

産婦人科 診療ガイドライン — 婦人科外来編 2020

公益社団法人 日本産科婦人科学会
公益社団法人 日本産婦人科医会

目 次

学会理事長挨拶	木村 正	I
医会会長挨拶	木下 勝之	II
委員長挨拶	小林 浩, 松本 光司	III
評価委員長挨拶	若槻 明彦, 木戸 道子	V
作成委員会委員名		VI
評価委員会委員名		VII
運営委員会委員名		VIII
産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020年(2017年との比較, タイトル, タイトル変更, Answer 変更, 解説変更の有無)		IX
新規 CQ 採用の背景		XII
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		XIV
利益相反		XXV

感染症

CQ101	クラミジア子宮頸管炎の診断と治療は?	1
CQ102	淋菌感染症の診断と治療は?	4
CQ103	性器ヘルペスの診断と治療は?	6
CQ104	外陰尖圭コンジローマの診断と治療は?	9
CQ105	梅毒の診断と治療は?	11
CQ106	膣トリコモナス症の診断と治療は?	14
CQ107	カンジダ外陰腔炎の診断と治療は?	16
CQ108	細菌性膣症の診断と治療は?	19
CQ109	骨盤内炎症性疾患(PID)の診断は?	21
CQ110	骨盤内炎症性疾患(PID)の治療は?	23
CQ111	尿路感染症の診断と治療は?	25
CQ112	性感染症のスクリーニング(セット検査)は?	28

腫瘍

CQ201	子宮頸部細胞診の適切な実施法は?	30
CQ202	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
CQ203	ハイリスク HPV 検査はどのような場合に使うか?	36
CQ204	組織診で確認された CIN1/2(軽度・中等度異形成)の 管理・治療は?	40
CQ205	子宮頸部円錐切除術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?	43
CQ206	子宮頸管部のポリープ状病変の取り扱いは?	45
CQ207	HPV ワクチン接種の対象は?	47
CQ208	HPV ワクチン接種の際の説明は?	49
CQ209	HPV ワクチン接種の方法は?	52
CQ210	子宮内膜細胞診の適切な採取法と検査対象者は?	54
CQ211	異型のない子宮内膜増殖症の診断と治療は?	56
CQ212	子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いは?	58
CQ213	子宮鏡検査はどのような場合(疾患)に行うか?	60
CQ214	子宮鏡下子宮筋腫摘出術を行うのは?	62
CQ215	妊孕性温存の希望・必要がない場合の子宮筋腫の取り扱いは? —子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く—	64
CQ216	妊孕性温存の希望・必要がある場合の子宮筋腫の取り扱いは? —子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く—	66
CQ217	子宮腺筋症の診断と治療は?	68

CQ218	マイクロ波子宮内膜アブレーションを行う際の留意点は？	70
CQ219	良性腫瘍と考えられる卵巢嚢胞の鑑別診断と管理は？	72
CQ220	出血性黄体嚢胞・卵巢出血の診断は？	76
CQ221	卵巢子宮内膜症性嚢胞(チョコレート嚢胞)の治療は？	78
CQ222	嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？	80
CQ223	バルトリン腺嚢胞の取り扱いは？	82
CQ224	婦人科がん治療後の経過観察は？	83
CQ225	婦人科悪性腫瘍(境界・低悪性度を含む)の治療後に 卵巢機能消失・低下した場合のホルモン補充療法は可能か？	86
CQ226	乳がん検診はどのように行うか？	88
CQ227	乳腺症の管理はどのように行うか？	90
CQ228	家族性腫瘍について問われた場合の対応は？	92
CQ229	がん薬物療法中の発熱性好中球減少症(FN)における 外来管理の留意点は？	95

内分泌・不妊

CQ301	性成熟期女性の不正性器出血における診察上の留意点は？	97
CQ302	月経周期異常を診断する場合の留意点は？	100
CQ303	月経周期異常の治療法は？	102
CQ304	月経周期の調節方法は？	104
CQ305	機能性月経困難症の治療は？	106
CQ306	器質性疾患のない慢性の異常子宮出血(過多月経を含む)に対する 薬物療法は？	108
CQ307	器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する 薬物療法は？	110
CQ308	器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する 薬物療法以外の治療は？	112
CQ309	思春期女子の診察上の留意点は？	114
CQ310	思春期女子の治療上の留意点は？	116
CQ311	第2次性徴の遅れを相談されたら？	118
CQ312	体重減少性無月経の取り扱いは？	120
CQ313	早発卵巢不全(POI)の取り扱いは？	123
CQ314	ターナー症候群の管理は？	125
CQ315	XY女性の管理は？	127
CQ316	先天性の子宮形態異常の診断は？	129
CQ317	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群の管理は？	131
CQ318	不妊症の原因検索としての一次検査は？	133
CQ319	原因不明不妊に対する対応は？	135
CQ320	男性不妊治療は？	138
CQ321	子宮卵管造影で卵管に異常所見がみられた場合の取り扱いは？	141
CQ322	高プロラクチン血症の診断は？	144
CQ323	高プロラクチン血症の治療は？	146
CQ324	排卵障害を有する不妊症に対する排卵誘発法の注意点は？ (ARTを除く)	148
CQ325	配偶者間人工授精(AIH)を行ううえでの留意点は？	151
CQ326	多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)の診断と治療は？	153
CQ327	卵巢過剰刺激症候群(OHSS)の発症や重症化の予防は？	156
CQ328	悪性腫瘍に罹患した女性患者に対する 妊孕性温存について尋ねられたら？	159
CQ329	不育症に関する染色体異常の扱いは？	161

女性医学

CQ401	低用量経口避妊薬(OC), 低用量エストロゲン・ プロゲスチン配合薬(LEP)を処方するときの説明は？	164
CQ402	子宮内避妊用具(IUD)・レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS)を装着する時の説明は？	170
CQ403	緊急避妊法の実施法とその留意点は？	172
CQ404	月経前症候群の診断・管理は？	174
CQ405	女性アスリートの診療上の留意点は？	177
CQ406	更年期障害の診断上の留意点は？	180
CQ407	更年期障害への対応は？	182
CQ408	ホルモン補充療法(HRT)の有害事象についての説明は？	185
CQ409	更年期の精神症状に対する薬物療法はどのように行うか？	188
CQ410	更年期障害に対する漢方治療・補完代替医療は どのように行うか？	190
CQ411	女性性機能不全の管理は？	192
CQ412	更年期以降の女性の生活習慣病のリスク評価は？	194
CQ413	女性の脂質異常症の取り扱いは？	197
CQ414	骨粗鬆症を予防するには？	201
CQ415	閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？	203
CQ416	閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？	206
CQ417	非感染性外陰部掻痒症の診断と治療は？	209
CQ418	閉経後の女性に腔・外陰部の不快症状の訴えがあったら？	212
CQ419	女性下部尿路症状(FLUTS)(頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁, 排尿困難, 膀胱痛)の初期対応は？	214
CQ420	尿失禁の診断は？	217
CQ421	腹圧性尿失禁・混合性尿失禁の治療は？	219
CQ422	過活動膀胱の外来管理は？	221
CQ423	骨盤臓器脱の診断は？	224
CQ424	骨盤臓器脱の治療は？	226
CQ425	ガス失禁, 便失禁の訴えがあったときの初期対応は？	228
CQ426	パートナーからの暴力を疑った時の対応は？	230
CQ427	性暴力を受けた女性への対応は？	234
CQ428	性虐待が疑われる女兒への対応は？	238
CQ429	性同一性障害(性別不合)のホルモン療法の取り扱いは？	243
索引		i

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 巻頭言

日本産科婦人科学会理事長
木村 正

日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同編集による「産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編」は2011年初版発行から9年が経過し、この度改訂第4版である2020年版を発売する運びとなりました。この間、歴代作成委員・評価委員の諸先生方、そして絶えず建設的なご意見を下さった両会会員の先生方に深甚なる敬意を表します。今回の作成委員長小林 浩先生、副委員長松本光司先生をはじめ作成委員会委員のみなさまの多大なご努力に心より感謝申し上げます。また、両会の調整を担っていただきました調整役・生水真紀夫先生、前田津紀夫先生に深謝いたします。

婦人科外来診療は全ての年代の女性の総合的なヘルスケアを担う、国民にとっても大変重要な領域です。本ガイドラインの最大の目的は産婦人科医とその医療を受ける国民に良質な標準治療（現在考えられる最も良い治療）を提示しケアの質を向上することにあります。そのために「患者のケアを最適化することを目的とした推奨を含む文章。推奨は、エビデンスのシステマティックレビューと、複数の選ぶうるケアの選択肢についての益と害に関する評価に基づいて作成される。」というガイドライン作成の根本的理念に則り、かつ日本におけるコンセンサスも考えつつ本書は作成されました。日本における女性のヘルスケアに関しては過去に低用量経口避妊薬の承認が大変遅れたり、HPV（子宮頸がん予防）ワクチンをめぐる混乱、出生前・着床前診断に関する議論、などを見てみると決して国際標準に見合った医療サービスを提供できていない面があります。男性の関係する治療（男性型脱毛症や勃起不全など）やがんゲノム医療は国際標準の展開が速やかになされているが、女性だけの問題になるとやや歩みが遅かったり様々な軋轢が生じる、と感じるのは私の個人的僻みなのかもしれません。全年代の女性にエビデンスに基づく十分なヘルスケアが普及することは、超少子化社会、超高齢化社会に直面した我が国の問題解決に大きく寄与するものと考えます。女性ヘルスケアの概念を包括するものとして、WHOなどの国際機関が推進する“リプロダクティブヘルス”があります。日本政府も批准し、内閣府ホームページにも掲げられているこの理念は、女性の性と健康に関する健康の増進だけではなく、そのパートナーや、パートナーとの関係をも含む幅広い概念で、まさに両会会員の皆様が日々外来で実践されていることです。このガイドラインを、日本におけるリプロダクティブヘルスの向上に是非ともお役立ていただきたいと思っております。

私たちの目の前におられる患者は個体差や、その生活背景などの差が大きく、医療の成果は不確実性に満ちていることは周知の通りです。両会が産科でガイドラインをはじめて刊行した2008年版の巻頭言には“ガイドラインに準拠するか否かの最終判断は、各医師の裁量権に任される”，と明記されており、現在では，“取り得る最善の方針を決定するのは十分な知識を持つ各医師と患者の協働による”となると思っております。この考えはガイドライン編纂の際に踏襲されており、本書の内容を患者とのコミュニケーションツールの一つとして用いていただき、最善の方針を決めていただきたいと思っております。

本書はこれから婦人科学の向上、刷新を目指す若い先生方に乗り越えるべき目標を示しました。ガイドラインはあくまで現時点での標準であり、この通りに治療をしてもうまく行かない患者は出てきます。その方々が有する特性を抽出し、新しい、もっと良い方法を、臨床研究法に則った透明性のある正しいプロトコルで研究することは未来の患者のためにとっても大切です。特に若手・中堅の先生方はぜひ本書を読むだけで終わらずにその参考文献を読み、ガイドラインの結論に至る先人たちの努力と、今の医学が足りない部分を感じ取っていただきたいと思っております。

本書が、全ての年代の先生方のお役に立ち、日本の婦人科医療・リプロダクティブヘルスのさらなる向上と国民の皆様様の幸せの一助となることを期待しております。

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編

日本産婦人科医会会長 木下 勝之

「産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編」の改訂第4版となる2020年版が上梓されます。この間、ガイドライン作成委員会のメンバーを中心に臨床課題に関する質問から回答に至るまで、何度も検討を加えたうえで、最終的に学術集会に合わせて開催されるコンセンサスマーケティングで、出席した日本産科婦人科学会会員と日本産婦人科医会会員からの質問や意見を受け、確認作業をへて、最終的に完成したものです。

今日では、このガイドラインを参考にしない医師はほとんどいないほどに、普及しました。外来のデスクに置いておくだけでなく、スマホを開いてすぐ調べる若手医師は多く、標準的産婦人科医療を目指して、日々切磋琢磨している姿が目に見えます。

診療の現場を考えてみますと、症状や所見から必ず鑑別診断のための様々な検査を行います。外陰部ヘルペスや帯状疱疹等すぐ所見だけで診断がつく場合もありますが、多くの場合は検査結果が出る数日後に適切な診断がつくことが多いと思います。しかし、症状が続き不快であったり不安である患者にとっては、とにかく症状を除いてほしいと思って来院しているわけですから、検査結果を待たずに暫定的な診断名をつけて、処方または処置をするのが、外来の現場です。そのような時に、推定した診断名をガイドラインで調べて、自分の診断方法や処方はこれでよかったかあるいは他の処方例はあるのか等を知るのに役立ちます。

今でも外来診療をしています。ガイドラインの内容を全て知っていて、産婦人科関連の知識は何でも分かっているからと言って、外来診療が安心してできるというわけではありません。

診療の基本は、患者さんが医師に対して安心感を持つことから始まります。それは、医師と患者との関係についてしっかり理解している医師にして始めて可能となります。患者さんが病院や診療所を訪れる時の気持ちは、見かけ上、そんなに深刻そうには見えなくとも、実は、不快だ、不安だ、怖い等の気持ちをもって来院していることを理解しておかねばなりません。言い換えれば、患者さんの不安や恐怖の気持ちを、医師は無言のうちに汲んであげることです。一見、何でもないように振る舞う患者さんであっても、心のうちに秘めている不安や恐れを、無言のうちに汲んであげることから診療は始まります。患者さんに接する医師は、不安感や恐怖心を呼び覚ますような言動は現に慎まねばなりませんし、穏やかに落ち着いて患者さんの訴えに耳を傾け、静かに応えてあげねばなりません。それは言い換えれば患者さんに安心感を与えることであり、次には頼りにされ、診療がスムーズに進む基本になります。保険診療の外来の現場では、とにかく多数の患者さんをこなすようすことが求められることが多いのですが、どんなに忙しくても医師と患者の基本的関係をしっかりと理解し実践することから外来診療は成り立つことを知っておいてほしいと思います。その上で、診療ガイドラインを参考にして、外来診療の日々から、一例一例これでよかったのか、もっと適切な対応の仕方はなかったかを考えて、症例を積み上げていくことから、自分の中に、ガイドラインを越えた産婦人科医療の多くの引き出しができていくことを期待しています。また、このガイドライン作成に尽力された小林 浩委員長をはじめ委員の皆様には深甚なる謝意を表します。

産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020 年の編纂に当たって

作成委員会委員長 小林 浩
作成委員会副委員長 松本 光司

2011 年、2014 年と 2017 年に産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編が発刊され、今回が 4 回目の改定版となります。本ガイドラインは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。産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020 年の作成に当たり、作成委員会委員長 小林 浩、作成委員会副委員長 松本光司、学会調整役 峯岸 敬先生、工藤美樹先生、生水真紀夫先生、医会調整役 前田津紀夫先生および 24 名の作成委員（学会側推薦 12 名、医会側推薦 12 名：感染症分野取りまとめ 宮崎博章先生、腫瘍分野取りまとめ 甲賀かをり先生、内分泌・不妊分野取りまとめ 高井 泰先生、女性医学分野取りまとめ 寺内公一先生）による体制でスタートしました。川口龍二先生が作成委員会の全体を取りまとめる幹事を担当しました。

2020 年版ガイドラインの特徴は可能な限りコンパクトにし、各 CQ は原則見開き 2 ページ、3000 文字に収める努力をしたことです。そのため、引用文献は筆頭著者のみ記載し、文献タイトルは割愛しました。さらに一部の CQ に対してはシステムティックレビューを採用しました。第 1 回作成委員会を 2017 年 10 月 15 日、第 2 回を 12 月 22 日、第 3 回を 2018 年 2 月 16 日、第 4 回を 3 月 18 日、第 5 回を 4 月 14 日、第 6 回を 5 月 20 日、第 7 回を 6 月 15 日、第 8 回を 7 月 27 日に開催しました。引き続き評価委員会が 4 回開催され、そこで議論された意見を再度作成委員会内で検討し修正を加えました。その後、2019 年 4 月 12 日に第 71 回日本産科婦人科学会学術集会にて第 1 回目のコンセンサスミーティング（名古屋、出席者 441 名）を、5 月 19 日に第 2 回目のコンセンサスミーティング（東京、出席者 59 名）を、6 月 15 日に第 137 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会にて第 3 回目のコンセンサスミーティング（東京、出席者 92 名）を開催し、会員からの意見を集約し、作成委員会で再度修正しました。その後、日本産科婦人科学会雑誌の 8 月号と 10 月号にすべての CQ&A 案を公開し、会員からの意見を求めました。この間、会員からメールや Fax によるご意見もいただき感謝申し上げます。

さて、IX ページの表を見ていただきますと、2017 年ガイドラインとの違いがご理解いただけるものと思います。感染症には 12 の CQ が、腫瘍には 29 の CQ が、内分泌・不妊には 29 の CQ が、女性医学には 29 の CQ が網羅されており、すべて合わせると 99 の CQ から構成されています。そのうち、タイトル自体を変更したのが 15 項目（16%）、Answer を変更したものは 58 項目（59%）に及びます。解説は最新情報に変更しております。さらに新規の CQ が 4 項目追加され、「がん薬物療法中の発熱性好中球減少症（FN）における外来管理の留意点は？」「器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する薬物療法は？」「ガス失禁、便失禁の訴えがあったときの初期対応は？」「性虐待が疑われる女児への対応は？」が取り上げられました。本書は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・治療法の方向性を示すことを目的としていますので、可能な限りアクションにつながる内容としておりますので、婦人科外来診療にご活用いただければ幸いです。日本産科婦人科学会から発刊されている必修知識ならびに日本産婦人科医会から発刊されている研修ノートとダブルスタンダードにならないように逐次調整を行いながら作成に心がけました。

最後に本書を作成するにあたり、ボランティア精神で忙しい時間を縫って作成、評価、修正いただきました作成委員会委員および評価委員会委員の先生方、幹事の川口龍二先生、システムティックレビュー担当の鈴木孝明様（奈良県立医科大学附属図書館ヘルスサイエンス情報専門員・上級）、学会と医会ならびに作成委員会と評価委員会を取りまとめていただいた調整役の峯岸 敬先生、工藤美樹先生、生水真紀夫先生、前田津紀夫先生、学会期間中の多忙なスケジュールの中をガイドラインコンセンサスミーティングの場を提供していただきました第 71 回日本産科婦人科学会学術講

演会学術集会長 吉川史隆先生（名古屋大学），第 137 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会長 森田峰人先生（東邦大学），最後に事務作業を適切かつ迅速に行ってくださいました学会・医会事務局の方々にも感謝申し上げます。



「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020」の刊行に際して

評価委員会委員長 若槻 明彦
評価委員会副委員長 木戸 道子

この度、「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020」が発刊されることになりました。本ガイドラインは2011年の初版以来、3年ごとに改訂され、今回が4回目の改訂となります。産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020の作成委員会の委員長は前回に引き続き、小林浩先生がお務めになりました。作成委員会で各項目のクリニカルクエスチョン（CQ）のアンサーと解説を多くの議論の中で作成していただき、評価委員会においてはそのプロセスをふまえて内容を評価いたしました。

産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020は日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同による編集であることから、評価委員はそれぞれの会より選出し、前回と半数が交代する形で構成いたしました。委員長、副委員長の選出後、領域を4つに分類し、生殖内分泌領域は6名、女性ヘルスケア領域は5名、婦人科腫瘍領域は6名、感染症領域は2名の委員に担当していただきました。各領域のまとめ役のリーダーとして、生殖内分泌領域は前田長正先生に、女性ヘルスケア領域は木戸道子先生に、婦人科腫瘍領域は斎藤豪先生に、感染症領域は深澤一雄先生にお願いしました。評価方法としては、作成委員会からの原稿を各領域で担当委員に振り分け、それぞれの委員がまず内容の検討を行いました。続いて各領域で議論を行い、とりまとめた内容を全体の委員会にてCQそれぞれについて読みあわせながら慎重な議論を重ねました。全体会議は、平成30年10月12日、平成30年12月5日、平成30年12月27日、平成31年1月17日の計4回行いました。この会議では、原稿の内容につき、作成委員会でのいった経緯で作成されたのかなど確認のために、作成委員会委員長の小林浩先生が毎回陪席下さり、議論に参加いただきました。

今回の改訂では、新たに婦人科腫瘍領域においてCQ229が、生殖内分泌領域においてCQ307と311が、女性ヘルスケア領域においてCQ425と428が追加されました。また、CQ301では、これまで使用されていた不正性器出血、機能性出血、器質性出血等の用語を異常子宮出血（AUB：Abnormal uterine bleeding）という概念に統一し、PALM-COEINの分類に基づいた原因検索を行うことが提案されました。さらに、異常子宮出血に対する対応として既存のCQ303、306、308が改訂され、CQ307が新たに追加されました。このように、異常子宮出血の項目は、評価委員会においてとくに時間をかけ議論いたしました。また、CQ428の「性虐待が疑われる女児への対応は？」は、評価委員より心身に傷を受けた被害者に対する配慮を優先すべきとの意見があり、タイトル、アンサー、解説の内容だけでなく文章の表現にまで踏み込んだ議論が行われました。

最終的には、評価委員会で議論された内容の原稿を作成委員会にお送りし、作成委員会では評価委員会からのコメントに対してさらに検討が行われ、ガイドライン案が作られました。この案に対して両会会員の先生方からのご意見をいただくために、3回のコンセンサスミーティングが開催され、また日本産科婦人科学会会誌に掲載しパブリックコメントをいただく機会を得ました。このように多くの先生方の現場からのご意見も反映させ、最終的に発刊に至っております。

現在、数多くの診療ガイドラインが存在し、実地臨床の場において、臨床診断や治療方針の決定に必要不可欠となってきています。一方、診療ガイドラインを作成、改訂するためには、多くの最新のエビデンスに基づくとともに、社会や日常診療の現状に沿った内容にアップデートしていく必要があります。多大なる労力を要します。今回、多くの時間をかけて産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020の評価に携わっていただきました総勢20名の評価委員会の先生方ならびに事務局の皆様に深甚なる謝辞を申し上げます。本ガイドラインが全国の産婦人科医師の実地臨床の場で広く活用され、婦人科外来診療の発展に役立つことを祈念いたします。

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020

ガイドライン 婦人科外来編 2020 作成委員会

委員長

小林 浩 奈良県立医科大学附属病院

副委員長

松本 光司 昭和大学病院

委員

石川 哲也 昭和大学病院

石谷 健 北里大学北里研究所病院

岡垣 竜吾 埼玉医科大学病院

小川真里子 学校法人東京歯科大学 東京歯科大学市川総合病院

沖 利通 国立大学法人 鹿児島大学

小澤 伸晃 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

川口 龍二 奈良県立医科大学附属病院

川崎 薫 国立大学法人 京都大学医学部附属病院

桑原 慶充 日本医科大学付属病院

甲賀かおり 東京大学医学部附属病院

佐藤 雄一 産科婦人科館出張 佐藤病院

高井 泰 埼玉医科大学 総合医療センター

田中 京子 東邦大学医療センター大橋病院

種部 恭子 女性クリニック We 富山

寺内 公一 東京医科歯科大学

藤堂 幸治 独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター

能瀬さやか 東京大学医学部附属病院

野田 恒夫 クリニック ミズ ソフィア

馬場 長 岩手医科大学附属病院

藤井絵里子 医療法人社団 松和会 池上総合病院

藤井多久磨 藤田医科大学医学部産婦人科学講座

宮崎 博章 小倉記念病院

吉野 修 北里大学病院

吉村 和晃 産業医科大学若松病院

(以上 26 名)

システムティックレビュー担当

鈴木 孝明 奈良県立医科大学附属図書館

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020

ガイドライン 婦人科外来編 2020 評価委員会

委員長

若槻 明彦 愛知医科大学病院

副委員長

木戸 道子 日本赤十字社医療センター

委員

五十嵐敏雄 帝京大学ちば総合医療センター

岩成 治 島根県立中央病院

岡野 浩哉 飯田橋レディースクリニック

梶山 広明 名古屋大学医学部産科婦人科学教室

倉林 工 新潟市民病院

栗林 靖 医療法人社団 杉四会 杉山産婦人科

五味淵秀人 医療法人社団 川添記念会 四谷川添産婦人科

齋藤 豪 札幌医科大学産婦人科学講座

武知 公博 公立昭和病院

谷村 悟 富山県立中央病院

檜原 久司 大分大学医学部附属病院

西ヶ谷順子 杏林大学医学部付属病院

沼 文隆 独立行政法人地域医療機能推進機構 徳山中央病院

野口 靖之 愛知医科大学医学部産婦人科学教室

廣井 久彦 ひろいウィメンズクリニック

深澤 一雄 獨協医科大学病院

前田 長正 高知大学医学部医学科産科婦人科学講座

安井 敏之 国立大学法人 徳島大学医歯薬学研究部生殖・更年期医療学

(以上 20 名)

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020

診療ガイドライン運営委員会

調整役

工藤 美樹	広島大学医学部産婦人科（2017年～2019年5月）
生水真紀夫	千葉大学大学院医学研究院生殖医学講座（2019年6月より）
前田津紀夫	前田産科婦人科医院

主務幹事

桑原 慶充	日本医科大学付属病院（2019年6月より）
平田 英司	広島大学医学部産婦人科（2017年～2019年5月）

（以上5名）



産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020 年（2017 年との比較，タイトル，タイトル変更，Answer 変更，解説変更の有無）

2020 年	2017 年	タイトル	タイトル変更	Answer 変更	Answer 変更の内容	解説変更
CQ101	CQ101	クラミジア子宮頸管炎の診断と治療は？	無	有	A2 修正	有
CQ102	CQ102	淋菌感染症の診断と治療は？	無	有	A7 追加. A2 推奨レベル C → B	有
CQ103	CQ103	性器ヘルペスの診断と治療は？	無	無	変更なし	有
CQ104	CQ104	外陰尖圭コンジローマの診断と治療は？	無	無	変更なし	有
CQ105	CQ106	梅毒の診断と治療は？	無	有	A6 追加	有
CQ106	CQ107	腔トリコモナス症の診断と治療は？	無	有	旧 A4, 6 削除	有
CQ107	CQ108	カンジダ外陰腔炎の診断と治療は？	無	無	変更なし	有
CQ108	CQ109	細菌性陰症の診断と治療は？	無	無	変更なし	有
CQ109	CQ110	骨盤内炎症性疾患（PID）の診断は？	無	有	[特異的診断基準] の 2 を削除	有
CQ110	CQ111	骨盤内炎症性疾患（PID）の治療は？	無	有	A2, A4 修正	有
CQ111	CQ112	尿路感染症の診断と治療は？	無	有	A1～3 修正	有
CQ112	CQ105	性感染症のスクリーニング（セット検査）は？	無	有	旧 A2, A3 修正し (A2 推奨レベル C → B), 順番入替え	有
CQ201	CQ201	子宮頸部細胞診の適切な実施法は？	有	有	A3 追加	有
CQ202	CQ202	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？	無	有	A3 修正	有
CQ203	CQ203	ハイリスク HPV 検査はどのような場合に使うか？	無	有	A2, A3 修正. A1, A3 推奨レベル C → B	有
CQ204	CQ204	組織診で確認された CIN1/2（軽度・中等度異形成）の管理・治療は？	無	無	変更なし	有
CQ205	CQ205	子宮頸部円錐切除術の低侵襲代替法としての LEEP, レーザー蒸散はどのような場合に行うか？	無	有	A3 推奨レベル C → B	有
CQ206	CQ206	子宮頸管部のポリープ状病変の取り扱いは？	無	無	変更なし	有
CQ207	CQ207	HPV ワクチン接種の対象は？	無	有	旧 A7 削除	有
CQ208	CQ208	HPV ワクチン接種の際の説明は？	無	無	変更なし	有
CQ209	CQ209	HPV ワクチン接種の方法は？	無	有	A2 修正	有
CQ210	CQ210	子宮内膜細胞診の適切な採取法と検査対象者は？	無	無	変更なし	有
CQ211	CQ211	異型のない子宮内膜増殖症の診断と治療は？	無	有	A1, A4 修正	有
CQ212	CQ212	子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いは？	無	無	変更なし	有
CQ213	CQ213	子宮鏡検査はどのような場合（疾患）に行うか？	無	有	A1 修正「子宮奇形」→ 「先天性子宮形態異常」	有
CQ214	CQ214	子宮鏡下子宮筋腫摘出術を行うのは？	無	無	変更なし	有
CQ215	CQ215	妊孕性温存の希望・必要がない場合の子宮筋腫の取り扱いは？—子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけが対応できる症例を除く—	無	無	変更なし	有

CQ216	CQ216	妊孕性温存の希望・必要がある場合の子宮筋腫の取り扱い？—子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術がで対応できる症例を除く—	無	無	変更なし	有
CQ217	CQ217	子宮腺筋症の診断と治療は？	無	無	変更なし	有
CQ218	CQ218	マイクロ波子宮内膜アブレーションを行う際の留意点は？	無	無	変更なし	有
CQ219	CQ219	良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞の鑑別診断と管理は？	無	無	変更なし	有
CQ220	CQ220	出血性黄体嚢胞・卵巣出血の診断は？	無	無	変更なし	有
CQ221	CQ221	卵巣子宮内膜症性嚢胞（チョコレート嚢胞）の治療は？	無	有	A4 修正	有
CQ222	CQ222	嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？	無	無	変更なし	有
CQ223	CQ223	バルトリン腺嚢胞の取扱いは？	無	有	A1, A2, A3, A4, A5 修正	有
CQ224	CQ224	婦人科がん治療後の経過観察は？	無	無	変更なし	有
CQ225	CQ225	婦人科悪性腫瘍（境界・低悪性度を含む）の治療後に卵巣機能消失・低下した場合のホルモン補充療法は可能か？	無	有	A3 推奨レベル C → B	有
CQ226	CQ226	乳がん検診はどのように行うか？	無	無	変更なし	有
CQ227	CQ227	乳腺症の管理はどのように行うか？	無	無	変更なし	有
CQ228	CQ228	家族性腫瘍について問われた場合の対応は？	無	無	変更なし	有
CQ229	—	がん薬物療法中の発熱性好中球減少症（FN）における外来管理の留意点は？	新規	新規	新規	新規
CQ301	CQ307	性成熟期女性の不正性器出血における診察上の留意点は？	有	有	旧 A1 を A1～A3 に分割（推奨レベル B → A）	有
CQ302	CQ302	月経周期異常を診断する場合の留意点は？	有	有	旧 A1 を A1, A2 に分割. 旧 A2 → A3（修正）	有
CQ303	CQ303	月経周期異常の治療法は？	有	有	A1, A2, A3 修正	有
CQ304	CQ403	月経周期の調節方法は？	無	有	A1, A2 修正	有
CQ305	CQ304	機能性月経困難症の治療は？	無	無	変更なし	有
CQ306	CQ305	器質性疾患のない慢性の異常子宮出血（過多月経を含む）に対する薬物療法は？	有	有	A2 の推奨レベル C → B	有
CQ307	—	器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する薬物療法は？	新規	新規	新規	新規
CQ308	CQ306	器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する薬物療法以外の治療は？	有	有	A3 と A4 順番入替. 推奨レベル C → B	有
CQ309	CQ401	思春期女子の診察上の留意点は？	無	有	A2 修正. A4 追加	有
CQ310	CQ402	思春期女子の治療上の留意点は？	無	有	A1, A2, A3, A4 修正	有
CQ311	CQ301	第 2 次性徴の遅れを相談されたら？	有	有	A1 修正. A2 追加. 旧 A4 削除	有
CQ312	CQ308	体重減少性無月経の取扱いは？	無	無	A2, 5 修正	有
CQ313	CQ312	早発卵巣不全（POI）の取扱いは？	有	有	旧 A4 削除. A2 修正. A3, A5 追加	有
CQ314	CQ310	ターナー症候群の管理は？	無	有	A1, 2, 3, 4, 6 修正	有
CQ315	CQ311	XY 女性の管理は？	無	有	A4 修正	有

CQ316	CQ316	先天性の子宮形態異常の診断は？	有	有	旧 A1, A2, A3 → A1, A2 に統合. 旧 A4 修正の上, A3	有
CQ317	CQ327	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群の管理は？	無	無	変更なし	有
CQ318	CQ314	不妊症の原因検索としての一次検査は？	無	無	変更なし	有
CQ319	CQ323	原因不明不妊に対する対応は？	無	有	旧 A3, 4, 5 を統合して A3	有
CQ320	CQ324	男性不妊治療は？	無	有	A5 修正	有
CQ321	CQ315	子宮卵管造影で卵管に異常所見がみられた場合の取り扱いは？	有	有	A1, A2, A3, A4, 修正	有
CQ322	CQ317	高プロラクチン血症の診断は？	無	有	A5 修正	有
CQ323	CQ318	高プロラクチン血症の治療は？	無	有	A4 修正	有
CQ324	CQ319	排卵障害を有する不妊症に対する排卵誘発法の注意点は？(ART を除く)	無	無	A4 推奨レベル C → B	有
CQ325	CQ320	配偶者間人工授精 (AIH) を行ううえでの留意点は？	無	無	変更なし	有
CQ326	CQ321	多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の診断と治療は？	無	有	A3-6) を追加. 推奨レベル A3-3) C → B	有
CQ327	CQ322	卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症や重症化の予防は？	無	無	変更なし	有
CQ328	CQ325	悪性腫瘍に罹患した女性患者に対する妊孕性温存について尋ねられたら？	無	有	A3 削除	有
CQ329	CQ326	不妊症に関する染色体異常の取り扱いは？	無	無	変更なし	有
CQ401	CQ405	低用量経口避妊薬 (OC), 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤 (LEP) を処方するときの説明は？	有	有	A3 追加. A6, A7 修正. A8 追加	有
CQ402	CQ406	子宮内避妊用具 (IUD)・レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) を装着する時の説明は？	無	無	修正なし	有
CQ403	CQ404	緊急避妊法の実施法とその留意点は？	無	有	A1, A2, A3 修正. A2, A3 推奨レベル C → B, B → A	有
CQ404	CQ409	月経前症候群の診断・管理は？	無	有	A1~6 修正. A4 推奨レベル C → B	有
CQ405	CQ309	女性アスリートの診療上の留意点は？	無	有	A2, 3 修正	有
CQ406	CQ411	更年期障害の診断上の留意点は？	無	無	変更なし	有
CQ407	CQ412	更年期障害への対応は？	無	無	変更なし	有
CQ408	CQ414	ホルモン補充療法 (HRT) の有害事象についての説明は？	有	有	A1~4 修正	有
CQ409	CQ413	更年期の精神症状に対する薬物療法はどのように行うか？	無	無	変更なし	有
CQ410	CQ415	更年期障害に対する漢方治療・補完代替医療はどのように行うか？	無	無	変更なし	有
CQ411	CQ410	女性性機能不全の管理は？	無	有	A4 修正 (推奨レベル C → B)	有
CQ412	CQ416	更年期以降の女性の生活習慣病のリスク評価は？	無	有	A5 修正	有
CQ413	CQ417	女性の脂質異常症の取り扱いは？	無	有	A1~3 修正	有
CQ414	CQ420	骨粗鬆症を予防するには？	無	無	変更なし	有

CQ415	CQ418	閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？	無	無	変更なし	有
CQ416	CQ419	閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？	無	無	変更なし	有
CQ417	CQ422	非感染性外陰部掻痒症の診断と治療は？	有	有	A1 追加	有
CQ418	CQ421	閉経後の女性に腔・外陰部の不快症状の訴えがあったら？	有	有	A1, A2, A5 追加. 旧 A1, A2 → A4 に統合	有
CQ419	CQ425	女性下部尿路症状 (FLUTS) (頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁, 排尿困難, 膀胱痛) の初期対応は？	無	有	A1 修正 (旧 A3 と統合). A3 推奨レベル B → A	有
CQ420	CQ426	尿失禁の診断は？	無	有	A4 修正	有
CQ421	CQ427	腹圧性尿失禁・混合性尿失禁の治療は？	無	有	旧 A3 削除, A3 修正	有
CQ422	CQ428	過活動膀胱の外来管理は？	無	有	A4, 6 修正. A3 推奨レベル C → B	有
CQ423	CQ423	骨盤臓器脱の診断は？	無	有	旧 A5 削除	有
CQ424	CQ424	骨盤臓器脱の治療は？	無	無	変更なし	有
CQ425	—	ガス失禁, 便失禁の訴えがあったときの初期対応は？	新規	新規	新規	新規
CQ426	CQ407	パートナーからの暴力を疑った時の対応は？	有	有	A1 推奨レベル B → A. A2, 3 修正 (推奨レベル A)	有
CQ427	CQ408	性暴力を受けた女性への対応は？	有	有	A2, A3, A4 修正. A6 追加	有
CQ428	—	性虐待が疑われる女兒への対応は？	新規	新規	新規	新規
CQ429	CQ313	性同一性障害 (性別不合) のホルモン療法の取り扱いは？	有	有	A1, A6 修正. A2, A7 を追加	有

新規 CQ 採用の背景

CQ229 がん薬物療法中の発熱性好中球減少症 (FN) における外来管理の留意点は？

Answer

1. MASCC スコアを使用して重症化に関するリスク評価を行う。(B)
2. 重症化のリスクが低い場合に経口抗菌薬による外来治療が可能である。(C)

【新規 CQ 採用の背景】

産婦人科医の医師偏在が背景にある。都市圏外で開業もしくは勤務する先生方から出た下記①～⑤の要望を取り入れた CQ である。

- ① 地域医療施設の担当医が必ずしも腫瘍専門ではない。
- ② FN の対応まで主治医 (治療病院) に連絡・確認するのは遠慮がある。
- ③ FN 診療ガイドラインの存在を知らない。
- ④ FN 診療ガイドラインの内容が多岐に渡っていてエッセンスを把握しにくい。
- ⑤ FN 診療ガイドラインのエッセンスは「重症化のリスクが低い場合に外来治療が可能」だが、周知されているとは到底いえない状況である。

そこで、会員の中で腫瘍専門ではない、地域の産婦人科診療を幅広く担う必要のある先生を対象とした CQ を作成した。

CQ307 器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する薬物療法は？

Answer

1. エストロゲンとプロゲステンを同時に投与する。(B)
2. 抗線溶薬 (トラネキサム酸) を投与する (C)
3. プロゲステン製剤を投与する。(C)

4. エストロゲン製剤を投与する。(C)

【新規 CQ 採用の背景】

本ガイドラインにおいて、「非器質性子宮出血の治療法」は3つのCQで対応している。出血の状態を「慢性の異常子宮出血」と「大量の急性出血」に分け、「慢性の異常子宮出血」への対応は、CQ306「器質性疾患のない慢性の異常子宮出血（過多月経を含む）に対する薬物療法は？」（2017年度版のCQ305「器質性疾患のない過多月経の薬物療法は？」に相当）に記載している。

「大量の急性出血」への対応は、非薬物療法としてCQ308「器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する薬物療法以外の治療は？」（2017年度版の「器質性疾患のない過多月経の薬物療法以外の治療は？」に相当）と薬物療法として今回新たに採用したCQ307「器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する薬物療法は？」の2つに分けて記載した。なお、出血の原因検索には、PALM-COEINによる異常子宮出血の分類を用いる。

CQ425 ガス失禁、便失禁の訴えがあったときの初期対応は？

Answer

1. 失禁の状況、便の性状、既往歴、併存疾患について聞く。(A)
2. 肛門括約筋の断裂の有無をみる。(B)
3. 骨盤底筋訓練を指導する。(B)
4. 軟便の場合は固形化を行う。(B)
5. QOLの障害が高度であるときは専門とする医師に紹介する。(B)

【新規 CQ 採用の背景】

ガス失禁、便失禁の定義に関しては、本邦では日本大腸肛門病学会が「無意識または自分の意思に反して肛門からガスがもれる症状」をガス失禁、「無意識または自分の意思に反して肛門から便がもれる症状」を便失禁と定義している。本邦における便失禁の有症率は65歳以上の男性の8.7%、女性の6.6%と報告されている。また、便失禁を主訴に病院を受診する患者の8.5%は分娩時肛門括約筋損傷が原因とする報告もあり、産婦人科外来を受診した女性からガス失禁、便失禁の相談を受ける機会が多いと考えられるため、本ガイドラインに新規CQとして採用した。

CQ428 性虐待が疑われる女児への対応は？

Answer

1. 以下の医学的所見の有無を必要に応じて確認し、診療録に記載する。(A)
 - 1) 全身の外傷
 - 2) 女児に適した体位で観察される、外陰・腔・肛門の損傷またはその治癒後に認められる所見
 - 3) 性感染症
 - 4) 妊娠
 - 5) 腔内の異物
2. 急性期の場合は、体表・腔内の証拠を採取する。(A)
3. 診察時に本人が語った言葉と診察時の態度に関する情報を診療録に記載する。(A)
4. 1の医学的所見があり警察・児童相談所に未通告である場合は児童相談所に通告する。(A)

【新規 CQ 採用の背景】

2018年の刑法改正で、監護者性交等罪、監護者わいせつ罪が新設された。そこで、女児の診察が必須となったため、児童相談所やワンストップ支援センターから産婦人科医が診察を依頼される機会が増えている（改正刑法施行後2019年4月までの監護者性交等罪案件57件、監護者わいせつ罪案件32件）。しかし、診察所見の評価に関する国内文献がないため、診察医への負担が大きい。そこで、本CQにおいて、システマティックレビューを行い、性虐待を裏付ける根拠としてエビデンスがある医学的所見を明記した。

本書の構成および本書を利用するにあたっての注意点

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・治療法を示すことである。本書の浸透により、以下の4点が期待される。

- 1) 産婦人科医療施設における適正な医療水準の確保
- 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

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。「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。

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。

利益相反

本ガイドラインの作成ならびに評価を担当した委員、そしてそれに関連する者（配偶者、一親等内の親族、または収入・資産を共有する者）は、本学会利益相反委員会が調査を行った。その結果、一部の委員について企業間との研究・講演活動を通じた利益相反は存在していたが、本ガイドラインの推奨内容は、科学的根拠および会員のコンセンサスに基づくものであり、特定の団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない。

本書の構成

このガイドラインには99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。感染症には12項目のCQが、腫瘍には29項目のCQが、内分泌・不妊には29項目のCQが、女性医学は29項目のCQから構成されている。そのうち、2017年版と比べてタイトル自体を変更したのが15項目(16%)、Answerを変更したものは58項目(59%)に及ぶ。解説はすべてにおいて最新情報に更新している。

さらに時代の要請に答えられるような4項目のCQを新規に追加した。本書は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・治療法の方向性を示すことを目的としているので、可能な限りアクションにつながる内容とした。また、日本産科婦人科学会から発行されている必修知識ならびに日本産婦人科医会から発行されている研修ノートとダブルスタンダードにならないように逐次調整を行いながら作成を心がけた。

作成の基本方針

2019年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。従来、Answer, 解説, 文献の変更箇所にアンダーラインを引いていたが, 2020年版ではAnswerの変更箇所のみアンダーラインを引いている。

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内容に至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PMID(*PMIDから論文にアクセスする方法を参照)とエビデンスレベル(I, II, あるいはIII)が示されている。

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。

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」

以下に解釈例を示します。

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

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

システマティックレビューの記載法

以下の記載に統一した。

Pubmed:2000/01/01~2017/12/31

#1 Search “Child Abuse, Sexual” 7,609, #2 Search “Physical Examination” 1,281,611, #3 Search #1 and #2 505, #4 Search “Child Abuse, Sexual/diagnosis” 1,057, #5 Search #3 or #4 1,295, #6 Search “Colposcopy” OR “Genitalia, Female” OR “Anal Canal” OR genital OR anogenital OR anal OR hymen* 336,545, #7 Search “Sexually Transmitted Diseases” 428,028, #8 Search “Forensic Medicine” OR “legislation and jurisprudence” OR forensic OR legal 388,741, #9 Search #6 or #7 or #8 1,116,528, #10 Search #5 and #9 712, #11 Search #10 Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2017/12/31; English; Japanese 301. 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌：2000/01/01～2017/12/31

#1 Search “性的児童虐待” 319, #2 Search “性虐待” 452, #3 Search “小児” 374,911, #4 Search #2 and #3 266, #5 Search #1 or #4 462, #6 Search “理学的検査” 300,553, #7 Search “SH=診断” 1,116,170, #8 Search “診察” 1,413,993, #9 Search “診断/TH” 2,647,653, #10 Search #6 or #7 or #8 or #9 3,677,091, #11 Search #5 and #10, #12 Search (#11) and (DT=2000：2017 and LA=日本語, 英語) 105.

