

# 産婦人科 診療ガイドライン —婦人科外来編2011

社団法人 日本産科婦人科学会  
社団法人 日本産婦人科医会

冊子体発刊後、誤植の判明した部分を赤字で示しています。

## 目 次

「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011」の 刊行にあたって .....	吉村 泰典.....	I
「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011」の 刊行にあたって .....	寺尾 俊彦.....	II
「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編」の 編纂にあたって .....	八重樫伸生, 小林 浩.....	III
「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011」作成委員会委員名簿.....		IV
「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011」評価委員会委員名簿.....		V
両委員会調整役 .....		VI
本書の構成ならびに本書を利用するにあたっての注意点 .....		VII

### A. 感染症

CQ101	性器ヘルペスの診断と治療は？ .....	1
CQ102	クラミジア子宮頸管炎の診断と治療は？ .....	4
CQ103	外陰尖圭コンジローマの診断と治療は？ .....	6
CQ104	細菌性膣症の診断と治療は？ .....	8
CQ105	トリコモナス膣炎の診断と治療は？ .....	10
CQ106	カンジダ外陰膣炎の診断と治療は？ .....	12
CQ107	淋菌感染症の診断と治療は？ .....	15
CQ108	梅毒の診断と治療は？ .....	17
CQ109	骨盤内炎症性疾患(PID)の診断.....	20
CQ110	骨盤内炎症性疾患(PID)の治療は？.....	22
CQ111	性感染症のスクリーニング(セット検査)は？ .....	24
CQ112	膀胱炎の診断と治療 .....	26

### B. 腫瘍・類腫瘍

CQ201	子宮頸部細胞診の適切な採取法は？ .....	28
CQ202	CIN1/2(軽度・中等度異形成)の管理・治療は？.....	31
CQ203	子宮頸部細胞診後に精密検査としてのコルポスコピー・ 生検を行う場合は？ .....	33
CQ204	円錐切除法の低侵襲代用法としてのLEEP, レーザー蒸散はどのような場合に行うか？ .....	37
CQ205	ハイリスクHPV一括(グルーピング)検査および HPV タイピング検査の臨床的意義は？ .....	39
CQ206	HPV ワクチン接種の対象は？ .....	43
CQ207	HPV ワクチン接種の際の説明は？ .....	47
CQ208	HPV ワクチン接種の方法は？ .....	49
CQ209	子宮体部細胞診の適切な採取法と検診対象者は？ .....	50
CQ210	異型のない子宮内膜増殖症の診断と治療は？ .....	51
CQ211	子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いは？ .....	54
CQ212	子宮鏡検査はどのような場合(疾患)に行うか？ .....	57
CQ213	嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？ .....	59
CQ214	良性腫瘍と考えられる卵巢嚢胞の鑑別診断と管理は？ .....	62
CQ215	出血性黄体嚢胞・卵巢出血の診断は？ .....	65
CQ216	子宮内膜症性卵巢嚢胞(チョコレート嚢胞)の治療は？ .....	67
CQ217	子宮腺筋症の診断・治療 .....	70
CQ218	粘膜下筋腫に子宮鏡下手術を行うのは？ .....	73
CQ219	筋層内・漿膜下子宮筋腫で保存療法を希望する場合の 対応はどうか？ .....	75

CQ220	子宮頸管部のポリープ状病変の取り扱いは？	77
CQ221	バルトリン腺嚢胞の取り扱いは？	79
CQ222	婦人科癌治療後の再発早期発見のための経過観察は？	81
CQ223	乳がん検診はどのように行うか？	84
CQ224	乳腺症の管理はどのように行うか？	88

### C. 内分泌・不妊

CQ301	機能性月経困難症の治療は？	90
CQ302	器質性疾患のない過多月経に対する薬物療法は？	92
CQ303	器質性疾患のない過多月経に対する薬物療法以外の治療は？	94
CQ304	無排卵性の月経周期異常はどう管理するか？	96
CQ305	不正性器出血で受診した性成熟期女性の診察上の留意点は？	98
CQ306	高プロラクチン血症の診断は？	100
CQ307	高プロラクチン血症の治療は？	103
CQ308	多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断と治療は？	106
CQ309	卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発症や重症化の予防は？	110
CQ310	早発卵巣不全(POF)の取り扱いは？	113
CQ311	不妊症の原因検索としての初期検査は？	115
CQ312	配偶者人工授精(AIH)を行ううえでの留意点	117
CQ313	男性不妊治療は？	120
CQ314	不育症に関する染色体異常の取り扱い	123

### D. 女性のヘルスケア

CQ401	緊急避妊法の実施法とその留意点は？	126
CQ402	経口避妊薬(OC)を処方するときの説明は？	129
CQ403	子宮内避妊用具(IUD)(子宮内避妊システム(IUS)を含む)を装着する時の説明は？	134
CQ404	ターナー症候群の管理は？	137
CQ405	XY女性の管理は？	139
CQ406	Mayer-Rokitansky-Küster(-Hauser)症候群の管理は？	141
CQ407	思春期女子の診察上の留意点は？	143
CQ408	思春期女子の治療上の留意点は？	145
CQ409	性暴力にあった女性への対応は？	147
CQ410	月経周期の移動方法は？	149
CQ411	更年期障害の診断上の留意は？	151
CQ412	更年期障害の治療は？	154
CQ413	ホルモン補充療法の有害事象についての説明と対策は？	158
CQ414	更年期障害における漢方治療・代替医療はどのように行うか？	163
CQ415	萎縮性膣炎の治療は？	165
CQ416	閉経後骨粗鬆症の予防と早期診断・治療は？	167
CQ417	女性心身症・不定愁訴の治療は？	172
CQ418	月経前症候群の診断・管理	174
CQ419	尿失禁の診断は？	177
CQ420	尿失禁の治療は？	180
CQ421	過活動膀胱の外来管理は？	182
CQ422	性器脱の外来管理は？	186

## 「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011」の刊行にあたって

日本産科婦人科学会理事長  
吉村 泰典

「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011」を上梓する運びとなりました。ガイドライン婦人科外来編作成委員会委員長の八重樫伸生教授ならびに副委員長の小林浩教授、さらには26名の委員の先生方にはガイドライン作成にあたりひとかたならぬお世話になりました。本事業は、ガイドライン産科編、ホルモン補充療法ガイドラインに次ぐもので、本学会にとって第3番目のガイドラインです。産科編と同様、本会と日本産婦人科医会の共同作業の賜物であり調整役としてご尽力いただいた川端正清委員ならびに吉川裕之委員には深甚なる謝意を申し上げます。また、ガイドラインの評価をしていただいた久保田俊郎教授を始めとする30名の評価委員の先生方には、婦人科外来編で取り扱う疾患やその治療法が多岐に渡ることから、評価作業において夙夜心を尽くしご議論していただいたことに対し衷心より感謝の意を表します。両委員会のご尽力の結果、4回のコンセンサスミーティングを経て、全内容を学会誌に掲載後、さらに全国の会員各位からのご意見を考慮し、刊行が実現いたしました。

われわれが専攻する産婦人科学は、次世代に向けた未来志向型の医療であることは贅言を要しませんが、同時に女性の生涯を通じてのその健康に奉仕する総合支援型医療として、その職域の拡大が主唱されています。わが国も少子・超高齢化社会に突入し、疾病も治療から予防へとパラダイムシフトが起こってきています。国の「健康フロンティア戦略」においては、女性の健康力が柱の一つに位置づけられ、女性が生涯を通じて健康で明るく、充実した日々を自立して過ごせるように、女性のさまざまな健康問題を社会全体で総合的に支援する運動が展開されています。女性の健康寿命の延長は女性医学に従事する産婦人科医にとって大切なミッションであり、女性の健康力を維持するために、猶々家庭医の果たす役割が重要なものとなってくると思います。

近年、医療においてはパターンリズムとの訣別により、医師と患者の関係は大きな変貌を遂げ、診断や治療に関しては患者に対する十分な説明と同意が要求されるようになってきました。患者の権利意識の向上により、患者の知る権利および自己決定という新しい概念に基づく医療の理念に変化がみられています。このような医師と患者の新しい関係は、量とアクセスを重視した医療から、質を重視した医療への変換を求めています。第一線の実地臨床に携わっておられる先生方にとって、婦人科疾患に対する適正で標準的な診断や治療法の選択が重要になってきます。臨床の現場で本書を携えることで、実践を通して得た知識を整齊するためにも大いに役立てていただきたいと思えます。

本ガイドラインは、このような社会、そして医療を取り巻く状況において、分娩や生殖補助医療を取り扱わない産婦人科医師が実地臨床を継続実践していくための手引書と考えられます。思春期から性成熟期、更年期を経て老年期に至る女性のライフステージをトータルヘルスケアしてゆくことの必要性が強調されています。学会は女性医学の確立と定着を目指して、理事会内の第4番目の専門委員会として女性ヘルスケア委員会を設立いたしました。今後は女性の健康を予防医療の一環として捉え、女性医学として発展させていくことが必要であると思えます。本ガイドラインは画期的な診断や治療を強制するものではありませんが、実行可能性や医療経済性も配慮した、現時点での標準的診療と考えられます。良いガイドラインの作成は治療の標準化により婦人科治療の安全性や医療レベルを向上させ、結果的にトラブルや訴訟に繋がる医療の実践が防止できるものと確信しています。

最後に、本ガイドラインの刊行にあたられた各先生方に、改めて衷心より感謝の意を表します。

## 「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011」の刊行に当たって

日本産婦人科医会会長  
寺尾 俊彦

この度、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同事業として「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011」が刊行される運びとなった。

本書には、性感染症、骨盤内炎症性疾患、細胞診、粘膜下筋腫の子宮鏡下手術、卵巣嚢胞、出血性黄体嚢胞・卵巣出血、子宮頸管・内膜ポリープ、子宮鏡検査、過多月経、PCOS、POF、染色体異常、性器奇形、不妊・不育症、OHSS、緊急避妊法、OC、思春期、性犯罪、更年期障害、HRT、骨粗鬆症、尿失禁、コルポスコピー・生検など70項目とベセスダシステムが採り上げられている。

従来、治療方針の決定は、エキスパート・オピニオン(専門家の意見)に基づいて行われて来た。エキスパート・オピニオンは、研究に根ざした、あるいは、経験に富んだ専門家の意見であり、尊重すべきであることは勿論であるが、しかし、あくまで個人的見解であり、多数例の解析や統計的検証がなされていないのが欠点である。その点、エビデンスに立脚した診療ガイドラインには説得力がある。

しかし、実際に診療が行われる現場は、文献上で解析対象になった診療現場とは異なった診療環境にある場合も多い。その意味で、EBMに基づく診療ガイドラインが必ずしも普遍的、絶対的ではない。

このことから、本書において採用されている「推奨レベル」は、検査法や治療法が、現時点において、臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済の観点から総合的に勘案して作成されるものであり、作成委員の8割以上の賛成を得て決定された。

コンセンサスミーティングにおいて、作成委員が用意したガイドライン原案に対して意見を求め、コンセンサスを形成して行く。この地道な作業が関係各位によって着実に進められ、この度の出版に至った。

また、前述のごとく、治療法は時とともに流動的であり、ここに示されたガイドラインは適宜改訂して一層優れたガイドラインに育てていくべき性質のものである。3年後の改訂が予定されている。

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編作成委員会八重樫伸生委員長、小林浩副委員長、川端正清両委員会調整役、吉川裕之両委員会調整役、評価委員会久保田俊郎委員長、櫻木範明副委員長、亀井清副委員長をはじめ両委員会の委員の方々、コンセンサスミーティングに参加、あるいはコメントをお寄せいただいた会員諸氏、事務局の皆さんに心より厚く御礼を申し上げたい。

本書は日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の合同で作成されたものであり、治療する施設や地域に左右されないよう作成されている。したがって、このガイドラインが、すべての施設の日常診療に採り入れられ、治療方針の決定やインフォームド・コンセントに役立てられることを願うものである。

## 「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編」の編纂にあたって

作成委員会 委員長 八重樫伸生  
副委員長 小林 浩

3年前に産婦人科診療ガイドライン産科編の初版が発刊されましたが、今年中には改訂版も出されるほど好評で、現在では国内産科医療の実地診療の羅針盤として大きな役割を果たしています。その姉妹編として企画されましたのが今回の婦人科外来編です。

本ガイドラインは産科編と同様に、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会が合同で作成したものです。作成手順については産科編を参考にしながら進めてまいりました。最初に学会側から作成委員長、医会側から副委員長がそれぞれ指名された後、両会から作成委員を推薦いただきました。作成委員会内でまずCQを作り、分担してAnswerと解説を作成していきました。作成委員が全員集まる会を合計5回開催しましたが、専門領域がかなり広範囲に及ぶことから、実際の作成過程では4つの小委員会に分かれて作成からブラッシュアップまでを進めました。小委員会のまとめ役をされたのは、腫瘍関連を鈴木光明先生、性感染症関係を野口靖之先生、女性医学関係を武田卓先生、不妊内分泌関連を末岡浩先生です。作成委員会メーリングリストを活用した長時間の検討も平行して行われました。また、各専門領域ではすでにガイドラインが発刊されていることもあり、極力、各専門のガイドラインを参考にしながら内容に齟齬の無いよう配慮していきました。

平成21年の秋に作成委員会としての第一次案がまとまりましたので、産科編と同様に評価委員に原案が回されました。そこで、数多くの貴重なご意見をいただき、作成委員会内で修正後、コンセンサスミーティングを行うことになりました。

コンセンサスミーティングは合計4回行っています。1回目は平成22年3月6日(東京、出席者113名)、2回目は4月22日(東京で第62回日本産科婦人科学会学術講演会会期中に開催、出席者232名)、3回目は5月22日(盛岡で第129回日本産科婦人科学会東北連合地方部会会期中に開催、出席者118名)、4回目は7月18日(東京、出席者約90名)で、毎回予定時間をオーバーするほど活発な討議がなされました。

コンセンサスミーティングの討議内容を作成委員会内で検討し必要に応じて加筆修正後、日本産科婦人科学会誌第62巻第9号と第10号に、ガイドライン案全文を掲載し、パブリックコメントを求めました。いただいたコメントは合計38件で、作成委員会内で再度慎重に検討し、必要に応じて加筆修正し最終稿としました。

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

最後に本書を企画されました学会理事長の吉村恭典先生、医会会長の寺尾俊彦先生の御英断に敬意を表します。また、両会の調整役としてサポートいただきました吉川裕之先生、川端正清先生、委員長を支えていただきました小林浩先生、ボランティア精神で忙しい時間を縫って作成から加筆修正までおつきあいただいた作成委員の先生方、作成全体を通しての幹事役として私が本ガイドラインの委員長をお引き受けしてからのほとんどすべてのデスクワークを一手に引き受けて刊行までもっていったくれた武田卓先生、皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。さらに評価委員の先生方には作成委員の中では見落としがちな点や独りよがりになりがちな点をご指摘いただき大変良いものに仕上がったと思います。ありがとうございます。学会スケジュールが決まっているところ無理を言いましてコンセンサスミーティングの場を提供いただきました第62回日本産科婦人科学会学術集会長の稲葉憲之先生、第129回日本産科婦人科学会東北連合地方部会学術集会長の松田壯正先生、膨大な事務作業を適切かつ迅速にこなしていただいた学会事務局のかたがたにも感謝申し上げます。

## 日本産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2011

## ガイドライン作成委員会(平成22年11月15日現在所属)

## 委員長

八重樫伸生 東北大学

## 副委員長

小林 浩 奈良県立医科大学

## 委員

(五十音順)

安達 知子 総合母子保健センター愛育病院

伊藤 潔 東北大学

上原 茂樹 東北公済病院

金岡 靖 大阪市立大学

鎌田 正晴 健康保健鳴門病院

北川 浩明 国家公務員共済組合連合会虎の門病院

小関 聡 小関産婦人科医院

五味淵秀人 国立国際医療研究センター

齋藤寿一郎 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

白須 和裕 小田原市立病院

未岡 浩 慶應義塾大学

杉本 充弘 日本赤十字社医療センター

鈴木 光明 自治医科大学

角 俊幸 大阪市立大学

竹田 省 順天堂大学

武田 卓 東北大学

田坂 慶一 田坂クリニック産婦人科・内科

野口 靖之 愛知医科大学

藤井 俊策 下北医療センターむつ総合病院

藤井 恒夫 藤井レディースクリニック

藤原 道久 川崎医科大学

前田津紀夫 前田産婦人科医院

松本 光司 筑波大学

百枝 幹雄 聖路加国際病院

森田 峰人 東邦大学医療センター大森病院

吉村 和晃 産業医科大学

作成協力者 平井 康夫 癌研究会 有明病院

(以上29名)

## 日本産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2011

ガイドライン—婦人科外来編評価委員会(平成22年11月15日現在所属)

### 委員長

久保田俊郎 東京医科歯科大学

### 副委員長 (五十音順)

亀井 清 東京都済生会中央病院

櫻木 範明 北海道大学

### 委員 (五十音順)

青木 陽一 琉球大学

石原 理 埼玉医科大学

沖 明典 筑波大学

加来 隆一 加来産婦人科コンチェルト第二

金井 誠 信州大学

吉川 史隆 名古屋大学

木戸 道子 東京大学

紀平 正道 紀平産婦人科病院

倉智 博久 山形大学

栗林 靖 杉山産婦人科

齊藤 英和 国立成育医療研究センター

佐藤 豊実 筑波大学

菅生 元康 長野赤十字病院

高松 潔 東京歯科大学市川総合病院

田中 啓一 嵯峨嵐山・田中クリニック

西井 修 帝京大学医学部附属溝口病院

原田 省 鳥取大学

日浦 昌道 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

峯岸 敬 群馬大学

宮城 悦子 横浜市立大学

吉田 信隆 広島市民病院

和田 裕一 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター

渡利 英道 北海道大学

(以上26名)



## 日本産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2011

両委員会調整役(五十音順)(平成22年11月15日現在所属)

川端 正清	同愛記念病院
吉川 裕之	筑波大学



## 本書の構成ならびに本書を利用するにあたっての注意点

### 1. 本書の構成

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

### 2. 本書の目的

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

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

### 3. 本書の対象

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

### 4. 責任の帰属

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

### 5. 作成の基本方針

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

### 6. 推奨レベルの解釈

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

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

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

## 7. 自施設で対応困難な検査・治療等が推奨されている場合の解釈

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

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

B：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「勧める」

C：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「考慮する」

以下に解釈例を示す。

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

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

## 8. 保険適用がない薬剤等について

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

学会・医会としては今後、これら薬剤の保険適用を求めていくことになる。

## 9. 文献

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

I：よく検討されたランダム化比較試験成績

II：症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象

III：I II 以外、多くは観察記録や臨床的印象、又は権威者の意見

## 10. 改訂

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

**CQ101 性器ヘルペスの診断と治療は？***Answer*

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

## 主な処方例

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

## ▷ 解説

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

---

文 献

---

---

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

**CQ102 クラミジア子宮頸管炎の診断と治療は？***Answer*

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

## 主な処方例

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

## ▷ 解説

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

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

3. クラミジア子宮頸管炎は、経口抗菌薬であるアジスロマイシン、クラリスロマイシン、レボフロキサシンによりほぼ確実に治療が可能である<sup>3)</sup>。

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

4. *Chlamydia trachomatis* は、性行為により子宮頸管腺細胞に感染し子宮頸管炎の原因となる。上

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

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

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

## 文 献

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



**CQ103 外陰尖圭コンジローマの診断と治療は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

2. 治療法は、病変の大きさ、数、場所、形状、患者の希望、費用、簡便性、副作用、担当医の治療経験などにより決定する。一般的に外陰部病変には、イミキモドクリームを使用するのが世界的には第一選択である。その適応は広く、患者にとっては侵襲が少なく、医師にとっても簡便な方法である。また再発率が低く、瘢痕などの後遺症を残す懸念も少ないなど、外科的治療法に比べ優れた点が多い。イミキモド 5% クリーム、1% クリーム、プラセボを使用した RCT では、完全消失率・疣贅面積減少率ともに有意な用量反応性が認められた<sup>1)</sup>。その他にもイミキモドクリームの有効性を示す RCT が報告されている<sup>2)~4)</sup>。

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

諸外国では 10~25% のポドフィリンアルコール溶液や 0.5% ポドフィロックス溶液またはゲルの外用薬が用いられているが、日本では発売されていない。また 5-FU 軟膏は 2008 年の日本性感染症学会ガイドラインには記載されていない。

妊娠中に尖圭コンジローマの病変を認めた場合、帝王切開術が新生児の喉頭乳頭腫症を予防できるかは不明であるが、病変が大きく産道狭窄や大出血の原因になると考えられる場合は、帝王切開を考慮する<sup>7)</sup>。イミキモド 5% クリームは妊婦に対して、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用する。

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

---

---

文 献

---

---

- 1) 中川秀己：尖圭コンジローマ患者に対するイミキモドクリーム of ランダム化二重盲検用量反応試験. 日本性感染症学会誌 2007；18（1）：134—144（I）
  - 2) Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM Jr: Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998; 38 (2 Pt 1): 230—239 (III)
  - 3) Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al.: Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol* 1998; 134 (1): 25—30 (I)
  - 4) Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, Petersen CS, Aranda C, Aractingi S, et al.: Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts—results of an open-label, multicentre Phase IIIB trial. *Int J STD AIDS* 2001; 12 (11): 722—729 (I)
  - 5) Abdullah AN, Walzman M, Wade A: Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993; 20 (6): 344—345 (II)
  - 6) Ferenczy A, Behelak Y, Haber G, Wright TC Jr, Richart RM: Treating vaginal and external anogenital condylomas with electrosurgery vs CO2 laser ablation. *J Gynecol Surg* 1995; 11 (1): 41—50 (II)
  - 7) Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-11): 1—94 (Guideline)
- 
-

**CQ104 細菌性膣症の診断と治療は？***Answer*

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

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

(投与期間は適宜延長. メトロニダゾール製剤は保険適用外)

## ▷ 解 説

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

1. 診断について, Nugent score (表 1)<sup>5)</sup>はグラム染色標本による細菌の形態による診断で, BV 診断の gold standard である. しかしグラム染色は染色法としては簡便であるが, 実際の外来診療中に医師が自ら行うには手間がかかることや鏡検に習熟が必要で検者間の差がみられるなどの問題がある. Lactobacillary grade (表 2)<sup>6)</sup>は帯下生食標本の鏡検により細菌の形態をみる診断法で, 長桿菌である *Lactobacillus* sp. とその他の細菌との割合で診断をつける. 慣れれば *Lactobacillus* spp. とその他の細菌との区別は容易で, その簡便さから考えても非常に有用である. Amsel の診断基準(表 3)<sup>7)</sup>は簡便で実用的であるが, 客観性に乏しい.

(表 1) Nugent score

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

判定-合計スコア : 0~3(正常群), 4~6(中間群), 7~10(BV 群)

(表 2) Lactobacillary grade

<i>Lactobacillus</i> spp. only : grade I (正常群)
<i>Lactobacillus</i> spp. > others: grade IIa(中間群)
<i>Lactobacillus</i> spp. < others: grade IIb(中間群)
others only : grade III (BV 群)

(表 3) Amsel の診断基準

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

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

妊婦の BV については産婦人科診療ガイドライン産科編を参照されたい。

---

#### 文 献

---

- 1) Hillier SL, Kiviat NB, Hawes SE, Hasselquist MB, Hanssen PW, Eschenbach DA, et al.: Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (2): 435—441 (III)
  - 2) Sweet RL: Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 2): S271—S275 (III)
  - 3) Yoshimura K, Yoshimura M, Kobayashi T, Kubo T, Hachisuga T, Kashimura M: Can bacterial vaginosis help to find sexually transmitted diseases, especially chlamydial cervicitis? *Int J STD AIDS* 2009; 20 (2): 108—111 (III)
  - 4) 吉村和晃, 吉村 誠, 安藤由起子, 小林とも子, 柏村正道: 【女性診療のための感染症のすべて】性感染症性感染症と細菌性陰症. *産婦人科治療* 2005; 90 (増刊): 764—767 (III)
  - 5) Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL: Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29 (2): 297—301 (III)
  - 6) Donders GG, Vereecken A, Dekeersmaecker A, Van Bulck B, Spitz B: Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. *J Clin Pathol* 2000; 53 (4): 308—313 (III)
  - 7) Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK: Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74 (1): 14—22 (III)
  - 8) Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-11): 1—94 (Guideline)
-

**CQ105 トリコモナス膣炎の診断と治療は？***Answer*

1. 膣分泌物の鏡検にて，膣トリコモナス原虫を確認する。(B)
2. 鏡検法で原虫が確認できない場合には，培養法を行う。(C)
3. 治療には尿路への感染も考慮して経口剤による全身投与を原則とし，メトロニダゾールもしくはチニダゾールを用いる。(B)
4. パートナーにも同時期に同様の治療（内服）を行うのが原則である。(B)

トリコモナス治療薬

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

## ▷ 解 説

膣トリコモナス原虫は膣内以外の尿路やバルトリン腺，スキーン腺などにも定着することがあり，膣トリコモナス症といわれることもある<sup>1)</sup>。

泡沫状黄白色帯下の増量，膣壁の発赤や子宮腔部の溢血性点状出血などがあれば本症を疑うが，約10～20%は無症候性感染であるといわれている<sup>1)</sup>。膣トリコモナスは性行為以外の感染経路があることが知られており性交経験のない女性や幼児にも感染者がみられる<sup>2)</sup>。患者に説明する場合には，その点も十分考慮する必要がある。

1. 採取した膣分泌物をスライドグラス上で生理食塩水1滴と混和し，顕微鏡下でトリコモナス原虫の活動を観察する方法は，最も一般的に行われている方法であるが，診断率は約60～70%である<sup>3)</sup>。

2. トリコモナス専用培地を用いた培養法では，その診断率は約90%といわれている<sup>4)</sup>。臨床的にトリコモナス膣炎を疑うが，鏡検で確認できない場合には，可能ならば培養法を行う。

3. トリコモナス膣炎の治療に使用される薬剤は5-ニトロイミダゾール系の薬剤であり，メトロニダゾールとチニダゾールがあるが，前者が一般的であり，経口剤による全身投与が選択される<sup>2)5)</sup>。膣剤による局所投与を併用することにより再発率の低下が期待でき<sup>6)</sup>，トリコモナス膣炎では併用されることが多い。

4. パートナーとのピンポン感染を防ぐため，パートナーにも同時期に同様の治療（内服）を行うのが原則である<sup>1)2)</sup>。なお，パートナーの膣トリコモナス原虫の確認には，尿沈渣や尿培養を行う。

本邦での使用頻度が比較的少ないチニダゾールであるが，メトロニダゾールと同等の治療成績が報告されており<sup>3)6)</sup>，2006年のCDCのガイドラインでも非妊婦のトリコモナス治療の選択薬に採用している。なお，チニダゾールは2,000mgの単回投与が保険適用となっている。

ニトロイミダゾール系薬剤内服治療中の飲酒により，腹痛，嘔吐，潮紅などのアンタビユース様作用が現れることがあるので，投与中および投与後3日間の飲酒をさけるように指導する<sup>1)2)</sup>。また，本剤の

内服投与により胎盤関門を通過して胎児へ移行することが知られているので、妊娠 12 週未満の投与は行わない。

---

#### 文 献

---

- 1) 日本産婦人科医会：感染とパートナーシップ，膣トリコモナス症．研修ノート 2002；No. 69：83—85 (III)
- 2) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2008, 膣トリコモナス症．日性感染症会誌 2008；19 (1, suppl)：74—76 (Guideline)
- 3) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR. Recommendations and Reports 2006; 55 (RR-11): 52—54 (Guideline)
- 4) Krieger JN, Alderete JF: Trichomonas vaginalis and trichomoniasis. In Holmes KK, et al. (eds), Sexually Transmitted Diseases 3rd ed, New York, McGraw-Hill, 1999; 578—604 (III)
- 5) Tidwell BH, Lushbaugh WB, Laughlin MD, Cleary JD, Finley RW: A double-blind placebo-controlled trial of single-dose intravaginal versus single-dose oral metronidazole in the treatment of trichomonal vaginitis. JID 1994; 170: 242—246 (I)
- 6) 松田静治, 安藤三郎, 王 欣輝, 川又千珠子：膣トリコモナス症の疫学的特徴と臨床効果の検討．日性感染症会誌 1995；6：101—107 (II)

**CQ106 カンジダ外陰腔炎の診断と治療は？***Answer*

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

(表 1) 連日投与法の場合

一般名	商品名	用量	投与期間
クロトリマゾール	エンペシド腔錠 100mg	1 個/日	6 日間
硝酸ミコナゾール	フロリード腔坐剤 100mg	1 個/日	6 日間
硝酸オキシコナゾール	オキナゾール腔錠 100mg	1 個/日	6 日間

適時追加

(表 2) 通院困難例の場合

一般名	商品名	用量	投与回数
硝酸イソコナゾール	アデスタン腔錠 300mg	2 個/回	1 回/週
硝酸オキシコナゾール	オキナゾール腔錠 600mg	1 個/回	1 回/週

適時追加

(表 3) 局所塗布剤

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

適時延長

## ▷ 解 説

1. カンジダ外陰腔炎の原因菌の大部分は *Candida albicans* (以下, *C. albicans*) で, 他に, *Candida glabrata* (以下, *C. glabrata*) などがある. これらは消化管や皮膚などの常在菌である. したがって, カンジダ菌が検出されたのみでカンジダ症と診断できない. 自覚所見が出現して初めてカンジダ症といえる<sup>1)</sup>. 帯下感, 掻痒感 (患者は痛痒いと訴える) などの自覚症状とカッターチーズ様, 酒粕様の特有な帯下所見と併せれば診断は概ね可能であるが, 他の原因菌でも紛らわしい所見を呈する場合や混合感染の場合もあるので注意を要する. カンジダ外陰腔炎は, 上述の常在菌が菌交代現象として繁殖し, 症状を発現させることによって起こる<sup>2)</sup>. 誘因としては, 抗生剤服用後が最も多く, その他に妊娠, 糖尿病, その他消耗性疾患罹患, 化学療法, 免疫抑制剤投与, 放射線療法, 通気性の悪い下着の着用, 不適切な自己洗浄などがある<sup>2)3)</sup>. しかし臨床の場では, 感冒, 過労, 睡眠不足, 体調不良などの後に症状が出現したと訴えてくるケースもあり, 因果関係を突き止めることができないことも多い. 性

感染症としてカンジダ菌は女性から男性に対してはしばしば原因となるが、男性から女性への感染頻度は低いとされている<sup>2)4)</sup>。

カンジダ菌の検出方法は検鏡法と培養法がある。検鏡法にはスライドグラスに生理食塩水を1滴落とし、腔分泌物を混ぜ、カバーグラスをかけて顕微鏡で生鮮標本を観察する方法と、10%KOHを滴下した標本を観察する方法があり、いずれも芽胞子や仮性菌糸体を確認する。ただし *C. glabrata* は仮性菌糸体を形成しないので注意する。生鮮標本による菌の確認法は習熟を要するが、トリコモナスの存在、他の細菌の多寡、白血球の増多の有無、腔桿菌の存在が観察できることより、他の腔炎との鑑別に意義がある<sup>5)</sup>。標準的分離培地にはサブローブドウ糖寒天培地が、選択培地にはクロモアガー (TM) カンジダ<sup>®</sup>が使用される。臨床現場での簡易培地としては水野・高田培地 (MT 培地)<sup>®</sup>、CA-TG 培地<sup>®</sup>、カンジダ培地 F<sup>®</sup>がある。判定に当たっては、一般用医薬品として市販されている腔錠、外用薬を患者が既に使用開始している場合があることも念頭におく。

2. 治療薬剤については表1~3に記した<sup>5)6)</sup>。自覚症状や特有の帯下所見があればカンジダ症と臨床診断し、培養結果を待たずに治療を開始しても支障はないが、前述の如く他の原因菌による感染や混合感染も念頭におく必要がある。

治療は一般には連日通院とし、腔内を洗浄後に表1に示した腔錠を腔円蓋部に挿入する。治療回数は、概ね6回をまず行い効果を確認し、十分でない場合は追加治療を検討する。

通院困難例に対しては週1回投与方法を行う。表2に示す腔錠を腔洗浄腔後、腔円蓋部に挿入する。治療効果は連日治療の方がやや優れている<sup>7)</sup>。腔円蓋部に挿入しても途中で落下してしまうケースもあり、週1回投与の場合には十分な効果が発揮できないこともある。また原因菌がカンジダ菌以外の菌であった場合は、その原因菌に対する治療開始が遅れることになり、注意を要する。

腔錠を処方し患者に自己挿入させる方法は、不適切な自己処置がなされた場合には治癒を遅らせる可能性もあり、十分な指導が必要である。なお処方として出せる腔錠の個数に制限がある。

外陰部には表3のクリームを用いる。1日2~3回外陰部に塗布する。外陰部の塗布は通常患者自身が行う(来院時の外陰軟膏処置は、療養規則の変更により現在では病変部面積が100cm<sup>2</sup>以上の場合でないと点数算定できない)。大陰唇より外側に炎症が存在している場合は、皮膚カンジダ症としての治療が必要になり、皮膚科領域の軟膏やローションが必要な場合もある。外陰部を清潔に保つように指導することは重要であるが、石鹸の使用は皮膚や粘膜を刺激し、かえって炎症を悪化させることが多いため、注意を喚起する必要がある。外陰部の炎症症状が強く、抗真菌剤の外用で症状が改善しない場合がある。そのようなケースでは湿疹の合併を考える。湿疹に対する治療として weak group のステロイド薬を2~3回併用すると軽快することが多い。ただし漫然と使用するとカンジダ症の治癒を遅らせることになる。また、外陰ヘルペスの初期にも搔痒感を訴えることがあるので注意すべきである。

