1 の解説を参照されたい。



30 図 1 原発性骨粗鬆症の診断手順（文献 2 から引用改変）

1 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、クレアチニ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。

2

3 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
イプリフラボン他	C	C	C	C

4

5

## 1 文 献

- 2 1) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17:  
3 1-45. (ガイドライン)
- 4 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  
5 年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2006. (ガイドライン)
- 6 3) 折茂肇、林泰史、福永仁夫ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000 年度改訂版). 日骨代謝誌  
7 2001; 18:76-82. (ガイドライン)
- 8 4) Zhu K, Du X, Greenfield H, et al. Bone mass in Chinese premenarcheal girls: the roles of  
9 body composition, calcium intake and physical activity. Br J Nutr 2004; 92: 985-93. (II)
- 10 5) Sasaki S, Yanagibori R. Association between current nutrient intakes and bone mineral  
11 density at calcaneus in pre-and postmenopausal Japanese women. J Nutr Sci Vitaminol  
12 2001; 47: 289-94. (II)
- 13 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;  
14 2005. (ガイドライン)
- 15 7) Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM. Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in  
16 prepubescent children: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2001; 16: 148-56.  
17 (I)
- 18 8) Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise  
19 on bone mass in pre-and postmenopausal women. Calcif Tissue Int 2000; 67: 10-8. (I)
- 20 9) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al. Fracture prediction from bone mineral density in  
21 Japanese men and women. J Bone Miner Res 2003; 18: 1547-53. (I)
- 22 10) Kanis JA, et al. FRAX and assessment of fracture probability in men and women from the  
23 UK. Osteoporos Int 2008; 19: 385-97. (II)
- 24 11) Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, et al. Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture  
25 in Japanese men and women. Osteoporos Int 2005; 16: 2107-12. (II)
- 26 12) Committee on the Guidelines for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in  
27 Osteoporosis, Japan Osteoporosis Society. Guidelines for the use of biochemical markers  
28 of bone turnover in osteoporosis. J Bone Miner Metab 2005; 23: 97-104. (II)
- 29 13) Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of  
30 alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. Osteoporos  
31 Int 2005; 16: 468-74. (I)
- 32 14) Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal  
33 osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal  
34 osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23: 517-23. (I)
- 35 15) Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a  
36 meta-analysis. Osteoporos Int 2006; 17: 313-6. (I)
- 37 16) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Women's Health Initiative Steering  
38 Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with  
39 hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;

1 291: 1701-12. (I)

2 17) Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, et al. A combination of low doses 17 beta-estradiol  
3 and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in  
4 postmenopausal women. Osteoporos Int 2000; 11: 177-87. (I)

5

産婦人科ガイドライン—婦人科外来編CQ案

1 CQ6-15 更年期障害における漢方治療・代替医療はどのように行うか？

2

3 **Answer**

4 1. 漢方処方としては当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、加味逍遥散などを中心に用いる。(C)

5 2. ホットフラッシュに対して、大豆イソフラボン・ レッドクローバーイソフラボンも用い  
6 られる。(C)

7 3. 漢方治療・代替医療においても薬物有害事象に注意を払う。(B)

8

9 **解説**

10 1. 漢方薬は現在保険診療で投薬可能であり、日本における代替医療の主流であると思われ  
11 る。表1に更年期症状に対して保険適応のある処方を示す<sup>1)</sup>。婦人にみられる特有の生理現  
12 象に関連しておこる精神神経症状を基調とするさまざまな症状を「血の道症」と呼ぶが、「血  
13 の道症」に適応のある処方も更年期障害に対して使用可能である。

14 漢方治療は中国・日本古来の伝統医学に基づき、西洋医学とは異なる独特の医学体系を用い  
15 ており、本来は診断の結果でその患者のいわゆる「証」を決定し投薬を行う必要があるが、  
16 更年期障害に対しては女性3大漢方と呼ばれる「当帰芍薬散」「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」  
17 を病名処方することにより、更年期症状のかなりの部分をカバーできると考えられている<sup>2)</sup>。  
18 およその投薬の目安としては、「当帰芍薬散」比較的体力の低下したひとで(虚証)、冷え症・  
19 貧血傾向・浮腫を目安に、「桂枝茯苓丸」体力中等度もしくはそれ以上のひとで(実証から中  
20 間証)、のぼせて赤ら顔で下腹部の抵抗や圧痛を目安に、「加味逍遥散」比較的虚弱なひとで  
21 (中間証から虚証)、疲労しやすく、不眠、イライラなどの精神神経症状を目安に用いるとさ  
22 れる<sup>2)</sup>。