引用文献の記載方法

- ・雑誌名の略は PubMed および医中誌に従った。
- ・著者名は筆頭著者のみ記載し、紙面に限りがあり文献タイトルは割愛した。
- ・引用英文文献最後に PMID (*) を記載し、一番最後に文献のエビデンスレベルを記載した。
- ・ガイドラインなどで URL のみの場合は URL を記載し、作成委員が確認した最終アクセス日を記載した。
- ・web page を引用文献とする場合：National Institute for Health and Clinical Excellence: Fertility-Assessment and treatment for people with fertility problems. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/guidance-fertility-pdf> (最終アクセス日 2018 年 3 月 24 日) (guideline)
- ・コクランレビューを引用文献とする場合：Mücke M, et al.: Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. Cochrane Database Syst Rev 2015; 5: CD006788 PMID: 26026155 (I)

(*) PMID から論文にアクセスする方法

文献検索にかかる時間を軽減できるように配慮した。まず、この URL から PubMed にアクセスする。 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

PMID 番号を入力し、Search をクリックするとその論文にアクセスできる。PubMed から abstract は自由閲覧可能であるが、full paper が見られるかどうかは契約環境に影響される。

医中誌から論文にアクセスする方法

医中誌へのアクセスは、電子書籍から直リンク>医中誌 WEB ログイン画面>指定した論文のページとなる。本人の契約による ID、パスワードが必要になる。また、法人契約などで特定の IP アドレスからログイン画面を通過せずに論文ページが表示される場合もある。

エビデンスレベル

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

適応外の薬剤の投与、医療機器を使用した検査・処置についての留意点

添付文書に記載されていない（医薬品医療機器等法〔旧薬事法〕で承認されていない）効能・効果を目的とした使用、用法・用量での薬剤の使用、すなわち適応外の医薬品あるいは医療機器の使用が本書中に記載してある箇所がある。それらは、内外の研究報告から有用であり、利益が不利益を相当程度上回るとの判断から、その使用法を記載している。しかしながら、適応外使用は、添付文書上の安全性、有効性が検討されていないものも含まれる。さらに医薬品の使用で健康被害が起こった場合、医薬品副作用被害救済制度が適用されない可能性もある。したがって、これら薬剤の

投与，医療機器の使用，検査，処置が適応外である場合には，インフォームドコンセント後に行うことが望ましい。これら薬剤の使用法や検査・処置については，学会・医会としては今後，適応拡大について関係者に働きかけていくことになる。

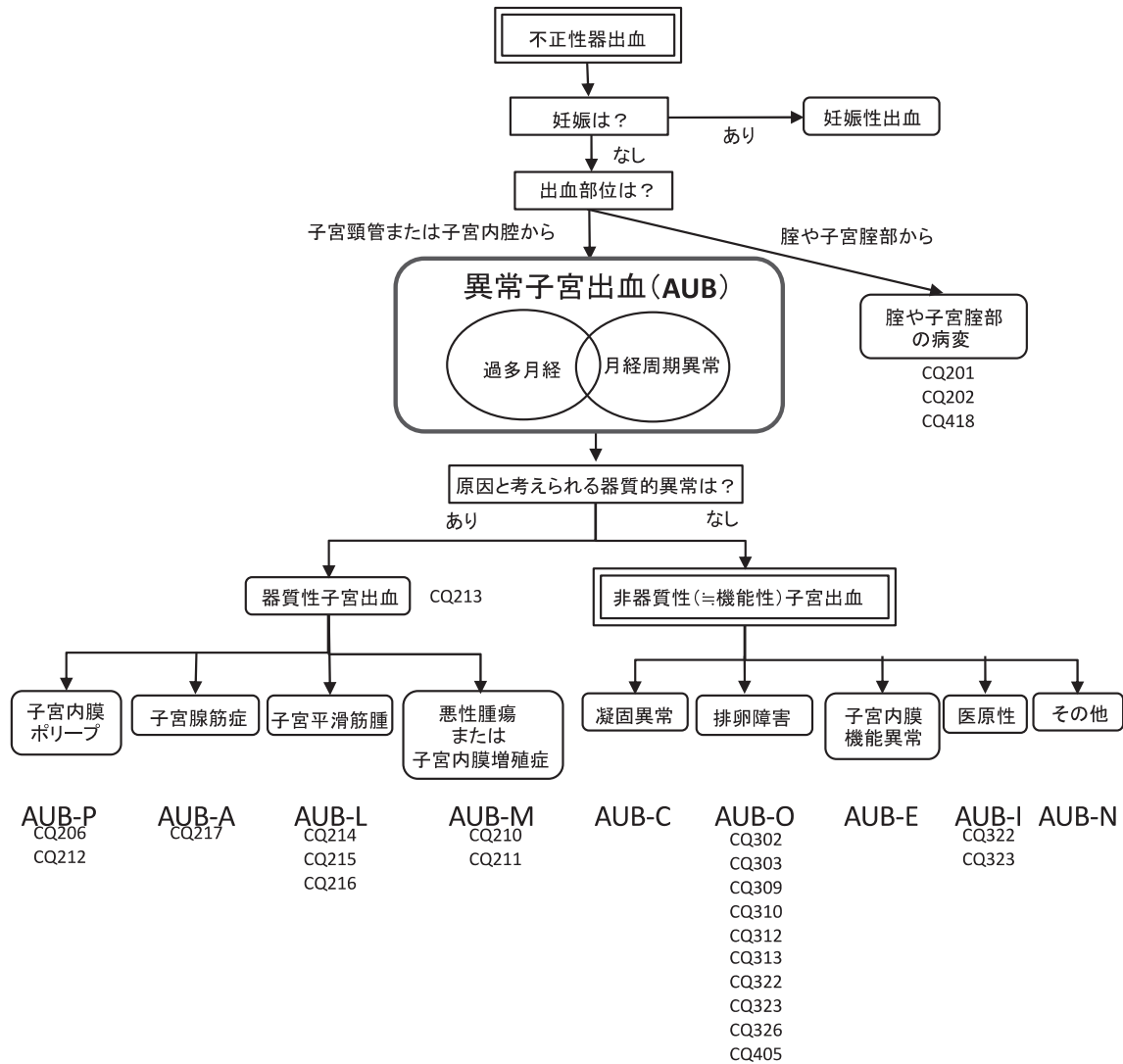
「不正性器出血」「異常子宮出血」の用語

日常臨床では，不正性器出血，不正出血，不正子宮出血，機能性出血，機能性子宮出血，異常子宮出血，器質性出血，非器質性出血など多くの言葉が使用されており，わが国の論文，雑誌にもこれらの文言が散見されている。不正子宮出血 (abnormal uterine bleeding)，不正性器出血 (atypical genital bleeding) の用語は産科婦人科用語集・用語解説集改訂第4版（以下，用語集）に記載されているが，定義はされていない。一方，文献検索を続けていくと，海外ではAbnormal uterine bleeding (AUB，異常子宮出血) (FIGOによる提案) という概念が散見される。なお，用語集にも「PALM-COEIN system」の用語について次のように記載されている。2010年11月にFIGOが，生殖可能年齢女性の不正子宮出血を，原因疾患別に記載することを決定した表記方法で，疾患の有無により記載法が異なる。P：polyp，A：adenomyosis，L：leiomyoma，M：malignancy and hyperplasia，C：coagulopathy，O：ovulatory disorders，E：endometrial causes，I：iatrogenic，N：not yet classified。

そこで，本ガイドライン作成にあたって，FIGOの用語・定義との差異を踏まえつつ，巻頭で「不正性器出血」「異常子宮出血」などを定義する必要がある。「不正性器出血」から始まるそれぞれの文言の概念を図1のようにフローチャートで示し，これに基づいて各CQ & Answerを再構成した。

フローチャートの説明

不正性器出血をみたら，妊娠性出血か，子宮頸管または子宮内腔以外からの出血か，をまず鑑別する。子宮頸管または子宮内腔からの出血の場合を本ガイドラインでは「異常子宮出血 (AUB)」と定義した。この中には過多月経や月経周期異常を含む。次に，「異常子宮出血」を「器質性子宮出血」と「非器質性子宮出血」に分類する。「器質性子宮出血」には「内膜ポリープ (P)」「子宮腺筋症 (A)」「平滑筋腫 (L)」「悪性腫瘍 (M)」が含まれる。「非器質性子宮出血」は，我々がよく使用してきた「機能性子宮出血」(注：FIGOでは推奨されていない)と同義語とした。「非器質性子宮出血」は「凝固異常 (C)」「排卵障害 (O)」「子宮内膜機能異常 (E)」「医原性 (I)」「その他 (N)」に分類される。さらに，「非器質性子宮出血」には臨床的に「急性の出血」と「慢性の出血」がある。このフローチャートに示された文言の定義及び概念を，日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会による報告¹⁾等を引用しながら以下に示す。



*非器質性子宮出血に対する対応は以下のCQも参照
 過多月経、慢性の異常子宮出血 → CQ218 CQ306
 急性の大量出血に対する対応
 薬物療法 → CQ307
 薬物療法以外(薬物療法で止血困難) → CQ218 CQ308

(図1) 異常子宮出血 (AUB) の位置づけと PALM-COEIN 分類

生殖年齢女性の Abnormal uterine bleeding (異常子宮出血) に関する FIGO の用語・分類体系¹⁾と解説

1. Abnormal uterine bleeding (AUB) の定義

FIGO System 1 (表 1) は、大規模な疫学的研究に基づく 5-95 パーセンタイルにより定義された「正常」および「異常」な子宮出血の用語とパラメータを標準化するために、2007 年に提唱された^{2)~4)}。即ち、AUB は、FIGO System 1 に示された「正常」な頻度、持続期間、規則性、出血量から逸脱した子宮出血として定義されたことになる。このため、AUB を「異常子宮出血」と翻訳するならば、異常子宮出血は、従来「無月経」「希発月経」「頻発月経」「月経不順」「中間期出血」「機能性子宮出血」「過多月経」「過少月経」などの全てを包括する概念となる。

なお、わが国においては、従来「頻発月経」を月経周期 24 日以下、「過長月経」を持続期間 8 日以上と定義している点が FIGO System 1 とは若干異なっているため、先述した生殖・内分泌委員

会報告では「頻発月経」「過長月経」の定義の変更も提案している。

(表 1) FIGO System 1 生殖年齢女性における「正常」および「異常」な子宮出血（日本語版（案）²⁾）

パラメーター	正常	異常	<input checked="" type="checkbox"/>	
月経周期	出血なし=無月経		<input type="checkbox"/>	
	希発(>38日)		<input type="checkbox"/>	
	正常(24日以上38日以下)		<input type="checkbox"/>	
	頻発(<24日)		<input type="checkbox"/>	
持続期間	正常(≤8日)		<input type="checkbox"/>	
	過長(>8日)		<input type="checkbox"/>	
規則性	正常もしくは順調(最短と最長周期の差が7-9日*以下)		<input type="checkbox"/>	
	不順(最短と最長周期の差が8-10日以上)		<input type="checkbox"/>	
経血量 (患者主観)	過少		<input type="checkbox"/>	
	正常		<input type="checkbox"/>	
	過多		<input type="checkbox"/>	
月経間出血 (周期的かつ規則的な月経と月経の間の出血)	なし		<input type="checkbox"/>	
	不定期		<input type="checkbox"/>	
	規則的	初期		<input type="checkbox"/>
		中間期		<input type="checkbox"/>
後期			<input type="checkbox"/>	
エストロゲン・プロゲステリン合剤または単剤治療中の予定しない出血 (内服薬、IUS、貼付剤、注射剤)	非該当(ホルモン治療中ではない)		<input type="checkbox"/>	
	なし		<input type="checkbox"/>	
	あり		<input type="checkbox"/>	

2. PALM-COEIN とは

AUB の原因分類として、2010 年に FIGO で承認され、2011 年に発表されたものである⁵⁾(表 2、図 2、図 3 参照)。これには多くの専門家が関わっているが、文献上わが国の専門家の関与は確認されていない。

(表 2) FIGO System 2 PALM-COEIN による AUB の分類の日本語版（案）²⁾

Structural/器質性	Non-structural/非器質性
Polyp/内膜ポリープ	Coagulopathy/凝固異常
Adenomyosis/腺筋症	Ovulatory dysfunction/排卵障害
Leiomyoma/平滑筋腫	Endometrial/子宮内膜機能異常
Malignancy & hyperplasia/悪性腫瘍および増殖症	Iatrogenic/医原性
	Not otherwise classified/その他

粘膜下 (SM)	0	有茎性—子宮腔内*
	1	筋層内部分<50%
	2	筋層内部分≥50%
	3	筋層内(内膜に接する)
その他 (O)	4	筋層内
	5	漿膜下(筋層内部分≥50%)
	6	漿膜下(筋層内部分<50%)
	7	有茎性—漿膜下*
複合型	8	その他(頸部筋腫、寄生筋腫など)
	2-5	内膜と漿膜に対する関係で上記の複数に該当 子宮内腔および腹腔内の双方に50%未満の突出がある場合

位置1	位置2	位置・サイズの記載
前壁	上部	4つまでは、それぞれのサイズ(容積)と位置を記載。5つ以上の場合は、最大のものに加え、病的意義のあるものについて記載。
後壁	下部	
左側	全体	
右側		
中央		



(図2) 子宮筋腫の FIGO 亜分類日本語版(案)²⁾
*有茎性とは茎が直径の10%以下の場合を指す。

A FIGO Investigation:

System 1 (Symptoms)
Cycle length: 30
Regularity: ± 3
Duration: 9
Volume: Heavy
Intermenstrual bleeding: No

System 2 (PALM-COEN)
Investigation Results:
- Type 2 Leiomyoma

	Y	N	?
P		X	
A		X	
L _{sm}	X		
M		X	
C			X
O		X	
E		X	
I		X	
N		X	

Diagnosis: AUB-L_{sm}

B FIGO Investigation:

System 1 (Symptoms)
Cycle length: 14 to 60
Regularity: ± 46
Duration: 2 to 11
Volume: Light to Heavy
Intermenstrual bleeding: No

System 2 (PALM-COEN)
Investigation Results:
- Leiomyoma - Type 6

	Y	N	?
P		X	
A		X	
L _o	X		
M		X	
C			X
O	X		
E		X	
I		X	
N		X	

Diagnosis: AUB-L_o, -O

C FIGO Investigation:

System 1 (Symptoms)
Cycle length: 31
Regularity: ± 3
Duration: 4
Volume: Normal
Intermenstrual bleeding: Yes

System 2 (PALM-COEN)
Investigation Results:
- Polyp, Endometrial
- Leiomyoma, Types 5 & 4

	Y	N	?
P	X		
A		X	
L _o	X		
M		X	
C			X
O		X	
E		X	
I		X	
N		X	

Diagnosis: AUB-P, -L_o

D FIGO Investigation:

System 1 (Symptoms)
Cycle length: 33
Regularity: ± 2
Duration: 9
Volume: Heavy
Intermenstrual bleeding: No

System 2 (PALM-COEN)
Investigation Results:
- Adenomyosis
- Coagulopathy (von Willebrand)

	Y	N	?
P		X	
A	X		
L		X	
M		X	
C	X		X
O		X	
E		X	
I		X	
N		X	

Diagnosis: AUB-A, -C

Test	Result	Normal	+/-vd?
vWF	45%	55-200%	+
Ristocetin Cof	17 IU/dl	50-200 IU/dl	+
aPTT	43 sec	28-38 sec	+
PT	14.2 sec	9.5 - 13.8 sec	+
Factor VIII	36	55-200%	+

(図3) PALM-COENによるAUBの記載例⁶⁾

PALM とは

「異常子宮出血 (AUB)」のうち「器質性子宮出血」に分類されるもので、「内膜ポリープ (P)」 「子宮腺筋症 (A)」 「平滑筋腫 (L)」 「悪性腫瘍 (M)」 が含まれる。

COEIN とは

「異常子宮出血（AUB）」のうち「非器質性子宮出血」に分類される。

1) AUB-C

過多月経の 13%が von Willebrand 病と診断されたとのシステマティックレビューがある⁷⁾。抗凝固療法による AUB は AUB-I に分類される。

2) AUB-O

PCOS, 甲状腺機能低下症, 高 PRL 血症, 体重減少, ストレスなどによる排卵障害が原因となる。排卵障害は無月経を来すこともあるが, 様々な出血パターンを呈し, 時として予期せぬ大量出血を来すこともある。

向精神薬による排卵障害から生じた AUB は AUB-I に分類される。

3) AUB-E

排卵障害を含む明らかな原因を認めない場合, AUB-E に分類される。Endothelin-1 や PGF2 α など血管収縮因子の局所産生が低下することなどが報告されている⁸⁾。

子宮内膜局所の感染や炎症も AUB の原因と考えられているが, 詳細は不明である。

4) AUB-I

上述のように抗凝固薬, 排卵障害を来す薬剤のほか, レボノルゲストレル放出子宮内システム, プロゲスチンなども含まれる。その他, 血中の女性ホルモン濃度を減少させ AUB を来す物質として, バルプロ酸, リファンピシンなどの抗菌薬, 喫煙なども報告されている。

5) AUB-N

AUB を来すが病態が不明な原因として, 動静脈奇形, 帝王切開癒痕症候群などが含まれるが, 新たに別の, あるいは既存のカテゴリーに分類される可能性もある。

文献

- 1) Munro MG: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 40: 3—22 PMID: 27836285
- 2) 大須賀穰, 他: 日産婦誌 2019; 71: 833—853
- 3) Fraser IS, et al: Fertil Steril 2007; 87: 466—476 PMID: 17362717
- 4) Fraser IS, et al: Hum Reprod 2007; 22: 635—643 PMID: 17204526
- 5) Munro MG, et al: Int J Gynaecol Obstet 2011; 113: 3—13 PMID: 21345435
- 6) Munro MG, et al: Int J Gynaecol Obstet 2018; 143: 393—408 PMID: 30198563
- 7) Shankar M, et al: BJOG 2004; 111: 734—740 PMID: 15198765
- 8) Maybin JA, et al: Womens Health (Lond) 2016; 12: 27—34 PMID: 26695687

Kaufmann 療法・Holmstrom 療法について

現在我々が認識している Kaufmann 療法・Holmstrom 療法と原著で示された Kaufmann 療法・Holmstrom 療法はそもそも治療内容が異なっているが, 本書で使用した Kaufmann 療法・Holmstrom 療法は現在我々が認識している Kaufmann 療法・Holmstrom 療法のことを意味するものである。2017 年版ガイドラインと同じ内容である。

Kaufmann 療法について

生理的な月経周期に伴う卵巢ステロイドホルモン動態に類似のホルモン環境を, 外因性にホルモン剤を投薬することで模倣し治療する方法。1932 年に Carl Kaufmann が排卵障害の女性に月経を誘発する方法として報告した¹⁾。原法では月経周期の 1 日目から 15 日目に相当する期間に安息香酸エストラジオール投与により子宮内膜を肥厚させ, 次いで 19 日目から 23 日までプロゲステロンを投与して投与終了後に消退出血を期待する。1958 年に Boschann が改良し, 周期の後半にエストロゲンとプロゲスチンの双方を作用させる投与方法となった²⁾。Kaufmann 療法は血中ホルモン値の測定が困難であった時代において第二度無月経と子宮性無月経の鑑別に用いられた他, 排卵誘

発薬がなかった時代において排卵障害に対し投与終了時のリバウンド作用による自然排卵を期待していた。また、現在のような経皮ホルモン補充療法が存在しなかった時代においては、ホルモン補充療法としての効果も期待していた。現在わが国では主として経口剤による周期的エストロゲン・プロゲステン投与法のことを Kaufmann 療法と呼称しており、月経周期の5日目より21日間エストロゲンを投与し、その後半の12日間にプロゲステンを併用追加する方法などがある。本療法後約2~7日で消退出血が認められる。排卵障害の程度によっては、その後さらに2~3周期治療することにより、本療法後、視床下部・下垂体・卵巣系のホルモン動態の正常化が期待できる場合がある。

- 1) Kaufmann C: Umwandlung der Uterusschleimhaut einer kastrierten Frau aus dem atrophischen Stadium in das sekretorischen Funktion durch Ovarialhormone. Zentralbl Gynakol 1932; 56: 2058—2061.
- 2) Boschann HW: Observation on the role of progestational agents in human gynecologic disorders and pregnancy complications In; New Steroid Compounds with Progestational Activity. vol.71, 1958. p727—752.

Holmstrom 療法について

1954年にHolmstrom EGが、特に若年女性および周閉経期の女性における、無排卵に伴う子宮異常出血に対する止血法として提唱した、周期的プロゲステロン投与方法である¹⁾。原法では、異常子宮出血のある女性に対して25~50mgのプロゲステロンを単回注射する。注射の4日後にいったん出血が増量し(消退出血)、その後止血が期待される。消退出血後は出血開始より24日目に再度プロゲステロンを単回注射し、これを繰り返すことにより規則的な出血の発来を期待する。出血の開始が注射の4日後ではなく、その前後の場合には自然の排卵が回復している可能性がある。この場合はプロゲステロン投与を中止し、出血から30日以内に次の子宮出血が見られた場合には、自然排卵が回復していると推定する。また、周閉経期の女性において、50mgのプロゲステロンによってもその後の出血が起きなくなれば閉経とみなす。

わが国では多嚢胞性卵巣症候群などの、WHO分類 group2に相当する視床下部・下垂体性機能異常[E₂正常範囲, LH・FSHほぼ正常範囲]に対し、無月経状態の女性に消退出血を発来させることを主目的とした周期的黄体ホルモン投与方法をHolmstrom療法と呼んでいる場合があるが、本来のHolmstrom療法は異常子宮出血のコントロールに力点が置かれていること、血中ホルモン値の測定が困難な時代において用いられた方法であることを理解しておく必要がある。

1954年、Holmstromは別の論文の中で、異常子宮出血について以下のように述べている²⁾。まず、妊娠・腫瘍・血液凝固異常を除外することにより機能性子宮出血の診断が可能であるとしたうえで、無排卵を原因とする機能性子宮出血には無排卵性出血(anovulatory bleeding)の語を用いることを提唱している。FIGOは2011年に子宮異常出血の新しい分類(PALM-COEIN)を提唱し、機能性子宮出血の語を使用することをやめ、無排卵に起因する出血には「無排卵による異常子宮出血」abnormal uterine bleeding caused by ovulation disorder (AUB-O)の語を用いることを提唱している³⁾が、HolmstromはFIGO分類に先立つこと50年以上前に、同じ概念を提唱したものと言える。

この当時、異常子宮出血の止血法として大量のエストロゲン投与が行われていた。Holmstromはエストロゲンを投与すると、さらに厚くなった子宮内膜は最終的には破綻して基底層まで剥離することになるので、いずれ大量出血に対する追加の治療が不可避であり、合理的治療ではないとして批判している。また、Holmstromは、子宮内膜搔爬術は止血効果に加えて悪性疾患や子宮内膜増殖症を否定し、正常分泌期内膜であることを確認できる診断上の利点があり、有用であることを認めているが、若年女性特に性交経験のない女性においては反復する子宮内膜搔爬術は負担が大きいことを指摘し、その代替としてプロゲステロン投与をもって無排卵性月経の診断と治療を兼ねること

を提唱している。

現在における無排卵性異常子宮出血の標準的な止血法については、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編や、ACOGのガイドライン⁴⁾などを参照されたい。

- 1) Holmstrom EG: Progesterone treatment of anovulatory bleeding. Am J Obstet Gynecol 1954; 1321—1329
- 2) Holmstrom EG: Functional uterine bleeding. J Am Med Assoc 1954; 156: 580—582
- 3) Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group: The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Fertil Steril 2011; 95: 2204—2208
- 4) ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology: ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. Int J Gynaecol Obstet 2001; 72: 263—271

日本産科婦人科学会用語委員会からのコメント

Holmstrom が 1954 年に報告¹⁾した原法は月経周期の 21 日を経過しても排卵が認められない排卵障害の患者に、25 ないし 50mg のプロゲステロン注を投与し、消退出血を起こすことにより視床下部へのフィードバックを期待する排卵誘発法としてのプロゲステロン療法でした。その結果、無排卵周期症の約 60% に排卵がみられると報告しています。また Carl Kaufmann によるカウフマン療法の原法²⁾は、まず月経周期の 1 日目から 15 日目まで安息香酸エストラジオール投与により子宮内膜を肥厚させ、次いで 19 日目から 23 日目までプロゲステロンを投与して投与終了後に消退出血を期待するものでした。現在われわれが知る周期の後半にエストロゲンとプロゲステロンの双方を作用させるカウフマン療法は Boschann が 1950 年代に改良した方法³⁾です。カウフマン療法もまたリバウンド作用を期待する排卵誘発法として用いられた時期がありましたが、それ以外に第二度無月経と子宮性無月経の鑑別、およびエストロゲン補充法としての効果が期待されていました。

- 1) Holmstrom EG. Progesterone treatment of anovulatory bleeding. Am J Obstet Gynecol. 1954; 68: 1321—9
- 2) Kaufmann C. Umwandlung der Uterusschleimhaut einer kastrierten Frau aus dem atrophischen Stadium in das der sekretorischen Funktion durch Ovarial-hormone. Zentralbl Gynäkol. 1932; 56: 2058—61
- 3) Boschann HW. Observations on the role of progestational agents in human gynecologic disorders and pregnancy complications. In; New Steroid Compounds with Progestational Activity. 1958; 71: 727—52

ゴナドトロピン製剤の定義

わが国で用いられている FSH 成分を含んだ注射製剤には、(1) 閉経後の女性の尿から精製した FSH と LH の両方を含有する hMG 製剤、(2) hMG 製剤から LH 成分を除去して FSH のみにした尿由来 FSH 製剤 (uFSH 製剤)、(3) 遺伝子組換え型 FSH 製剤 (rFSH 製剤) がある。これら 3 種類の製剤の総称として、本ガイドラインでは、従来に倣って「ゴナドトロピン製剤」という用語を用いる。なお、海外では「FSH 製剤 (FSH preparations)」という総称が用いられている。上記の 3 種類の製剤の違いを明確にしたエビデンスは無いため、Answer のところでは「ゴナドトロピン製剤」という用語を使用し、解説のところでは「hMG 製剤」「rFSH 製剤」などとエビデンスの内容によって使い分けている。CQ324「排卵障害を有する不妊症に対する排卵誘発法の注意点は？ (ART を除く)」を参照願いたい。

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 の追加とわが国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・医会事務局までご一報いただければ幸いである。

『産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020 年版 作成委員・評価委員の利益相反について』

本ガイドラインの作成ならびに評価を担当した委員，そしてそれに関連する者（配偶者，一親等内の親族，または収入・資産を共有する者）は，日本産科婦人科学会コンプライアンス委員会が調査を行った．その結果，一部の委員について企業間との研究・講演活動を通じた利益相反は存在していたが，本ガイドラインの推奨内容は，科学的根拠に基づき作成委員会全体で協議して作成した原案を，評価委員会・コンセンサスマーケティング・パブリックコメントでの会員の意見によって修正したものであり，特定の筆者が関連する団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない．

A：自己申告者自身

1. 臨床研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下，企業・組織や団体という）の役員，顧問職については，1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間100万円以上とする．
2. 株式の保有については，1つの企業についての年間の株式による利益（配当，売却益の総和）が100万円以上の場合，あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合とする．
3. 企業・組織や団体からの特許権使用料については，1つの特許権使用料が年間100万円以上とする．
4. 企業・組織や団体から，研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料・座長料・指導料・原稿料など）については，1つの企業・団体からの年間の講演料が合計50万円以上とする．
5. 企業・組織や団体が提供する研究費（受託研究費，産学共同研究費，治験費など）および奨学（奨励）寄付金については，1つの企業・組織や団体から申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間100万円以上とする．
6. 企業・組織や団体が提供する寄付講座に所属し，寄付金が実際に割り当てられた額が100万円以上の場合とする．
7. その他，研究，教育，診療とは無関係な旅費，贈答品などの提供については，1つの企業・組織や団体から受けた総額が年間5万円以上とする．

B：申告者の配偶者，一親等内の親族，または収入・財産を共有する者

1. 臨床研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下，企業・組織や団体という）の役員，顧問職については，1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間100万円以上とする．
2. 株式の保有については，1つの企業についての年間の株式による利益（配当，売却益の総和）が100万円以上の場合，あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合とする．
3. 企業・組織や団体からの特許権使用料については，1つの特許権使用料が年間100万円以上とする．

C. 申告者の所属する組織・部門（研究機関，病院，学部またはセンター，講座など）の長に関する申告

1. 企業・組織や団体が提供する研究費については，1つの企業・組織や団体から，申告者の研究内容に関連して所属・組織（研究機関，病院，医局，センターなど）の長が受け入れている総額が年間1000万円以上とする．
2. 企業・組織や団体が提供する奨学（奨励）寄付金については，1つの企業・組織や団体から，申告者の研究内容に関連して所属・組織（研究機関，病院，医局，センターなど）の長が受け入れている総額が年間200万円以上とする．

◆作成委員**A 自己申告者自身**

1. 日医工 (1名),
- 2~3. 該当なし
4. アストラゼネカ (1名), 持田製薬 (1名), バイエル薬品 (3名), 中外製薬 (1名), エチコン (1名)
5. アステラス (1名), セルスペクト (1名), 喫煙科学研究財団 (1名)
6. キックーマン (1名)
7. 該当なし

B 申告者の配偶者, 一親等内の親族, または収入・財産を共有する者

- 1~3. 該当なし

C. 申告者の所属する組織・部門の長

1. 小野薬品工業 (1名), 中外製薬 (1名), アッヴィ合同会社 (1名)
2. 該当なし

◆婦人科外来編評価委員**A 自己申告者自身**

- 1~3. 該当なし
4. バイエル薬品 (1名), 持田製薬 (2名), あすか製薬 (1名)
5. 第一三共 (1名), ゼリア新薬 (1名), 赤穂化成 (1名), ダイドー・タケナカビバレッジ (1名), 持田製薬 (1名)
- 6~7. 該当なし

B 申告者の配偶者, 一親等内の親族, または収入・財産を共有する者

- 1~3. 該当なし

C. 申告者の所属する組織・部門の長

- 1~2. 該当なし
-

CQ101 クラミジア子宮頸管炎の診断と治療は？*Answer*

1. 診断は、核酸増幅法（PCR法、SDA法、TMA法等）を用い子宮頸管擦過検体よりクラミジアを検出する。(A)
2. 核酸増幅法で、淋菌の同時検査を行う。(B)
3. 治療はマクロライド系またはキノロン系の経口抗菌薬により行う。(A)
4. 治療後3週間以上あけて治癒判定を行う。(B)
5. パートナーに検査・治療を勧める。(B)

Key words : クラミジア子宮頸管炎

▷ 解説

1. 性交渉の経験をもつ女性が、帯下異常、性交時出血、下腹部痛、右上腹部痛を訴えた場合は、本疾患を疑う。診断は、妊婦を含め子宮頸管擦過検体を専用スワブで採取し、核酸増幅法により行う¹⁾。クラミジアの検出には、核酸増幅法PCR (polymerase chain reaction) 法、SDA (strand displacement amplification) 法、TMA (transcription mediated amplification) 法等が推奨される (表1)。核酸増幅法が選択できない場合には、免疫クロマト法やEIA法を用いる。クラミジア抗体検査 (IgG, IgA) は、既往感染を反映し、かつ治療後も陽性が一定期間持続するため現行感染の診断や治癒判定には適さない。IgA, IgGは、共に抗体価 (cut off index) が高値になると骨盤内癒着の頻度が高くなるため不妊症のスクリーニング検査として有用である²⁾。

2. クラミジア陽性者の約10%が淋菌感染症を合併するため、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。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。淋菌感染症の治療は、CQ102を参照し個別に行う。

3. クラミジア子宮頸管炎は、経口抗菌薬であるアジスロマイシン³⁾、クラリスロマイシン、レボフロキサシン、シタフロキサシンによりほぼ確実に治療が可能である (表2)⁴⁾。妊婦のクラミジア感染症の

(表1) 核酸増幅法の比較 (クラミジア・淋菌)

	TMA法	SDA法	Real time PCR法	Real time PCR法
製造会社名	ホロジック	ベクトン・ディッキンソン アンドカンパニー	ロッシュモレキュラー システムズ	アボット
製造販売 会社名	ホロジック ジャパン	日本ベクトン・ディッキン ソン	ロッシュダイアグノス ティックス	アボットジャパン
製品名	アプティマ Combo2 クラミジア/ gonorrhea	BD プローブテック クラミジア・トラコマチス ナイセリア・ gonorrhea	コパス 4800 システム CT/NG	アキュジーン m-CT/NG
検体の種類	男性尿道擦過物 子宮頸管擦過物 尿 咽頭擦過物	男性尿道擦過物 子宮頸管擦過物 尿 咽頭擦過物	尿 子宮頸管擦過物 咽頭うがい液	男性尿道擦過物 子宮頸管擦過物 尿 腔擦過物
ターゲット	23s rRNA	plasmid DNA	plasmid DNA	

TMA : transcription mediated amplification, SDA : strand displacement amplification.

PCR : polymerase chain reaction

(表 2) 主な処方例 (クラミジア)

	一般名	商品名	使用方法
経口薬	アジスロマイシン水和物	ジスロマック [®] 錠 (250mg/錠)	ジスロマック [®] 錠 250mg 1回4錠 1日1回
	クラリスロマイシン	ジスロマック SR [®] 成人用ドライシロップ (2g/瓶) クラリス [®] 錠, クラリシッド [®] 錠 (200mg/錠)	ジスロマック SR [®] 成人用ドライシロップ 1回用 時水で懸濁し、空腹時に1回経口服用 クラリス [®] 錠, クラリシッド [®] 錠 200mg を1回1錠, 1日2回, 7日間
	レボフロキサシン水和物	クラビット [®] 錠 (500mg/錠)	クラビット [®] 錠 500mg を1回1錠, 1日1回 7日間
	シタフロキサシン水和物	グレースビット [®] 錠 (50mg/錠)	グレースビット [®] 錠 50mg を1回1~2錠, 1日2回 7日間
注射薬	ミノサイクリン塩酸塩	ミノマイシン [®] 点滴静注用 (100mg/バイアル)	ミノマイシン [®] 点滴静注用 100mg を1回 100mg 1日2回 3~5日間
	アジスロマイシン水和物	ジスロマック [®] 点滴静注用 (500mg/バイアル)	ジスロマック [®] 点滴静注用 500mg を1回 500mg 点滴投与* 1~2日間, その後, ジス ロマック [®] 錠 250mg を1日1回 5~6日間

*注射部位疼痛軽減のため、500mLの生食等に希釈し、2時間かけて点滴投与する。

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。

CTは、性行為により子宮頸管腺細胞に感染し子宮頸管炎の原因となる。上行感染すると、子宮内膜炎、卵管炎、付属器炎を引き起こす。しかし、性器クラミジア感染症に罹患した女性の90%以上は、無症状であり、無治療のまま放置されることが多い。このため、感染が、卵管を通じて腹腔内へ移行すると骨盤内炎症性疾患 (pelvic inflammatory disease : PID) や右上腹部に激しい痛みを伴う肝周囲炎 (Fitz-Hugh-Curtis 症候群) を発症する⁵⁾。

これらは、軽症であれば経口薬で治療が可能である。一方で、激しい腹痛を伴う重症例は、入院管理とし、ミノサイクリン塩酸塩 1日200mg分2、5日間の点滴静注、またはアジスロマイシンによる点滴静注から経口投与へのスイッチ療法、すなわちアジスロマイシン点滴静注を1~2日間投与後、患者の状態によりアジスロマイシン錠 250mg、1日1回投与に切り替え、総投与期間を7日間とする治療法を行う (表 2)⁶⁾⁷⁾。

4. 核酸増幅法は、高感度であるため早期に治癒判定が行われると偽陽性になることがある。治癒判定は、投薬開始3週間以上あけて行うことが望ましい⁸⁾。

5. 性感染症の特性としてパートナーが存在するので治療行為はその双方に対して同時に行わなければならない。無症状なことが多いセックス・パートナーに対する検査と治療を泌尿器科と連携しながら行うことや性交の中止、コンドームの使用をすすめる。

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⁹⁾。一般的な性感染症に関するスクリーニングには、CQ105を参照する。近年 oral sexによるクラミジア咽頭感染例が報告されている。感染リスクがある場合は、咽頭検体 (スワブ検体 : SDA法, TMA法, うがい液 : TMA法, realtime PCR法) を採取し、核酸増幅法によりクラミジアを検出する。クラミジア咽頭感染の治療は、子宮頸管炎に準ずるが治療に時間を要するという報告があり、性器感染と同様に治癒判定を行うことが望ましい。

検索キーワード : Pubmed で Chlamydia trachomatis infection, diagnosis, therapy のキーワードで検索を行うとともに、医学中央雑誌でクラミジア子宮頸管炎, 診断, 治療のワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/03/01 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 松田静治, 他: 日本性感染症学会誌 2004; 15: 116—126 医中誌: 2004284286 (III)
 - 2) 中部 健, 他: 日本性感染症学会誌 1995; 6: 30—34 医中誌: 1996143411 (III)
 - 3) Lau CY, et al.: Sex Transm Dis 2002; 29: 497—502 PMID: 12218839 (I)
 - 4) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン 2016 性器クラミジア感染症. 日本性感染症学会誌 2016; 27: 62—66 医中誌: 2017130961 (Guideline)
 - 5) Wang SP, et al.: Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 1034—1038 PMID: 6781346 (III)
 - 6) Mikamo H, et al.: J Infect Chemother 2014; 20: 429—435 PMID: 24787738 (II)
 - 7) 性器クラミジア感染症の診断・治療. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, 2014; 234—236 (Guideline)
 - 8) Mikamo H, et al.: J Infect Chemother 2003; 9: 282—283 PMID: 14513403 (II)
 - 9) Brunham RC, et al.: J Infect Dis 1985; 152: 1275—1282 PMID: 3840827 (II)
-

CQ102 淋菌感染症の診断と治療は？*Answer*

1. 性器感染の診断には、核酸増幅法または分離培養法で子宮頸管擦過検体より病原体を検出する。(A)
2. 咽頭感染を疑う場合は、咽頭検体を採取し、上記の方法で検査する。(B)
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、スペクチノマイシン筋注の単回投与を第1選択とする。(B)
5. 耐性菌が存在するため、治療効果判定を行う。(B)
6. パートナーに検査・治療を勧める。(B)
7. 小児に発症した淋菌感染症は、性的虐待を考慮する (CQ428 参照)。(B)

Key words : 淋菌感染症, 性的虐待

▷ 解説

1. グラム陰性双球菌である *Neisseria gonorrhoeae* は、性交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、骨盤内炎症性疾患 (pelvic inflammatory disease : PID)、肝周囲炎、時に結膜炎、咽頭感染、直腸感染を発症する。また、妊婦が感染すると産道感染により新生児結膜炎を引き起こす。男性尿道炎では灼熱感のある排尿痛が特徴的であるが、子宮頸管炎は軽度の帯下増加のみで無症状のことが多い。女性の50%が無症状感染とされている。性交の経験をもつ女性が、帯下異常、性交時出血、下腹部痛、右上腹部痛を訴えた場合は、本疾患を疑う。診断は、スワブにて子宮頸管擦過検体を採取し核酸増幅法または分離培養法により病原体を検出し行う。分離培養法の感度は、低い。しかし、核酸増幅法は、薬剤感受性を確認できないが、感度が高く正確な診断や治療効果の判定に有用である¹⁾。

2. 性器淋菌感染をもつ症例の10~30%に咽頭から淋菌が検出されている²⁾³⁾。咽頭感染は、咽頭炎症状を認めることもあるが多くは無症状である²⁾。しかし、これらは、oral sex を介して新たな感染源になるため治療が必要である。診断は、上咽頭を中心にスワブによる擦過検体を採取し培養法または核酸増幅法 (CQ101 参照) により病原体を検出し行う。SDA 法、TMA 法は、スワブを口腔から咽頭へ挿入し、咽頭後壁、扁桃、扁桃陰窩を出血しない程度に拭い検体を採取する。Realtime PCR 法、TMA 法は、咽頭うがい液から淋菌の検出が可能である。また、SDA 法、TMA 法は、液状化検体細胞診 (LBC)

(表1) 淋菌性子宮頸管炎の処方例

	一般名	商品名	使用方法
注射薬	セフトリアキソンナトリウム水和物	ロセフィン® 静注用 (1.0g/バイアル)	ロセフィン® 点滴静注用 1g を 1 回 1g 静注. 1 日 1 回
	スペクチノマイシン塩酸水和物	トロピジン® 筋注用 (2.0g/バイアル)	トロピジン® 筋注用 2g を 1 回 2g 筋注(殿部). 1 日 1 回

腹膜炎を伴う PID や Fitz-Hugh-Curtis 症候群は、投与期間を延長する(1~7日間)。

咽頭感染の治療は、セフトリアキソン静注 1.0g 単回投与が推奨される。

用の保存液に保存された子宮頸管擦過物からの検査も可能である。

3. 性器および咽頭にクラミジアを重複感染することがあるので、淋菌だけでなく同時にクラミジア検査を行うことが望ましい³⁾。

4. 治療は、静注、筋注薬としてセフトリアキソンとスペクチノマイシンの2剤のみが現在のところ耐性菌の報告がほとんどなく第一選択となる(表1)⁴⁾。ただし、腹膜炎を伴うPIDやFitz-Hugh-Curtis症候群は、投与期間を延長する(1~7日間)。咽頭感染の治療は、セフトリアキソン静注1.0g単回投与が推奨される³⁾。また、シロップ用アジスロマイシン水和物(ジスロマックSR成人用ドライシロップ2g)は、淋菌性子宮頸管炎に保険適用があり、さらに点滴静注用アジスロマイシン水和物が、淋菌性骨盤内炎症性疾患に対して適応症を取得し保険適用がある。しかし、アジスロマイシンは、クラミジアとの同時感染に対して有効と思われるが、淋菌に対する感受性の低下傾向を認めているので注意する。

5. 淋菌の多剤耐性化が、世界的に問題視されており⁵⁾、ペニシリンおよびテトラサイクリンだけでなく、これまで特効薬とされていたオフロキサシン、シプロフロキサシンなどニューキノロン系抗菌薬への耐性が80%近くに達している⁶⁾。さらに、1999年には第3世代経口セフェムに対する耐性株、2010年にセフトリアキソンに対する耐性株が国内で報告された⁷⁾。このため、治療後は効果判定を行い、治療不応例は培養検査により薬剤感受性試験を行うことが望ましい。現在、淋菌感染症を経口抗菌薬(保険適用のある薬剤においても)のみで治療することは推奨されない。

6. 男性罹患者の約10%が無症状であるため、無症状であってもパートナー検査は必ず行う。本疾患は、若年者の罹患率が高く、また卵管炎を発症するため異所性妊娠や卵管性不妊症の原因になる。さらに、子宮頸管炎を無治療のまま放置するとPIDやFitz-Hugh-Curtis症候群を引き起こすため、早期に治療し再感染の予防に努める。

7. 小児淋菌感染症で、最も注意すべきは性的虐待によるものであり、慎重な問診等を行う必要がある。近年、遺伝系統分析によって、感染経路を特定する試みがなされている。小林らは、小児に発症した淋菌感染から分離された淋菌を、家族内から分離された淋菌と遺伝学的に比較して性的虐待を否定できたと報告している⁸⁾。性的虐待での感染が否定された場合には、浴場やタオルなど淋菌の長時間生息可能な環境を介した感染を考慮し、水平感染が蔓延しないような指導や適切な抗菌薬での治療が重要である。

検索キーワード; Pubmedで *Neisseria gonorrhoeae*, diagnosis, therapy のキーワードで検索を行うとともに、医学中央雑誌で淋菌、診断、治療のワードで検索した。ともに検索期間は1990/01/01~2018/03/01とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Boyadzhyan B, et al.: J Clin Microbiol 2004; 42: 3089—3093 PMID: 15243065 (I)
- 2) 藤原道久, 他: 日本性感染症学会誌 2009; 20: 117—121 医中誌: 2009285022 (III)
- 3) 保科真二, 他: 日本性感染症学会誌 2004; 15: 127—134 医中誌: 2004284287 (III)
- 4) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン2016, 淋菌感染症. 日本性感染症学会誌 2016; 27: 53—61 (Guideline)
- 5) Cole MJ, et al.: T Euro surveillance 2011; 16 PMID: 22027378 (I)
- 6) Matsumoto T, et al.: J Infect Chemother 2006; 12: 97—99 PMID: 16648949 (II)
- 7) Ohnishi M, et al.: Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3538—3545 PMID: 21576437 (III)
- 8) 小林宋也, 他: 小児感染免疫 2015; 27: 23—28 医中誌: 2015253505 (III)

CQ103 性器ヘルペスの診断と治療は？*Answer*

1. 病変からの検体を用いた病原診断，または，病歴，臨床症状，局所所見に基づいた臨床診断を行う。(B)
2. 病原診断法としては，ウイルス抗原の検出（蛍光抗体法，免疫クロマト法）や細胞診を行う。病変からの検体採取が難しい場合は血清抗体価測定法（ELISA 法による IgM・IgG 抗体）を行うが，初感染初発，非初感染初発，再発の 3 つの病型と無症候性感染があるので，その判断は慎重に行う。(B)
3. 治療にはアシクロビル，バラシクロビル，ファムシクロビルの投与を行う。(A)
4. 再発を年に 6 回以上繰り返す場合や再発時の症状が重い場合は，バラシクロビル投与による再発抑制療法を行う。(B)

Key words：単純ヘルペスウイルス，初発型性器ヘルペス，再発抑制療法

▷ 解説

1. 性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus：HSV）1 型（HSV-1）または 2 型（HSV-2）の感染により，性器に潰瘍性または水疱性病変を形成する。性感染症の 1 つで再発を繰り返す点が特徴で臨床的には初発と再発に分類される。初発は初感染初発と非初感染初発に分かれる。後者は潜伏感染していた HSV の再活性化による。日本では女性の初感染では HSV-1 と HSV-2 が同程度か HSV-1 が多いが，再発例のほとんどからは HSV-2 が検出される¹⁾。

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

2. 非典型例では，病原診断により性器ヘルペスであることを確認する。検査としては，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適用であるが，感度は低い。一方で，2013 年に免疫クロマト法による HSV 感染症の診断補助キット「プライムチェック HSV[®]」が保険適用を取得し，水疱，潰瘍またはびらん中の HSV 抗原の迅速な検出が可能になった。ただし，本検査が陰性であっても HSV 感染を完全に否定できない。また病変の擦過標本をパパニコロー染色し，ウイルス性巨細胞を証明する方法もある。血清抗体価による診断は，IgG・IgM を測定することにより初発・再発を診断することが可能である³⁾。この際，高い IgM 抗体値は初発に多いが，低い場合は慎重に判断する。ただし，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

	一般名	商品名	使用法
初発・再発			
軽中等症	アシクロビル	ゾビラックス®錠 (200mg)	1回1錠1日5回 5日間 経口
	バラシクロビル塩酸塩	バルトレックス®錠 (500mg)	1回1錠1日2回 5日間 経口 (初発では10日間まで可能)
	ファミシクロビル	ファミビル®錠 (250mg)	1回1錠1日3回 5日間 経口
重症	アシクロビル	ゾビラックス®点滴静注用 5mg/kg/回	8時間毎 7日間点滴静注
再発抑制	バラシクロビル塩酸塩	バルトレックス®錠 (500mg)	1回1錠1日1回 1年間 経口
早期短期	ファミシクロビル	ファミビル®錠 (250mg)	1回4錠1日2回 1日間 経口

変がヘルペス性か否かを定めることは難しい。また血清による型特異的抗体検査である glycoprotein G ELISA 法が保険収載され、HSV の型判別が可能となった。

3. 治療としては抗ウイルス薬の内服が有効で、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 を完全に排除することはできない。有効性が報告されているアシクロビルまたは、バラシクロビル⁴⁾⁵⁾、ファミシクロビル⁶⁾⁷⁾を使用する。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。

4. 頻回に再発を繰り返す患者のQOLを改善するために、バラシクロビルによる再発抑制療法が有効で⁸⁾⁹⁾、保険適用である。抑制療法中に再発した場合はバラシクロビルを一時的に再発治療量(1回1錠1日2回 5日間まで)に増量する。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¹⁰⁾。

またファミシクロビルの再発型単純疱疹患者に対する早期短期治療が保険適用となった。患者が初期症状を自覚した時点で、ファミシクロビル 1,000mg を1日2回内服する投与方法で、PIT (patient initiated therapy) として用いられる¹¹⁾。

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 Systematic review】

PubMed 検索：#1 Search “genital herpes” 5,580, #2 Search “acyclovir or valacyclovir or famciclovir” 17,047, #3 Search “suppress or prevent or recurrent or relapse or prophylactic” 3,355,377, #4 Search #1 and #2 and #3 747, Search #4 Filters : Publication date from 2009/01/01 ; English ; Japanese 155, さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：#1 Search “陰部ヘルペス or 性器ヘルペス” 1,448, #2 Search “バラシクロビル” 1,363, #3 Search “アシクロビル” 8,146, #4 Search “ファミシクロビル” 287, #5 Search #2 or #3 or #4 8,299, #6 Search “再発 or 抑制” 452,522, #7 Search #1 and #5 and #6 158, #8 Search #7 : Filters : Publication date from 2009/01/01 ; 日本語, 英語 74, さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Kawana T, et al.: Obstet Gynecol 1982; 60: 456—461 PMID: 6289208 (III)
- 2) 川名 尚：産婦人科治療 2011; 102: 151—160 医中誌：2011114711 (III)

- 3) 小泉佳男, 他 : 日本産科婦人科学会雑誌 1999; 51: 65—72 医中誌 : 1999147103 (III)
 - 4) Fife KH, et al.: Sex Transm Dis 1997; 24: 481—486 PMID: 9293612 (I)
 - 5) Strand A, et al.: Sex Transm Infect 2002; 78: 435—439 PMID: 12473805 (I)
 - 6) Chosidow O, et al.: Br J Dermatol 2001; 144: 818—824 PMID: 11298543 (I)
 - 7) 川島 眞, 他 : 臨床医薬 2013; 29: 285—307 医中誌 : 2013199089 (II)
 - 8) Reitano M, et al.: J Infect Dis 1998; 178: 603—610 PMID: 9728526 (I)
 - 9) Corey L, et al.: N Engl J Med 2004; 350: 11—20 PMID: 14702423 (I)
 - 10) 川名 尚, 他 : 日本性感染症学会誌 2012; 23: 108—118 医中誌 : 2013013461 (III)
 - 11) 川島 眞, 他 : 日臨皮会誌 2018; 35: 488—496 医中誌 : 2018297633 (I)
-

CQ104 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)

Key words : 尖圭コンジローマ, イミキモドクリーム, 4価HPVワクチン

▷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Bowen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。また、性的虐待を疑われた小児409例中54例が性感染症を診断され、そのうち3例に尖圭コンジローマを認めた。小児期の尖圭コンジローマは、淋菌感染症や梅毒と同様に性的虐待の存在を念頭におき慎重な問診を行う¹⁾。

2. 治療法は、病変の大きさ、数、場所、形状、患者の希望、費用、簡便性、副作用、担当医の治療経験などにより決定する。一般的に外陰部病変には、イミキモドクリーム（ベセルナクリーム5%）を使用するのが世界的には第一選択である。ただし、腔内、子宮腔部には重篤な粘膜障害が認められることがあるので禁忌である。その適応は広く、患者にとっては侵襲が少なく、医師にとっても簡便な方法である。また再発率が低く、瘢痕などの後遺症を残す懸念も少ないなど、外科的治療法に比べ優れた点が多い。疣贅部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布し、起床後に薬剤を石鹸で洗い流す。使用期間は原則16週間までとする。イミキモド5%クリーム、1%クリーム、プラセボを使用した国内の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²⁾。そのほか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³⁾。

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⁴⁾や、電気焼灼・レーザー蒸散の有用性を示す報告が⁵⁾ある。視診上は治癒しても3か月以内に約25%が再発するため、治療後3か月間のフォローアップは必要である。

諸外国では、10～25%のポドフィリンアルコール溶液や0.5%ポドフィロックス溶液またはゲルの外用薬が用いられているが、日本では発売されていない。また5-FU軟膏は2008年の日本性感染症学会ガイドラインから削除された。米国では2008年1月に緑茶抽出物軟膏（Sinecatechins軟膏）が発売され、肛門や腔内にも使用可能となったが国内では承認されていない⁶⁾。

まれに乳幼児や小児に発症する再発性気道乳頭腫症 (recurrent respiratory papillomatosis :

RRP) は HPV6, 11 型感染が原因とされているが, その感染経路は未解明である. コンジローマ病変がある母体から経膣分娩により産まれた子供が RRP に罹患するリスクは, 1~3%との報告⁷⁾や, コンジローマの既往がある妊婦から産まれた子供の 1,000 人に 7 人が RRP を発症するとの報告⁸⁾がある.

2015 年の CDC ガイドライン⁹⁾では, 分娩様式についてコンジローマ病変が産道狭窄や大出血の原因になると考えられる場合には帝王切開を考慮するが, 尖圭コンジローマを合併した妊婦に対して HPV の母子感染の防止のみを目的とした帝王切開を勧めていない. しかし, 一方で, コンジローマ病変のある妊婦に対する RRP の発症リスクの説明を推奨しており, 分娩様式は十分なインフォームドコンセントを行ったうえで慎重に決定する必要がある. 帝王切開分娩児では RRP の発症頻度が下がるとの報告⁷⁾があるが, 一方で陣痛発来後や前期破水後の帝王切開では母子感染を予防できなかったとの報告もある⁸⁾. 経膣分娩を行う場合は, 分娩前に可能なかぎり腔内病変を除去したうえで行うことが望ましいと考えられる. 妊娠中の尖圭コンジローマ治療は, 外科療法を第一選択とする. 一方で, イミキモド 5% クリームの使用は, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に使用可能とあるが, 妊婦に対する使用例が少なく今後は安全性についてさらに検討が必要である.

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

2011 年 7 月に 4 価 HPV ワクチン (ガーダシル[®]) が日本で認可された. オーストラリアでは HPV ワクチンプログラム開始後に, 接種対象世代の尖圭コンジローマ患者が減少したという報告¹⁰⁾がある.

【文献 Systematic review】

PubMed 検索 : #1 Search "Condyloma Acuminata/therapy or drug therapy or radiotherapy or surgery" 2,033, #2 Search "genital or anogenital and warts or condyloma acuminata" 2,363, #3 Search "imiquimod or cryotherapy or cryosurgery or laser vaporization or salicylic acid or sinecatechin or photodynamic therapy or ablative or ingenol mebutate or immunotherapy" 445,576, #4 Search #2 and #3 626, #5 Search #1 or #4 2,192, #6 Search #1 or #4 : Filters : publication date from 2009/01/01 ; English ; Japanese 419. さらに関連文献をハンドサーチで追加した.

医中誌検索 : #1 Search "尖圭コンジローマ and 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 放射線療法" 693, #2 Search "尖圭コンジローマ" 1,837, #3 Search "イミキモド or サリチル酸 or 凍結 or 冷凍 or 焼灼 or レーザー or 切除 or 免疫療法" 682,834, #4 Search "#2 and #3" 458, #5 Search "#1 or #4" 799, #6 Search #5 : publication date from 2009/01/01 ; 日本語, 英語 420. さらに関連文献をハンドサーチで追加した.