カンジダ外陰腔炎の85~95%は初回治療により治癒に至るが<sup>2)</sup>、少数は再発を繰り返す。年間4回以上再発を繰り返す例を recurrent vulvovaginal candidiasis という<sup>8)</sup>。再発性、治療抵抗性のカンジダ外陰腔炎では、先に述べた誘因が持続的に存在しているか否かを調べる必要がある。しかし誘因不明のことも多い。

再発を繰り返す例では *C. glabrata* が原因菌となっていることが多いという指摘、抗真菌剤の中に *C. glabrata* に対する MIC が *C. albicans* のそれに比べ高いものがあるという報告がある<sup>9)</sup>。現在 *C. glabrata* に対する最適の治療法は確立されていないので<sup>8)</sup>、初回使用薬と異なる薬剤に変えるか、投与期間を長目にして治療効果をみる<sup>7)</sup>。カンジダ菌の主たる侵入経路である消化管における増殖を抑制する目的でアムホテリシン B (ハリゾン錠<sup>®</sup>) の内服法もあるが、これに対しては一定の見解がなく<sup>5)</sup>、標準的治療とはいえない<sup>9)</sup>。また本剤は消化管で吸収されないため、腔や外陰皮膚に移行せず、同部に存在す



るカンジダ菌に対する効果はないとされている。外国では再発例に対する内服治療（薬剤が血行性に粘膜・皮膚に移行する治療）として、フルコナゾール、イトラコナゾールの治験例が報告されているが<sup>8)</sup>、日本では未承認である。また、これら薬剤は妊婦には禁忌であること、他剤との相互作用が多いことや耐性菌の出現などの問題がある。

3. 解説 1 で述べた如くカンジダ菌は消化管や皮膚などの常在菌であるため、菌が少量残存している場合でも治療により上記症状が消失したものを治癒とする。治療後に培養検査を行う場合は、このことを患者に十分説明し、余計な心理的負担をかけないように配慮すべきである。

---

#### 文 献

---

- 1) 久保田武美：外陰・腔真菌症と腔トリコモナス症. 産婦人科の実際 1984；33：559—567 (III)
  - 2) 松田静治：外陰・腔の感染症. 産婦人科領域感染症, 大阪：医薬ジャーナル社, 1988 (III)
  - 3) 木村好秀：外陰の感染症チェックポイント真菌感染症. 産婦人科の実際 1997；46：661—667 (III)
  - 4) 高田道夫：Candida 症. 熊本悦明, 島田 馨, 川名 尚編, 性感染症学, 大阪：医薬ジャーナル社, 1990 (III)
  - 5) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2008, 性器カンジダ症. 日性感染症会誌 2008；19 (1, Suppl)：84—88 (Guideline)
  - 6) 日本産婦人科医会：外陰・腔カンジダ症. 感染とパートナーシップ. 研修ノート 2002；No.69：85—87 (III)
  - 7) 久保田武美：性器カンジダ症. 臨婦産 2009；62：176—179 (III)
  - 8) Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (No.RR-11): 1—100 (Guideline)
  - 9) 久保田武美：治療抵抗性外陰腔真菌症. Jpn. J. Med. Mycol. 1998；39：213—218 (III)
-

**CQ107 淋菌感染症の診断と治療は？***Answer*

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

## 主な処方例

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

## ▷ 解説

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

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

3. 性器および咽頭にクラミジアを混合感染することがあるので、淋菌だけでなく同時にクラミジア検査を行うことが望ましい。無症候女性 (Commercial Sex Workers (CSW) : 性産業従事者・154例) から咽頭擦過検体と子宮頸管擦過検体を採取しクラミジアおよび淋菌の陽性率を比較したところ咽頭のクラミジア陽性率が8.4%、淋菌陽性率が13.6%であり、子宮頸管におけるクラミジア陽性率が

15.6%で淋菌陽性率は3.2%であった。このように同一集団を対象にした検討によると、子宮頸管においては、淋菌に比べてクラミジアの陽性率が高く、咽頭では逆に淋菌の検出頻度が高い傾向を認める<sup>3)</sup>。

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

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

---

## 文 献

---

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

**CQ108 梅毒の診断と治療は？***Answer*

1. STS 法定性と、TPHA 法定性または FTA-ABS 法定性の併用により診断を確定させ、病期診断を行う。(A)
2. 治療は、合成経口ペニシリン (AMPC, ABPC) を第一選択とし、第 1 期では 2~4 週間、第 2 期では 4~8 週間、第 3 期では 8~12 週間で内服とする。(A) 表 1
3. 治癒効果は STS 法定量によって判定する。(A)
4. 梅毒の診断が確定した場合、診断した医師は感染症法に基づき届け出を行う。(A)

(表 1) 第一選択薬

一般名	略号	商品名	1 日用量 用法	投与期間
アモキシシリン	AMPC	サワシリン, パセトシ	1.5g 分 3	第 1 期 2~4 週間 第 2 期 4~8 週間 第 3 期 8~12 週間
アンピシリン	ABPC	ピクシリン	2.0g 分 4	
ベンジルペニシリン	PCG	バイシリン G	180 万単位分 3	

同一薬剤でも剤型の違いにより保険適応のないものもある。

## ▷ 解 説

1. 現在産婦人科領域において、梅毒患者(疑い例や陳旧性梅毒を含む)は、その大半が妊婦健診や手術前検査などで STS 法が陽性を示したことから発見され、第 3 期、第 4 期梅毒にまで進行してから受診する患者はまれである。その診断は、パーカーインク法による直接検鏡にて梅毒スピロヘータを確認する方法と、Treponema pallidum (T.p) を抗原とする TPHA 法または FTA-ABS 法定性による血清診断がある。現在の日常診療における確定診断法は後者の血清診断が主流になっているが、直接検鏡法は血清反応がまだ陽性を示さない初期硬結や硬性下疳期に有用である<sup>1)</sup>。一般細菌検査のような培養法による診断はできない<sup>2)</sup>。血液検体は血清を用いる。血漿は検体として不適當であり、血漿分離後に追加オーダーで調べることはできない(例外として RPR カードテスト法のみ血漿でも検査可能)。また乳糜血清や強い溶血検体も不適當である<sup>3)</sup>。なおガラス板法は、2010 年秋に全面的に廃止となった。STS 法、TPHA 法それぞれ陰性、陽性の場合の解釈を表 2 に示す。

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

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

(表 2) STS 法と TPHA 法の解釈

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

\* 16 倍以上ではまれである

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

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

一般名	略号	商品名	1 日用量	用法	投与期間
ミノサイクリン	MINO	ミノマイシン	200mg	分 2	第 1 期 2 ~ 4 週間 第 2 期 4 ~ 8 週間 第 3 期 8 ~ 12 週間
アセチルスピラマイシン		アセチルスピラマイシン	1.2g	分 4	
エリスロマイシン	EM	エリスロニン	1.2g *	分 4	

妊婦への投与に関しては産科編を参照されたい。

\* : 文献的には 1.2g 投与のデータのみ、治療率は、75.3%であり、必要に応じて増量する。

毒血清反応は弱陽性、または陰性となることもある。

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

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

2. 古典的にはペニシリン G (注射用ペニシリン G カリウム) の筋注であるが、診療所での常備は困難であること、ショックの頻度が比較的高いなどの理由で、合成経口ペニシリン (AMPC, ABPC) を第一選択薬とすることを推奨する。ただし神経梅毒の場合はペニシリン G が推奨され、3,000 万単位/日を 10 日間静注する<sup>9)</sup>。なお無症候性梅毒では臨床症状から何期に当たるかを推定しその期に準じた期間投与するが、不明な場合や 1 年以上経過したと考えられる症例では 8~12 週間投与する。ペニシリン系にアレルギーがある場合の治療薬を表 3 に示す。

3. 治療効果は STS 法定量によって判定する。定量値が 8 倍以下を継続することと、臨床症状がなくなったことで判定する。治療の目的は梅毒の病原体を死滅させることであって、梅毒血清反応を陰性化させることではない<sup>1)</sup>。所定の治療終了後 6 カ月以上して 16 倍以上を示す場合は治療が不十分であるか、再感染あるいは HIV の重複感染例が考えられるので、HIV 検査を行ったうえで、再治療を行う。人手により行う従来の倍々希釈法は手技が煩雑であるため、近年は自動化されたラテックス凝集法に変わりつつある。自動化による測定値は従来の希釈倍数とできるだけ一致するように設定されているが、両者の相関性にはばらつきがあるのが現状である。相関性についてはさらに検討が必要であるが、日本感染症学会ガイドラインでは「当面は届出に必要な希釈倍数 16 倍以上に相当する値に限っては、自動化法では 16.0 R.U.以上とする」としている。

妊婦と先天梅毒の詳細はガイドライン産科編に譲る。

4. 梅毒の診断が確定した場合、診断した医師は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)」に基づき、無症状病原体保有者、先天梅毒も含め、7日以内にその者の年齢、性別、その他厚生労働省令に定める事項を最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出なければならない<sup>5)</sup>。無症状病原体保有者の届け出基準は、2003年(平成15年)の厚生労働省健康局長通達以降、カルジオリピンを抗原とする検査が16倍以上(またはそれに相当する抗体を保有する場合)となっている。ただし、無症状病原体保有者の場合でも、陳旧性梅毒とみなされるものは届け出なくてよい。このほか感染症死亡者の死体から検出された場合も届け出義務を有する<sup>5)</sup>。届け出を怠った場合は処罰を受けることがあるので、注意を要する。なお感染症届け出基準は梅毒に限らず頻回に改正されており、日本医師会感染症危機管理室のホームページ(<http://www.med.or.jp/kansen/index.html>)にて、必要に応じて通知文等を検索されたい。

---

#### 文 献

---

- 1) 日本産婦人科医会：梅毒. 感染とパートナーシップ. 研修ノート 2002 ; No. 69 : 79—83 (III)
- 2) 横田 健：梅毒トレポネーマと梅毒. 標準微生物学 1981 ; 184—187 (III)
- 3) 水岡慶二：梅毒血清反応. 臨床医 1993 ; 19 : 519—521 (III)
- 4) 福岡良男：TPHA, FTA-ABS, STS その数値をどう読むか. 日本臨床 1976 ; 34 : 2647—2652 (III)
- 5) 伊東文行：梅毒. 感染症の診断ガイドライン 2004. 日本医師会雑誌 2004 ; 12 : 216—219
- 6) Serragui S, et al.: A comparison study of two therapeutic protocols for neurosyphilis. Therapie 1999; 54 (5): 613—621 (III)

**CQ109 骨盤内炎症性疾患 (PID) の診断***Answer*

以下のような基準で診断する.

## 〔必須診断基準〕(A)

1. 下腹痛, 下腹部圧痛
2. 子宮/付属器の圧痛

## 〔付加診断基準〕(B)

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

## 〔特異的診断基準〕(C)

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

## ▷ 解 説

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

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

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

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

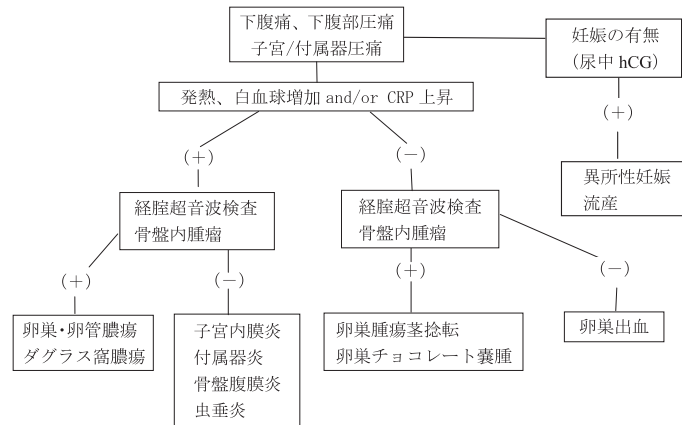
PID と鑑別を要する疾患は多いので, 鑑別診断のためのフローチャートを示す (図 1)<sup>3)</sup>.

(表 1) PID の診断基準(松田<sup>1)</sup>, 1989 年)

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

(表 2) PID の診断基準(CDC<sup>2</sup>, 2006 年)

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



(文献 3 より改変)

(図 1) PID 鑑別診断のためのフローチャート

文 献

- 1) 松田静治：PID の診断と治療. 日産婦誌 1989 ; 41 : N82—N85 (III)
- 2) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recommendations and Reports 2006; 55 (RR-11): 56—61 (Guideline)
- 3) 日本性感染症学会：性感染症治療ガイドライン 2008, 第 1 部, 症状とその鑑別診断, 7 下腹痛. 日性感染症会誌 2008 ; 19 (1, suppl) : 32—34 (Guideline)



**CQ110 骨盤内炎症性疾患 (PID) の治療は？***Answer*

以下のように治療する。

1. 外来治療が原則であり、以下の場合は入院適応である。(B)
  - 1) 外科的な緊急疾患（虫垂炎など）を除外できない症例
  - 2) 妊婦
  - 3) 経口抗菌薬が無効であった症例
  - 4) 経口抗菌薬投与が不可能な症例
  - 5) 悪心・嘔吐や高熱を伴う症例
  - 6) 卵巣卵管膿瘍を伴う症例
2. 軽症・中等症例にはセフェムやニューキノロン系の内服薬を投与する。中等症ではセフェム系（第2世代まで）点滴静注を選択することもできる。(B)
3. 比較的重症例(入院適応がないか、入院が不可能な患者)には第3世代以降のセフェムやカルバペネム系薬を点滴静注する。クリンダマイシンやミノサイクリンの点滴静注を併用することもできる。(B)

<軽症・中等症 PID の治療薬>

1. 経口セフェム系薬

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

2. 経口ニューキノロン系薬

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

<重症 PID の治療薬>

1. 注射用セフェム系薬

- 1) セフメタゾール (セフメタゾン®) 1回 1~2g, 1日2回点滴静注, 5~7日間
- 2) フロモキシム (フルマリン®) 1回 1~2g, 1日2回点滴静注, 5~7日間
- 3) セフトリオム (プロアクト®) 1回 1~2g, 1日2回点滴静注, 5~7日間
- 4) セフトリアキソン (ロセフィン®) 1回 1~2g, 1日1~2回点滴静注, 5~7日間

2. 注射用カルバペネム系薬

- 1) イミペネム (チエナム®) 1回 0.5~1g, 1日2回点滴静注, 5~7日間
- 2) ドリペネム (フィニバックス®) 1回 0.25g, 1日2~3回点滴静注, 5~7日間

▷ 解 説

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

最近のPID治療は外来で施行される場合が多く、CDCのガイドラインによる入院の適応基準<sup>2)</sup>を当ガイドラインのAnswerに採用した。

PIDの治療法には抗菌薬治療と外科的治療があり、膿瘍形成などの難治例では抗菌薬の投与のみではコントロールが困難な場合もあり、臨床経過を観察しながら適時外科的治療（ダグラス窩穿刺や開腹術など）を併用するのが良い。PIDの原因菌には嫌気性菌の関与していることも多く<sup>1)3)4)</sup>、また性感染症の原因菌としてのクラミジアや淋菌の場合もあるので、子宮腔内（子宮頸管内）の一般細菌培養以外にこれらの検索も忘れてはならない。

治療薬に関しては、日本感染症学会および日本化学療法学会のガイドライン<sup>3)</sup>や日本化学療法学会および日本嫌気性菌感染症研究会のガイドライン<sup>1)</sup>に推奨薬が記載されている。常用量を最低3日間は投与し、自覚症状や臨床検査値の変化などから有効性の評価を行う。薬剤が有効ならば、投与期間は5～7日間程度とする。なお、CDCのガイドライン等ではメトロニダゾールの併用を推奨しているが<sup>1)2)</sup>、わが国ではPIDに対する保険適用はない。クラミジアおよび淋菌が起炎菌と判明すれば、本ガイドラインのそれぞれの項を参考にして治療する。また放線菌感染が疑われる場合には、ペニシリン系薬を使用する<sup>1)6)</sup>。

---

## 文 献

---

- 1) 日本化学療法学会・日本嫌気性菌感染症研究会編，嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン2007，女性生殖器感染症，東京：協和企画，2007，123—131（Guideline）
  - 2) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recommendations and Reports 2006; 55 (RR-11): 56—61 (Guideline)
  - 3) 日本感染症学会・日本化学療法学会編，抗菌薬使用のガイドライン，産婦人科感染症，東京：協和企画，2005，199—203（Guideline）
  - 4) 菅生元康：骨盤内炎症性疾患. 山口 徹，北原光夫，福井次矢編，今日の治療指針2008年版，東京：医学書院，2008，930（III）
  - 5) Haggert CL, Ness RB: Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: A review of recent randomized clinical trials. CID 2007; 44: 953—960 (I)
  - 6) 日本化学療法学会・日本嫌気性菌感染症研究会編，嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン2007，放線菌症（actinomycosis），東京：協和企画，2007，160—162（Guideline）
-

**CQ111 性感染症のスクリーニング（セット検査）は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

1. 性器クラミジア感染症や淋菌感染症では、無症候感染が多く、放置すれば骨盤内炎症性疾患(PID)や肝周囲炎、不妊症の原因となり<sup>3)4)</sup>、スクリーニング検査は必要である。

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

HIV 感染の場合では、感染初期は発熱、咽頭炎、倦怠感、筋肉痛といったインフルエンザ様症状を呈することがあるが、これらの症状は数週間で消失し、無症候期に移行する。無治療例では無症候期が約 5～10 年続き、免疫不全状態が進行し、エイズを発症する<sup>7)</sup>。HIV 感染患者は年々増加しており<sup>8)</sup>、スクリーニング検査は必要である。ことに性器に潰瘍や炎症性の変化が生じる性感染症では、HIV 感染率は数倍高くなることが知られており、性感染症スクリーニング検査による早期発見は重要である<sup>9)</sup>。ただし、酵素抗体法や凝集法などの通常の抗体検査ではおよそ 0.3%、迅速検査ではおよそ 1% の偽陽性例があり、確認検査（ウェスタンブロット法や RT-PCR 法など）が必要である<sup>9)</sup>。

2. Oral sex による咽頭感染も考えリスクのある受診者においては口腔内の性器クラミジアや淋菌の検査は重要である<sup>3)10)</sup>。

3. トリコモナス膣炎は約 10～20% が無症候性感染であるといわれており、帯下の鏡検や培養によるスクリーニングの検査は有用である（CQ105 を参照）。

性器クラミジアの抗体検査 (IgG, IgA) は、抗体価が高くなると骨盤内癒着の頻度が高くなることが報告されており、不妊症のスクリーニング検査として有用である（CQ102 を参照）。

B 型肝炎は近年性感染症として認識されるようになり、従来稀とされていた慢性化する例も B 型肝炎ウイルスの特定の遺伝子型では少なからず存在することが明らかになりつつある<sup>11)</sup>。C 型肝炎ウイルスは B 型と比較し性的接触による感染率は低いが、コマーシャルセックスワーカーの抗体陽性率が同年代女性の 8～10 倍という報告もあり、性感染症としての側面もあるという認識が必要である<sup>12)</sup>。いずれにしろ B, C 型肝炎ウイルス検査は性感染症スクリーニング検査としても意義がある。

カンジダは消化管内の常在菌であり、腔内に少数存在してもカンジダ症とは診断されない（CQ106を参照）。自覚症状のない腔内カンジダのチェックはスクリーニング検査の対象とはならないが、コマーシャルベースではカンジダを検査項目に入れているものもある。

保健所で実施しているスクリーニング検査項目は、HIV抗体検査(99%)、ウイルス性肝炎(75%)、梅毒(68%)、性器クラミジア抗体検査(45%)、淋菌尿検査(6%)である<sup>13)</sup>。これらの疾患は無症候であることが多く、一部の検査方法に問題はあるものの、スクリーニング検査で無症候感染者を発見することができる。

---

## 文 献

---

- 1) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, 性感染症に関する特定感染症予防指針. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 122—126 (Guideline)
  - 2) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, 後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 127—133 (Guideline)
  - 3) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, 淋菌感染症, 性器クラミジア感染症. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 49—61 (Guideline)
  - 4) 松田静治：淋菌およびクラミジア・トラコマチス同時核酸増幅同定精密検査. モダンメディア 2006; 52 : 269—277 (III)
  - 5) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, 梅毒. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 46—48 (Guideline)
  - 6) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, 発生動向調査から見た性感染症の最近の動向. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 113—119 (Guideline)
  - 7) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, HIV感染症/エイズ. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 94—100 (Guideline)
  - 8) 日本産婦人科医会：感染とパートナーシップ, 21世紀の性と健康を考える. 研修ノート 2002; No69 : 2—11 (III)
  - 9) 松見信太郎, 満屋裕明：ATL, AIDS. 和田 攻, 他編, 臨床検査ガイド2009~2010, 東京：文光堂, 2009, 832—838 (III)
  - 10) 藤原道久, 河本義之, 中田敬一：咽頭における *Chlamydia trachomatis* および *Neisseria gonorrhoeae* 保有状態. 日性感染症会誌 2008; 19 : 110—114 (II)
  - 11) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, B型肝炎. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 103—106 (Guideline)
  - 12) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008, C型肝炎. 日性感染症会誌 2008; 19 (1, suppl) : 107—108 (Guideline)
  - 13) 白井千香, 中瀬克己, 小野寺昭一：性感染症に関する「特定感染症予防指針」に基づく取り組み状況の検討—全国の自治体, 保健所を対象としたアンケート調査—. 日性感染症会誌 2006; 17 : 58—64 (II)
-

**CQ112 膀胱炎の診断と治療***Answer*

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

## ▷ 解 説

女性の尿路感染症において、いわゆる膀胱炎と呼んでいる病態は、急性単純性膀胱炎のことである<sup>1)</sup>。急性単純性膀胱炎は膀胱粘膜の急性炎症で、原因菌は大腸菌が最も多く、次いでブドウ球菌、連鎖球菌などである。感染経路は経尿道的に外部から菌が侵入する上行性感染がほとんどである。

誘因としては尿の停滞、骨盤腔内の充血や鬱血、血尿や糖尿などの細菌の繁殖に適した条件、結石・異物による機械的刺激があり、これらが複合的要因となって起こる<sup>1)</sup>。

日常遭遇するケースで最も多いのは、尿意を我慢することで尿の停滞が起こり、そこに上行性に細菌が感染する場合である。また、性交時の骨盤腔内の充血・鬱血、尿意の我慢、外陰部への物理的刺激が原因となることもあり、20歳代を中心とした性的活動期に多い。性交前後の入浴やシャワー浴の他、性交後の排尿により上行した（しかけた）菌を wash out するよう指導することで、発症頻度を下げられる<sup>1)2)</sup>。カテーテルの挿入、留置も原因となるので注意を要する。

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

患者は市販薬や以前に処方された残薬を服用している場合もあり、臨床症状や検査所見がマスクされている場合もあるので、臨床経過の聴取は欠かせない。教科書的には外陰部からのコンタミネーション

を防止するため、カテーテルで採尿するのが原則とされているが、日常診療で全例にカテーテルで採尿することは困難であり、症例の背景を十分考慮し、インフォームドコンセントのもとに症例を選択して行うことが望ましい。なお、カテーテル以外で採尿する場合は中間尿を用いることが重要で、できれば採尿前に尿道口の自己消毒が望ましい。

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

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

治療中は安静を保ち、多めの水分の摂取を心がけるように指導する。刺激物やアルコールの摂取、性交は禁止する。抗生剤の投与により除菌されても、膀胱刺激症状が残ることがある。このような場合は、抗コリン剤、フェナゾピリジン系の薬で症状を和らげるが、合併症により禁忌となることもあるので注意を要する。

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

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

## 文 献

- 1) 尿路の非特異的感染症の診断と治療 新図説泌尿器科学講座 2. 小柳知彦, 村井 勝, 大島伸一編, 吉田 修監修, 東京: メディカルビュー社 (III)
- 2) Stapleton A, et al.: Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JAMA 1990; 264: 703—706 (I)
- 3) 女性における尿路感染症 新図説泌尿器科学講座 5. 小柳知彦, 村井 勝, 大島伸一編, 吉田 修監修, 東京: メディカルビュー社 (III)
- 4) 清田 浩: 臓器感染症の特性と抗菌化学療法—尿路感染症. 日本内科学会雑誌 2006; 95: 74—81 (III)

## CQ201 子宮頸部細胞診の適切な採取法は？

### Answer

子宮頸部の細胞採取は、ヘラもしくはブラシで行う。(C)

### ▷解説

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

細胞採取から標本の作成にあたっては、以下のことに留意する。

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

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

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

### 付記

検診間隔 (受診間隔) :

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

ているわが国においては、とくに若年女性に対する毎年検診が考慮される。

---

## 文 献

---

- 1) Martin-Hirsch PPL, Jarvis GG, Kitchener H, et al.: Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, Issue 4 2008 (I)
  - 2) Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, et al.: Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1999; 354: 1763—1770 (I)
  - 3) Koonings PP, Dickinson K, d'Ablaing G III, et al.: A randomized clinical trial comparing the cytobrush and cotton swab for papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 241—245 (II)
  - 4) Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al.: Liquid compared with conventional cervical cytology: a systemic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 167—177 (I)
  - 5) Hessling JJ, Raso DS, Schiffer B, et al.: Effectiveness of thin-layer preparation vs conventional Pap smear in a blinded, split-sample study: extended cytologic evaluation. *J Reprod Med* 2001; 46: 880—886 (III)
  - 6) Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al.: Accuracy of liquid-based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical screening: a randomized controlled trial. *Brit Med J* 2007; 335: 1—2 (II)
  - 7) Ronco G, Segnan N, Giorge-Rossi R, et al.: Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 765—774 (II)
  - 8) Petry K-U, Menton S, Menton M, et al.: Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Brit J Cancer* 2003; 88: 1570—1577 (II)
  - 9) Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al.: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304—309 (III)
  - 10) Bory J-P, Cucherousset J, Lorenzato M, et al.: Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002; 102: 519—525 (II)
  - 11) Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al.: Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 46—52 (II)
  - 12) ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 905—918 (Guideline)
  - 13) 厚生労働省：がん予防重点教育及びがん検診実施のための指針。老老発第 0427001。2004。
  - 14) Sasieni P, Adams J, Cuzick J: Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Brit J Cancer* 2003; 89: 88—93 (II)
  - 15) Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, et al.: Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Eng J Med* 2003; 349: 1501—1509 (II)
  - 16) ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 109, December 2009. Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1409—1420 (Guideline)
-



- 17) 平成 20 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班, 平成 21 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の評価とあり方に関する研究」班: 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン, 2009 (Guideline)
-

**CQ202 CIN1/2（軽度・中等度異形成）の管理・治療は？***Answer*

1. 組織診で確認された CIN1（軽度異形成）は 6 カ月ごとに細胞診とコルポスコピーでフォローする。(B)
2. 組織診で確認された CIN2（中等度異形成）は 3～6 カ月ごとに細胞診とコルポスコピーを併用して厳重なフォローをする。(B)
3. CIN2 は、妊婦を除き、フォローが困難な症例などに選択的に治療することができる。(C)

## ▷ 解 説

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

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

3. 妊婦を除き、1～2 年間のフォローアップで自然消退しない場合<sup>13)</sup>、本人の強い希望がある場合などでは CIN2 は治療の対象としてもよい。組織診で CIN2 と診断された症例の中に上皮内癌もしくは微小浸潤癌が 18% にみられたとの報告もあり<sup>14)</sup>、CIN2 の診断の難しさがある。また CIN のフォローにおいては脱落例がおよそ 10% にみられたとの報告がある<sup>3)</sup>。上記の実情を考慮するならば、CIN2 に対しては選択的に外科的介入も容認される。治療は、LEEP (loop electrosurgical excision), laser conization, cold knife conization, laser ablation 等で行う。

HPV タイピングを用いた管理については、CQ205 参照。

## 文 献

- 1) Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, et al.: Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678—1683 (II)
- 2) Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al.: Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1336—1343 (II)
- 3) 沖 明典：コホート研究に基づく CIN1/2 の管理方針と高危険群の抽出。日産婦誌 2006；58：1739—1744 (II)

- 4) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340—345 (Guideline)
  - 5) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346—355 (Guideline)
  - 6) Östör AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186—192 (II)
  - 7) Holowaty P, Miller AB, Rohan T, et al.: Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 252 (I)
  - 8) Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al.: Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 727—735 (I)
  - 9) Yost NP, Santoso J, McIntire DD, et al.: Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 359—362 (III)
  - 10) Peto J, Gilham C, Deacon J, et al.: Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Brit J Cancer* 2004; 91: 942—953 (I)
  - 11) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489—498 (I)
  - 12) Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al.: Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *Brit Med J* 2008; 337: a1284 (I)
  - 13) Matsumoto K, Oki A, Furuta R, et al.: Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2010 (in press) (II)
  - 14) 植木 健：子宮頸部初期病変に対する管理法と治癒的円錐切除法への確立へのアプローチ. *日産婦誌* 2006 ; 58 : 1752—1759 (III)
-

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

### Answer

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

### ▷解説

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

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

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

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

ベセスダシステム 2001 細胞診結果とその取り扱い：扁平上皮系

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

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

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

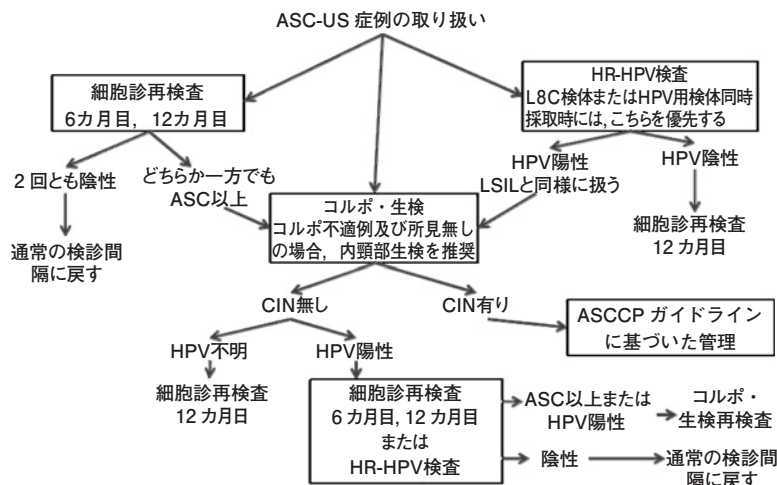
3. ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude H-SIL) は、HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞と訳され、中等度異形成以上を疑うが確定できないと説明される。一方 AGC は異型腺細胞と訳され、腺に異型があるが上皮内腺癌 (AIS) とするには異型が弱いもの、あるいは腺癌が疑われるが断定できないもの、の2つの概念が含まれる。AGC-NOS および AGC-favor neoplastic の2つが設定されている。AGC-NOS (特定不能な異型腺細胞) は腫瘍性かどうかを特定できない場合を示し、AGC-favor neoplastic (腫瘍性を示唆する異型腺細胞) は細胞形態は異常であるが、量的質的に内頸部 AIS や浸潤性腺癌の判断に至らないものを指す。また、AGC-NOS では内頸部由来か内膜由来か特定できるときは区別すること、AGC-favor neoplastic では内頸部由来が特定できるときは、記すこととされている。

細胞診結果が ASC-H, AGC, AIS, LSIL, HSIL, SCC, adenocarcinoma, その他の癌または肉腫のときは、二次施設においてただちにコルポスコピー・生検を含む精密検査を実施する。AGC のうち異型内膜細胞では内膜組織診を行う。また AGC では異型内膜細胞以外のものでも 35 歳以上か内膜病

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

ベセスダシステム 2001 細胞診結果とその運用：腺系

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



(図1) ASCCP(米国コルポスコピー子宮頸部病理学会)のガイドライン

変のリスクがあるものには内膜組織診を行う。従来どおり、生検結果の病理組織診断結果によって、その後の二次施設、三次施設での治療的介入の時期と方法を決定する必要がある。

文 献

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

- 6) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 61, April 2005. Human-papillomavirus. *Obstet Gynecol* 105: 905—918, 2005. 18, 19, 20 (III)
-

## CQ204 円錐切除法の低侵襲代用法としての LEEP, レーザー蒸散はどのような場合に行うか？

### Answer

診断・治療としての LEEP は

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

治療としてのレーザー蒸散は

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

### ▷ 解説

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

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

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

3. レーザー蒸散 (laser vaporization) には CO<sub>2</sub> レーザーまたは YAG レーザーが主として使用されるが, CO<sub>2</sub> レーザーが最も蒸散能に優れ, 一般的に用いられている. YAG レーザーより CO<sub>2</sub> レーザーのほうが治癒経過はやや短い. CIN に対するレーザー蒸散法は外来にて無麻酔で行える利点があり, 時に局所麻酔が必要となる. 手術による子宮頸管健常部の損失は円錐切除法, LEEP より少なく, 妊娠, 分娩への悪影響はない. 円錐切除後の妊娠は切除した頸部組織が大きいほど早産率が高まり, 早産ハイリ



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

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

---

#### 文 献

---

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

## CQ205 ハイリスク HPV 一括（グルーピング）検査および HPV タイピング検査の臨床的意義は？

### Answer

1. がん検診の精度を上げるために、細胞診にハイリスク HPV 一括検査（ハイブリッドキャプチャー II やアンプリコア HPV）を併用する。(C)
2. 細胞診で ASC-US の場合に、コルポスコピー・組織診の必要性を判定するためにハイリスク HPV 一括検査を行う。(B)
3. CIN2/3 治療後に病変の残存・再発の早期発見のためにハイリスク HPV 一括検査または HPV タイピング検査を行う。(C)
4. 生検によって確認された CIN1/2 の進展リスク評価のために HPV タイピング検査を行うことができる。その場合、HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の病変では進展リスクが高いため、それ以外の HPV 陽性例あるいは HPV 陰性例とは分けて管理することが勧められる。(B)