23 漢方治療は西洋医学とは本質的に異なる医学体系に基づいており、例えばホットフラッシュ  
24 に対しても複数の薬剤が使用しうるなど、いわゆる西洋医学的なEBMからの解析が困難で  
25 ある側面を持つ<sup>3)</sup>。しかし、近年、HRTと漢方治療との有効性に関しては、ランダム化比較試  
26 験を含めて報告が増えており<sup>4) 5)</sup>、更年期障害における漢方治療の有効性を裏付けるもの  
27 である。

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

33 大豆イソフラボン(50~150mg連日投与)の有効性に関するメタアナリシスでは、ホ  
34 ットフラッシュの発現回数の有意な減少を認める結果となったが、それぞれの論文のスタデ  
35 ィデザインが不十分であり確かな結果とまではいえない<sup>6)</sup>。また、レッドクローバーイソフ  
36 ラボン(プロメンシル40~160mg・リモスティル57mg連日投与)の有効性に関す  
37 るメタアナリシスでは、ホットフラッシュの発現回数の有意な減少を認める結果となったが、  
38 プラセボとの差はごく僅かである<sup>6)</sup>。



1 3. 欧米においては、ハーブを用いた代替医療がもたらす肝機能障害などの副作用に対して  
2 の注意惹起が推奨されているが<sup>7)</sup>、漢方治療についても同様である。日本では保険診療によ  
3 り医療機関での漢方治療がなされてきた歴史的経緯より、欧米と比較して各薬剤特異的な副  
4 作用（甘草による偽性アルドステロン症、小柴胡湯による間質性肺炎など<sup>3)</sup>）についてのデ  
5 ータが十分蓄積されており、これらを考慮したうえで投薬する。

6 イソフラボンの子宮内膜増殖に対する影響は、数年間の短期間投与ではプラセボとの差を認  
7 めない<sup>6)</sup>。しかし、高容量・長期間の大豆イソフラボン投与（150mg連日投与5年間）  
8 では、内膜異型増殖症の発症は認めないものの、内膜増殖症発症の増加を認めている<sup>8)</sup>。イ  
9 ソフラボンの子宮内膜に対するエストロゲン作用の可能性が考えられ、注意が必要である。  
10 イソフラボン過剰摂取による癌のリスクを高める可能性を考慮して、食品安全委員会は通常  
11 の食品に加える上乗せ量として還元型イソフラボン換算で30mg/日までと設定している  
12 <sup>9)</sup>。

15 表1 更年期障害・血の道症に対して保険適用のある漢方処方

17 「更年期障害」として適用があるもの

18 柴胡桂枝乾姜湯

19 当帰芍薬散

20 加味逍遥散

21 桂枝茯苓丸

22 温清飲

23 五積散

24 通導散

25 温経湯

26 三黄瀉心湯

28 「血の道症」として適用があるもの

29 柴胡桂枝乾姜湯

30 加味逍遥散

31 温清飲

32 女神散

33 四物湯

34 三黄瀉心湯

35 川芎茶調散

36 桂枝茯苓丸加薏苡仁

1 文献

- 2 1. 更年期医療ガイドブック 日本更年期医学会編 金原出版 (テキストブッ  
3 ク)
- 4 2. 木村武彦、矢内原巧 更年期の漢方治療 1991 ; 63 : 199-20  
5 2 (Ⅲ)
- 6 3. 入門漢方医学 日本東洋医学会学術教育委員会編 南江堂 (テキストブッ  
7 ク)
- 8 4. 樋口 毅, 飯野 香理, 阿部 和弘, 柞木田 礼子, 谷口 綾亮, 水沼 英樹 : 更年  
9 期障害の精神神経症状に対するホルモン補充療法, 加味逍遙散投与の効果の  
10 比較. 日更医誌 17(Suppl):109, 2009 (I)
- 11 5. 日本東洋医学会 EBM 特別委員会 エビデンスレポート・タスクフォース : 漢方治療エ  
12 ビデンスレポート 2009-320 の RCT-.
- 13 <http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/pdf/ERKA.pdf>
- 14 6. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al.: Nonhormonal  
15 therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA.  
16 2006 3;295(17):2057-71. ( I )
- 17 7. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care  
18 Physicians.: Vasomotor symptoms. Obstet Gynecol. 2004 ;104(4 Suppl):106S-117S.  
19 (ガイドライン)
- 20 8. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC.  
21 Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized,  
22 double-blind, placebo-controlled study.Fertil Steril. 2004;82(1):145-8. ( I )
- 23 9. 食品安全委員会 : 大豆イソフラボンを含む特定健康食品の安全性評価の基本  
24 的な考え方 2006, 1-71 (Ⅲ)
- 25