文 献

- 1) White ST, et al.: Pediatrics 1983; 72: 16—21 PMID: 6688126 (III)
 - 2) 中川秀己: 日性感染症会誌 2007; 18: 134—144 医中誌: 2007322852 (I)
 - 3) Garland SM, et al.: Int J STD AIDS 2001; 12: 722—729 PMID: 11589811 (I)
 - 4) Abdullah AN, et al.: Sex Transm Dis 1993; 20: 344—345 PMID: 8108758 (II)
 - 5) Ferenczy A, et al.: J Gynecol Surg 1995; 11: 41—50 PMID: 10150437 (II)
 - 6) Tzellos TG, et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 345—353 PMID: 21294779 (III)
 - 7) Shah KV, et al.: Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 372—376 PMID: 9613648 (III)
 - 8) Silverberg MJ, et al.: Obstet Gynecol 2003; 101: 645—652 PMID: 12681865 (III)
 - 9) Workowski KA, et al.: MMWR Recomm Rep 2015; 64: 86—90 PMID: 26042815 (Guideline)
 - 10) Donovan B, et al.: Lancet Infect Dis 2011; 11: 39—44 PMID: 21067976 (III)
-

CQ105 梅毒の診断と治療は？*Answer*

1. 梅毒血清反応 (STS と TPHA) または病原体の検出により診断を確定させ、病期診断を行う。(A)
2. 治療は、合成経口ペニシリン (AMPC, ABPC) を第一選択とし、第1期では2~4週間、第2期では4~8週間、第3期では8~12週間内服とする。(A)
3. STS によって治癒判定を行う。(A)
4. 梅毒の診断が確定した場合、診断した医師は感染症法に基づき届け出を行う。(A)
5. 梅毒と診断した場合には、十分な説明の後に HIV 検査を行う。(B)
6. 神経症状がある場合は、神経梅毒を疑う。(B)

Key words : 梅毒, STS, TPHA, HIV, 届出

▷ 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発見される。梅毒の診断は、培養法による診断ができないため、直接検鏡にて梅毒スピロヘータを確認する方法と、血清反応による診断法があり、カルジオリピンを抗原とする非特異的な RPR カードテストや凝集法 (STS) と、*Treponema pallidum* を抗原とする特異的な *Treponema Pallidum Hemagglutination Test* (TPHA) 法または *Fluorescent Treponemal Antibody-absorption* (FTA-ABS) 法がある¹⁾²⁾。スクリーニング検査として血清反応 (STS と TPHA) を先に行い、血清反応がまだ陽性を示さない初期硬結や硬性下疳の病変に対しては、パーカーインク法による直接検鏡法を行う。STS, TPHA それぞれ陰性、陽性の場合の解釈を表1に示す³⁾。

第1期の症状は、初期硬結、硬性下疳やそれに引き続く無痛性横痃である、女性では出現頻度が低く、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。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期の症状は、梅毒性バラ疹、丘疹性梅毒疹、梅毒性乾癬、扁平コンジローマ、梅毒性アンギーナ、梅毒性脱毛、膿疱性梅毒疹などの多彩な所見が、3か月~3年にわたり混在して出現する。梅毒性バラ疹・丘疹性梅毒疹は全身性に、梅毒性乾癬は手掌・足底に、扁平コンジローマは肛門部・外陰部に、梅毒性アンギーナは口腔内にみられる。血清診断のみでは梅毒の進行期の診断ができないので、臨床経過の確認は重要である。晩期梅毒では梅毒血清反応は弱陽性、または陰性となることもある。

STS 陽性で TPHA または FTA-ABS 陰性の場合には感染初期または生物学的偽陽性反応であり、後者

(表1) 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。

(表2) 第一選択薬

一般名	商品名	使用方法	使用期間
アモキシシリン水和物	サワシリン [®] 錠 250mg	1回 500mg 1日3回	第1期 2～4週間
アンピシリン水和物	パセトシン [®] 錠 250mg	1回 500mg 1日4回	第2期 4～8週間
ベンジルペニシリンベンザチン水和物顆粒	ピクシリン [®] カプセル 250mg バイシリン [®] G 細粒 40万単位	1回 40万単位 1日3回	第3期以降 8～12週間
ベンジルペニシリンカリウム	注射用ペニシリンGカリウム 20万単位	1回 300～400万単位を1日6回点滴静注。なお、年齢、症状により適宜増減する。	10～14日間（主に神経梅毒の治療に用いる。）

同一薬剤でも剤型の疑いにより保険適応のないものもある。

(表3) ペニシリン系にアレルギーがある場合の治療薬

一般名	商品名	使用方法	使用期間
ミノサイクリン塩酸塩	ミノマイシン錠 [®] 100mg	1回 100mg 1日2回	第1期 2～4週間 第2期 4～8週間
スピラマイシン酢酸エステル*	アセチルスピラマイシン [®] 錠	1日 200mg 1日6回	第3期以降 8～12週間

*妊婦の場合

妊婦への投与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。

の場合は自己免疫疾患などの検索を行う必要がある。STS が陰性でも、感染後 4 週以内と思われる症例には STS の再検査が必要である。また、STS 陽性化から TPHA 陽性化までは約 2～3 週間かかるので、必要があれば TPHA の再検査を考慮する⁴⁾。

近年、新規の T.p. を抗原とする検査法 TPLA (treponema pallidum Latex Agglutination) では、PRP より早く陽性化することもあり、RPR 陰性かつ TPLA 陽性で梅毒の初期感染を疑う場合は、1 か月後に抗体検査を行い、RPR の推移を確認する⁵⁾。

無症候性梅毒は、臨床症状なく、梅毒血清反応が陽性を示すものである。梅毒は病期において臨床症状と血液検査結果に乖離を生ずることに注意する³⁾⁵⁾。

2. 合成経口ペニシリン (AMPC, ABPC) を第一選択薬とすることを推奨する (表 2)³⁾⁵⁾⁶⁾。ただし神経梅毒の場合はペニシリン G (注射用ペニシリン G カリウム) が推奨され、1 回 300～400 万単位を 1 日 6 回、点滴静注する。無症候性梅毒で、STS が 16 倍以上では治療を考える。投与期間は臨床症状から感染時期を推定してその期に合わせるか、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⁵⁾。

3. 治療については、STS の定量値が 8 倍以下を継続することと臨床症状がなくなったことで治癒と判定する。治療終了後 6 か月以上して 16 倍以上を示す場合は治療が不十分であるか、再感染あるいは HIV の重複感染例が考えられるので⁷⁾、HIV 検査を行ったうえで再治療を行う。RPR カードテストに関して、届出に必要な希釈倍数 16 倍以上に相当する値は、自動化法では 16.0 R.U. 以上とされている⁵⁾。

妊婦と先天梅毒の詳細は産婦人科診療ガイドライン産科編に譲る。

4. 感染症法で、診断した医師は、無症状病原体保有者、先天梅毒も含め、7 日以内に都道府県知事に全例届け出なければならない。無症状病原体保有者 (カルジオリピンを抗原とする検査が 16 倍以上またはそれに相当する抗体を保有する場合)、感染症死亡者の死体から検出された場合も届け出義務があるが、陳旧性梅毒とみなされれば届け出なくてよい。

5. 近年、欧米では男性と性交する男性 (Men who have sex with men : MSM) を中心に梅毒の感染が広がっている⁸⁾⁹⁾。日本でも 2010 年以降患者数の増加が続いており、2014 年のデータでは、

男性で前年の1.3倍、女性は1.5倍である。感染経路として、女性では異性間性的接触によるものが大部分である一方で、男性では同性間性的接触による感染が2008年以降増加を続けているが、近年では異性間が同性間を上回っている¹⁰⁾。アジアでは近年HIV患者での梅毒が増加しており、HIV患者のMSMは非MSMに比べ、梅毒の罹患率は5倍程度高いとの報告もあり¹¹⁾、日本でも梅毒とHIVの重複感染が10～20%の間で報告されている^{12)~14)}。梅毒陽性の場合、十分な説明の後にHIV検査を行うことが推奨される。

6. 梅毒患者で頭痛、悪心、嘔吐、後部硬直、脳神経病変、痙攣、意識障害、ブドウ膜炎、虹彩炎、難聴などの症状がある場合は、神経害毒の合併を疑い専門医を紹介する⁵⁾。

検索キーワード；PubmedでTreponema pallidum, diagnosis, therapyのキーワードで検索を行うとともに、医学中央雑誌で梅毒、診断、治療のワードで検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/03/01とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 大里和久, 他: 梅毒. 性感染症 STD, 南山堂, 2008; 141—150
 - 2) 水岡慶二: 梅毒血清反応. 臨床医 1993; 19: 519—521 医中誌: 1994040031 (III)
 - 3) 日本産婦人科医会: 梅毒. 感染とパートナーシップ. 研修ノート 2002; 69: 79—83
 - 4) 福岡良男: 日本臨床 1976; 34: 2647—2652 医中誌: 1977041547 (III)
 - 5) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン2016, 梅毒. 日性感染症会誌 2016; 27: 48—52 (Guideline)
 - 6) JAID/JCS 感染症治療ガイド委員会: XIII 性感染症 E. 梅毒. JAID/JCS 感染症治療ガイド2014, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 2014; 236—238
 - 7) Saita M, et al.: 日本エイズ学会誌 2010; 12: 28—33 医中誌: 2010328863 (III)
 - 8) 2015 Sexually Transmitted Disease Surveillance, Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/std/stats15/syphilis.htm>) (最終アクセス日2018年4月10日)
 - 9) Simms I, et al.: Euro Surveill. 2014; 19 pii: 20833 PMID: 24970371 (III)
 - 10) 国立感染症研究所感染症情報センターホームページ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/> (最終アクセス日2018年4月10日)
 - 11) Ahn JY, et al.: J Int AIDS Soc 19.1.20965 PMID: 27774955
 - 12) 海老原香子, 他: 日本皮膚科学会雑誌 2006; 116: 443—448 医中誌: 2006237850 (III)
 - 13) 井戸田一郎, 他: 日本性感染症学会誌 2012; 23: 131—134 医中誌: 2013013464 (III)
 - 14) 松田光弘, 他: 日本性感染症学会誌 2014; 25: 57—61 医中誌: 2015004863 (III)
-

CQ106 膣トリコモナス症の診断と治療は？*Answer*

1. 膣分泌物の鏡検にて，膣トリコモナス原虫を確認する。(B)
2. 鏡検法で原虫が確認できない場合には，培養法を行う。(C)
3. 治療は経口薬による全身投与を原則とし，メトロニダゾールもしくはチニダゾールを用いる。(A)
4. 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)

Key words : トリコモナス感染症，診断，治療

▷ 解説

膣トリコモナス原虫 (*Trichomonas vaginalis*) は膣内以外の尿路やバルトリン腺，スキーン腺などにも定着することがあり，膣トリコモナス症といわれる¹⁾。

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

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

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

3. トリコモナス膣炎の治療に使用される薬剤は 5-ニトロイミダゾール系の薬剤であり，メトロニダゾールとチニダゾールがあるが，前者が一般的であり，尿路等への感染も考慮して経口薬による全身投与が選択される^{1)~3)}。一方，わが国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いる³⁾。また，米国 CDC のガイドライン³⁾ではメトロニダゾールおよびチニダゾール 2,000mg の単回投与が推奨されているが，わが国ではチニダゾールのみが保険適用である。難治症例は，内服剤の服用コンプライアンスが悪いか，パートナーからの再感染の可能性が高い。治療は，メトロニダゾールからチニダゾールへの変更を試みる³⁾。

メトロニダゾールの内服投与は，CDC ガイドラインでは妊娠中のどの時期でも使用を認め，FDA 旧分類では B としている。FDA では，チニダゾールの妊娠 12 週未満内服は禁忌，最終投与後 72 時間は授乳を避けるとしている。日本の添付文書にはメトロニダゾール・チニダゾールともに，妊娠中は有

一般名	商品名	用法
メトロニダゾール	フラジール® 内服錠 250mg	1回1錠 1日2回 10日間経口
	フラジール® 膣錠 250mg	1回1錠 1日1回 10～14日間膣内投与
チニダゾール	チニダゾール® 錠 200mg	1回1錠 1日2回 7日間経口
	チニダゾール® 錠 500mg	1回4錠 1日1回 1日間経口
	チニダゾール® 膣錠 200mg	1回1錠 1日1回 7日間膣内投与

益性投与で妊娠 3 か月以内は投与しないことと記載されている。

4. パートナーとのピンポン感染を防ぐため、パートナーにも同時期に同様の治療（内服）を行うのが原則である^{1)~3)}。男性では女性に比べ腔トリコモナス原虫の検出が困難であるため、パートナーが陰性と判定されることがあり²⁾、必ずしもパートナーの検査は必要でないと考える。なお、パートナーの腔トリコモナス原虫の確認には、尿沈渣の検鏡や尿培養を行う。ニトロイミダゾール系の薬剤は、その構造内にニトロ基をもっており、発癌性が否定できないとされている。そこで、1 クールの投与日数は 10 日間程度にとどめ、追加治療が必要な場合には 1 週間はあけるようにする²⁾。副作用として、ニトロイミダゾール系薬剤内服治療中の飲酒により、腹痛、嘔吐、潮紅などのアンタビユース様作用が現れることがあるので、投与中および投与後 3 日間の飲酒をさけるように指導する²⁾。

検索キーワード：Pubmed で trichomoniasis, diagnosis, treatment のキーワードで検索した。また医学中央雑誌で、腔トリコモナス症、診断、治療のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 日本産婦人科医会：目で見てわかる腔・外陰・皮膚・乳房疾患のすべて。研修ノート 2015; 95: 8—11 (III)
 - 2) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2016, 腔トリコモナス症：<http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2016.pdf> (最終アクセス日 2018 年 4 月 11 日) (Guideline)
 - 3) Workowski KA, et al.: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015, Trichomoniasis. MMWR Recomm Rep 2015; 64: 72—75 PMID: 26042815 (Guideline)
 - 4) Nye MB, et al.: Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 188.e1—188.e7 PMID: 19185101 (III)
-

CQ107 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，抗真菌薬の局所または内服投与を行う．外陰部にはクリームまたは軟膏を用いる。(A)
3. 治療により自覚症状の消失と帯下所見の改善をみたものを治癒とする。(A)

Key words : カンジダ外陰腔炎 (VVC)，フルコナゾール

▷ 解 説

1. カンジダ外陰腔炎 (vulvovaginal candidiasis : VVC) は，女性性器感染症のなかで日常頻繁にみられる主要な疾患で，75%の女性が生涯で少なくとも1回は罹患するといわれている．原因菌の大部分は *Candida albicans* (*C. albicans*) で，他に *Candida glabrata* (*C. glabrata*) などがある¹⁾²⁾．これらは消化管や皮膚などの常在菌であり，直腸から肛門，会陰を介して腔に移行する．腔内のカンジダ保有率は性成熟期女性非妊婦では約15%であるが，このうちカンジダ症としての発症率は37%程度であり¹⁾，菌が検出されただけではなく他覚所見が出現して初めてカンジダ症といえることができる．帯下感，搔痒感（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．

誘因としては，抗菌薬内服後が最も多く，その他に妊娠，糖尿病，消耗性疾患罹患，化学療法，免疫抑制剤投与，放射線療法，通気性の悪い下着の着用，不適切な自己洗浄などがあるが，原因不明なことも多い．

カンジダ菌の検出方法は検鏡法と培養法がある．簡易培地としては水野・高田培地 (MT 培地)[®]，CA-TG 培地[®]，カンジダ培地 F[®]がある．

2. 治療薬剤については表1～4に記した³⁾⁴⁾．自覚症状や特有の帯下所見があればカンジダ症と臨床診断し，培養結果を待たずに治療を開始しても支障はないが，他の原因菌による感染や混合感染も念頭におく必要がある．局所治療は，必要に応じて腔内を洗浄後に表1に示した腔錠を腔円蓋部に挿入する．治療回数は，概ね6回をまず行い効果を確認し，十分でない場合は追加治療を検討する．通院困難例に対しては週1回投与法を行う．表2に示す腔錠を用いる．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，1日2～3回外陰部に塗布する．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．フルコナゾールの内服が2015年4月に新たに「カンジダ外陰腔炎」に対する単回投与が保険適用で認められた (表4)．投与後は4～7日目を目安に効果判定を行い，評価・対応するよう勧められている．妊婦や授乳婦には禁忌であることには注意が必要である．

(表 1) 連日投与法の場合

一般名	商品名	使用方法
クロトリマゾール	エンペシド® 錠 (100mg)	1回1錠 1日1回 6日間
硝酸ミコナゾール	フロリード® 錠坐剤 (100mg)	1回1錠 1日1回 6日間
硝酸オキシコナゾール	オキナゾール® 錠 (100mg)	1回1錠 1日1回 6日間

適時追加

(表 2) 通院困難例の場合

一般名	商品名	使用方法
硝酸イコナゾール	アデスタン® 錠 (300mg)	1回2錠 1週1回
硝酸オキシコナゾール	オキナゾール® 錠 (600mg)	1回1錠 1週1回

適時追加

(表 3) 局所塗布剤

一般名	商品名	使用方法
クロトリマゾール	エンペシド® クリーム (1%)	1日2～3回 5～7日間
ミコナゾール	フロリードD® クリーム (1%)	1日2～3回 5～7日間
硝酸イコナゾール	アデスタン® クリーム (1%)	1日2～3回 5～7日間
硝酸オキシコナゾール	オキナゾール® クリーム (1%)	1日2～3回 5～7日間

適時延長

(表 4) 内服薬

一般名	商品名	使用方法
フルコナゾール	ジフルカンカプセル (50mg)	1回3錠 単回投与

VVCの約90%は初回治療により治癒に至るが、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 (RVVC) という⁵⁾。RVVC や治療抵抗性の場合、初回使用薬と異なる薬剤に変えるか、投与期間を長くして治療効果を見る⁶⁾。

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

検索キーワード：Pubmedで vulvovaginal candidiasis, diagnosis, therapy のキーワードで検索を行うとともに、医学中央雑誌でカンジダ腔炎、診断、治療のワードで検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/03/01とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 高田道夫：産婦人科の世界 1982; 34: 1193—1199 医中誌：1983053866 (III)
 - 2) Sobel JD: Lancet 2007; 369: 1961—1971 PMID: 17560449 (III)
 - 3) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン 2016, 性器カンジダ症. 日性感染症会誌 2016; 27: 90—94 (Guideline)
-

-
- 4) 日本産婦人科医会：外陰・腔カンジダ症. 感染とパートナーシップ. 研修ノート 2002; 69: 85—87
 - 5) Treatment Guideline for Candidiasis: Clin Infect Dis 2009; 48: 503—535 (Guideline)
 - 6) 久保田武美：【性感染症の診断・治療と予防】性器カンジダ症. 臨婦産 2009; 63: 176—179 医中誌：2005237772 (III)
-

CQ108 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. 治療はメトロニダゾールの局所療法または内服療法を行う. (A)

Key words : 細菌性膣症 (BV), Nugent score, 嫌気性菌

一般名	商品名	使用法			
メトロニダゾール	フラジール® 膣錠 250mg	1回1錠	1日1回	7~10日間	膣内投与
	フラジール® 内服錠 250mg	1回1錠	1日3回	7日間	経口
		1回2錠	1日2回	7日間	経口

▷ 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あるが, 帯下増加, 下腹痛, 不正出血が 3 大症状で, 17~70 歳までの幅広い年齢層に発症していたとの報告もある¹⁾. 局所所見では帯下は灰色・漿液性・均質性である. 明らかな炎症所見はなく, 帯下の鏡検でも炎症細胞が少ないのが, 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²⁾³⁾. また BV と性感染症との関連を示す報告も多数ある⁴⁾⁵⁾.

1. 診断について, Nugent score (表 1)⁶⁾はグラム染色標本による細菌の形態による診断で, BV 診断の gold standard である. しかしグラム染色は染色法としては簡便であるが, 実際の外来診療中に医師が自ら行うには手間がかかることや, 鏡検に習熟が必要で検者間の差がみられるなどの問題がある. Lactobacillary grade (表 2)⁷⁾は, 帯下生食標本の鏡検により細菌の形態をみる診断法で, 長桿菌である *Lactobacillus* spp. とその他の細菌との割合で診断をつける. 慣れれば *Lactobacillus* spp. とその他の細菌との区別は容易で, その簡便さから考えても非常に有用である. Amsel の診断基準 (表 3)⁸⁾は簡便で実用的であるが, 客観性に乏しく, グラム染色による診断法よりも感度・特異度ともに劣るといふ報告がある⁹⁾. 近年, 遺伝子工学的細菌検出法による膣内細菌叢解析が報告され, 正常細菌叢における *Lactobacillus crispatus* の重要性が指摘されている¹⁰⁾.

2. 米国 CDC のガイドライン¹¹⁾では, 治療薬としてメトロニダゾール (経口, クリーム) かクリンダマイシン (クリーム) を推奨しているが, 日本における「細菌性膣症」の保険適用は, メトロニダゾール (経口, 膣錠) が有する. 一方で, クロラムフェニコール膣錠 (クロマイ®膣錠) は, 「細菌性膣炎」に対する保険適用を有するが, これは雑菌だけでなく乳酸菌まで殺菌してしまうため, 膣内の自浄作用を考えると乳酸菌を殺菌しないメトロニダゾールの方が有用である¹²⁾. また, 抗菌薬投与前の生理食塩水による膣洗浄は, 帯下異常, 悪臭, かゆみを軽減し, 細菌性膣症の自覚症状の治療に有効である¹³⁾. しかし, 頻回の膣洗浄は, 膣内細菌叢を破壊し PID のリスク因子になるため, 診察時に毎回膣洗浄を行う必要はない¹⁴⁾.

(表1) Nugent score

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

判定—合計スコア：0～3（正常群），4～6（中間群），7～10（BV群）

(表2) Lactobacillary grade

Lactobacillus spp. only : grade I（正常群）
 Lactobacillus spp. >others : grade II a（中間群）
 Lactobacillus spp. <others : grade II b（中間群）
 others only : grade III（BV群）

(表3) Amselの診断基準

以下の4項目のうち少なくとも3項目が満たされた場合に、BVと診断する。
 1. 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。

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。

検索キーワード：Pubmedで bacterial vaginosis, Lactobacillus, Nugent score 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で、細菌性陰症、乳酸菌、Nugent score 等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 島野敏司, 他: 臨床婦人科産科 1994; 48: 803—806 医中誌: 1995162940 (III)
- 2) Hillier SL, et al.: Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 435—441 PMID: 8765265 (III)
- 3) Sweet RL.: Clin Infect Dis 1995; 20: S271—S275 PMID: 7548573 (III)
- 4) Yoshimura K, et al.: Int J STD AIDS 2009; 20: 108—111 PMID: 19182056 (III)
- 5) 吉村和晃, 他: 産婦人科治療 2005; 90: 764—767 医中誌: 2005150256 (III)
- 6) Nugent RP, et al.: J Clin Microbiol 1991; 29: 297—301 PMID: 1706728 (III)
- 7) Donders GG, et al.: J Clin Pathol 2000; 53: 308—313 PMID: 10823128 (III)
- 8) Amsel R, et al.: Am J Med 1983; 74: 14—22 PMID: 6600371 (III)
- 9) Schwebke JR, et al.: Obstet Gynecol 1996; 88: 573—576 PMID: 8841221 (III)
- 10) Yoshimura K, et al.: Am J Obstet Gynecol 2011; 205: 235e231—e239 PMID: 21783170 (III)
- 11) Workowski KA, et al.: MMWR Recomm Rep 2015; 64: 69—72 PMID: 26042815 (Guideline)
- 12) Ocana V, et al.: Infect Dis Obstet Gynecol 2006; 1—6 PMID: 17485797 (III)
- 13) Derbent AU, et al.: Gynecol Obstet Invest 2012; 73: 195—200 PMID: 22301569 (III)
- 14) Zhang J, et al.: Am J Public Health 1997; 87: 1207—1211 PMID: 9240115 (I)

CQ109 骨盤内炎症性疾患（PID）の診断は？*Answer*

以下のような基準で診断する。

〔必須診断基準〕（A）

1. 下腹痛，下腹部圧痛
2. 子宮，付属器の圧痛

〔付加診断基準および特異的診断基準〕（B）

1. 体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
2. 白血球増加
3. CRPの上昇
4. 経腔超音波検査やMRIによる膿瘍像確認

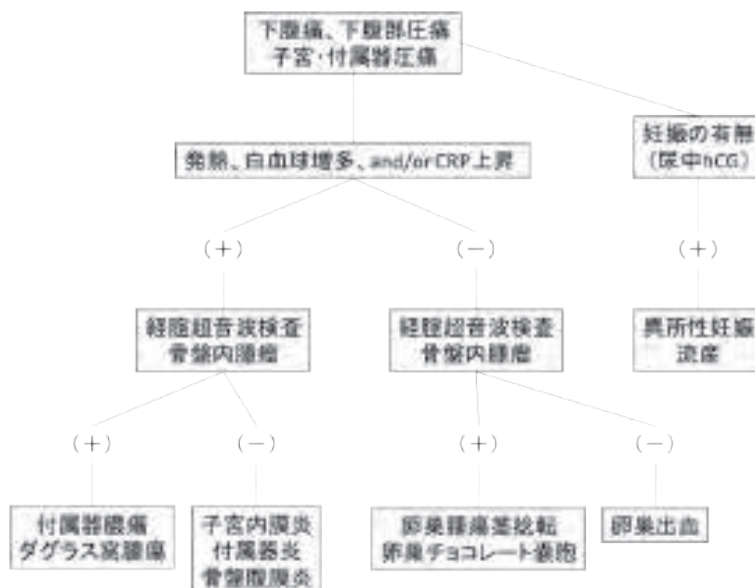
Key words：骨盤内炎症性疾患，PID

▷ 解説

骨盤内炎症性疾患（Pelvic inflammatory disease：PID）とは子宮頸管より上部の生殖器の感染症，具体的には子宮内膜炎，子宮留膿腫，付属器炎，卵管卵巣膿瘍，骨盤腹膜炎など¹⁾²⁾を含む疾患の総称である。上行性感染を主体とするが，一部，虫垂炎や結核性腹膜炎から炎症の波及による下行性感染も存在する。PIDの臨床症状は患者個々によって多彩であることを念頭におきながら丹念に理学的所見を収集する³⁾。症状は原因となる病原体によって異なり，淋菌を起因とするPIDは，クラミジアやマイコプラズマ等によるものと比較し，急性型の炎症を呈する場合が多い³⁾。PIDの主要な原因微生物として，性感染症であるクラミジアや淋菌，一細菌の大腸菌・ブドウ球菌，連鎖球菌など好気性菌の他，バクテロイデス・ペプトストレプトコッカスなどの嫌気性菌が挙げられる^{2)4)~6)}。これら好気性菌および嫌気性菌の複数菌感染症であることが多いため，一般細菌培養のみならず幅広い検索が必要である。子宮頸管内からクラミジアや淋菌が検出されなくても，それらの上行感染は必ずしも否定されないことに留意する²⁾。また近年，基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（extended spectrum β -lactamases：ESBLs）産生性大腸菌を起炎菌とするPIDも増えており，薬剤感受性試験の重要性も高い。子宮内避妊器具（Intrauterine device：IUD）の長期留置に伴う嫌気性菌の放線菌感染にも注意が必要である。

PIDの診断基準として，わが国では1989年に松田¹⁾が発表したものが臨床の現場では広く利用されてきた。一方，米国ではCDC（Centers for Disease Control and Prevention）の診断基準²⁾が用いられている。性活動を有する女性が下腹部痛を呈する場合は鑑別診断として，虫垂炎や胃腸炎，異所性妊娠，卵巣腫瘍の捻転や破裂，骨盤内出血，子宮内膜症などを挙げると共に，まずPIDを疑う³⁾。特に，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。性交渉がなくても直前に子宮内操作を行った患者では急性のPIDを発症することがあるため，上記基準に照らして診断する。また，子宮内膜症性嚢胞を有する患者ではPIDが重症化しやすい⁷⁾ことから，子宮内膜症の既往についても注意を払う。

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：文献4より改変あり）。



(図1)

検索キーワード：Pubmedでpelvic inflammatory disease, diagnosis, risk factorのキーワードで検索を行うとともに、医学中央雑誌で骨盤内炎症性疾患、PID、診断、リスク因子のキーワードで検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

 文 献

- 1) 松田静治：日産婦誌 1989; 41: N82—N85 (III)
 - 2) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015, <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf> (最終アクセス日 2018年4月9日) (Guideline)
 - 3) Mitchell C, et al.: Infect Dis Clin North Am 2013; 27: 793—809 PMID: 24275271 (III)
 - 4) 日本性感染症学会：性感染症治療ガイドライン 2016, 第1部, 症状とその鑑別診断, 7下腹痛. 日性感染症会誌 2016; 27: 33—35 (Guideline)
 - 5) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016 (改訂版), 第1部, 症状とその鑑別診断, 7下腹痛. (http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2016_v2.pdf) (Guideline)
 - 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, 女性生殖器感染症, 東京：協和企画, 2007; 123—131 (Guideline)
 - 7) Elizur SE, et al.: Aust N Z J Obstet Gynaecol 2014; 54: 162—165 PMID: 24576163 (III)
-

CQ110 骨盤内炎症性疾患（PID）の治療は？*Answer*

1. 外来治療が原則であるが、以下の場合は入院適応である。(B)
 - ①外科的な緊急疾患（虫垂炎など）を除外できない症例
 - ②妊婦
 - ③経口抗菌薬が無効であった症例
 - ④経口抗菌薬投与が不可能な症例
 - ⑤悪心・嘔吐や高熱を伴う症例
 - ⑥卵管卵巣膿瘍を伴う症例
2. 経口剤治療ではセフェム系やニューキノロン系の内服薬を投与する。(B)
3. 外来にて注射剤治療を選択する場合にはセフェム系やβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系、アジスロマイシンを点滴静注する。(B)
4. メトロニダゾールを併用することもできる。(B)

Key words : 骨盤内炎症性疾患, PID, 抗菌薬の選択

▷解 説

1. PID は不妊症や異所性妊娠等深刻な後遺症を起こしうる。そのため早期の診断・治療開始が肝要となる。PID の治療は、自覚症状や臨床検査所見に応じて経口剤治療がよいか、注射剤治療がよいかを判断する。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、注射剤による治療が望ましい¹⁾。注射剤による治療の場合には、大部分が入院治療となるが、入院が不可能な場合には1日1~2回投与の注射剤を選択し、連日通院での治療も可能である。最近のPID治療は外来で施行される場合が多いが、入院の適応基準も確認しておく。一般に、体温38℃未満、白血球11,000/μL未満、腹膜炎を発症していない、腸蠕動の低下がない、経口摂取が可能な患者に限って外来管理が可能とされる²⁾。

PID の治療法には抗菌剤による保存的治療と外科的治療があり、直近に子宮内操作や子宮内膜症性嚢胞があり膿瘍を形成した症例では、抗菌剤による保存的治療にしばしば抵抗性で、ドレナージや膿瘍除去等の外科的処置が必要になることがあるため¹⁾³⁾、高次医療機関への紹介を考慮する。重症PIDには嫌気性菌や基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamases : ESBLs) 産生性大腸菌を起炎菌とするものがあり、アンチバイオグラムを考慮した抗菌薬の選択が必要となる⁴⁾。ESBLs 産生菌を起炎菌とする敗血症ではカルバペネム薬が選択肢となるが、安易な投与は行わず、抗菌薬適正使用を考慮し、院内の感染制御部などと連携して投与を検討する。

2. 治療薬に関しては、日本感染症学会・日本化学療法学会のガイドライン⁵⁾や治療ガイド⁶⁾、日本化学療法学会・日本嫌気性菌感染症研究会のガイドライン¹⁾に推奨薬が記載されている。常用量を最低3日間は投与し、自覚症状や臨床検査値の変化などから有効性の評価を行う。薬剤が有効ならば、投与期間は5~7日間程度とする。再感染を防ぐため、PIDが治癒するまで性交渉を控え、PID発症前2か月間に性交渉のあったパートナーにも検査・治療を受けるよう患者に説明する。

経口剤	一般名	商品名	使用方法
セフェム系	セフカペン	フロモックス	1回 100mg, 1日3回, 5～7日間
ニューキノロン系	レボフロキサシン	クラビット	1回 500mg, 1日1回, 5～7日間
	トスフロキサシン	オゼックス	1回 150mg, 1日3回, 5～7日間
	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
注射剤	一般名	商品名	使用方法
セフェム系	セフメタゾール	セフメタゾン	1回 1～2g, 1日2回, 5～7日間
	フロモキセフ	フルマリン	
	セフピロム	セフピロム硫酸塩	
	セフトリアキソン	ロセフィン	1回 1～2g, 1日1～2回, 5～7日間
β -ラクタマーゼ阻害薬 配合ペニシリン系	タゾバクタム・ ピペラシリン	ゾシン	1回 4.5g, 1日3回, 5～7日間
	スルバクタム・ アンピシリン	ユナシン-S	1回 3g, 1日2～4回, 5～7日間
マクロライド系	アジスロマイシン	ジスロマック	1回 0.5g, 1日1回, 3～5日間
ニトロイミダゾール系	メトロニダゾール	アネメトロ	1回 0.5g, 1日3～4回, 5～7日間
ニューキノロン系	レボフロキサシン	クラビット	1回 0.5g, 1日1回 60分かけて, 5～7日間
アジスロマイシン注との 併用薬（重症例）	一般名	商品名	使用方法
	メトロニダゾール	フラジール・ アネメトロ	1回 500mg, 1日3～4回, 内服・点滴静注

3. 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。放線菌感染が疑われる場合には β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬を使用する¹⁾。

4. 嫌気性菌によるPIDにはメトロニダゾール 1回 500mg, 1日3～4回を併用する。メトロニダゾールは、点滴投与も可能であり経口摂取が困難な重症例でも、セフトリアキソンとの併用で95%以上のPIDが治癒する（国内第三相試験⁷⁾。一方、メトロニダゾールを投与した患者のうち3分の1以上で下痢・悪心を主とした副作用を認めることに注意する。

検索キーワード：Pubmedで pelvic inflammatory disease, treatment, risk factor のキーワードで検索を行うとともに、医学中央雑誌で骨盤内炎症性疾患, PID, 治療, リスク因子のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

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, 東京：協和企画, 2007 (Guideline)
- 2) 菊池 賢, 橋本正良監修：生殖器 女性. 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2014 (第 44 版), 東京：ライフサイエンス出版, 2014; 38—44 (Guideline)
- 3) Elizur SE, et al.: Aust N Z J Obstet Gynaecol 2014; 54: 162—165 PMID: 24576163 (III)
- 4) Yunoki T, et al.: Anaerobe 2017; 48: 215—223 PMID: 28935196 (II)
- 5) 日本感染症学会・日本化学療法学会編：産婦人科感染症. 抗菌薬使用のガイドライン, 東京：協和企画, 2005; 199—203 (Guideline)
- 6) JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会編：XIII 性感染症. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, 東京：ライフサイエンス出版, 2014; 229—240 (Guideline) Mikamo H, et al.: J Infect Chemother 2015; 21: 96—104 PMID: 25442806 (II)

CQ111 尿路感染症の診断と治療は？*Answer*

1. 尿路感染症は、排尿に関する自覚症状、膿尿と細菌尿により診断し、臨床経過、基礎疾患の有無、感染の部位により分類する。(A)
2. 急性単純性膀胱炎の治療は閉経前後での起炎菌の傾向に配慮した抗菌薬選択を考慮する。(B) 妊娠中はセフェム系抗菌薬が推奨される。(B)
3. 急性単純性腎盂腎炎の治療は、軽症であればβラクタム系薬、キノロン系薬が推奨される。(A) 発熱・脱水の程度により、高次病院への紹介を考慮する。(B)

Key words : 尿路感染症, UTI, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 無症候性細菌症

▷ 解説

ここでは、婦人科外来で診断・治療を行う機会が多い、急性単純性膀胱炎と急性単純性腎盂腎炎を中心に解説する。複雑性尿路感染症については、専門書に譲る。

1. 尿路感染症 (urinary tract infection : UTI) は臨床経過から急性と慢性、基礎疾患の有無から単純性と複雑性、感染の位別により下部尿路 (膀胱炎) と上部尿路 (腎盂腎炎) に分類され単純性と複雑性では治療が異なる。通常、急性は単純性、慢性は複雑性であることから、実際的には急性単純性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症の3者に分類される¹⁾。また、症状はないが尿路に細菌が存在している状態は無症候性細菌尿 (asymptomatic bacteriuria : ASB) として定義される。診断には詳細な問診を行ったうえで膿尿と細菌尿を証明する²⁾³⁾。尿培養検査は必須とは考えられていない。

急性単純性膀胱炎は、頻尿、排尿痛、残尿感、尿混濁、膀胱部不快感などがみられ、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。通常発熱は伴わない。急性単純性腎盂腎炎は、急性単純性膀胱炎の重症化と考えられ、発熱があり、悪心・嘔吐などの消化器症状や全身倦怠感を伴うことや、患側の腰痛や腎部に一致する叩打痛を認めることが多い。水腎症、膿腎症、腎膿瘍、気腫性腎盂腎炎などの緊急ドレナージを必要とする疾患の鑑別のためには、腹部CTや超音波検査は有用である^{4)~6)}。

ASBは中間尿で2回連続して 10^5 CFU/mL以上の菌を認める場合、またはカテーテル尿で1回でも 10^2 CFU/mL以上の菌を認める場合に定義される⁷⁾⁸⁾。ASBは治療しても、症候性のUTIを減らすことは証明されていないが、妊娠中は、ASBから腎盂腎炎を発症するリスクが非妊娠時に比べ高く、抗菌薬の投与は有用である⁹⁾。ASBを加療することで、早産のリスク因子の一つである腎盂腎炎や低出生体重児の発症率が減少するという報告があり¹⁰⁾¹¹⁾、海外では妊娠初期の積極的なASBのスクリーニング検査と治療は推奨されている⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾。

2. 尿路感染症 (urinary tract infection : UTI) の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。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。急性単純性膀胱炎の治療は、キノロン系またはセフェム系抗菌薬を用いる^{12)~14)}(表1)。大腸菌において、キノロン耐性や基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生株が増加傾向にあり^{15)~17)}、キノロン系薬の使用は抑制していくべきと考えられている¹⁸⁾。閉経前の女性ではグラム陽性球菌 (*S.saprophyticus*) などが多く大腸菌はセフェム系、キノロン系ともに90%以上の感受性が認めら

(表 1) 推奨される内服薬の例：急性単純性膀胱炎

一般名	商品名	使用方法
レボフロキサシン水和物*	クラビット錠®500mg*	1回1錠 1日1回 3日間
塩酸シプロフロキサシン*	シプロキサン錠®200mg*	1回1錠 1日2～3回 3日間
セフジニル	セフゾンカプセル®100mg	1回1錠 1日3回 5～7日間
セフカペンピボキシル塩酸塩水和物	フロモックス錠®100mg	1回1錠 1日3回 5～7日間
セフポドキシム プロキセチル	パナン錠®100mg	1回1錠 1日2回 5～7日間

*原則として妊婦への投与を避ける。

(表 2) 推奨される内服薬の例：急性単純性腎盂腎炎（軽症の場合）

一般名	商品名	使用方法
レボフロキサシン水和物*	クラビット錠 500mg*	1回1錠 1日1回 7～14日間
塩酸シプロフロキサシン*	シプロキサン錠 200mg*	1回1錠 1日3回 7～14日間
セフトレネン ピボキシル	メリアクト MS 錠 100mg	1回2錠 1日3回 14日間
セフカペンピボキシル塩酸塩水和物	フロモックス錠 150mg	1回1錠 1日3回 14日間
セフポドキシム プロキセチル	パナン錠 100mg	1回1または2錠 1日2回 14日間

*原則として妊婦への投与を避ける。

れるが、閉経後では分離される大腸菌のキノロン耐性が高く、治癒率が低く再発率が高いという特徴がある。

日本でも近年、ホスホマイシン 1g 1日3回2日間や¹⁹⁾、ファロペナム 200mg 1日3回7日間投与の有効性についての報告があり²⁰⁾、これらはキノロンやセファロスポリン耐性大腸菌に対する効果が期待できる。尿検査での球菌或いは桿菌の確認は推奨される¹⁶⁾¹⁷⁾。

妊婦（または妊娠の可能性のある女性）の膀胱炎の場合は、セフェム系の7日間の投与が推奨される¹²⁾。キノロン系抗菌薬は、原則禁忌である。妊娠中は特に腎盂腎炎へ進展することを防ぐ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。

3. 急性単純性腎盂腎炎では、軽症であればβラクタム系薬、キノロン系薬が推奨される¹²⁾。脱水症状を認める場合や、飲水が困難で輸液が必要な場合には入院加療を要するため高次医療機関へ紹介する。症状および膿尿・細菌尿の消失と末梢血白血球値の正常化をもって治療終了とする。以下に治療薬の投与例を示す（表2）。抗菌薬開始後3日を目安として効果を判定し、無効なら尿培養・感受性試験の結果にしたがって抗菌薬を切り替える。妊婦の場合はセフェム系薬が推奨される。キノロン系、アミノグリコシド系、クロラムフェニコール系、テトラサイクリン系抗菌薬は、妊婦では原則禁忌である。

検索キーワード：Pubmedで urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, ESBL, surveillance, pyelonephritis, guideline, pregnancy のキーワードで検索した。検索期間は1990/01/01～2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 松本哲朗, 他: 尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第1版—. 日本化学療法学会雑誌 2009; 57: 511—525 医中誌: 2010064028 (Guideline)
- 2) 松本哲朗, 他訳: CUMITECH 尿路感染症検査ガイドライン (2C Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections) 2009 (Guideline)
- 3) Meister L, et al.: Acad Emerg Med 2013; 20: 631—645 PMID: 23859578
- 4) Stunell H, et al.: Eur Radiol 2007; 17: 1820—1828 PMID: 16937102 (II)

- 5) Fontanilla T, et al.: Abdom Imaging 2012; 37: 639—646 PMID: 21792579 (II)
 - 6) Das CJ, et al.: World J Radiol 2014; 6: 865—873 PMID: 25431641 (I)
 - 7) Nicolle LE, et al.: IDSA Guidelines 2005; 40: 643—654 PMID: 15714408 (III) (Guideline)
 - 8) Nicolle LE: Int J Antimicrob Agents 2006; 1: s42—s48 PMID: 16829049 (III)
 - 9) Smaill FM, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2015; 8 PMID: 26252501 (I)
 - 10) Lin K, et al.: Ann Intern Med 2008; 149: W20—24 PMID: 18591632 (III)
 - 11) Schnarr J, et al.: Eur J Clin Invest 2008; 38: 50—57 PMID: 18826482 (II)
 - 12) JAID/JCS 感染症治療ガイド委・ガイドライン委員会：JAID/JCS 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症— 日本化学療法学会雑誌 2016; 64: 1—30 (Guideline)
 - 13) 岩破一博：女性性器感染症. 3 尿路感染症. 医薬ジャーナル 2012; 100—110 (III)
 - 14) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 (編)：(内科系感染症) 尿路感染症—急性単純性腎盂腎炎・膀胱炎. 抗菌薬使用のガイドライン. 2005 ; 138—140 (Guideline)
 - 15) 松本哲朗, 他：日本化学療法学会雑誌 2010; 58: 466—482 (II)
 - 16) Matsumoto T, et al.: Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 210—218 PMID: 21242062 (II)
 - 17) Hayami H, et al.: J Infect Chemother 2013; 19: 393—403 PMID: 23640203 (II)
 - 18) Gupta K, et al.: Clin Infect Dis 2011; 52: e103—120 PMID: 21292654 (Guideline)
 - 19) Matsumoto T, et al.: J Infect Chemother 2011; 17: 80—86 PMID: 20694571 (II)
 - 20) Hamasuna R, et al.: J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1675—1680 PMID: 24508899 (I)
-

CQ112 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. ハイリスク症例においては，トリコモナス（帯下），B 型および C 型肝炎（血液）の検査を追加する。(B)
3. クラミジアと淋菌においては，咽頭感染のリスクがある場合には咽頭検査も行う。(C)

Key words：性感染症，スクリーニング

▷ 解説

性感染症のスクリーニング検査は，ブライダルチェック希望の女性，リスクの高い性的活動を営む女性，性産業従事者（commercial sex worker：CSW）などが対象となり，患者希望により行われるため自費診療となる。スクリーニング検査の目的は，無症候性患者に対して感染の有無を明確にし，将来の合併症の発症を予防し，他者への伝播も回避することにある。年齢や性的活動の機会，種類により感染している疾患や感染部位，検出頻度は異なる可能性もあり，問診を十分に行うことが必要である¹⁾²⁾。そのうえで，無症候性であっても診断・治療の有用性が高いと判断される疾患に対して，スクリーニング検査を行う。

なお，性犯罪被害者についての対応は CQ427 を参照のこと。

1. 性器クラミジア感染症や淋菌感染症では，無症候性感染が多く，放置すれば骨盤内炎症性疾患（pelvic inflammatory disease：PID）や肝周囲炎，不妊症，異所性妊娠の原因ともなり¹⁾²⁾，スクリーニング検査は有用である。

近年増加傾向にある梅毒においても無症候性の場合があり，2015 年の病型別報告数による無症候性梅毒の割合は，男性の 26%に対し女性では 42%となっており¹⁾，スクリーニング検査は有用である。

HIV 感染では，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数年から十年以上続き，免疫不全状態が進行し，エイズを発症する¹⁾³⁾。抗 HIV 療法の進歩により HIV 感染者の予後は劇的に改善してきており，エイズ発症前の早期発見のためにスクリーニング検査は有用である。現在は HIV 抗原と HIV 抗体の同時測定によるスクリーニングが推奨されているが，0.3%程度の偽陽性

性感染症のスクリーニングセット検査（例）

- ・性器クラミジア，淋菌（子宮頸管擦過）：核酸検出（核酸増幅法）
- ・咽頭部クラミジア，淋菌（咽頭擦過，うがい液）：核酸検出（核酸増幅法）
- ・梅毒（血液）：STS および TPHA 定性
- ・HIV（血液）：HIV 抗原および HIV 抗体
- ・トリコモナス（帯下）：検鏡
- ・B 型，C 型肝炎ウイルス（血液）：HBs 抗原定性，HCV 抗体定性

例があり、診断確定のためには確認検査（HIV RNA 量の測定ならびにウェスタンブロット法）が不可欠である¹⁾³⁾。確認検査で HIV 陽性と判明した場合は、速やかに地域のエイズ治療拠点病院 (<http://hiv-hospital.jp>) に紹介する。

2. ハイリスク症例とは、CSW、不特定多数のセックスパートナー、本人あるいはパートナーが性感染症の既往歴を有する場合などである²⁾。

膣トリコモナス症の約 20～50%が無症候性感染であるが¹⁾、HIV 感染率を高めたり、産科合併症に関連する可能性もあり、近年わが国では減少傾向にあるものの、ハイリスク症例や流行地域ではスクリーニング検査として行うことも選択される¹⁾²⁾。

B 型肝炎は近年、性感染症として認識されるようになっており、わが国の急性 B 型肝炎の多くは性感染症と考えられているが、慢性化する例もウイルスの特定の遺伝子型では少なからず存在する¹⁾²⁾。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とされているが、CSW の抗体陽性率が同年代女性の 8～10 倍という報告もあり¹⁾、性感染症としての側面もあるという認識が必要である。そのため B、C 型肝炎ウイルス検査も、性感染症スクリーニング検査としての意義はあり、ハイリスク症例では推奨される。

他の性感染症として、マイコプラズマ・ジェニタリウムは子宮頸管炎や PID の原因となる可能性が指摘されているが²⁾、スクリーニング検査として無症候性感染者を抽出し治療する意義に関しては明らかでない²⁾⁴⁾⁵⁾。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、自他覚症状のない場合はカンジダ症とは診断されないため、スクリーニング検査の対象とはならない。性器ヘルペスも自他覚症状のない場合に診断して治療の適応となることはない。

またヒトパピローマウイルス（HPV）検査に関しては CQ203 を参照のこと。

3. クラミジアならびに淋菌は咽頭感染を起こすことがあり、その多くは無症候性である¹⁾⁶⁾。そのため oral sex の経験などでリスクが高いと判断される場合は、咽頭検査もスクリーニング検査として追加する。

検索キーワード：Pubmed で sexually transmitted infection, screening 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で性感染症、スクリーニング等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/08/27 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

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 2016. 日性感染症会誌 2016; 27: 36—40, 48—66, 80—82, 102—110, 113—119, 134—151 http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2016_v2.pdf (最終アクセス日 2019 年 2 月 15 日) (Guideline)
 - 2) CDC : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recommendation and Reports 2015; 64: 1—140 <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf> (最終アクセス日 2019 年 2 月 15 日) (Guideline)
 - 3) 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会：HIV 感染症「治療の手引き」第 21 版（2017 年 11 月発行）http://www.hivjp.org/guidebook/hiv_21.pdf (最終アクセス日 2019 年 2 月 15 日) (Guideline)
 - 4) Ona S, et al.: Infect Dis Obstet Gynecol 2016; 2016: 4513089 PMID: 27212873 (III)
 - 5) Tsevat DG, et al.: Am J Obstet Gynecol 2017; 216: 1—9 PMID: 28007229 (III)
 - 6) 藤原道久, 他：日性感染症会誌 2008; 19: 110—114 医中誌：2008362856 (II)
-

CQ201 子宮頸部細胞診の適切な実施法は？*Answer*

1. 子宮頸部の扁平上皮—円柱上皮境界 (Squamo-columnar Junction : SCJ) 領域を中心に細胞を採取する. (B)
2. 妊娠女性以外では、綿棒ではなく、ヘラ、ブラシ（ブルーム型含む）での細胞採取を行う. (B)
3. 標本作成に LBC (Liquid-based cytology) 法を用いる. (C)

Key words : 子宮頸部細胞診, 細胞採取器具, Liquid-based cytology

▷ 解 説

子宮頸部細胞診の最大の問題は偽陰性（見落とし）であり、その原因の3分の1は鏡検時のエラー、残り3分の2は標本作成に関連したエラーである。標本作成方法には直接塗抹法（従来法）と液状検体法（LBC : liquid-based cytology）があり、前者は最善のアウトカムである子宮頸がん死亡率減少効果を示す直接的な証拠があるためスクリーニングを目的とした対策型及び任意型検診の中核である。わが国では厚生労働省の「がん予防重点健康教育およびがん検診実施のための指針」¹⁾において20歳以上を対象とした細胞診（従来法）による隔年検診（2年に1回）が提言されている。一方、液状検体法は代替指標（感度・特異度）を用いた研究で最善アウトカムの改善を示唆する結果は出ているものの、確実な証拠はまだ確認されていない。従来法による標本作成にあたっては、以下の点に留意する。

- 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 扁平上皮—円柱上皮境界 (Squamo-columnar Junction : SCJ) を中心に細胞採取を行う。
- ③ 細胞採取後ただちにスライドグラスに塗布する。
- ④ 95%エタノールやスプレー式固定剤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。

1. 子宮頸部の細胞採取で大切なことはSCJから細胞を採取することである。頸管腺細胞の採取量は異型細胞検出率の代理指標ともいわれ²⁾³⁾、同部位からの細胞採取が不可欠である。閉経後女性や未産女性で移行帯が頸管内に入り込んでいる場合では頸管内から細胞を採取する必要がある。採取器具の特性を理解して採取法を工夫すべきである。

2. 細胞採取器具には、ヘラ（プラスチック製、木製、サイトピック[®]α[®]、など）、ブラシ（サイトブラシ[®]、HPV サンプラー[®]、サーベックスブラシ[®]、Jフィットブラシ[®]など）、綿棒などがある。いずれが最適であるかについてシステマティックレビューを行った。2009年以降の検索期間でシステマティックレビュー、メタ解析、RCTによる検討の報告はなかった。綿棒のみの採取法が検討されているのはもはや国内文献のみで、8つの分析疫学的研究および9つの会議録が綿棒採取の欠点（異型細胞検出率の低下および不適正標本の増加）を指摘している。2009年以前において1つのシステマティックレビュー²⁾、1つのメタ解析³⁾、36のRCT⁴⁾およびいくつかの分析疫学的研究⁵⁾が細胞採取器具の問題を取り扱っている。これらの包括的な評価に加え、海外ガイドライン⁶⁾の記載を併せ考えると、ヘラ、ブラシの使用（併用）がより望ましく、綿棒のみの使用は一般に推奨されない。ただし、ヘラやブラシは出血を来しやすいという欠点があり、妊娠女性やその可能性のある女性に対して取扱説明上使用を禁

止されているものが多い。妊娠女性においては細胞採取量が少ないという欠点を理解したうえで、侵襲の少ない綿棒採取が容認される。いずれの採取器具を用いても、不適正と判定された場合は再検査を行う必要がある。

3. LBC 法は従来法の弱点である細胞の空気乾燥、固定不良による細胞変性を防止する。結果として LBC 法が不適正標本の有意な減少に貢献することは 2 つの RCT⁷⁾ および複数の分析疫学的研究が明らかにしている。これは再検査を含めた費用対効果を考慮する際に有利な点である。また CIN2 以上の病変を検出する感度、特異度に関しては、従来法との間で差がないことを、メタアナリシス⁹⁾ および複数の RCT⁷⁾ の結果が示している。分析疫学的研究では、LBC 法が上回ると結論したものが複数ある。その一方で LBC 法が劣ると結論した報告は見当たらない。以上から考えて、LBC 法は従来法に匹敵する正診率を有するといえる。最も重要な工程である鏡検を含めほとんどの作業工程が両者共通であることを考えると、LBC 法の子宮頸がん死亡率減少効果について、確実な証拠はないものの、相応な証拠があるといえる。

検索キーワード

【A2 に関する Systematic review】

PubMed 検索：2009/01/01～2017/12/31

#1 Search “cervical-smear*[tiab] OR Papanicolaou-smear*[tiab] OR “cervical cytology” [tiab] OR “Vaginal Smears” [MeSH]” 24,302, #2 Search “(collecti*[tiab] OR sampling[tiab]) AND (device*[tiab] OR cotton[tiab] OR swab*[tiab] OR brush[tiab] OR cytobrush[tiab])” 17,840, #3 Search #1 and #2 473, #4 Search “self-collect*[tiab] OR self-samp*[tiab]” 1,125, #5 Search #3 not #4 354, #6 Search #3 not #4 Filters : Publication date from 2009/01/01 to 2017/12/31 ; English ; Japanese 64. 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：2009/01/01～2017/12/31

#1 “腔スミア/TH” 1,140, #2 “子宮頸/TH or 子宮頸/AL or 子宮頸/AL” 47,103, #3 “(塗抹標本/TH or スミア/AL or smear/AL) or 擦過/AL or (細胞診/TH or 細胞診/AL) or (組織診/TH or 組織診/AL) or Papanicolaou/AL” 163,453, #4 #2 and #3 8,964, #5 #1 or #4 9,303, #6 “(機器と資材用品/TH or 器具/AL or device/AL) or (ブラシ/AL or brush/AL) or 綿棒/AL or スパテル/AL or (サイトピック/AL or cytopick/AL)” 660,801, #7 “採取/AL or 収集/AL” 61,747, #8 #5 and #6 and #7 162, #9 “自己採取/AL or 自己収集/AL or 自己検診/AL” 1,047, #10 #8 not #9 155, #11 (#10) and (DT=2009:2017 and LA=日本語, 英語) 77. 重要な文献をハンドサーチで追加した。

【A3 に関する文献 review】

Pubmed で cervical cancer screening, liquid-based cytology, conventional cytology 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で「子宮頸がん検診」「液状検体」等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 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 (Guideline)
-

-
- 2) Martin-Hirsch PPL, et al.: Cochrane Database of Syst Rev 2008; 3: CD001036 PMID: 10908482 (I)
 - 3) Martin-Hirsch P, et al.: Lancet 1999; 354: 1763—1770 PMID: 10577637 (I)
 - 4) Koonings PP, et al.: Obstet Gynecol 1992; 80: 241—245 PMID: 1635737 (II)
 - 5) Harrison DD, et al.: J Reprod Med 1993; 38: 285—288 PMID: 8501736 (II)
 - 6) Arbyn M, et al.: Cytopathology 2007; 18: 133—139 PMID: 17573762 (Guideline)
 - 7) Siebers AG, et al.: JAMA 2009; 302: 1757—1764 PMID: 19861667 (I)
 - 8) Ronco G, et al.: BMJ 2007; 335: 1—7 PMID: 17517761 (I)
 - 9) Arbyn M, et al.: Obstet Gynecol 2008; 111: 167—177 PMID: 18165406 (I)
-

CQ202 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 LSIL, ASC-H, HSIL, SCC, AGC, AIS, adenocarcinoma, その他の悪性腫瘍のときは, ただちに行う. (B)
 2. 子宮頸部細胞診が ASC-US のときは以下の場合に行う.
 - ・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では, 6 か月後と 12 か月後の細胞診再検で ASC-US 以上の場合 (B), もしくはただちに行う. (C)
 3. 子宮頸部細胞診が陰性であっても HPV 検査が行われていた場合は以下の状況で行う.
 - ・ハイリスク HPV の持続陽性者と判断した場合に行う. (C)
 - ・HPV16 型もしくは 18 型が陽性の場合に行う. (C)
- * : 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り, 細胞診が ASC-US と円錐切除後の管理の場合のみが適応となる

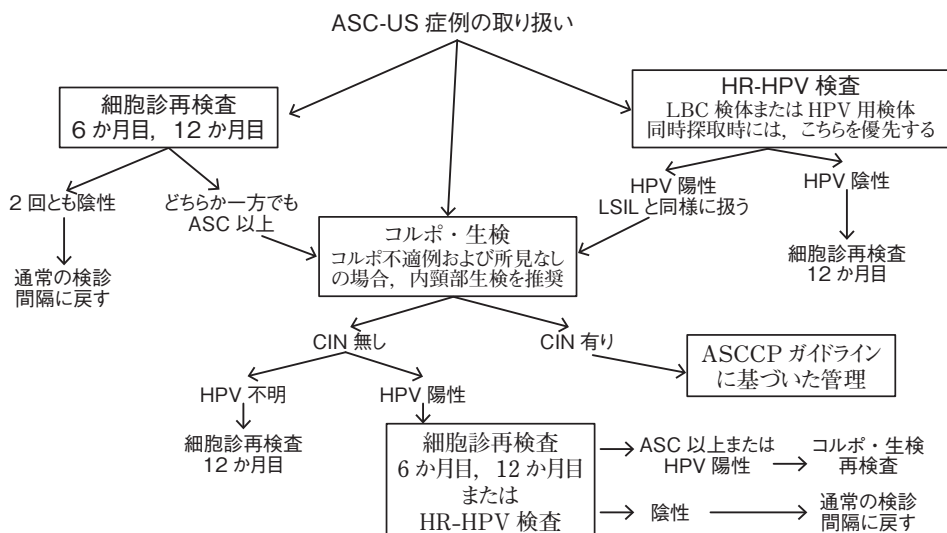
Key words : 子宮頸部細胞診, コルポスコピー, HPV 検査

▶解説

コルポスコピー・生検とはコルポスコピーを行い, 所見に基づいて生検を実施することである. 所見がなく生検の実施が必ずしも適当でないケースがあることから, すべての場合において生検の実施を励行するものではない.