### ▷解説

現在我が国では、いくつかのヒトパピローマウイルス(HPV：human papillomavirus)DNA 検査が外注検査として利用可能である。HPV DNA 検査は、ハイリスク HPV 一括（グルーピング）検査 [ハイブリッドキャプチャー II (HC2), アンプリコア HPV など] とタイピング検査 [リニアアレイ HPV ジェノタイピング, クリニチップ HPV など] に大別される。ハイリスク HPV 一括検査は子宮頸癌の原因となるハイリスク 13 タイプのいずれかに陽性であるかどうかは判定できるが、そのうちのどのタイプに感染しているかは判定できない。しかし、比較的安価でほぼ見逃しなく CIN2 以上の病変を検出できるため、すでに米国では子宮頸がん検診やボーダーラインの細胞診 (ASC-US) 症例に臨床応用されている。一方、タイピング検査は高価であるが、複数のタイプの混合感染も含めてどのタイプに感染しているか詳細な情報を得ることができ、経時的に検査すれば全く同じタイプの感染が持続しているかどうかを判定することが可能となる。我が国では ASC-US に対するハイリスク HPV 一括検査のみ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診療の適用はなく自費検査となる(2010年12月末日現在)。

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 一括検査を併用することが承認され、ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) からガイドラインが提唱されている<sup>1)</sup>。日本ではごく一部の自治体検診で HPV 検査導入の試みが行われているのみである。

従来の頸がん検診において、細胞形態による診断は感度・再現性が乏しく、時に見落としがみられるなど細胞診のみの検診の限界や問題点が指摘されている。細胞診と比較して、ハイリスク HPV 一括検査は病変を検出する感度(病変を持っている女性を陽性として判定する確率)は高い。海外 7 カ国からのスタディをレビューした Wright TC Jr らの論文をみると<sup>2)</sup>、CIN2 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%, range 82~96%)の方が明らかに高く、スタディによるバラツキも小さい。細胞診は国・地域や細胞診診断士によって感度に

差が出るが、HPV 検査はそのようなものに左右されない客観的な検査である。その一方で、特異度(病変をもたない女性を陰性として判定する確率)は細胞診(mean 96.0%, range 78~97%)と比べて、HPV 検査の方がやや低い(mean 93.1%, range 82~97%)。最近報告された大規模なランダム化比較試験でも同様の結果が示された<sup>3)</sup>。細胞診と HPV 検査のあいだの特異度の差は若年女性でさらに広がる<sup>4)</sup>。これは病変をもたない一過性の不顕性 HPV 感染がとくに sexual activity の高い 20 代の若年女性に多いことに起因している。米国食品医薬品局 (FDA) が 30 歳以上の女性に限って細胞診との併用を承認した理由はここにある。

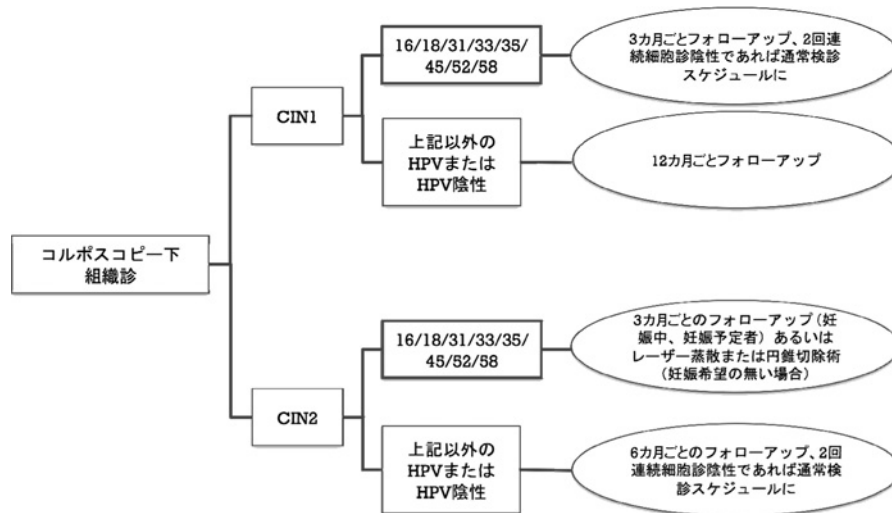
30 歳以上の女性に対して細胞診とハイリスク HPV 一括検査を併用して両方とも陰性の場合、検査した時点で CIN 2 以上の病変があるのに見逃されている可能性はほとんどないと考えてよい<sup>1)</sup>。さらに、細胞診とハイリスク HPV 一括検査の両方が陰性の場合はその後 10 年のあいだに CIN 2/3 以上の病変が見つかる確率も格段に少ない<sup>5)</sup>。このように、細胞診とハイリスク HPV 一括検査の両方が陰性であった場合はかなり安心して良いので、米国ガイドラインでは次のスクリーニング検査は 3 年後でよいとしている。

細胞診が陰性であってもハイリスク HPV 一括検査陽性の場合はずでに病変をもって見逃されている可能性と今後病変を生じてくる可能性があるため 6~12 カ月後に両方の再検査が推奨されている。2009 年に米国ガイドラインでは、HPV16/18 陽性と陰性で大きくリスクが異なるため<sup>6)</sup>、細胞診陰性/ハイリスク HPV 一括検査陽性の場合 Cervista HPV16/18 検査 (サード・ウェイブ社) を行って HPV16/18 陽性の場合ただちにコルポ診を、HPV16/18 陰性の場合 12 カ月後に細胞診とハイリスク HPV 一括検査の両方の再検を行うというリコメンデーションを追加した(ただし、現在のところ Cervista HPV16/18 は我が国では未承認で使用できない)<sup>7)</sup>。

2. 米国ガイドラインでは細胞診が ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance; ボーダーラインの細胞診) の場合にはハイリスク HPV 一括検査を行って、HPV 陰性者は 12 カ月後の再検でよいが、HPV 陽性者ではただちにコルポ診を行うことが推奨されている<sup>1)</sup>。ハイリスク HPV 一括検査陽性の ASC-US では、2 年以内に CIN2/3 と診断されるリスクは LSIL (low-grade squamous intraepithelial neoplasia) と同等 (約 27%) であることが報告されているので<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 HPV 一括検査は施設基準を満たす届け出施設では 2010 年 4 月より保険適用となった。

3. HPV DNA 検査は CIN 治療後のフォローアップにおいて病変の残存・再発の早期発見に有用であるとする報告がある<sup>9)10)</sup>。HPV DNA 検査を行うタイミングについては、治療 6 カ月後に行っているスタディが多い。長井らは円錐切除術を行った CIN3 患者 58 例の前方視的研究を報告している<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 陰性になった。治療前から HPV DNA 陰性だった症例 2 例も含めて円錐切除後に HPV DNA 陰性であった症例では 1 例も CIN の再発をみなかったが、円錐切除後も引き続き HPV DNA 陽性であった 11 例中 5 例 (46%) で CIN の再発がみられた。

4. 子宮頸癌発症のリスクは検出される HPV のタイプによって異なるので<sup>11)</sup>、CIN1/2 患者のフォローアップにおいて HPV タイピング検査の結果はリスク評価に有用と考えられる<sup>12)</sup>。我が国の主要 HPV 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, 33, 35, 52, 58 の 7 つのタイプで進展リスクが高いと推定される。我が国の前方視的研究では、横山らが CIN1/2 患者 185 例のフォローアップにおいて HPV16, 18, 33, 52, 58 の 5 つのタイプ陽性の患者で CIN3 への進展リスクが有意に高かったことを報告している<sup>14)</sup>。最近我が国で行われた大規模コホートスタディでは LSIL/CIN1-2 患者 570 例をフォローアップしており、前述のメタアナリシス



(図1) HPV タイピング検査導入後の CIN 管理指針例

でとくにハイリスクと考えられた7つのタイプ (HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 58) のいずれかが陽性の病変では有意に自然消失しにくく ( $P < 0.0001$ )、かつ CIN3 へ進展しやすいこと ( $P = 0.0001$ ) が裏付けられている<sup>15)</sup>。CIN3 への進展リスクは、ハイリスク HPV 陰性患者の進展リスクを 1.0 として比較した場合に、HPV16 では 11.1 倍、HPV18 では 14.1 倍、HPV31 では 24.7 倍、HPV33 では 20.3 倍、HPV35 では 13.7 倍、HPV52 では 11.6 倍、HPV58 では 8.9 倍高い(このうち、HPV16, 31, 33, 52, 58 では統計的に有意) が、ほかのハイリスクタイプ (HPV39, 51, 56, 59, 68) では 4.0 倍程度である。CIN2 が 5 年以内に CIN3 に進展する可能性はとくにハイリスクの 7 タイプ陽性では 40.5% であるが、それ以外の症例では 8.3% しかない。同様に、CIN1 が 5 年以内に CIN3 に進展するリスクは 7 タイプ陽性では 16.6% であるが、それ以外の症例では 3.3% にすぎない。我が国では頸癌からの HPV45 の検出頻度は極めて低い<sup>13)</sup>、海外では HPV16, HPV18 に次いで検出頻度が高いので<sup>11)</sup>、HPV45 も HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 と同等に取り扱うべきと考えられる。

これらの結果から、HPV タイピング検査を行った場合には、HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の CIN1/2 患者とそれ以外の CIN1/2 患者では区別して管理することが勧められる。図 1 に HPV タイピング検査を取り入れた CIN1/2 の管理指針の一例を示す。CQ202 にて CIN2 を治療の対象とすることが許容されているが、とくに HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の CIN2 は治療を考慮してもよい。また、これらの 8 タイプが陰性の CIN1 と CIN2 ではそれぞれ 12 カ月ごと、6 カ月ごとのフォローアップとしてもよい。

## 文 献

- 1) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D: 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346—355 (Guideline)
- 2) Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al.: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304—309 (Guideline)

- 3) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al.: Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579—1588 (I)
- 4) Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al.: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095—1101 (III)
- 5) Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al.: The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006; 66: 10630—10636 (II)
- 6) Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al.: The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072—1079 (II)
- 7) American Society for Colposcopy and Cervical Pathology: Clinical Update: HPV Genotyping, 2009. Available at [http://www.asccp.org/pdfs/consensus/clinical\\_update\\_20090408.pdf](http://www.asccp.org/pdfs/consensus/clinical_update_20090408.pdf) (Guideline)
- 8) Cox JT, Schiffman M, Solomon D; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group: Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1406—1412 (II)
- 9) Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K: Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000; 79: 294—299 (III)
- 10) Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J: Chapter 9 Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24: S3/78—89 (III)
- 11) Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al.: Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621—632 (III)
- 12) Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study Group. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis* 2006; 194: 1291—1299 (II)
- 13) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713—2715 (III)
- 14) Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, et al.: Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Lett* 2003; 192: 171—179 (II)
- 15) Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al.: Predicting the Progression of Cervical Precursor Lesions by Human Papillomavirus Genotyping: A Prospective Cohort Study. *Int J Cancer* 2010 (Published online in advanced of print: 13 October 2010) (II)

**CQ206 HPV ワクチン接種の対象は？***Answer*

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

\*厚生労働省のワクチン接種緊急促進事業によって、平成 23 年度末までのあいだは中学 1 年から高校 1 年までに相当する年齢（概ね 13～16 歳）の女子は市町村が契約する医療機関で無料にて接種を受けることができる。

## ▷ 解 説

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

現在までに海外の多くの国々で承認されている HPV ワクチンはグラクソスミスクライン（GSK）社が開発したサーバリックス®とメルク社（MSD 社）が開発した GARDASIL®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 HPV 16/18 に対する 2 価ワクチンで、後者は HPV 16/18 に尖圭コンジローマの原因ウイルスである HPV 6/11 を加えた 4 価ワクチンである。これらのワクチンは、ウイルス DNA を持たない（感染性のない）人工ウイルス粒子（virus-like particle, VLP）を抗原とし、中和抗体を誘導することによって HPV が細胞に感染する前に感染をブロックするしくみである。いずれも筋注による 3 回接種（0, 1～2, 6 カ月）となっているが、これまでの海外臨床試験では HPV 16/18 による感染の予防効果と前癌病変発生の予防効果は 100% に近く、重篤な有害事象は報告されていない<sup>2)3)</sup>。我が国の臨床試験でも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>。GARDASIL®は現在米国をはじめ海外 100 カ国以上で、サーバリックス®も欧州や豪州など 100 カ国以上で認可されており、米国<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 月にサーバリックス®が承認されたが、GARDASIL®は承認申請中である（2010 年 12 月末日現在）。したがって、現在のところ我が国ではサーバリックス®のみが接種可能である。費用の公費負担に関して主要国での扱いはさまざまであるが、ヨーロッパ諸国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど 26 カ国において政府が費用の全額もしくは一部を補助している。我が国でも、中学 1 年から高校 1 年までに相当する年齢の女子に対して公費助成による無料接種が行われるようになった（平成 23 年度末まで実施予定）。

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

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

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

3. これまでの臨床試験では 45 歳までの年齢層でワクチンの有効性が証明されている<sup>15)</sup>。ワクチンに含まれる型のなかで、既に感染している型に対する治療的効果は全くないが<sup>14)</sup>、まだ感染していない型の将来の感染を予防することができる。すでに感染既往があるかもしれない 15~45 歳の女性に対して catch-up vaccination を行う場合にはこの点を十分に説明する必要がある (CQ207 参照)。46 歳以上の女性はとくに推奨しない。とくに 56 歳以上の女性ではワクチンの免疫原性試験のデータもないため対象としない。

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

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

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

付記) サーバリックス<sup>®</sup>添付文書において<sup>19)</sup>

接種不適当者 (接種が適当でない者) は次のとおりである。

- 1) 明らかな発熱を呈している者
  - 2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
  - 3) 本ワクチンの成分に過敏症を呈したことがある者
  - 4) 上記に掲げる者の他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者
- 接種要注意者（接種の適否を慎重に判断する必要がある者）は次のとおりである。

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

---

#### 文 献

---

- 1) Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al.; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518—527 (II)
  - 2) FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915—1927 (I)
  - 3) Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al.; HPV PATRICIA Study Group: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301—314 (I)
  - 4) Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H: Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 847—855 (I)
  - 5) Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H: Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 905—911 (I)
  - 6) David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, et al.: Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115: S1—S6 (III)
  - 7) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1—24 (Guideline)
  - 8) Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al.; Gynecologic Cancer Advisory Group: American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2008; 57: 7—28 (Guideline)
-



- 9) Hamers F, Lopalco P, Clayes P, Anttila A, Finn A, Levy-Bruhl D, et al.: Guidance for the introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union countries. *Euro Surveill* 2008; 13: pii8022 (Guideline)
- 10) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926—935 (I)
- 11) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713—2715 (III)
- 12) Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, et al.: Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 2008; 26(Suppl 12): M30—M42 (III)
- 13) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, et al.: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1312—1316 (III)
- 14) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al.: Costa Rican HPV Vaccine Trial Group: Effect of human papillomavirus 16/18L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743—753 (I)
- 15) Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al.: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949—1957 (I)
- 16) Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, et al.; Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators: Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1179—1188 (III)
- 17) Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al.: Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1170—1178 (III)
- 18) Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al.; CVT group: Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 340: c712 (III)
- 19) サーバリックス®添付文書：2010年2月作成（第2版）

**CQ207 HPV ワクチン接種の際の説明は？***Answer*

以下の説明を含むこと。

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

## ▷ 解 説

1. これまでの臨床試験では HPV16/18 による感染の予防効果と前癌病変発生の予防効果は 100% に近い<sup>1)~3)</sup>。サーバリックス®によるワクチン効果は基本的には HPV16/18 感染に限って認められる (ただし、HPV31, 33, 45 型に対しても交差反応による予防効果がいくらか期待できるという報告がある)<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>。ワクチンが普及すれば、HPV16/18 の検出頻度から約 60~70% の子宮頸癌を大幅に予防することができると推測されている<sup>6)~8)</sup>。

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

3. このワクチンでは既感染者に対する治療的效果は全くないので<sup>9)</sup>、既往感染者を含む集団では HPV16/18 に関連した前癌病変の発生予防効果は約 90~100% から約 30~40% まで低下してしまう<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>、まだ感染していない型の将来の感染を予防することが期待できる。

4. 現行のワクチンでは約 60~70% の子宮頸癌を大幅に予防することができると推測されているが<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、ワクチンを接種した女性も子宮頸がん検診を受ける必要がある。

5. 十分な予防効果を得るには 3 回の接種が必要である。サーバリックス®の場合、2 回目、3 回目の接種はそれぞれ初回接種後 1 カ月、6 カ月で行う<sup>11)</sup>。接種期間を変更せざるをえない場合には、初回と 2 回目の接種間隔は少なくとも 4 週間は空けることとし、2 回目と 3 回目の接種間隔は少なくとも 12 週間、1 回目と 3 回目の接種間隔は少なくとも 24 週間は空けるようにする。高価なワクチンであるので、接種前に費用についても説明を行う。厚生労働省のワクチン接種緊急促進事業によって、平成 23 年度末までのあいだは中学 1 年から高校 1 年までに相当する年齢 (概ね 13~16 歳) の女子は市町村が契約する医療機関で無料にて接種を受けることができる。

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

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

---

## 文 献

---

- 1) FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915—1927 (I)
  - 2) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. HPV PATRICIA Study Group: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301—314 (I)
  - 3) Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H: Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 404—410 (I)
  - 4) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926—935 (I)
  - 5) David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, et al.: Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115: S1—S6 (III)
  - 6) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713—2715 (III)
  - 7) Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, et al.: Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 2008; 26(Suppl 12): M30—M42 (III)
  - 8) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, et al.: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1312—1316 (III)
  - 9) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Costa Rican HPV Vaccine Trial Group: Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743—753 (I)
  - 10) Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al.: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949—1957 (I)
  - 11) サーバリックス®添付文書：2010年2月作成（第2版）
  - 12) Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H: Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 905—911 (I)
-

**CQ208 HPV ワクチン接種の方法は？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

1. 問診や検温，診察によって接種不相当者や接種要注意者に該当しないことを確認し接種の適否を慎重に判断した後(CQ206 参照)，ワクチン接種の必要性，有用性，副反応などについて十分な説明を行い(CQ207 参照)，被接種者(18 歳未満では保護者)の同意を得た上で接種する。

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

3. サーバリックス<sup>®</sup>は 1 回 0.5mL を 0，1，6 カ月後に 3 回，上腕の三角筋部に筋肉内注射する(GARDASIL<sup>®</sup>の場合は 0，2，6 カ月後に 3 回接種する)。皮下接種はしない。3 回の接種において，同一接種部位に反復して接種することは避ける。接種期間を変更せざるをえない場合には，初回と 2 回目の接種間隔は少なくとも 4 週間は空けることとし，2 回目と 3 回目の接種間隔は少なくとも 12 週間，1 回目と 3 回目の接種間隔は少なくとも 24 週間は空けるようにする。接種スケジュールが長期中断された場合でも，最初から再開せずに残りの接種を追加する。

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

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

## 文 献

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

**CQ209 子宮体部細胞診の適切な採取法と検診対象者は？***Answer*

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

## ▷ 解説

1. わが国の子宮体癌検診は、1988年に老人保健法に取り入れられて以来、内膜細胞診を用いて施行されてきた。内膜細胞診は擦過法と吸引法があるが、検出感度（陽性＋疑陽性）は90%を超えるとされている<sup>1)~3)</sup>。しかしながら報告によっては正診率70~80%のものもあり、その精度を過信してはならない<sup>4)</sup>。したがって内膜細胞診が陰性であっても、出血・帯下などの臨床症状がある場合や画像所見などから悪性病変が疑われる場合には、子宮内膜組織診を施行すべきである。「新たながん検診手法の有効性の評価—報告書—」<sup>5)</sup>では、内膜細胞診を用いた体癌検診は死亡率減少効果の有無について判断する適切な根拠がない、という評価にとどまっている。また内膜細胞診はベセスダシステムにも採用されておらず、世界的な評価は得られていない。しかしながら内膜細胞診によって発見された子宮体癌（検診発見体癌）は、一般外来発見体癌に比べてI期癌が多く、生存率も良好であるとの報告がある<sup>6)</sup>。

2. わが国の子宮体癌のスクリーニングは、体癌の高危険群、すなわち年齢50歳以上（または閉経後）で、最近6カ月以内に不正出血のみられた女性を対象に行われてきており、本来の検診とは趣を異にしている。年齢を考慮せずに無症状女性に遍く検診をすることは費用対効果の点から容認されない。無症状女性を対象としたスクリーニングの報告<sup>7)</sup>によると、50歳以上の女性においては子宮体癌の発見率が高く、この年齢では潜在的な有病率が高いことから、少なくとも1度は検診を受けるべきであるとしている。検診間隔についてのエビデンスはほとんどなく、子宮体癌の高リスク因子（未婚、不妊、閉経後、初婚・初妊年齢が高い、妊娠・出産数が少ない、30歳以降の月経不規則、エストロゲン服用歴、糖尿病の既往、高血圧の既往、肥満、など）のある女性を対象に、医師の裁量のもとで施行する。

## 文 献

- 1) 上坊敏子：子宮体癌の診断における内膜細胞診と組織診—利点と弱点—。日臨細胞誌 2008；47：330—336 (III)
- 2) Byrne AJ: Endocyte endometrial smears in the cytodiagnosis of endometrial carcinoma. Acta Cytol 1990; 34: 373—381 (III)
- 3) Bistoletti P, Hjerpe A, Möllarström G: Cytological diagnosis of endometrial cancer and preinvasive endometrial lesions. Acta Obstet Gynecol Scand 1988; 67: 343—345 (III)
- 4) 鈴木光明, 大和田倫孝, 高橋佳容子, 他：子宮体癌検診の実態と問題点。日本臨床 2004；62(増刊号 10)：429—432 (III)
- 5) 青木大輔, 齊藤英子, 進 伸幸, 他：子宮体癌検診。新たながん検診手法の有効性の評価—報告書—, 宮城, 日本公衆衛生協会, 2001, 188—189 (II)
- 6) Nakagawa-Okamura C, Sato S, Tsuji I, et al.: Effectiveness of mass screening for endometrial cancer. Acta Cytol 2002; 46: 277—283 (II/III)
- 7) Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, et al.: Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. Obstet Gynecol 1984; 64: 1—11 (II)

**CQ210 異型のない子宮内膜増殖症の診断と治療は？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

本項目では異型のない増殖症について記載する。

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

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

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

子宮内膜増殖症の鑑別診断として最も重要なのは、子宮内膜異型増殖症である。疑われる場合には内膜全面搔爬による診断を行う必要がある<sup>6)7)</sup>。子宮内膜異型増殖症の基本治療は子宮全摘である。詳細に関しては子宮体がん治療ガイドラインを参照されたい<sup>9)</sup>。

2. 子宮内膜増殖症は、自然退縮する場合が多い。また子宮内膜癌への進展率も低い。癌への進行率は、平均観察期間13.4年にわたり自然観察した報告では、単純型増殖症で1%、複雑型増殖症で3%とされる<sup>9)</sup>。また単純型、複雑型ともに80%が自然退縮している<sup>9)</sup>。同様の成績は日本人でも示されており、子宮内膜増殖症を6カ月間、自然経過観察した検討では、病変が存続したのは単純型増殖症の17%、複雑型増殖症の25%のみであった<sup>10)</sup>。子宮内膜増殖症で、不正出血や過多月経など症状を伴い、治療を要する症例に対しては、まず周期的プロゲスチン投与を行う<sup>11)~13)</sup>。エストロゲン単独投与によって発症した内膜増殖症の97%が、エストロゲン投与の中止とプロゲスチンの投与で正常になったと報告されている<sup>11)</sup>。周期的プロゲスチン投与療法では、プロゲスチン(MPA10~20mg/日)を14日間投与、14日休薬を1周期として3~6カ月行うのが一般的である<sup>12)13)</sup>。治療中も適宜、細胞診あるいは組織診を行い、経過観察することが必要である。また黄体ホルモン放出型子宮内避妊システム(ミレーナ52

mg<sup>®</sup>)には子宮内膜増殖抑制作用があり、子宮内膜増殖症に対しても治療効果があることが報告されている<sup>14)</sup>。しかしわが国では避妊目的での認可であり、治療薬としては認可されていない。

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

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

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

---

## 文 献

---

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編, 子宮体癌取り扱い規約, 改訂第2版, 東京; 金原出版, 1996, (規約)
  - 2) ACOG Committee Opinion No.426: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 462—464 (Guideline)
  - 3) Minagawa Y, Sato S, Ito M, Onohara Y, Nakamoto S, Kigawa J: Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 149—154 (III)
  - 4) Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L: Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488—1494 (II)
  - 5) Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, Yamamoto K, Hidaka A, Umesaki N, Ogita S: Differences between Occidental and Oriental postmenopausal women in cutoff level of endometrial thickness for endometrial cancer screening by vaginal scan. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1494—1495 (III)
  - 6) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J: Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106: 812—819 (II)
  - 7) Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG: Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106: 804—811 (II)
  - 8) 日本婦人科腫瘍学会編, 子宮体がん治療ガイドライン 2009年版, 東京; 金原出版, 2009, (Guideline)
  - 9) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403—412 (III)
  - 10) Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K, Okada H, Kato J, Yakushiji M, Tanizawa O, Fujimoto S, Nozawa S, Takahashi T, Hasumi K, Furuhashi N, Aono T, Sakamoto A, Furusato M: The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 223—230 (III)
  - 11) The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275: 370—375 (II)
  - 12) Marsden DE, Hacker NF: Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 393—405 (III)
-

- 
- 13) Walker JL, Zuna RE: Endometrial hyperplasia, estrogen therapy, and the prevention of endometrial cancer. In Disaia PJ, Creasman WT (eds), *Clinical Gynecologic Oncology* (seventh edition), Philadelphia, PA, Mosby Elsevier, 2007, 125—146 (II)
  - 14) Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, Gupta JK: The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia—a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 169—175 (III)
-



**CQ211 子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いとは？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

2. 不正出血のある女性の子宮内腔病変(子宮内膜ポリープを含む)の診断には、子宮腔内に生食を注入し経腔超音波検査を行うソノヒステログラフィーが優れており、メタアナリシスでは、感度、特異度は各々95%、88%であった<sup>1)</sup>。また不正出血のある女性に対するソノヒステログラフィーおよび経腔超音波検査の比較検討では、ソノヒステログラフィーの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は各々、81%、73%、83%、70%であり、経腔超音波検査に比較して有意に感度、陰性的中率が優れていた<sup>2)</sup>。子宮鏡検査についてはCQ212参照。

3. 内膜ポリープが疑われた場合、悪性を否定するために、内膜細胞診を行うことも重要である。子宮体部細胞診検査についてはCQ209参照。

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

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

内膜ポリープと診断されるものの多くは良性である。内膜ポリープと診断された509人(うち約6割が閉経後)を対象に、子宮鏡下摘出病変を病理学的に診断した検討では、約7割が良性であり、癌病変は0.8%であった。高年齢、閉経後あるいは高血圧合併が、悪性や前がん病変のリスクを高める可能性が示唆された<sup>7)</sup>。また内膜ポリープと診断された閉経後女性で、不正出血のある症例および無症状の症例を対象とした比較検討では、無症状の女性での癌および異型増殖症性ポリープの発生頻度は、不正出血のある症例に比較していずれも有意に低かった。多変量解析では、無症状の閉経後女性で癌および異

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

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

---

#### 文 献

---

- 1) de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW: Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003; 110: 938—947 (II)
  - 2) Guven MA, Bese T, Demirkiran F: Comparison of hydrososonography and transvaginal ultrasonography in the detection of intracavitary pathologies in women with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 57—63 (II)
  - 3) Preutthipan S, Herabutya Y: Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 83: 705—709 (III)
  - 4) Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V: Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1632—1635 (II)
  - 5) Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J: Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 395—399 (III)
  - 6) Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T: Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertil Steril* 2008; 90: 180—182 (III)
  - 7) Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, Bovicelli L: Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 927—931 (III)
  - 8) Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, Barbieri M, Cammareri G, Capobianco G, Cicinelli E, Coccia ME, Donarini G, Fiore S, Litta P, Sideri M, Solima E, Spazzini D, Testa AC, Vignali M: How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (3): 235.e1—6 (II)
  - 9) DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ: Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 3—7 (III)
-

- 10) Cohen I: Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 256—266 (III)
  - 11) 福永真治：異型ポリープ状腺筋腫 atypical polypoid adenomyoma (APA) —子宮体部癌との鑑別とその位置付け. *産科と婦人科* 2007 ; 641—645 (III)
-

**CQ212 子宮鏡検査はどのような場合（疾患）に行うか？***Answer*

## 1. 以下の疾患の診断のために行う。(C)

子宮内膜ポリープ

粘膜下筋腫

子宮奇形

子宮腔癒着症 (Asherman's syndrome)

子宮内膜増殖症

子宮体癌

流産あるいは奇胎娩出後の遺残

胎盤遺残, 胎盤ポリープ

子宮内異物 (IUD)

## 2. 以下の疾患の手術前検査として行う。(B)

子宮内膜ポリープ

粘膜下筋腫

中隔子宮

子宮腔癒着症 (Asherman's syndrome)

## ▷ 解説

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

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

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

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

訴とする子宮腔癒着症 (Asherman's syndrome) の手術適応の診断として行う。

---

---

文 献

---

---

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

**CQ213 嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

## 文 献

---

- 1) Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzi E, Kistner RW, Knapp RC: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45 (5): 630—634 (III)
  - 2) Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA: Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78 (5): 961—972 (II)
  - 3) Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group: ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20 (10): 2698—2704 (II)
  - 4) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N: Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90 (5): 1583—1588 (I)
  - 5) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Terakawa N: Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 675—681 (I)
-

- 
- 6) Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al.: Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82 (4): 878—884 (I)
  - 7) Wright J, Lotfallah H, Jones K, et al.: A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83 (6): 1830—1836 (I)
  - 8) Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG: Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (5): 504.e1—5 (II)
  - 9) Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P: Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Review Database of systemic Reviews*, Issue 3 Art No:CD000155. 2007 (I)
  - 10) Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A: Long term pituitary down-regulation before in vitro fertilization for women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 4 Art No. CD004635. 2006 (II)
-



**CQ214 良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞の鑑別診断と管理は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

1. 卵巣に腫瘍が発生する確率は, 女性の全生涯で見ると 5~7% 程度とされ, 多様な組織型があり, その中に良性から悪性腫瘍までさまざまな腫瘍が存在する<sup>1)</sup>. それに加え, 卵巣は他臓器癌の転移性腫瘍も 5% 程度ある. 卵巣癌早期発見の試みが行われてきたが, 超音波画像診断や腫瘍マーカーによるスクリーニングの有用性を確立することはできていない<sup>2)</sup>. 悪性が疑われる場合は, MRI で精査する. 腹水がある場合は腹水細胞診を行う. また, 卵巣周囲から発生する傍卵巣嚢胞, 卵管水腫, 偽嚢胞などの非腫瘍性病変や, 生殖年代では卵嚢嚢胞や出血性黄体嚢胞 (CQ215 参照) などの機能性嚢胞との鑑別をする. 機能性嚢胞が疑われる場合は, 卵巣周期を考慮し, 経過を追って観察する. さらに, 類腫瘍である子宮内膜症性嚢胞との鑑別が問題となることがある (CQ213 参照)<sup>3)</sup>.

## 1) 超音波断層法

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

## 2) 腫瘍マーカー

異常に高い値の場合には悪性の可能性は高いが, スクリーニングとしての有用性は否定的である. しかし, 腫瘍が認められた場合に, 腫瘍マーカーの測定を行うことは, 有用である. 項目として CA125 を含んだ組み合わせを考える. 一般的には CA19-9・CA72-4・CEA・STN の中から選択する. 若年者の場合は, 胚細胞腫瘍が多いため, AFP・hCG・CA125・LDH の検査を行う<sup>1)</sup>.

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

(図 1) 卵巣腫瘍のエコーパターン分類

(表 1) MRI での卵巣癌の診断基準

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

### 3) MRI

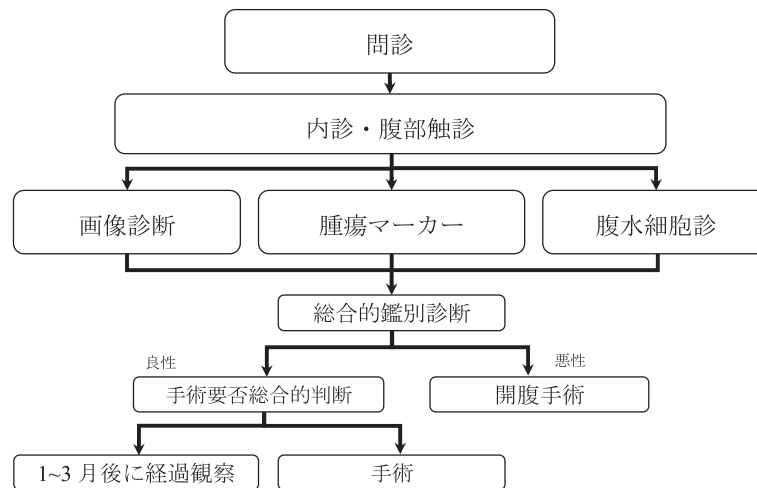
卵巣腫瘍の診断において、MRI は非常に有用である。骨盤内臓器である子宮や卵巣に対しては、CT よりも MRI 検査が優れている。T1 および T2 強調画像に加えて、造影 MRI を行うと、より一層良悪性の診断をつけやすくなる。MRI で悪性を疑わせる所見は、表 1 が代表的なものである<sup>8)</sup>。

### 4) CT

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

2. 長径 6cm 以上の嚢胞では、捻転のリスクが高く、手術を勧める。長径 6cm 未満では、捻転のリスクが低いため、経過観察を勧める報告が多い<sup>9)</sup>。

3. 未熟奇形腫は若年者に多く、全奇形腫の 3% にみられること、成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化は 40 歳以上に多く、1~2% にみられることから<sup>10)</sup>、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、手術する場合は、嚢腫摘出と付属器切除の選択、腹腔鏡手術と開腹手術の選択について、説明のうえで決定することが重要である。



(図2) 卵巣腫瘍の診断と管理のフローチャート

4. 手術をしない場合で、機能的な嚢胞や悪性腫瘍の疑いがある場合は、最初は月経周期を考慮して、1～3カ月後に再診をする。また、貯留嚢胞など3～6カ月で変化するのが疑われる場合は、3～6カ月ごとに経過を観察する。手術を選択するか、経過を観察するかについては、それぞれの利点とリスクをよく説明し同意を得たうえで、管理を続けていくことが必要である(図2)。

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

## 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) 崔 華, 他: 超音波断層法並びに超音波カラードプラー法による卵巣悪性腫瘍の診断. *J Med Ultrasonics* 2001; 28: 109—119 (II)
- 7) 小林 浩: 卵巣癌のスクリーニング 2) 腫瘍マーカー. *産婦の実際* 2006; 55: 1875—1878 (II)
- 8) Stevens SK, Hricak H, Stern JL: Ovarian lesions: detection and characterization with MR imaging at 1.5T. *Radiology* 1991; 181: 481—488 (III)
- 9) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会(編集・監修): 産婦人科診療ガイドライン産科編 2008-CQ 504 妊娠初期の卵巣嚢胞の取り扱いは?, 2008: 138—139 (III)
- 10) 安田 允, 田中忠夫(監修): 婦人科腫瘍病理アトラス, 東京: 金原出版, 2003: 68—76 (III)

**CQ215 出血性黄体嚢胞・卵巣出血の診断は？***Answer*

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

## ▷ 解説

1. 卵巣出血は婦人科急性腹症の代表的な疾患である。

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

2) 発症年齢は、12歳から52歳までの報告があり生殖年齢全般にわたる。その分布は20歳未満が12%, 41歳以上が10%であり、特に好発年齢を認めない<sup>2)</sup>。経妊・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る。腹痛の程度は、出血の程度によりさまざまである。

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

## 2. 画像診断

## 1) 超音波検査

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

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

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

③スポンジ状、網状のパターン：比較的新しく、量の多い卵巣内出血を表す。

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

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

## 2) CT

出血性黄体嚢胞では、CT 上高輝度の血液が嚢胞内に鏡面像を形成する。腹腔内に出血した場合は、破裂により嚢胞は緊満性が低下し、壁のたるみや表面のくぼみが認められ、高吸収の血液内に相対的低吸収の卵巣が認められる。黄体嚢胞破裂の場合は、嚢胞壁は厚く強く造影されるのが特徴的である<sup>6)</sup>。以上のような問診、腹部症状、超音波検査、CT などの所見から総合的に診断する。

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

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

---

## 文 献

---

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

**CQ216 子宮内膜症性卵巢嚢胞（チョコレート嚢胞）の治療は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

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

(表 1) 年齢別の卵巣癌合併数

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

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

(表 2) 嚢胞径と卵巣癌発生率

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

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

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

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

## 文 献

- 1) Togashi K, Nishimura K, Kimura I, Tsuda Y, Yamashita K, Shibata T, Nakano Y, Konishi J, Konishi I, Mori T: Endometrial cysts: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1991; 180 (1): 73—78 (III)
- 2) Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzi E, Kistner RW, Knapp RC: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45 (5): 630—634 (III)

- 
- 3) Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al.: Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev 2008; 16 (2): CD004992 (I)
  - 4) Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB: Management of ovarian endometriomas. Hum Reprod Update 2002; 8 (6): 591—597 (III)
  - 5) 日本産科婦人科学会編, 子宮内膜症取扱い規約 第2部治療編・診療編 第2版, 東京:金原出版, 2010 (III)
-



**CQ217 子宮腺筋症の診断・治療***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 文 献

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

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

**CQ218 粘膜下筋腫に子宮鏡下手術を行うのは？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

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

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

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

## 文 献

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

## CQ219 筋層内・漿膜下子宮筋腫で保存療法を希望する場合の対応は どうするか？

### Answer

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

### ▷ 解説

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

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

筋腫核出術：子宮温存を希望する場合は核出術を行う。

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

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

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

子宮内膜アブレーション (Endometrial ablation)：CQ303 参照

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

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

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

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

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

自覚症状がない場合でも6～12カ月ごとの定期検査を行うのが望ましい。

## 文 献

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

**CQ220 子宮頸管部のポリープ状病変の取り扱いとは？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

2. 子宮頸管粘膜ポリープは，稀なものではない。出血や帯下などの症状がなく，その大きさや性状から悪性病変が否定でき，組織学的検査を行わない場合は，経過を観察する。

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

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

以下に手技の実際について述べる<sup>6)</sup>。

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

2) 結紮・切除術：茎が太い場合は，結紮し，メスや鋏を用いて切除する。

3) 焼灼切除術：茎がはっきりしない場合や基底部分が奥でみえない場合は，レゼクトスコープなどで



観察後、電気メスやレーザーメスで焼灼切除する。

---

#### 文 献

---

- 1) 阪田研一郎, 佐々木克: 子宮頸管ポリープに発生した微小浸潤癌の1例. 産婦中四会誌 2001; 50: 56—58 (III)
- 2) Berzolla C, Schnatz P: Dysplasia and malignancy in endocervical polyps. J Womens Health 2007; 16: 1317—1321 (II)
- 3) 浅井 哲, 田中 守: 妊娠中の子宮頸管ポリープと子宮筋腫の取り扱い. 産と婦 2007; 59: 1323—1325 (III)
- 4) 宮内彰人, 杉本充弘: 子宮頸管ポリープ合併例の切除は有益か? 周産期医学 2004; 34: 74—75 (II)
- 5) 金山尚裕, 寺尾俊彦: 妊娠時頸管ポリープと頸管粘液顆粒球エラスターゼ活性との関連. 日産婦誌 1991; 43: 26—30 (II)
- 6) 石本真紀: 子宮頸管ポリープ切除術・筋腫分娩切除術. 臨産婦 2006; 60: 909—912 (III)

**CQ221 バルトリン腺嚢胞の取り扱いとは？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

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

3. 外科的治療には穿刺，切開術，ドレナージ，造袋術（開窓術），摘出術があり，術式の選択は臨床経過と患者の希望も加味して決定する。外来で実施するのは摘出術以外に限られる<sup>2)</sup>。造袋術（開窓術）は Jacobson が創始した術式<sup>5)6)</sup>であり，有症状でカプセルのある嚢胞および膿瘍が適応となる。外来で局所麻酔下で実施可能で，バルトリン腺の分泌機能を温存でき，開窓部を大きくすれば再発も少なく<sup>1)</sup>，第一選択の術式である。急性期も禁忌ではないが，開窓部が癒合閉鎖しやすいため，術前から抗菌薬を投与し，消炎しておくことで手術操作が容易で術後経過も良好である。CO<sub>2</sub>レーザーを用いた開窓術も工夫されており，200例（うち両側嚢胞7例）207個のCO<sub>2</sub>レーザーによる手術成績を後方視的に分析した最近の報告<sup>7)</sup>では，一次治癒は95.7%で，6カ月以上の経過観察での再発は9例（4.3%）にすぎず，

有用かつ優れた治療法と考えられる。

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

5. バルトリン腺癌の鑑別が最も重要であり、頻度的には外陰癌の3.9<sup>8)7)</sup>%<sup>9)</sup>で、非常に稀であるが、50歳以下の年齢層ではバルトリン腺嚢胞もしくは膿瘍と誤って診断され、腺癌の診断が平均10.8カ月遅れていることが報告<sup>9)</sup>されている。とくに45歳以下の若年患者ではバルトリン腺嚢胞と診断され、バルトリン腺癌の診断がしばしば遅れていることが指摘<sup>9)</sup>されており、注意を要する。炎症・疼痛のない充実性腫瘍を認めた場合には、悪性を疑い、穿刺生検あるいは試験切除を必ず施行し、病理組織検査を行うべきである。病理組織学的診断が確定した場合は外陰癌に準じて治療を行う。

---

### 文 献

---

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

**CQ222 婦人科癌治療後の再発早期発見のための経過観察は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

## 子宮頸癌

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

## 子宮体癌

治療後3年以内の再発が多いとされている<sup>11)</sup>。NCCNガイドライン<sup>12)</sup>では治療終了後の経過観察の間隔は2年目までは3～6カ月ごと、それ以降は半年から1年を推奨している。ACOGのPractice Bulletin<sup>13)</sup>では最初の2～3年間は3～4カ月ごと、それ以降は6カ月ごとのフォローを勧めており、日本婦

人科腫瘍学会のガイドライン<sup>14)</sup>では1～3年目は1～3カ月ごと、4～5年目は6カ月ごと、6年目以降は1年ごとの経過観察を推奨している。体癌でも骨盤内再発が多いことから内診・直腸診は有効な手段であり、加えて体表のリンパ節の触診も行う。そのほかに再発発見に役立つ検査項目としては、細胞診、胸部X線検査、腫瘍マーカー、CT/MRI、FDG-PETなどが挙げられるが、どの検査をルーチンにあるいはどの時期に行うかに関しては確立されていない。細胞診に関しては、細胞診だけで再発を診断される症例が少ないことやコストの面からルーチン検査に入れることに否定的な報告が多い<sup>11)15)</sup>が、NCCNガイドラインでは最初の2年間は6カ月ごとの細胞診をすすめており、日本婦人科腫瘍学会ガイドラインでも細胞診を行うことが望ましいとされている。ACOGのPractice Bulletinでは細胞診を推奨していない。いずれのガイドラインでも腫瘍マーカー検査(CA125/CA19-9)は十分なエビデンスがないとしてルーチン検査として推奨されていない。

### 卵巣癌

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

### 文 献

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

- 8) Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HW, Aalders JG, Willemse PH, Sluiter W, et al.: Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3960—3966 (III)
- 9) Sakurai H, Suzuki Y, Nonaka T, Ishikawa H, Shioya M, Kiyohara H, et al.: FDG-PET in the detection of recurrence of uterine cervical carcinoma following radiation therapy—tumor volume and FDG uptake value. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 601—607 (III)
- 10) Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW: Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 2007; 298: 2289—2295 (III)
- 11) Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA: Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997; 157: 879—886 (III)
- 12) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Uterine neoplasms V.1. 2008. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf) (Guideline)
- 13) ACOG Practice Bulletin Number 65, August 2005, Management of endometrial cancer. Available from : [http://www.acog.org/publications/educational\\_bulletins/pb065.cfm](http://www.acog.org/publications/educational_bulletins/pb065.cfm) (Guideline)
- 14) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮体癌治療ガイドライン 2006年版，東京：金原出版，2006；80—89 (Guideline)
- 15) Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T: Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group: Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 520—529 (III)
- 16) Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al.: Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 107—138 (III)
- 17) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Ovarian Cancer V.1. 2008. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf) (Guideline)
- 18) 日本婦人科腫瘍学会編：卵巣癌治療ガイドライン 2010年版，東京：金原出版，2010，73—77 (Guideline)
- 19) Sugiyama T, Nishida T, Komai K, Nishimura H, Yakushiji M, Nishimura H: Comparison of CA 125 assays with abdominopelvic computed tomography and transvaginal ultrasound in monitoring of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54: 251—256 (III)
- 20) Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson CG, et al.: MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9747): 1155—1163 (I)
- 21) Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, et al.: Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 519—528 (III)
- 22) Thrall MM, DeLoia JA, Gallion H, Avril N: Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 17—22 (III)

**CQ223 乳がん検診はどのように行うか？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

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

これらの成績をもとに、厚生省(当時)は平成 12 年に「がん検診指針」の改正(老健 65 号)を行い、従来の視触診に加え 50 歳以上の女性にマンモグラフィ検診を導入した。さらに平成 16 年には、40 歳以上の女性に対象が広げられ、隔年でマンモグラフィ併用検診を行うことになっている。しかしその指針の基となった「がん検診に関する検討会」の中間報告(平成 16 年 3 月)では、原則はマンモグラフィ検診であり、視触診はその精度を補完するものと位置づけられている。2002 年の USPSTF の recommendation でも、推奨はマンモグラフィ検診で、視触診は、“with or without clinical breast exami-

nation”であり、併用は必要とされていない。日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008年)でも、“50歳以上の女性に対して行われるマンモグラフィによる乳がん検診は強く勧められる(推奨グレードA)”となっており、視触診の併用は問うていない。

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

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

視触診の併用については、50歳以上の場合と同様である。

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

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

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



結果が待たれる。

4. 特に高濃度乳腺症例や、マンモグラフィのエビデンスがない40歳未満の若年者では、超音波による検診は有効であると考えられる<sup>11)~14)</sup>。しかし微細石灰化の検出能力が劣るという超音波の特性を考慮すると、理想的にはマンモグラフィとの併用が望まれる。

5. 検診間隔について、本邦では、40歳以上隔年検診となっている。これは、国際癌検診ネットワーク(International Cancer Screening network : ICSN)に加盟する諸国の多くが隔年検診であること、および費用効果分析による<sup>15)</sup>。現在 USPSTF の推奨は2年である<sup>3)</sup>。2年ごとの検診により、毎年検診に比べ、偽陽性による危害は半減するのに対し、死亡率減少効果は81%達成できるとしている。一方40歳代については、直接のエビデンスはないが、2年ごとの検診では有意に進行癌のリスクが高まるという報告もあり(28% vs 21%, odds ratio=1.35)<sup>16)</sup>、50歳以上の女性に比べてマンモグラフィの感度が低いこと、腫瘍の増殖速度が速いことから従来は1年ごとを推奨してきたが、改訂により40歳代の検診そのものが推奨から外されている。米国の医師会(American Medical Association)および癌学会(American Cancer Society)は1年ごと、米国の産婦人科学会(American College of Obstetricians and Gynecologist)は、40歳代は1~2年ごと、50歳以上は1年ごとの検診を推奨している。ICSNに所属するヨーロッパ諸国12カ国では、11カ国が50歳以上2年ごと、英国が3年ごとである。40歳代の検診を導入しているのは4カ国のみで、多くのRCTを報告してきたスウェーデンで1.7年としている他は2年ごとである。

---

#### 文 献

---

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

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

**CQ224 乳腺症の管理はどのように行う？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

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

必要とする。

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

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

4. ACS のガイドラインでは、異型を伴う増殖性病変(異型乳管過形成, Atypical ductal hyperplasia : 異型小葉過形成, Atypical lobular hyperplasia)では 4～5 倍のリスクを示す。このガイドラインは、1986 年および 1998 年の the College of American Pathologists の Consensus Statement<sup>3)</sup>を基にしているが、さらに 2005 年の Hartmann のコホート研究<sup>5)</sup>や本邦における検討<sup>6)</sup>でも同様の成績が報告されている。これらより、日本乳癌学会の診療ガイドライン(2008 年版)でも、「病理学的に増殖性変化を示す病変、特に異型過形成が乳癌のリスクを増加させることは確実である」としている。

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

---

## 文 献

---

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

**CQ301 機能性月経困難症の治療は？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

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

1. 月経困難症の発生には分泌期内膜で産生される PG の関与が大きいので、まず PG の合成阻害剤である非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs：バファリン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、イブプロフェン、ナプロキセンなど）を投与する<sup>2)</sup>。NSAIDs の有害事象を無視できない場合は、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与する。低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬では経口避妊薬に月経困難症状の改善効果があり有害事象でプラセボ群と差を認めないため、保険適応外であるが広く用いられてきた。しかし、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠（ヤーズ）を保険適用薬として使用できる。

2. 以上の処方ほかに、漢方薬により月経困難症を効果的に治療できる可能性がある。当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸、桃核承気湯、当帰建中湯などから、漢方医学的診断に基づいて処方する<sup>3)</sup>。漢方薬治療に即効性はないが 4 ないし 12 週間の投与で症状の改善を期待できる。なお芍薬甘草湯は月経痛が激しい場合に頓服で用いることができる。また、子宮発育不全に伴う月経痛と考えられる場合には月経困難症に保険適用がある鎮痙薬（ブチルスコポラミン臭化物：ブスコパン）を用いることができる。

保存的治療の無効例には心理・社会的背景が関与している可能性があるため、カウンセリングや心理療法を考慮してもよい。思春期で低年齢の場合には、月経をネガティブにとらえやすい。不安や緊張が強く、月経に嫌悪感を抱いている場合は、月経があることは妊孕性を備えた健康な成熟した女性になった証であるという、ポジティブな考えを持つように指導する<sup>4)</sup>。また、診断的腹腔鏡を兼ねて行う laparoscopic uterine nerve ablation（LUNA）、laparoscopic presacral neurectomy（LPSN）のような神経遮断手術<sup>5)</sup>は、長期的な効果については不明でありこれらを行う施設は限定されている。

---

---

文 献

---

---

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

**CQ302 器質性疾患のない過多月経の薬物療法は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

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

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

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

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

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

しかし、通常は思春期の無排卵による急性の大量出血などは薬物療法で制御可能である。例えば、結合型エストロゲン2.5mg(プレマリン4錠)を6時間ごとに投与し、止血後はエストロゲンを漸減したのちエストロゲン・プロゲスチン配合薬に変更して一定期間維持したのち消退出血させる<sup>8)</sup>。

なお、非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) には子宮出血量を減少させる効果がある<sup>9)</sup>。しかし、その効果はプラセボより有効であるが抗線溶薬よりは小さい。したがって、エストロゲン・プロゲスチン配合薬と併用するような使用が妥当である。ただし、NSAIDs は過多月経に対して保険適用はない。過多月経の保険適用はないが、機能性子宮出血に対して芍婦膠艾湯は低用量のトラネキサム酸と同程度の止血効果が報告されている<sup>10)</sup>。月経開始 2~3 日前から本剤を服用させることにより過多月経の改善が期待される。さらに無排卵の成熟婦人では排卵誘発 (CQ304 参照) を行って出血量を正常化させる選択もある。

---

## 文 献

---

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



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

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

## ▷ 解説

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

1. D&Cは急性の大量出血を止める最も迅速な方法である。凝血を子宮内から除去し子宮の収縮を改善させ止血させる。その際、Foleyカテーテルを子宮内に留置して膨らませ出血面を圧迫して止血させるバルーンタンポナーデを行うと、D&Cを開始するまでに全身状態を安定させるための輸液を冷静に行うことができる<sup>1)</sup>。また、D&Cのみでは止血が十分でなかった場合にも、再度バルーンタンポナーデ行ってエストロゲンの止血効果が現れるまで(CQ302参照)待つことができる。D&Cのみでは1~2周期程度で過多月経が再発する<sup>2)</sup>ので、次の周期ではCQ302に示した薬物療法を行う必要がある。根治的ではないが妊孕性は温存される。D&Cにより、治療と同時に子宮内膜組織を採取し病理組織学的診断に供することができる。

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

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

EAは慢性の過多月経・機能性出血の治療法として国外では子宮鏡下内膜凝固術として、あるいはさまざまエネルギーによって子宮内膜を破壊するEA専用器械を用いて年間何万件も行われている。また、急性の子宮出血を制御する場合にも使用できる<sup>6,7)</sup>。しかし、子宮鏡下内膜凝固とマイクロ波手術器を用いるマイクロ波子宮内膜アブレーション(MEA)のみが国内で厚生労働省が承認済みの機器で実施できるEAである。また、EAは保険適用がないため自費診療となる。例外的にマイクロ波手術器を用いるMEAが先進医療として厚生労働省から承認されており要件を満足する医療機関が地方厚生局に届出を行えば混合診療が認められる<sup>8)</sup>。7施設が先進医療の届け出を済ませている。実施の詳細は、Microwave Surgery研究会のホームページ(<http://www.omc-hp.jp/index.html>)にマイクロ波子宮内膜

アブレーション実施ガイドライン（2008年12月）として公開されている。

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

---

## 文 献

---

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

**CQ304 無排卵性の月経周期異常はどう管理するか？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

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

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

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

甲状腺疾患，高プロラクチン血症やPCOSなどの診断を確定しておくことは重要である<sup>2)5)</sup>。それぞれ，原因に対応した治療が原則となるからである<sup>2)</sup>。なお，本書CQ306高プロラクチン血症，CQ308PCOSの項も参照されたい。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

## 文 献

---

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

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

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

## ▷ 解 説

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

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

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

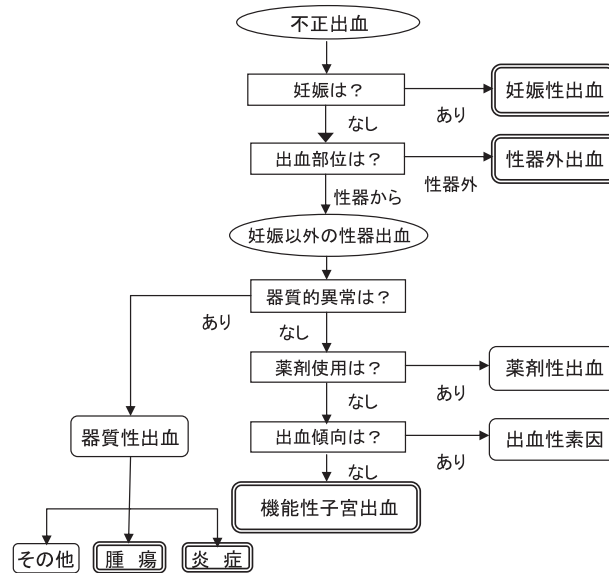
2. 妊娠による出血の場合は、以後の医学的な対応が異なるとともにその女性の人生にとって重い意味を伴うため、妊娠であるか否かを絶えず念頭に置いて診察にあたる。一般に妊娠により月経が停止し不正出血をみることは、性成熟期の女性では珍しくない。しかし未婚で従来から月経周期が不規則な女性では、妊娠していても本人が気づいていないことがあり、見落とす恐れがある。絶えず妊娠の可能性を念頭に置いて問診を行い、必要と判断したら本人の同意を得て尿中hCG定性検査を行う。

3. 器質的疾患か機能性子宮出血かの鑑別は、問診と診察により進める。

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

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

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



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

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

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

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

文 献

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

**CQ306 高プロラクチン血症の診断は？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

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

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

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

検査は LH, FSH, PRL, E<sub>2</sub> を測定する. 血清プロラクチン値は変動しやすく, 夜間, 食後および排卵期周辺などで高くなるため, 月経 7 日以内に, 起床後数時間後で食事前, 午前 10 時から 11 時ぐらいに採血するのが望ましい<sup>3)4)</sup>. 月経異常や, 乳汁分泌がみられない場合は再検する必要がある. また症状がない高プロラクチン血症の場合, 生物活性と免疫活性に解離する場合がある (Macroprolactinemia), その場合, 症状がない限り治療を必要としない. 従来潜在性高プロラクチン血症の検索を含めて TRH, メトクロプラミドそのほかの負荷試験をした時期もあったが, 診断に必要な検査ではなく, 最近あまり行われない.

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

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

(表1) 高プロラクチン血症の原因

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

(表2) 高プロラクチン血症を起こす薬剤

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

4. 乳汁分泌の有無と程度を確認しておく。乳汁漏出は本人が自覚する程度から医師が手指で圧迫しないとわからないものまでさまざまであるが高プロラクチン患者の50~80%に認められる。

5. そのほか甲状腺所見, 乳汁分泌の有無, 浮腫などに注意する。婦人科診察では超音波検査で卵巣や子宮内膜厚を観察する。基礎体温測定も治療効果の参考になるので指示する。次に黄体ホルモン剤, 卵胞ホルモン-黄体ホルモンを投与し無月経の程度を判定する。

6. PRL 値がいくつのときに画像診断を行うかは議論がある。複数回連続しての検査で100ng/mL以上の時は, プロラクチノーマの可能性を考えてMRIを行い, 内分泌内科医または脳神経外科に紹介する。あわせて眼科で視野検索を行う。径10mm以下の下垂体腫瘍をマイクロアデノーマ, 以上をマクロア



デノーマという。一般に PRL 値が正常上限から 100ng/mL 程度の場合は薬剤性や機能的な場合が多いが、ミクロアデノーマも否定できない。PRL 150ng/mL 以上の患者の大部分はプロラクチノーマ患者である<sup>5)</sup>。マクロアデノーマ患者の典型例は 250ng/mL 以上で時に 1,000ng/mL を超える場合もある。

---

#### 文 献

---

- 1) Biller BMK, Luciano A: Guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Reprod Med 1999; 44 (12): 1075—1084 (Guideline)
  - 2) 倉智敬一, 青野敏博: わが国における高プロラクチン血症症例の実態. 臨床科学 1981; 17: 369 (II)
  - 3) 青野敏博: 高プロラクチン血症. 図説プロラクチン, 医歯薬出版, 1985, 33—40 (Review)
  - 4) Del Pozo E, Jatton AL: Prolactin P13 Sandoz. Basel 1983; (II)
  - 5) Vekeman M, et al.: Serum prolactin levels during menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44: 989—993 (II)
  - 6) Casanueva FF, Molitch ME, et al.: Guidelines of pituitary Society for Diagnosis and Management of Prolactinomas. Clinical Endocrinology 2006; 65: 265—273 (Guideline)
-

**CQ307 高プロラクチン血症の治療は？***Answer*

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

## ▷ 解説

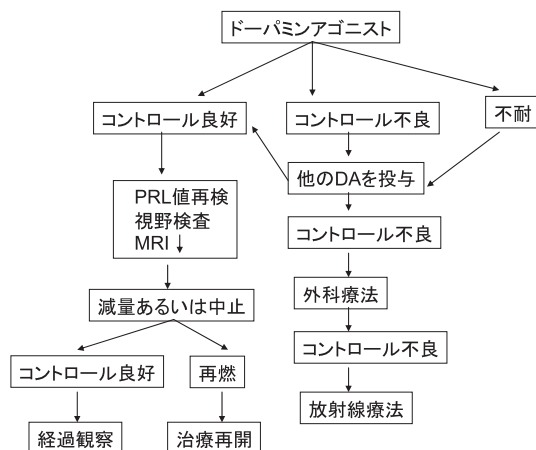
1. 治療対象はマクロアデノーマ全例とミクロアデノーマの一部，高プロラクチン血症に起因する月経異常を伴う不妊症，神経障害を有する下垂体腺腫，長年の卵巣機能不全などである。正常月経周期と容認できる程度の乳漏症を有する閉経前女性，容認できる程度の乳漏症と特発性高プロラクチン血症あるいはミクロアデノーマを有する閉経後女性の場合は再評価の後，積極的治療は行わない。しかし，経時的観察は必要である。

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

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

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

妊娠が判明したときは薬剤治療を中止する。しかし，妊娠中にプロラクチンが生理的増加をはるかに超える場合，妊娠中に視野狭窄など下垂体腫瘍の増大を示唆する場合は投与継続もやむをえない（妊娠中の増悪：microadenoma 2.6% Macroadenoma 31%）<sup>2)</sup>。各薬剤は妊娠中投与のカテゴリーは有益時，安全性未確立であるが，妊娠中毒症（旧名）で禁忌となっている。しかし実際にはブロモクリプチンやカベルゴリンの妊娠への影響はほとんどないともいわれている（カテゴリー B）<sup>3)4)</sup>。正常妊娠中の



(図1) プロラクチノーマの治療アルゴリズム

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

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

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

ブロモクリプチンは長年にわたり使用され、またカベルゴリンは最近、最も有効性とコンプライアンスのよい薬物として広く使用されてきた。しかし、近年パーキンソン治療において心臓弁膜症患者に対する影響が報告され、高プロラクチン血症治療においても条件が付いた。カベルゴリンは心エコー検査により心臓弁膜関連の病変が確認、その既往のある患者では禁忌、処方開始後定期的に心エコー検査を行い、病変が認められた場合は投与を中止十分な観察を定期的に行うとされている。また同じ系統薬剤とのことでブロモクリプチンでは重大な副作用(頻度不明)として、心臓弁膜症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、心雑音の発現または増悪等の場合には、速やかに胸部 X 線検査、心エコー検査等を行うこととなっている(ともに詳細は添付文書参照)。その後、この件に関する見解に賛否があるが、現時点での高プロラクチン血症治療の際の注意は以下に集約されている。高プロラクチン血症治療関連の大部分の報告においてドパミンアゴニストと弁膜症の関連を示していない。しかし、長期投与患者、高用量投与患者においては警告を発しておくべきであろう。臨床医はドパミンアゴニストの使用は最少可能量にすべきであり、かつ定期的に超音波検査でモニターするのが望ましい<sup>6)</sup>。

---

---

文 献

---

---

- 1) Casanueva FF, Molitch ME, et al.: Guidelines of pituitary Society for Diagnosis and Management of Prolactinomas. *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 265—273 (Guideline)
  - 2) Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al.: Advance in the treatment of Prolactinoma Endocrine. *Reviews* 2006; 27: 485—534 (III)
  - 3) Knopka P, Raymond JP, et al.: Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complication in pregnant women with prolactinomas. *Am J obstet Gynecol* 1983; 146: 935—938 (II)
  - 4) Robert E, Musatti L, et al.: Pregnancy outcome after treatment with ergot derivatives, cabergoline. *Reproductive Toxicology* 1996; 10: 333—337 (II)
  - 5) Riggs LA, Lein A, Yen SSC: Patterns of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 454—456 (II)
  - 6) Valassi E, Klabanski A, Biller MK: Potential cardiac valve effects of dopamine agonist in hyperprolactinemia. *J Clinical Endocrinol Metab* 2010; 95: 1025—1033 (III)
- 
-

**CQ308 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の診断と治療は？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

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

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

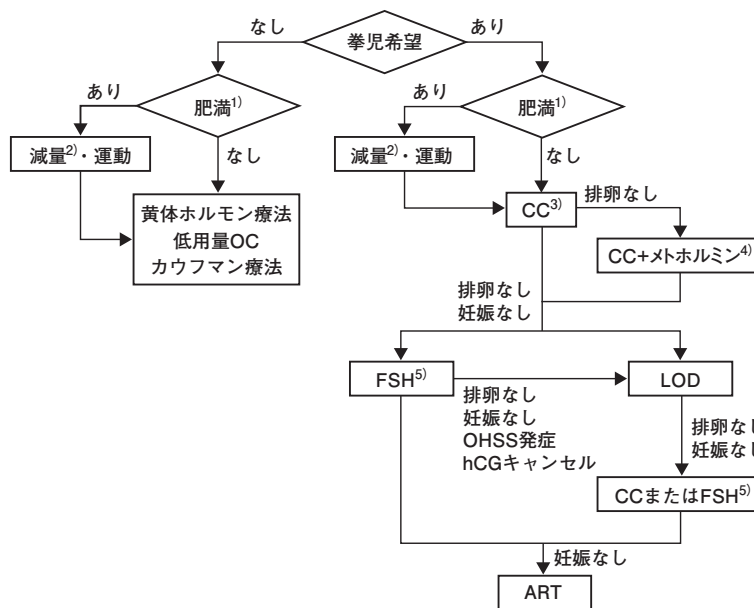
3. 挙児希望女性に対する排卵誘発薬の第 1 選択はクエン酸クロミフェン (CC) である<sup>3)~5)</sup>. ただし, 抗エストロゲン作用による頸管粘液減少や子宮内膜菲薄化が認められた場合は, 他の方法に変更する.

(表 1) 日本産科婦人科学会による診断基準(2007)

以下の1～3のすべ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2～9mm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1cm以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から10日目までの時期は高LHの検出率が低いことに留意する。  
 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 × 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。



(図 1) PCOS の治療指針(文献 8 より引用改変)

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

- 注 1) BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>  
 2) 目標は 5～10 kg の減量と 2～6 カ月のダイエット期間  
 3) 高 PRL 血症にはドーパミンアゴニスト、副腎性高アンドロゲン血症にはグルココルチコイドを併用  
 4) 肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを有する症例  
 5) 低用量漸増法で投与し、16 mm 以上の卵胞が 4 個以上の場合は hCG 投与を中止

また、肥満例 (BMI > 25kg/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けでなく、排卵誘発の成功率も高める。排卵誘発治療と並行して減量を勧める。

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

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

海外では CC 150mg/日（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 抵抗性と定義している。CC 抵抗性例に対しては、ゴナドトロピン療法または外科的治療（腹腔鏡下卵巣多孔術 laparoscopic ovarian drilling；LOD）を行う。ゴナドトロピン療法と LOD の排卵率、累積妊娠率は同等だが、LOD では多胎妊娠の発生が少ない<sup>10)~12)</sup>。ゴナドトロピン療法では多発卵胞発育による多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome；OHSS）が発生しやすいため、リコンビナント FSH またはピュア FSH 製剤を低用量長期漸増法や隔日投与方法など低用量で緩徐に刺激する方法で投与する<sup>13)</sup>。また、CC やメトホルミンを併用すると FSH 投与量が減少し、OHSS 発症率が低下する。ゴナドトロピン療法で OHSS を発症する症例、hCG キャンセル基準に該当する症例、卵胞発育が認められない症例などは LOD の適応となる。LOD により約 70% の症例で自然排卵が起こり、ほぼ全例が CC 感受性となるが、効果に持続性がないのが欠点である。生殖補助医療の適応については、他のさまざまな要因も関係するため、個別に判断する。

## 文 献

- 1) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19 (1): 41—47 (Guideline)
- 2) 生殖・内分泌委員会：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会（平成 17 年度～平成 18 年度）検討結果報告。日産婦誌 2007；59：868—886 (Guideline)
- 3) Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al.: Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356 (6): 551—566 (I)
- 4) Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB: Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87 (1): 113—120 (I)
- 5) Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ: Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2008 (I)

- 6) Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT: Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111 (4): 959—968 (I)
- 7) Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S: Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006; 86 (5): 1432—1437 (I)
- 8) 生殖・内分泌委員会：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療に関する治療指針作成のための小委員会（平成19年度～平成20年度）報告. *日産婦誌* 2009; 61: 902—912 (Guideline)
- 9) Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E: Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (4): CD002249 (I)
- 10) Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F: Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328 (7433): 192 (I)
- 11) Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P: Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (3): CD001122 (I)
- 12) Farquhar CM, Williamson K, Gudex G, Johnson NP, Garland J, Sadler L: A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78 (2): 404—411 (I)
- 13) Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R: Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (4): CD000410 (I)



**CQ309 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症や重症化の予防は？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

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

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

3. ART 周期に OHSS のリスクが高いと判断された場合は、血清 E<sub>2</sub> 値が 2,500pg/mL 未満になるまで hCG 投与を延期する (coasting 法) か、hCG を 5,000IU 未満に減量する。hCG は LH と比較して半減期が長いいため、GnRH agonist による内因性 LH サージを利用して排卵誘発する方法も試みら

(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	≥ 6cm	≥ 8cm	≥ 12cm
血液所見	血算・生化学検査が すべて正常	血算・生化学検査が <sup>a</sup> 増悪傾向	Ht ≥ 45% WBC ≥ 15,000/mm <sup>3</sup> TP < 6.0g/dL または Alb < 3.5 g/dL

- ・ひとつでも該当する所見があれば, より重症なほうに分類する.
- ・卵巣腫大は左右いずれかの卵巣の最大径を示す.
- ・中等症以上ならびに妊娠例は嚴重に管理し, 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.