1. ベセスダシステム報告様式¹⁾の細胞診結果が LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion), ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude HSIL), HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion), SCC, AGC (Atypical glandular cells), AIS (Adenocarcinoma in situ), adenocarcinoma, その他の悪性腫瘍のときは, 二次施設においてただちにコルポスコピー・生検を実施する²⁾. ただし 24 歳以下の LSIL では 5 年以内の CIN3 以上の病変の累積発生リスクが他の年齢層と比べて低い³⁾ため, コルポ診は適用せず, 1 年後の細胞診再検でよい²⁾. 妊婦 (25 歳以上) の LSIL は出産後までのコルポ診の延期が許容される. ASC-H は, 「HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞」と日本語訳され, 中等度異形成以上を疑うが確定できないと説明される¹⁾. AGC は異型腺細胞と訳され, 腺に異型があるが 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 のうち異型内膜細胞では内膜組織診を行う. また異型内膜細胞以外のものでも 35 歳以上か内膜病変のリスクがあるものには内膜組織診を行う. 従来どおり, 生検結果の病理組織診断結果によって, その後の二次施設, 三次施設での治療的介入の時機と方法を決定する必要がある.

2. ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) は「意義不明な異型扁平上皮細胞」と訳され, 軽度な異型がみられるが, LSIL の診断基準を満たさないものをさす¹⁾. ハイ



(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¹²⁾

リスク HPV (主に以下の種類がある: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) が約 50% に検出され, 約 10~20% は組織診で中等度異形成や高度異形成, 上皮内癌と最終診断される. ASC-US と判定された場合は, ただちに HPV 検査を実施し, 陽性の場合にコルポスコピー・生検を実施する (図 1). 陰性の場合には 1 年後の細胞診再検でよい²⁾. このように HPV 検査を用いたトリアージを行う理由は, 第一に ASC-US/HPV 陽性の場合, CIN2 以上の疾病存在絶対リスクが 14.0%⁴⁾で, これは HPV 検査を併用しない際の LSIL とほぼ同等⁵⁾のリスクだからである. 第二にこの方法はただちにコルポスコピーを実施する場合と同等の CIN2 以上検出感度を有し, コルポスコピーの実施数を半減させるからである⁶⁾. ただし, ASC-US/HPV 陽性集団のうち, 24 歳以下の若年者に関しては例外的に 1 年後の細胞診再検でよい²⁾. 5 年以内の CIN3 以上の病変の累積発生リスクが他の年齢層と比べ低い³⁾ためである. 妊婦 (25 歳以上) の場合は出産後までのコルポ診の延期が許容される. なおわが国において ASC-US と LSIL の組織診断内訳には差がない⁷⁾とする報告がある. 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は, セーフティネットとして, (1) ただちにコルポスコピーを実施するか, (2) 6 か月後と 1 年後の 2 回に細胞診を再検する (どちらか一方でも ASC 以上ならコルポスコピー・生検を行う. 2 回とも陰性なら通常の検診間隔に戻す) という 2 つの選択肢がある (図 1).

3. 頸がんスクリーニングの現場において, HPV 検査の有用性を示した知見の集積に伴い, 多くの国外先進諸国は HPV 先行型検診に移行する動きをみせている. 細胞診単独検診を行ってきたわが国においても, 今後任意型検診等で HPV 検査を併用する施設が増えると予想され, 二次検診の対象者を決定するための道しるべが必要となってきた. 米国では細胞診陰性 (NILM: Negative for intraepithelial lesion of malignancy) であってもハイリスク HPV の持続感染と診断されたケースはコルポスコピーの対象となる²⁾. 持続感染に関する明確な定義はないが, 過去の臨床研究を参考にすると 1 年から 2 年の間隔で実施された検査結果が連続して陽性の場合を指すと解釈できる. NILM/HPV 陽性の場合には CIN3 以上の累積発生リスク (5 年間) が 4.5% であり, HPV 検査を考慮しない場合の NILM と比べてかなり高い⁸⁾. この集団の半数は次回検診でも HPV 陽性であり, その際は細胞診陰性でも CIN3 以上の累積発生リスクはより高くなる (7.4%)⁹⁾. このため米国では 30 歳以上の NILM/HPV 陽性に対して 1 年後の併用検診を推奨しており, 細胞診, HPV 検査のいずれかが異常であった場合, コルポス

コピーの対象となる²⁾。また NILM/HPV 陽性の場合は腺癌を念頭に置いた診療が必要である¹⁰⁾。HPV16, 18 型陽性の際は特別な配慮が必要である。HPV16 型陽性の CIN2 (CIN3) 以上の疾病存在絶対リスクは 13.6% (11.7%), HPV18 型陽性の CIN2 (CIN3) 以上の絶対リスクは 7.0% (5.7%) である⁵⁾。米国は本集団に対し、ただちにコルポスコピーを適用するよう推奨している²⁾。若年者 (20~29 歳) でも HPV16, 18 型陽性の場合には注意を要する。12 年以内の CIN3 以上の累積発生リスクはそれぞれ 26.7%, 19.1% であり、特に 16 型の持続陽性者では 47.4% と高率であった¹¹⁾。ただし現状は HPV16, 18 型の判定が可能な検査とそうでない検査が混在しており、どちらを選択するかは施設の裁量に任されている。ハイリスク HPV 陽性であるが 16, 18 型であるか否かが不明なケースの取り扱いについては、明確な規定を設けないが、全例に二次検診を行うことは有害事象の増加を招くため推奨しない。米国同様 1 年後の併用検診を勧めるか、型別判定検査の存在を知らせるという対応が妥当と思われる。

付記

(1) コルポスコピー不適例に対する対応：

扁平円柱境界 (SCJ) が部分的可視や不可視の場合は内頸部生検を行うことが望ましい。

(2) 細胞診とコルポスコピー・生検の結果が不一致の場合に対する対応：

浸潤癌や CIN3/AIS の高度病変を疑う細胞診断であるにもかかわらずコルポスコピー所見や生検結果が一致しない症例では診断的子宮頸部切除が必要な場合があるが、その判断には専門性が必要であるため、高次施設を紹介する。

検索キーワード：Pubmed で cervical cytology, colposcopy, HPV testing 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で、子宮頸部細胞診、コルポスコピー、HPV 検査等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 日本産婦人科医会：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) Massad LS, et al.: Obstet Gynecol 2013; 121: 829—846 PMID: 23635684 (Guideline)
- 3) Katki HA, et al.: J Low Genit Tract Dis 2013; 17: S64—S68 PMID: 23519307 (II)
- 4) Wright TC Jr, et al.: Am J Clin Pathol 2011; 136: 578—586 PMID: 21917680 (II)
- 5) The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group: Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1393—1400 PMID: 12824968 (I)
- 6) The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group: Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1383—1392 PMID: 12824967 (I)
- 7) Fujii T, et al.: Int J Clin Oncol 2015; 20: 134—142 PMID: 24744261 (II)
- 8) Katki HA, et al.: J Low Genit Tract Dis 2013; 17: S28—S35 PMID: 23519302 (II)
- 9) Katki HA, et al.: J Low Genit Tract Dis 2013; 17: S56—S63 PMID: 23519306 (II)
- 10) Katki HA, et al.: Lancet Oncol 2011; 12: 663—672 PMID: 21684207 (II)
- 11) Kjær SK, et al.: J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1478—1488 PMID: 20841605 (II)
- 12) Wright TC Jr, et al.: Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 346—355 PMID: 17904957 (Guideline)

CQ203 ハイリスク HPV 検査はどのような場合に使うか？*Answer*

1. がん検診にハイリスク HPV 検査を使う*。(B)
2. 細胞診で ASC-US の場合に、コルポスコピー・生検の必要性を判定するためにハイリスク HPV 検査を行う。(B)
3. CIN2/3 に対する円錐切除後の管理において、病変の残存・再発の早期発見のためにハイリスク HPV 検査を行う。(B)

*現在、対策型がん検診では厚生労働省健康局長通知により細胞診を用いることとなっている。このため現状では一部の地域（11.4%）のみで細胞診/HPV 検査併用検診が行われているが、HPV 検査単独検診はまだ行われていない。

Key words : 子宮頸がん検診, HPV 検査, ハイリスク HPV

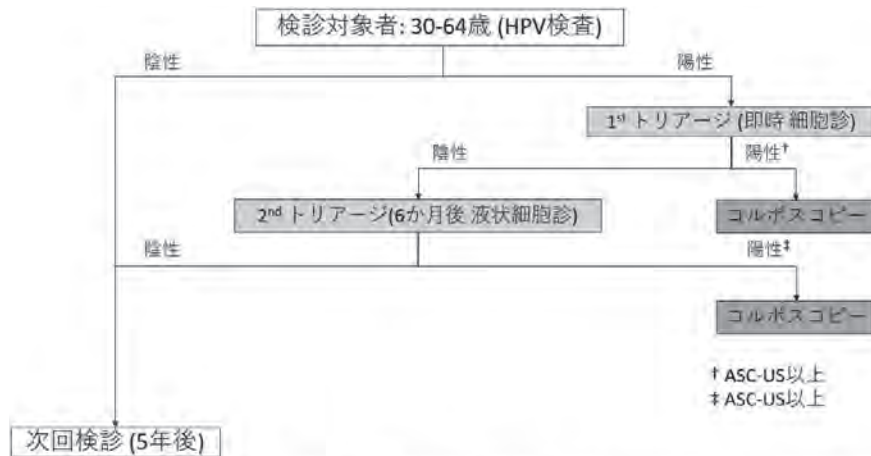
▷ 解説

HPV 検査はハイリスク HPV 検査（一括検査）とタイピング検査に大別されるが、本項はハイリスク HPV 検査（一括検査）を扱う。わが国では、ASC-US に対する一括検査（CQ202 参照）と CIN2/3 の治療後に対する一括検査、および CIN1/2 に対するタイピング検査（CQ204 参照）のみが適用となっており、それ以外では保険診療の適用はない。

1. 本稿は cancer screening としての HPV 検査の有用性について述べたものである。

がん検診は、集団的予防対策として法律の下で行われる対策型検診と、個人レベルの予防対策である任意型検診に大別できる。対策型検診の検査内容は公共政策としての利益・不利益のバランスを重視して決定される。欧米先進国は HPV 検査の導入を急ぎ推進しているが、わが国では HPV 検査が導入されていない。今後対策型検診への早期導入が期待される。

HPV 検査の長所と短所：細胞診のみの一次検診は子宮頸がん死亡率減少効果を有するが、再現性（主観的検査）と偽陰性（見落とし）の問題がある。一方、HPV 検査は細胞診とは異なる 4 つの特徴を有する。第 1 は客観的検査であり、国や地域、検者による結果のバラツキが小さいこと、第 2 は CIN2 以上の病変検出感度が高く、見逃しがほとんどないことで、これは HPV 検査の大きな長所である。HPV 検査による CIN2 以上の病変検出感度は Canadian Cervical Cancer Screening Trial (CCCaST) で 94.6%（細胞診 55.4%）¹⁾、システマティックレビューでは 89.9%（細胞診 62.5%）²⁾と報告されている。第 3 は特異度の低さ（偽陽性率の高さ）に起因して二次検診の負担増加を招くことであり、これは過剰診療や費用対効果の低下へつながるため HPV 検査の短所である。CCCaST によれば、HPV 検査の特異度は 94.1%（細胞診 96.8%）で、細胞診による検診と比べて二次検診に回るケースが約 2 倍に増加する¹⁾。このスタディは 30～69 歳を対象としているため、一過性の HPV 感染が多い若年層を含めた場合はさらに増加する。しかし係る懸念は以下の対策を講じることで恒常的問題にはならないと考えられている。そもそも HPV 検査は原因ウイルスをみつける検査なので、陰性者からはその後数年間病変の発生をほとんどみない。HPV 検査が陰性の場合、5 年後に CIN3 以上の病変が見つかるリスクは 0.2%程度である³⁾。このことは HPV 検査陰性者に対して毎年の検診を行う必要はなく、受診間隔を 5 年程度広げられることを意味している。細胞診がリアルタイムの情報提供にすぎないのに対

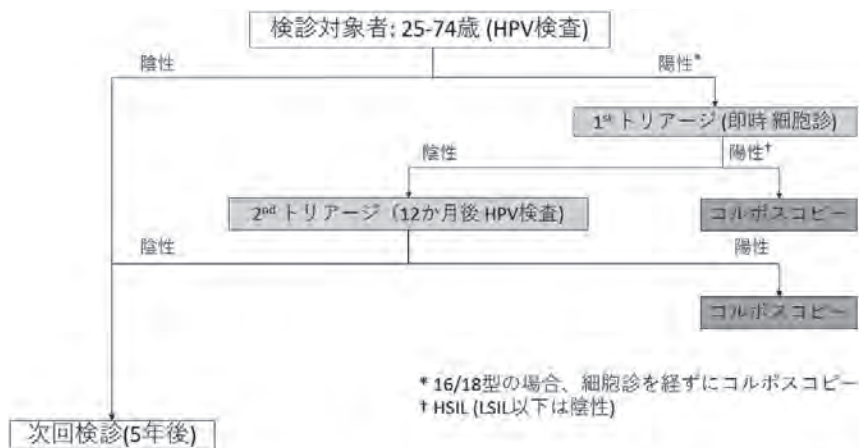


(図1) HPV 単独検診導入国 (蘭) における子宮頸がんスクリーニングの指針

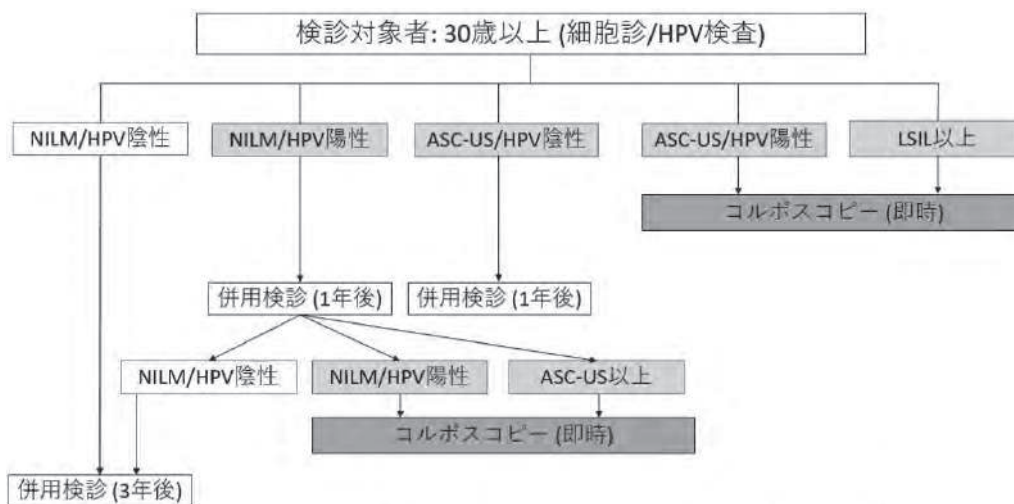
し、HPV 検査は将来を予測した情報を提供する。これは HPV 検査の第 4 の特徴であり、この傑出した特徴は検診事業の費用対効果を改善させるために利用できる。米国では、過剰診療や費用対効果の懸念に対して、若年層に HPV 検査を行わないこと、低リスク集団に対する検診間隔の延長、もしくは検診の勧奨中止で対処できると考えている。具体的には (1) 30 歳未満には HPV 検査は実施せず、細胞診のみによる 3 年間隔検診を推奨、(2) 30~65 歳の併用検診正常者には 5 年後の検診を推奨、(3) 65 歳を超えた場合、これまでの検診結果に異常がない場合はその後の検診を推奨しない⁴⁾、などの指針が複数の学術協会の共同指針として示されている。

3 種類の検診手法：検診手法には「細胞診単独検診」のほか、HPV 検査を利用した検診として、細胞診/HPV 検査を同時に行う「併用検診」、HPV 検査を先行させる「HPV 単独検診」がある。併用検診の細胞診単独検診に対する優位は、欧州各国で実施された複数のランダム化比較試験およびメタ解析^{2)5)~8)}で検証済である。HPV 検査の導入により CIN2 以上の疾患を早く診断し、治療に結びつけるため、3~5 年後の検診で CIN3 もしくは浸潤癌が減ることが明らかとなっている。米国の併用検診データをみても、5 年以内に浸潤癌と診断される頻度が細胞診陰性 (HPV 検査考慮せず) で 7.5/10 万人/年に対して併用検診陰性 (両者陰性) で 3.2/10 万人/年と大きな開きがあった⁹⁾。費用対効果の面でも併用検診 (5 年ごと) は細胞診単独検診 (2 年ごと) に比べて約 25% の費用削減が可能との試算がある¹⁰⁾。一方、現在は併用検診と HPV 単独検診の優劣が議論になりつつある。米国において蓄積された併用検診のデータは、いまや 120 万人超ベースとなり、この両者を比較検証する際の重要な資料となっている。それによれば HPV 検査に細胞診を加えても 5 例/100 万人/年の浸潤癌が早期発見されるだけであり、NCI はこの結果を受けて、併用検診が過剰検診である可能性について言及した¹¹⁾。感度を重視するならば、併用検診にメリットがありそうだが、費用対効果を考慮した場合には、HPV 単独検診のほうが有利の可能性はある。ある試算によれば、HPV 単独検診 (5 年ごと) は併用検診 (5 年ごと) に比べて 50% 以上の費用削減が可能となる¹⁰⁾。ただし、精度管理が未成熟で検診受診率が低いわが国において、HPV 検査の導入が真に社会的利益を生むかは不透明である。検診手法に何をを使うかは大事な点ではあるが、検診開始/終了年齢、検診間隔、精密検査の内容を含む適切な管理の確立がより重要である。

国外の検診事情：国外先進諸国ではスクリーニングの現場における HPV 検査の導入が進んでいる。併用検診は米国、HPV 単独検診はオランダ (図 1)、オーストラリア (図 2) で既に実施されているが、最新情勢は併用検診よりも HPV 単独検診に傾きつつある。エビデンスベースを基軸とした指針作



(図2) HPV単独検診導入国(豪)における子宮頸がんスクリーニングの指針



(図3) HPV併用検診に関するリコメンデーション(日本産婦人科医会)

成で知られる米国予防医学作業部会 (USPSTF : U.S. Preventive Services Task Force) は, 2018年8月に従来の指針であった併用検診に加えて HPV 単独検診 (5年間隔) を新たな指針として追加した¹²⁾. 併用検診を推進してきた米国における今後の動向が注目される. 一方, イギリス, アイルランド, イタリア, ノルウェー, スウェーデン, トルコなど多くの国々は HPV 単独検診の実施を予定している¹³⁾.

国内の検診事情: 国外の情勢とは対照的に, わが国では公共政策としての対策型検診に HPV 検査は導入されていない. 現在一部の地域において, 併用検診が実施されており, 日本産科婦人科医会から検診アルゴリズムに関する推奨 (図3) も出されてはいるが, わが国としての検診体制および精度管理が不十分な可能性があるため, 厚生労働省の検証事業では併用検診の有用性を検証中である.

2. (CQ202 参照)

3. CIN 治療後の残存・再発に関して HPV 検査の診断能を検証した研究が, メタ解析を含めて複数ある. Arbyn らのメタ解析は術後 3~9 か月で HPV 検査を実施した 97 文献 44,446 人を対象とした解析で, 治療後の残存・再発の検出感度は 91%, 特異度は 84%と報告した¹⁴⁾. 感度に関して, HPV 検査は細胞診より優れる¹⁵⁾¹⁶⁾. Kochen らのメタ解析は術後 6 か月で細胞診または HPV 検査を実施した 8 文献 1,513 人を対象とし, 残存・再発病変の検出感度について, HPV 検査優位 (92% vs. 79%)

と報告した¹⁵⁾。Onukiらのプール解析は術後1年以内で細胞診またはHPV検査を実施した33文献5,319人を対象とした解析で、やはりHPV検査優位(92% vs. 76%)であった¹⁶⁾。多くのスタディでHPV検査は基本的に1回のみ、細胞診は約6か月ごとに繰り返し実施され、2年以内の残存・再発をエンドポイントとしていた。一方特異度はHPV検査83%に対し細胞診85%とほぼ同等であった¹⁶⁾。スクリーニング集団と違いリスクの高い集団で両者の診断能を比較すると、特異度に関しては差が出にくくなる。

断端陽性(surgical margin positive)例における追加治療を検討する際、HPV検査は有益な情報を与える。断端陽性例では、HPV検査陽性の場合CIN2以上の病変が存在する絶対リスクが53~68%であるのに対して、検査陰性の場合約1%と著しく低率である¹⁴⁾¹⁶⁾。今後のフォローアップはHPV検査単独で行うか、HPV検査と細胞診の併用で行うかが議論になると思われる。米国のガイドライン¹⁷⁾ではCIN2/3治療後のフォローアップには12か月後と24か月後に細胞診とHPV検査の両者を行い、その両方が陰性であった場合はその3年後に再度細胞診/HPV検査を行うことを勧めている。すべての検査が陰性の場合通常のがん検診プログラムに戻ってよいとしている。いずれかの検査で陽性であった場合はただちにコルポスコピー・生検を行うとある。

検索キーワード: Pubmedでcervical cancer screening, HPV testing等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で子宮頸がん検診, HPV検査等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は1990/01/01~2018/03/24とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Mayrand MH, et al.: N Engl J Med 2007; 357: 1579—1588 PMID: 17942871 (I)
 - 2) Koliopoulos G, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 8: CD008587 PMID: 28796882 (I)
 - 3) Bulkmands NW, et al.: Lancet 2007; 370: 1764—1772 PMID: 17919718 (I)
 - 4) Saslow D, et al.: Am J Clin Pathol 2012; 137: 516—542 PMID: 22431528 (Guideline)
 - 5) Naucier P, et al.: N Engl J Med 2007; 357: 1589—1597 PMID: 17942872 (I)
 - 6) Kitchener HC, et al.: Lancet Oncol 2009; 10: 672—682 PMID: 19540162 (I)
 - 7) Ronco G, et al.: Lancet Oncol 2010; 11: 249—257 PMID: 20089449 (I)
 - 8) Rijkaart DC, et al.: Lancet Oncol 2012; 13: 78—88 PMID: 22177579 (I)
 - 9) Katki HA, et al.: Lancet Oncol 2011; 12: 663—672 PMID: 21684207 (II)
 - 10) 今野 良: 日本臨床 2018; 76: 234—241 医中誌: S413300034 (III)
 - 11) Schiffman M, et al.: J Natl Cancer Inst 2018; 110: 501—508 PMID: 29145648 (II)
 - 12) US Preventive Services Task Force: JAMA 2018; 320: 674—686 PMID: 30140884 (I)
 - 13) Cuschieri K, et al.: Int J Cancer 2018; 143: 735—745 PMID: 29341110 (Review)
 - 14) Arbyn M, et al.: Lancet Oncol 2017; 18: 1665—1679 PMID: 29126708 (I)
 - 15) Kochen M, et al.: Gynecol Oncol 2012; 125: 500—507 PMID: 22266548 (I)
 - 16) Onuki M, et al.: J Gynecol Oncol 2016; 27: e3 PMID: 26463429 (I)
 - 17) Massad LS, et al.: Obstet Gynecol 2013; 121: 829—846 PMID: 23635684 (Guideline)
-

CQ204 組織診で確認された CIN1/2 (軽度・中等度異形成) の管理・治療は？

Answer

1. CIN1 (軽度異形成) は 6 か月ごとに細胞診と必要に応じてコルポスコピーでフォローする。(B)
2. CIN2 (中等度異形成) は 3~6 か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. 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場合には、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ので、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。(B)
4. CIN2 は妊娠女性を除き、以下のような場合に治療することができる。(B)
 - 1) 1~2 年のフォローアップにおいて自然消失しない場合
 - 2) HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の場合
 - 3) 患者本人の強い希望がある場合
 - 4) 継続的な受診が困難な場合

Key word : CIN1, CIN2, 軽度異形成, 中等度異形成

▶解説

1. HPV タイピング検査を行わない場合の CIN1 の管理について解説する。CIN1 が CIN3 以上の病変に進展する率は 12~16%であり、組織診で診断が確定された CIN1 はフォローが必要である。しかし、CIN1 の大部分は自然消失する^{1)~3)}。特に 30 歳未満の若年女性では進展することが少なくおよそ 90%が消退する¹⁾³⁾。したがって、CIN1 は原則として治療対象ではなくフォローアップでよい。American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) のコンセンサス・ガイドライン (2006 年) では、6 か月ごとの細胞診検査を推奨している⁴⁾⁵⁾ことから、CIN1 の検診間隔は 6 か月が妥当であると考えられる。ASCCP のガイドライン 2012 年では、ハイリスク HPV 検査陰性の CIN1 は細胞診検査を、ハイリスク HPV 検査陽性の CIN1 は細胞診とコルポスコピーの併用検査を推奨している⁶⁾。

CIN1 のフォローアップ中に細胞診の異常が持続する場合、HSIL など進展が疑われた場合にはコルポスコピーの併用を考慮する。細胞診・組織診不一致例では、診断的子宮頸部円錐切除術が必要な場合があり、高次施設を紹介する。

2. 上記 1 と同様に、HPV タイピング検査を行わない場合の CIN2 の管理について解説する。CIN2 について、ASCCP のコンセンサス・ガイドライン (2006 年・2012 年) では、若年女性や妊婦を除き原則として治療の対象となっている^{4)~6)}。CIN2 と CIN3 (高度異形成) を明確に分類することの困難さ、診断の再現性の乏しさから、CIN2 と CIN3 は一括して取り扱われている。しかし、CIN2 であっても進展する率は 22~25%³⁾⁷⁾⁸⁾であり、相当数が消退する。特に 30 歳未満の若年女性や妊婦では消退することが多い^{3)9)~11)}。また、レーザー蒸散術を除き、子宮頸管の切除は早産や低出生体重児の増加

組織診	HPVタイプ検査	方針
CIN1	16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58	4～6か月ごとの細胞診による経過観察, 2回連続細胞診陰性であれば通常検診へ
	上記以外 または陰性	12か月ごとの細胞診による経過観察
CIN2	16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58	3～4か月ごとの細胞診・コルポスコピーに よる経過観察. 妊娠女性を除いて直ちに レーザー蒸散や円錐切除も容認
	上記以外 または陰性	6か月ごとの細胞診による経過観察, 2回連続細胞診陰性であれば通常検診へ

(図1) HPV タイピング検査を行う場合の管理指針

など周産期予後を悪化させる可能性が指摘されている¹²⁾¹³⁾。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か月ごとに細胞診とコルポスコピーを併用してCIN1よりも厳重に行う。細胞診・組織診不一致例で診断的子宮頸部円錐切除術が必要な場合には過度の切除を避ける配慮が望まれる。

3. ハイリスク HPV のなかでも子宮頸がん発症のリスクは検出される HPV のタイプによって異なるので¹⁴⁾、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¹⁵⁾。わが国の主要 HPV 論文のメタアナリシス¹⁶⁾の結果からは浸潤癌からの検出頻度が高い HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 の 7 タイプで進展リスクが高いと推定される。わが国で行われた LSIL/CIN1～2 患者 570 例をフォローアップしたコホートスタディ (JHACC スタディ) では、7 タイプ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³⁾。また、ASC-US, LSIL および CIN2 以下の HSIL 患者 1,467 例のコホートスタディでもこの 7 タイプのいずれかが陽性の症例ではそれ以外の症例と比較して CIN3 への進展リスクが高いことが示されているが、7 タイプのなかでも HPV16, 18, 33 ではとくに CIN3 への進展リスクが高いことが報告されている¹⁷⁾。わが国では頸がんからの HPV45 の検出頻度は極めて低いが¹⁶⁾、海外では HPV16, HPV18 に次いで検出頻度が高いので¹⁴⁾、HPV45 も 7 タイプ同等に取り扱うべきと考えられ、HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 の 7 タイプに 45 型を加えた合計 8 タイプ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)。

4. 妊娠女性を除き、1～2 年間のフォローアップで自然消退しない場合³⁾、HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性である場合、本人の強い希望がある場合、何らかの理由により継続的な受診が困難な場合では 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が 14.8%、微小浸潤癌が 3.2%にみられたとの報告もあり¹⁸⁾、CIN2 の診断の難しさがある。また CIN のフォローにおいては多施設コホート研究においても脱落例がおよそ 10%にみられたとの報告がある³⁾。上記の実状を考慮するならば、経過観察を原則としているわが国においても 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 procedure) (CQ 205 参照)、レーザー蒸散 (CQ 205 参照)、電気メス・laser・cold knife などを用いた円錐切除術で行うが、将来妊娠を希望する患者には必要最低限の切除など可能な限り妊娠時の流産リスクを上げない配慮が望まれる。凍結療法は治療後に浸潤がんの発生が高いという報告がある¹⁹⁾。

検索キーワード：Pubmed で LEEP, conization, CIN, HPV, follow-up のキーワードで検索し

た。検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Moscicki AB, et al.: Lancet 2004; 364: 1678—1683 PMID: 15530628 (II)
 - 2) Schlecht NF, et al.: J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1336—1343 PMID: 12953088 (II)
 - 3) Matsumoto K, et al.: Int J Cancer 2011; 128: 2898—2910 PMID: 20734388 (II)
 - 4) Wright TC Jr, et al.: Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 340—345 PMID: 17904956 (Guideline)
 - 5) Wright TC Jr, et al.: Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 346—355 PMID: 17904957 (Guideline)
 - 6) Massad LS, et al.: Obstet Gynecol 2013; 121: 829—846 PMID: 23635684 (Guideline)
 - 7) Östör AG: Int J Gynecol Pathol 1993; 12: 186—192 PMID: 8463044 (II)
 - 8) Holowaty P, et al.: J Natl Cancer Inst 1999; 91: 252 PMID: 10037103 (I)
 - 9) Melnikow J, et al.: Obstet Gynecol 1998; 92: 727—735 PMID: 9764690 (I)
 - 10) Yost NP, et al.: Obstet Gynecol 1999; 93: 359—362 PMID: 10074979 (III)
 - 11) Peto J, et al.: Brit J Cancer 2004; 91: 942—953 PMID: 15292939 (I)
 - 12) Kyrgiou M, et al.: Lancet 2006; 367: 489—498 PMID: 16473126 (I)
 - 13) Arbyn M, et al.: Brit Med J 2008; 337: a1284 PMID: 18801868 (I)
 - 14) Smith JS, et al.: Int J Cancer 2007; 121: 621—632 PMID: 17405118 (III)
 - 15) Wheeler CM, et al.: J Infect Dis 2006; 194: 1291—1299 PMID: 17041856 (II)
 - 16) Miura S, et al.: Int J Cancer 2006; 119: 2713—2715 PMID: 16929495 (III)
 - 17) Hosaka M, et al.: Int J Cancer 2013; 132: 327—334 PMID: 22729477 (II)
 - 18) 植木 健 : 日産婦誌 2006 ; 58 : 1752—1759 医中誌 : 2007029379 (III)
 - 19) Melnikow J, et al.: J Natl Cancer Inst 2009; 101: 721—728 PMID: 19436026 (II)
-

CQ205 子宮頸部円錐切除術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 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 では、1. の CIN3 での適用条件を満たせば、CQ204 Answer 4. に従って対象にすることができる。(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 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。(B)
4. 複数回の組織診で確認された CIN2 では、3. の CIN3 での適用条件を満たせば、CQ204 Answer 4. に従って対象にすることができる。(B)

Key words : LEEP, レーザー蒸散, 子宮頸部円錐切除術, 低侵襲代用法

▶解説

LEEP (loop electrosurgical excision procedure), レーザー蒸散は子宮頸部円錐切除術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 は局所麻酔下に簡便に病変組織を切除できるが、切除範囲が広い場合は複数切片 (平均 1.88 個¹⁾, 平均 3.4 個²⁾) となり、切除標本の組織再構築が困難となることがある。子宮腔部全体に病変が広く及ぶような場合、頸管内深くに病変が存在する可能性がある場合、明らかに浸潤癌が疑われる場合は、診断の正確性と治療の根治性を高めるために、通常円錐切除術を選択するのが妥当と考えられる。CIN の治療として円錐切除法、冷凍凝固療法、laser ablation, LEEP の成績を評価するため、21 文献 (RCT) からの 3,811 症例を検討したメタ分析³⁾では、CIN の grade に関係なく、病変の消失率はいずれの方法も差はなく、治療後に浸潤癌の発生は報告されていないが、中央観察期間が 12 か月と短いため、長期予後は評価できていない。長期のフォローで LEEP やレーザー蒸散を含む CIN 治療例全体の浸潤がんになるリスクは比較コホートより高いとの報告もある⁴⁾。したがって、LEEP による CIN の保存治療後は長期のフォローアップが必要である。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、円錐切除後の産科的予後については cold knife, レーザー, LEEP のいずれについても早産率が有意に増加することが明らかとなっている^{5)~8)}。

2. CIN2 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 (2006 年⁹⁾・2012 年¹⁰⁾) では治療の対象とされているが、相当数 (43%¹¹⁾, 2 年以内で 33%¹²⁾, 5 年以内で 63%¹²⁾, 10 年以内で 82%¹²⁾) 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。1~2 年のフォローアップで自然消退しない場合、HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の場合、本人の強い希望がある場合、継続的な受診が困難な場合は、

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 (CQ204 Answer 4. 参照).

3. レーザー蒸散 (laser vaporization) には CO₂ レーザーまたは YAG レーザーが主として使用されるが, CO₂ レーザーが最も蒸散能に優れ, 一般的に用いられている. YAG レーザーより CO₂ レーザーのほうが治癒経過はやや短い. CIN に対するレーザー蒸散法は外来にて無麻酔で行える利点があり, 時に局所麻酔が必要となる. 手術による子宮頸管健常部の損失は円錐切除術, LEEP より少なく, 妊娠, 分娩への影響はない. 一方, 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⁹⁾. 妊娠を希望する患者には, 周産期リスクを上げない低侵襲手術の適切な選択が望まれる. 子宮頸部異形成と上皮内癌のレーザー照射治療は保険適用があるが, レーザー蒸散法は組織標本が得られないので, 施行に際しては術前の高度な診断精度が要求される. 細胞診, コルポスコピー, 組織診などによる術前診断で浸潤癌や頸管内病変が疑われる例は慎重に除外し, 全病変がコルポスコピーで明瞭に確認でき, 頸管内病変がなく, 複数回の組織診で確認された若年女性の CIN3 症例に限定して十分慎重に行う. LEEP と同様にレーザー蒸散後は長期のフォローアップが必要である³⁾⁴⁾.

4. CIN2 症例のうち, 全病変がコルポスコプで観察でき, なおかつ 1~2 年のフォローアップで自然消退しない場合, HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性的の場合, 本人の強い希望がある場合, 継続的な受診が困難な場合には, LEEP 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容認されると考えられる (CQ204 Answer 4. 参照).

検索キーワード: Pubmed で, cervical intraepithelial neoplasia, LEEP, conization, cervical dysplasia, のキーワードで検索した. 検索期間は 1990/01/01~2018/02/05 とした. さらに関連文献をハンドサーチで追加した.

文 献

- 1) Alvarez RD, et al.: Gynecol Oncol 1994; 52: 175—179 PMID: 8314135 (II)
 - 2) Krebs HB, et al.: Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 289—293 PMID: 8362938 (III)
 - 3) Nuovo J, et al.: Int J Gynecol Obstet 2000; 68: 25—33 PMID: 10687833 (I)
 - 4) Melnikow J, et al.: J Natl Cancer Inst 2009; 101: 721—728 PMID: 19436026 (II)
 - 5) Sadler L, et al.: JAMA 2004; 291: 2100—2106 PMID: 15126438 (II)
 - 6) Leiman G, et al.: Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 14—18 PMID: 7352477 (III)
 - 7) Acharya G, et al.: Arch Gynecol Obstet 2005; 272: 109—112 PMID: 15912414 (II)
 - 8) Kyrgiou M, et al.: Lancet 2006; 367: 489—498 PMID: 16473126 (I)
 - 9) Wright TC Jr, et al.: Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 340—345 PMID: 17904956 (Guideline)
 - 10) Massad LS, et al.: Obstet Gynecol 2013; 121: 829—846 PMID: 23635684 (Guideline)
 - 11) Östör AG: Int J Gynecol Pathol 1993; 12: 186—192 PMID: 8463044 (II)
 - 12) Holowaty P, et al.: J Natl Cancer Inst 1999; 91: 252—258 PMID: 10037103 (II)
-

CQ206 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疑う場合に、必要に応じて切除や抗菌薬投与を行う。(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)

Key words : 子宮頸管ポリープ、頸管ポリープ切除術

▷ 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、まれに悪性のこともあり¹⁾²⁾、ポリープ全体(2,246例)の約0.1%に悪性、約0.5%に異形成がみられたとの報告もある²⁾。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く、腺癌や肉腫成分を含むポリープ状病変の報告もある²⁾³⁾。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である可能性が極めて低く、組織学的検査を行わない場合には経過を観察する。1,366例の組織診を行った子宮頸管部ポリープ後方視的検討では、1例も悪性の所見がなかったことから、症状がある場合や細胞診で異常があるなど限られた場合のみ切除を行うべきであるとしている報告もある⁴⁾。

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⁵⁾⁶⁾。妊娠10~20週の子宮頸管ポリープ合併群では、頸管粘液顆粒球エラスターゼ活性が非ポリープ群に比べて有意に高く、ポリープ放置群で非ポリープないしは切除群より絨毛膜羊膜炎の発生が高い傾向であったことから、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、切除あるいは局所の炎症・感染に対する治療が必要であるとの報告もある⁷⁾。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⁶⁾。また、超音波断層法などで子宮内膜から連続する脱落膜ポリープの可能性が低いことを摘出前に確認する必要がある。

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広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) メスや鉗を用いた結紮・切除術、3) 電気メスやレーザーメスによる焼灼切除術、などから選択する。摘出標本は病理組織学的検査に提出し、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⁵⁾⁸⁾について述べる。

1) 捻除術：ポリープの茎の基底部を、ペアン鉗子などで挟鉗し、一方向に回転させて切除する。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。しかし、捻除術後の創部からの出血が多い場合には、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が奥でみえない場合、内膜ポリープとの鑑別が困難なポリープなどでは、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。頸管ポリープの遺残や内膜ポリープの合併（約25%）を見落とさないために、不正出血がある症例では積極的にレゼクトスコープを用いての切除を推奨している報告もある⁹⁾。

検索キーワード：Pubmedでendocervical polyp, cervical polypのキーワードで検索し、111件が抽出された。また、医学中央雑誌で子宮頸管ポリープ、頸管ポリープのキーワードで検索し、147件が抽出された。ともに検索期間は1990/01/01～2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 阪田研一郎, 他: 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌 2001; 50: 56—58 医中誌: 2002080442 (III)
- 2) Berzolla C, et al.: J Womens Health 2007; 16: 1317—1321 PMID: 18001188 (II)
- 3) Park HM, et al.: Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 1024—1029 PMID: 15361219 (III)
- 4) MacKenzie IZ, et al.: BJOG 2009; 116: 1127—1129 PMID: 19515151 (III)
- 5) 浅井 哲, 他: 産科と婦人科 2007; 59: 1323—1325 医中誌: 2007347859 (III)
- 6) 宮内彰人, 他: 周産期医学 2004; 34: 74—75 医中誌: 2005070369 (III)
- 7) 金山尚裕, 他: 日産婦誌 1991; 43: 26—30 医中誌: 1992141328 (II)
- 8) 石本真紀: 臨床婦人科産科 2006; 60: 909—912 医中誌: 2006215781 (III)
- 9) Stamatellos I, et al.: Arch Gynecol Obstet 2007; 276: 299—303 PMID: 17653740 (III)

CQ207 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. ワクチン接種を希望する 27～45 歳の女性に接種する。(B)
4. 子宮頸部細胞診軽度異常女性（既往を含む）には接種できる。(B)
5. 原則的に、接種の可否を決めるための HPV 検査は行わない。(B)
6. 妊婦には接種しない。(B)

*HPV ワクチンは平成 25 年度から定期予防接種となり、小学 6 年生から高校 1 年までに相当する年齢（概ね 12～16 歳）の女子は市町村が契約する医療機関で無料（もしくは低額）にて接種を受けることができる。ただし厚生労働省では現在は積極的な接種の勧奨を一時中止している（2018 年 4 月末日現在）（CQ208 参照）。

Key words : HPV ワクチン, HPV 検査

▷ 解 説

世界中で子宮頸がんから最も高頻度に検出されるのは HPV16 型であり、2 番目が HPV18 型である。それ以外の HPV としては尖圭コンジローマの原因となる HPV6 型/11 型がよく知られている¹⁾。わが国でサーバリックス®とガーダシル®の 2 種類の接種が可能である。前者は子宮頸がんからの検出率が最も高い HPV16 型/18 型に対する 2 価ワクチンで、後者は HPV16 型/18 型に尖圭コンジローマの原因ウイルスである HPV6 型/11 型を加えた 4 価ワクチンである。ワクチン効果は基本的にはワクチンに含まれる HPV タイプごとの感染（サーバリックス®では HPV16 型/18 型、ガーダシル®では HPV6 型/11 型/16 型/18 型）に限り高い有効性が認められる。これまでの海外の臨床試験では HPV16 型/18 型感染の予防効果と前がん病変発生の予防効果は 100%に近く、わが国の臨床試験でも同様の結果が得られている²⁾。

現行のワクチンが普及すれば、HPV16 型/18 型の検出頻度から約 60～70%の子宮頸がんを予防可能であり³⁾⁴⁾、実際に HPV 関連がんが減少したとの報告もある⁵⁾。一方、HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 型の感染を予防できるガーダシル 9®が他の国では上市されており、これにより子宮頸がんの 90%は予防可能といわれている⁶⁾（日本では 2018 年 8 月現在未承認）。2017 年 3 月 17 日現在、71 か国が女兒に対するワクチンプログラムを国家レベルで導入しており、11 か国では男児に対しての接種も導入している。

1. このワクチンでは既感染者に対する治療的效果はまったくないので⁷⁾、既往感染者を含む集団では HPV16 型/18 型に関連した前がん病変の発生予防効果は約 90～100%から約 30～60%まで低下してしまう⁸⁾⁹⁾。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。

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。

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¹⁰⁾¹¹⁾。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まったくないが⁷⁾、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 (CQ208 参照)。一方、46歳以上の女性には推奨しない。

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有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¹²⁾。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。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差がない¹³⁾¹⁴⁾。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。

検索式：検索期間 PubMed 検索：2003/01/01～2018/03/30

キーワード：human papillomavirus, vaccine, HPV, cervical cancer による検索、並びに重要な文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Munoz N, et al.: N Engl J Med 2003; 348: 518—527 PMID: 12571259 (II)
 - 2) Konno R, et al.: Int J Gynecol Cancer 2010; 20: 847—855 PMID: 20606533 (I)
 - 3) Konno R, et al.: Vaccine 2008; 26 Suppl 12: M30—M42 PMID: 18945412 (III)
 - 4) Matsumoto K, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2013; 39: 7—17 PMID: 22925027 (II)
 - 5) Luostarinen T, et al.: IJC 2018; 142: 2186—2187 PMID: 29280138 (II)
 - 6) Torii Y, et al.: Cancer Sci 2016; 107: 1520—1526 PMID: 27501394 (III)
 - 7) Hildesheim A, et al.: JAMA 2007; 298: 743—753 PMID: 17699008 (I)
 - 8) Future II Study Group: N Engl J Med 2007; 356: 1915—1927 PMID: 17494925 (I)
 - 9) Lehtinen M, et al.: Lancet Oncol 2012; 13: 89—99 PMID: 22075171 (I)
 - 10) Munoz N, et al.: Lancet 2009; 373: 1949—1957 PMID: 19493565 (I)
 - 11) Castellsague X, et al.: Br J Cancer 2011; 105: 28—37 PMID: 21629249 (I)
 - 12) Markowitz LE, et al.: MMWR Recomm Rep 56: 1—24 PMID: 17380109 (Guideline)
 - 13) Garland SM, et al.: Obstet Gynecol 2009; 114: 1179—1188 PMID: 19935017 (II)
 - 14) Dana A, et al.: Obstet Gynecol 2009; 114: 1170—1178 PMID: 19935016 (II)
-

CQ208 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. 2 価ワクチン（サーバリックス[®]）、4 価ワクチン（ガーダシル[®]）ともに HPV16 型/18 型の感染を予防し、性交未経験の女性に接種した場合には子宮頸がんの 60～70%の予防が期待できるワクチンであること。(A)
2. 4 価ワクチン（ガーダシル[®]）では、HPV16 型/18 型に加えて HPV6 型/11 型の感染も予防し、尖圭コンジローマの予防効果もあること。(A)
3. 子宮頸がんやその前がん病変、既存の HPV 感染に対する治療効果はないこと。(B)
4. 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)
5. 子宮頸がん検診の必要性。(B)
6. 3 回接種の接種スケジュールと費用。(A)
7. 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)
8. 接種後に注射部位に限局しない激しい疼痛、しびれ、脱力などの異常が認められた場合には、ただちにかかりつけ医やワクチン接種医の診察を受けるように被接種者またはその保護者に予め伝えておく。(A)

Key words : HPV ワクチン, 副反応, 慢性疼痛

▷ 解説

1. ワクチンが普及すれば、HPV16 型/18 型の検出頻度から約 60～70%の子宮頸がんを予防可能と推測されている¹⁾²⁾。中和抗体価と長期間にわたるワクチン効果との関連については現時点ではあまり明確ではないが、現在のところサーバリックス[®]では中和抗体価・ワクチン効果は少なくとも 9.4 年間、ガーダシル[®]では 10 年間は維持されることが確認されている³⁾⁴⁾。

2. ガーダシル[®]は HPV6 型/11 型/16 型/18 型の感染を予防し、その型に起因する子宮頸がんやその前がん病変に対する予防効果に加え、外陰上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍、尖圭コンジローマに対してもほぼ 100%近い予防効果を有している⁴⁾。さまざまな国と地域において、HPV ワクチン接種後に尖圭コンジローマの発症数の減少が報告されている⁵⁾⁶⁾。また対象女性の接種率が 80%前後であるオーストラリアでは、ワクチン未接種の男性においても尖圭コンジローマの発症数の減少が確認されるなど、集団免疫効果についての報告もある⁷⁾⁸⁾。

3, 4. HPV ワクチンはすでに成立した感染に対する治療的效果はまったくない⁹⁾。既往感染者を含む集団では HPV16 型/18 型に関連した前がん病変の発生予防効果は約 30～60%まで低下する¹⁰⁾。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。

5. 市販されているワクチンではすべての発がん性 HPV の感染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。

6. 十分な予防効果を得るには 3 回の接種が必要である。両ワクチンの交互接種に関するデータはな

いので、同じ種類のワクチンで接種スケジュールを完了する。一方、WHOは15歳未満に対する2回接種で、1回目と2回目の間隔を少なくとも6か月空けることを推奨している。なお15歳以上では引き続き3回接種を推奨している¹¹⁾。しかしながら、わが国では現在のところ2回接種によるワクチン効果のエビデンスは十分でないので本ガイドラインでは10～14歳の女性に対しても2回接種は推奨しない。高価なワクチンなので、接種前に費用についても説明を行う。定期接種対象年齢（概ね12～16歳）の女子は市町村が契約する医療機関にて無料（もしくは低額）で接種を受けることができる。