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<sup>5)</sup>ため, 妊娠が成立しないよう胚移植をキャンセルし全胚凍結することもある. その他, 採卵または胚移植時にアルブミン製剤または血漿増量薬を予防的に投与することにより OHSS を予防できる可能性も報告されている<sup>6)</sup>. しかし, 新しいメタアナリシス<sup>7)8)</sup>では, coasting 法, 全胚凍結, および予防的アルブミン投与のいずれも有効性が示されず, これらの対応にどの程度の予防効果があるか不明である. 胚移植を行った場合は, ルテアルサポートに hCG を用いない. hCG を投与した周期では, プロゲステロンのみを投与した周期と比較して, 妊娠率は変わらず OHSS 発生率が約 3 倍 (OR 3.06, 95% CI 1.59~5.86) になる<sup>9)</sup>.

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

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

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

## 文 献

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

**CQ310 早発卵巣不全 (POF) の取り扱いは？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

1. 続発無月経を主訴に受診した患者の検査ではまず妊娠を否定する。妊娠の否定後に施行する内分泌検査として当初 LH、FSH、PRL、E<sub>2</sub> を測定し、高ゴナドトロピン・低エストロゲン値により POF が疑われれば甲状腺機能、血糖検査、抗核抗体や抗 DNA 抗体検査を行う。染色体検査により性染色体異常を除外することも併行する (染色体検査は遺伝学的検査の倫理性を考慮し、説明と同意が求められる)。残存卵胞の有無を検査するには、卵巣由来である inhibin B や抗ミュラー管ホルモン (AMH) の血清値を測定する方法が報告されている<sup>5)6)</sup>が、まだ一般的になっていない。診断目的に卵巣生検を行い原始卵胞の有無を検査することは、採取組織に卵胞を認めなくても実際は卵胞が存在することがあるため限界があり<sup>7)8)</sup>、挙児希望患者には、原則的に、まず排卵誘発を試みる (排卵誘発法については後述した)。

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

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

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

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

---

## 文 献

---

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

**CQ311 不妊症の原因検索としての初期検査は？***Answer*

以下の検査を行う。

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

## ▷ 解説

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

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

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

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

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

4. 不妊の初期検査としてはクラミジア抗体検査 (IgG、IgA) の意義が深い<sup>8)9)</sup>。特に IgG 抗体は既往感染があると治癒後も陽性が持続することが多いが、卵管因子を考慮すると抗体検査が好ましい。治療

歴のない抗体陽性例やIgA抗体陽性例、および抗体検査で現在の感染が否定できない場合は、配偶者とともに治療を受ける<sup>9)</sup>。クラミジア抗原（核酸同定）検査は、検査時点でのクラミジア感染の有無の診断に有用であるが、卵管あるいは腹腔内に進行した感染では、抗原検査では感染を確認できない症例もある。

5. 卵管疎通性検査には卵管通気法、卵管通水法、子宮卵管造影法、超音波下卵管造影法の4種類がある<sup>10)</sup>。検査実施に際しては、月経周期、帯下の状態、アレルギーの有無を確認し、さらにクラミジア感染の陰性を確認する<sup>9)</sup>。子宮内腔の形態評価には子宮鏡および子宮卵管造影が有用である<sup>9)</sup>。しかしいずれの検査も、医療設備の点から必ずしも実施できる検査とは言えない。子宮内腔の隆起病変の診断にはsonohysterography (SHG) も有用である<sup>10)</sup>。

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

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

抗精子抗体測定は保険未収載であり、精子頸管粘液適合試験不良症例に対して施行することが推奨されているため<sup>12)</sup>、初期検査に含まなくともよい。

子宮内膜日付診は信頼精度をもった診断はできないと結論されており、初期検査として施行する根拠はない<sup>13)</sup>。

---

## 文 献

---

- 1) 苛原 稔：不妊症・不育症。大阪：医薬ジャーナル社，2003； 18—27 (III)
  - 2) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006; 86: S264—S267 (II)
  - 3) 斎藤誠一郎，苛原 稔：EBM から見た不妊治療の実際 2. 不妊治療に対する各種スクリーニング検査の再評価。産婦治療 2003；87：229—236 (III)
  - 4) 竹内久彌：超音波診断。新女性医学体系 15，東京：中山書店，1998；89—103 (III)
  - 5) Matijevic R, Grgic O: Predictive values of ultrasound monitoring of the menstrual cycle. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 405—410 (III)
  - 6) 青野敏博：女性不妊症。新女性医学大系 第15巻，東京：中山書店，16—21 (III)
  - 7) 日本生殖医学会：生殖医療ガイドライン 2007，東京：金原出版，2007；107—109 (III)
  - 8) 日本生殖医学会：生殖医療ガイドライン 2007，東京：金原出版，2007；74—77 (III)
  - 9) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン 2004。日性感染症会誌 2004；15：14—16 (II)
  - 10) 日本生殖医学会：生殖医療ガイドライン 2007，東京：金原出版，2007；136—149 (II)
  - 11) WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, Forth ed., Geneva, World Health Organization, 1999; 51—59 (I)
  - 12) Naz RK, Menge AC: Antisperm antibodies: origin, regulation, and sperm reactivity in human infertility. *Fertil Steril* 1994; 61: 1001—1013 (III)
  - 13) Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ: A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 2004; 81: 1333—1343 (III)
-

**CQ312 配偶者間人工授精 (AIH) を行ううえでの留意点***Answer*

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

## ▷ 解説

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

1. AIH を施行するタイミングを排卵日に一致させることは非常に重要で、基礎体温表、頸管粘液性状、経腔超音波断層法による卵胞径計測、尿中 LH 測定、血中  $E_2$ , LH 測定、子宮内膜の状態などを参考に排卵日を推測し AIH を行う。LH サージと排卵の関係に関する WHO の分析<sup>1)</sup>では、自然排卵は尿検査による LH サージ検出開始から 24~56 時間後 (平均 32 時間後) に起こるとされている。また、基礎体温上の低温最終日を排卵日として施行した AIH の後方視的検討<sup>2)</sup>では、妊娠例のうちで低温最終日の 2 日前から推定排卵日までに施行した AIH による妊娠が 85% であったと報告されている。さらに、hCG にて排卵を惹起した場合の卵胞破裂は hCG 投与後 36 時間以降とされることから AIH のタイミングを考慮した検討<sup>3)</sup>では、排卵より少し早目の授精が適当であると報告されている。これらのことから、AIH を行うタイミングは排卵少し前から排卵直後までが最良であると判断される。1 周期あたりの AIH 施行回数 (1 回または 2 回) に関する検討<sup>4)</sup>では、両者に有意な差はないが、全体的には 2 回施行した方が高い妊娠率が得られており、今後、RCT での検証が必要である。

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

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



(表1) AIHの適応

1. 精子、精液の量的、質的異常
1) 精子濃度 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 未満の乏精子症
2) 精子運動率 50% 未満の精子無力症
3) 精液量 1mL 未満の乏精液症
2. 射精障害
1) 逆行性射精：脊髄損傷、骨盤内悪性腫瘍術後(直腸癌、前立腺癌)など
2) 勃起不全(Erectile Dysfunction, ED)
3. 性交障害
1) 強度の腔狭窄
2) 腔痙攣
3) 陰茎の変形
4. 精子-頸管粘液不適合
1) 抗精子抗体陽性
2) 頸管粘液分泌不全(含 円錐切除後)
5. 機能性(原因不明) 不妊

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

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

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

## 文 献

- 1) World Health Organization: Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma 17- $\beta$ -estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and progesterone. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 383—390 (II)
- 2) 久慈直昭, 田中宏明, 堀井雅子, 他: 配偶者間人工授精. 産婦の実際 2000; 49: 1199—1207 (III)
- 3) Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, et al.: Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. Fertil Steril 1999; 72: 619—622 (I)

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

**CQ313 男性不妊治療は？***Answer*

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

## ▷ 解説

男性不妊の程度と原因を解明することが治療方針を決定するうえで重要である。

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

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

1. 原因の多く(90%)は精巣機能障害であり, その60%は特発性であるため, 造精機能障害を高めるための投薬治療が行われることが多い<sup>4)</sup>。副作用が少なく有効性の高い薬剤の選択が望まれるが, 有効性のエビデンスが明らかな薬剤は少ない。副作用の少ない非内分泌療法が多く行われ, ビタミン剤(ビタミン B<sub>12</sub>・ビタミン E), カリジノゲナーゼ, 漢方薬剤(補中益気湯, 八味地黄丸, 柴胡加竜骨牡蠣湯, など)が用いられることが多い, しかし, 作用機転は必ずしも明確でない<sup>5)</sup>。ビタミン B<sub>12</sub>は精細胞の核酸代謝に効果があるとされ, ビタミン E は細胞膜の酸化障害に対する防御作用が期待される。カリジノゲナーゼは精漿中のキニンが精子細胞膜の通過性亢進により, 精子エネルギー代謝が改善され, 運動能の向上が期待される。補中益気湯は男性ホルモン増強作用, 免疫賦活, 抗ストレス作用, 血管拡張作用があるとされ, 最も臨床的有効性が期待できるといわれる薬剤である。これらの副作用が少ない薬剤は産婦人科診療の中で指導することは可能と考えられる。

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

2. 乏精子症など精液検査によって性状不良の場合には、精子を卵子との受精の場へ効率よく近づける方法として、人工授精(artificial insemination)が行われる。それ以外にも射精障害、性交障害、頸管因子、原因不明の不妊などが適応となる。排卵誘発を行ったうえで、人工授精により妊娠率の向上が得られるが、その一方で、多胎率が上昇することも事前に情報として伝えることが望ましい<sup>67)</sup>。

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

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

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

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

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

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

---

## 文 献

---

- 1) World Health Organization: Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction, 4th ed., New York, Cambridge University Press, 1999 (III)
  - 2) 精液検査標準化ガイドライン作成ワーキンググループ編, 日本泌尿器科学会監修, 精液検査標準化ガイドライン, 東京, 金原出版, 2003 (Guideline)
-

- 3) 岩本晃明, 吉池美紀, 野澤資亜利, 馬場克幸, 奥山明彦, 松宮清美, 他: 精液検査標準化ガイドライン刊行 2 年後のガイドライン普及状況に関するアンケート調査. 日受着誌 2006 ; 23(1) : 43—49 (II)
- 4) 三浦一陽: 男性不妊症の原因と実態. 産科と婦人科 2001 ; 68 : 1237—1242 (II)
- 5) 布施秀樹: 男性不妊. 山口 徹, 北原光夫編, 今日の治療指針 2007 年度版. 東京: 医学書院, 2007, 812—813 (III)
- 6) Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al.: Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998 Aug; 70 (2): 207—213 (II)
- 7) Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R: Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles. Fertil Steril 2005 Mar; 83 (3): 671—683 (I)
- 8) 平成 17 年度倫理委員会: 登録・調査小委員会報告. 日産婦誌 2006 ; 58 : 1554—1579 (III)
- 9) Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, et al.: Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. Hum Reprod 2002 Oct; 17 (10): 2600—2614 (I)
- 10) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Genetic considerations related to intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Fertil Steril 2008 Nov; 90(5 Suppl): S 182—S 184 (III)
- 11) 会告. 日本生殖医学会編, 日本生殖医療ガイドライン 2007. 東京: 金原出版株式会社, 2007 : 320—321 (Guideline)
- 12) Tiepolo L, Zuffardi O: Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet 1976 Oct 28; 34 (2): 119—124 (II)
- 13) Simoni M, Bakker E, Krausz C: EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. Int J Androl 2004; 27 (4): 240—249 (III)
- 14) Foresta C, Moro E, Ferlin A: Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. Endocr Rev 2001 Apr; 22 (2): 226—239 (II)
- 15) 非配偶者間人工授精に関する見解. 日本産科婦人科学会 2006 Available from: URL: [http://www.jsog.or.jp/about\\_us/view/html/kaikoku](http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku) (III)
- 16) 日本性機能学会 ED 診療ガイドライン作成委員会: 1. 疫学. ED 診療ガイドライン. 東京: ブラックウエルパブリッシング株式会社, 2008 : 1 (II)

**CQ314 不育症に関する染色体異常の取り扱い***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

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

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

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

しかし、染色体数的異常による流産を既往にもつ女性は染色体不分離を起こしやすい傾向があり、一般頻度に比較して1.8倍になることが報告されている<sup>11)</sup>。両親の染色体検査については、流産組織による染色体検査で不均衡型の染色体構造異常を認めた場合には、両親の染色体検査を行うことでその発生

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

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

3. 流産を回避する目的で均衡型構造異常保因者に対して着床前診断 (preimplantation genetic diagnosis : PGD) を行う選択肢があり、日本産科婦人科学会でもすでに倫理承認のうえで実施に至っている。この効果として、必ずしもすべてが習慣流産の既往を有する対象の検討ではないが、染色体均衡型転座保因者に対するこれまでの PGD の成績では流産率が低いことが報告されている。ESHRE PGD Consortium の集計によれば、染色体構造異常の保因者に対する着床前診断の最新の成績では、採卵周期当たり 21%、胚移植周期当たり 34% の見心拍を確認し、着床率は 26% を示している。出産率は採卵周期当たり 16%、胚移植当たり 27% を示し、通常の不妊に対する体外受精成績を下回らないこと、流産率が 13% であることが報告されている<sup>12)</sup>。一方、前述したように染色体構造異常保因者では流産率は高くなるが、結果的に生児獲得率は大きな差がないことも報告されているため、この適応に対する着床前診断は流産を減少させることにつながるが、最終的な生児獲得の面から考えると必ずしも必要な手技とはいえないとの意見もある。

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

着床前診断の適応と実際の運用に関しては日本産科婦人科学会倫理見解を遵守し、倫理審査を経たうえで実施することが必要である<sup>17)</sup>。

---

## 文 献

---

- 1) Simpson JL, Bombard A: Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: Frequency, pathology and genetic counseling. In Bennette MJ, Edmonds DK(eds.) Spontaneous and Recurrent Abortion, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1987: 51—76 (III)
  - 2) Philipp T, Kalousek DK: Generalized abnormal embryonic development in missed abortion: embryoscopic and cytogenetic findings. Am J Med Genet 2002; 111 (1): 43—47 (II)
  - 3) De Braekeleer M, Dao TN: Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. Hum Reprod 1990; 5 (5): 519—528 (II)
  - 4) Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L: An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. Hum Reprod 1994; 9 (7): 1328—1332 (II)
  - 5) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K: Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. Fertil Steril 2004; 81 (2): 367—373 (II)
-

- 6) Mackie Ogilvie C, Scriven PN: Meiotic outcomes in reciprocal translocation carriers ascertained in 3-day human embryos. *Eur J Hum Genet* 2002; 10 (12): 801—806 (III)
- 7) Rai R, Regan L: Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368 (9535): 601—611 (III)
- 8) Munné S: Analysis of chromosome segregation during preimplantation genetic diagnosis in both male and female translocation heterozygotes. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111 (3-4): 305—309 (II)
- 9) Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E: Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 81 (5): 1296—1301 (II)
- 10) Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M: Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index-control study. *BMJ* 2006; 332 (7544): 759—763 (II)
- 11) Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J: Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet* 2004; 75 (3): 376—385 (II)
- 12) Harper JC, Coonen E, De Rycke M, Harton G, Moutou C, Pehlivan T, et al.: ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection X; Cycles from January to December 2007 with pregnancy follow-up to October 2008. *Hum Reprod* 2009 Advanced Access published 29, 1—25 (II)
- 13) Rubio C, Simón C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohi J, et al.: Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003; 18 (1): 182—188 (II)
- 14) Baart EB, Martini E, van den Berg I, Macklon NS, Galjaard RJ, Fauser BC, et al.: Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. *Hum Reprod* 2006; 21 (1): 223—233 (II)
- 15) Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, et al.: Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004; 19 (12): 2849—2858 (I)
- 16) Harper J, Coonen E, De Rycke M, Fiorentino F, Geraedts J, Goossens V, et al.: What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Hum Reprod* 2010; 25 (4): 821—823 (III)
- 17) 日本産科婦人科学会倫理会告 ([http://www.jsog.or.jp/ethic/chakushouzen\\_20100626.html](http://www.jsog.or.jp/ethic/chakushouzen_20100626.html))



**CQ401 緊急避妊法の実施法とその留意点は？***Answer*

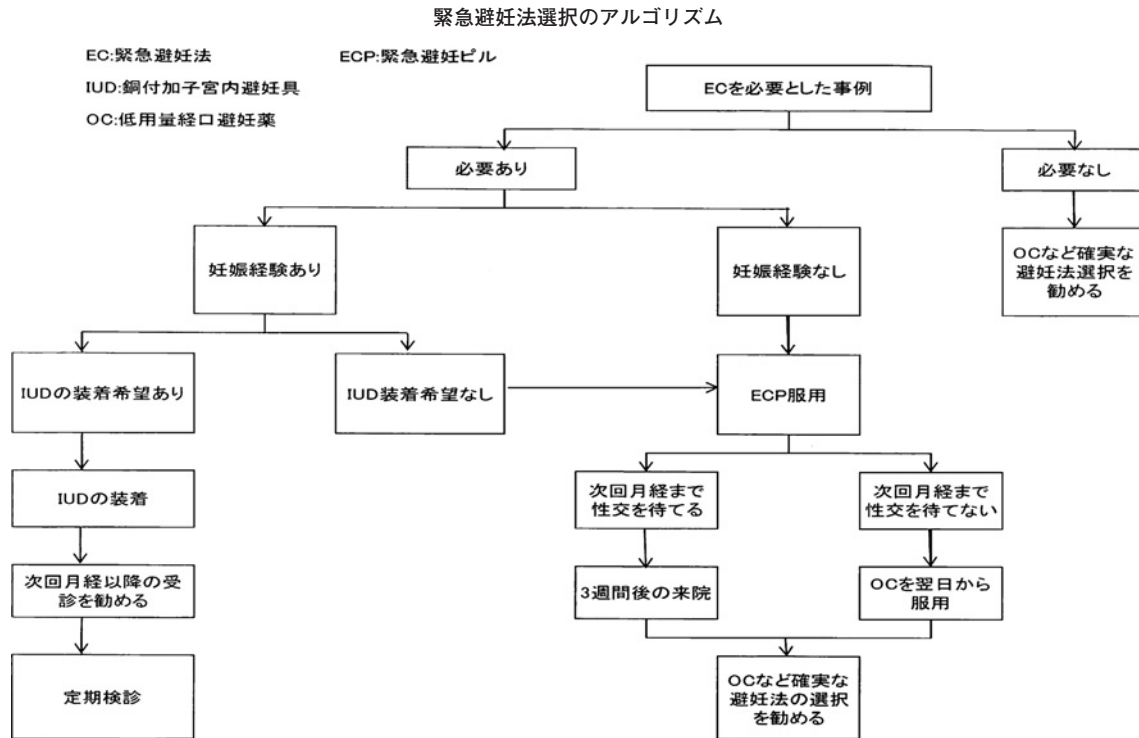
1. 性交渉において避妊が実行されなかった場合に、望まない妊娠の危険性を減らすために緊急避妊法 (emergency contraception ; EC) を行う. (C)
2. レボノルゲストレル (levonorgestrel ; LNG) 単回投与法を用いる. (B)
3. Yuzpe 法を用いる. (C)
4. 妊娠経験のある女性では、事情に応じて銅付加子宮内避妊具を使用する. (C)
5. EC を行っても妊娠する可能性があることを説明し、必要に応じて来院させ妊娠の確認を行う. (B)

## ▷ 解 説

1. 妊娠を望まない女性が、避妊を行わなかった、避妊に失敗した、性交を強要された等、妊娠に対して無防備な状況で性交渉に及んだ後に妊娠の危険性を減少させる手段が EC である。このような女性から相談を受けた場合に、臨床医は EC の実施方法、妊娠阻止効果、有害事象などを説明し、希望に応じて EC を行うことができる。ただし、EC を行うにあたっては対象女性が妊娠している状況にないことが条件であり、この点に関しては十分に配慮する必要がある。本邦では公に承認されている EC は存在せず、医師の判断と責任の下に既存の薬剤を転用する、あるいは銅付加子宮内避妊具（銅付加 IUD）を使用しているのが現状である。

2. EC として本邦で最も一般的に行われていた方法が 1970 年代に発表された Yuzpe (ヤッペ) 法である<sup>1)</sup>。この方法は、無防備な性交後 72 時間以内に 50 $\mu$ g の ethinylestradiol (EE) と 0.5mg の dl-norgestrel (NGR) を含む中用量ピルを 2 錠、さらに 12 時間後に 2 錠内服するというものであった。欧米での報告 (1998)<sup>2)</sup>によれば、Yuzpe 法を用いた 979 人のうち 31 人が妊娠した (妊娠率 3.2%)。また、北村の報告<sup>3)</sup>によれば Yuzpe 法での妊娠率は 232 人中 6 人で 2.6% であった。Yuzpe 法の有害事象としては悪心・嘔吐がしばしば報告されている。北村<sup>3)</sup>によれば、53.9% に悪心がみられ、12.9% に嘔吐が出現した。また、その他に下腹痛、頭痛、だるさ、下痢なども低率にみられた。

最近 Yuzpe 法より避妊効果が高く、有害事象発現率も低いという理由から、WHO を中心に levonorgestrel (LNG) 単回投与法が推奨されていた<sup>4)5)</sup>。本邦でも 2010 年 12 月に LNG が薬事分科会において緊急避妊薬として正式に承認されたため、今後は経口剤を用いた EC としては LNG 単回投与法 (LNG 0.75mg 錠の 2 錠を 1 回服用する) が標準的な方法として推奨される。LNG 法と Yuzpe 法の比較において妊娠の相対危険度 (RR) は 0.36 (95%CI 0.18~0.70) であり、妊娠阻止率は順に 85% (95%CI 74~93)、57% (95%CI 39~71) と確かに LNG 法が優れており、Cheng 等<sup>6)</sup>の調査 (2000) でも同様の結果が報告されている。本邦北村の報告でも Yuzpe 法の妊娠率 2.6% (6/232) に対して LNG 法では 2.1% (4/194) であった。有害事象に関しても Lancet (1998)<sup>2)</sup>に登場する報告では、吐き気 (LNG 法 23.1%, Yuzpe 法 50.5%)、嘔吐 (LNG 法 5.6%, Yuzpe 法 18.8%) と LNG 法の方が Yuzpe 法に比して有害事象発現率が低かった ( $p < 0.01$ )。Cheng<sup>6)</sup>や北村<sup>3)</sup>の報告でも同様の結論であった。このように、妊娠阻止効果においても、有害事象発現率においても LNG 法は Yuzpe 法より優れており、また内服が一回で済みコンプライアンスが高まることが期待されている。



(図1) 緊急避妊法の適正使用に関する指針 (案) 日本産科婦人科学会より

3. 経口剤を用いる手段以外の EC には、銅付加 IUD を性交後 120 時間以内に挿入する方法も有効であると報告されている<sup>37)</sup>。しかし妊娠経験のない女性には挿入が容易でないこと、感染症が疑われる患者には感染を悪化させる危険性があることなどから対象者を慎重に判断すべきである。また、銅付加 IUD の挿入は、LNG 単回投与法や Yuzpe 法よりかなり高価であるため、そのまま中長期の避妊を継続する予定者には有用だが、その場限りの EC 希望者には勧めにくい。なお Yuzpe 法と銅付加 IUD 挿入法の妊娠阻止率に関しては Luerti 等が報告しているが<sup>38)</sup>、それによれば Yuzpe 法を行った群では 436 例中 8 例が妊娠し、IUD を挿入した群では 102 例中 1 例も妊娠がなかった。

4. EC による妊娠阻止は残念ながら完全ではない。EC を行う際には、対象女性にこの事実をよく説明し、EC 施行後に月経が来ない等で妊娠が考えられる際には、必ず確認のため医療機関を受診するように促しておくことが重要である。また、避妊が成功した際にも、事後にもっと確実な避妊法への移行を勧めることも忘れてはならない。図に現在提案されている緊急避妊法選択におけるアルゴリズムを提示する。

日本では現在 LNG は、正式承認に向けての審議が進行中である。LNG の承認後には、Yuzpe 法にかわり LNG 法が経口剤を用いた EC の第一選択となると考えられる。

EC はすでに社会でも認知された医療行為となっており、日本家族計画協会の行った緊急避妊ネットワーク会員施設を対象とした調査によれば、一施設あたりの平均処方数は 2005 年の 25.0 件/施設から 2006 年は 32.3 件/施設と増加傾向にあった。また 20 歳未満への EC 処方も 2005 年 7.8 件/施設から 2006 年は 9.7 件/施設と増加傾向にある。警察庁は犯罪被害者等基本法の中で性犯罪の被害者に対して医療費を援助することを決定し<sup>39)</sup>、その中に EC の費用も予算化されている。このように、EC は薬事行政の世界ではまだ公認されていないものの、ある分野では認知された医療行為になりつつあることは知っておくべきであろう。ただし、EC は病気の治療とは異なるため、健康保険の給付対象外の処置である。また本邦では必ずしも全ての産婦人科医療機関が EC に対応しているわけではない。

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

---

#### 文 献

---

- 1) Yuzpe AA, Lancee WJ: Ethinyl estradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertility and Sterility* 1977; 28: 932—936 (III)
  - 2) Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation: Randomised controlled trial of levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *The Lancet* 1998; 352: 428—433 (II)
  - 3) 北村邦夫：産婦人科外来マニュアル・緊急避妊法. *産と婦* 2007; 74: 1385—1389 (III)
  - 4) Chiou VM, et al.: Emergency Contraception. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1998; 11: 61—72 (II)
  - 5) von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al.: Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 1803—1810 (II)
  - 6) Cheng LG, et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001324 (II)
  - 7) Luerti M, Tonta A, Ferla P, et al.: Post-coital contraception by estrogen/progestagen combination or IUD insertion. *Contraception* 1986; 33 (1): 61—68 (II)
  - 8) 警察庁：平成20年度版 犯罪被害者白書 (III)
  - 9) WHO: *Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use*, Second edition, 2004 (III)
-

**CQ402 経口避妊薬（OC）を処方するときの説明は？***Answer*

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

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

## ▷ 解説

1. OCを理想的に服用した場合の失敗率（パール指数：使用開始1年間の妊娠率）は0.3，一般的な服用（飲み忘れるリスク等も加味）の場合8%である<sup>1)</sup>（ただし，この失敗率はミニピルと呼ばれるプロゲストゲン単独剤のデータを含んでいる）。我が国で実施された臨床試験成績によれば，OCのパール指数は0～0.59<sup>2)</sup>であり，非可逆的な避妊法の中では最も低いもののひとつであることが明らかとなっている。コンドーム，殺精子剤，リズム法等の避妊法と比較すれば避妊効果が高く，避妊手術（男性・女性），子宮内避妊具の成功率に匹敵するが，方法の簡便さ，手軽さからOCは優れている。また，大規模なコホート研究により，OCの長期服用で死亡率に変化がない<sup>3)</sup>，あるいは低くなることが証明されており<sup>4)</sup>，安全性の面でもOCはよい選択肢であるといえよう。

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

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

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

5. OCの重篤なリスクとしてはまず静脈血栓塞栓症（VTE）があげられる。OC服用によりVTEのリスクは3～5倍増加するといわれ，レボノルゲストレルおよびノルエチステロン配合OCの使用でVTEリスクは女性10万人あたり年間15例，デソゲストレルOCでは25例となる（OC非服用群で

(表 1) OC 服用の慎重投与と禁忌 (わが国の添付文書より)

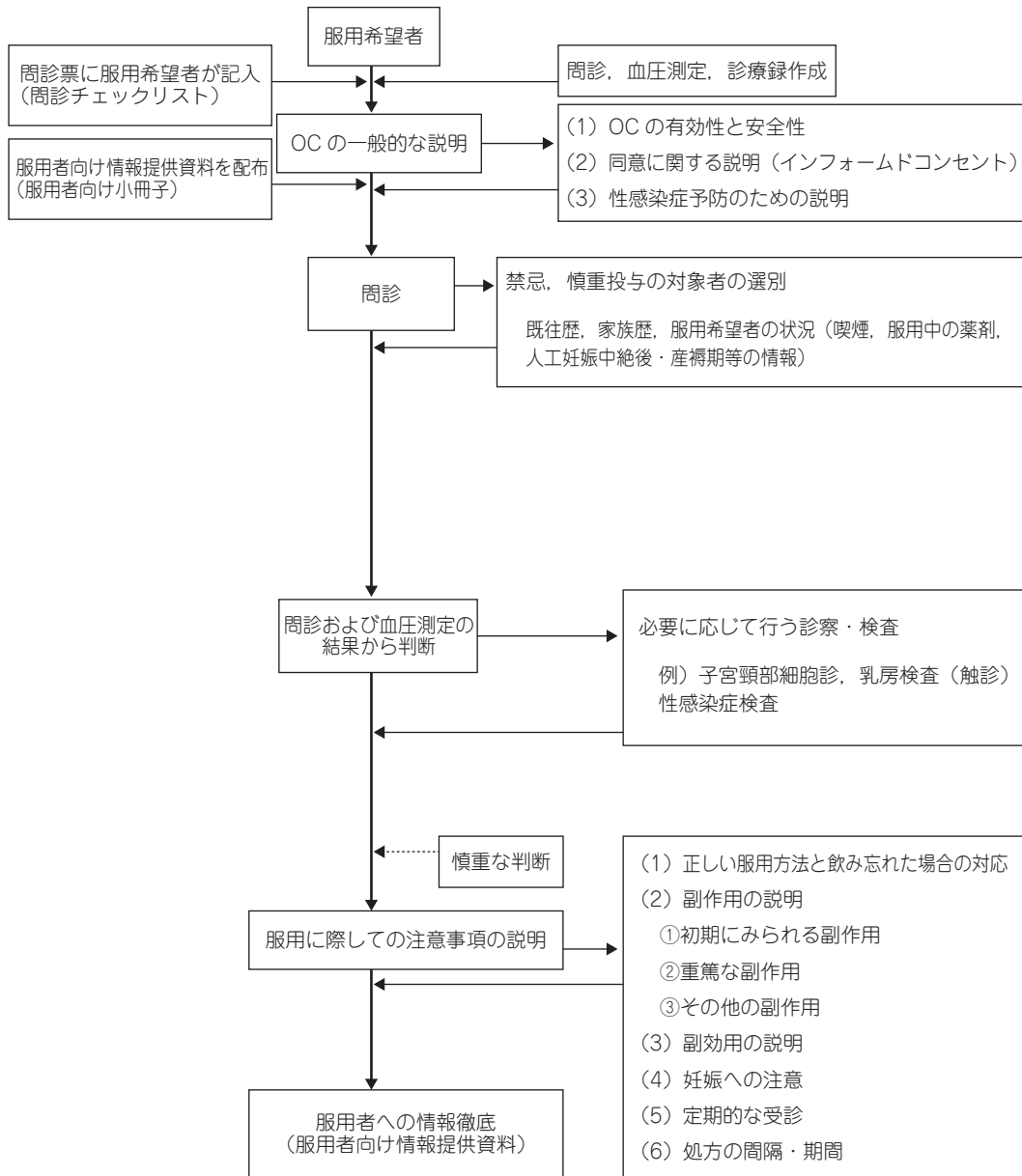
	慎重投与	禁忌
年齢	40 歳以上	骨成長がまだ終了していない場合
肥満	BMI 30 以上	
喫煙	喫煙者 (禁忌の対象者以外)	35 歳以上で一日 15 本以上
高血圧	軽度の高血圧 (妊娠中の高血圧の既往も含む)	高血圧症 (軽度の高血圧を除く)
糖尿病	耐糖能の低下	血管病変を伴う糖尿病
妊娠		妊娠又は妊娠している可能性
産褥		産後 4 週以内 (WHO の基準によれば, 非授乳婦は産後 21 日以降は可)
授乳		授乳中 (WHO の基準によれば, 6 か月以降は可)
手術等		手術前 4 週以内, 術後 2 週以内, 及び長期間安静状態
心疾患	心臓弁膜症, 心疾患	肺高血圧症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