7. サーバリックス[®]の国内臨床試験では¹²⁾¹³⁾、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。ガーダシル[®]の臨床試験では¹⁴⁾、局所の副反応として疼痛(82.7%)、紅斑(32.0%)、腫脹(28.3%)が認められ、全身性の副反応としては、発熱(5.7%)、頭痛(3.7%)が認められている。失神による転倒を避けるため、接種後30分は座らせるなどしたうえで被接種者の状態を観察する。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。

8. わが国においてワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛などの重篤な副反応がワクチン接種後にみられたことから、厚生労働省ではHPVワクチンの定期接種については積極的な接種の勧奨を一時中止している(2018年4月末日現在)¹⁵⁾。定期接種の対象者等が接種のために受診した場合には、厚生労働省が作成したリーフレットを提示し¹⁶⁾、接種にあたってはワクチン接種の有効性及び安全性に関する十分な情報提供・コミュニケーションを図ったうえで実施する。一方、2017年6月、WHOワクチンの安全性に関する委員会は、HPVワクチンの安全性に関して評価を行い、疼痛、運動障害を含む多様な症状との因果関係を示す科学的根拠はないと結論づけている。現在も続いている根拠のない主張の影響によってワクチン接種率が低迷するなど、真の害悪をもたらすことを懸念している、と繰り返し日本の現状に憂慮を示している¹⁷⁾。これらの情報をもとに日本産科婦人科学会では接種勧奨再開を求める声明をだしている¹⁸⁾¹⁹⁾。

検索式：検索期間 PubMed 検索：2003/01/01～2018/03/30

キーワード「human papillomavirus」「vaccine」「HPV」「cervical cancer」「副反応」「慢性疼痛」による検索、並びに重要な文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Konno R, et al.: Vaccine 2008; 26 Suppl 12: M30—M42 PMID: 18945412 (III)
 - 2) Matsumoto K, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2013; 39: 7—17 PMID: 22925027 (II)
 - 3) Naud PS, et al.: Hum Vaccin Immunother 2014; 10: 2147—2162 PMID: 25424918 (I)
 - 4) Ferris DG, et al.: Pediatrics 2017; 140: e20163947 PMID: 29167376 (I)
 - 5) Kjaer SK, et al.: Clin Infect Dis 2018; 66: 339 PMID: 29029053 (II)
 - 6) Smith MA, et al.: J Infect Dis 2015; 211: 91—99 PMID: 25117753 (II)
 - 7) Leval A, et al.: J Natl Cancer Inst 2013; 105: 469—474 PMID: 23486550 (II)
 - 8) Brotherton JM, et al.: Lancet 2011; 377: 2085—2092 PMID: 21684381 (II)
 - 9) Hildesheim A, et al.: JAMA 2007; 298: 743—753 PMID: 17699008 (I)
 - 10) Lehtinen M, et al.: Lancet Oncol 2012; 13: 89—99 PMID: 22075171 (I)
 - 11) Weekly epidemiological record, 2017; 92: 241—268: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hpv/en/(最終アクセス日：2018年4月9日)(その他)
-

- 12) ガーダシル[®]添付文書：2013年6月作成（第4版）（その他）
 - 13) Konno R, et al.: Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 905—911 PMID: 19574783 (I)
 - 14) Neuzil KM, et al.: JAMA 2011; 305: 1424—1431 PMID: 21486975 (I)
 - 15) 厚生労働省健康局長：http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/pdf/kankoku_h25_6_01.pdf（最終アクセス日2018年4月9日）（その他）
 - 16) 厚生労働省健康局健康課：http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/yobou180118-leaflet.pdf（最終アクセス日：2018年4月9日）（その他）
 - 17) Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7-8 June 2017：http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/June_2017/en/（最終アクセス日：2018年4月9日）（その他）
 - 18) 日本産科婦人科学会ホームページ HPV ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）接種の積極的勧奨の早期再開を強く求める声明（平成29年8月28日）http://www.jsog.or.jp/statement/statement_170828.html（最終アクセス日2018年5月23日）
 - 19) 日本産科婦人科学会ホームページ HPV ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）接種の早期の勧奨再開を強く求める声明（平成29年12月9日）http://www.jsog.or.jp/statement/statement_171211.html（最終アクセス日2018年5月23日）
-

CQ209 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. 接種前に十分にワクチンのシリンジを振り混ぜる。凍結したワクチンは使用しない。(A)
3. サーバリックス® は 0，1，6 か月後に，ガーダシル® は 0，2，6 か月後に上腕の三角筋部に筋肉内接種する。(B)
4. 同じ種類の HPV ワクチンで接種スケジュールを完了する。(A)
5. 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)
6. 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あらわれることがあるので，接種後は 30 分の待機を指示する。(A)

Key words : HPV ワクチン

▷ 解 説

実際の接種に際しては以下の点に注意して行う必要がある¹⁾²⁾。

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（CQ207 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（CQ208 参照），被接種者（18 歳未満では保護者）の同意を得たうえで接種する。

2. HPV ワクチン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。接種前にシリンジをよく振り混ぜて使用する。HPV ワクチンは 2～8℃で保管する。誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので，使用しない。

3. サーバリックス® は 1 回 0.5mL を 0，1，6 か月後の 3 回，上腕の三角筋部に筋肉内接種する¹⁾。ガーダシル® の場合は 0，2，6 か月後の 3 回，上腕の三角筋部もしくは大腿四頭筋に接種する²⁾。上腕の三角筋部に接種する際は肩峰先端から 3 横指下の三角筋中央部に皮膚面に 90 度の角度で接種する。指先のしびれ，放散痛がないことを確認してワクチン液を接種するが，接種後は揉まずに軽く押さえる程度にする。まれではあるが，関節腔内にワクチン液を誤接種した例等があり，このようなことがないように，接種者は十分注意する必要がある³⁾。

皮下接種はしない。筋肉内接種を推奨する理由として，海外における不活化ワクチンの接種は筋肉内接種が主流で，特にアジュバンドを含むワクチンは，皮下または皮内接種では局所刺激，硬結，皮膚変色，炎症，肉芽腫形成等の局所反応の増加リスクがあるためである³⁾。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得ない場合には，添付文書に記載されている許容範囲内で接種スケジュールの調整を行う（CQ208 参照）。接種スケジュールが長期中断された場合でも，最初の接種からやり直すのではなく残りの接種を追加する。2 回接種によるワクチン効果のエビデンスは十分でないので本ガイドラインでは 10～14 歳の女性に対しても 2 回接種は推奨しない（CQ208 参照）。

4. サーバリックス® とガーダシル® を交互に接種した場合の安全性、免疫原性や有効性のデータはないので、両ワクチンの交接種はしない。接種記録カードなどで接種履歴を確認し、必ず同じ種類の HPV ワクチンで接種スケジュールを完了する。

5. HPV ワクチン以外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。

6. 失神（血管迷走神経性反応または血管拡張性失神）を起こす場合がある。失神に伴う受傷を防止するため立位での接種は避け、接種後の移動の際には医療従事者あるいは保護者が腕をもつなど付き添うようにし、接種後 30 分程度は体重を預けられるような場所であるべく立ち上がることを避け待機するように指示し、被接種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、蘇生バッグ等）を準備しておく。

検索式：検索期間 PubMed 検索：2003/01/01～2018/03/30

キーワード；human papillomavirus, vaccine, HPV, ワクチン接種による検索、並びに重要な文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) サーバリックス® 添付文書：2017 年 12 月作成（第 11 版）（その他）
 - 2) ガーダシル® 添付文書：2013 年 6 月作成（第 4 版）（その他）
 - 3) 一般社団法人日本ワクチン産業協会. 予防接種に関する Q&A 集 2017 年 p156—174 8 ヒトパピローマウイルス感染症 http://www.wakutin.or.jp/medical/pdf/qa_2017.pdf#page=169 (III) (最終アクセス日：2018 年 4 月 11 日)
-

CQ210 子宮内膜細胞診の適切な採取法と検査対象者は？*Answer*

1. 子宮内膜の細胞採取は擦過法または吸引法で行う。(B)
2. 子宮体がんの存在を示唆する症状のある女性，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)

Key words : 子宮内膜細胞診, 検出率, 子宮体がん, リスク因子

▷ 解 説

1. 子宮内膜細胞診は擦過法もしくは吸引法にて採取し，直接スライドガラスに塗沫，もしくは液状化検体細胞診用の保存液ボトル内に攪拌懸濁し，速やかに細胞を固定する。がんに対する検出感度（陽性＋疑陽性）はほぼ90%，特異度は84～100%と報告されている^{1)~5)}。正診率（陽性と陰性を合わせた中率）について，わが国から100%近い報告³⁾がある一方で，他国からは85%前後と報告されている⁵⁾⁶⁾。単回の子宮内膜細胞診では11.2%の子宮体がんを捉えることができなかつたとする報告²⁾もあり，精度を評価した文献でも全例に子宮内膜生検が行われていなかたり，評価不能検体が一定数含まれていたりするため，結果を過信してはならないが，閉経後女性や超音波検査との組み合わせで正診性が保たれるともされる。近年，子宮内膜吸引組織診でも子宮内膜細胞診と同等の少ない苦痛で採取できる組織検査器具が使用できるようになった。子宮内膜細胞診が陽性でなくても，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，子宮内膜組織診を行う。子宮内膜細胞診を用いた子宮体がん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く⁷⁾，子宮内膜組織生検に代わるものではないことを意識して施行することが必要である。しかしながらわが国の検診から得られたデータで，子宮内膜細胞診によって発見された子宮体がん（検診発見体がん）は，一般外来発見体がん（症状あり）の生存率の比較は検診の有効性の指標にならないことにも留意する。さらに，子宮筋腫合併等で十分な細胞採取が困難な症例が存在すること，細胞異型に乏しい高分化型類内膜腺癌の細胞診断では構造異型の所見の評価が要求され偽陰性の評価が診断の遅れにつながる可能性もある⁹⁾¹⁰⁾こと，疑陽性例では子宮内膜増殖症を含めた腫瘍性病変の検出率が50%と必ずしも良好ではない¹⁰⁾などの課題も指摘されている。従来細胞診におけるこのような課題を克服するため，子宮頸部細胞診のベセスダシステムに準じ，液状化検体法（LBC）を用いた子宮内膜細胞診報告様式³⁾⁴⁾が提案され，良好な精度も示されている¹¹⁾ことから，国際的な評価が待たれる。

2. わが国の子宮体がんのスクリーニングは，子宮体がんの高危険群，すなわち最近6か月以内に不正性器出血（一過性の少量の出血，閉経後出血等），月経異常（過多月経，不規則月経等）および褐色帯下のいずれかの症状を有していたことが判明した女性を対象に行われており，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あまねく検診をすることは有効性が確認できていないことおよび費用対効果の点から容認されない。一方，リンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス性大腸がん）の女性では，子宮体がんの生涯罹患率が27～71%に及ぶ（一般女性：米国3%，わが国1%）ため，その限りではない¹²⁾。検査間隔についてのエビデンスはほとんどなく，子宮体がんの高リスク因子（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。

検索キーワード：Pubmed で endocervical cytology, screening, endometrial cancer のキーワードで検索を行うとともに，医学中央雑誌で子宮内膜細胞診，がん検診，検出率，子宮体がん，リスク因子のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 上坊敏子：日臨細胞誌 2008; 47: 330—336 医中誌：2008303022 (III)
 - 2) Fujiwara H, et al.: Oncology 2015; 88: 86—94 PMID: 25324024 (II)
 - 3) Norimatsu Y, et al.: Cytopathology 2016; 27: 472—478 PMID: 27109167 (III)
 - 4) Yanaki F, et al.: Acta Cytol 2017; 61: 133—139 PMID: 28324882 (III)
 - 5) Ma K, et al.: Taiwan J Obstet Gynecol 2016; 55: 777—781 PMID: 28040118 (III)
 - 6) Yang X, et al.: Arch Gynecol Obstet 2017; 296: 99—105 PMID: 28555323 (III)
 - 7) 青木大輔，他：子宮体がん検診。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 [http://www.wam.go.jp/wamappl/bb14gs50.nsf/0/49256fe9001ace7b49256df20024cf66/\\$FILE/siryoun4_1.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb14gs50.nsf/0/49256fe9001ace7b49256df20024cf66/$FILE/siryoun4_1.pdf) (II)
 - 8) Nakagawa-Okamura C, et al.: Acta Cytol 2002; 46: 277—283 PMID: 11917573 (III)
 - 9) 笹 秀典，他：埼玉県医学会雑誌 2009; 44: 258—262 医中誌：2010099942 (III)
 - 10) 小田瑞恵，他：日臨細胞誌 2008; 47: 317—323 医中誌：2008303020 (III)
 - 11) Hirai Y, et al.: Cytopathology 2019; 30: 223—228 PMID: 30451344 (II)
 - 12) Lindor NM, et al.: JAMA 2006; 296: 1507—1517 PMID: 17003399 (II)
-

CQ211 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、子宮内膜組織検査にて確定診断を行う。子宮内膜異型増殖症以上の病変が疑われれば、子宮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) の周期投与を行う。(B)
3. 過多月経を伴う子宮内膜増殖症に対してはレボノルゲストレル放出子宮内システムを使用する。(C)
4. 性成熟期においてエストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与する。(C)
5. 2, 3, 4 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)
6. 妊孕性温存が必要ない場合には子宮全摘術も考慮される。(C)

Key words : 子宮内膜増殖症, MPA (Medroxyprogesterone Acetate), レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS)

▷ 解 説

子宮内膜増殖症は、プロゲステロンにより拮抗されない過剰なエストロゲン刺激によって生じる非腫瘍性の変化であり、細胞異型を伴わない子宮内膜腺の過剰増殖と定義される。細胞異型を伴うものは子宮内膜異型増殖症として、別に定義される¹⁾。

1. 診断には経膈超音波検査が役立つ。子宮の長軸像を描出し、子宮内膜の最も厚い部分（子宮内膜厚）を測定する²⁾。閉経後に不正出血があり、5mm以上の内膜肥厚を認める場合には、本疾患や子宮内膜異型増殖症、子宮体癌の存在を疑い、子宮内膜の病理検査を行う^{2)~5)}。子宮内膜異型増殖症以上の病変が疑われる場合には内膜全面搔爬による診断を行う¹⁾。乳がんに対する治療としてタモキシフェンを内服している閉経後女性では内服していない女性よりも子宮内膜増殖症や子宮体がんのリスクが高まるとする報告もあるため⁶⁾、乳がん治療中の患者が産婦人科を受診し、出血や子宮内膜肥厚などが認められる場合には病理検査を行うことを検討する。閉経前女性で20mm以上の子宮内膜の肥厚がみられた場合には異常を疑う³⁾と共に、妊娠の可能性も念頭において対処する必要がある。

2. 子宮内膜増殖症は、自然退縮するケースが多い。一定期間自然観察しても、病変が存続したのは単純型の17%、複雑型の25%であり（観察期間6か月）⁷⁾、子宮体癌への進展率も単純型で1%、複雑型で3%と低いとされる（観察期間13.4年）⁸⁾。不正出血や過多月経など症状を伴う症例には、周期的プロゲスチン投与を行う⁹⁾¹⁰⁾。エストロゲン単独投与によって発症した子宮内膜増殖症も、エストロゲン投与の中止とプロゲスチンの投与で消退したとされる⁹⁾。周期的プロゲスチン投与療法では、プロゲスチン（MPA 10~20mg/日）を14日投与、14日休薬を1周期として3~6か月行い¹⁰⁾、治療中も適宜、内膜の病理検査を行う。タモキシフェン服用時にMPAを併用しても子宮内膜増殖症を予防できるという報告はない⁶⁾。

3. レボノルゲストレル放出子宮内システム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周期的プロゲスチン投与に劣らない治療効果を示す¹¹⁾¹²⁾。過多月経を伴う子宮内膜増殖症に対して使用する。レボノルゲストレル放出子宮内システム挿入後も不正性器出血を繰り返す場合は、定期的に子宮内膜の病理検索を行い、子宮内膜異型増殖症や子宮体癌がないことを確認する。

4. 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・プロゲスチン配合薬投与による治療も有効である⁹⁾¹⁰⁾。

5. 若年者には不妊を伴うことも多く、2, 3, 4 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治療と再発予防の面で効果的である⁹⁾¹⁰⁾。

6. 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、子宮全摘術を考慮する¹⁰⁾。

検索キーワード：Pubmed で endocervical cytology, screening, endometrial cancer のキーワードで検索を行うとともに、医学中央雑誌で子宮内膜細胞診、がん検診、検出率、子宮体がん、リスク因子のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編：子宮体癌取扱い規約 病理編, 第4版, 東京：金原出版, 2017 (規約)
 - 2) ACOG Committee Opinion No.426: Obstet Gynecol 2009; 113: 462—464 PMID: 19155921 (Guideline)
 - 3) Minagawa Y, et al.: Gynecol Obstet Invest 2005; 59: 149—154 PMID: 15637434 (III)
 - 4) Karlsson B, et al.: Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1488—1494 PMID: 7755059 (II)
 - 5) Tsuda H, et al.: Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1494—1495 PMID: 7755060 (III)
 - 6) Potkul RK, et al.: SWOG S9630. NPJ Breast Cancer 2016; 2: 16024. PMID: 28721383 (II)
 - 7) Terakawa N, et al.: J Obstet Gynaecol Res 1997; 23: 223—230 PMID: 9255033 (III)
 - 8) Kurman RJ, et al.: Cancer 1985; 56: 403—412 PMID: 4005805 (III)
 - 9) Horm LC, et al.: Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 348—353 PMID: 15086736 (III)
 - 10) Marsden DE, et al.: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 393—405 PMID: 11476561 (III)
 - 11) Varma R, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 169—175 PMID: 18440693 (III)
 - 12) Yuk JS, et al.: Ann Surg Oncol. 2017; 24: 1322—1329. PMID: 27896507 (I)
-

CQ212 子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いとは？*Answer*

1. 一次検査として、経腔超音波断層法を行う。(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. 悪性の否定のため内膜検査を行う。(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)

Key words : 子宮内膜ポリープ, 内膜ポリープ切除術, 経腔超音波断層法

▷ 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・血管・間質からなる¹⁾。大きさはさまざまで、時折不正出血を伴い、貧血となる場合もある。一般に、経腔超音波検査で子宮内膜ポリープは高輝度像を呈し、月経終了直後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。

2. 不正出血のある女性の子宮内腔病変の捕捉には、子宮腔内に生食を注入後に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いる。子宮内膜ポリープを対象としたメタアナリシスでは、感度、特異度はそれぞれ 82%、96%と高い²⁾。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、経腔超音波検査に比較して感度、陰性的中率が有意に優れている³⁾。子宮鏡検査は CQ213 参照。

3. 上記検査で内膜ポリープが疑われた場合、悪性を否定するための内膜検査を適宜行う。子宮内膜細胞診検査については CQ210 参照。内膜組織診には、内膜搔爬（キューレットや胎盤鉗子）、内膜組織診専用のデバイス製品を利用できる。特に、病変が小さい場合は、子宮内膜全面搔爬でも体がんを見逃す可能性があることにも注意する。

4. 内膜ポリープの摘出において、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望ましい⁴⁾。無症状の閉経前女性の内膜ポリープには自然に退縮すること⁵⁾もあるので、閉経前女性の小さなポリープは経過観察する選択肢もある。無症状であっても大きさが 1cm をこえると、自然退縮しにくい⁵⁾。

内膜ポリープの多くは良性である。内膜ポリープの 509 人（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、がん病変は 0.8%に過ぎない⁶⁾。加齢・閉経後・高血圧合併が、悪性や前がん病変のリスク因子となる可能性が示唆されている⁶⁾。また内膜ポリープと診断された閉経後女性を不正出血群と無症状群に分けて比較すると、がんおよび異型増殖症の発生頻度は無症状群に比較して不正出血群で有意に高い⁷⁾。多変量解析では、無症状の閉経後女性でがん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 をこえる症例では有意にリスクが高い（オッズ比 6.9）⁷⁾等の特徴がある。

不妊患者に対する子宮鏡下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⁸⁾⁹⁾。人工授精を行った215人の不妊症患者において、子宮鏡下内膜ポリープ摘出施行群は非施行群に比較して有意に妊娠率が高かった (OR 2.1)⁸⁾。IVF や ICSI の妊娠率が上昇する⁹⁾、その逆の報告¹⁰⁾もある。ポリープの有無にかかわらず子宮鏡をやること自体で、IVF 反復不成功例の妊娠率が上昇する¹¹⁾とも言われる。また、内膜ポリープ以外の不妊因子がなければ、ポリープのサイズや個数にかかわらず子宮鏡下に内膜ポリープを摘出することで妊娠率が高まる¹²⁾、卵管口周囲の内膜ポリープの子宮鏡下摘出は他の場所のポリープ摘出に比較して有意に妊娠率が高まるとも報告されている¹³⁾。切除後から不妊治療開始までの期間は妊娠率に関係なく¹⁴⁾、切除の直後から不妊治療を開始しても構わない。

乳がん治療薬のタモキシフェンを服用している閉経症例での内膜ポリープ出現率は8~36%、そのうち3~10.7%に悪性所見がみられたと報告されている¹⁵⁾。タモキシフェン服用患者では体がん合併を念頭におき、出血や内膜肥厚を認めた場合は組織の検査を行う¹⁶⁾。内膜が萎縮し間質が増生するタイプのポリープでは、内膜組織採取が困難で病理診断が不可能な場合もあり、TCR や胎盤鉗子を利用し採取法を工夫する必要がある。また、異型ポリープ状腺筋腫は、平均38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¹⁷⁾。

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 (GnRH アナログ¹⁸⁾ やエストロゲン・プロゲステロン周期投与¹⁹⁾) の有用性は明らかではない。

検索キーワード: #1 Search “endometrial polyp” 822, #1 & #2 Search “management” 113件が抽出された。ともに検索期間は2009/01/01~2017/12/31とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Kim KR, et al.: Am J Surg Pathol 2004; 28: 1057—1062 PMID: 15252313 (III)
 - 2) Seshadri S, et al.: Hum Reprod Update 2015; 21: 262—274 PMID: 25505226 (II)
 - 3) Guven MA, et al.: Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 57—63 PMID: 14764030 (II)
 - 4) Preutthipan S, et al.: Fertil Steril 2005; 83: 705—709 PMID: 15749501 (III)
 - 5) DeWaay DJ, et al.: Obstet Gynecol 2002; 100: 3—7 PMID: 12100797 (III)
 - 6) Savelli L, et al.: Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 927—931 PMID: 12712087 (III)
 - 7) Ferrazzi E, et al.: Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 235. e1—e6 PMID: 19027096 (II)
 - 8) Pérez-Medina T, et al.: Hum Reprod 2005; 20: 1632—1635 PMID: 15760959 (II)
 - 9) Kodaman P: Curr Opin Obstet Gynecol 2016; 28: 184—190 PMID: 27077471 (II)
 - 10) Elias T, et al.: J Minim Invasive Gynecol 2015; 22: 590—594 PMID: 25580003 (III)
 - 11) El-Toukhy TI, et al.: Lancet 2016; 387: 2614—2621 PMID: 27132053 (II)
 - 12) Stamatellos I, et al.: Arch Gynecol Obstet 2008; 277: 395—399 PMID: 17851673 (III)
 - 13) Yanaihara A, et al.: Fertil Steril 2008; 90: 180—182 PMID: 17889854 (III)
 - 14) Pereira N, et al.: Fertil Steril 2016; 105: 539, 44.e1 PMID: 26604066 (III)
 - 15) Cohen I: Gynecol Oncol 2004; 94: 256—266 PMID: 15297160 (III)
 - 16) Potkul RK, et al.: SWOG S9630. NPJ Breast Cancer 2016; 2: 16024 PMID: 28721383 (II)
 - 17) Matsumoto T, et al.: Gynecol Oncol 2013; 129: 54—57 PMID: 23290989 (III)
 - 18) Vercellini P, et al.: Int J Gynecol Obstet 1994; 45: 235—239 PMID: 7926242 (III)
 - 19) Oguz S, et al.: Maturitas 2005; 50: 231—236 PMID: 15734604 (III)
-

CQ213 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
 - 子宮粘膜下筋腫
 - 先天性子宮形態異常
 - 子宮腔癒着症（Asherman 症候群）
 - 子宮内膜増殖症
 - 子宮体がん
 - 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
 - 子宮粘膜下筋腫
 - 中隔子宮
 - 子宮腔癒着症（Asherman 症候群）

Key words : 子宮鏡検査

▷ 解説

子宮鏡検査¹⁾は、経腔的に子宮腔内を直視下に観察，診断する内視鏡検査である。画像が鮮明で操作にやや習熟が必要な硬性鏡と，操作性に優れる軟性鏡には画像がモザイク状のファイバースコープと画像が鮮明な電子内視鏡がある。灌流液（生理食塩水，グルコース）により子宮腔内を拡張²⁾して観察，診断を行える。軟性鏡・硬性鏡を問わず，直径が3.5mm以下の子宮鏡であれば検査時の痛みは少なく無麻酔でも検査可能である³⁾。直径4mm前後の硬性鏡であれば，観察だけでなく組織採取も容易にできる³⁾。

検査は，非妊娠時の月経終了直後で，子宮内膜が肥厚していない時期に行うことが望ましい。検査後の抗菌剤投与は必ずしも必要ない⁴⁾⁵⁾。灌流液の腹腔内貯留は，まれに骨盤内感染症の原因になることに留意する。子宮体がん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し，予後を悪化させる可能性は少ない^{6)~8)}。

1. 検査は，良性疾患である子宮内膜ポリープ，子宮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（CQ316 参照）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⁹⁾，子宮体がん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で診断を行い，子宮内膜の肥厚，隆起，色調異常（白色化，赤色

化), 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も行える. 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¹⁰⁾, 過多月経, 過長月経, 過少月経, 無月経, 重症貧血などの症状の原疾患の検索を行う.

近年, 不妊症や不育症といった着床不全の原因として慢性子宮内膜炎が注目されている¹¹⁾. マイクロポリープや充血所見という特徴をもち¹¹⁾, 抗菌薬の投与で所見が改善すると結果的に着床障害が改善される¹²⁾との報告がある. いまだに診断基準が曖昧であり, 今後の研究が待たれる.

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子宮粘膜下筋腫の病変の位置, 大きさ, 個数を確認する (CQ212, CQ214 参照). 子宮奇形では中隔子宮 (CQ316 参照) 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の手術適応の診断として行う.

検索キーワード: Pubmed で #1 Search “hysteroscopy” 2,465-128=2,337, #1 & #2 Search “guidelines” 73 件が抽出された. 検索期間は 2009/01/01~2017/12/31 とした. さらに関連文献をハンドサーチで追加した.

文 献

- 1) Salim S, et al.: J Minim Invasive Gynecol 2011; 18: 569-581 PMID: 28483662 (III)
 - 2) Shankar M, et al.: BJOG 2004; 111: 57-62 PMID: 14687053 (I)
 - 3) Cicinelli E: J Minim Invasive Gynecol 2010; 17: 703-708 (II)
 - 4) Kasius JC, et al.: Fertil Steril 2011; 95: 792-794 PMID: 20869050 (II)
 - 5) Nappi L, et al.: Reprod Sci 2013; 20: 755-761 PMID: 23232966 (I)
 - 6) Soucie JE, et al.: Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 71.e1-e5 PMID: 22621816 (II)
 - 7) Cicinelli E, et al.: Menopause 2010; 17: 511-515 PMID: 20081548 (I)
 - 8) Vilos G, et al.: J Minim Invasive Gynecol 2007; 14: 205-210 PMID: 17368258 (III)
 - 9) Tahir M, et al.: Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 1259-1264 PMID: 10609719 (I)
 - 10) Dongen H, et al.: BJOG 2007; 114: 664-675 PMID: 17516956 (I)
 - 11) Cicinelli E, et al.: Hum Reprod 2005; 20: 1386-1389 PMID: 15734762 (III)
 - 12) Kitaya K, et al.: Hum Reprod 2012; 27: 3474-3480 PMID: 22951914 (III)
-

CQ214 子宮鏡下子宮筋腫摘出術を行うのは？*Answer*

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)

Key words : 子宮筋腫, 子宮鏡, 子宮鏡下子宮筋腫摘出術

▷ 解 説

子宮粘膜下筋腫は過多月経, 過長月経, 不正性器出血, 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, ソノヒステログラフィー, 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のみでは筋層内筋腫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。

術後の臨床症状や妊孕性の改善効果と手術の安全性を両立するため, 子宮粘膜下筋腫に対する子宮鏡下手術の一般的適応は, 子宮筋腫直径が 30mm 以下, かつ子宮内腔への突出度 50%以上を目安としている¹⁾。

子宮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月経随伴症状の改善を認め患者の満足度も高く²⁾, 保存的外科的治療の第一選択である³⁾。そのため, 挙児希望がない症例でも広く行われている。多発子宮筋腫に子宮粘膜下筋腫を認め, 強い症状を示す場合には, 低侵襲治療として子宮粘膜下筋腫のみを子宮鏡下に切除することもある。子宮鏡下手術の適応と挙児希望がなく, かつ, 本人が希望する場合には子宮全摘術も考慮する。

子宮鏡下手術は, 通常, 持続灌流式ヒステロレゼクトスコープを使用する。灌流液によって子宮内腔の視野と操作スペースを確保し, ヒステロレゼクトスコープ先端の電極で, 鈍的核出, または, 通電して子宮粘膜下筋腫の剥離, 切開と止血を行う。切除組織から病理組織学的診断も可能である。術中の子宮穿孔や頸管裂傷に伴う臓器損傷や大量出血など多彩な偶発症があり, 留意が必要である^{2)~6)}。子宮鏡下子宮筋腫摘出術は他疾患に対する子宮鏡下手術に比べ, 手術時間が長いために灌流液の使用量が多い³⁾。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, 灌流液は体内へ吸収される²⁾。ウロマチック[®]など電解質の入っていない灌流液の過度の吸収は液過負荷による心不全や肺水腫や低ナトリウム血症による昏睡, 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 のバランスチェックが必要で¹⁾³⁾, その差が 1 リットル以上になった時点で, 手術を中断し電解質測定などを推奨している³⁾⁶⁾。一方, バイポーラ電極を用いた子宮鏡では電解質の入った還流液が使用できるため低ナトリウム血症は回避できるが, 肺水腫や心不全までは回避できない。

子宮粘膜下筋腫に対する子宮鏡下手術の適応を, 林ら⁶⁾は①子宮の大きさが妊娠 12 週程度以下で, かつ子宮消息子診で 12cm 以下, ②子宮粘膜下筋腫の最長径が 60mm 未満で, かつ子宮腔内への突出が 50%より大, ③子宮粘膜下筋腫の最長径が 40mm 以下で, かつ子宮腔内への突出が 50%以下, ④漿膜筋腫間距離(漿膜と筋腫核の最外側との距離)が 5mm 以上, ⑤子宮に悪性病変のないこと。腔内に下垂している子宮粘膜下筋腫(子宮筋腫分娩)は, 上記の適応のような子宮筋腫の大きさや茎部の太さとは関係なく, 子宮体部の大きさから決定するとしている。フランスのガイドライン⁷⁾では, 直径

40mm以下が適応で、4～6cmも可能だが2回に分けて切除することもあるとしている。

すべての子宮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。上記の基準はあくまで子宮鏡下子宮筋腫摘出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できる⁸⁾。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。

子宮粘膜下筋腫の患者は子宮筋腫のない不妊女性と比較して妊娠率、着床率の低下を認める⁸⁾⁹⁾。また、筋腫以外の不妊原因のない患者に、子宮粘膜下筋腫切除を行うと、自然妊娠¹⁰⁾やその後の体外受精の妊娠率は改善する⁸⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。挙児希望がある場合には、不妊一般検査を行い他に不妊原因がないことを確認した後に手術を行う。

検索キーワード：Pubmedで#1 Search “hysteroscopic myomectomy” 210, #1 & #2 Search “guidelines” 73件が抽出された。検索期間は2009/01/01～2017/12/31とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 日本産科婦人科内視鏡学会編：2018年版 産婦人科内視鏡手術ガイドライン，2018；112—113 (Guideline)
 - 2) Phillips DR: J Am Assoc Gynecol Laparosc 1994; 1: S29 PMID: 9073741 (III)
 - 3) Propst AM, et al.: Obstet Gynecol 2000; 96: 517—520 PMID: 11004351 (III)
 - 4) Jansen FW, et al.: Obstet Gynecol 2000; 96: 266—270 PMID: 10908775 (II)
 - 5) Rosenberg MK, et al.: Anesth Analg 1995; 80: 1046—1048 PMID: 7726405 (III)
 - 6) 林 保良, 他：産婦の実際 2005；54：95—102 医中誌：2005094284 (III)
 - 7) Marret H, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 165: 156—164 PMID: 22939241 (III)
 - 8) Falcone T, et al.: Obstet Gynecol 2013; 121: 856—868 PMID: 23635687 (III)
 - 9) Pritts EA, et al.: Fertility and Sterility 2009; 91: 1215—1223 PMID: 18339376 (II)
 - 10) Casini ML, et al.: Gynecol Endocrinol 2006; 22: 106—109 PMID: 16603437 (I)
 - 11) Giatras K, et al.: J Am Assoc Gynecol Laparosc 1999; 6: 155—158 PMID: 10226124 (III)
 - 12) Lefebvre G, et al.: J Obstet Gynecol Can 2003; 25: 396—418 PMID: 12738981 (III)
-

CQ215 妊孕性温存の希望・必要がない場合の子宮筋腫の取り扱いは？ —子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く—

Answer

1. 無症状で巨大でない場合には、定期的に経過観察する。(B)
2. 過多月経、月経困難症、圧迫症状などの症状を有する場合は、原則、子宮摘出術を行う。(B)
3. 手術の代替治療として、子宮動脈塞栓術 (UAE) を行う。(C)
4. 過多月経の改善のためには、子宮内膜焼灼術、レボノルゲストレル放出子宮内システムやエストロゲン・プロゲスチン配合薬、トラネキサム酸などを用いる。(C)
5. 閉経直前の年代では GnRH アゴニスト療法を行う。(C)

Key words : 過多月経, 子宮筋腫, UAE, レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS)

▷解説

CQ215 は妊孕性温存希望のない場合とし、CQ216 は妊孕性温存希望のある場合とした。なお、粘膜下子宮筋腫の取り扱いは主に CQ214 で触れた。

1. 子宮筋腫の多くは無症状である。妊孕性温存の希望・必要がない無症状の子宮筋腫に対して、卵巣腫瘍や子宮肉腫との鑑別のために、子宮摘出術を支持するに十分なエビデンスは存在しない¹⁾。したがって、無症状の子宮筋腫は、定期的な経過観察でよい。診断は、内診、超音波検査、CT、MRI で行う。急速に増大し、腫瘍内に出血壊死を認め、LDH の上昇を伴うなどの所見があれば子宮肉腫を疑う²⁾が、子宮筋腫の多彩に変化する所見とこれらの鑑別は必ずしも容易でない。近年、MRI 拡散強調画像 (DWI) が子宮筋腫と子宮肉腫の鑑別に有用である可能性が示されているが、DWI は良・悪性の基準が明確ではなく、画質やアーチファクトなど解決すべき問題がある³⁾。無症状でも急速に増大し患者が不安を感じている場合、子宮肉腫を否定できない場合、1,000g 以上 (小児頭大以上) の巨大な子宮筋腫で静脈血栓症のリスクがある場合⁴⁾、子宮全摘出術を行うことを考慮する。

2. 子宮筋腫による主な症状は、過多月経や過長月経などの月経異常やそれに伴う貧血と、腹部の圧迫感や下腹部痛などである。まれに子宮筋腫の増大の結果、排便障害や膀胱・尿道を圧迫することにより頻尿や排尿困難が出現することがある。日常生活に影響を及ぼす症状がある場合は、原則、子宮摘出術 (子宮全摘出術、腔上部切断術) を行う。術前に GnRH アゴニストを使用することは、過多月経による貧血が改善され、子宮筋腫の縮小効果により手術時間の短縮や術中の出血量減少に寄与する⁵⁾。

3. 子宮摘出術を選択しない場合の選択肢の一つとして、子宮動脈塞栓術 (UAE) 等の治療が導入され、過多月経の改善や子宮筋腫の縮小に効果がある¹⁾。わが国では血管塞栓用マイクロスフィア (エンボスフィア[®]) が子宮筋腫に対して保険適用がある。施術により子宮筋腫の壊死に起因する有害事象に注意する必要がある。また、手術療法と異なり、病理学的な評価ができないため、子宮肉腫の可能性についても留意する。UAE 以外の治療法として、MR ガイド下集束超音波療法 (MRgFUS) の、子宮筋腫への有用性が報告されている⁶⁾が、治療法として十分に確立されているとはいえず、保険適用となっていない。

4. 子宮鏡下子宮内膜焼灼術やマイクロ波子宮内膜アブレーションは、器質的疾患がある過多月経に

も適応となる。ただし、子宮内腔が9cmを超える場合は、無月経とはならず出血が持続し子宮摘出術が必要となることがあり⁷⁾、子宮内腔の拡大している場合、再手術や子宮摘出術の可能性を考慮しておく必要がある。レボノルゲストレル放出子宮内システム (levonogestrel-releasing intrauterine system LNG-IUS；ミレーナ 52mg[®]) は、子宮筋腫を原因とする過多月経においても、有意に出血量を減少することが報告されている⁸⁾。同剤は過多月経に対して保険適用があるが、子宮筋腫の存在により自然脱出することがあるので⁹⁾、十分な説明が必要である。また、LNG-IUS の子宮筋腫核のサイズに対する効果は、一部の症例では筋腫核が増大するという報告もあり¹⁰⁾注意深い観察が必要である。エストロゲン・プロゲステロン配合薬 (CQ405 参照) は、子宮筋腫を原因とする過多月経に有効であるが、その使用に際しては定期的な観察が必要である。トラネキサム酸は子宮筋腫の有無にかかわらず、過多月経への有効性が報告されており、1日3.9gの内服で効果がみられた¹¹⁾。わが国では、トラネキサム酸は内服薬として1日2gまで投与可能である。

5. 閉経間近で血中FSH値が比較的高値であれば、GnRHアゴニスト療法により自然閉経が期待される。貧血の改善だけでなく、子宮筋腫の縮小効果による圧迫症状の改善に効果がある。GnRHアゴニストは6か月間投与可能である。投与終了後も自然閉経とならず、再度症状が出現した場合、副作用等考慮のうえ、十分な休薬期間をあけての再投与は可能である。なお、2019年よりGnRHアンタゴニスト製剤も子宮筋腫に対して保険適用となった。

検索キーワード：PubMedでleiomyoma, uterine fibroid, treatmentのキーワードを用いて検索した。また、医学中央雑誌で子宮筋腫、治療のキーワードを用いて検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) ACOG Practice Bulletin, American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstet Gynecol 2008; 112: 387—400 PMID: 18669742 (Guideline)
 - 2) Tanaka Y, et al.: MR findings. J Magn Reson Imaging 2004; 20: 998—1007 PMID: 15558559 (III)
 - 3) 日本産婦人科医会：子宮筋腫と子宮肉腫の鑑別診断。研修ノート No93 産婦人科における画像診断の進歩。東京：日本産婦人科医会、2014；49—50
 - 4) Shiota M, et al.: Tohoku J Exp Med 2011; 224: 87—89 PMID: 21576892 (III)
 - 5) Lethaby A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: CD000547 PMID: 11405968 (I)
 - 6) Patel A, et al.: Fertil Steril 2014; 102: 649—655 PMID: 25106764 (I)
 - 7) El-Nashar SA, et al.: Obstet Gynecol 2009; 113: 97—106 PMID: 19104365 (II)
 - 8) Grigorieva V, et al.: Fertil Steril 2003; 79: 1194—1198 PMID: 12738516 (II)
 - 9) Zapata LB, et al.: Contraception 2010; 82: 41—55 PMID: 20682142 (I)
 - 10) 丸尾 猛：Hormone Frontier in Gynecology 2010; 17: 159—165 医中誌：2010220344 (III)
 - 11) Eder S, et al.: Womens Health (Lond Engl) 2013; 9: 397—403 PMID: 23656203 (I)
-

CQ216 妊孕性温存の希望・必要がある場合の子宮筋腫の取り扱いは？ —子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く—

Answer

1. 過多月経，月経困難症，圧迫症状，不妊などの症状を有する場合や長径が5～6cmを超えた場合では，子宮筋腫の部位，大きさ，個数，成長速度，妊娠・分娩の時期も考慮して核出術の要否を決める。(B)
2. 無症状で，長径が5～6cm以内のものであれば，定期的に経過観察する。ただし，数が多いものでは長径が5～6cmを超えたものと同様に対応することもある。(B)
3. 無症状で，長径が5～6cm以内のものであっても，他の婦人科手術時に核出術を行うことができる。(C)
4. 前回妊娠分娩時に子宮筋腫による障害があった場合に核出術を行う。(C)

Key words：子宮筋腫，子宮筋腫核出術

▷解説

近年では単に大きさだけでなく年齢や症状，患者の希望などによって個別化して治療方法を考えるようになった。無症状の場合には治療方針決定に苦慮することが少なくない。

1. 2. 単純に子宮筋腫の大きさだけで治療方針を決定することは困難であるものの，長径がおよそ5～6cmを治療対象の境界とすることが妥当である¹⁾²⁾。加えて，子宮筋腫核の数も重要な因子であるが，個々の症例により症状が異なるために一律に結論を出すことは難しい。子宮筋腫を除去する方法は手術による摘出のみであり，他の治療方法は子宮筋腫核を縮小させる，あるいは，症状を軽減させるに過ぎない。

子宮動脈塞栓術（UAE）は子宮筋腫に対する有効な治療法であり，また，施行後の妊娠例も報告されているが，癒着胎盤や前置胎盤など胎盤異常の報告³⁾もあり，挙児希望を有する患者に施術を推奨する結論はまだ出ていない。

妊孕性温存を目的とする場合は，子宮筋腫が妊娠・分娩にどのような影響を及ぼすかを考えて個々に対応する。早急な挙児希望がなければ，希望が出るまでGnRHアゴニストなどの薬物療法を断続的に行い子宮筋腫の縮小と症状の軽減を図ることは可能である。

挙児希望がある患者では，不妊スクリーニング検査により他に不妊の原因因子がないと判断される場合で，とくに子宮筋腫が子宮腔の変形を来している場合には子宮筋腫核出術を考慮する⁴⁾。漿膜下子宮筋腫は不妊よりも流産との関連がいわれており⁵⁾症例によっては筋腫核出術を考慮する。また，核出術の決定には，患者の年齢も重要な要素である。近年の晩婚化，晩産化の傾向は挙児希望の年齢と子宮筋腫の好発年齢の一致を来しており⁶⁾，高年齢の挙児希望者については，生殖補助医療（ART）を先行させるか，核出術を先行させるかなどについて十分に検討する必要がある。子宮筋腫核出術後に必要とされる避妊期間を定めることは難しいが，術後の避妊期間を3～6か月としている場合が多い。この点からも，高年齢の挙児希望者については速やかに適切な判断が必要である。筋腫核出後の再発は15～30%⁷⁾⁸⁾あるとされ，手術施行に際しては再発の可能性について十分に説明し理解を得ておくことが重要である。術前のGnRHアゴニストの使用は貧血の改善，筋腫核の縮小効果，子宮への血流の減少によ

る術中出血の減少が期待されて用いられることが多いが、GnRH アゴニスト投与により縮小した子宮筋腫核の残存から術後再発を増加させる因子となる場合もある。なお、2019年より GnRH アンタゴニスト製剤が保険適用となった。手術方法については、開腹下、腹腔鏡補助下、腹腔鏡下の子宮筋腫核出術がある。術式と子宮破裂の関係についての結論は得られていない。筋腫核出層が子宮筋全層にわたった場合、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の既往がともにある場合⁹⁾等には、選択的帝王切開術を行う。

3. 4. 産婦人科診療ガイドライン産科編⁹⁾にもあるように、子宮筋腫は妊娠中に切迫流産、胎位異常、前置胎盤、常位胎盤早期剥離などさまざまな影響を及ぼす。さらに、分娩時には、陣痛異常、異常出血など、産褥期にも腹痛や悪露排出障害を及ぼす可能性がある。前回妊娠・分娩時に筋腫による異常があった場合には筋腫核出術を勧める。また、婦人科手術時に、子宮筋腫核出術を行うことも考慮されてよい。この際には、十分なインフォームドコンセントを得ておく。

検索キーワード：PubMed で leiomyoma, uterine fibroid, myomectomy, treatment のキーワードを用いて検索した。また、医学中央雑誌で子宮筋腫、子宮筋腫核出術、治療のキーワードを用いて検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：CQ501 妊婦に子宮筋腫を認めた場合にどうするか？ 産婦人科診療ガイドライン産科編 2017, 東京：日本産科婦人科学会, 2017; 317—319 (Guideline)
 - 2) 4. 婦人科疾患合併妊娠 A. 子宮筋腫. 研修ノート No. 80 合併症妊娠, 東京：日本産婦人科医会, 2008; 64—67
 - 3) Pron G, et al.: *Obstet Gynecol* 2005; 105: 67—76 PMID: 15625144 (II)
 - 4) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: *Fertil Steril* 2017; 108: 416—425 PMID: 28865538 (II)
 - 5) Pritts EA, et al.: *Fertil Steril* 2009; 91: 1215—1223 PMID: 18339376 (II)
 - 6) 第 16 表母の年齢別, 出産順位別, 出生数の年次推移. 母子保健の主なる統計—平成 22 年度刊行一, 母体保健事業団, 2010; 51—52
 - 7) 北出真理：産科と婦人科 2012; 3: 319—330 医中誌：2012150065 (III)
 - 8) Candiani GB, et al.: *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 385—389 PMID: 2031897 (III)
 - 9) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会：CQ403 帝王切開既往妊婦が経膈分娩 (TOLAC, trial of labor after cesarean delivery) を希望した場合は？ 産婦人科診療ガイドライン産科編 2017, 東京：日本産科婦人科学会, 2017; 250—253 (Guideline)
-

CQ217 子宮腺筋症の診断と治療は？*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 検査を行う。(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摘出術を行う。(B)

Key words : 子宮腺筋症, ジエノゲスト, レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS)

▷ 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，骨盤子宮内膜症が外性子宮内膜症と呼ばれていたのに対して，子宮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 40 歳代にピークがあり，経産婦に多いとされる。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子宮筋腫に類似した限局性腫瘤としてみえることもある。超音波検査と MRI 検査の診断精度に関するメタアナリシスでは，感度 (中央値；超音波検査 72% vs MRI 検査 77%)，特異度 (超音波検査 81% vs MRI 検査 89%) とともに両者で同等であるが¹⁾，MRI 検査は観察者による差が少ない²⁾。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 検査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。確定診断は組織診断による。

2. 月経困難症と過多月経が主症状である。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は得られていない^{3)~5)}。妊娠との関連では流産のリスク上昇が報告されている⁶⁾。

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になり得る。子宮内膜症に準じて GnRH アゴニスト，ジエノゲスト，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬，ダナゾール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。子宮内膜症に対する低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬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。ディナゲスト[®] は子宮腺筋症に伴う疼痛に対して有効であり⁷⁾，保険適用を有するが，高度の子宮腫大および重度の貧血症例では，出血症状の増悪のおそれがあり，添付文書では禁忌となっている。また，レボノルゲストレル放出子宮内システム (levonogestrel-releasing intrauterine system LNG-IUS；ミレーナ 52mg[®]) の有用性が検討されている⁸⁾。わが国では月経困難症や過多月経に対して保険適用となっているが，子宮腺筋症においても，有意な経血量の減少⁹⁾，腺筋症病巣の縮小¹⁰⁾，疼痛の改善が得られること¹¹⁾が示されている。ただし，子宮筋層が厚い場合は除痛効果が十分得られないことや，同剤が自然脱出することがあり，十分な説明が必要である¹²⁾。

子宮動脈塞栓術 (UAE) についてのメタアナリシス解析では約 8 割の症例で症状の改善がみられている¹³⁾が，症状改善が長期間持続するかについて，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^{14)~16)}。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，この術式に保険適用はない。根治療法としては子宮摘出術（子宮全摘出術，膈上部切断術）が行われる。

検索キーワード：PubMedでadenomyosis, treatmentのキーワードを用いて検索した。また，医学中央雑誌で子宮腺筋症，治療のキーワードを用いて検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Champaneria R, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand 2010; 89: 1374—1384 PMID: 20932128 (I)
 - 2) Dueholm M: Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2006; 20: 569—582 PMID: 16545618 (I)
 - 3) Barrier B, et al.: Fertil Steril 2004; 82: 1091—1094 PMID: 15474079 (III)
 - 4) Kunz G, et al.: Hum Reprod 2005; 20: 2309—2316 PMID: 15919780 (II)
 - 5) Devlieger R, et al.: Hum Reprod Update 2003; 9: 139—147 PMID: 12751776 (III)
 - 6) Hashimoto A, et al.: J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31: 364—369 PMID: 28110584 (II)
 - 7) Osuga Y, et al.: Fertil Steril 2017; 108: 673—678 PMID: 28911934 (I)
 - 8) Fedele L, et al.: Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2008; 22: 333—339 PMID: 17765017 (II)
 - 9) Fedele L, et al.: Fertil Steril 1997; 68: 426—429 PMID: 9314908 (II)
 - 10) Braghetto A, et al.: Contraception 2007; 76: 195—199 PMID: 17707716 (II)
 - 11) Sheng J, et al.: Contraception 2009; 79: 189—193 PMID: 19185671 (III)
 - 12) 太田郁子, 他：日本エンドメトリオーシス学会会誌 2013; 34: 67—70 医中誌：2014014532 (III)
 - 13) Levгур M: Arch Gynecol Obstet 2007; 276: 1—15 PMID: 17186255 (I)
 - 14) Fujishita A, et al.: Gynecol Obstet Invest 2004; 57: 132—138 PMID: 14707472 (III)
 - 15) 西田正人, 他：日本生殖外科学会雑誌 2003; 16: 33—35 医中誌：2004157232 (III)
 - 16) Fedele L, et al.: Hum Reprod 1993; 8: 1708—1710 PMID: 8300834 (II)
-

CQ218 マイクロ波子宮内膜アブレーションを行う際の留意点は？*Answer*

1. 過多月経の制御のために保存的治療（薬物治療）が無効で子宮摘出術が考慮される際の代替療法として行う。(B)
2. 以下のような条件を満たす場合に行う。
 - ①妊孕性温存を希望しない女性に行う。(A)
 - ②子宮内膜悪性病変を除外する。(B)
 - ③子宮筋層が最低 1cm 以上確保されている。(A)
 - ④子宮腔全体にマイクロ波アプリアケーターが到達できる。(A)

Key words : マイクロ波子宮内膜アブレーション (Microwave endometrial ablation ; MEA), 過多月経

▷ 解説

1. 機能性過多月経あるいは器質性過多月経を制御するために子宮内膜を 2.45GHz のマイクロ波で破壊する処置がマイクロ波子宮内膜アブレーション (Microwave endometrial ablation ; MEA) である。MEA は Kanaoka らにより開発された¹⁾。MEA の適応としては、過多月経のために子宮摘出術 (子宮全摘術あるいは子宮腔上部切断術)、その他の外科的治療が考慮される女性である。

2. 基底層を含めて子宮内膜を破壊すると月経出血は消失あるいは減少する。しかし、妊孕性は損なわれる。MEA は子宮摘出術の代替治療法であるので少なくとも以下のような条件を満たすべきである²⁾。①妊孕性温存を希望しない女性。②可及的に子宮内膜悪性病変が除外できている女性。③子宮筋層の厚さが 1cm 未満の部位がない女性。④子宮筋腫・子宮腺筋症のために子宮腔が拡大・変形しているが、卵管角部・子宮底部を含めてすべての子宮内膜にマイクロ波アプリアケーターが容易に到達できる女性。

まず、患者本人に妊孕性温存の意思がないことを確認する。子宮内膜悪性病変などを除外するため、細胞診、組織診、画像診断を行う必要がある。MEA を実施する前に、過多月経の原因についての検索が必要である。子宮筋腫の場合は術前の MRI 検査で筋腫による子宮内腔の変形を確認しておく必要がある。MEA の術前検査は一般的な術前検査に準じる。2.45GHz のマイクロ波を使用するマイクロ波子宮内膜アブレーションの設定は出力 70W、凝固あたりの通電時間 50 秒で、子宮内膜全周にマイクロ波子宮内膜凝固を施行する。この設定ではマイクロ波アプリアケーター表面から最大 6mm 程度の組織が壊死に陥る²⁾。正常大で変形のない子宮腔の場合は、子宮内膜面をすべて処理するのに 6 分程度のマイクロ波照射が必要である。マイクロ波照射に要する時間は子宮内膜の面積に比例する。大きい粘膜下筋腫が合併している場合は子宮内膜の面積が広いので 30 分以上の麻酔時間が必要となる。すなわち、症例に応じて持続静脈麻酔、腰椎麻酔、硬膜外麻酔、全身麻酔を使い分ける必要がある。MEA を用いた過多月経の改善率は 90% 程度である³⁾。また、子宮体がんを含む、急性の大量子宮出血を緊急避難的に制御する場合にも効果が高いと報告されている⁴⁾⁵⁾。その場合、組織検査は必須である。黄体期に MEA を施行する場合は、浅い内膜搔爬を行って内膜表層を除去しておくこと、その後の子宮鏡と MEA を円滑に進めることができる。内膜搔爬の後に MEA を施行する方法の安全性・有効性は症例数が少ないが報

告されている⁶⁾.

予想可能な術後の症状・合併症として、1. 下腹部の鈍痛；術後に患者は下腹部に鈍痛を訴えるが、大部分はNSAIDs 坐薬を1回投与するだけで制御可能である。疼痛が強い場合はペントゾシンを投与することも適宜考慮する。通常の経過では、翌日には疼痛は消失している。2. 水様帯下；水様帯下が増量するが術後4週間程度で消失する。3. 子宮留血症；術後数か月を経て、内子宮口付近が癒痕収縮により閉鎖し子宮留血症が発生する場合が知られている²⁾。子宮留血症による月経痛が増悪するため子宮摘出に至った症例が海外では報告されている⁷⁾が子宮留血症は内子宮口付近にマイクロ波を照射しないように注意すれば防止できる。またMEAにより子宮内膜および隣接する筋層などが壊死に陥り子宮内感染の原因となることがあるので、術後3か月程度は帯下の増加・下腹痛・発熱などの症状に注意する。重篤な合併症として、子宮穿孔や子宮穿孔を伴わない子宮外臓器への熱傷の報告もある。これらMEA実施に関する詳細については、2.45GHzマイクロ波で行う子宮内膜アブレーション実施ガイドライン2012を参照されたい²⁾。

検索キーワード：PubMedでMicrowave endometrial ablation, MEAのキーワードを用いて検索した。また、医学中央雑誌で子宮内膜アブレーション, マイクロ波子宮内膜アブレーションのキーワードを用いて検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Kanaoka Y, et al.: J Reprod Med 2001; 46: 559—563 PMID: 11441680 (III)
 - 2) 金岡 靖, 他: 2.45GHzマイクロ波で行う子宮内膜アブレーション実施ガイドライン2012 <http://www.alfresa-pharma.co.jp/microtaze/index.htm> (最終アクセス日2018年4月5日) (Guideline)
 - 3) Nakayama K, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 224—229 PMID: 24102932 (III)
 - 4) Nakayama K, et al.: Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 1065—1068 PMID: 20464408 (III)
 - 5) Nakamura K et al.: Oncol Lett 2016; 11: 3025—3027 PMID: 27123057 (III)
 - 6) Husang MC, et al.: Taiwan J Obstet Gynecol 2007; 46: 152—156 PMID: 17638623 (III)
 - 7) Downes E, et al.: Curr Opin Obstet Gynecol 2000; 12: 293—296 PMID: 10954149 (III)
-

CQ219 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，MRI，腫瘍マーカーなどで，悪性腫瘍や非腫瘍性病変および機能性嚢胞との鑑別をする。(B)
2. 嚢胞が大きい場合（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. 嚢胞が小さい場合でも，腫瘍と確実に診断できる場合は，手術を勧める。(C)
4. 手術を選択しない場合は，最初は月経周期を考慮して，1～3 か月後，以後 3～6 か月ごとに経過観察を行う。(C)
5. 手術を選択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)

Key words：卵巣，良性腫瘍，嚢胞

▷ 解説

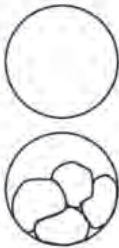
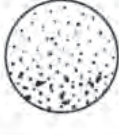




成熟奇形腫，漿液性腺腫，粘液性腺腫などの良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞について，類似の形態を呈する疾患との鑑別診断と，手術適応基準を示す。

1. 卵巣腫瘍が発生する確率は，女性の全生涯で 5～7%程度とされ，良性から悪性まで多様な組織型を呈し¹⁾，さらに，他臓器がんからの転移性腫瘍も存在する。

卵巣がん早期発見の試みが行われてきたが，超音波画像診断や腫瘍マーカーによるスクリーニングの有用性を確立することはできていない²⁾。悪性が疑われる場合は，MRI で精査する。腹水がある場合は腹水細胞診を行う。また，卵巣周囲から発生する傍卵巣嚢胞，卵管水腫，偽嚢胞などの非腫瘍性病変や，生殖年代では卵嚢嚢胞や出血性黄体嚢胞（CQ220 参照）などの機能性嚢胞との鑑別を要す。機能性嚢胞が疑われる場合は，卵巣周期を考慮し，経過を観察する。子宮内膜症性嚢胞との鑑別は CQ222 を参照のこと³⁾。

1) 超音波断層法：良性・悪性の正診率は 90%程度とされている。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。日本超音波医学会は，診断基準案を提案し（図 1）⁴⁾，悪性腫瘍の確率を I 型・II 型・III 型では 3%以下，IV 型は約 50%，V 型は約 70%，VI 型は 30%とした。カラー・パルスドップラー法の併用により，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⁵⁾。欧州を中心とした研究グループ International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) は，超音波による卵巣腫瘍術前診断の精度と再現性の向上を目指して，Logistic regression model (LR1/LR2) を開発した⁶⁾。IOTA LR2 では，①年齢，②腹水の有無，③腫瘍血流の有無，④腫瘍の充実部分径，⑤腫瘍壁の不整の有無，⑥ acoustic shadow の有無の 6 項目をパラメーターとした計算式を作成し，そこから算出される数値（POM：probability of malignancy）により良悪性の客観的診断が可能となり⁷⁾，MRI と同等あるいはそれ以上の成績を得たと報告している⁷⁾。

2) MRI：T2 強調像に T1 強調像を組み合わせることにより，嚢胞部分の液状成分が明瞭となり，充実部分の組織性状の違いも推定できる。水分子の拡散運動を画像化した拡散強調像では悪性腫瘍のような細胞密度の高い組織は高信号を呈し，PETCT と遜色がない鑑別診断が可能である⁸⁾。ダイナミック法

パターン		
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 (I～VI型に分類が困難)		

(図1) 卵巣腫瘍のエコーパターン分類

や⁹⁾、造影T1強調像では、血流の違いによる組織性状の判定が可能となる。表1にMRIにて悪性を疑わせる代表的な所見を示した¹⁰⁾。

3) 腫瘍マーカー：異常高値の場合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。CA125を基本として、CA19-9・CA72-4・HE4・CEA・STNの中から組み合わせを考える。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¹¹⁾。HE4 (human epididymis protein 4：ヒト精巣上体蛋白4) は、精巣上体遠位の上皮細胞で特定されたためその名を有する。正常な卵巣上皮ではHE4の発現はみられないが、卵巣癌患者の血清中に分泌型HE4が高濃度で検出され、ステージの進行・再発に伴って増加する¹²⁾。卵巣癌患者と健常者および良性疾患患者を比較した症例対照研究においては、HE4が卵巣がんを感度67%、特異性96%で検出したと報告されており、感度はCA125に及ばないが特異性が高い¹³⁾。またCA125との相関性が低いいため両マーカーを測定す

(表 1) MRI での卵巣癌の診断基準

<p>主所見</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>随伴所見</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

ることで卵巣癌の検出率が向上する¹⁴⁾。

4) CT：骨盤内臓器のため、良悪性の鑑別には不向きである。しかし、リンパ節腫脹や遠隔転移の検出には有用である。

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¹⁵⁾。なお、妊娠中の卵巣嚢胞の取り扱い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。

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、また成熟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¹⁶⁾、長径 6cm 未満でもこのような腫瘍を考える場合は、手術を考慮する。術式は、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、十分説明のうえで決定することが重要である。

4. 機能性嚢胞や良性と考えられる卵巣嚢胞で、手術を選択しない場合、最初は月経周期を考慮して、1~3 か月後に再診とする。また、貯留嚢胞など 3~6 か月で変化するものが疑われる場合は、3~6 か月ごとに経過を観察する¹⁷⁾。手術を選択するか、経過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。

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、手術を選択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。

検索キーワード：Pubmed で ovarian tumor, adnexal mass, management, differential diagnosis のキーワードを用いて検索した。また、医学中央雑誌で卵巣腫瘍、嚢胞、鑑別を用いて検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/07/31 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Curtin JP, et al.: Gynecol Oncol 1994; 55: S42—S46 PMID: 7835810 (II)
- 2) Crayford TJB, et al.: Lancet 2000; 355: 1060—1063 PMID: 10744092 (II)
- 3) 小林 浩：日産婦誌 2005; 57: N351—N355 医中誌：2006007039 (II)
- 4) 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の公示について。J Med Ultrasonics 2000; 27: 912—914
- 5) 崔 華, 他：J Med Ultrasonics 2001; 28: 109—119 医中誌：2001233961 (II)
- 6) Timmerman D, et al.: J Clin Oncol 2005; 23: 8794—8801 PMID: 1631463 (II)
- 7) Shimada K, et al.: Int J Clin Oncol 2018; 23: 514—521 PMID: 29236181 (II)
- 8) Addley H, et al.: Clin Radiol 2017; 72: 981—990 PMID: 28842113 (IV)

-
- 9) Lindgren A, et al.: Eur Radiol 2017; 27: 4002—4012 PMID: 28289938 (II)
 - 10) Stevens SK, et al.: Radiology 1991; 181: 481—488 PMID: 1924792 (III)
 - 11) Tanyi JL, et al.: Front Biosci 2012; 4: 1097—1110 PMID: 22201939 (III)
 - 12) Capriglione S, et al.: Med Oncol 2017; 34: 164 PMID: 28825178 (I)
 - 13) Hellström I, et al.: Cancer Res 2003; 63: 3695—3700 PMID: 12839961 (II)
 - 14) Montagnana M, et al.: Clin Chem Lab Med 2011; 49: 521—525 PMID: 21288178 (II)
 - 15) Houry D, et al.: Ann Emerg Med 2001; 38: 156—159 PMID: 11468611 (III)
 - 16) 安田 允, 他: 婦人科腫瘍病理アトラス, 東京: 金原出版, 2003; 68—76 (III)
 - 17) Alcázar JL, et al.: Hum Reprod 2005; 20: 3231—3234 PMID: 16024535 (III)
-

CQ220 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. 腹腔内出血を認めた場合，異所性妊娠を除外する。(B)
3. 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)

Key words：出血性黄体嚢胞，卵巣出血

▷ 解説

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¹⁾。外因性卵巣出血の成因は，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，内因性卵巣出血の成因には，全身性の血液凝固異常や抗凝固薬の服用，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。排卵に伴う断裂血管からの出血が卵胞出血であり，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が出血性黄体嚢胞である。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い。

発症年齢は，12～52歳までの報告があり生殖年齢全般にわたり，好発年齢を認めない²⁾。経妊・経産には有意差はない²⁾³⁾。症状は，急性の下腹部痛を主訴とすることが多い。圧痛・筋性防御などの腹膜刺激症状のほかに，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。

問診により月経周期，性交の有無と時期，出血傾向や抗凝固薬の使用などの既往歴，不妊治療の有無，腹痛の状態を聴取する。月経周期との関係は，黄体期である第15日から第28日までが最も多く，また，性交がきっかけとなることが多く³⁾，部位は左よりも右に多い。これは解剖学的に直腸およびS状結腸がクッションとなるためと考えられている²⁾。画像診断には以下のようなものがある。

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。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，その超音波所見は，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，以下の4つのエコー像に分類される⁴⁾⁵⁾。

①びまん性高輝度点状・線状エコー像：比較的新しく，少量の卵巣内出血を表す。

②比較的境界明瞭な充実性部分様エコー像：卵巣内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，網状エコー像：比較的新しく，量の多い卵巣内出血を表す。

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

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。

2) CT 検査

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感が低下し、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。出血性黄体嚢胞破裂の場合、嚢胞壁は厚く強く造影されるのが特徴的である⁶⁾。

3) MRI 検査

MRI は血液成分と他の成分の鑑別に優れ、急性期の血腫では、T1 強調像で低～中信号、T2 強調像で低信号を示すが、出血の時期などにより多彩な像を示す。超音波検査で明らかな出血性黄体嚢胞において、T1 強調像で低信号は 64%、中～高信号を示したのは 36%、T2 強調像で高信号は 18%であり⁷⁾、さまざまな因子により変化する。

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

3. 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、原則、入院と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⁴⁾、一次医療機関は搬送の検討が必要である。血行動態が安定している場合は、手術時間が短く、術後の疼痛軽減に有効な腹腔鏡手術も選択可能である⁸⁾。腹腔内の出血量は、血色素量減少からの推定のほか、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。

検索キーワード：PubMed で ovarian bleeding, ovarian hemorrhage, hemorrhagic ovarian cysts のキーワードを用いて検索した。また、医学中央雑誌で卵巣出血、出血性黄体嚢胞のキーワードを用いて検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 京 哲：卵巣茎捻転，卵巣出血. 救急医学 2008; 32: 1043—1047 医中誌：2008336252 (III)
 - 2) Hallatt JG, et al.: Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 5—8 PMID: 6720774 (II)
 - 3) Hibbard LT: Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 666—670 PMID: 507118 (II)
 - 4) 梁 栄治，他：卵巣出血，出血性黄体嚢胞. 産科と婦人科 2002; 97: 365—370 医中誌：2002210856 (II)
 - 5) Okai T, et al.: Int J Gynecol Obstet 1994; 44: 47—52 PMID: 7907058 (II)
 - 6) 小倉裕司，他：急性腹症. 外科治療 2005; 92: 71—82 医中誌：2005072893 (III)
 - 7) Kanso HN, et al.: J Magn Reson Imaging 2006; 24: 356—361 PMID: 16791858 (III)
 - 8) Teng SW, et al.: J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003; 10: 474—477 PMID: 14738631 (II)
-

CQ221 卵巣子宮内膜症性嚢胞（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・感染予防および病理学的診断の観点からは手術療法が優先される。(B)
2. 手術療法にあたっては，根治性と卵巣機能温存の必要性を考慮して術式を決定する。(B)
3. 年齢，嚢胞の大きさ，充実部分の有無により悪性化のリスクが高い症例では患側卵巣の摘出を選択する。(C)
4. 保存手術後，挙児希望のない症例には，再発予防のためホルモン療法を行う。(B)

Key words：卵巣子宮内膜症性嚢胞，手術療法，悪性化，再発予防，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP），プロゲスチン

▷解 説

1. 卵巣子宮内膜症性嚢胞（チョコレート嚢胞）は，悪性を含む多様な卵巣腫瘍との鑑別が必要であること，破裂や感染をきたしやすいこと，病変自体や手術が卵巣機能に直結することなど，他の部位の子宮内膜症と異なる特徴を有する。診断にはMRI検査T1・T2強調画像と脂肪抑制法が有用である¹⁾。壁の不整や充実性病変を認めた場合には，悪性腫瘍との鑑別のためパワードップラー法やMRI造影検査により血流を確認する。なお，ESHRE（欧州ヒト生殖学会議）のガイドラインでは，子宮内膜症が卵巣がんの発症リスクを上昇させるとしても，それを下げる方法が確立していない以上，悪性化との関連を根拠に子宮内膜症の管理方針を変えるべきではないとの見解を示している²⁾。悪性化予防の観点からだけではなく，病理学的診断の確定，破裂・感染の予防といった手術を行う利益と，手術による侵襲や卵巣機能への負の影響といった手術の不利益を，総合的に評価し方針を決定することが望まれる。

2. チョコレート嚢胞に対する手術は，根治性と術後の卵巣機能温存がトレードオフの関係で，根治性を高めれば再発率は低くなるが，逆に術後卵巣機能が喪失・低下するリスクも高くなる。嚢胞摘出術は，不妊症例に対して行われた際，術後の自然妊娠率を有意に上昇させることが知られるが，一方で卵巣機能を低下させることも懸念され，不妊治療の一環としての手術の利益については十分なエビデンスがない³⁾。特に，生殖補助医療施行前の卵巣嚢胞に対する外科的介入は，臨床妊娠率に有意な利益をもたらさないとされる⁴⁾。これらより，嚢胞の取り扱いについては患者と十分な検討を行い，手術療法に際しては目的（疼痛緩和，妊孕性改善，悪性化予防）を明確にし，根治性と卵巣機能の温存の観点から術式を選択する⁵⁾。

3. わが国での前方視的コホート研究によると，チョコレート嚢胞から卵巣がんが発生する頻度は0.7%程度と推定され，50歳以上で有意に頻度が上昇することが報告されている⁶⁾。手術が行われたチョコレート嚢胞症例の後方視的調査では，全体の3.41%に卵巣がんの合併が認められ，その合併率は，年齢とともに，また嚢胞径の増大とともに高くなることが報告された⁷⁾。これらより，チョコレート嚢胞の悪性化には注意が必要であり，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，組織学的検索を目的とした卵巣摘出術も考慮する必要がある。

4. 若年患者に保存的手術を行った場合、再発・再手術やそれに伴う卵巢機能低下を避けるため、術後再発防止は極めて重要である。経口避妊薬を術後 12 か月以上用いたスタディーを対象としたシステムティックレビューでは、術後無治療の場合、再発率が 34% (95% CI : 29~40%) であるのに対し、経口避妊薬を継続投与した場合には再発率は 8% (95% CI : 6~11%) にとどまっており、経口避妊薬の継続使用と非使用のオッズ比は 0.12 (95% CI : 0.05~0.29) と、再発を劇的に減らすことが示された³⁾。ESHRE のガイドラインも、術後に挙児を希望しない患者にはすぐに低用量経口避妊薬を処方するべきだと提唱している²⁾。したがって、将来挙児を希望する予定があり保存手術を行った症例で、術後すぐに挙児を希望しない場合には、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用いて再発予防を目指すべきである。

検索キーワード ; Pubmed で endometriosis, ovarian endometrioma, pain, infertility 等のキーワードで検索した。また、医学中央雑誌で、子宮内膜症、卵巢子宮内膜症性嚢胞、チョコレート嚢胞、手術療法、悪性化、再発予防、低用量エストロゲン・プロゲスチン、プロゲスチン等のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Togashi K, et al.: Radiology 1991; 180: 73—78 PMID: 2052726 (III)
 - 2) Dunselman GA, et al.: Hum Reprod 2014; 29: 400—412 PMID: 24435778 (Guideline)
 - 3) Hart RJ, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2008; 2: CD004992 PMID: 18425908 (I)
 - 4) Benschop L, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2010; 11: CD008571 PMID: 21069706 (I)
 - 5) Chapron C, et al.: Hum Reprod Update 2002; 591—597 PMID: 12498427 (III)
 - 6) Kobayashi H, et al.: Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 37—43 PMID: 17291229 (II)
 - 7) 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 (Guideline)
 - 8) Vercellini P, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand 2013; 92: 8—16 PMID: 22646295 (I)
-

CQ222 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、プロゲスチンを第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。（B）
3. 鎮痛剤の効果が不十分な場合にレボノルゲストレル放出子宮内システムを使用する。（C）
4. 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）

Key words：子宮内膜症、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP）、プロゲスチン、レボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）

▷ 解 説

子宮内膜症の診断は、まず問診により疼痛の経過、発症時期、部位などを聴取する。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。同時に経膈超音波検査にて卵巣子宮内膜症性嚢胞（チョコレート嚢胞）の有無を確認する。腫瘍マーカーとしてCA125が用いられるが、感度や特異度は高くない。確定診断には手術等で病変を直接視認する必要があるが、確定診断を待たずとも、子宮内膜症で矛盾しない状態があれば臨床子宮内膜症の診断の下、医学的介入を行うことは正当化される¹⁾。子宮内膜症は慢性疾患であり、生涯にわたる管理を必要とする疾患である¹⁾。個々の患者の状況に合わせて説明と同意を得ながら適切な治療方針を選択する。

1. 子宮内膜症の疼痛に対しては薬物療法・手術療法のいずれも有効性であり、両者の組み合わせでさらに効果は高まる。一方、いずれの治療法も再発率は高く、閉経期までの長期の管理が必要である。治療法は患者の個々の状況を考慮して選択するが、原則はリスクやコストが低いものを優先する。このような観点から、まず鎮痛剤（NSAIDs）等を投与する。しかしながら鎮痛剤は対症療法であり、子宮内膜症の進行予防効果には乏しいことを留意し、漫然と処方し続けることがないようにするべきである。

2. 子宮内膜症患者の約20%は鎮痛剤でも疼痛をコントロールできないとされる。その場合は長期に安全に使用可能な薬剤として、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬もしくはプロゲスチンを第1選択として使用する。特に月経困難症については高い有効性が示されており²⁾³⁾、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。月経困難症に対して保険適用が認められている低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬にはノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠（ルナベル®配合錠LD、ルナベル®配合錠ULD等）、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠（ヤーズ®配合錠、ヤーズフレックス®配合錠）、レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール（ジェミーナ®配合錠）がある。投与方法別では28日周期でプラセボまたは休薬期間をおき消退出血を起こさせる周期投与より長期間連続投与のほうが疼痛日数を減少させるという報告があり⁴⁾、ESHRE（欧州ヒト生殖学会議）²⁾等のガイドラインでは連続投与が推奨されている。プロゲスチンはわが国ではジドロゲステロン（デュファストン®）とジエノゲスト（ディナゲスト®）が子宮内膜症に対して保険適用が認められて

いる。ジエノゲストは長期に使用可能であり、かつ GnRH アゴニストと同等の有効性が期待されている⁵⁾。GnRH アゴニストやダナゾールは、副作用のため長期的な管理に向かず、最近では用いられることは非常に少ない（なおノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠やジエノゲスト錠にはオーソライズド・ジェネリック薬品があり使用可能である）。

3. レボノルゲストレル放出子宮内システム（ミレーナ[®]）は、子宮内膜症に伴う疼痛への有効性が示されており⁶⁾⁷⁾、英国⁸⁾や ESHRE²⁾のガイドラインで子宮内膜症に伴う疼痛に対する治療選択肢の 1 つとして推奨されている。チョコレート嚢胞などの病巣そのものに対する効果については明らかなエビデンスはない。全身へのホルモン作用がほとんどなく、血栓や低エストロゲンによる副作用はないが、不正出血や脱出を起こすことがあり注意が必要である⁷⁾。

4. 子宮内膜症に対する手術療法は、薬物療法無効の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。なお、子宮内膜症を伴う不妊症に対して子宮内膜症に対する薬物療法が有効であるというエビデンスはない。また、ESHRE のガイドラインでも、軽症の子宮内膜症に対して妊孕能向上目的で排卵抑制等の子宮内膜症に対する薬物治療を行うことは推奨されていない²⁾。

検索キーワード：PubMed で dysmenorrhea, endometriosis, pain 等のキーワードで検索した。また、医学中央雑誌で、月経困難症、子宮内膜症、低用量エストロゲン・プロゲスチン、プロゲスチン、レボノルゲストレル放出子宮内システム、疼痛等のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Practice Committee, American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2014; 101: 927-935 PMID: 24630080 (II)
 - 2) Dunselman GA, et al.: Hum Reprod 2014; 29: 400—412 PMID: 24435778 (Guideline)
 - 3) Harada T, et al.: Fertil Steril 2008; 90: 1583—1588 PMID: 18164001 (I)
 - 4) Harada T, et al.: Fertil Steril 2017; 108: 798—805 PMID: 28911925 (I)
 - 5) Harada T, et al.: Fertil Steril 2009; 91: 675—681 PMID: 18653184 (I)
 - 6) Bahamondes L, et al.: Contraception 2007; 75: S134—S139 PMID: 17531605 (I)
 - 7) Brown J, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD009590 PMID: 24610050 (I)
 - 8) Royal college of Obstetricians & Gynaecologists Green-top Guideline 41: The Initial Management of Chronic Pelvic pain. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_41.pdf (最終アクセス日 2018 年 4 月 11 日) (Guideline)
-

CQ223 バルトリン腺嚢胞の取り扱いは？*Answer*

1. 腫脹が軽度で無症状の場合は経過観察を行う。(B)
2. 膿瘍を形成し症状が強い場合には穿刺・切開を行い、細菌培養検査と抗菌薬投与を行う。(B)
3. 充実性腫瘤を認めた場合は組織学的検索を行う。(B)
4. 有症状の嚢胞，膿瘍に対し造袋術 (marsupialization) を行う。(B)
5. 膿瘍再発を繰り返す例，造袋術後の再発例，腫瘍の存在を疑う例に摘出術を行う。(B)

Key words : バルトリン腺, Bartholin gland cyst, Bartholin gland abscess

▷ 解 説

バルトリン腺嚢胞は、腺開口部の閉塞により分泌液が貯留し、導管が嚢胞状に拡張したものである。内容物は粘液性分泌物で、波動性腫瘤として触知されるが、感染により膿瘍を形成する。鑑別疾患には外陰部良性腫瘍（線維腫、脂肪腫など）、腔壁嚢腫、外陰悪性腫瘍がある。

1. 嚢胞が小さく、無症状なら経過観察とする。症状があれば、治療の対象となる¹⁾。

2. 急性期の疼痛除去には穿刺、切開による排液・排膿が有効である。再発率を低く抑えるため欧米ではカテーテル (Word catheter) 留置が行われることが多い¹⁾²⁾。必要に応じて内容物の細菌培養検査を行い、抗菌薬を投与する。淋菌、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、複合感染を起こしていることが多い¹⁾。クラミジア・トラコモティスの報告例もある¹⁾。

3. バルトリン腺癌はまれであるが、45～50歳以下の若年患者では診断が遅れる³⁾との報告があり注意を要する。炎症・疼痛のない充実性腫瘤を認めた場合には、病理組織検査を行うべきである。

4. 造袋術（開窓術）は有症状の嚢胞および膿瘍が適応となる。外来で局所麻酔下に実施可能で、腺の分泌機能を温存できる。開窓部を広くとることで再閉塞を防ぐことも可能であり、第一選択の術式である。CO₂レーザーを用いた報告⁴⁾では、一次治癒は95.7%、再発は4.3%である。

5. バルトリン腺膿瘍の再発例，造袋術後の再発例，腫瘍の存在が疑われる例が摘出術の適応となる。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のあるため、手術室で麻酔下に行い、入院管理とするのが望ましい。

検索キーワード

Pubmedで“Bartholin gland cyst” “Bartholin gland abscess”等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で「バルトリン腺嚢胞」等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/03/24とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

1) Pundir J, et al.: J Obstet Gynaecol 2008; 28: 161—165 PMID 18393010 (III)

2) Kroese JA, et al.: BJOG 2017; 124: 243—249 PMID: 27640367 (I)

3) Copelland LJ, et al.: Obstet Gynecol 1986; 67: 794—801 PMID 3010205 (III)

4) Fambrini M, et al.: J Minim Invasive Gynecol 2008; 15: 327—331 PMID 18439506 (III)

CQ224 婦人科がん治療後の経過観察は？*Answer*

1. 経過観察の間隔の目安は，1～2年目：1～3か月ごと，3年目：3～6か月ごと，4～5年目：6か月ごと，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，血液・生化学検査，腫瘍マーカー，超音波検査，CTなどを行う。(C)

Key words：婦人科がん，子宮頸がん，子宮体がん，卵巣がん，経過観察，再発

▷解説

1. 婦人科がん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，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。ただし，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うえで，経過観察するべきである。日本婦人科腫瘍学会とNCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインによる，治療終了後の観察期間の間隔を示す(表1, 2)。

2. 経過観察中の検査項目についても十分なエビデンスはない。子宮頸がんでは骨盤内再発が多いことから⁷⁾⁸⁾内診・直腸診は有効な手段である。NCCNガイドライン¹⁾では年に1回の細胞診を考慮することができるとしている。画像検査に関して，ルーチンに行うべきではなく，再発を疑う所見があれば行うことができるとしている。PET/CTについては，治療完了後3～6か月の時点で無症候性再発の発見のために施行してもよいとされている。

(表1) 日本婦人科腫瘍学会ガイドライン

	子宮頸がん ¹⁾	子宮体がん ²⁾	卵巣がん ³⁾
1～2年目	1～3か月ごと	1～3か月ごと	1～3か月ごと
3年目	3～6か月ごと		3～6か月ごと
4年目	6か月ごと	6か月ごと	
5年目			
6年目以降	1年ごと	1年ごと	1年ごと

(表2) NCCN ガイドライン

	子宮頸がん ⁴⁾	子宮体がん ⁵⁾	卵巣がん ⁶⁾
1～2年目	3～6か月ごと	3～6か月ごと	2～4か月ごと
3年目	6～12か月ごと		6か月から1年ごと
4年目			
5年目			
6年目以降	1年ごと		1年ごと

子宮体がん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る。子宮体がん治療ガイドラインでは細胞診が腔断端再発の早期発見に有用な場合があるとしているが⁴⁾、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く⁹⁾¹⁰⁾、NCCN ガイドライン⁵⁾や ACOG の Practice Bulletin¹¹⁾では細胞診を推奨していない。腫瘍マーカー検査 (CA125 や CA19-9 など) に関しても、日本婦人科腫瘍学会ガイドラインでは再発の早期発見に有用な場合があるとしているが²⁾、NCCN ガイドライン⁵⁾では病初期に高値であった場合は、CA125 の測定が有用としている。

卵巣がんでは、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¹²⁾。しかしながら、最近の大規模ランダム化比較試験では CA125 のモニタリングを行うことによって約 5 か月早く再発をみつけられるが、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¹³⁾。NCCN ガイドラインでは、臨床的に適応があれば CT, MRI, PET/CT などの画像診断を行うことを推奨している。

婦人科がんにおいて、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うえで経過観察すべきである。また、経過観察中には、手術療法や放射線治療、化学療法に伴う合併症の発生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。

検索キーワード：PubMed で cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, surveillance, follow-up, recurrence のキーワードで検索した。検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版，東京：金原出版，2017；178—183 (Guideline)
 - 2) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮体がん治療ガイドライン 2013 年版，東京：金原出版，2013；113—123 (Guideline)
 - 3) 日本婦人科腫瘍学会編：卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版，東京：金原出版，2015；109—116 (Guideline)
 - 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Cervical Cancer Version 1. 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (最終アクセス日 2018 年 3 月 9 日) (Guideline)
 - 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Uterine neoplasms Version 1. 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (最終アクセス日 2018 年 3 月 9 日) (Guideline)
 - 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Ovarian Cancer Version 1. 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (最終アクセス日 2018 年 3 月 9 日) (Guideline)
 - 7) Larson DM, et al.: Gynecol Oncol 1988; 30: 381—387 PMID: 3391421 (III)
 - 8) Bodurka-Bervers D, et al.: Gynecol Oncol 2000; 78: 187—193 PMID: 10926801 (III)
 - 9) Agboola OO, et al.: CMAJ 1997; 157: 879—886 PMID: 9327795 (III)
 - 10) Fung-Kee-Fung M, et al.: Gynecol Oncol 2006; 101: 520—529 PMID: 16556457 (III)
 - 11) ACOG Practice Bulletin Number 149, April 2015, Endometrial cancer. Available from: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Practice-Bulletins/Committee-on->
-

Practice-Bulletins-Gynecology/Endometrial-Cancer (最終アクセス日2018年3月9日)
(Guideline)

- 12) Sugiyama T, et al.: Int J Gynaecol Obstet 1996; 54: 251—256 PMID: 8889633 (III)
 - 13) Rustin GJ, et al.: Lancet 2010; 376: 1155—1163 PMID: 20888993 (I)
-

CQ225 婦人科悪性腫瘍（境界・低悪性度を含む）の治療後に 卵巣機能消失・低下した場合のホルモン補充療法は可能か？

Answer

1. がん種，組織型，分化度，進行期，年齢，合併症などを勘案したうえで施行を決定する。(B)
2. 再発子宮体がん，低悪性度子宮内膜間質肉腫では行わない。(B)
3. 子宮体がんでも，根治の可能性が高いと判断された場合には行うことができる。(B)

Key words：婦人科悪性腫瘍，ホルモン補充療法（HRT），ET

▷解説

1. 閉経前に治療により人工的に閉経状態となった場合，急激な女性ホルモン欠落症状や，長期的には骨粗鬆症，脂質異常症，動脈硬化症などにより生活の質の低下をきたす可能性があり，45歳未満の予防的卵巣摘除が死亡率を上げる¹⁾との報告もある。婦人科悪性腫瘍の治療後は，悪性腫瘍の種類や組織型，臨床進行期，閉経状態になった年齢，既往歴・家族歴，更年期障害の症状と重症度，乳がん検診結果などを総合的に評価する。そのうえで十分な説明と同意を得てホルモン補充療法（HRT）施行を決定する。

子宮頸がんでは，手術や放射線治療に起因した卵巣機能消失による骨粗鬆症予防や，腔・膀胱症状の改善を含めたQOLの維持のためにHRTは有効であると報告されている²⁾³⁾。エストロゲン補充療法（ET）で子宮頸部腺癌の発生リスク増加（OR 2.7，95%信頼区間：1.1～6.8）を指摘した報告¹¹⁾があるものの，子宮頸がん治療後のHRTについては扁平上皮癌も腺癌もHRTが予後に影響するという証拠はない^{4)~6)}。

上皮性卵巣がんでは，発生のリスクについてはメタアナリシスによりHRTの期間依存的にわずかにリスクが上昇する可能性がある⁷⁾とされている一方で，治療後のETはランダム化比較試験において，無病生存期間，全生存期間に影響を与えなかった⁸⁾と報告されている。その他の観察研究でも同様の結果が示されており⁹⁾¹⁰⁾，コホート研究で境界悪性腫瘍の予後にHRTの有無は影響がなかったが，診断後にHRTを施行された上皮性卵巣がんの群では有意に5年生存率が良好であったとの報告もある（HR 0.57，95%信頼区間：0.42～0.78）¹¹⁾。以上のように，現状では上皮性卵巣がん治療後のHRTが予後に悪影響を及ぼすというデータはないといえる。また，顆粒膜細胞腫はエストロゲン産生性かつ依存性腫瘍としての性質から，HRTの予後への影響についてのエビデンスはないが，現状ではHRTは避けた方がよいと考えられている⁴⁾⁶⁾。

子宮体がんの多くはエストロゲン依存性の高分化型類内膜腺癌であり，若年者であっても卵巣温存には慎重な対応が必要であるため，原則として子宮全摘出術と両側付属器摘出術を含む手術が行われている。Gynecologic Oncology Group studyとして行われた子宮体がん術後のETの安全性を検討したランダム化比較試験¹²⁾は，2002年のWomen's Health Initiative（WHI）studyの中間報告¹³⁾の影響で参加募集が途中で中止となったが，ET群の618名中再発は14名（2.3%），対照群では618名中再発は12名（1.9%）であり，再発/死亡のET群でのrelative risk（RR）は1.27（95%信頼区間：0.916～1.77）で有意差がなかった。Ⅰ期，Ⅱ期症例の前方視的症例対照研究でもHRTは予後に

影響を与えなかった¹⁴⁾。以上のように、早期子宮体がん根治手術後に残存腫瘍のない症例のHRTは再発の危険性を高めないと考えられるが、施行の際は十分な説明を行ったうえで同意を得ることが重要である。

2. 現在、エストロゲン製剤の添付文書¹⁵⁾上で投与禁忌とされているのは、エストロゲン依存性腫瘍(例えば乳がん、子宮内膜がん)およびその疑いのある患者、乳がんの既往歴がある患者、血栓性静脈炎や肺塞栓のある患者またはその既往歴がある患者、動脈性の血栓塞栓疾患またはその既往歴がある患者などである。したがって、エストロゲン依存性の再発子宮体がんと寛解に至らない進行子宮体がんではHRTは行うべきではない。また、低悪性度子宮内膜間質肉腫ではエストロゲンレセプター陽性のものが多く、エストロゲン依存性腫瘍と考えられている。さらに、転移病巣の発見時10例中5例がETを受けていた¹⁶⁾との報告もあることから、本疾患でのETは禁忌と考えられている。

3. 子宮体がんの治療後の患者に対してHRTの再発リスクを検討したメタアナリシスによると治療後にHRTを施行した896名は未施行の1,079名と比較して、再発率を上昇させなかったという結果であった(OR 0.53; 95% CI 0.30~0.96)¹⁷⁾。ホルモン補充療法ガイドライン¹⁸⁾では、「子宮体がん治療後のHRTは推奨できる」としている。子宮体がんでは、進行例であっても一定の寛解期間があり根治の可能性が高いと判断された場合には、患者への十分な説明と同意を得た上でHRTを行うことは許容できると考えられる。

検索キーワード: PubMedでcervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, hormone replacement therapy, HRT, ETのキーワードで検索した。検索期間は1990/01/01~2018/03/31とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Rocca WA, et al.: Lancet Oncol 2006; 10: 821—828 PMID: 17012044 (II)
 - 2) Kurabayashi T, et al.: Int J Gynaecol Obstet 1998; 60: 271—277 PMID: 9544712 (II)
 - 3) Ploch E: Gynecol Oncol 1987; 26: 169—177 PMID: 2433195 (II)
 - 4) Singh P, et al.: Maturitas 2010; 65: 190—197 PMID: 20018467 (III)
 - 5) MacLennan AH: Climacteric 2011; 14: 409—417 PMID: 21355685 (III)
 - 6) Hinds L, et al.: Menopause Int 2010; 16: 89—93 PMID: 20729501 (III)
 - 7) Pearce CL, et al.: Cancer 2009; 115: 531—539 PMID: 19127543 (I)
 - 8) Guidozi F, et al.: Cancer 1999; 86: 1013—1018 PMID: 10491528 (I)
 - 9) Ursic-Vrscaj M, et al.: Menopause 2001; 8: 70—75 PMID: 11201519 (II)
 - 10) Hopkins ML, et al.: Gynecol Oncol 2004; 92: 827—832 PMID: 14984948 (II)
 - 11) Mascarenhas C, et al.: Int J Cancer 2006; 119: 2907—2915 PMID: 16998830 (II)
 - 12) Barakat RR, et al.: J Clin Oncol 2006; 24: 587—592 PMID: 16446331 (II)
 - 13) Rossouw JE, et al.: JAMA 2002; 288: 321—333 PMID: 12117397 (I)
 - 14) Ayhan A, et al.: Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 805—808 PMID: 16681765 (II)
 - 15) 結合型エストロゲン製剤プレマリン®錠0.625mg添付文書, 2013年2月改訂(第13版)
 - 16) Pink D, et al.: Gynecol Oncol 2006; 101: 464—469 PMID: 16368128 (III)
 - 17) Shim SH, et al.: Eur J Cancer 2014; 50: 1628—1637 PMID: 24685478 (II)
 - 18) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会: ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版, 124—125 (Guideline)
-

CQ226 乳がん検診はどのように行うか？*Answer*

1. 40 歳以上の女性にはマンモグラフィ検診を行う. (B)
2. 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)
3. 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)
4. 検診間隔は 1～2 年とする. (B)

Key words : 乳がん検診, 視触診, マンモグラフィ

▷ 解 説

1. 1987 年から視触診単独による乳がん検診が始まったが, 死亡率減少効果が有意ではないこと, 感度 (約 50%), 特異度 (約 95%) とともに満足できるものでないこと, さらに精度管理の問題から, 2016 年 2 月に改定された厚生労働省 (厚労省) の「がん検診指針」では, 視触診を行う場合はマンモグラフィと併せて実施することとなった. マンモグラフィ検診については, メタアナリシスにおいて 50～74 歳で 22%と有意な死亡率減少効果が確認されている¹⁾. これらの成績をもとに, 2000 年には 50 歳以上の女性にマンモグラフィ検診が導入され, 2004 年には 40 歳以上に対象が広げられた.

2009 年 USPSTF の recommendation が改訂され²⁾, 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. この改訂では, 死亡率減少効果という利益だけでなく, 偽陽性による精神的苦痛や不必要な検査を受けることになる不利益とのバランスを考慮して検診の有用性を評価するという新しい考え方が示され, わが国でも厚労省研究班 (斉藤班) の「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版」³⁾, 日本乳癌学会の診療ガイドライン (2015 年) では, USPSTF の考え方にに基づき改訂が行われた.

しかし, 40 歳代の女性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おり (15%)¹⁾, 40 歳の女性のみを 10 年間フォローした RCT でも, 統計学的な有意差は認められなかったものの ($p=0.11$), 17%の死亡率減少効果が示唆されている⁴⁾. そのため米国放射線学会 (American College of Radiology, ACR) および米国産婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) は, 従来通り 40 歳以上のマンモグラフィ検診を主張した⁵⁾. また, 米国対がん協会 (American Cancer Society, ACS) は, マンモグラフィ検診の推奨年齢を 45 歳以上, 40～44 歳は利益と不利益を考慮したうえで決定, 生命予後が 10 年以上であると推定される場合は検診を継続すべきとし, 年齢の上限は設けなかった⁶⁾.

わが国では, 欧米に比べて閉経前乳がんの頻度が高く, また乳癌検診学会が行った 5 県での検討で偽陽性による検診の不利益も小さいことが示されており⁷⁾, 乳癌検診学会および厚労省は従来の検診方法に変更はないとの見解を出している. また, 日本乳癌学会の診療ガイドライン (2018 年) では, “我が国においては 40 歳代の検診受診率を向上させることが重要であり, 40 歳代のマンモグラフィ検診は推奨される” としている. さらに, 75 歳以上では死亡率低減のエビデンスがなく, 人口動態統計から算出される 10 年後の生存率からみて, 加齢に伴う死亡リスクの方が, 検診を受けないで発見された乳がんによる死亡リスクを上回る可能性が高いとして, 「日本におけるマンモグラフィ検診の至適年齢は 40～75 歳と考えられる」とするステートメントを発表している. 今後検診の年齢上限に関する議論が

進んでいくものと考えられる。

2. 高濃度乳房ではマンモグラフィの検出感度が低下する。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⁹⁾。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などの利点も多い。

2015 年「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) の成績が発表された⁹⁾。高濃度乳房の多い 40 歳代におけるマンモグラフィ・超音波併用検診によるがん発見率は 0.50%、感度は 91.1%とマンモグラフィ単独検診の、それぞれ 0.33%、77.0%に比し有意に良好な結果であった。一方、要精査率は 12.6% (単独群 8.8%) と高く、特異度も 87.7%と、単独群の 91.4%に比べ低かった。

厚労省の「がん検診のあり方に関する検討会」の中間報告では、乳腺超音波検査について将来的に対策型検診として導入される可能性があるが、そのためには①死亡率減少効果の検証、②実施体制の整備および③特異度の低下という不利益を最小化するための対策、が必要とされた。

3. 特に、高濃度乳房が多く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、超音波によるスクリーニングは有用であると考えられる¹⁰⁾。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。但し 40 歳未満の女性に対する乳がん検診は対策型検診としては認められていない。

4. 検診間隔について、わが国では 40 歳以上隔年となっている。これは、国際癌検診ネットワーク (International Cancer Screening network : ICSN) に加盟するヨーロッパを中心とした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¹¹⁾。USPSTF は隔年²⁾、ACR は 1 年ごと⁵⁾、ACS は、45~54 歳は 1 年ごと、55 歳以上は 1~2 年ごとを推奨している⁶⁾。

検索キーワード：乳癌検診，視触診，マンモグラフィ（いずれも文献多数）

文 献

- 1) Smith RA, et al.: RadiolClin North Am 2004; 42: 793—806 PMID: 15337416 (I)
 - 2) U.S. Preventive Service Task Force. Screening for breast cancer. Released Date : January 2016 <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/breast-cancer-screening> (Guideline) (最終アクセス日 2018/3/16)
 - 3) 斉藤 博 (主任研究者) : 有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版, 独立行政法人国立がん研究センター, がん予防・検診研究センター, 2014 (Guideline)
 - 4) Moss SM, et al.: Lancet 2006; 368: 2053—2060 PMID: 17161727 (I)
 - 5) Monticciolo DL, et al.: J American College of Radiology 2017; 14: 1137—1143. PMID: 28648873 (Guideline)
 - 6) Oeffinger KC, et al.: JAMA 2015; 314: 1599—1614 PMID: 26501536 (Guideline)
 - 7) 笠原善郎, 他 : 日乳癌検診学会誌 2010; 19: 279 (III)
 - 8) Kolb TM, et al.: Radiology 2002; 225: 165—175 PMID: 12355001 (III)
 - 9) Ohuchi N, et al.: Lancet 2015; 387: 341—348 PMID: 26547101 (I)
 - 10) Izumori A, et al.: Breast Cancer 2009; 3 (Epub) PMID: 19575283 (III)
 - 11) 大内憲明, 他 : 日乳癌検診学会誌 1996; 5: 245—248 (III)
-

CQ227 乳腺症の管理はどのように行うか？*Answer*

1. 乳がん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がん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）は乳がん発生のリスクが明らかに高く，またその既往は乳がん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)

Key words：乳腺症，異型過形成

▷ 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），時に異常乳頭分泌などを症状とする良性の疾患であるとされてきた。しかし乳腺症に特徴的な臨床像および組織像はなく，この点で乳腺炎のような炎症性疾患や，乳がんのような腫瘍とはまったく異なる。1992年 Hughes ら¹⁾により，良性の乳腺疾患全体を，年齢相応の正常の発育および退縮からの逸脱 (ANDI, aberrations of normal development and involution) という概念からみることが提唱され，現在広く認められている。すなわち，良性乳腺疾患の多くは，女性の性成熟期に起こる生理的変化 (normal) からの逸脱 (aberration) であり，いわゆる疾患 (disease) と呼べるのは，多発性あるいは5cm以上の線維腺腫，細菌感染と膿瘍を伴う乳管周囲炎および高度な，あるいは異型を伴う上皮過形成のみであり，5%程度にすぎないとされている。これによると，異型上皮過形成をのぞき，乳腺症の部分像とされてきた嚢胞，アポクリン化生，腺症などは正常な乳腺の生理的変化そのものあるいは逸脱にすぎず，disease ではない。また ANDI のなかには乳腺症の診断名そのものが含まれていない。

最近の乳癌取扱い規約（第18版）²⁾では，従来の「乳腺症」の名称が，「いわゆる乳腺症」(So called mastopathy, Fibrocystic disease) に変更されている。一般的にもまだ広く認知されているが，前述のように「乳腺症」の診断名の使用には注意が必要である。すなわち乳腺症に特異的な臨床症状や画像所見はなく，乳がんとの鑑別は困難なことを認識し，除外診断として用いる場合でも，「乳腺症の疑い」として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がん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良性乳腺疾患と乳がん発生のリスクとの関係は，米国対がん協会 (ACS, American Cancer Society) のガイドラインで示されている³⁾。異型を伴わない増殖性病変（乳管過形成，線維腺腫，硬化性腺症，多発性乳頭腫あるいは乳頭腫症，放射状瘢痕）は，1.5～2倍のリスクとなるが，非増殖性病変〔線維化と嚢胞（いわゆる乳腺症：fibrocystic changes/diseases），軽度

の過形成, 脂肪壊死, 腺症 (硬化性を除く), 孤立性乳頭腫, 良性葉状腫瘍, 乳腺炎, 乳管拡張症, アポクリン化生, 過誤腫, 脂肪腫など) 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3.5~5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 Statement⁴⁾⁵⁾を基にしているが, さらに2005年に報告されたコホート研究⁶⁾やわが国における検討⁷⁾⁸⁾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 (2013年版) でも, “病理学的に非増殖性病変では乳がん発症リスクは増加しないが, 増殖性病変が乳がん発症リスクを増加させることは確実である。特に異型過形成 (atypical hyperplasia) をはじめとする異型を伴う増殖性病変では乳がん発症リスクが高い” としている。

ACSは, 乳がんのlifetime riskが20%を超える (強い家族性など) ハイリスク例に対して, マンモグラフィとMRIによる1年ごとの検診を推奨しているが, 異型過形成と診断された場合あるいはその既往のある女性 (lifetime risk 15~20%) に対しては, 患者ごとに対応するとしている⁹⁾。わが国でも, スクリーニングとして行う乳房MRI検査は, 家族性など乳がん罹患のハイリスクグループに限るという見解が日本乳癌検診学会から示されており⁹⁾, リスクの高い乳腺症の場合は1年ごとのマンモグラフィと半年から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。

検索キーワード : 乳腺症, 異型過形成 (いずれも文献多数)

文 献

- 1) Hughes LE: Cancer Detect Prev 1992; 16: 1—5 PMID: 1551132 (III)
 - 2) 日本乳癌学会編 : 乳癌取扱い規約, 第18版, 東京 ; 金原出版, 2018 (Guideline)
 - 3) American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Prevention and Early Detection (Revised February 2013). <http://www.cancer.org> (Guideline)
 - 4) Cancer Committee of the College of American pathologist: Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 171—173 PMID: 3606334 (Guideline)
 - 5) Fitzgibbons PL, et al.: Cancer Committee of the College of American pathologists. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 1053—1055 PMID: 9870852 (Guideline)
 - 6) Hartmann LC, et al.: N Engl J Med 2005; 353: 229—237 PMID: 16034008 (II)
 - 7) Nomura Y, et al.: Jpn J Cancer Res 1993; 84: 938—944 PMID: 8407559 (II)
 - 8) Minami Y, et al.: Jpn J Cancer Res 1999; 90: 600—606 PMID: 10429650 (II)
 - 9) 乳がん発症ハイリスクグループに対する乳房MRIスクリーニングに関するガイドライン, 日本乳癌検診学会 (2012年5月) (Guideline)
-

CQ228 家族性腫瘍について問われた場合の対応は？*Answer*

1. 婦人科関連家族性腫瘍として遺伝性乳癌卵巣癌およびリンチ症候群などを念頭におき、少なくとも第2度近親者まで家族歴を聴取する。(C)
2. 家族性腫瘍を疑った場合は必要に応じて遺伝カウンセリング、遺伝学的検査の選択肢を提示し、対応可能な施設へ紹介する。(B)