(表 2) 日本で発売されている低用量ピル一覧

製品名	成分	世代	用量変化
オーソ M-21 錠	EE/NET	第 1 世代	1 相性
オーソ 777-21 錠	EE/NET	第 1 世代	3 相性
シンフェーズ T28 錠	EE/NET	第 1 世代	3 相性
トリキュラー 21	EE/LNG	第 2 世代	3 相性
トリキュラー 28	EE/LNG	第 2 世代	3 相性
アンジュ 28 錠	EE/LNG	第 2 世代	3 相性
アンジュ 21 錠	EE/LNG	第 2 世代	3 相性
マーベロン 21	EE/DSG	第 3 世代	1 相性
マーベロン 28	EE/DSG	第 3 世代	1 相性

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

は 5 例)<sup>7)</sup>。ただ相対危険度が数倍となっても, 絶対的危険度がたとえば妊娠中という背景より低いこともよく説明する必要がある。ちなみに妊娠中の女性の VTE リスクは 10 万人あたり年間 60 例である。また OC 服用中の VTE リスクの増加は服用開始後 4 カ月以内に認められ, 中止後 3 カ月以内に非服用者のレベルまで戻るといわれている<sup>7)</sup>。脳卒中に関しては, OC 服用により虚血性脳卒中のリスクが 2 倍増加したという報告があり<sup>9)</sup>, 出血性脳卒中のリスクでは有意な増加を認めなかったという報告があ



(図1) 低用量経口避妊薬(OC)の処方手順概略(初回処方時)

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

る<sup>9)</sup>。またOC服用者の**心筋梗塞(MI)**のリスクは非喫煙者においては増加を認めないという報告がある(RR0.9:95%CI 0.3~2.7)<sup>10)</sup>。

6. OC投与と悪性腫瘍の関係についてであるが、乳癌に関してはかつてOCの使用による危険度の増加が示唆された<sup>11)</sup>がその後の症例対照研究で、未服用者と比べてOC服用者でのリスクの増加はない(RR1.0:95%CI 0.8~1.3)<sup>12)</sup>と報告された。また、服用期間にかかわらずOCによる乳癌死亡率の増加は認めない<sup>3)</sup>という報告もあり、現在ではOC服用と乳癌リスクの上昇の関係には否定的な意見が多い。浸潤性子宮頸癌および頸部上皮内腫瘍のある女性を対象とする症例対照研究によれば、OCの服用期間の長期化とともに浸潤性および非浸潤性の子宮頸部疾患リスクが増加したとの報告がある<sup>13)</sup>。5年未満のOC服用では子宮頸癌のリスクはほとんど増加しないが、服用が長期に至ればリスクが増加する可能性がある。このため、OC服用者には子宮頸癌検診を受けるよう指導する必要がある。子宮体癌に関し

では OC により危険率が 50% 減少するという報告があり<sup>14)</sup>、この結果は 3 件のコホート研究と 16 件の症例対照研究による系統的レビューによって裏付けられた<sup>15)</sup>。35 $\mu$ g を超えるエチニルエストラジオール (EE) を含有する OC 服用歴のある女性の上皮性卵巣癌発症のリスクは 40~50% 低くなったという報告があり<sup>16)</sup>、EE の含有量が 35 $\mu$ g 未満の OC もこの予防効果を発揮することが裏付けられた<sup>17)</sup>。

7. 国内で実施された長期投与臨床試験で様々な副作用 (マイナートラブル) が報告されている<sup>18)</sup>。多くのマイナートラブルは 3 周期程度服用を続行させることで軽減し、またホルモン組成や含有量の異なる他薬剤に変更することでも解決することが多い。一方、OC を服用すると太りやすいという思いこみがあるが、この事実がないことが疫学的に証明されている<sup>19)</sup>。

8. OC の服用禁忌および慎重投与に関しては表 1 に掲げた。特に喫煙は OC 服用に際して MI や VTE のリスクをさらに高めることが報告されている<sup>20)</sup>。また高血圧の存在も OC 服用による MI のリスクを増大させることが知られている<sup>21)</sup>。

9. 平成 17 年に日本産科婦人科学会等が発表した「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン (改訂版)」<sup>22)</sup>に処方時の注意が記載されている。初回処方時の手順を図 1 に示した。このガイドラインによれば、OC の処方に際してまず問診、血圧測定、体重測定が必須となっており、以降は 1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後、1 年後そして 1 年毎に繰り返して行うことを推奨している。また、血栓症のリスクが高いときには血液凝固系検査を、そして子宮頸部細胞診、性感染症検査、乳房検診を希望に応じて行うとしている。必須の項目を絞り込むことにより、OC をより使用しやすく工夫していると言えよう。問診の内容としては妊娠の可能性、授乳の有無、喫煙歴、喫煙量、高血圧の有無、血栓性静脈炎・肺塞栓症・脳血管障害・冠動脈疾患・心臓弁膜症の既往、最近の手術の既往および予定、脂質代謝異常、頭痛・偏頭痛の有無、不正性器出血、乳癌・子宮癌の既往、糖尿病の有無、胆道疾患・肝障害の有無、内服中の薬剤やサプリメントなどが示されている。処方にあたっては参考にすべきである。

---

## 文 献

---

- 1) Trussell J: Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Nelson A, Cates W, Guest F, Kowal D (eds), Contraceptive Technology: Eighteenth Revised Edition, New York, Ardent Media, 2004 (III)
  - 2) 松本清一, 松山榮吉: ピル(経口避妊薬)開発の変遷とわが国の状況. メディカルファイル 1991; 6 (4): 2-12 (III)
  - 3) Vessey M, Painter R, Yeates D: Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. Lancet 2003; 362: 185-191 (I)
  - 4) Philip C Hannaford, et al.: Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. BMJ online 2007; 11. (I)
  - 5) Hendrix SL, Alexander NJ: Primary dysmenorrhoea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. Contraception 2002; 66: 393-399 (II)
  - 6) Fraser I, McCarron G: Randomised trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991; 31: 66-70 (II)
  - 7) Committee on Safety of Medicines (CSM): Combined oral contraceptives containing desogestrel or gestodene and the risk of venous thromboembolism. Current Problems in Pharmacovigilance 1999; 25: 1-2 (II)
-

- 8) World Health Organization (WHO): WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen containing oral contraceptives on venous thromboembolism. *Lancet* 1995; 346: 1582—1588 (II)
- 9) World Health Organization (WHO): WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 498—505 (II)
- 10) Croft P, Hannaford P: Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraceptive study. *BMJ* 1989; 298: 165—168 (II)
- 11) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713—1727 (II)
- 12) Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al.: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025—2032 (II)
- 13) Smith JS, Green J: Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159—1167 (II)
- 14) Jick SS, Walker AM, Jick H: Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 931—935 (II)
- 15) Cancer and Steroid Hormones (CASH): Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 257: 796—800 (II)
- 16) International Agency for Research on Cancer (IARC): Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. In Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy, Lyons, France, WHO IARC, 1999 (III)
- 17) Ness RB, Grisso JA, Klapper J, et al.: Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 233—241 (II)
- 18) 水野正彦, 他: 低用量経口避妊薬 OJK-777 の臨床的有用性の検討—多施設共同による臨床第 III 相試験—。基礎と臨床 1990; 24: 7647—7676 (II)
- 19) Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, et al.: Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003987 (II)
- 20) Vessey M, Painter R, Yeates D: Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003; 362: 185—191 (II)
- 21) WHO: Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1997; 349: 1202—1209 (II)
- 22) 日本産科婦人科学会編: 低容量経口避妊薬の使用に関するガイドライン (改訂版). 日産婦誌 2006; 58 (3): 894—962 (III)



## CQ403 子宮内避妊用具(IUD)(子宮内避妊システム(IUS)を含む)を装着する時の説明は？

### Answer

以下のことを説明する。

1. 完全な避妊はできないこと。(A)
2. 妊娠の疑いがある場合にはただちに受診すること。(A)
3. 位置の確認と交換のため定期的に受診すること。(B)
4. 出血、感染、穿孔などの有害事象が起こりえること。(B)

### ▷解説

最近、我が国でも levonorgestrel(LNG)放出 IUS(ミレーナ 52mg<sup>®</sup>)が認可されて、通常の IUD (FD-1<sup>®</sup>など)、銅付加 IUD(マルチロード CU250R<sup>®</sup>、ノバ T380<sup>®</sup>)と併せて選択の幅が広がってきている。すべてのタイプを取り扱っていない場合でも、IUD を希望する女性に対して選択のための情報提供をする必要がある。各タイプの IUD の添付文書には、説明に際して必要な項目が収載されているので参考にする。

IUD を希望する女性には、一般向けに書かれたパンフレットが用意されていれば手渡して、装着前によく読んでもらい、説明、疑問点の解消などに十分な時間的余裕をもたせるとよい<sup>1)</sup>。

1. IUD 装着中の妊娠、いわゆる避妊の失敗率については、過去 20 年間の報告をレビューすると、5 年間で 2% 未満とされている<sup>2)</sup>。

ある避妊法を 1 年間用いた場合に、避妊に失敗する確率を示す指数に、パール指数がある。100 人の女性が 1 年間避妊した場合の「100 婦人年」を用いて算出し、避妊効果の比較に使われる。添付文書に記載の海外報告をみると、ノバ T380<sup>®</sup>のパール指数は 0.55、ミレーナ 52mg<sup>®</sup>のパール指数は 0.14 とされている。

LNG 放出 IUS では、使用中に希発月経、無月経が約 20% に出現することから、妊娠の徴候に特に注意を要する。

2. IUD 装着中に妊娠した場合、子宮外妊娠が多いこと、感染性流産が起きやすいことを使用者に十分に説明しておくことが必要である<sup>1)</sup>。

3. IUD 装着後、位置の確認、部分脱落や穿孔の有無の確認などを観察するため、装着後の初回月経後、3 カ月後、(6 カ月後)、12 カ月後そして 1 年を超えて継続する場合には 1 年ごとの定期診察が勧められる。

子宮腔の変形を来しているような子宮筋腫を有する女性は、正確な位置に装着することが困難なため IUD の禁忌となっている。

IUD は、5 年を超えない時期での交換、製品によっては 2 年ごとの交換が勧められる。

除去時に疼痛と出血を伴うことがあり、迷走神経反射として失神、徐脈またてんかんの患者は発作を起こすことがある。除去が困難な場合は、超音波検査や子宮鏡検査を行う。IUD が子宮筋層内に一部埋没していて、全身麻酔下で除去しなければならないことがある<sup>1)</sup>。

4. 最初の 1 年間に出血、けいれん性の疼痛、あるいは自然脱落のため、その後の IUD 使用を中止する場合は約 20% である<sup>1)</sup>。FD-1<sup>®</sup>装着での脱落や出血・疼痛による純累積中止率は 3.4% であった。

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

IUD 装着後の骨盤内炎症性疾患(PID)の発生頻度は 0.2~0.5% 未満とされている。装着時の感染が原因の場合は、装着後 20 日以内に発症することが多い。性感染症のある女性では、PID のリスクが高まるので使用は禁忌である。なお、使用者に IUD は性感染症を防止するものではないことを良く理解させておく。

放線菌は嫌気性のグラム陽性菌であり、IUD 使用者に時折検出される。無症状で、IUD の使用を継続希望の場合はアンピシリンを投与し、菌が消失することを確認する。菌の検出が続く場合や症状が現れる場合は、IUD を除去する<sup>1)</sup>。

穿孔は、おそらくほとんどは装着時に発生すると思われる。その頻度は 1,000~2,000 件の装着につき 1 件の割合とされている<sup>1)</sup>。装着が、産褥期の子宮が完全に復古する前に行われた場合、穿孔が起こりやすくなる<sup>1)</sup>。分娩後は子宮の回復(6 週間以上)を待って装着する。

IUD を希望する女性で、過多月経を伴っている場合は LNG 放出 IUS を推奨してもよい。LNG 放出 IUS 装着により月経血量は減少する。子宮内膜アブレーションに月経血量減少の程度は及ばないが、治療としての満足度は匹敵するという報告がある<sup>3)</sup>。

従来は、IUD は経産婦に勧められていたが、IUD の改良に伴い未産婦に対する使用成績が報告されるようになってきた。銅付加 IUD は、脱落および子宮出血や疼痛のため除去を余儀なくされる頻度が経産婦に比べて高いものの、未産婦にも適応となると報告されている<sup>4)</sup>。なお日本においては、「健康な経産婦を対象とする」(FD-1<sup>®</sup>、マルチロード CU250R<sup>®</sup>)、「未産婦には第一選択の避妊法としないこと」(ミレーナ 52mg<sup>®</sup>、ノバ T380<sup>®</sup>)と添付文書に記載されている。

IUD 使用中の異物挿入による局所反応や黄体ホルモン放出 IUS での持続的な黄体ホルモン作用が、悪性新生物を誘発するリスクについて、メタ解析では、どのタイプの IUD、IUS でも子宮頸癌、子宮内膜癌のリスクを増加させず、むしろ子宮内膜癌の発生リスクを減少させることが報告されている<sup>5)</sup>。また、LNG 放出 IUS 使用により乳癌の発生頻度が増加することはないとしている<sup>5)</sup>。

授乳中の女性での LNG 放出 IUS 使用群と銅付加 IUD 使用群のランダム化比較試験で、母乳栄養の継続状況、新生児の成長と発育に及ぼす影響を調査した報告では、授乳 1 年まで母乳栄養の継続状況は両群で同等であり、新生児の成長、発達にも有意な差はみられず、LNG 放出が悪影響を与えることはない結論している<sup>6)</sup>。

## 文 献

- 1) ACOG Technical Bulletin. The Intrauterine Device, 1992 (Guideline)
- 2) Thonneau PP, Almont T: Contraceptive efficacy of intrauterine devices. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 248—253 (II)
- 3) Lethaby AE, Cooke I, Rees M: Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2005 Oct; 19 (4): CD 002126, 2005 (I)
- 4) Hubacher D: Copper intrauterine device use by nulliparous women: review of side effects. Contraception 2007; 75: S8—S11 (II)

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

**CQ404 ターナー症候群の管理は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

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

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

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

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

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

5. 先天性心・血管系異常(大動脈縮窄など)を合併することがあり、加齢により甲状腺機能異常や耐

(表1) ターナー症候群に対する思春期以降からのホルモン補充療法<sup>4)</sup>

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

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

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

## 文 献

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

**CQ405 XY女性の管理は？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

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

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

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

## 文 献

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

**CQ406 Mayer-Rokitansky-Küster (-Hauser) 症候群の管理は？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

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

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

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

## 文 献

- 1) Michala L, Cutner A, Creighton SM: Surgical approaches to treating vaginal agenesis. Br J Obstet Gynecol 2007; 114: 1455—1459 (III)
- 2) ACOG Committee Opinion, Number 274, July 2002: Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis. Obstet Gynecol 2002; 100: 213—216 (III)
- 3) Ismail IS, Cutner AS, Creighton SM: Laparoscopic vaginoplasty: alternative techniques in vaginal reconstruction. Br J Obstet Gynecol 2006; 113: 340—343 (III)



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

**CQ407 思春期女子の診察上の留意点は？***Answer*

1. 問診は重要であり，家族同席だけではなく，本人単独でも行う。(B)
2. 初交前でも，重要な疾患が予測される場合には，視診，直腸診，超音波検査(経直腸または経腹超音波)などを行う。(B)
3. 月経困難症の原因として腹膜病変中心の子宮内膜症も考慮する(C)

## ▷ 解 説

8歳から18歳ごろまでを思春期というが，ここでの思春期女子は，初経の平均年齢(12歳頃)から高校生位(18歳以下)までを想定する。

この年齢の女子が産婦人科を初診する場合は，性交経験の有無にかかわらず，保護者(通常母親が多い)が引率してくる場合がほとんどである。毎年14歳以下の女子で年間40名くらいの出産と，300名位の人工妊娠中絶があることから，特に12～18歳のどこかの年齢で2分して「診察上の留意点」を変えて考える必要はない。

思春期女子の主訴の多くは月経異常と疼痛(下腹部痛・腰痛)である。家族計画協会クリニック(北村ら，1984～2000年 8～18歳，n=1,626)のデータによると，おおよそ続発無月経38.6%，下腹部痛・腰痛13.1%，性器出血(出血がだらだら続く)10.8%，月経周期/持続日数の異常9.9%で，原発無月経は4.4%と報告されている<sup>1)</sup>。

1. 診察に当たり，問診やコミュニケーションによる信頼関係を図ることは特に大切である。しかし，性交の有無，ダイエットの状況のほか，家族関係や人間関係など，親の同席下では十分に話すことができない可能性を考え，初めに家族同席の下に問診を行い，次に家族を退席させてから，本人より新たな情報を得るとともに先に聴取した問診内容を確認する<sup>2)3)</sup>。また，単独で受診した場合は，家族の同席が有益であるまたは診察に際しての説明同意や説明上家族の同席が必要と判断できるとき，初診時には本人への問診だけに留めて，次回診察時の家族同席を求める。

2. 無月経(原発・続発)や月経痛を主訴とする場合，初交前であっても積極的な婦人科診察(視診，直腸診を含む)，経直腸超音波検査(場合により経腹超音波検査)やMRIなどの画像診断を早期に行うことが必要である。本人に検査の必要性を十分に説明後，承諾を得て，婦人科診察を行う。また初交後であれば経腔超音波検査を必要に応じて行う。婦人科診察や画像診断を行わないでホルモン療法を行うことは，性器の分化異常，骨盤内腫瘍などを見逃す可能性がある<sup>4)</sup>。

3. 思春期の月経痛・持続する骨盤痛の中には，その原因として子宮内膜症病変がかなりの頻度で存在する。しかし，成人と異なり，チョコレート嚢胞の形成などの頻度は少なく，red, whiteなどの腹膜病変を中心とした子宮内膜症がかなり多い。子宮内膜症の合併は，思春期の骨盤痛の女子に腹腔鏡を行った数多くの報告から，世界的には19～73%に認められるとされる<sup>4)5)</sup>。

## 文 献

- 1) 北村邦夫：思春期と婦人科疾患。清水凡生編，総合思春期学，東京：診断と治療社，2001；191(III)

- 2) 松本清一：思春期婦人科外来—診療・ケアの基本から実際まで—。第一版，東京：文光堂，1995；12 (III)
  - 3) 矢内原巧編，思春期医学 新女性医学体系 18, 第一版，2000；161 (III)
  - 4) ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 921—927 (Guideline)
  - 5) Goldstein DP, De Chohnoky C, Emans SJ: Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care* 1980; 1 (1): 37—41 (III)
-

**CQ408 思春期女子の治療上の留意点は？***Answer*

1. 無月経では2~3カ月に1回のHolmstrom治療, またはKaufmann治療を行う.  
(C)
2. 長期にわたる無月経では骨量減少に留意する.(C)
3. 標準体重の70%を下回る極度の体重減少性無月経では月経の誘導は行わず, 体重を回復するような生活指導や専門医によるカウンセリングを勧める.(B)
4. 性器奇形を原因としない月経困難症, 特に子宮内膜症による疼痛に対しては, NSAIDs またはエストロゲン・プロゲスチン配合薬が勧められる.(B)

## ▷ 解 説

ここでいう思春期とは, 初経の平均年齢(12歳頃)から高校生位(18歳以下)までを想定する。

1. 思春期女子は, 間脳・下垂体・卵巢系の調節機構はまだ未熟であり, 初経開始から数年たっても無排卵周期が50%くらいに認められる。このように排卵障害は生理的にもみられる現象であり, また, 排卵誘発のコストや副作用という観点からも, 排卵誘発の治療を積極的に行う必要はない<sup>1)</sup>。無月経に対し, 月経誘導を毎月行う必要はなく, 2~3カ月に1回の月経誘導でよい。この際, 第一度無月経にはHolmstrom治療を, 第二度無月経にはKaufmann治療を行う<sup>1)</sup>。

2. 長期にわたる無月経では, しばしば骨量減少がみられるため, 骨塩量の定量などの検査を行い, 低下があれば, 食事指導や毎月のホルモン補充療法も考慮する。

3. 体重減少性無月経では, 一般に無月経以外の自覚症状がないため, 婦人科を受診することが多い<sup>1)</sup>。しかし, 摂食障害である神経性食欲不振症は心身症の代表的疾患の一つであり, 体重減少が高度になると生命に危険が及ぶため, 心療内科などの専門医への紹介が必要である。単純体重減少性無月経でも, 標準体重の70%以下の体重減少があるか, あるいは70%まではいかなくても, 著しい体重減少がありかつ体重減少傾向が続いている場合は, 貧血の助長や体力の消耗を考慮して, 月経誘導を行ってはならず, カウンセリング, 体重の回復(理想体重の90%を目標)を行うことが第一である<sup>1)~5)</sup>。

4. 思春期の子宮内膜症の治療の目的は, 痛みに対するものが大きい, 将来の妊孕性を考え, 子宮内膜症を進行させないという視点も重要である。最も副作用の少ない, 子宮内膜症の治療薬として, NSAIDs またはエストロゲン・プロゲスチン配合薬が推奨されている<sup>6)</sup>。

思春期は, 間脳-下垂体-卵巢の調節系が機能し始めたばかりであり, またエストロゲンによる骨端線の早期閉鎖などの問題から, エストロゲン・プロゲスチン配合薬使用を心配するものもいるが, 国際家族計画連盟(IPPF)の医学諮問委員会によって発表された「思春期の避妊」に関する声明で, 初経後3カ月を経過していれば, エストロゲン・プロゲスチン配合薬は安全に使用できることが明らかにされている<sup>7)8)</sup>。

## 文 献

- 1) 松本清一: 思春期婦人科外来—診療・ケアの基本から実際まで—。第一版, 東京: 文光堂, 1995: 41—61 (III)

- 2) 田嶋公久, 折坂 誠, 小辻文和: 心身状況における月経不順の特徴と治療方針—痩せと月経異常—. 産婦治療 2001; 50 (2): 177—182 (III)
  - 3) 渡辺 尚, 佐藤郁夫: 摂食障害と月経異常. 田中忠夫編著 知っておきたい月経異常の診断と治療, 第1版, 真興交易医書出版部, 2001, 122 (III)
  - 4) 鈴木[堀田]眞理: 女性外来での重要疾患とその現状 拒食症と過食症. カレントセラピー 2006; 24 (2): 175—178 (III)
  - 5) 鈴木[堀田]眞理: 思春期の摂食障害. 小児内科 2007; 39 (9): 1335—1359 (III)
  - 6) ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. Obstet Gynecol 2005; 105: 921—927 (Guideline)
  - 7) 松本清一: 思春期の避妊と将来における日本の家族計画のあり方. 思春期学 1995; 13: 75—76 (III)
  - 8) IPPF 国際医学諮問委員会: 思春期の避妊に関する IMAP の声明. メディカルファイル 1994; 10 (No.1): 12—125 (II)
-

**CQ409 性暴力にあった女性への対応は？***Answer*

1. 性暴力にあつて被害届を出していない場合，診察に先立ち被害者の同意を得た上で，警察署へ連絡して対応する。(A)
2. 診察時の証拠資料の採取は，被害者の同意の下，同伴した警察官の指示に従い，適正に行う。(A)
3. 外傷や損傷，打撲や擦過傷，皮下出血の有無などに注意して診察する。(B)
4. 診断書を作成する。(B)
5. 緊急避妊を原則行う。(B)
6. 診察，検査，治療などの費用の請求は，被害者にではなく警察署に対して行う。(B)

## ▷ 解説

1. 性暴力被害者が，警察署に連絡を取ることなく受診した場合は，性暴力加害者の検挙のためにも，公費による費用負担があることから，まずは，警察署に連絡するよう奨める<sup>1)</sup>(各都道府県警察が開設している性犯罪相談電話(<http://www.npa.go.jp/sousa1/index.htm>)). どうしても承諾が得られない場合は，各都道府県所在の民間被害者支援団体(<http://www.nnvs.org/list/index.html>)などへ相談するよう勧める。連絡は本人から行うのがよいが，状況から無理であれば，本人の同意の下に付添人が医療機関から行う。そのためにも，地域ごとに，警察署ばかりでなく連絡可能なセンターを周知し，普段から連携を図っておく必要がある。

2. 被害者の心理的，身体的ストレスを十分に理解して対応する。具体的には婦人科診察時に女性看護師を立ち合わせる。医師一人で診察することに関して，法的には問題はない。しかし，診察医が男性でも女性でも，ストレスが緩和されるように，かつまた診察や同意の取得などの各種手続きが円滑に行われるように女性看護師に援助させる。なお，人目につかないように診察室へ誘導するなどの配慮を行い，問診時に原因を問うたり，被害を避けるべき注意や元気付けをしてはならない。医師の不用意な言葉が被害者の心情を逆なですることも考慮して診療に当たる<sup>1)</sup>。

FIGO のガイドラインによると，診察に先立ち，すべての検査や治療についての説明とその同意を被害者が保護者より原則的に書面で得る。また，麻酔下での検査，外科的処置や写真撮影については，特別に，十分な説明の下，書面で同意を得ることが指導されている<sup>2)</sup>。日本でのガイドラインはないがこれを参照されたい。診察時の検体は腔内容物，陰毛付着微物，直腸内容物，身体付着物(唾液，精液など)を採取する。さらに，検査・治療などに際し，被害者が希望すれば，性感染症検査(HIV，HBs，淋菌，クラミジアなど)も行う。ただし性暴力にあった直後には仮に感染が起きていたとしても検査結果が陽性にはならないことを説明する。性暴力時に感染が起きたことを証明するためには性暴力にあった時と一定期間経過後の2時点での検査が必要なことを説明する。さらに外傷や炎症があれば抗生剤の処方を行う<sup>1)</sup>。

3. 加害者からの暴行，あるいは被害者の抵抗などが裁判所により認定されると，強姦罪(3年以上の懲役)ではなく強姦致死傷罪(無期または5年以上の懲役)が成立し刑罰が重くなることから，確認が難しい部位の診察も慎重に行う(胸部，背部，臀部，大腿部，肛門など)<sup>1)</sup>。

4. 診断書は診察の結果に基づいて，具体的な受傷の部位や程度，加療日数などの状況を明示する<sup>1)</sup>。

5. 緊急避妊の方法は他章に譲る。(CQ401)
6. 診察, 検査, 治療, 緊急避妊薬, 診断書の経費, これによって妊娠が成立した場合の中絶費用などは, 「被害者が警察への手続きを行うことにより」警察署側から支払われる。都道府県によって公費負担の範囲や手続きが異なるので, 日ごろから管轄の警察署に確認しておくことが必要である<sup>1)</sup>。

---

#### 文 献

---

- 1) 1. 産婦人科における性犯罪被害者対応マニュアル 日本産婦人科医会平成 20 年 6 月発行 (III)
- 2) Jina R, Jewkes R, Munjanja SP, Mariscal JD, Dartnall E, Gebrehiwot Y: FIGO Working Group. Report of the FIGO Working Group on Sexual Violence/HIV: Guidelines for the management of female survivors of sexual assault. Int J Gynaecol Obstet 2010; 109 (2): 85–92 (Guideline)

**CQ410 月経周期の移動方法は？***Answer*

1. 短縮する場合，月経周期の3～7日目からエストロゲン・プロゲステロン（EP）配合薬やノルエチステロンを10～14日間投与する。（B）
2. 延長する場合，卵胞期ではEP配合薬やノルエチステロンを遅らせたい時期まで投与する。（B）
3. 延長する場合，黄体期では月経予定5～7日前より中用量EP配合薬やノルエチステロンを遅らせたい時期まで投与する。（B）

## ▷ 解説

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

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

1. 月経周期を短縮するには月経周期の3～7日目（day3～7）からノルエチステロン，高用量OCでは5～10日間以上，OCなら10～14日間以上投与する。中止すれば2～5日して消退出血が起こるが，ホルモンの種類，投与期間，個体差によってうまくいかないことがある。特に低用量OCの場合，服用期間が2週間より短いと消退出血がきちんと来ないことがあるので注意する。OC中止後7日間しても消退出血が起きない場合は，その時点から消退出血を延ばしたい時期までOCを服用するとよい。

2. 卵胞期に受診した場合，卵胞期から服用させる方法と黄体期から服用させる方法があるが，前者の方がより確実である。卵胞期から約4～6週間続けて服用し，月経周期を遅らせることができる。あまり長期間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週間続けた場合の不正出血率は，レボノルゲストレルを含んだ1相性OC（日本では未発売）では19%と最も少なく，次いでデソゲストレルを含んだ1相性OCで28%であり，3相性OCでは46%であった<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>。月経をずらしたい予定日が早くからわかっているならば1周期前の月経から排卵を抑制すればより確実に月経時期を調節できる<sup>2)</sup>。

3. 月経周期が順調で次回月経が予測できる症例に用いる。月経周期7日目以降である場合や排卵後数日を経ている場合は内因性エストロゲンやプロゲステロン分泌量よりOCのホルモン量が多くない



と内因性ホルモンの分泌が終了すると服薬していても月経が発来する<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、月経を遅らせたい時期まで投与する。月経予定 5 日前から服用 (ノアルテン<sup>®</sup>) するが、余裕をみて 5~7 日前から服用する。この場合、服用開始時にすでに排卵、着床が起こっていることもあり、妊娠が後に判明することがある。このため前もって避妊することや妊娠の可能性を説明しておく。ノルエチステロンや OC 服用後、妊娠が判明した場合、催奇形性や胎児の発育には影響ないことが知られている。

アスリートなどの月経調節は、積極的に月経周期を調整介入することでパフォーマンスをベストコンディションにもっていくことを目的としている。この際、低用量 OC はパフォーマンスへほとんど影響しないと報告<sup>23)</sup>されているし、中用量 OC にみられる嘔気、胃部不快感、浮腫、頭痛、体重増加、競技意欲の減退などが少ない。

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

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

## 文 献

- 1) 三橋 直樹: 月経周期の移動 産婦人科ホルモン療法マニュアル. 産と婦 2001; 68 suppl.: 239—242 (III)
- 2) 綾部琢哉: 月経予定日に旅行. 月経の調節方法は? 小児内科 2005; 37: 1091—1093 (III)
- 3) Richenlund A, Carlstrom K, Ekblom B, Von Schoultz B, Hirschberg AL: Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4364—4370 (III)
- 4) 難波 聡: 月経周期調節によるコンディショニングの実際. 日本臨床スポーツ医学会誌 2006; 14: 197—202 (III)
- 5) Henzl MR, Polan ML: Avoiding menstruation: a review of health and lifestyle issues. J Reprod Med 2004; 49: 162—174 (III)

**CQ411 更年期障害の診断上の留意点は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

更年期障害の評価には、患者自身の訴えに基づいた Kupperman 更年期指数が世界的にひろく用いられていたが<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い。このため日本産科婦人科学会では、評価表としての使用目的を明らかにした表を作成している（表1）<sup>9)</sup>。この評価表は簡便かつ日本人女性の更年期にみられる症状をカバーしていると考えられ、症状の評価に有用である。

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

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

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

(表 1) 日本人女性の更年期症状評価表(文献 9)

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

められることに注意が必要である。鑑別診断目的の一般内科的なスクリーニング検査（血算、肝機能・腎機能等の血液生化学検査）は必要である。

4. 鑑別診断が必要となる疾患のなかでは、甲状腺機能障害は機能亢進症・低下症ともに更年期障害と類似した症状が多く、特別な注意が必要である。月経異常、血管運動神経症状、精神神経症状といった多彩な症状を認め、症状だけでは更年期障害と鑑別困難な場合がある。更年期女性は甲状腺疾患発症の好発年齢であり、さらに閉経女性の2.4%が治療の必要な甲状腺疾患を有することを考慮すれば<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>。

うつ病についてはCQ417参照。

## 文 献

- 1) Cobin RH, Futterweit W, Ginzburg SB, et al.: AACE Menopause Guidelines Revision Task Force.: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. Endocr Pract 2006; 12 (3): 315—337 (Guideline)
- 2) North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in peri- and post-menopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007; 14 (2): 168—182 (Guideline)
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians, Vasomotor symptoms. Obstet Gynecol 2004; 104(4Suppl): 106S—117S (Guideline)

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

**CQ412 更年期障害の治療は？***Answer*

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

## ▷ 解 説

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

1. ホルモン補充療法(HRT)とは、エストロゲン製剤を投与する治療の総称である。有効性のエビデンスレベルは非常に高く<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)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、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1)。

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>。

- ・HRT投与前には、血圧・身長・体重の測定、血算・生化学検査、婦人科癌検診(子宮頸部・体部)、経腔超音波検査、乳房検査を行うことが勧められる。

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

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

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

2. 通常行われている投与方法(表2)および、日本で現在使用可能である主なエストロゲン製剤(表3-1)およびエストロゲン・プロゲステロン合剤(表3-2)を示す。子宮のない場合にはエストロゲン単独投与を行う。有子宮者においてはプロゲステロン併用は子宮内膜増殖症発症予防のために必須である<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ゲステロン(プロベラ<sup>®</sup> 2.5mg, ヒスロン<sup>®</sup> 5mg)が用いられ、子宮内膜増殖症発症予防には周期的投与では5~10mgを10日以上投薬する<sup>1)2)4)5)</sup>。持続的投与の場合、子宮内膜を保護でき、脂質代謝に影響を与えない量は2.5mgである。

注射製剤(デポー剤)についてはエビデンスが乏しく標準的治療としては現時点では推奨されない<sup>2)</sup>。

**(表 1) ホルモン補充療法における禁忌・慎重投与(文献 2 より引用)**

HRT をするべきでない症例 (禁忌)

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

投与について再度検討を要する症例 (慎重投与)

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

エストリオール製剤はホットフラッシュ、睡眠障害、関節痛、四肢痛改善効果があると報告されており、また低骨密度を呈した女性ではカルシウム剤との併用で骨密度の増加がみられた報告が存在しているが、他のエストロゲン製剤と比較して効果はマイルドである<sup>2)</sup>。エストリオール製剤単独経口投与により、子宮内膜異型増殖症や子宮内膜癌のリスクを上昇させる報告もなされている<sup>7)</sup>。

持続的投与法は、プロゲステンの持続投与により子宮内膜萎縮を起こし、無月経を期待する方法であるが、施行後 1 年でも約 30% に出血を認める。子宮出血の頻度は加齢と閉経後年数に比例して減少する<sup>9)</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・デメリットを考慮して、患者と相談することが必要である。

エストロゲン低用量投与法については、結合型エストロゲンの低用量(半量)投与(0.3125mg)や隔日投与からのデータによれば、副作用(中性脂肪増加作用、凝固線溶系因子への影響、不正出血の頻度)が少ない利点があり<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。ただし本邦で発売されている結合型エストロゲン製剤の最小含有量は 0.625mg である。

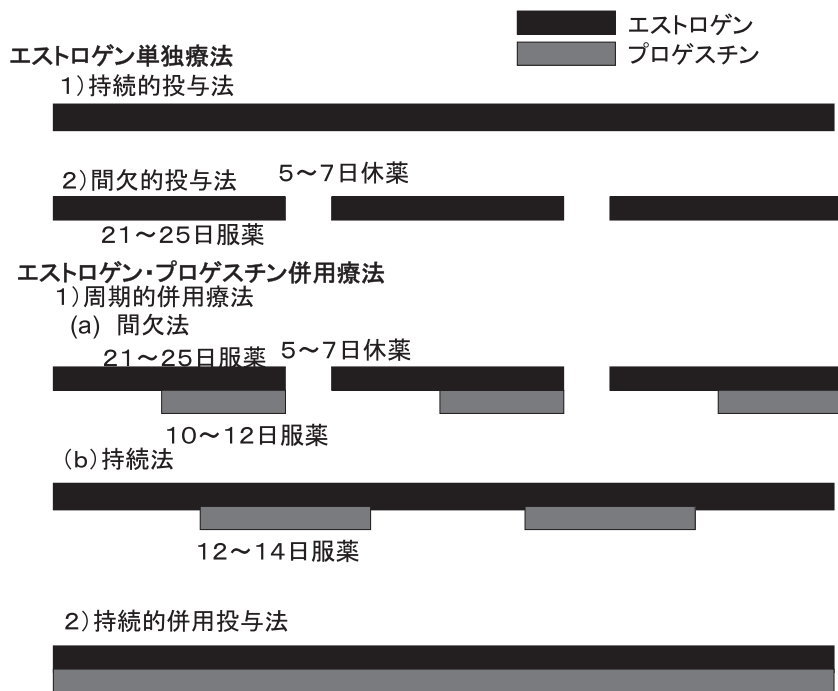
経皮剤は理論的には経口剤にみられる副作用の発症が少ないと考えられているが(CQ413 参照)、経口剤に比べてエビデンスが少ない状況にある。

3. 漢方治療については、CQ414 参照。

4. 更年期障害に対する、認知行動療法の有効性が報告されている<sup>9)</sup>。更年期女性の抑うつ症状の治療について、米国のエキスパートガイドラインでは、抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)と精神療法の組み合わせが推奨されている<sup>10)</sup>。

5. SSRI, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)は、抑うつ症状などの精神的症状のみならず自律神経失調症状に対する有効性も認められている<sup>11)</sup>。ただし、更年期障害に対する保険適用はない。

(表2) ホルモン投与方法



(表3-1) エストロゲン製剤

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

(表3-2) エストロゲン、プロゲステロン合剤(持続的併用投与方法に使用)

投与経路	薬物名(投与量)	商品名
経口	17β-エストラジオール(1mg)	ウェールナラ (保険適用は閉経後骨粗鬆症)
	レボノルゲステレル(0.04mg)	
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 (週2回)
	酢酸ノルエチステロン(140μg/日)	

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

## 文 献

- 1) Cobin RH, Futterweit W, Ginzburg SB, et al.: AACE Menopause Guidelines Revision Task Force.: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2006; 12 (3): 315—337 (Guideline)
- 2) 日本産科婦人科学会・日本更年期医学会編：ホルモン補充療法ガイドライン 2009 年度版, 東京, 社団法人日本産科婦人科学会, 2009 (Guideline)
- 3) Nelson HD: Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. *JAMA* 2004; 291: 1610—1620 (I)
- 4) North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14 (2): 168—182 (Guideline)
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians: Vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 104 (4 Suppl): 106S—117S (Guideline)
- 6) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321—333 (I)
- 7) Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I: Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353 (9167): 1824—1828 (III)
- 8) Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinderton JA, Sturdee DW: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108—123 (III)
- 9) Alder J, Eymann Besken K, Armbruster U, Decio R, Gairing A, Kang A, Bitzer J: Cognitive-behavioural group intervention for climacteric syndrome. *Psychother Psychosom* 2006; 75: 298—303 (III)
- 10) The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Depression in Women 2001, McGraw-Hill (Guideline)
- 11) Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al.: Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057—2071 (I)



**CQ413 ホルモン補充療法の有害事象についての説明と対策は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

1. 特にエストロゲン・プロゲスチン持続併用療法においては，最終的には無月経となるが，施行後 1 年でも約 30% に出血を認め比較的高頻度に不正性器出血を認める<sup>2)</sup>。不正性器出血で最も留意すべき疾患は，子宮由来の悪性腫瘍であり，HRT 施行前には悪性腫瘍の可能性を否定することが必要である(CQ412 参照)。出血が持続する場合には，HRT 開始直後であればその程度などを慎重に経過観察し，それでも持続するようであれば，再度子宮悪性腫瘍の可能性について検索を行う。

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

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

卵巣癌リスクについては，WHI 試験では RR : 1.58 と上昇を認めるが有意ではない<sup>6)</sup>。大規模前向きコホート試験である MWS (Million Women Study) では RR : 1.20 と有意な上昇を認め<sup>7)</sup>，デンマークの大規模前向きコホート試験でも同様のリスク上昇が報告されている<sup>8)</sup>。最近のメタアナリシスにおいても RR 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>9)</sup>。

肺癌リスクについては，WHI 試験では投与期間中の肺癌発症率には差を認めなかった<sup>6)</sup>。WHI 試験の post-hoc 解析によれば，平均 2.4 年の経過観察期間中に経口投与のエストロゲン・プロゲス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 (HR : 1.71)。癌種の違いでは，小細胞肺癌による死亡率は変化せず，非小細胞肺癌による死亡率を増加させた (HR : 1.87)<sup>10)</sup>。但し，

この報告では肺癌の症例数が少なく、post-hoc 解析によるバイアスを考慮する必要があり、確定的なものとはいえない。最近報告された前向きコホート試験では、10年以上のHRT施行により肺癌発症率を増加させる結果となり（HR：1.48）、HRT施行年数と診断時の進行期に相関を認めた<sup>11)</sup>。

冠動脈疾患リスクについては、WHI試験において経口投与の結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロンの併用療法によって心筋梗塞が29%増加したことが報告された<sup>8)</sup>。

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

結合型エストロゲン0.625mg/日投与では、初回肝通過効果のため、中性脂肪を増加する（結合型エストロゲンで平均13.7mg/dL）<sup>15)</sup>。中性脂肪増加はLDL粒子を小型化し、動脈硬化促進因子となりうる。結合型エストロゲンでも低用量投与では、通常量と比較して増加作用が少ない<sup>16)</sup>。経口投与の17βE<sub>2</sub>の臨床用量（低用量）では中性脂肪を増加させない。

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

3. ホルモン補充療法の相対禁忌となる疾患についてはCQ412ならびにホルモン補充療法ガイドライン<sup>1)</sup>を参照。

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

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

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

4. エストロゲン単独療法では、乳癌<sup>24)</sup>、冠動脈疾患<sup>24)</sup>、高血圧患者の脳卒中<sup>14)</sup>のリスクを増加させない。

エストロゲン経皮投与では、中性脂肪を不変か低下<sup>25)</sup>させ、血栓塞栓症<sup>26)27)</sup>のリスクを増加させない。薬剤投与期間では、5年未満での投与では乳癌のリスクを増加させない<sup>6)</sup>。

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

## 文 献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本更年期医学会（監修）：ホルモン補充療法ガイドライン 2009 年度版，東京，社団法人日本産科婦人科学会，2009，(Guideline)
- 2) Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinderton JA, Sturdee DW: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108—123 (III)
- 3) 日本更年期医学会編，更年期医療ガイドブック，2008，222 (Text Book)
- 4) Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD: Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 21 (7): 288 (7): 872—881 (I)
- 5) Saeki T, Sano M, Komoike Y, Sonoo H, Honjyo H, Ochiai K, Kobayashi T, Aogi K, Sato N, Sawai S, Miyoshi Y, Takeuchi M, Takashima S: No increase of breast cancer incidence in Japanese women who received hormone replacement therapy: overview of a case-control study of breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 8—11 (II)
- 6) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321—333 (I)
- 7) Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G: Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369 (9574): 1703—1710 (II)
- 8) Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O: Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302 (3): 298—305 (II)
- 9) Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH: Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer* 2009; 115: 531—539 (II)
- 10) Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, Rodabough RJ, Chien JW, Wactawski-Wende J, Gass M, Kotchen JM, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Ockene JK, Chen C, Hubbell FA; Women's Health Initiative Investigators: Estrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9697): 1243—1251 (I)
- 11) Slatore CG, Chien JW, Au DH, Satia JA, White E: Lung Cancer and Hormone Replacement Therapy: Association in the Vitamins and Lifestyle Study. *J Clin Oncol* 2010; Feb 16: (II)
- 12) Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators: Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2673—2684 (I)
- 13) Bath PM, Gray LJ: Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342 (I)
- 14) Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Hundrup YA, Obel EB, Pedersen AT: Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol* 2003; 60 (10): 1379—1384 (II)
- 15) Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 18: 273: 199—208 (I)

- 16) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T: Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2003; 108: 808—813 (I)
- 17) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rossouw JE, Women's Health Initiative Investigators: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292 (13): 1573—1580 (I)
- 18) Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ: Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol* 2007; 14: 73—78 (II)
- 19) Mattsson P: Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache* 2003; 43: 27—35 (II)
- 20) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T: Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009 27339: b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914. (II)
- 21) Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC: Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330—339 (I)
- 22) Yang CH, Lee JN, Hsu SC, Kuo CH, Tsai EM: Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women—a 3-year study. *Maturitas* 2002; 43: 35—39 (II)
- 23) Soliman NF, Hillard TC: Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climacteric* 2006; 9 (5): 325—335 (III)
- 24) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701—1712 (I)
- 25) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T: Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002; Oct 1; 106: 1771—1776 (I)
- 26) Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336 (7655): 1227—1231 (I)
- 27) Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY: Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 340—345 (II)
- 28) Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health Initiative Investigators: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357—365 (I)

- 29) Toh S, Hernández-Díaz S, Logan R, Rossouw JE, Hernán MA: Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 211—217 (I)
-

**CQ414 更年期障害における漢方治療・代替医療はどのように行うか？***Answer*

1. 漢方処方としては当帰芍薬散，桂枝茯苓丸，加味逍遥散などを中心に用いる。(C)
2. ホットフラッシュに対して，大豆イソフラボン・レッドクローバーイソフラボンも用いられる。(C)
3. 漢方治療・代替医療においても薬物有害事象に注意を払う。(B)

## ▷ 解 説

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

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

漢方治療は西洋医学とは本質的に異なる医学体系に基づいており，例えばホットフラッシュに対して

(表1) 更年期障害・血の道症に対して保険適用のある漢方処方

「更年期障害」として適用があるもの
柴胡桂枝乾姜湯
当帰芍薬散
加味逍遥散
桂枝茯苓丸
温清飲
五積散
通導散
温経湯
三黄瀉心湯
「血の道症」として適用があるもの
柴胡桂枝乾姜湯
加味逍遥散
温清飲
女神散
四物湯
三黄瀉心湯
川芎茶調散
桂枝茯苓丸加薏苡仁

も複数の薬剤が使用しうるなど、いわゆる西洋医学的な EBM からの解析が困難である側面を持つ<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である。

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

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

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

イソフラボンの子宮内膜増殖に対する影響は、数年間の短期間投与ではプラセボとの差を認めない<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)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>6)</sup>。イソフラボンの子宮内膜に対するエストロゲン作用の可能性が考えられ、注意が必要である。イソフラボン過剰摂取による癌のリスクを高める可能性を考慮して、食品安全委員会は通常の食品に加える上乗せ量として還元型イソフラボン換算で 30 mg/日までと設定している<sup>9)</sup>。

## 文 献

- 1) 更年期医療ガイドブック. 日本更年期医学会編, 金原出版, 2008 (III)
- 2) 木村武彦, 矢内原巧: 更年期の漢方治療. 1991; 63: 199—202 (III)
- 3) 入門漢方医学. 日本東洋医学会学術教育委員会編, 南江堂, 2002 (III)
- 4) 樋口 毅, 飯野香理, 阿部和弘, 柞木田礼子, 谷口綾亮, 水沼英樹: 更年期障害の精神神経症状に対するホルモン補充療法, 加味逍遙散投与の効果の比較. 日更医誌 2009; 17 (Suppl): 109 (I)
- 5) 日本東洋医学会 EBM 特別委員会エビデンスレポート・タスクフォース: 漢方治療エビデンスレポート 2009—320 の RCT—, <http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/pdf/ERKA.pdf>
- 6) Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al.: Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2006 3; 295 (17): 2057—2071 (I)
- 7) American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians: Vasomotor symptoms. Obstet Gynecol 2004; 104(4 Suppl): 106S—117S (Guideline)
- 8) Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC: Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Fertil Steril 2004; 82 (1): 145—148 (I)
- 9) 食品安全委員会: 大豆イソフラボンを含む特定健康食品の安全性評価の基本的な考え方, 2006, 1—71 (III)

**CQ415 萎縮性膣炎の治療は？***Answer*

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

## ▷ 解説

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

1. 閉経後の女性の性器萎縮症状に対してエストロゲン製剤の全身または局所投与の効果のみた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めたが、有害事象などを考慮すると低用量のエストラジオール膣内投与が最も有用であった。エストロゲン膣内投与方法(クリーム、ペッサリー、膣錠、エストラジオール徐放リング)の違いによる19のRCTメタアナリシス<sup>1)</sup>では、いずれの方法でも有効であり、即効的で副作用も少なかった。ただクリーム製剤では不正性器出血や乳房痛、会陰痛が多く、4%で子宮内膜増殖症がみられた。尿路感染症を繰り返す閉経後の女性を対象にエストリオール膣錠を投与し感染防止効果をみたRCT<sup>3)</sup>では、投与群で有意に感染発症率が減少し、膣内pHが低下し、検出されなかった乳酸桿菌が1カ月後61%に出現し、大腸菌などのEnterobacteriaceaeのコロニーも減少した。これらのことより萎縮性膣炎のみの治療なら本邦で使用できるエストリオール膣錠投与がよい。性器萎縮にたいする低用量エストロゲン局所療法にはプロゲステロンは必要ない<sup>4)</sup>。12カ月を超える局所投与の安全性は確立されていないが、毎年の子宮体癌健診を推奨するまでのデータはない<sup>4)</sup>。授乳中の無月経に伴う萎縮性膣炎にもエストロゲン局所投与を勧めてもよい<sup>5)</sup>。

2. 膣錠使用が困難な場合、エストリール経口錠や他のエストロゲンの全身投与が有効である。(エストロゲン製剤の種類はCQ412の項を、副作用はCQ413の項を参照)

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

## 文 献

- 1) Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H: Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review). The Cochrane collaboration 2008 Issue 4 (I)
- 2) Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L: Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1998; 92: 722-727 (I)



- 3) Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753—756 (II)
  - 4) Position Statement: The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 355—369 (I)
  - 5) Palmer AR, Likis FE: Lactational Atrophic Vaginitis. *J Midwifery Women's Health* 2003; 48: 282—284 (III)
  - 6) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: SOGC clinical practice guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. Number 145, 2004. *Int J Gynaecol obstet* 2005; 88: 222—228 (I)
  - 7) 日本産科婦人科学会・日本更年期医学会（監修）：ホルモン補充療法ガイドライン 2009 年度版，東京，社団法人日本産科婦人科学会，2009（Guideline）
-

**CQ416 閉経後骨粗鬆症の予防と早期診断・治療は？***Answer*

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

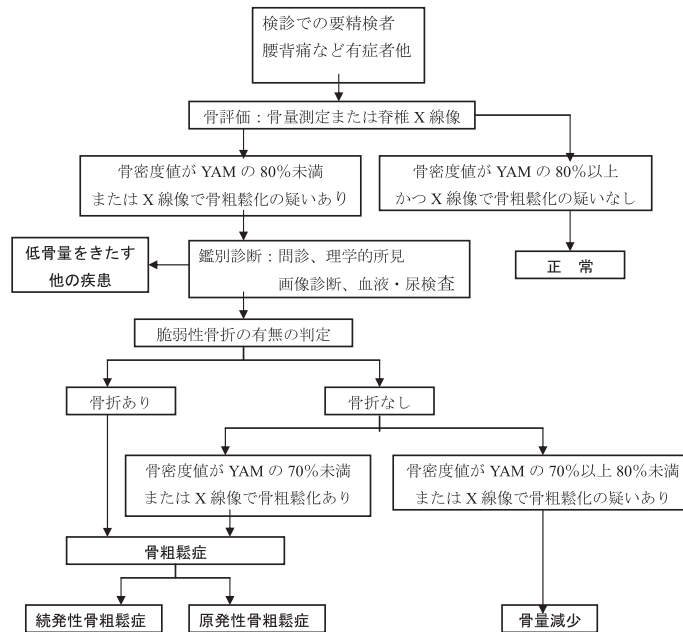
## 【代表的治療薬の処方例】

一般名	市販名	処方例
アレンドロネート	ボナロン® フォサマック®	35mg 錠を 1 週 1 回，または 5mg 錠を 1 日 1 回
リセドロネート	ベネット® アクトネル®	17.5mg 錠を 1 週 1 回，または 2.5mg 錠を 1 日 1 回
ミノドロネート	ポノテオ®	1mg を 1 日 1 回
ラロキシフェン塩酸塩	エビスタ®	60mg を 1 日 1 回
パゼドキシフェン酢酸塩	ピビアント®	20mg を 1 日 1 回

## ▷ 解 説

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

骨粗鬆症の診断基準は「日本骨代謝学会診断基準 2000年度改訂版」<sup>3)</sup>に示されており，第一義的には低骨量の存在である。低骨量は骨密度測定値が「YAM(若年成人女性の平均値；young adult mean)の80%未満」とされている。1)「脆弱性骨折(低骨量に起因する非外傷性骨折)がある」場合はそれだけ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」と診断される。ただし低骨量をきたす疾患(骨軟化症，副甲状腺機能亢進症，悪性腫瘍骨転移など)は除外し，続発性骨粗鬆症では



(図 1) 原発性骨粗鬆症の診断手順(文献 2 から引用改変)

原疾患・病態の診断と治療を行う (図 1)。

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

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

カルシウム摂取と骨密度増加との関係については、メタアナリシスによると多くの研究で有意な関連を認めており、その関連は若年女性ではより強く、閉経後女性ではより弱い傾向がある<sup>5)</sup>。「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、18~69 歳では 1 日 600~700mg、70 歳以上では 1 日 550~650mg である。

閉経後女性の骨粗鬆症の食事療法では、エネルギー源や各種栄養素がバランスよく摂取されていることはいままでのないが、特に骨代謝に関わるカルシウム (800mg 以上、食事で十分に摂取できない場合には 1,000mg のサプリメントを用いる)、ビタミン D (400~800IU (10~20 $\mu$ g)), 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。

運動に関しては、骨密度の増加のために適度な運動負荷が効果的であることはよく知られている。特に成長期における運動歴の有無が閉経前後の骨密度にまで反映されることが、多くの疫学的調査によって示されている。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レーニングや週 3~5 回の持続性トレーニングを半年から 3 年くらい行うことで骨密度が増加したとする報告が多数ある<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をきたして逆効果となる可能性があることに留意する。

閉経後女性における運動が椎体や大腿骨頸部の骨量低下を防止することを示す介入研究は多数あるが、運動の種類にも依存する<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大腿骨頸部骨

(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。

折を低下させることが示されており、散歩や背筋を鍛えるような運動を指導することが推奨されている。

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

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

3. 骨密度の評価には種々の測定法がある。躯幹骨二重エックス線吸収法(dual X-ray absorptiometry : DXA)は骨折発生頻度の高い椎体や大腿骨近位部の測定に最もよい適応であり、骨折高リスク症例の検出に最適である<sup>11)</sup>。躯幹骨 DXA 装置のない施設では、末梢骨 DXA(橈骨、踵骨)や第二中手骨 RA (MD) : radiographic absorptiometry (microdensitometry), 踵骨定量的超音波測定法(quantitative ultrasound : QUS)も骨折リスクの評価に有用な測定法となる。踵骨 QUS は超音波の伝播速度と減衰率により骨を評価する方法で、骨密度を測定しているわけではないが骨折リスクを予測することが報告されている。その測定精度は低いが、放射線を使用しない利点がある<sup>12)</sup>。

4. 骨代謝マーカーは血液や尿検査によって骨代謝回転の状態を評価する指標で、骨形成マーカーと骨吸収マーカーがある(表 1)。骨粗鬆症の診断に用いることはできないが、骨代謝回転が亢進しているほど骨密度に関係なく骨折の危険性が高まることから、骨折危険性の優れた代用指標と考えられている。骨吸収抑制薬を用いるべきかの判断に迷う場合に加えて、患者への説明には利用しやすい。また病態にあった効果的な薬剤選択が可能となり、骨吸収が亢進している症例には骨吸収抑制薬を選択し、亢進の程度が少ない場合には薬剤の追加や変更を考慮する<sup>13)</sup>。また骨吸収マーカーは骨吸収抑制薬を開始した場合の効果判定にも用いられる。

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

「骨折危険因子」としては、わが国では“低骨密度”、“既存骨折”(ある特定の一時点におけるエックス線写真での椎体の変形により判定される骨折)、“年齢”に関するエビデンスがあり、WHO のメタアナリシスでは上記に加えて“過度のアルコール摂取”、“現在の喫煙”、“大腿骨頸部骨折の家族歴”が確定して

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

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

いる。これらに基づいて同ガイドラインでは、女性に対して以下のような骨折予防のための薬物治療開始基準を設定している。すなわち 1) 脆弱性既存骨折がない場合では、①骨密度が YAM の 70% 未満または、②骨密度が YAM の 70% 以上 80% 未満(すなわち骨量減少)で閉経後であり、過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴のいずれか一つを有する場合、また 2) 脆弱性既存骨折があり 50 歳以上の場合である。

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

ビスフォスフォネート製剤は強力な骨吸収抑制作用を有し、アレンドロネート<sup>14)</sup>、リセドロネート<sup>15)</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)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きている<sup>16)</sup>。これらビスフォスフォネート製剤では副作用として顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発症が報告されており注意を要する。多くは歯科治療時の発症であり、歯科治療時には慎重に投与する。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulator: SERM)であるラロキシフェン塩酸塩は、骨密度増加、椎体骨折予防の効果は十分あり(A 評価)、非椎体骨折予防に関する効果が不十分である(B 評価)ものの、総合評価は A とされている<sup>17)</sup>。なお最近登場したバゼドキシフェン酢酸塩は、骨密度増加作用はいうまでもなく、椎体骨・非椎体骨のいずれにも骨折予防効果を有している<sup>18)</sup>。

7. エストロゲン分泌の低下が閉経後骨粗鬆症の要因である以上、エストロゲンの補充は骨粗鬆症の予防や治療に対し最も合理的な手段と考えられ、実際エストロゲンは強力な骨粗鬆症治療薬である。しかしながらエストロゲンは骨代謝以外に多種の生理および薬理作用を有するため、そのリスクとベネフィットを十分に考慮して用いなければならない。エストロゲン製剤では、結合型エストロゲンは骨密度増加、椎体骨折予防、非椎体骨折予防いずれの効果に関しても国外でエビデンスが示されているが<sup>19)</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。17β 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>20)</sup>、ホルモン補充療法の再評価に伴い閉経後早期にもっと利用されてもよい薬剤であると考えられる。エストリオールは子宮内膜への影響が少ないが、骨密度増加作用は弱い。

カルシウムやビタミン不足が考えられる症例では、摂取を促すとともに活性型ビタミン D 製剤、ビタミン K2 製剤、カルシウム剤の併用も考慮するが、現段階では推奨しうる薬剤に関してコンセンサスは

得られておらず、投薬期間に関してもさらなる検討が待たれる。

骨折の危険性回避のためには上記の薬物療法のみでは不十分である。骨強度を維持する生活習慣、転倒を回避するライフスタイルを勧めることが重要であり、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」<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 1 の解説を参照されたい。

---

## 文 献

---

- 1) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1—45 (Guideline)
  - 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版，東京，ライフサイエンス出版，2006 (Guideline)
  - 3) 折茂 肇，林 泰史，福永仁夫，他：原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）. 日骨代謝誌 2001; 18: 76—82 (Guideline)
  - 4) Zhu K, Du X, Greenfield H, et al.: Bone mass in Chinese premenarcheal girls: the roles of body composition, calcium intake and physical activity. *Br J Nutr* 2004; 92: 985—993 (II)
  - 5) Sasaki S, Yanagibori R: Association between current nutrient intakes and bone mineral density at calcaneus in pre- and postmenopausal Japanese women. *J Nutr Sci Viaminol* 2001; 47: 289—294 (II)
  - 6) 第一出版編集部編，厚生労働省策定. 日本人の食事摂取基準(2005 年版)，東京，第一出版，2005 (Guideline)
  - 7) Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM: Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in pre-pubescent children: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 148—156 (I)
  - 8) Wallace BA, Cumming RG: Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 10—18 (I)
  - 9) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al.: Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1547—1553 (I)
  - 10) Kanis JA, et al.: FRAX and assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385—397 (II)
  - 11) Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254—1259 (I)
  - 12) Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, et al.: Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2107—2112 (II)
  - 13) Committee on the Guidelines for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis, Japan Osteoporosis Society: Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 97—104 (II)
  - 14) Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al.: Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 468—474 (I)
  - 15) Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al.: Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 517—523 (I)
  - 16) Morii H, Nishizawa Y, Taketani Y, et al.; for ONO-5920 Phase II Osteoporosis Treatment Research Group: A randomized controlled trial with ONO-5920 (minodronate/YM529) in Japanese patients with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 1): M342 (I)
  - 17) Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al.: Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 313—316 (I)
  - 18) Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al.: Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1923—1934 (I)
  - 19) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.; Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701—1712 (I)
  - 20) Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, et al.: A combination of low doses 17 beta-estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 177—187 (I)
-

**CQ417 女性心身症・不定愁訴の治療は？***Answer*

1. 更年期障害の抑うつ気分，抑うつ症状に対してホルモン補充療法を用いる。(B)
2. 更年期のうつ病に対して SSRI・SNRI を用いる。(C)
3. 器質的疾患のない月経困難症，性交障害，外陰痛に対して心理療法や向精神薬投与を行う。(C)
4. 症状の改善がみられない際には心療内科・精神科などの専門医へコンサルテーションを行う。(B)

## ▷ 解説

心身症は、「こころの病気」ではなく、心理的・環境的なストレスと密接に関連して消長する「からだの病気」とされる。産婦人科領域と思われる主な心身症（女性心身症）としては、「更年期障害」「月経痛」「月経前症候群」「無月経」「月経異常」「機能性子宮出血」「不妊症」「妊娠悪阻」「産後うつ病」などがあげられる<sup>1)</sup>。いわゆる不定愁訴で婦人科外来を受診する患者の多くは、このような女性心身症とうつ病性障害をはじめとする精神疾患である。そのなかで特に問題となるのはうつ病性障害である。そもそも女性のうつ病の有病率は男性の約2倍と高く、日本人女性の生涯でのうつ病の発症率は6.16%とされている<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，月経前不快気分障害（Premenstrual Dysphoric Disorder：PMDD），妊娠期うつ病，産後うつ病，閉経に関連するうつ病がそれぞれの発症時期に一致する。これらのうち婦人科外来に関連した疾患としてはPMDDと閉経関連うつ病であるが，PMDDについては月経前症候群（PMS）の重症型と考えられ（CQ418参照），本項では閉経関連うつ病を中心に述べる。

治療に先立ち希死念慮の有無および自殺企図歴の有無を必ず問診する。少なくともどちらかを認める場合は，専門医に紹介する。

1. 閉経に関連するうつ病の患者が婦人科外来を受診する場合，更年期障害として受診するケースがほとんどである。CQ412に示すように，更年期障害そのものが甲状腺機能障害などの器質的疾患の除外診断を必要とする。閉経に関連するうつ病は，更年期障害としての「抑うつ気分・抑うつ症状」と「更年期に発症した，あるいは顕在化したうつ病」とに分けられる。更年期障害の抑うつ気分・抑うつ症状に対する治療としてHRTが有効である<sup>3)</sup>。HRT施行にあたっては，本ガイドラインCQ412・CQ413や日本産科婦人科学会ホルモン補充療法ガイドライン<sup>8)</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。

2. 閉経に関連するうつ病に対しては抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)が，米国のエキスパートガイドライン<sup>4)</sup>で投与が推奨されている。SSRIやSNRIは従来の抗うつ薬と比較して副作用が少なく，精神科専門医以外のプライマリーケアでも広く使用されてきている薬剤であり<sup>4)</sup>，婦人科外来での投薬も可能であると思われるが，担当医の使用経験等に照らし合わせて婦人科での投薬の適否を決定することが望ましい。更年期に発症した，あるいは顕在化したうつ病に対するHRTの有効性については有効であるとする報告も多いが，まだ一定のコンセンサスは得られていない<sup>5)6)7)</sup>。

3. 月経困難症，性交障害，外陰痛の中には，器質的異常・内分泌的異常を認めず精神心理的要因が病因となっていると思われる場合もあり，治療に難渋するケースが存在する。これらに対する心理療法(認

知行動療法、バイオフィードバック療法など)の有効性についての報告も認められるが<sup>9)~11)</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。これらの症状は慢性骨盤痛(chronic pelvic pain)として1つの疾患群としての捉え方もでき、うつ病を合併している可能性もある<sup>12)</sup>。治療に難渋する場合には心療内科・精神科専門医へのコンサルテーションも考慮する。

4. 更年期障害としての抑うつ気分・抑うつ症状と、更年期発症のうつ病とは症状的には共通する部分も多く、厳密な鑑別が困難な場合も多いため、婦人科外来でのHRTにより症状の改善がみられない場合は、漫然と投薬を続行するのではなくSSRIやSNRI投薬への変更、また、心理療法の併用や心療内科・精神科専門医への受診を勧める。

---

## 文 献

---

- 1) 女性健康外来—ライフサイクルと診療—日本産婦人科医会研修ノート No.79 (III)
  - 2) 川上憲人：うつ病の疫学と国際比較. 日本臨床 2007; 65 : 1578—1584 (III)
  - 3) Zweifel JE, O'Brien WH: A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. Psychoneuroendocrinology 1997; 22 (3): 189—212 (I)
  - 4) The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Depression in Women 2001, McGraw-Hill (Guideline)
  - 5) Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR: Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. Am J Obstet Gynecol 2000; 183 (2): 414—420 (II)
  - 6) Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS: Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2001; 58 (6): 529—534 (II)
  - 7) Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M: Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Biol Psychiatry 2004 15; 55 (4): 406—412 (I)
  - 8) 日本産科婦人科学会ホルモン補充療法ガイドライン (Guideline)
  - 9) Bergeron S, Binik YM, Khalifé S, Pagidas K, Glazer HI, Meana M, Amsel R: A randomized comparison of group cognitive—behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. Pain 2001; 91 (3): 297—306 (I)
  - 10) McGuire H, Hawton K: Interventions for vaginismus. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD001760 (I)
  - 11) Sigmon ST, Nelson RO: The effectiveness of activity scheduling and relaxation training in the treatment of spasmodic dysmenorrhea. J Behav Med 1988; 11 (5): 483—495 (II)
  - 12) Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, et al.: Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology, 2007. (Guideline)
-



**CQ418 月経前症候群の診断・管理***Answer*

1. 月経前症候群の診断は発症時期，身体的症状，精神的症状から行う。(A)  
米国産科婦人科学会の診断基準（表 1）を用いる。(C)
2. 精神症状の強いときは精神科や心療内科に紹介する。(C)
3. 治療にはカウンセリング，生活指導，薬物療法（対症療法，精神安定剤，利尿剤）を選択する。(B)
4. 中等症以上の月経前症候群および月経前不快気分障害には選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）を用いる。(C)
5. 身体症状改善には経口避妊薬（OC）などの低用量エストロゲン・プロゲステン配合剤を用いる。(C)

## ▷ 解 説

1. 月経前症候群（Premenstrual syndrome, PMS）は日本産科婦人科学会用語集（2008年改訂版）によると，月経前3～10日間の黄体期に続く精神的あるいは身体的症状で月経発来とともに減弱あるいは消失するものをいう。いろいろ，のぼせ，下腹部膨満感，下腹痛，腰痛，頭重感，怒りっぽくなる，頭痛，乳房痛，落ち着きがない，憂鬱の順に多い，としている。米国産科婦人科学会診断基準はもう少し具体的で身体症状と精神症状を明確に分けている（表 1）<sup>1)</sup>。

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

3. 本症の原因は諸説あるが，不明である。通常，ホルモン異常を伴わないが，GnRH アゴニストで排卵を抑制すると発症しないことから黄体ホルモンが誘因であることは間違いない。最近の研究ではセロトニン作働性ニューロン（うつ状態を誘導）の黄体ホルモンに対する感受性が高いために起こるといわれる<sup>3,4)</sup>。本邦では生殖年齢女性の約70～80%が，月経前に何らかの症状を伴うといわれる。欧米と同じ基準を用いたわが国での研究では，社会生活困難を伴う中等症以上のPMSは5.4%，月経前不快気分障害の頻度は1.2%と報告されている（欧米では2～4%）<sup>5,6)</sup>。月経前障害あるいは月経前不快気分障害は幅広い年齢で発症し，年齢による偏り，人種差は比較的少ない。生活習慣や勤務の有無にもほとんど関係しないといわれる。患者の社会生活に影響を与える中等症以上の月経前症候群，あるいは月経前不快気分障害が治療対象となる<sup>4)</sup>。