Key words : 家族性腫瘍, 遺伝性乳癌卵巣癌, リンチ症候群

▷ 解説

家系内に腫瘍例が多数発生している(家系内集積)場合、家族性腫瘍と称される。多くの家族性腫瘍は、若年発症(一般のがんよりも若くしてがんになる)、多重がん(一つの臓器にいくつものがんができたり、いくつかの臓器に別々にがんができたりすること)あるいは、両側がん(乳腺などの両側性臓器では両方ががんになってしまう)などの臨床的特徴を有する。とくに家族性腫瘍の中でも、その原因遺伝子が同定されている場合は遺伝性腫瘍という。婦人科領域における代表的な遺伝性腫瘍として、遺伝性乳癌卵巣癌(Hereditary breast and ovarian cancer: HBOC)とリンチ症候群(Lynch syndrome)(遺伝性非ポリポーシス大腸癌: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer; HNPCC)があげられる¹⁾。HBOCはBRCA1またはBRCA2(BRCA1/2)の生殖細胞系列変異が原因であり、家系内に乳がん・卵巣がん(卵管がん・腹膜がんを含む)、膀胱がん、前立腺がんなどが好発する。BRCA1/2遺伝子変異保持者では70歳までに、卵巣がんの累積発症率が40%以上であると報告されている。リンチ症候群はMLH1, MSH2, MSH6, PMS2遺伝子などのDNAミスマッチ修復遺伝子(DNA mismatch repair gene: MMR)の変異を原因として、大腸がんや子宮体がん(子宮内膜がん)、卵巣がん、胃がん、胆道がん、腎盂・尿管がん、小腸がん、脳腫瘍などの関連腫瘍が一般集団と比較して高率に発症することが知られている。

1. 遺伝性腫瘍のリスク評価を行い診断することはがん予防に直結し、未発症者に対して、関連腫瘍のスクリーニングという選択肢を提供することが可能となる。遺伝性腫瘍の臨床は①家族歴の聴取とリスク評価、②遺伝カウンセリング、③遺伝学的検査、④遺伝学的検査の解釈、および⑤がん予防法(リスク低減手術、化学予防、およびサーベイランスなど)の提示などの過程がある。一般外来診療においては症例発見の最も重要なステップである「①家族歴の聴取とリスク評価」の過程で関与が想定される。家系内に関連する腫瘍の罹患者がいる場合、「自分もがんになりやすいのではないか」または「すでに自分はがんに罹患しているのではないか」などの不安を抱いて受診することが多く、遺伝学的検査を行っていない施設においても疾患の全体像を把握したうえでの対応が必要となる。

遺伝性腫瘍の多くは常染色体優性遺伝の形式をとるため、子供が遺伝子変異を受け継ぐ可能性は男女にかかわらず50%であり、常染色体上における一方のアレルに異常があれば易罹患性となり、家系内に関連腫瘍罹患者が複数世代間で存在する。また遺伝性腫瘍では非遺伝性腫瘍(散発性腫瘍)と比較して若年性発症、重複がん発症、また乳腺など左右両側性の臓器では両側のがん発症がみられるという特徴がある。そのため遺伝性腫瘍の発見にはまず詳細な家族歴の聴取が重要である。がん患者の初診時には少なくとも第1度近親者(兄弟姉妹、親、子)および第2度近親者(祖父母、おじ/おば、めい/お

(表 1)

日本 HBOC コンソーシアム かんたんチェック ⁵⁾
母方、父方それぞれの家系について、以下の質問にお答えください。あなた自身を含めたご家族の中に該当する方がいらっしゃる場合に、 <input type="checkbox"/> にチェックを入れてください。
<input type="checkbox"/> 40 歳未満で乳がんを発症した方がいますか？
<input type="checkbox"/> 年齢を問わず卵巣がん（卵管がん・腹膜がん含む）の方がいらっしゃいますか？
<input type="checkbox"/> ご家族の中でお一人の方が時期を問わず原発乳がんを 2 個以上発症したことがありますか？
<input type="checkbox"/> 男性の方で乳がんを発症された方がいらっしゃいますか？
<input type="checkbox"/> ご家族の中でご本人を含め乳がんを発症された方が 3 名以上いらっしゃいますか？
<input type="checkbox"/> トリプルネガティブの乳がんといわれた方がいらっしゃいますか？
<input type="checkbox"/> ご家族の中に BRCA の遺伝子変異が確認された方がいらっしゃいますか？
上記の質問に 1 つでも該当する項目があれば、あなたが遺伝性乳がん卵巣がんである可能性は一般よりも高いと考えられます。

(表 2) リンチ症候群のスクリーニング：アムステルダム基準 II (1999)¹⁰⁾

少なくとも 3 人の血縁者がリンチ症候群関連がん（大腸がん、子宮内膜がん、腎盂・尿管がん、小腸がん）に罹患しており、以下のすべてを満たしている。
1. 1 人の罹患者はその他の 2 人に対して第 1 度近親者である。
2. 少なくとも連続する 2 世代で罹患している。
3. 少なくとも 1 人のがんは 50 歳未満で診断されている。
4. FAP（家族性大腸腺腫症）が除外されている。
5. 腫瘍は病理学的にがんであることが確認されている。

(表 3) 改訂ベセスダガイドライン (2004)¹¹⁾

以下の項目のいずれかを満たす大腸癌患者には、腫瘍の MSI 検査が推奨される。
1. 50 歳未満で診断された大腸癌。
2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸癌あるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍*がある。
3. 60 歳未満で診断された MSI-H の組織学的所見**を有する大腸癌。
4. 第 1 度近親者が 1 人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており、そのうち一つは 50 歳未満で診断された大腸癌。
5. 年齢に関わりなく、第 1 度あるいは第 2 度近親者の 2 人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸癌。
*リンチ症候群関連腫瘍：大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膵癌、胆道癌、小腸癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍（通常はターコット症候群にみられる glioblastoma）、ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫
**MSI-H の組織学的所見：腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応、粘液癌・印環細胞癌様分化、髄様増殖

い、片親が同じ兄弟姉妹）まで血縁腫瘍歴を調べ、必要であれば遺伝カウンセリングを紹介し、新たながんのリスクを評価する²⁾。

2. HBOC は簡便なスクリーニング検査がなく、遺伝学的検査により診断が確定する。そのためどのような人に遺伝子検査を行う機会を提供するかが重要な課題である。既往歴や家族歴から HBOC を疑う症例を拾い上げ、遺伝性腫瘍のリスク評価について専門的知識の部門（遺伝診療部門）へ紹介する指針は複数存在する³⁾。国内では NCCN ガイドラインを改変した基準をもちいることが多い⁴⁾。また日本 HBOC コンソーシアムのホームページでは HBOC の可能性がある患者を拾い上げるための問診票を公表している⁵⁾(表 1)。自施設で対応が難しいようであれば、その後のマネジメント体制も考慮して対応可能な施設へ紹介を行い専門家の遺伝カウンセリングを勧める。遺伝学的検査を受けるかについては自由意志に基づく選択とし、家族内の事情を考慮しつつ、家系内で関連腫瘍を発症した人から検査を開始することが望ましい。これらの検査は生殖細胞系列の遺伝子変異を調べるものであり、末梢血など正常細胞由来の DNA を解析する。なおこれらの遺伝学的検査は保険収載されておらず自費検査である。米国 Preventive Services Task Force (USPSTF) はプライマリーケア担当医に対して、HBOC 関連がんの家族歴を有する女性を診察した場合、必要に応じて遺伝カウンセリングや BRCA 1/2 検査の

機会を提供すべきであると推奨している⁶⁾。米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインは *BRCA1/2* 遺伝子変異者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy : RRSO) を推奨している⁷⁾。RRSO を施行することにより卵巣がんと卵管がんの発症リスクをハザード比で 0.21 に減少したとの報告がある⁸⁾。また、RRSO が卵巣がんおよび乳がん発症リスク低減するのみならず乳がん関連死亡率、卵巣がん関連死亡率、および総死亡率をそれぞれ 90%、95%、76% 低下させたとも報告されている⁹⁾。しかし現在、わが国では保険適応がなく施行する場合は施設内倫理委員会などの承認を得た上での実施が望ましい。リンチ症候群の一次スクリーニング法としてはアムステルダム基準 II (1999)¹⁰⁾(表 2) や改訂ベセスダガイドライン (2004)¹¹⁾(表 3) が用いられている。

また遺伝子変異保持者に対してはがん予防の方法を伝える必要がある。とくに通常のがん検診、いわゆる「婦人科がん検診」では卵巣がんや子宮体がんの早期発見を念頭に置いておいてはならないことを情報提供しなくてはならない。

検索キーワード : PubMed で Hereditary breast and ovarian cancer : HBOC, Lynch syndrome, mutation carrier のキーワードを用いて検索した。検索期間は 1990/01/01～2018/05/20 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Lu KH, et al.: J Clin Oncol 2014; 32: 833—840 PMID: 24493721 (Guideline)
 - 2) Committee Opinion no.634: Obstet Gynecol 2015; 125: 1538—1543 PMID: 26000542
 - 3) Practice Bulletin No 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. Obstet Gynecol 2017; 130: e110—e126 PMID: 28832484 (Guideline)
 - 4) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き 2017 年版, 東京 : 金原出版, 36—41
 - 5) 日本 HBOC コンソーシアムホームページ <http://hboc.jp/hboc/index.html> (最終アクセス日 2018 年 5 月 20 日)
 - 6) Moyer VA: Ann Intern Med 2014; 160: 271—281 PMID: 24366376 (Guideline)
 - 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Ver1. 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf (最終アクセス日 2018 年 5 月 20 日) (Guideline)
 - 8) Rebbeck TR, et al.: J Natl Cancer Inst 2009; 101: 80—87 PMID: 19141781 (I)
 - 9) Domchek SM, et al.: JAMA 2010; 304: 967—975 PMID: 20810374 (I)
 - 10) Vasen HF: J Clin Oncol 2000; 18: 81S—92S PMID: 11060333 (Guideline)
 - 11) Umar A, et al.: J Natl Cancer Inst 2004; 96: 261—268 PMID: 14970275 (Guideline)
-

CQ229 がん薬物療法中の発熱性好中球減少症 (FN) における 外来管理の留意点は？

Answer

1. MASCC スコアを使用して重症化に関するリスク評価を行う。(B)
2. 重症化のリスクが低い場合に経口抗菌薬による外来治療が可能である。(C)

Key words : 発熱性好中球減少症, 外来患者, 経口抗菌薬

▷ 解説

発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) は発熱の程度と末梢血液中の好中球絶対数 (absolute neutrophil count : ANC) の程度で定義される。日本臨床腫瘍学会は腋窩体温 37.5℃以上 (口腔内体温 38.0℃以上) でかつ ANC 500/μL 未満 (または ANC 1,000/μL 未満だが 48 時間以内に 500/μL 未満を予想できる) と定義している。

1. FN の標準管理は入院による抗菌薬の経静脈的治療である。しかし、重症化のリスクが低い患者を選択することで外来管理は選択肢となりうる。重症化に関するリスク評価で最も高く評価されているのが Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) scoring system (表 1)^{1)~3)}で、米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology) や欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology) のガイドラインで FN のリスク評価に用いられている。わが国における FN 診療ガイドライン⁴⁾でも MASCC スコアの使用を推奨している。

ただし、低リスク例の約 10%に重症化する場合があることに注意をする。本スコアでは考慮されない重症化の危険因子として、FN の既往、好中球減少の予想期間 (7 日以上)、消化管粘膜障害、重要臓器障害があげられており、これらを加えた総合的な判断が望ましい。

2. 重症化のリスクが低い場合に、外来治療と入院治療の間で治療成功率、死亡率、重症化率を比較した複数の報告があるが、両者の間に差はない。これはメタアナリシスを含めた複数の研究 (4 つの RCT, 2 つの分析疫学的研究, 1 つのメタアナリシス, 1 つのシステマティックレビュー) で示されている^{5)~10)}。ただし、低リスク例の約 10%で重症化する場合がある。したがって外来治療を検討する際は MASCC スコアを使った評価は最低限と考え、FN の既往や好中球減少の予想期間、消化管粘膜障害

(表 1) Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system (MASCC スコア)

項目	スコア
● 臨床症状 (下記の 1 項目を選択)	
・ 無症状	5
・ 軽度の症状	5
・ 中等度の症状	3
● 血圧低下なし (収縮期血圧が 90mmHg を超えている)	5
● 慢性閉塞性肺疾患なし	4
● 固形がんである。または造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
● 補液を必要とする脱水がない	3
● 発熱時に外来管理	3
● 60 歳未満 (16 歳未満には適応しない)	2

*スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク群、20 点以下を高リスク群とする。

や重要臓器障害の有無を加えた総合的判断を行うことが望ましい。また急変時の診療体制や患者の病院への交通手段、通院時間、介護者の有無、本人の意向なども勘案する必要がある。データの豊富な経口抗菌薬治療はシプロフロキサシンとアモキシシリン/クラバン酸の2剤併用療法である¹¹⁾¹²⁾。注意すべき点を述べる。ひとつは文献上の薬剤使用法と日本の保険診療で認められている使用法が一致していないことである。文献上のシプロフロキサシン服用法は500mgを8時間ごと（もしくは750mgを12時間ごと）だが、わが国で認められている服用法は1回200mgを1日3回である。また文献上のアモキシシリン/クラバン酸の服用法は500mg/125mgを8時間ごとだが、わが国で認められている方法は1回250mg/125mgを1日3~4回である。2つ目は15~20%の患者で初期治療が成功せず入院治療が必要となる点⁷⁾、3つ目は消化器症状などの有害事象で治療変更を要する割合が経静脈的治療よりも高い点である¹³⁾。なお、重症化のリスクが高い場合は入院のうえ、経静脈的に経験的（エンピリック）治療を行う。すなわちグラム陰性桿菌を抗菌スペクトラムに含むβ-ラクタム薬を単剤で使用する。ただし近年、セフトジジムのグラム陰性桿菌に対する感受性の低下や多剤耐性グラム陰性桿菌が問題視されており、重症感染症（敗血症性ショック、肺炎）や緑膿菌の感染リスクが高いと判断される場合、薬剤耐性グラム陰性桿菌が原因菌として疑われる場合はアミノグリコシド系やキノロン系薬剤の併用を考慮する⁴⁾。G-CSFの適正使用ガイドライン¹⁴⁾に従えば、FNに対してルーチンの投与はすべきでない。ガイドラインに従ったG-CSFの予防投与を受けていたFN患者に限り、継続投与が認められる。予防投与を受けていないFNでは、重症化のリスクが高い場合に、使用の是非が検討される。

検索キーワード

Pubmedでfebrile neutropenia, outpatient, antibiotic等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で発熱性好中球減少症、外来等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は1990/01/01~2018/03/24とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Klastersky J, et al.: J Clin Oncol 2000; 18: 3038—3051 PMID: 10944139 (III)
 - 2) Klastersky J, et al.: Support Care Cancer 2013; 21: 1487—1495 PMID: 23443617 (I)
 - 3) Kern WV, et al.: J Clin Oncol 2013; 31: 1149—1156 PMID: 23358983 (I)
 - 4) 日本臨床腫瘍学会発熱性好中球減少症診療ガイドライン部会：発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン，東京：南江堂，2012（Guideline）
 - 5) Teuffel O, et al.: Ann Oncol 2011; 22: 2358—2365 PMID: 15265233 (I)
 - 6) Talcott FA, et al.: J Clin Oncol 2011; 29: 3977—3983 PMID: 21931024 (I)
 - 7) Elting LS, et al.: J Clin Oncol 2008; 26: 606—611 PMID: 18235119 (III)
 - 8) Innes HE, et al.: Br J Cancer 2003; 89: 43—49 PMID: 12838298 (I)
 - 9) Hidalgo M, et al.: Cancer 1999; 85: 213—219 PMID: 9921995 (I)
 - 10) Flowers CR, et al.: J Clin Oncol 2013; 31: 794—810 PMID: 23319691 (Guideline)
 - 11) Freifeld A, et al.: N Engl J Med 1999; 341: 305—311 PMID: 10423464 (I)
 - 12) Kern WV, et al.: N Engl J Med 1999; 341: 312—318 PMID: 10423465 (I)
 - 13) Vidal L, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2013; CD003992 PMID: 24105485 (I)
 - 14) 日本癌治療学会編：G-CSF適正使用ガイドライン，東京：金原出版，2013（Guideline）
-

CQ301 性成熟期女性の不正性器出血における診察上の留意点は？*Answer*

1. 妊娠の可能性を検索する. (A)
2. 膣や子宮腔部の病変の有無を検索する. (A)
3. 子宮頸管や子宮内腔からの出血の場合, 異常子宮出血 (AUB)*と判断し, PALM-COEIN 分類に従って, 器質性疾患 (PALM; 子宮内膜ポリープ, 子宮腺筋症, 子宮平滑筋腫, 悪性腫瘍および子宮内膜増殖症) と非器質性疾患 (COEIN; 凝固異常, 排卵障害, 子宮内膜機能異常, 医原性, その他) を系統的に鑑別し診断を行う. (A)

*異常子宮出血 (Abnormal uterine bleeding, AUB) は, 腔内異物・外傷・腔炎・子宮腔部腫瘍・子宮腔部びらん等, 直視下あるいはコルポスコピーにて確認できる病変は含まない, と定義する.

Key words : 異常子宮出血 (AUB), PALM-COEIN 分類

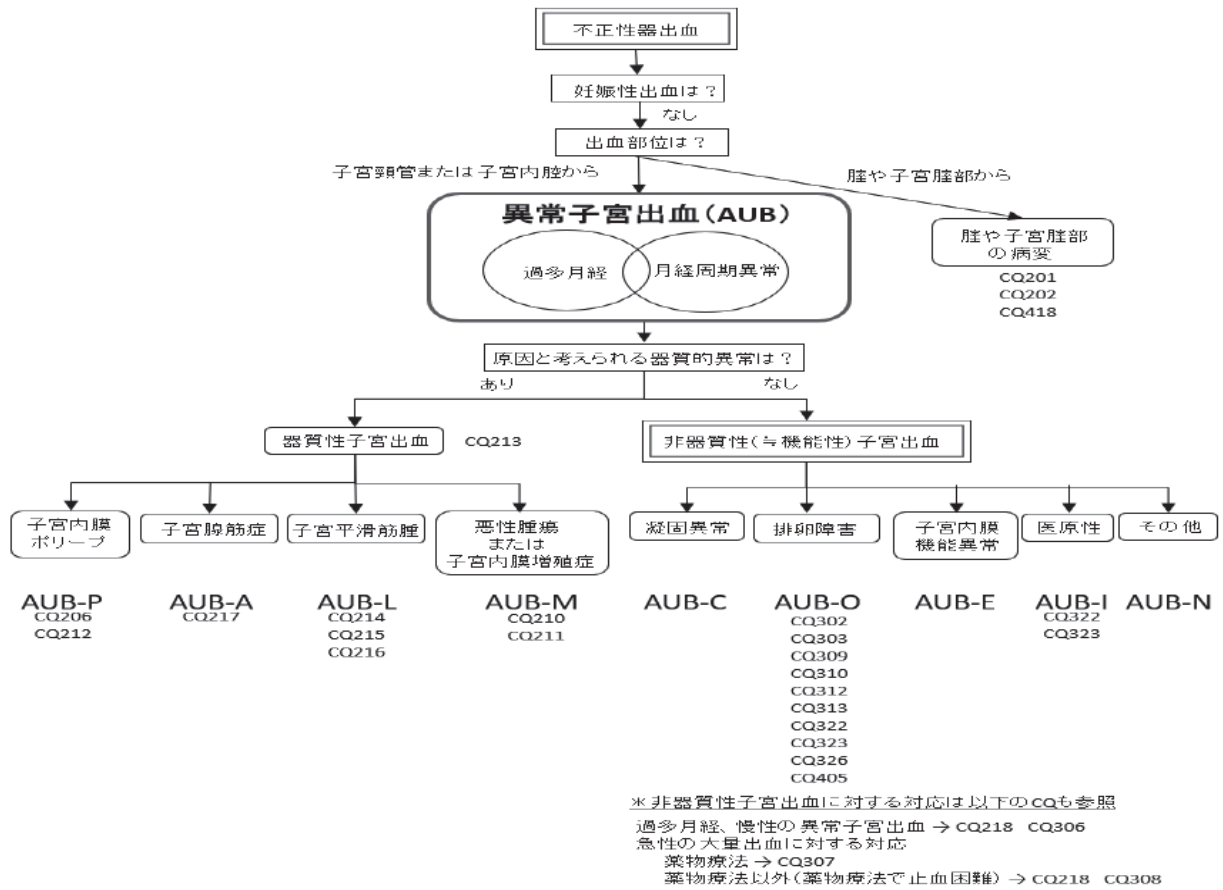
▷ 解 説

外来診療において不正性器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るが、わが国では、この出血を表す用語として、不正性器出血、不正出血、不正子宮出血、機能性出血、機能性子宮出血、異常子宮出血、器質性出血、非器質性出血など多くの言葉が使用されており、用語が統一されていない現状にある。一方、海外では FIGO の Abnormal uterine bleeding (AUB, 異常子宮出血) という概念が散見されており^{1)~4)}、わが国と FIGO の用語・定義との差異を踏まえつつ、わが国独自の歴史に沿って用語・定義を統一していく必要がある。本 CQ では、「不正性器出血」から始まるそれぞれの文言の概念を図 1 のフローチャートで示し、これに基づいて各 CQ & Answer を再構成した。不正性器出血で受診した際、出血開始の時期、出血部位、出血量、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、薬剤の服用歴、過多月経や月経困難症の有無などの月経状況、出血性素因などの家族歴、産婦人科や他科の合併症も含めた既往歴などを詳細に聴取し、妊娠性出血や膣および子宮腔部からの出血を除外後、図 1 のフローチャートに従って AUB の原因を検索していく。PALM-COEIN 分類の各疾患への対応については、図 1 に記載されている CQ 番号を参照されたい。

1. 不正性器出血の原因は多岐にわたるが、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おいて診察する。一般に妊娠により月経が停止し不正性器出血をみることは、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。

2. AUB は、腔炎、子宮腔部腫瘍、子宮腔部びらん等、直視下あるいはコルポスコピーにて確認できる病変は含まない概念と定義されるが、これらの疾患も性成熟期女性における不正出血の原因となりうるため、膣や子宮腔部の病変についても検索を行う。

3. 妊娠性の出血や膣および子宮腔部からの出血が除外されたら AUB と判断し、図 1 に示す FIGO の PALM-COEIN 分類に従って原因を検索する^{1)~4)}。各疾患については該当 CQ に委ねるが、凝固異常



(図1) 異常子宮出血 (AUB) の位置づけと PALM-COEIN 分類

(表1) 急性異常子宮出血時の検査

	検査項目
初期検査	血算, 血型, クロスマッチ
凝固機能の評価	PTT, PT, APTT, フィブリノーゲン
von Willebrand 病鑑別のための検査	von Willebrand 因子抗原量および活性, 血液凝固第Ⅶ因子
その他	・ TSH ・ 血清鉄, TIBC, フェリチン ・ 肝機能検査

American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2013 ; 121 : 891-896 参照

(AUM-C) の場合、経過や診察所見より、必要に応じて表 1 を参考に貧血の有無や出血の原因となる内科的疾患について精査を行う⁵⁾。また、医原性 (AUB-I) については、特に抗凝固薬は不正性器出血の原因となるため、服用歴については確認が必要である。

検索キーワード: Pubmed で abnormal uterine bleeding (AUB), PALM-COEIN classification のキーワードを用いて検索した。また、医学中央雑誌で不正性器出血, 不正出血, 不正子宮出血, 機能性出血, 機能性子宮出血を用いて検索した。ともに検索期 1990/01/01~2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Fraser IS, et al.: Fertil Steril 2007; 87: 466—476 PMID: 17362717 (III)
 - 2) Fraser IS, et al.: Hum Reprod 2007; 22: 635—643 PMID: 17204526 (III)
 - 3) Munro MG: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 40: 3—22 PMID: 27836285 (Guideline)
 - 4) Munro MG, et al.: Int J Gynaecol Obstet 2011; 113: 3—13 PMID: 21345435 (Guideline)
 - 5) American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstet Gynecol 2013; 121: 891—896 PMID: 23635706 (Guideline)
-

CQ302 月経周期異常を診断する場合の留意点は？*Answer*

1. 妊娠の有無を確認する. (A)
2. 数周期の月経状態, 身体・生活の変化など詳細な問診を行う. (A)
3. 超音波検査で子宮・卵巣を観察する. (B)
4. FSH, LH, E₂, PRL, TSH を測定する. (B)

Key words : 続発性無月経, 希発月経, 頻発月経, 排卵障害, 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)

▷ 解説

1. 正常な月経周期はわが国では25~38日と定義されている。それ以外は月経周期異常であり、90日以上停止した場合を続発性無月経 (secondary amenorrhea)、周期24日以内を頻発月経、39日以上を希発月経と分類する¹⁾。月経周期異常の背景には排卵障害の可能性があり、異常子宮出血 (AUB) を来す場合もある (CQ301, 303, 306, 307, 308 参照)。周期的な月経が発来しない患者の診察では、妊娠による無月経や出血との誤認に注意し、まず妊娠の有無を確認する。

2. 初経以後の月経傾向、最近数周期の月経発来状態について問診し、基礎体温記録等があれば確認する。卵胞発育・成熟に伴うエストロゲン分泌があっても、排卵が障害された場合には卵胞は退縮し、エストロゲンレベルの急速な低下により消退出血を来す。このような無排卵周期では月経周期が不順であることが多く、51日以上の希発月経の30%、19日以内の頻発月経の60%が無排卵であるとされている。

妊娠・分娩歴 (分娩時の大量出血の有無、子宮内掻爬術既往の有無)、手術歴 (子宮頸部円錐切除術や卵巣手術の既往の有無)、既往歴 (抗癌剤・免疫抑制剤を用いた治療や放射線療法の有無) などの病歴を含め問診する。さらに体重の増減、摂食障害²⁾、精神的ストレス³⁾、激しい運動負荷、内服薬、乳汁分泌、男性化徴候、易疲労性の有無などについても詳細な情報を得る^{4)~6)}。

3. 超音波検査では子宮の所見 (子宮留血腫、子宮内膜の厚さなど)、卵巣病変の有無、卵胞の発育、PCOSに伴う多数の小卵胞所見の有無などを観察する。子宮内膜の厚みがある程度みられ、卵巣に卵胞が描出されれば、エストロゲン分泌が維持されていることが多い。Asherman 症候群が疑われる場合は、子宮卵管造影 (HSG)、子宮鏡検査も考慮する。

4. 視床下部・下垂体・卵巣のいずれに異常があるのかを検討するために FSH, LH, E₂, プロラクチン (PRL), TSH の血中濃度を測定する。採血は卵胞期初期、または無月経の場合は来院時随時でよい。無月経の患者 (特に PCOS) でホルモン投与による消退出血の直後、あるいは超音波検査で 10mm 以上の発育卵胞を認める場合では negative feedback によるゴナドトロピン抑制が考えられるため、基礎値の適正な評価には採血時期を考慮する。血中プロゲステロン濃度も測定する場合、およそ 5~6ng/mL 以上であれば排卵後と判断できるが、低値の場合は単回結果での評価は困難なので再検を検討する⁷⁾。FSH, LH, E₂ の測定値から、ゴナドトロピンレベルとエストロゲンレベルとの関係が明らかになる。高ゴナドトロピン・低エストロゲンであれば卵巣機能の低下が考えられる (CQ303, 313 参照)。E₂ 正常で LH が FSH に比較して高い場合は PCOS に多くみられる (CQ326 参照)。卵巣顆粒膜細胞腫でも同様の傾向や E₂ 高値が 70% に見られるが、約半数に月経周期異常や AUB があると報告されてい

(表) WHO による性機能障害の分類

	Group 1	Group 2	Group 3
障害のメカニズム	視床下部・下垂体機能不全	視床下部・下垂体機能低下	卵巣機能不全
LH, FSH レベル	↓↓↓	正常 (PCOS では LH>FSH)	↑↑
E ₂ レベル	↓↓	正常	↓↓
頻度	高い	最も高い	まれ
P テスト	－	＋	－
EP テスト	＋	＋	＋

研修ノート No. 88 ホルモン療法のすべて 日本産婦人科医会編¹¹⁾ (2011)

る⁸⁾。FSH, LHが正常もしくは低値の場合、視床下部性無月経と下垂体性無月経を鑑別する目的でGnRH負荷試験を行う場合がある (CQ312 参照)。TSHレベルに異常があれば、さらに甲状腺ホルモン測定を行う。甲状腺疾患、高PRL血症は、まず原因に対応した治療開始が原則である (CQ322, 323 参照)。

〔付記〕表：WHO による性機能障害の分類

古典的な無月経の重症度分類としてゲスターゲン試験、エストロゲン・ゲスターゲン試験を行い第1度無月経、第2度無月経を診断する方法がある。WHO性機能障害分類のGroup 2が第1度無月経、Group 1, 3が第2度無月経に相当する。ただし、medroxyprogesterone acetate (P) 投与後に消退出血(－)でも、血中エストロゲン値は保たれている頻度が20%、反対に低エストロゲンでも40～50%に消退出血(＋)と報告されている⁹⁾¹⁰⁾。現在は血中ホルモン値測定による評価が一般的である。

検索キーワード：Pubmedでsecondary amenorrhea, functional hypothalamic amenorrhea, evaluation, diagnosisのキーワードで検索した。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

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 改訂第IV版, 2018
- 2) Algars M, et al.: J Psychosom Res 2014; 76: 19—22 PMID: 24360136 (III)
- 3) Rosenfield RL, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3572—3583 PMID: 23913942 (III)
- 4) Gordon CM, et al.: Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1413—1439 PMID: 28368518 (Guideline)
- 5) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Fertility and Sterility 2008; 90: S219—S225 PMID: 19007635 (Guideline)
- 6) ESHRE Capri Workshop Group Hum Reprod Update 2006; 12: 193—207 PMID: 16449360 (III)
- 7) Mesen TB, et al.: Obstet Gynecol Clin North Am 2015; 42: 135—151 PMID: 25681845 Review
- 8) Colombo N, et al.: J Clin Oncol 2007; 25: 2944—2951 PMID: 17617526 (III)
- 9) Raric LD, et al.: Fertil Steril 1990; 54: 353—355 PMID: 2199231 (II)
- 10) Nakamura S, et al.: Obstet Gynecol 1996; 87: 722—725 PMID: 8677074 (II)
- 11) 研修ノート No. 88 ホルモン療法のすべて, 日本産婦人科医会, 2011 (III)

CQ303 月経周期異常の治療法は？*Answer*

1. 睡眠や適正体重に関する生活指導を行う. (B)
2. 現在, 挙児希望がない場合,
 - 1) 希発月経または第1度無月経では周期的なプロゲステロンの投与を行う. (B)
 - 2) 第2度無月経ではエストロゲン・プロゲステロン療法を行う. (B)
 - 3) 状況によって, 経口避妊薬 (OC), レボノルゲストレル放出子宮内システムを使用する. (C)
3. 現在, 挙児希望がある場合は排卵誘発を含めた不妊治療を行う. (B)

Key words : 無月経, 無排卵性月経, 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS), 体重減少性無月経, 排卵誘発

▷ 解 説

1. 視床下部性の月経周期異常の場合, まず日常生活の改善 [規則正しい生活リズム, 禁煙, 適正な食事と運動, 良質な睡眠, 適正体重など] を指導する¹⁾²⁾. 精神的ストレスが原因となる場合には, カウンセリングや認知行動療法 (Cognitive Behavioural Therapy ; CBT) などへのアクセスも考慮する³⁾. 過度の体重減少やアスリートにみられる激しい運動負荷による月経周期異常では, それぞれ専門とする医師へ紹介する⁴⁾⁵⁾ (CQ312, 405 参照).

2. 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の月経周期異常がみられる⁶⁾⁷⁾が, 貧血や子宮の器質的病変 (CQ210~212 参照) がない場合には経過観察としてもよい⁷⁾. 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, 長期にわたると子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発生リスクを高め, また異常子宮出血 (AUB) を来す場合があるため (AUB 分類表, CQ301, 306~308 参照), このような症例では子宮内膜の評価が必要である. 長期の低エストロゲン性無月経で, 食事や運動の消費エネルギーの指導を行っても改善がみられない場合, さらなる骨量減少抑制を目的としてエストロゲン・プロゲステロン治療を行う⁴⁾ (CQ313, 405 参照).

若年婦人や挙児希望のない成熟婦人では, 以下 1)~3) のようにホルモン療法を行う.

1) PCOS などでみられる慢性的な希発月経やエストロゲン分泌が保たれている第1度無月経 (WHO 分類 Group 2) では周期的なプロゲステロンの投与を行う.

2) エストロゲンが低値である第2度無月経 (WHO 分類 Group 1, 3) ではエストロゲン・プロゲステロン療法を行う. 初経後, 思春期・若年に卵巣機能低下となった場合の補充にはエストロゲン貼付製剤の使用が推奨されている⁸⁾ (CQ314 参照).

Group 3 で将来の挙児希望がある場合, 生殖医療を専門とする医師へのカウンセリング受診も提案する (CQ313 参照).

3) 頻回の子宮出血で煩わしさを訴える場合や偶発的な妊娠を避けたいという希望がある場合など, 患者の状況に応じて経口避妊薬 (OC), レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) を使用する⁹⁾¹⁰⁾.

3. 挙児希望のある成熟婦人では排卵誘発を含めた不妊治療を行う⁹⁾¹¹⁾¹²⁾. 無排卵周期症や第1度無月経 (WHO 分類 Group 2) ではクロミフェン療法が第1選択である. 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（WHO分類 Group1）ではゴナドトロピン療法に移行することが多い。E₂低値、高ゴナドトロピンの卵巣機能低下（WHO分類 Group3）では早期に生殖医療を専門とする医師へ紹介する（CQ313参照）。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、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群（OHSS）が起こる可能性を事前に患者によく説明しておくと同時に、安易な排卵誘発によりこれらの有害事象を惹起しないことが重要である（CQ324, 327参照）。

検索キーワード：Pubmedで secondary amenorrhea, functional hypothalamic amenorrhea, evaluation, management のキーワードで検索した。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Gordon CM, et al.: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1413—1439 PMID: 28368518 (Guideline)
 - 2) Fourman LT, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 812—824 PMID: 25581597 (III)
 - 3) Berga SL, et al.: Ann N Y Acad Sci 2006; 1092: 114—129 PMID: 17308138 (III)
 - 4) Female Athlete Triad ACOG committee opinion 2017; No.702 (Guideline)
 - 5) Lambrinoudaki I, et al.: Ann N Y Acad Sci 2010; 1205: 45—50 PMID: 20840252 (III)
 - 6) Mansfield MJ, et al.: J Repro Med 1984; 29: 399—410 PMID: 6379175 (III)
 - 7) Burger HG, et al.: Menopause 2005; 12: 267—274 PMID: 15879915 (III)
 - 8) RCOG Green-top Guidelines and Scientific Impact Papers No.40 2013 RCOG (Guideline)
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_40.pdf（最終アクセス日2018年5月15日）
 - 9) 研修ノート No.79 女性健康外来—ライフサイクルと診療—, 東京：日本産婦人科医会, 2007 (III)
 - 10) ACOG Practice Bulletin Number 136, July 2013: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction
 - 11) 内分泌疾患. 産婦人科研修の必修知識2016-2018, 日本産科婦人科学会, 2016; 398—429 ISBN: 978-4-907890-08-7 (III)
 - 12) 研修ノート No.88 ホルモン療法のすべて, 東京：日本産婦人科医会, 2011 (III)
-

CQ304 月経周期の調節方法は？*Answer*

1. 短縮する場合，月経周期の3～5日目から中用量エストロゲン・プロゲスチン（EP）配合薬もしくは経口避妊薬（OC：oral contraceptive）を10日間以上投与する。（B）
2. 延長する場合，卵胞期では月経7日目以内に中用量EP配合薬もしくはOCを開始し，遅らせたい時期まで投与する。（B）
3. 延長する場合，黄体期では妊娠の可能性に注意し，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）

Key words：エストロゲン・プロゲスチン（EP）配合薬，ノルエチステロン，消退出血，破綻出血

▷解 説

抗がん剤投与や血液疾患で血小板減少による出血を防ぐ場合などの医学的理由，試験や旅行などの社会的理由で月経周期を調節することがある¹⁾²⁾。またアスリートや芸術家などが月経随伴症状や月経前症候群など月経に関連した障害を有する場合に人為的に月経周期をコントロールする場合がある³⁾⁴⁾。

月経周期の調節に使用する薬剤には，中用量エストロゲン・プロゲスチン（EP）配合薬（プラノバル配合錠[®]など），経口避妊薬（OC：oral contraceptive）がある。OCでは一相性のもの（マーベロン[®]など）が使用しやすい。中用量EP配合薬に比し，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（服用禁忌および慎重投与はCQ401を参照）。消退出血による月経量は少ないことがあるので話しておく。原則自費診療となる。

1. 月経周期を短縮するには月経周期の3～5日目から10日間以上投与する。中止すれば2～5日後に消退出血が起こるが，ホルモンの種類，投与期間，個体差によってうまくいかないことがある。特にOCの場合，服用期間が2週間より短いと消退出血がきちんと来ないことがあるので注意する。OC中止後7日間しても消退出血が起きない場合は，妊娠していないことを確認しその時点から消退出血を延ばしたい時期までOCを服用するとよい。

2. 卵胞期に受診した場合，卵胞期から服用させる方法と黄体期から服用させる方法があるが，前者の方がより確実である。卵胞期から約4～6週間続けて服用し，月経周期を遅らせることができる。あまり長期間服用すると途中で破綻出血が起こり，不正出血となる⁵⁾。OCを月経7日目から開始し6週間続けた場合の不正出血率は1/4程度であった⁶⁾。不正出血をきたした場合，服用を中止して消退出血を起こすかホルモンを増量して数日間継続するか選択する¹⁾²⁾。月経7日目以降では必ずしも排卵を抑制できず，内因性のエストロゲンとプロゲステロン分泌を防げないことがある。この場合，内因性ホルモンの分泌が終了したときに月経が本来の予定どおり開始する可能性がある²⁾。月経をずらしたい予定が早くからわかっているならば1周期前の月経から排卵を抑制し，より確実に月経時期を調節できる²⁾。

3. 月経周期が順調で，次回月経が予測できる症例に用いる。排卵後は内因性ホルモンの分泌が起こっているため，中用量EP配合薬やノルエチステロンが望ましく，月経を遅らせたい時期まで投与する²⁾。月経予定3日前からの服用で移動可能であるが，余裕をみて5～7日前から服用する。排卵後の処方であるため，常に妊娠の可能性を念頭におき説明しておく。

ノルエチステロンやOC, EP 配合薬を妊娠中に短期間服用した場合の母体および胎児に及ぼす明らかな影響はこれまでのところ示されていない⁷⁾⁸⁾. 授乳中は乳汁分泌の減少と乳児の成長に影響を及ぼす可能性があるため、産褥 6 か月までは原則使用しない⁹⁾.

予定手術のため月経移動をする場合は、血栓の危険性が高くなるため術前 4 週以内に OC は使用せず、1 周期前の月経を調節する。やむを得ず使用する場合は、血栓塞栓症の予防に十分配慮する。

検索キーワード：Pubmed で oral contraceptive, withdrawal bleeding, breakthrough bleeding 等のキーワードで検索した。また、医学中央雑誌で月経調節、月経移動、エストロゲン・プロゲステロン (EP) 配合薬、経口避妊薬 (OC : oral contraceptive), ノルエチステロン等のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 三橋直樹：産婦人科ホルモン療法マニュアル. 産と婦 2001; 68: 239—242 医中誌：2001171511 (III)
 - 2) 綾部琢哉：小児内科 2005; 37: 1091—1093 医中誌：2005268144 (III)
 - 3) Richenlund A, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4364—4370 PMID: 15328063 (III)
 - 4) 難波 聡：日本臨床スポーツ医学会誌 2006; 14: 197—202 医中誌：2006211922 (III)
 - 5) Loudon NB, et al.: Br Med J 1977; 20: 487—490 PMID: 890363 (II)
 - 6) Hamerlynck JV, et al.: Contraception 1987; 35: 199—205 PMID: 2956054 (II)
 - 7) Martinez-Frias ML, et al.: Teratology 1998; 57: 8—12 PMID: 9516746 (II)
 - 8) MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1—86 <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6026a3.htm> (最終アクセス日 2018 年 4 月 11 日) (Guideline)
 - 9) 日本産科婦人科学会編：OC・LEP ガイドライン. 東京：日本産科婦人科医会, 2015 (Guideline)
-

CQ305 機能性月経困難症の治療は？*Answer*

1. 鎮痛薬 (NSAIDs など), 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬, またはレボノルゲストレル放出子宮内システムを使用する. (B)
2. 漢方薬あるいは鎮痙薬を投与する. (C)

Key words : 機能性月経困難症, NSAIDs, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬 (LEP), レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS)

▷ 解説

月経困難症は月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状をいう¹⁾。詳細な問診と内診, 超音波検査, 末梢血, CRP 検査, 細菌培養, クラミジア抗原検査, 画像診断などで器質性疾患を除外できれば機能的月経困難症と診断する。初経後 2~3 年より始まることが多い。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。思春期の患者などで婦人科的診察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。本疾患と診断されたら器質性疾患のないことを患者によく説明する。若年者の場合は, 一般に月経困難症は年齢とともにまた妊娠出産によって症状は軽快することなどを説明し患者の不安を取り除く (CQ309, 310 参照)。

1. 月経困難症の発生には子宮内膜で産生される PG の関与が大きいので, PG 合成阻害薬である非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) が有効である²⁾。低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬も有効であり³⁾、保険適用薬としてドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠 (ヤーズ[®]配合錠, ヤーズフレックス[®]配合錠), ノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠 (ルナベル[®]配合錠 LD, ルナベル[®]配合錠 ULD など), レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠 (ジェミーナ[®]配合錠) がある。投与方法別では 28 日周期でプラセボまたは休薬期間をおき消退出血を起こさせる周期投与より長期間連続投与のほうが疼痛日数を減少させるという報告があり⁴⁾、カナダのガイドラインでは連続投与が推奨されている⁵⁾。レボノルゲストレル放出子宮内システム (ミレーナ[®]) は, 欧米では子宮内膜症や子宮腺筋症に伴う月経困難症や機能性月経困難症を軽減させる目的で用いられてきており⁶⁾⁷⁾、英国のガイドラインでも, 子宮内膜症に伴う痛みだけでなく, 子宮内膜症によらない周期性疼痛にも本システムの使用が考慮されるべきだと述べられている⁸⁾。わが国では 2014 年 11 月に月経困難症に対して保険適用となった。

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。芍薬甘草湯, 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⁹⁾。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もつように指導する¹⁰⁾。

検索キーワード：PubMed で primary dysmenorrhea, oral contraceptive 等のキーワードで検索した。また、医学中央雑誌で、機能性月経困難症, NSAIDs, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬, レボノルゲストレル放出子宮内システム, 漢方薬等のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

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：日本産科婦人科学会，2018
 - 2) Marjoribanks J, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2015; 7: CD001751 PMID: 26224322 (I)
 - 3) Wong CL, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD002120 PMID: 19821293 (I)
 - 4) Momoeda M, et al.: Int J Womens Heal 2017; 9: 295—305 PMID: 28496369 (II)
 - 5) Burnett M, et al.: J Obstet Gynaecol Can 2017; 39: 585—595 PMID: 28625286 (Guideline)
 - 6) Varma R, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 125: 9—28 PMID: 16325993 (I)
 - 7) Bahamondes L, et al.: Contraception 2007; 75: S134—S139 PMID: 17531605 (I)
 - 8) Royal college of Obstetricians & Gynaecologists Green-top Guideline 41: The Initial Management of Chronic Pelvic pain. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_41.pdf (最終アクセス日 2015 年 8 月 23 日) (Guideline)
 - 9) 大屋敦子, 他：産婦人科治療 2009; 98: 51—54 医中誌：2009074254 (III)
 - 10) 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
-

CQ306 器質性疾患のない慢性の異常子宮出血（過多月経を含む）に対する薬物療法は？

Answer

1. エストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与する。(C)
2. レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) を使用する。(B)
3. 抗線溶薬 (トラネキサム酸) を投与する。(C)

Key words : 慢性異常子宮出血, 過多月経, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬 (LEP), レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS), トラネキサム酸

▷解説

慢性の異常子宮出血とは、「正常」な量, 期間, 頻度から逸脱した子宮出血を過去 6 か月のうち大半に認めるものである¹⁾²⁾。一方, 急性異常子宮出血とはさらなる失血を防ぐために早急な介入が必要と判断される状況を指す (CQ307, CQ308 参照)¹⁾。

慢性異常子宮出血に対しては, 以下を行う¹⁾。

1) 慢性異常子宮出血が過多月経, 月経不順, 中間期出血, もしくは月経周期とは関連しない出血であるのかを評価する。

2) 日常生活への支障や鉄欠乏性貧血など, 臨床的に重要な兆候の有無を評価する。

3) PALM-COEIN による異常子宮出血の分類により, 原因を検討する。

異常子宮出血が日常生活に支障をきたす場合や鉄欠乏性貧血を伴う場合は, エストロゲン・プロゲスチン配合薬, レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS), 抗線溶薬 (トラネキサム酸) などによる薬物治療を行う²⁾。

1. 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬 (LEP) は, 排卵を抑制し, 子宮内膜を萎縮させることにより月経血量を減少させる作用がある。わが国では LEP は過多月経を含む異常子宮出血に対する保険適応はない。海外では, 一相性・三相性低用量経口避妊薬が過多月経, 中間期出血などの異常子宮出血の治療に有効であると報告されている³⁾⁴⁾。LEP を処方する際は, 「低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン (日本産科婦人科学会編, 2015 年)」を参考にする (CQ401 参照)。ノルゲストレル・エチニルエストラジオール (プラノバル® 1 回 1 錠 1 日 1 回) は過多月経に対しては月経周期 5 日目より約 3 週間連続投与する。

2. レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) は, 子宮内へのプロゲスチン持続放出により子宮内膜の増殖を抑制し, 月経血量を減少させる効果がある。LNG-IUS はプロゲスチン製剤や経口避妊薬に比して, 有意に月経血量を減少させ, QOL を向上させ, より長期間の治療継続が可能であったと報告されている⁵⁾。プロゲスチンは局所的に投与されるため全身的な有害事象は少ない。LNG-IUS を抜去することにより妊孕性は復活する。有効期間は 5 年程度である。わが国では 2014 年 6 月に過多月経に対して保険適用となっている (CQ402 参照)。

3. トラネキサム酸はプラスミンによるフィブリン分解を抑制することにより止血作用を示し, 過多月経などの異常子宮出血を改善すると報告されている⁶⁾。トラネキサム酸は過多月経に対しては月経期間中にのみ投与するが, 海外での投与推奨量 (1 回 1.3g 1 日 3 回)⁷⁾は国内の投与量 (0.25~2g/日)

より多いことに留意する。トラネキサム酸の長期投与やLEPとの併用は血栓傾向を助長するため注意を要する。

過多月経に対する薬物療法については、上記薬剤のほかにGnRHアゴニスト、NSAIDsやプロゲステロン療法の有効性が報告されている⁸⁾。

GnRHアゴニストは一般的には子宮筋腫による異常子宮出血に対し一時的に使用され、器質性疾患のない異常子宮出血（過多月経を含む）には保険適応はない。使用する場合は、低エストロゲンによる顔面紅潮やうつ症状、骨密度低下などの副作用に注意する。

NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害することで、プロスタグランジン（PG）類の合成を抑制する。過多月経を認める患者の子宮内膜では、血管拡張作用を有するPGE₂や血小板凝集抑制作用を有するPGI₂受容体が増加している⁹⁾。NSAIDsによりPG合成が抑制され血管収縮、血小板凝集が起こり、月経血量が減少する³⁾。NSAIDsはプラセボ群に比して有意に月経血量を減少させたが、LNG-IUSやトランサミンに劣るため¹⁰⁾、これらの薬剤との併用が推奨される³⁾。海外でのNSAIDsの使用法（メフェナム酸 ポンタール[®]100mg 1回1錠 1日3回、イブプロフェン600～800mg 1回1錠 1日3～4回⁹⁾）はわが国とは異なることに注意する。またわが国ではNSAIDsは異常子宮出血に対する保険適応はない。

プロゲステロンは、排卵障害がない場合はメドロキシプロゲステロン（プロベラ[®]2.5mgもしくはヒスロン[®]5mg、2.5～10mg/日）を周期的（月経周期5日目から21日間）もしくは連続的に内服し、排卵障害がある場合はメドロキシプロゲステロン（2.5～10mg/日）を周期的（4週間ごとに12～14日間）に内服することにより月経血量が減ずる。LEPが慎重投与となる40歳以上の症例には使用を考慮される⁸⁾。

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（CQ308を参照）。

検索キーワード：Pubmedでabnormal uterine bleeding, heavy menstrual bleeding, medical managementのキーワードで検索した。検索期間は1990/01/01～2018/05/14とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Munro MG, et al.: Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 259—265 PMID: 22386064 (I)
 - 2) Munro MG, et al.: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 40: 3—22 PMID: 27836285 (I)
 - 3) Jensen JT, et al.: Obstet Gynecol 2011; 117: 777—787 PMID: 21422847 (II)
 - 4) Davis A, et al.: Obstet Gynecol 2000; 96: 913—920 PMID: 11084177 (II)
 - 5) Lethaby A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2015; 4: CD002126 PMID: 25924648 (I)
 - 6) Lethaby A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD000249 PMID: 11034679 (I)
 - 7) James AH, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 158: 124—134 PMID: 21632169 (I)
 - 8) Bradley LD, et al.: Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 31—44 PMID: 26254516 (I)
 - 9) Livingstone M, et al.: Hum Reprod Update 2002; 8: 60—67 PMID: 11866241 (III)
 - 10) Lethaby A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2013; 1: CD000400 PMID: 23440779 (I)
-

CQ307 器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する薬物療法は？*Answer*

1. エストロゲンとプロゲステロンを同時に投与する. (B)
2. 抗線溶薬（トラネキサム酸）を投与する. (C)
3. プロゲステロン製剤を投与する. (C)
4. エストロゲン製剤を投与する. (C)

Key words : 急性異常子宮出血, 排卵障害, ホルモン療法, トラネキサム酸

▷ 解説

急性異常子宮出血とはさらなる失血を防ぐために早急な介入が必要と判断される状態を指す¹⁾。急性異常子宮出血は突如出現することもあるが、慢性異常子宮出血から進展することもある。慢性異常子宮出血については CQ306 を参照する。

急性異常子宮出血に対しては、以下を行う¹⁾。

- 1) 循環動態を評価し、バイタル所見の安定化を図る。
- 2) 妊娠の可能性も含め、根本にある原因を同定する（複数あることもある）。
- 3) 迅速に出血を減ずる、もしくは止める治療を即座に開始する。

循環動態が不安定な場合は、静脈ラインを 1 本もしくは 2 本確保し、細胞外液を急速に投与し、必要に応じて輸血の準備を行う²⁾。バイタル所見が安定したら、慢性異常子宮出血と同様に、PALM-COEIN による異常子宮出血の分類により原因を検索し、止血のための治療をただちに開始する。器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する治療には、ホルモン療法、抗線溶薬療法、手術療法（CQ308 参照）がある。薬物療法と並行して子宮内留置バルーンタンポナーデ法を施行するなど、病状によっては複数の治療を組み合わせて治療する（CQ308 Answer 2 参照）。