治療はカウンセリング・生活指導と薬物療法に分けられる。

生活指導としては，まず症状日記を付けさせ，疾患の理解と頻度，発症に時期，本人に重症度の位置づけを認識させる（認知療法）。また，規則正しい生活，規則正しい睡眠，定期的運動，たばこ，コーヒーなどの制限を指導する。重症の場合は仕事の制限，家庭生活の責任軽減などまで踏み込んだ指導が必要なこともある。薬物療法として，軽症の場合は対症療法としての精神安定剤，利尿剤，鎮痛剤などを適宜用いる。そのほか，本邦では当帰芍薬散，桂枝茯苓丸，桃核承気湯などの漢方薬もよく用いられる。

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

(表 1) 月経前症候群診断基準(米産婦人科学会)

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

(表 2) 月経前症候群，月経前不快気分障害の薬物療法

症状	作用	商品名	用法
腹痛，頭痛	鎮痛剤	ロキソニン錠 60mg ボルタレン 25mg	3錠分3 3錠分3
むくみなど	利尿剤	アルダクトン A25mg	2錠分2
情緒不安定，不安	精神安定剤	コンスタン，ソラナックス デパス リーゼ	3錠分3 2錠分2～3錠分3 2錠分2～3錠分3
身体症状	経口避妊薬 低用量E・P配合剤		
うつ状態	SSRI	パキシル 10～20mg ジェイゾロフト 25mg～50mg ルボックス 50mg～100mg	黄体期夕食後 全周期夕食後 黄体期 全周期 黄体期 全周期
症状全般	GnRH アゴニスト	リュープリン 1.88mg ゾラデックスデポー 1.8mg ナサニール点鼻薬 スプレキュア点鼻薬	4週1回皮下注 4週1回皮下注 1回1噴霧片側 1日2回 1回1噴霧両側 1日3回

5. 経口避妊薬 (OC) などの低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬 (いずれも保険適応外) は身体症状改善には有効であるが精神症状には有効でない<sup>7)</sup>とされている。なお最終的に GnRH アゴニストによる排卵抑制の選択肢もある。

一般に月経前症候群で処方される薬剤を示した (表 2)。

## 文 献

- 1) ACOG: Practice Bulletin Premenstrual Syndrome Compendium of Selected Publications. 2005; 707—713 (Bulletin)
- 2) American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition Text Revision, Washington DC, American Psychiatric Association, 2000 (Guideline)
- 3) Freeman EW: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. Psychoneuroendocrinology 2003; 28 Suppl 3: 25—37 (III)
- 4) Freeman EW, Sondheimer SJ: Premenstrual dysphoric disorder: Recognition and treatment. Prim care companion J Clin Psychiatry 2003; 5: 30—39 (III)

- 
- 5) Steiner M, Madougall M, Brown E: The premenstrual symptoms screening tools for clinicians. *Arch Womens Mental Health* 2003; 6: 203—209 (II)
  - 6) Takeda T, Tasaka K, Sakata M, Murata Y: Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9: 209—212 (II)
  - 7) Graham CA, Sherwin BB: A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 1992; 36: 257—266 (II)
-

**CQ419 尿失禁の診断は？***Answer*

1. 問診により尿失禁の病態を分類する. (B)
2. 排尿直後の残尿量が 50～100mL 以上と評価されれば専門医受診をすすめる. (B)
3. 婦人科診察で骨盤内疾患を検索し、原因となる器質的疾患が認められればその治療を優先する. (A)
4. 尿検査で反復する血尿が認められれば、膀胱がんなどの器質的疾患が疑われるため専門医受診をすすめる. (A)

## ▷ 解説

尿失禁については、1992年に米国 Agency for Health Care Policy and Research から「成人尿失禁のガイドライン」が<sup>1)</sup>、わが国でも平成12年度厚生科学研究費補助金事業として「高齢者尿失禁ガイドライン」が作成されているが<sup>2)</sup>、その内容は多岐にわたるため、ここでは一般産婦人科医を対象とした診療アルゴリズムを提示し、尿失禁の診断に必要な知識ならびにエビデンスを解説する。

尿失禁とは、「尿の無意識あるいは不随意的な漏れが衛生的または社会的に問題となったもの」と定義される。つまり、患者自身から「尿が漏れて困る」との訴えがあった時点で、尿失禁と診断される。尿失禁は、その症状からいくつか分類されるが、女性の尿失禁の大部分は①腹圧性尿失禁、②切迫性尿失禁、③混合性尿失禁、④溢流性尿失禁である。腹圧性尿失禁とは、「咳やくしゃみ、運動時など腹圧上昇時に、膀胱の収縮と無関係に尿が漏れてしまう状態」であり、その原因として尿道過可動 (urethral hypermobility) と内因性括約筋不全 (intrinsic sphincter deficiency : ISD) が挙げられる。切迫性尿失禁とは、「我慢することができない突然の尿意とともに尿が漏れてしまう状態」であり、その原因として神経因性と非神経因性が挙げられる。混合性尿失禁とは、腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁が混在する状態である。溢流性尿失禁とは、「尿が膀胱に充満し、尿道から溢れ漏れ出る状態」であり、その原因として排尿筋収縮力低下と下部尿路閉塞が挙げられる。ウロダイナミクス検査等が必要となるため、専門医へ紹介することが望ましい。

1. 尿失禁の病態を分類するには詳細な問診が必要であるが、これには問診票などを使うと簡便にできる。参考までにわが国でしばしば用いられている問診票を図に示す<sup>3)</sup>。この問診票は、腹圧性尿失禁スコア (stress score) と切迫性尿失禁スコア (urge score) で構成されており、この問診票より得られたスコアをプロットし、領域 a, b, c は腹圧性尿失禁、領域 g, i, j は切迫性尿失禁、領域 e, f, h は混合性尿失禁と診断される<sup>4)</sup>。さらに、この問診票は重症度判定にも有用であることが報告されている<sup>5)</sup>。腹圧性尿失禁では stress score が 10～17 で軽症、18～23 で中等症、24～26 で重症と判定でき、切迫性尿失禁では urge score が 12～18 で軽症、19～22 で中等症と判定できる。

2. 残尿測定は、排尿直後の残尿量を測定する。直接導尿にて測定する方法と超音波検査にて近似値を得る方法があるが、直接導尿は正確な残尿量が測定できるが侵襲的であるため、超音波検査による近似値で評価することがすすめられる。近似値の求め方は、残尿量を RUV (mL)、膀胱の縦 a (cm)、横 b (cm)、深さ c (cm) とした時、楕円体の体積として、 $RUV = \pi/6 \times abc \approx 1/2 \times abc$  で求めることができる。排尿直後の残尿量が 50～100mL を超える場合は、膀胱機能の精密検査が必要となるため、専門医へ紹介することが望ましい。

	stress-score	urge-score
1. あなたは尿が漏れることが、どのくらいありますか？		
① まれに	1	
② 時々	1	
③ 毎日、一日何回も		1
④ 持続的		1
2. どのような時に尿が漏れましたか？		
① せきやくしゃみをした時	1	
② 座っていたり、横になっている時		1
3. 尿を漏らした時の量はどうか？		
① 数滴～少量と少なかった	1	
② 比較的多かった		1
4. 毎日どのくらいの間隔でトイレに行きますか？		
① 3～6時間ごとに	3	
② 1～2時間ごとに		2
5. 夜寝てからもトイレに行きますか？		
① 一度も行かないか、一度だけ行く	3	
② 2回以上またはひんぱんに何度も行く		3
6. 夜寝ている時に尿を漏らしたことがありますか？		
① ない	1	
② よくある		1
7. 尿意を感じた時、がまんできますか？		
① がまんできる	3	
② すぐに(10～15分) トイレに行かないと漏れてしまう	2	
③ がまんできずに、漏れてしまう		3
8. トイレに行く途中で尿を漏らしてしまったことがありますか？		
① まったくないか、またはまれにしかない	3	
② ほとんどいつも漏れる		3
9. 突然強い尿意を感じて、そのため我慢できずに尿を漏らしたことがありますか？		
① ない	3	
② 時々、またはよくある		3
10. 出している尿を途中で止めたり出したりできますか？		
① できる	1	
② できない		2
11. 排尿した後、残尿感(尿がまだ残っているような感じ)はまったくないですか？		
① はい	1	
② いいえ		1
12. トイレに行きたいくらいの尿意が頻回にありますか？		
① まったくない	3	
② ある		3
③ 非常にある		2
13. 出産経験はありますか？		
① はい		
② いいえ		1
14. あなたにとって尿が漏れることはどうですか？		
① 時々悩ませるだけか、あまり気にならない	1	
② 非常に困っている		1
15. あなたの体重はどれくらいですか？		
① 65kgより軽い		
② 65kg以上	1	

(文献3より引用)

stress score	19～26	a			
	13～18	b	e		
	7～12	c	f	h	
	0～6	d	g	i	j
		0～6	7～12	13～18	19～26
		urge score			
腹圧性尿失禁：a, b, c    切迫性尿失禁：g, i, j 混合性尿失禁：e, f, h					

(図) 尿失禁に関するスコア化された問診票

3. 内診および超音波検査で、子宮筋腫や子宮がんなどの婦人科疾患を検索することは必要である。巨大な子宮筋腫が存在すると、膀胱や骨盤底への影響により尿失禁を呈することがある。何らかの婦人科疾患がみつければ、その治療を優先する。

4. 尿検査で血尿や膿尿がみられれば、膀胱や尿道の器質的疾患が疑われる。血尿のみがみられる場合は、膀胱がんなどが疑われるため、尿細胞診も必要であるが、尿細胞診が陰性であっても膀胱がんは否定できないことを留意しておく必要がある。反復する血尿がみられる場合は、専門医へ紹介することが

望ましい。

---

---

文 献

---

---

- 1) Agency for Health Care Policy and Research: Urinary Incontinence in Adults: Acute and Chronic Management Clinical Practice Guideline, 1996 (Guideline)
  - 2) 岡村菊夫, 他: 高齢者尿失禁ガイドライン, 平成 12 年度厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 事業 (Guideline)
  - 3) 石河 修, 角 俊幸: 更年期女性の尿失禁. 日本醫事新報 2000 ; 3995 : 25—29 (II)
  - 4) Ishiko O, Hirai K, Sumi T, Nishimura S, Ogita S: The urinary incontinence score in the diagnosis of female urinary incontinence. Int J Gynaecol Obstet 2000; 68 (2): 131—137 (II)
  - 5) Ishiko O, Sumi T, Hirai K, Ogita S: Classification of female urinary incontinence by the scored incontinence questionnaire. Int J Gynaecol Obstet 2000; 69 (3): 255—260 (II)
- 
-

**CQ420 尿失禁の治療は？***Answer*

1. 腹圧性尿失禁の行動療法として、骨盤底筋訓練を行う。(B)
2. 腹圧性尿失禁の薬物療法として、エストリオール投与または塩酸クレンプテロール内服を行う。(C)
3. 外来管理が困難な場合もしくは患者の希望があれば、手術療法をすすめる。(B)
4. 切迫性尿失禁は過活動膀胱の一病態であるため、過活動膀胱の治療に準ずる (CQ421 参照).(A)

## ▷ 解説

尿失禁の治療としては、①行動療法、②薬物療法、③手術療法の3つが挙げられるが、ここでは初期治療で用いられる行動療法と薬物療法について解説する。なお、切迫性尿失禁の治療については、それが過活動膀胱の一病態であるため、過活動膀胱の項を参照していただきたい (CQ421)。

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

2. 薬物療法としては、①尿道抵抗を高める $\alpha$ 交感神経刺激剤 (phenylpropanolamine)、②尿道粘膜を回復させるエストロゲン、③尿道括約筋の緊張を高める $\beta$ 2交感神経刺激剤 (塩酸クレンプテロール；スピロ Pent<sup>®</sup>) が有効であるが、phenylpropanolamine は3つのRCTでその有用性が報告されているもののわが国では承認・市販されていない。エストロゲンについては、エストリオールと結合型エストロゲンで意見が分かれる。van der Linden et al. は、尿失禁を有する閉経後女性62人を対象に、エストリオール内服群とプラセボ内服群の二重盲験試験を実施し、エストリオールは腔粘膜や尿道粘膜の有益な効果があると報告している<sup>4)</sup>。一方、Fantl et al. も、尿失禁と診断された閉経後女性83人に対し、結合型エストロゲン内服群とプラセボ内服群で検討したが、失禁回数や失禁量には差がないことを報告している<sup>5)</sup>。塩酸クレンプテロール (スピロ Pent<sup>®</sup>) は、広く使われているが、高いエビデンスレベルの報告はない。

3. 外来管理の限界は、①重症例、②初期治療開始後2週間~6カ月経っても改善がみられない場合である。重症度判定には、60分パッドテストなど専門的な検査が必要であるが、スコア化された問診票 (CQ419) で判断することもできる。目安としては、「1日のうちに複数回尿パッドをかえる」ような症例は重症と判断する。初期治療の効果発現までには個人差があるが、3~4カ月、遅くとも6カ月以上の治療で効果が認められない場合は専門医へ紹介することが望ましい。

4. 過活動膀胱についてはCQ421を参照。

---

---

文 献

---

---

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



**CQ421 過活動膀胱の外来管理は？***Answer*

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

## ▷ 解説

過活動膀胱(Overactive Bladder ; OAB)とは、2002年に国際禁制学会(International Continence Society ; ICS)が「用語の標準化」のため提唱し、「尿意切迫感を必須とした症状症候群で、通常は頻尿と夜間頻尿を伴う。切迫性尿失禁は必須ではない。」と定義されている。尿意切迫感とは、急に起こる、抑えられないような強い尿意で、我慢することが困難な愁訴であり、単に強い尿意があるが我慢できるものとは異なる。頻尿とは「1日の排尿回数が8回以上」、夜間頻尿とは「夜間就寝中の排尿回数が1回以上」と定義される。夜間頻尿を単独に認める場合は、病態が多岐で複雑なため、専門医へ紹介することが薦められる。

過活動膀胱に関する疫学調査は各地で行われており、その罹患率は欧州6カ国で16.6%<sup>1)</sup>、米国で16.6%<sup>2)</sup>、台湾で18.6%<sup>3)</sup>と報告されている。2002年日本排尿機能学会の調査<sup>4)</sup>による罹患率は12.4%で、日本人における過活動膀胱の実数は約810万人と推定された。女性の罹患率は10.8%(約350万人)であったが、多くは「恥ずかしい」などの理由で受診をせず、受診した場合でも泌尿器科ではなく産婦人科や内科が多いと報告された。このことから、女性の過活動膀胱の初期診療に対しては、産婦人科医が大きな役割を担うものと考えられている。

1. 過活動膀胱の管理は、日本排尿機能学会よりガイドラインが出版されており、2008年に出版された改訂ダイジェスト版<sup>5)</sup>の過活動膀胱症状質問票(Overactive Bladder Symptom Score ; OABSS)は、診断基準と重症度判定に有用である(図1)。診療のアルゴリズムを図2に示す。

2. OAB症状を有する患者の中で、明らかに神経疾患(脳血管障害、脊髄障害など)の既往、あるいは治療中である場合は、ウロダイナミクス検査等の検査により病態診断が必要となるため、専門医へ紹介することが望ましい。

3. 婦人科診察により、子宮癌や巨大な子宮筋腫などの骨盤内腫瘍や子宮内膜症などの骨盤内に炎症を波及させる疾患が認められる場合は、それだけでOAB様の症状を呈することがある。

4. 尿検査で血尿(尿潜血を含む)のみを認め、膿尿、排尿痛を伴わない場合は膀胱癌などの尿路悪性腫瘍が疑われるため、専門医へ紹介することが望ましい。膿尿に血尿、排尿痛を伴う場合は、下部尿路の炎症性疾患と尿路結石を鑑別する必要がある。下部尿路の炎症性疾患に対しては、1~2週間の抗菌薬治療を行い、改善がなければ専門医へ紹介する。

5. 残尿量に関しては、明らかなエビデンスを有するカットオフポイントは存在しない。しかし、一般医家が診療を進める場合は50~100mL以上をもって有意の残尿ありと判断することもひとつの目安

**【過活動膀胱の診断基準】**  
 OABSSで、質問3の尿意切迫感スコアが2点以上、かつ、合計点が3点以上.

**【過活動膀胱の重症度判定】**  
 軽 症：OABSSの合計点が5点以下  
 中等症：OABSSの合計点が6～11点  
 重 症：OABSSの合計点が12点以上

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

質問	症 状	点数	頻 度
1	朝起きた時から寝る時まで、何回くらい尿をしましたか	0	7回以下
		1	8～14回
		2	15回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか	0	0回
		1	1回
		2	2回
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか	3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
		5	1日5回以上
	合計点数		点

注1 質問文と回答選択肢が同等であれば、形式はこの通りでなくともよい。  
 注2 この表では対象となる期間を「この1週間」としたが、使用状況により、例えば「この3日間」や「この1ヵ月」に変更することは可能であろう。いずれにしても、期間を特定する必要がある。

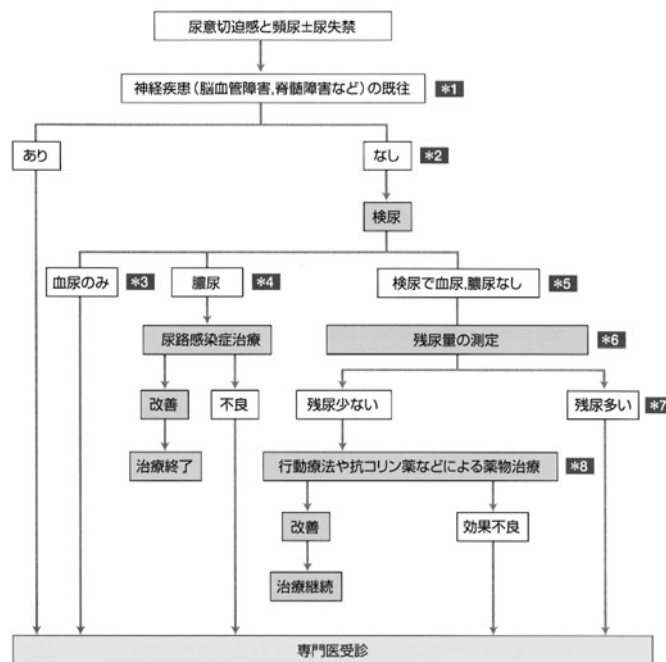
**(図1) 過活動膀胱症状質問票(Overactive Bladder Symptom Score ; OABSS)**

と思われる。残尿量の測定法については、CQ419を参照していただきたい。

6. 行動療法としての膀胱訓練は、尿意があってから排尿を我慢する訓練をすることで膀胱容量を増加させる。頻尿と尿意切迫感や切迫性尿失禁や腹圧性尿失禁は、しばしば同時に生じていることが多いため、膀胱訓練を行う際には骨盤底筋訓練を同時に行うことが望ましい。

7. 薬物療法としては、抗コリン剤が第一選択である。抗コリン剤は、下表に示すような多くの薬剤が開発されている。これらの優劣は、多数のRCTによっても一定の見解にはいたっていない。患者により有効性は異なるため、ひとつの抗コリン剤が無効でも、他の抗コリン剤を試す意義はある。抗コリン剤以外には、フラボキサートや抗うつ剤なども有効とされているが、抗コリン剤に比べて推奨グレードは低い。以下に、それぞれの薬剤の投与法を示す(表1)。この中で過活動膀胱に保険適用があるのは、トルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシン、バップフォーの4種類である。

その他の治療法として電気刺激療法がある。電気刺激療法としてわが国で保険適用のあるものは、干渉低周波療法のみである。安田らは、頻尿を呈する76名に対して通常の干渉低周波療法を行ったActive群と1/10の刺激量のDummy群で比較したところ、Active群で有意に昼間および夜間の排尿回数の減少を認めたと報告した<sup>6)</sup>。現時点では、行動療法や薬物療法が無効な症例に対する2次治療に位置付けられている。



- \*1: 明らかに神経疾患の既往あるいは治療中である場合は、ウロダイナミクス検査等が必要となるため、専門医へ紹介することが望ましい。
- \*2: 腹圧時の尿失禁、膀胱痛、高度排尿困難のいずれかを認める場合は、専門医の診察が必要である。これらを除外できたなら次の尿検査へ進む。
- \*3: 検尿で血尿（尿潜血を含む）のみを認め、膿尿、排尿痛を伴わない場合は膀胱癌などの尿路悪性腫瘍が疑われるため、専門医へ紹介することが望ましい。
- \*4: 膿尿に血尿、排尿痛を伴う場合は、下部尿路の炎症性疾患と尿路結石を鑑別する必要がある。
- \*5: 下部尿路閉塞や排尿筋収縮障害の指標として、残尿量の測定は有用である。
- \*6: 残尿量のカットオフポイントは50～100mLとする。残尿量がそれ以上の場合は、残尿量が多いと判断する。
- \*7: 残尿量が多い場合は、専門医へ紹介することが望ましい。
- \*8: 過活動膀胱の症状が改善しても、残尿増加や排尿症状の悪化に十分な注意を払いながら経過観察を行う必要がある。

(図2) 過活動膀胱診療のアルゴリズム

(表1) 過活動膀胱に対する薬物療法

	一般名	商品名	用法・用量	推奨
抗コリン剤	オキシブチニン	ポラキス	1回2～3mgを1日3回	A
	プロピペリン	バップフォー	1回20mgを1日1～2回	A
	トルテロジン	デトルシトル	1回4mgを1日1回	A
	ソリフェナシン	ベシケア	1回5～10mgを1日1回	A
	イミダフェナシン	ステーブラ/ウリトス	1回0.1～0.2mgを1日2回	A
	フラボキサート	ブラダロン	1回200mgを1日3回	C
抗α1剤	イミプラミン	トフラニール	1回25mgを1日1～2回	C
	アミトリプチリン	トリプタノール	1回25mgを1日1～2回	C
	クロミプラミン	アナフラニール	1回25mgを1日1～2回	C

文献

1) Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ: How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87 (9): 760—766 (I)

- 2) Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al.: Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20 (6): 327—336 (I)
  - 3) Chen GD, Lin TL, Hu SW, Chen YC, Lin LY: Prevalence and correlation of urinary incontinence and overactive bladder in Taiwanese women. *Neurourol Urodyn* 2003; 22 (2): 109—117 (I)
  - 4) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林 邦彦: 排尿に関する疫学的研究. *日本排尿機能学会誌* 2003; 14: 266—277 (I)
  - 5) 山口 脩, 他: 日本排尿機能学会編, 過活動膀胱診療ガイドライン. 改訂ダイジェスト版, 東京, ブラックウェルパブリッシング, 2008 (Guideline)
  - 6) 安田耕作, 他: 頻尿・尿意切迫感・尿失禁に対する干渉低周波治療器“TEU-20”の二重盲検交差比較試験. *泌尿器外科* 1994; 7: 297—324 (II)
-

**CQ422 性器脱の外来管理は？***Answer*

1. 患者自身から、「性器脱症状（下垂感，膣の膨隆感など）で困る」との訴えがあれば，正確な診断のもとに性器脱の初期治療を開始する。(B)
2. 最下垂部位が処女膜近くに達しない場合（POP Stage I 以下）の初期治療として骨盤底筋訓練を行う。(B)
3. 最下垂部位が処女膜近くに達する場合（POP Stage II 以上）の初期治療としてペッサリー療法を行う。(B)
4. ペッサリー装着後，最初の 1 年間は 1～3 カ月ごとに，その後は 2～6 カ月ごとに診察し，その効果ならびに膣壁びらんなどの有害事象が発生していないかを確認する。(B)
5. ペッサリー装着後の膣壁びらんに対しては，エストリオールを投与する。(C)
6. 外来管理が困難な場合もしくは患者の希望があれば，十分なインフォームドコンセントのもとに手術療法を勧める。(B)

## ▷ 解 説

性器脱（骨盤臓器脱，Pelvic Organ Prolapse；POP）の管理については，①経過観察（薬物療法や理学療法を含む），②ペッサリー療法，③手術療法が挙げられるが，外来管理可能である性器脱の初期治療（①と②）に必要な知識ならびにエビデンスを解説する。

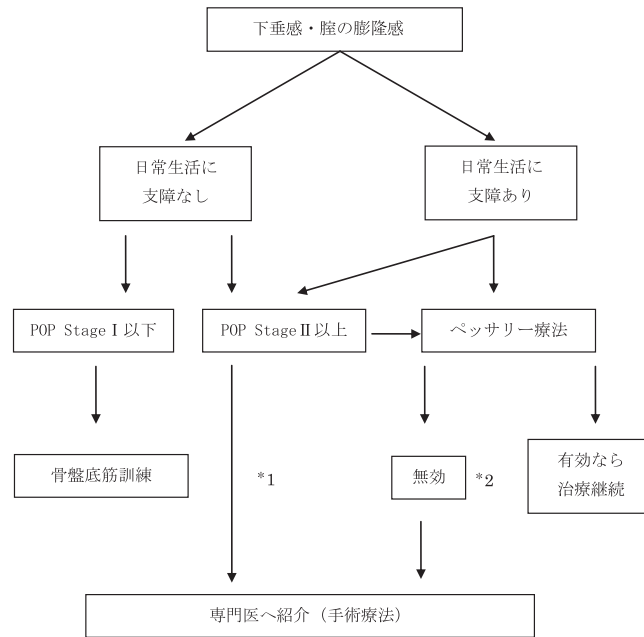
性器脱の管理のポイントは，①症状（下垂感，排尿障害，排便障害など）の程度と②性器脱重症度の客観的な評価である。症状については，患者自身の日常生活の支障度で管理法が異なるが，明確なエビデンスは存在しない。性器脱の客観的評価法として，pelvic organ prolapse quantification（POP-Q）法が標準的になってきており<sup>1)</sup>，最下垂点で評価した Stage 分類が有用である。簡易版を表に示す。なお，最下垂点は，内診時に患者に怒責をさせて評価する。

1. 診療のアルゴリズムを図に示す。POP Stage II 以上で下垂感・排尿障害・排便障害などの症状発現頻度が増加するため，この段階で何らかの積極的な管理が必要となる。Tan et al. は，1,912 名の下垂感を有する女性を対象に，POP Stage と症状について検討したところ，Stage II 以上で POP の症状が増加することを報告している<sup>2)</sup>。しかし，POP Stage 0 でも，下垂感を訴えるようであれば，骨盤底筋訓練などの侵襲性の低い治療法を選択する。

2. 骨盤底筋訓練は，排尿障害や排便障害に対する有用性の報告は多いが，性器脱に対する治療的位置付けはこれまで確立されていなかった<sup>3)</sup>。しかしながら，2010 年に Brakken et al. は，109 名の性器脱患者を骨盤底筋訓練群（59 名）とコントロール群（50 名）の 2 群に分け，6 カ月後に評価したところ，POP-Q 法による Stage 分類で 1 段階改善したものが骨盤底筋訓練群で 11 名（19%）であったのに対してコントロール群では 4 名（8%）と有意差を認めたと報告している<sup>4)</sup>。また，骨盤底筋訓練が性器脱の悪化を防ぐという報告も認められる。Piya-Anant et al. によれば，654 名の性器脱患者をコントロール群（324 名）と骨盤底筋訓練群（330 名）の 2 群に分け，6 カ月ごとに 2 年間フォローしたところ，性器脱悪化率はコントロール群で 72.2% であったのに対して骨盤底筋訓練群では 27.3%

(表) POP-Q 法による Stage 分類

Stage	定義
0	下垂なし
I	最下垂部位が処女膜より 1cm 奥まで達しない
II	最下垂部位が処女膜より 1cm 奥～ 1cm 脱出の間
III	最下垂部位が、処女膜より 1cm を越えて脱出するも、(全腔管長 - 2cm) を越えない
IV	最下垂部位が (全腔管長 - 2cm) を越えて脱出、または完全脱出



\*1: 手術療法を希望する症例

\*2: ①ペッサリーを装着したものの容易に自然脱出してしまう症例、②ペッサリーを装着したものの腔壁びらんによる性器出血を引き起こす症例

(図) 性器脱診療のアルゴリズム

と有意な差を認めたと報告している<sup>5)</sup>。

3. ペッサリー療法は、手術療法を除く唯一の性器脱に対する積極的な管理法である。その歴史は古く、紀元前 400 年頃のヒポクラテスの時代までさかのぼるが、今日に至るまでその使用に関する明確なエビデンスは存在しない<sup>6)</sup>。しかしながら、2000 年の歴史の中で誰もがその有用性を確認した結果、今日の婦人科医の 86% およびウロギネコロジストの 98% がペッサリー療法を選択している<sup>7)8)</sup>。装着するペッサリーのサイズの目安は、腔口の長径より 1~2cm 大きいサイズである。現在、わが国で広く流通しているものは、ウォーレス・リング・ペッサリー<sup>®</sup>である。これは、ポリ塩化ビニル製であるため柔らかく装着を容易にしている。サイズは、50~80mm までは 3mm ごとで、最大 110mm まで市販されている。従来のエボナイト製のペッサリーも、これに次いで使用されている。

4. ペッサリーの管理法については明らかなコンセンサスは存在しないが、Wu et al. は、ペッサリーの初回装着にあたり十分な指導を行って自然抜去や出血がなければ 2 週間後に装着状態を点検、その後の 1 年間は 3 カ月ごと、1 年経過してからは 6 カ月ごとに診察し、腔壁びらんなどの有害事象のチェックと適切なペッサリーの洗浄や交換を行うプロトコルを提唱している<sup>9)</sup>。

5. エストリオールは、腔粘膜のトーン・弾性・血管増生を回復させ、骨盤底の脆弱化した支持機構を改善する。しかしながら、エストリオール単独での性器脱治療の有効性は報告されていない<sup>10)</sup>。ペッサ

リー療法時の有害事象の予防に、エストリオール投与は有用である<sup>11)</sup>。投与方法の実際は、エストリオール（エストリール®1mg錠分1またはホーリン®1mg腔錠毎睡前挿腔）を2~4週間投与し、びらんの程度を評価する。ペッサリーが長期放置され腔に一部が埋没した場合は、肋骨穿刀などでペッサリーを分断し除去し、腔粘膜が正常化するまでエストリオールを投与する。また、腔壁びらんの発生予防として、ペッサリーの自己着脱が報告されており、専門看護師による指導を行っている施設もある。ペッサリーによる性器脱のコントロールが良好な場合は、長期的には腔口が狭小化してくるため、検診時にペッサリーのサイズダウンを検討する。

6. 外来管理の限界は、①ペッサリーを装着したものの容易に自然脱出してしまう症例、②ペッサリーを装着したものの腔壁びらんによる性器出血を引き起こす症例、③手術療法を希望する症例である。その際は、手術療法に関するインフォームドコンセントを行う。

---

## 文 献

---

- 1) Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al.: The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (1): 10—17 (III)
  - 2) Tan JS, Lukacz ES, Menefee SA, Powell CR, Nager CW: San Diego Pelvic Floor Consortium. Predictive value of prolapse symptoms: a large database study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 16 (3): 203—209 (II)
  - 3) Hagen S, Stark D, Maher C, Adams E: Conservative management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18 (4): CD003882 (II)
  - 4) Brakken IH, Majida M, Engh ME, Bo K: Can pelvic floor muscle training reverse pelvic organ prolapse and reduce prolapse symptoms? An assessor-blinded, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010 [Epub ahead of print] (II)
  - 5) Piya-Anant M, Therasakvichya S, Leelaphatanadit C, Techatrisak K: Integrated health research program for the Thai elderly: prevalence of genital prolapse and effectiveness of pelvic floor exercise to prevent worsening of genital prolapse in elderly women. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (6): 509—515 (II)
  - 6) Adams E, Thomson A, Maher C, Hagen S: Mechanical devices for pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004010 (II)
  - 7) Cundiff GW, Weidner AC, Visco AG, Bump RC, Addison WA: A survey of pessary use by members of the American urogynecologic society. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (6 Pt 1): 931—935 (III)
  - 8) Pott-Grinstein E, Newcomer JR: Gynecologists' patterns of prescribing pessaries. *J Reprod Med* 2001; 46 (3): 205—208 (III)
  - 9) Wu V, Farrell SA, Baskett TF, Flowerdew G: A simplified protocol for pessary management. *Obstet Gynecol* 1997; 90 (6): 990—994 (III)
  - 10) Rechberger T, Skorupski P: The controversies regarding the role of estrogens in urogynecology. *Folia Histochem Cytobiol* 2007; 45 Suppl 1: S17—21 (III)
  - 11) Arias BE, Ridgeway B, Barber MD: Complications of neglected vaginal pessaries: case presentation and literature review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19 (8): 1173—1178 (III)
-

【 無断転載，引用を禁じます。転載等される場合には，日本産科婦人科学会事務局内  
ガイドライン委員会にお諮り下さい。】

---

産婦人科診療ガイドライン—産科編2011  
定価 5,000円（税込み）

2011年3月25日 初版第1刷発行

編集・監修 社団法人 日本産科婦人科学会  
社団法人 日本産婦人科医会  
発行所 社団法人 日本産科婦人科学会事務局  
〒113-0033 東京都文京区本郷2-3-9 ツインビュー御茶の水3階  
電話 03-5842-5452  
FAX 03-5842-5470  
印刷所 〒114-0024 東京都北区西ヶ原3-46-10 株式会社 杏林舎  
乱丁・落丁本はお取り替えいたします。