1. プロギノン・デポー[®] 10mg とプロゲデポー[®] 125mg を同時に筋肉内注射する。または、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール（プラノバル[®] 1 回 1 錠 1 日 1 回）を 7～10 日間投与する（添付文書には、機能性子宮出血に対しては 7～10 日間投与、過多月経に対しては月経周期 5 日目より約 3 週間連続投与すると記載されている）。海外では、低用量エストロゲン（EE35ug）・プロゲステロン配合薬（1 回 1 錠 1 日 3 回 7 日間内服後 1 回 1 錠 1 日 1 回 21 日間）が有効であったとの報告もある³⁾。投与中にほとんどの場合は止血するが、投与終了後に消退出血が起こることを患者に伝えておく必要がある。

2. トラネキサム酸は、慢性異常子宮出血と同様に急性異常子宮出血にも有効である（CQ306 Answer 3 参照）。急性異常子宮出血の場合、トラネキサム酸を経口投与、もしくは即効性を期待し静脈内投与（10mg/kg、8 時間ごと）する⁴⁾（わが国の添付文章では、トラネキサム酸 10% は 1 回 5～25mL 点滴静注すると記載されている）。トラネキサム酸の長期大量投与により、血栓傾向が増加することに留意する。

3. プロゲステロン製剤単剤投与の場合、メドロキシプロゲステロン（ヒスロン[®] 5mg 1 回 4 錠 1 日 3 回 7 日間）が急性異常子宮出血の止血に有効であったと報告されている³⁾。

4. 国内での通常の投与量とは異なるが、米国産婦人科学会は、結合型エストロゲンの静脈内大量投

与（1回25mg 4～6時間ごと，最大24時間）を示している²⁾。国内では静脈内投与できる結合型エストロゲンは入手できないが，結合型エストロゲンは即効性ではないので経口投与でも同等の効果を期待できる⁵⁾。例えば，結合型エストロゲン（プレマリン® 0.625mg 1回4錠 1日4回）を投与し，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数日間維持したのち消退出血させる。

薬物療法が無効もしくは困難な場合には外科的治療を考慮する（CQ308 参照）。

急性異常子宮出血が制御できた後は，維持療法として慢性異常子宮出血に準じた治療（CQ306 参照）を必要に応じて行い，再発を予防する。

検索キーワード：Pubmedでcute abnormal uterine bleeding, medical treatmentのキーワードで検索した。検索期間は1990/01/01～2018/05/15とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Munro MG, et al.: Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 259—265 PMID: 22386064 (I)
 - 2) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG committee opinion no. 557. Obstet Gynecol 121: 891—896 PMID: 23635706 (I)
 - 3) Bradley LD, et al.: Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 31—44 PMID: 26254516 (I)
 - 4) James AH, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 158: 124—134 PMID: 21632169 (I)
 - 5) DeVore GR, et al.: Obstet Gynecol 1982; 59: 285—291 PMID: 6281704 (I)
-

CQ308 器質性疾患のない大量の急性異常子宮出血に対する薬物療法以外の治療は？

Answer

以下のいずれかを行う。(B)

1. 子宮内膜搔爬術を行う。
2. 子宮内留置バルーンでタンポナーデを行う。
3. 子宮動脈塞栓術を行う。
4. 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。

Key words : 急性異常子宮出血, 子宮内留置バルーンタンポナーデ, 子宮動脈塞栓術, 子宮内膜アブレーション

▷解説

薬物療法が無効もしくは困難な場合には、子宮内膜搔爬術 (dilatation and curettage : D & C)、子宮内バルーン留置によるタンポナーデ、子宮動脈塞栓術 (uterine artery embolization : UAE)、子宮内膜アブレーション (endometrial ablation : EA) を施行する。これらは循環動態に影響するような大量の急性子宮出血を制御する方法である。適用する前には、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 は最も迅速に大量の急性異常子宮出血を止める方法である。凝血を子宮内から除去することにより、子宮の収縮を改善させ止血させる。D & C 単独の場合、一時的に出血量は減少するが再発するため¹⁾、CQ306 に示した薬物療法を術後再発予防目的に行う必要がある。

2. 膀胱内留置カテーテルを用いるバルーンタンポナーデは、急性異常子宮出血を制御する有効な方法である²⁾。膀胱内留置カテーテルを子宮内に留置し、生理食塩水や蒸留水などの滅菌水 (添付文章上は滅菌蒸留水と記載) 3~10mL にてバルーンを膨らませた後に鉗子でクランプする³⁾。子宮内の出血面がバルーンタンポナーデにより圧迫され止血する。子宮腺筋症におけるジエノゲスト使用時の大量子宮出血に対する緊急止血法としても有効性が報告されている⁴⁾。本法は、急性子宮出血に対して薬物治療と併用して施行することや、D & C を開始するまでに全身状態を安定させるために使用することもある²⁾。

3. UAE は循環動態に変動をきたす大量子宮出血を止める、手術に代わる有力な治療法である。UAE 後の妊娠率は報告によってさまざまであるが、妊娠した場合、流産、早産、分娩後異常出血、帝王切開率などの合併症が増加する^{5)~7)}。また、UAE により卵巣機能低下を来し、早発閉経に至ることもある⁸⁾。そのため思春期女性、妊孕性温存希望女性に対しては、UAE は生命の危機的状況にある時のみ適応となる²⁾。

4. 子宮摘出術 (子宮全摘出術または子宮腔上部切断術) は妊孕性を犠牲にして大量子宮出血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行うことができる。しかし、子宮摘出術は比較的大きい侵襲を伴う手術であり、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。

子宮内膜アブレーション (EA) は、閉経すれば解消する異常子宮出血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。子宮摘出術より低侵襲であるため⁹⁾、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、合併疾患などにより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。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流産、癒着胎盤、分娩時異常出血などのリスクが非常に高い¹⁰⁾。わが国では2012年4月から子宮鏡下子宮内膜焼灼術と2.45GHzの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) が過多月経に対し保険適用となっている (CQ218 参照)。

UAE や手術が器質性疾患のない大量子宮出血の治療法として必要になる場合は稀である。特に思春期の無排卵性大量子宮出血などではUAE や手術が必要になることは極めて少ない。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も多く、十分な精査を行う必要がある (CQ301 参照)。

検索キーワード : Pubmed で、acute abnormal uterine bleeding, surgical management, dilatation and curettage, uterine balloon tamponade, uterine artery embolization, endometrial ablation のキーワードで検索した。検索期間は1990/01/01~2018/05/10とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG committee opinion no. 557. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 891—896 PMID: 23635706 (I)
 - 2) James AH, et al.: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 124—134 PMID: 21632169 (I)
 - 3) Bradley LD, et al.: *Am J Obstet Gynecol* 2016 Jan; 214: 31—44 PMID: 26254516 (I)
 - 4) Nishino K, et al.: *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 738—741 PMID: 23003209 (III)
 - 5) Torre A, et al.: *Hum Reprod* 2014; 29: 490—501 PMID: 24430777 (III)
 - 6) Firouznia K, et al.: *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1588—1592 PMID: 19457822 (III)
 - 7) Walker WJ, et al.: *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1266—1271 PMID: 16796984 (III)
 - 8) Tulandi T, et al.: *Obstet Gynecol* 2010; 115: 857—860 PMID: 20308848 (III)
 - 9) Lethaby A, et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD000329 PMID: 24288154 (I)
 - 10) Sharp HT, et al.: *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 242—247 PMID: 22541856 (II)
-

CQ309 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. 問診上では初交前でも、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念頭に置く。(C)
4. 無月経で受診した際は、妊娠や摂食障害の可能性も念頭に置く。(C)

Key words : 思春期, 月経困難症, 子宮内膜症

▷ 解説

8歳から18歳頃までを思春期というが、ここでの思春期女子は、初経の平均年齢（12歳頃）から高校生くらい（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り、性交経験があれば成年女性同様、妊娠や性感染症なども念頭におくことはいうまでもない。思春期女子の主訴の多くは月経周期異常と下腹部痛・腰痛である。家族計画協会クリニックのデータ（1984～2000年、8～18歳、 $n=1,626$ ）によると、おおよそ続発無月経38.6%、下腹部痛・腰痛13.1%、性器出血（出血がだらだら続く）10.8%、月経周期持続日数の異常9.9%で、原発無月経は4.4%と報告されている¹⁾。

1. 診察にあたり、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。また、単独で受診した場合、家族の同席が有益である、あるい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）や不正出血、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）、経腹または経直腸超音波検査や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、承諾を得て腔内の診察を行う。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。腔内の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。不正性器出血や異常帯下などが持続する場合には腔内診察（ファイバースコープや適当な小型器具などを使用）を必要とする場合がある。

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。腹腔鏡を行った数多くの報告から、思春期女子における子宮内膜症の合併は62%であると報告されている²⁾。しかし、成人と比較し、チョコレート嚢胞の形成の頻度は少なく、redの腹膜病変を中心とした子宮内膜症の頻度が高い³⁾。また、思春期女子における子宮内膜症の診断の遅れや³⁾、月経困難症を認める女性では将来の子宮内膜症の発症リスクはOR約2.6倍であることが報告されており⁴⁾、月経困難症を有する思春期女子への早期介入が子宮内膜症の進行予防の点でも重要となる（CQ221参照）。なお、月経困難症の原因として、機能性月経困難症（CQ305参照）、性器の分化異常、あるいは

性交経験があればクラミジア感染症などの存在を考えて診察を行う。

4. 平成 28 年度における 10 代の人工妊娠中絶件数は年間約 15,000 件であり，うち 15 歳以下が約 840 件であった⁵⁾。思春期女子においても，性交経験がある場合は，妊娠の有無を念頭に置き診察を行う。性交経験の有無については，保護者同伴では正確な情報を得られないことがあり，単独での問診が重要である。また，思春期は心身共に大きな変化がみられる時期であり，やせ願望や身体イメージの歪み等から過度な食事制限等により摂食障害を併発しているケースもあり，無月経で受診した思春期女性では，摂食障害の可能性も念頭に置き診察を行う。なお，二次性徴の遅れについては CQ311 を，月経周期異常の対応については，CQ302，CQ303，CQ312 を参照されたい。

検索キーワード：PubMed で adolescent, dysmenorrhea, endometriosis のキーワードを用いて検索した。

また，医学中央雑誌で思春期，月経困難症を用いて検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 北村邦夫：総合思春期学，東京：診断と治療社，2001；191—200 (III)
 - 2) Saridoğan E: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 209: 46—49 PMID: 27342684 (III)
 - 3) Benagiano G, et al.: Reprod Biomed Online 2018; 36: 102—114 PMID: 29174167 (III)
 - 4) Treloar SA, et al.: Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 534 PMID: 20022587 (II)
 - 5) 内閣府男女共同参画局：H30 年版男女共同参画白書，2018；59—60 (III)
-

CQ310 思春期女子の治療上の留意点は？*Answer*

1. 続発性無月経で第1度無月経の場合は、2~3か月に1回のプロゲスチン療法を、エストロゲン基礎分泌値が低値~無の場合にはエストロゲン・プロゲスチン療法を行う。(C)
2. 長期にわたる無月経では低骨量に留意する。(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、専門とする医師を紹介する。(B)
4. 機能的月経困難症、あるいは外科的治療を要する性器奇形や腫瘍性病変などを原因としない状態の器質性月経困難症、特に若年性子宮内膜症による疼痛に対しては、NSAIDs、鎮痙剤投与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)

Key words : 無月経, 低骨量, 体重減少性無月経, プロゲスチン療法, エストロゲン・プロゲスチン療法, 月経困難症

▷解説

ここでいう思春期とは、初経の平均年齢（12歳頃）から高校生くらい（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、初経開始から数年経っても約50%で無排卵周期が認められる。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、生理的な月経周期異常と考えられる場合は、排卵誘発の治療を積極的に行う必要はなく¹⁾、無月経に対しては、2~3か月に1回の月経誘導でよい。この際、第1度無月経にはプロゲスチン療法を、第2度無月経にはエストロゲン・プロゲスチン療法を行う¹⁾。第2度無月経では、エストロゲンの分泌がほとんどないか、きわめて低い。思春期では、エストロゲン・プロゲスチン配合薬のみを漫然と長期間投与するのではなく、投与終了後の視床下部・下垂体・卵巢系の内分泌動態の正常化を期待する目的で、原則エストロゲン・プロゲスチン療法を行う。

2. 思春期における長期の無月経は、しばしば低骨量の原因となるため、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ホルモン療法を考慮する。

3. 体重減少性無月経では、一般に無月経以外の自覚症状がないため、婦人科を受診することが多い¹⁾。しかし、摂食障害である神経性やせ症（神経性無食欲症）は心身症の代表的疾患の1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、理想体重の90%を目標に体重の回復を目指すことが第一である^{1)~5)}。

4. 思春期の子宮内膜症の治療の目的は、痛みに対するものが大きいですが、将来の妊孕性を考え、子宮内膜症を進行させないという視点も重要である。最も副作用の少ない、子宮内膜症の治療薬として、

NSAIDs または低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（OC を含む）が推奨されている⁶⁾。思春期は、間脳一下垂体—卵巣の調節系が機能し始めたばかりであり、またエストロゲンによる骨端線の早期閉鎖などの問題から、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（OC を含む）の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 か月を経過していれば、OC は安全に使用できることが明らかにされている⁷⁾。なお、思春期の月経困難症の中には、ブチルスコポラミン（ブスコパン[®]錠）などの鎮痙剤投与が有効であるケースもみられる。治療の際は、月経について丁寧に説明し女性の身体についての理解を促すようなカウンセリングも必要である。

検索キーワード：Pubmed で adolescent, amenorrhea, low bone mineral density, oral contraceptives, dysmenorrhea, endometriosis のキーワードを用い検索した。また、医学中央雑誌で思春期、無月経、低骨量、月経困難症、子宮内膜症、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬を用いて検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

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，他：心身状況における月経不順の特徴と治療方針—痩せと月経異常—，産婦治療 2001；50：177—182（Ⅲ）
 - 3) 渡辺 尚，他：知っておきたい月経異常の診断と治療，第 1 版，東京：真興交易医書出版部，2001；122（Ⅲ）
 - 4) 鈴木 [堀田] 眞理：カレントセラピー 2006；24：175—178（Ⅲ）医中誌：2006128255
 - 5) 鈴木 [堀田] 眞理：小児内科 2007；39：1335—1339（Ⅲ）医中誌：2007327209
 - 6) ACOG Guidelines for Adolescent Health Care Second Edition, 2015；164—172（Guideline）
 - 7) IPPF 国際医学諮問委員会：メディカルファイル 1994；10：12—15（Ⅲ）
-

CQ311 第2次性徴の遅れを相談されたら？*Answer*

1. 既往歴や家族歴，食事や運動などの生活パターン，身長や体重などの成長過程，月経の状況を聴取する。(A)
2. 15歳で初経発来を認めない場合は精査し，治療介入を始める。(A)
3. 第2次性徴の程度の有無，内外性器形態を診察する。(A)
4. 内分泌学的検査を行う。(A)
5. 染色体異常や遺伝性疾患を疑う場合は，染色体検査等の遺伝学的検査を行う。(C)

Key words : 第2次性徴，遅発思春期，初経遅延，遅発初経，原発性無月経，染色体異常

▷ 解説

第2次性徴は乳房発育，陰毛発生，初経発来の順に起こるとされており，日本産科婦人科学会では，乳房発育を11歳までに，陰毛発生を13歳までに，初経発来を14歳までにいずれも認めないものを遅発思春期と定義している。遅発思春期は原因により，体質性（特発性）思春期遅発症，低ゴナドトロピン性性腺機能低下症，高ゴナドトロピン性性腺機能低下症に分けられる（表1）¹⁾²⁾。乳房発育または陰毛発生を認めるが月経が適正な時期に発来しない場合は，ミューラー管分化異常（CQ317参照），月経血流出路閉鎖，アンドロゲン不応症候群（CQ315参照）などを考える²⁾。

1. 既往歴では幼少期の放射線・化学療法歴，性腺摘出術歴に注意する。アンドロゲン不応症候群では鼠径部にある精巣が鼠径ヘルニアとして切除されていることがある。家族歴では家族の低身長の有無，同一家系内の原発性無月経や内分泌代謝疾患の有無を確認する。過度の体重減少を伴う場合は，神経性やせ症や運動性無月経を考える（CQ312参照）。

2. 日本産科婦人科学会では，満18歳を過ぎても初経の起こらないものを原発性無月経と定義している。一方，海外では原発性無月経の基準を14～16歳としていることが多い³⁾⁴⁾。米国生殖医学会で

(表1) 遅発思春期の分類

I	体質性（特発性）思春期遅発症
II	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 <ol style="list-style-type: none"> 1. 機能性ゴナドトロピン欠損 慢性全身性疾患，甲状腺機能低下症，成長ホルモン欠乏症，神経性やせ症，運動性無月経 2. 中枢神経系腫瘍 頭蓋咽頭腫，下垂体腫瘍（PRL，GH，ACTH産生腺腫） 3. ゴナドトロピン単独欠損症 Kallmann症候群，LH欠損症，FSH欠損症 4. 複合体下垂体ホルモン欠損症 5. その他 Prader-Willi症候群，Laurence moon Bardet-Biedl症候群，Fröhlich症候群
III	高ゴナドトロピン性性腺機能低下症 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先天性 ターナー症候群，性腺形成不全症，先天性副腎皮質酵素欠損症 2. 後天性 放射線治療，化学療法，自己免疫性卵巣炎

は精査などの介入のタイミングを 1) 乳房発育や陰毛発生を認めるも 15 歳までに初経発来がない場合, 2) 乳房発育が 10 歳未満でみられたときは, その時点から 5 年以内に初経発来がない場合, 3) 13 歳までに乳房発育がみられない場合, としている⁵⁾。産科婦人科用語集・用語解説集改訂第 4 版 (日本産科婦人科学会編 2018 年) では, 15 歳以上 18 歳未満で初経の発来していないものを「初経遅延」, 15 歳以上で初経の発来したものを「遅発初経」と新たに定義された。無月経の原因疾患によっては, 第 2 次性徴の発現や維持, 子宮発育促進, 骨粗鬆症・動脈硬化・糖脂質代謝異常予防目的にエストロゲン補充療法を行うことがある。また本人や家族の精神的負担を十分に配慮する必要がある。初経遅延を認めた場合は精査・治療などの介入を行い, 初経の自然発来が期待できないときには治療介入を考慮する。

3. 身体所見 (身長, 体重, 乳房や陰毛発達を基準にした第 2 次性徴の程度, 外性器形態, 内性器形態) を視診, 触診, 超音波検査により確認する。ターナー症候群では低身長を伴いやすい (CQ314 参照)。外性器に男性化 (陰核や陰唇肥大) があれば高アンドロゲン血症が推測され, 先天性副腎皮質酵素欠損症などの副腎性器症候群を疑う。

4. 身体所見の評価と合わせ, LH, FSH, PRL, E₂, P, T, TSH, fT₄ 測定が鑑別診断に有用である⁶⁾。GnRH 負荷試験は障害部位が視床下部か下垂体を診断するために行う。正常者では LH の方が FSH より反応が早くかつ大きい。視床下部不全型では基礎値が低く, 反応良好である。下垂体不全型では基礎値が低く, 反応不良である (この中には視床下部性が長期化した例が含まれる)。

5. 高ゴナドトロピン性性腺機能低下症では染色体異常の頻度は 15%ほどであり⁷⁾, 症状や所見から染色体検査を含めた遺伝学的検査が推奨される。これらの遺伝学的検査は, 実施するにあたり適切な遺伝カウンセリングを行い, その必要性和異常結果判明時の対応について説明するとともに同意を得る必要がある。遺伝カウンセリングを一般外来診療で行うことが困難な場合は, 臨床遺伝専門医などによる専門的遺伝カウンセリングにゆだねることが望ましい。遺伝学的原因が明らかとなるような正しい診断をつけることは重要であるが, 専門医による遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を受けるかどうかは患者の自発性を尊重すべきである。

検索キーワード: Pubmed で delayed puberty, primary amenorrhea のキーワードで検索した。検索期間は 1990/01/01~2018/05/08 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Sultan C, et al.: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 48: 62—89 PMID: 29422239 (I)
 - 2) McLean M, et al. 2015. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278950/> PMID: 25905185 (I)
 - 3) Marsh CA, et al.: Obstet Gynecol Surv 2014; 69: 603—612 PMID: 25336070 (I)
 - 4) Klein DA, et al.: Am Fam Physician 2013; 87: 781—783 PMID: 23939500 (I)
 - 5) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2008; 90: S219—S225 PMID: 19007635 (I)
 - 6) Hoffman BL, et al.: Williams Gynecology 3th edition, 2016; 379—383 (I)
 - 7) Rebar RW, et al.: Fertil Steril 1990; 53: 804—810 PMID: 2110072 (I)
-

CQ312 体重減少性無月経の取り扱いは？*Answer*

1. 身長と体重から、重症度を評価する。(A)
2. 神経性やせ症（神経性無食欲症）を疑ったときは専門とする医師に紹介する。(B)
3. 内分泌学的検査により障害部位を確認する。(B)
4. 標準体重の90%までの体重回復を目指す。(B)
5. 長期の低エストロゲン状態のときは、骨量を測定し、ホルモン療法を行う。(B)
6. 排卵誘発は妊娠を希望し、全身状態が改善したときに行う。(B)

Key words : 体重減少性無月経, BMI, 神経性やせ症（神経性無食欲症）

▷ 解説

18歳以下の続発性無月経のうち体重減少性無月経によるものは44%であったことが報告されており、思春期女性において体重減少性無月経は特に重要な疾患であるといえる¹⁾。一方、原発性無月経として受診する場合もあり、この場合には性分化疾患など先天性疾患との鑑別が必要となる。体重減少性無月経では、体脂肪からのレプチン産生が減少し、視床下部からのGnRHのパルス状の分泌が障害されることが排卵障害の原因とされている²⁾。

1. 体重減少性無月経の取り扱いにおいては、栄養状態と体重減少の程度を評価し、高度のやせを発見した場合には、摂食障害を専門にしている心療内科、内科、精神科に紹介することが望ましい。評価法にはBMIを用いる場合と標準体重を用いる場合がある。

①WHOの基準では、BMI 18.5未満を低体重と判断する³⁾。重症度は軽度：BMI 17以上、中等度：BMI 16以上17未満、重度：BMI 15以上16未満、最重度：BMI 15未満と分類される。重症度は、臨床症状、能力低下の程度、および管理の必要性によって上がることもある。中等度以上の重症度であるBMI 17未満では専門医に紹介すべきである。

②日本の神経性やせ症（神経性無食欲症）の診断基準では、標準体重を指標に用いている⁴⁾。標準体重は15歳以上では身長により算定する（表1）が、15歳以下では実測値により求める。

一般医から専門医へ紹介すべき標準体重の目安は、厚生労働省のガイドラインには「標準体重の65%以下で6か月以上改善しないとき」とあるが、75%未満では通常の日常生活に支障あり、就学就労の制限が考慮されるため、婦人科医としてはこの時点ですでに専門医への紹介を考慮すべきである。標準体重の70%未満では運動制限や栄養療法など緊急治療を要する可能性がある。

2. 神経性やせ症（神経性無食欲症）は、思春期女子に好発する高度の不食とやせを主徴とする疾患であり、精神的背景として、過度のやせ願望や身体イメージの歪みが指摘されている。また、多くは親子関係の問題、精神的・性的な未熟性、成長拒否、思春期の問題からの逃避など、精神的な問題が合併していることから、通常の既往歴・家族歴に加え、体重の増減、薬剤の内服（下剤・やせ薬等の乱用の有無）、生活習慣、摂食行動の異常につき詳細な問診を行う。また、表2の診断基準をもとに神経性やせ症（神経性無食欲症）であるか判断し⁴⁾、疑われる場合には、摂食障害を専門にしている心療内科、内科、精神科医に紹介する。わが国において神経性やせ症（神経性無食欲症）患者の6~20%が栄養失調、不整脈、自殺などにより死亡するとされており、生命に関わる疾患であると認識すべきである⁴⁾。

(表 1)

・ 15 歳以上（平田法）				
身長 160cm 以上 のとき（身長 cm-100）×0.9				
150～160cm のとき（身長 cm-150）×0.4+50				
150cm 以下のとき（身長 cm-100）				
・ 15 歳以下（日比式）：日比式肥満度の計算式				
標準体重（kg）＝係数 1×身長（cm） ³ +係数 2×身長（cm） ² +係数 3×身長（cm）+係数 4				
	係数 1	係数 2	係数 3	係数 4
女子	0.0000312278	-0.00517476	0.34215	1.66406

(表 2) 神経性やせ症/神経性無食欲症の診断基準

1. 標準体重の-20%以上のやせ
2. 食行動の異常（不食、大食、隠れ食いなど）
3. 体重や体型についての歪んだ認識（体重増加に対する極端な恐怖など）
4. 発症年齢 30 歳以下
5. （女性ならば）無月経
6. やせの原因と考えられる器質性疾患がない

* 1～3 は既往歴を含む。6 項目すべてを満たさないものは疑診例として経過観察とする。
（厚生労働省特定疾患・神経性食欲不振症調査研究班）

(表 3) 神経性やせ症/神経性無食欲症の診断基準（DSM-5）

A. 必要量と比べてカロリー摂取を制限し、年齢、性別、成長曲線、身体的健康状態に対する有意に低い体重に至る。有意に低い体重とは、正常の下限を下回る体重で、子どもまたは青年の場合は、期待される最低体重を下回ると定義される。

B. 有意に低い体重であるにもかかわらず、体重増加または肥満になることに対する強い恐怖、または体重増加を妨げる持続した行動がある。

C. 自分の体重または体型の体験の仕方における障害、自己評価に対する体重や体型の不相応な影響、または現在の低体重の深刻さに対する認識の持続的欠如。

▶いずれかを特定せよ

・ 摂食制限型：過去 3 か月間、過食や排出行動（つまり、自己誘発性嘔吐、または緩下剤・利尿薬、または浣腸の乱用）の反復的エピソードがないこと。この下位分類では、主にダイエット、断食、および/または過剰な運動によってもたらされる体重減少についての病態を記載している。

・ 過食・排出型：過去 3 か月間、過食や排出行動（つまり、自己誘発性嘔吐、または緩下剤・利尿薬、または浣腸の乱用）の反復的エピソードがあること。

▶該当すれば特定せよ

・ 部分寛解：かつて神経性やせ症/神経性無食欲症の診断基準すべてを満たしたことがあり、現在は基準 A（低体重）については一定期間満たしていないが、基準 B（体重増加または肥満になることに対する強い恐怖、または体重増加を妨げる持続した行動）と基準 C（体重および体型に関する自己認識の障害）のいずれかは満たしている。

・ 完全寛解：かつて神経性やせ症/神経性無食欲症の診断基準すべてを満たしていたが、現在は一定期間診断基準を満たしていない。

▶現在の重症度を特定せよ

重症度の最低限の値は、成人の場合、現在の体格指数（BMI）に、子どもおよび青年の場合、BMI パーセント値に基づいている。下に示した各範囲は、世界保健機関のやせの分類による。子どもと青年については、それぞれに対応した BMI パーセント値を使用するべきである。重症度は、臨床症状、能力低下の程度、および管理の必要性によって上がることもある。

軽度：BMI ≥17, 中等度：BMI 16～16.99, 重度：BMI 15～15.99, 最重度：BMI <15

（DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアルより引用）

重症例では救命のために緊急入院のうえ、運動制限や栄養療法（高カロリー輸液など）が必要である。米国精神医学会の DSM-5（diagnostic and statistical manual of mental disorders）における Anorexia nervosa では、診断基準から無月経が除外されている（表 3）⁵⁾。これは、ホルモン療法により神経性やせ症（神経性無食欲症）であっても月経を有する場合があるという点や、著しい体重減少があれば無月経の有無によらず対応が必要であるという考え方による。

3. 内分泌学的検査は、FSH, LH, E₂, P, PRL, TSH, free T₃ または free T₄ を行う。WHO の

性機能障害の分類において体重減少性無月経は通常 Group 1：視床下部・下垂体機能不全となり、LH 値は体重減少が高度になるほど低値を示す。PRL 分泌能は保たれ、freeT₃ 低下、freeT₄ 軽度低下、TSH 正常の傾向がある⁶⁾。視床下部性排卵障害は GnRH 負荷試験に反応するが、長期にわたる体重減少や神経性やせ症（神経性無食欲症）などの重症症例では下垂体の反応、特に LH の上昇は不良であるが、体重回復期には下垂体の反応性が回復してくる。

4. 体重減少性無月経の多くは第 2 度無月経を示すが、貧血や低栄養状態の悪化を防ぐために、標準体重の 70% 未満である場合や、急激な体重減少がある場合には、原則月経を起こさせるホルモン療法は行わない⁴⁾。適切な食事指導により標準体重の 90% 以上を目標として、体重を回復させることを優先させる。運動性無月経については、CQ405 を参照されたい。

5. 原発性無月経や 1 年以上にわたる続発性無月経に伴い長期間 E₂ が低値であると骨量の減少をきたしうするため、骨量測定を行い低値の場合はホルモン療法を行う。栄養障害が存在するとホルモン療法後も骨量の減少が続く場合があり、カルシウム、活性型ビタミン D₃ を用いる症例もある。

6. 妊娠希望があり WHO の性機能障害の分類 Group 1 の排卵障害をきたしている体重減少性無月経に対して排卵誘発を行う場合は、クロミフェンは無効であり、ゴナドトロピン製剤を用いる (CQ324)。軽症例や回復期である Group 2 では、クロミフェンでも排卵しうる。ただし、栄養障害が改善しないまま妊娠に至ると母児のリスクが高いため、標準体重の 80% 未満のときには排卵誘発剤等の妊娠につながる治療を行う場合は慎重であることが望ましい。また、健常女性群と比較して、神経性やせ症（神経性無食欲症）の患者では計画外の妊娠や人工妊娠中絶が多いことが報告されており、妊娠の補助だけではなく、避妊の指導も必要である⁷⁾。体重減少性無月経、特に神経性やせ症（神経性無食欲症）の患者が妊娠した場合、母体の妊娠中の体重増加が乏しいと、胎児発育不全、低出生体重児、早産、器械分娩や帝王切開となる率の上昇など、母児のさまざまなリスクが上昇すると報告されている⁸⁾⁹⁾。したがって、妊娠が判明した場合には、産婦人科医は心療内科医・精神科医・心理士・栄養士などの専門職とチームを組み、妊娠中に適正な体重増加が得られるようサポートしていく必要がある⁷⁾。

検索キーワード：Pubmed で amenorrhea, BMI, anorexia nervosa のキーワードを用いて検索した。

また、医学中央雑誌で体重減少性無月経, BMI, 神経性無食欲症, 神経性食欲不振症を用いて検索した。ともに検索期間 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会報告：思春期における続発性無月経の病態と治療に関する小委員会（平成 9 年度～10 年度検討結果報告）。日産婦誌 1999; 51: 755—761 (III)
- 2) Chehab FF: J Endocrinol 2014; 223: T37—T48 PMID: 25118207 (III)
- 3) Kulkarni P, et al.: Int J Prev Med 2014; 5: 695—702 PMID: 25013688 (III)
- 4) 2007 年厚生労働省難治性疾患克服研究事業「中枢性摂食異常症に関する調査研究班」：神経性食欲不振症のプライマリケアのためのガイドライン hikumano.umin.ac.jp/AN_guideline.pdf（最終アクセス日 2018 年 7 月 12 日）(Guideline)
- 5) 高橋三郎, 他：DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 東京：医学書院, 2014; 332—338 (Guideline)
- 6) Travaglini P, et al.: Acta Endocrinol (Copenh) 1976; 81: 252—262 PMID: 813472 (III)
- 7) 榎野真美, 他：日本診療内科学会誌 2014; 18: 166—169 医中誌：2014357607 (III)
- 8) Bulik CM, et al.: J Clin Psychiatry 1999; 60: 130—135 PMID: 10084645 (II)
- 9) Stewart DE, et al.: Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 1194—1198 PMID: 3688074 (III)

CQ313 早発卵巣不全 (POI) の取り扱いは？*Answer*

1. 問診を的確に行う. (A)
2. 内分泌学的検査等を行う. (B)
3. 挙児希望がある場合は早期に専門とする医師に紹介する. (B)
4. 挙児希望がない場合はホルモン補充療法を行う. (B)
5. 必要時には心理的支援を含めたカウンセリングなどを行う. (C)

Key words : POI, POF, 続発性無月経, 40歳未満, 高ゴナドトロピン値, 低エストロゲン値

▷ 解説

1. 早発卵巣不全 (Primary ovarian insufficiency : POI)¹⁾とは、年齢40歳未満で、4か月以上の無月経があり (続発性無月経で第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。欧州ヒト生殖医学会 (ESHRE) ガイドラインでは Premature ovarian insufficiency : POIと表記され、また Premature ovarian failure (POF) も同義で使用される。早期卵巣枯渇あるいは卵巣減少が病態として存在する一方、加齢による閉経とは異なり卵巣機能が復活する例もみられる。自然発生例に限ればその頻度は2%ほどといわれている²⁾。

POI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³⁾などがあげられる。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。続発性無月経を主訴に受診した患者には、まず妊娠の有無を確認後、発症時期、期間、症状、既往歴 (とくに化学療法、放射線療法、卵巣の手術など)、家族歴、これまでの治療内容を問診することが重要である。

2. 内分泌検査としてFSH, LH, E₂, PRLを測定する。明確な診断基準はないが、少なくとも1か月以上の間隔で2回の測定を行い、高ゴナドトロピン (FSH>25mIU/mL)・低エストロゲン値によりPOIが疑われれば⁴⁾、さらに甲状腺機能検査、血糖検査、抗核抗体や抗DNA抗体検査などを行う。

そのほか、卵巣予備能の評価としては、抗ミュラー管ホルモン (AMH)、インヒビンBの血清測定値⁵⁾⁶⁾が利用可能であり (保険未収載)、経腔超音波検査による胞状卵巣数計測 (antral follicle count, AFC) も有用である。X染色体異常が原因である場合があり、染色体検査を行うことも考慮する (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)。また、甲状腺機能異常やホルモン産生卵巣腫瘍などが発見された場合は原因に対する治療を先行させる。

3. まず高ゴナドトロピン状態を抑制するため、ホルモン補充療法を開始する⁷⁾。POIの診断後でも、予測できない間欠的卵巣機能回復例があり、排卵を伴う場合 (11~46%) の妊娠成立は3~10%との報告もある⁸⁾。しかし、患者が現在、あるいは今後の挙児を希望する場合には速やかな治療の介入が望ましく、早期に生殖補助医療 (ART) を専門とする医師へ紹介する。海外では卵子提供も提案され、また最近では休眠原始卵巣覚醒 (IVA)⁹⁾など研究的臨床手法も報告されている。

4. POI患者は低エストロゲン状態によりホットフラッシュなどの症状や骨量低下、脂質プロファイルの悪化や心血管リスクの上昇などが多いことが報告されている¹⁰⁾。今後の挙児希望がない場合でもホ

ホルモン補充療法を行うことが基本であり¹¹⁾¹²⁾(ホルモン剤投与に関する詳細はホルモン補充療法ガイドライン¹³⁾を参照), ベネフィットとリスクを勘案して一般女性の閉経年齢である50歳頃まで継続することが望まれる。

5. 卵巣枯渇がある患者ではARTによっても不成功に終わる割合が高い。そのような不妊治療患者や若年でPOIと診断された症例などでは精神的に大きなストレスと不安を抱えるため, 必要があれば心理支援を含めた相談やカウンセリング受診も提案する^{4)10)11)14)~16)}。

検索キーワード: Pubmedで primary ovarian insufficiency, premature ovarian failure, management のキーワードで検索した。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) De Vos M, et al.: Lancet 2010; 376: 911—921 PMID: 20708256 (II)
 - 2) Mishra GD, et al.: Hum Reprod 2017; 32: 679—686 PMID: 28119483 (II)
 - 3) Aittomäki K, et al.: Cell 1995; 22: 82: 959—968 PMID: 7553856 (II)
 - 4) ESHRE Guideline Group on POI: Hum Reprod 2016; 31: 926—937 PMID 27008889 (Guideline) <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027> (最終アクセス日 2018年5月14日)
 - 5) Kalu E, et al.: Gynecol Endocrinol 2008; 24: 273—279 PMID: 18569032 (II)
 - 6) La Marca A, et al.: Fertil Steril 2006; 85: 1547—1549 PMID: 16616745 (II)
 - 7) Tariagni M, et al.: Fertil steril 2007; 87: 858—861 PMID: 17261285 (II)
 - 8) Bidet M, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3864—3872 PMID: 21994953 (II)
 - 9) Kawamura K, et al.: Hum Reprod 2015; 30: 608—615 PMID: 25567618 (II)
 - 10) De Vos M, et al.: Lancet 2010; 376: 911—912 PMID: 20706256 (III)
 - 11) ACOG Committee Opinion Number 698, May 2017, Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. Available from: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/co698.pdf?dmc=1&ts=20170623T2200151768> (最終アクセス日 2018年6月4日)
 - 12) ACOG Committee Opinion Number 605, July 2014, Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women. Available from: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/co605.pdf?dmc=1&ts=20180411T1241401469> (最終アクセス日 2018年6月4日)
 - 13) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編/監修: ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版, 東京: 日本産科婦人科学会 (Guideline)
 - 14) Mann E, et al.: Lancet Oncol 2012; 13: 309—318 PMID: 22340966 (I)
 - 15) Duijts SF, et al.: J Clin Oncol 2012; 30: 4124—4133 PMID: 23045575 (I)
 - 16) Christin-Maitre S: Horm Res Paediatr 2017; 87: 215—223 PMID: 28376481 (Review)
-

CQ314 ターナー症候群の管理は？*Answer*

1. 思春期以前に診断が確定した患者では、成長ホルモン治療の適応について専門とする医師にコンサルトする. (A)
2. 成長ホルモン治療が行われている患者では 12 歳以降遅くとも 15 歳までに身長が 140cm に達した時点で専門とする医師と相談のうえ、エストロゲン少量投与を開始する. (B)
3. 思春期年齢以降（おおよそ 15 歳以降）の産婦人科で診断が確定した患者も成長ホルモン治療の適応について専門とする医師にコンサルトする. (B)
4. すでに成人身長に達しているか、成長ホルモン治療の適応がない患者では、成人と同様のエストロゲン・プロゲステロン療法を行う. (A)
5. 妊孕性については、カウンセリングにより十分な配慮をもって説明する. (B)
6. 甲状腺機能異常・耐糖能異常・大動脈縮窄・性腺腫瘍など合併症について適時、検査や治療をする. (B)

Key words : ターナー症候群, ホルモン療法, 妊娠, 合併症

▷ 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・第 2 次性徴遅延（初経発来遅延や原発性無月経が主であるが続発性無月経もある）をきたす。性染色体には身長に關与する遺伝子を含めさまざまな遺伝子座があり、欠失部位によって表現型は異なる¹⁾。性腺は卵胞の喪失により萎縮しており streak gonad の形態をとることが多い。一部の患者、とくに正常核型とのモザイクでは、卵胞が存在し第 2 次性徴発現をみることがある。

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

1. 最終獲得身長を増加させるため、内分泌代謝科等ターナー症候群の診療に習熟した医師による成長ホルモン剤治療が原則となる。

2・3. 思春期に達した年齢（おおよそ 12 歳）以降遅くとも 15 歳までに身長が 140cm に達した時点で少量エストロゲン療法を開始することが望ましい。2～3 年間ほどのエストロゲン剤漸増投与の後に、成人と同様のホルモン補充療法に移行する^{2)~4)}（表 1 を参照）。

4. 成人身長に達した患者、あるいは骨端線閉鎖があり身長のさらなる伸びが期待できない患者では、骨粗鬆症などのエストロゲン欠乏症予防のため成人と同様のホルモン補充療法を開始する。適宜骨塩量を測定する²⁾。

5. 患者では第 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が、モザイクなどで卵胞が存在する場合には自然排卵あるいは過排卵刺激等で妊娠することもある。妊娠した場

(表1) ターナー症候群に対する思春期以降のホルモン療法^{2)~4)}

1) エストラジオール貼布剤(エストラーナ [®] テープ0.09mg/枚, エストラーナ [®] テープ0.18mg/枚, エストラーナ [®] テープ0.36mg/枚, エストラーナ [®] テープ0.72mg/枚) 注1	
0.09mg	2日ごとに貼り替え 6か月~12か月間
0.18mg	2日ごとに貼り替え 6か月~12か月間
0.36mg	2日ごとに貼り替え 6か月~12か月間
0.72mg	2日ごとに貼り替え 注2
2) 結合型エストロゲン剤(プレマリン [®] 0.625mg/錠)	
1/8錠	1日1回経口服用 6か月~12か月間
1/4錠	1日1回経口服用 6か月~12か月間
1/2錠	1日1回経口服用 6か月~12か月間
1錠	1日1回経口服用 注2
3) 成人と同様のホルモン補充療法	
ホルモン補充療法ガイドラインによりエストロゲン剤に加えてプロゲステロン剤を投与する。第2次性徴が不十分ならエストロゲン剤の増量(プレマリン2錠/日もしくはエストラーナテープ0.72mg2枚 2日ごとに貼り替え [但し, 成人における低エストロゲン症に限る])を考慮する。	

注1 添付文書上, エストラーナ[®]テープの分割貼付は不可であるが, 0.09mg以下からの投与開始も検討されている。

注2 成人と同様のホルモン補充療法への移行は, エストラジオール貼布剤0.72mgあるいは結合型エストロゲン剤1錠で6か月間経過するか, 途中で破綻出血が起こるか, のいずれかの早い時点で行うのがよい。

合は, 母体には甲状腺機能異常, 肥満, 糖尿病, 高血圧, 大動脈解離による母体死亡など, 胎児には流産, 早産, 胎児発育不全などのリスクが高くなるので²⁾⁵⁾, 妊孕性に加えて, それらのリスクも十分に説明する。患者が妊娠を目指す場合は, あらかじめ循環器専門医等による評価を依頼し, 関連する他科と連携して万全の対応を取る。また, 海外のガイドラインでは卵子提供による妊娠が選択肢として推奨されており, 治療開始前に関連する診療科でのスクリーニング検査を受け, 卵子提供による妊娠であっても妊娠高血圧や大動脈解離などの合併症が高率に発生することに関して十分な説明を行ったうえで, 周産期専門医および循環器専門医を含む医療チームで管理することが推奨されている²⁾。

6. 先天性心・血管系異常(大動脈縮窄など)・中耳炎・難聴を合併することがあり, 加齢により骨量低下・骨粗鬆症, 甲状腺機能異常, 耐糖能異常や肥満などが高頻度に発症するため, 他科と連携し定期的検査を行うとともに, 食事や運動などの生活指導を行う必要がある²⁾⁶⁾。Xモノソミー(45,X)患者の10~20%では構造異常Y染色体を有するため⁷⁾, 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⁸⁾。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考慮する。

検索キーワード: PubmedでTurner syndrome, management, pregnancy, hormone therapyのキーワードで検索した。医中誌検索でターナー症候群, 管理, ホルモン療法のキーワードで検索した。検索期間は2000/01/01~2018/05/18とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Ogata T, et al.: Hum Genet 1995; 95: 607-629 PMID: 7789944 (II)
- 2) Gravholt CH, et al.: Eur J Endocrinol 2017; 177: G1-G70 PMID: 28705803 (Guideline)
- 3) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編集・監修: ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版, 東京: 日本産科婦人科学会 ISBN: 978-4-907890-13-1 (Guideline)
- 4) エストラーナテープ[®]添付文書. http://www.hisamitsu.co.jp/medical/data/estrana_t.pdf (最終アクセス日2018/6/15)
- 5) Hewitt JK, et al.: Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 79: 606-614 PMID: 23844676 (III)
- 6) Sakakibara H, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2011; 37: 836-842 PMID: 21410832 (II)
- 7) Kocova M, et al.: Lancet 1993; 342: 140-143 PMID: 8101256 (II)
- 8) Canto P, et al.: Cancer Genet Cytogenet 2004; 150: 70-72 PMID: 15041227 (II)

CQ315 XY 女性の管理は？*Answer*

1. 診断確定後、当事者および親に適切なカウンセリングを行う。(B)
2. 性腺腫瘍発生の可能性を考慮し、嚴重な経過観察をするとともに、時期をみて予防的性腺摘出術を行う。(A)
3. アンドロゲン不応症候群 (AIS) では性腺摘除術後からエストロゲン補充療法を行う。(A)
4. XY 純粋型性腺形成不全症では、診断時からエストロゲンおよびプロゲステンの投与を行う。(A)

Key words : XY 女性, 性分化疾患, アンドロゲン不応症候群, 性腺異形成, ホルモン補充療法 (HRT)

▷ 解 説

核型が 46,XY でありながら表現型が女性を呈する疾患には、アンドロゲン不応症候群 (Androgen Insensitivity Syndrome, AIS), XY 純粋型性腺形成不全症 (Swyer 症候群), Leydig 細胞欠損症, テストステロン合成異常症 (とくに 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 欠損症), 5 α レダクターゼ欠損症などが含まれる。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¹⁾。これらの鑑別診断は、その後の治療やカウンセリング内容と関係するため正確を期す必要がある²⁾。診断には、理学所見, 生化学検査, 画像検査, 遺伝学的検査による系統的なアプローチが必要であり, その後の管理は内分泌学的治療や外科的治療のみならず患者や家族への心理学的支援など多岐にわたる³⁾。適宜, 性分化疾患を専門とする医師への紹介も考慮する。

1. 第 2 次性徴遅延や原発性無月経を主訴に初診する 경우가ほとんどである。身体所見や染色体検査・内分泌検査などにより確定診断に至った後に, 十分な準備のもとに, 本人を含めて時間をかけた正確な説明を行う必要がある。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, 第 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. AIS では胚細胞腫瘍やセミノーマが⁴⁾⁵⁾, 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⁶⁾⁷⁾, 原則として予防的性腺摘除術を行う。完全型 AIS ではアンドロゲンから変換されるエストロゲンが第 2 次性徴を誘導するため, 性的成熟が完了する思春期年齢以降に性腺摘出術を行う⁸⁾。その他の疾患では診断確定後早期であることが望ましい。いずれも患者・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に行われるのが一般的である⁹⁾。AIS には, 若年時には腔狭小があっても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¹⁰⁾が, 成長後も腔長が不十分な症例では外科的介入を必要とする場合もある。

3. 子宮形成がない患者（AIS, Leydig 細胞欠損症など）にはエストロゲン製剤によるホルモン補充を原則とする。

4. 子宮形成がある患者（XY 純粹型性腺形成不全症）には、エストロゲン単独作用による不正子宮出血や子宮内膜癌を防止するためにプロゲスチン製剤の併用が望ましい。特に性腺摘除後には、骨粗鬆症を予防するため必ずホルモン補充を行う必要がある。卵子提供による妊娠・出産例の報告は少数ある¹¹⁾。

検索キーワード：PubMed で、XY female, disorder of sex development, gonadal dysgenesis, androgen insensitivity syndrome, gonadectomy, management 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で、アンドロゲン不応症候群, XY 女性等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Griffin JE, et al.: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, D Valle D (eds.): The metabolic basis of inherited disease, New York: McGraw-Hill, 1989; 1919—1944 ISBN: 0070607281/9780070607286 (Textbook)
 - 2) Minto CL, et al.: Br J Obstet 2005; 112: 1407—1410 PMID: 16167945 (II)
 - 3) Hiort O, et al.: Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 520—529 PMID: 25022812 (III)
 - 4) Manuel M, et al.: Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 293—301 PMID: 1247071 (III)
 - 5) Verp MS, et al.: Cancer Genet Cytogenet 1987; 25: 191—218 PMID: 3548944 (II)
 - 6) Warner BA, et al.: Hum Genet 1985; 69: 79—85 PMID: 3967892 (I)
 - 7) Uehara S, et al.: J Hum Genet 2002; 47: 279—284 PMID: 12111377 (II)
 - 8) Purves JT, et al.: Complete androgen insensitivity: the role of the surgeon. J Urol 2008; 180: 1716—1719 PMID: 18715581 (III)
 - 9) 高井 泰：性決定遺伝子の異常 XY 女性。産婦人科の実際 2015; 64: 1245—1250 医中誌：2015407174 (III)
 - 10) Cheikhelard A, et al.: J Urol 2008; 180: 1496—1501 PMID: 18710728 (III)
 - 11) Jorgensen PB, et al.: Fertil Steril 2010; 94: 105—113 PMID: 19361791 (III)
-

CQ316 先天性の子宮形態異常の診断は？*Answer*

1. 随伴する以下の症状につき詳細な問診を行う。(A)
 - ①無月経, ②月経困難症や月経後の腹痛, ③月経後の出血, ④流産の既往や不妊,
 - ⑤骨盤内腫瘍や子宮内膜症, ⑥尿路, 骨格, 聴覚系の合併奇形
2. 以下の検査を適宜行い, その所見から総合的に診断する。(B)
 - ①腔鏡診・内診(または直腸診), ②経腹および経膣(または経直腸)超音波検査,
 - ③子宮卵管造影, ④骨盤MRI検査, ⑤子宮鏡
3. 不妊症・不育症を伴う場合にはまず不妊症・不育症の一般的な検査を行う。(B)

Key words : 子宮形態異常, 中隔子宮, 双角子宮, 不妊, 反復流産

▷ 解説

本CQでは重複子宮・双角子宮・中隔子宮などの先天性の子宮形態異常について述べる。先天性の子宮形態異常の発生頻度は200人に1人といわれている。その正しい診断は、妊孕性の評価、妊娠や分娩に与える影響の予測、手術適応の決定、術式の選択などにおいて決定的な意味をもつ。臨床症状と正しく関連づけられていない場合、不適切な手術が選択されるおそれがある¹⁾。

1. 先天性の子宮形態異常と関連づけられる臨床症状につき問診し、その有無をチェックする。

- ①ミューラー管の無形成による無月経。
- ②閉塞性の子宮形態異常に伴う月経困難症や周期性の腹痛、月経後の腹痛。
- ③交通性の子宮形態異常に起因する月経後の出血。
- ④産科的な問題(早産、胎児発育不全、胎位異常など)や不妊、反復する流産。
- ⑤月経血の貯留や逆流に起因する骨盤内腫瘍や子宮内膜症の発生。
- ⑥尿路、骨格、聴覚系の合併奇形に伴う症状。

2. 子宮形態異常の分類としては米国生殖医学会(American Society for Reproductive medicine; ASRM)の分類²⁾や、発生学的機序に注目したAciénの分類などがある¹⁾。子宮内腔が完全に左右に分離されるものを重複子宮、子宮底部が陥凹している(概ね>1cm)ものを双角子宮、外形は正常だが中隔(概ね>1.5cm)が存在するものを中隔子宮、子宮底部に内腔に向かって突出があるが中隔とまではいえないものを弓状子宮と呼ぶ³⁾。

子宮の形態を正しく把握するには漿膜面(外形)と内膜面(内腔)、両方の情報が必要である。腔鏡診・内診(または直腸診)・経腹および経膣(または経直腸)超音波検査に加え、子宮卵管造影・骨盤MRI検査・子宮鏡の所見から総合的に診断する。3D超音波検査も有用とされている⁴⁾。

先天性の子宮形態異常には片側の腎の低形成・無形成をしばしば合併する。経腹超音波検査・CT検査・尿路造影などの方法により尿路の合併奇形がないか評価する¹⁾。

機能性の子宮と月経血の流出路の閉塞を伴う子宮形態異常として、重複子宮に閉鎖腔となった腔を伴うWunderlich症候群や、双角子宮に嚢胞状の構造物が付属するHerlyn-Werner症候群がある⁵⁾。この場合、月経血の貯留による子宮留血症や腔血腫をきたして周期性腹痛の原因となったり、卵管を介して月経血が腹腔内に逆流し、癒着や子宮内膜症をきたして慢性腹痛の原因となったりするため、手術的治

療を早期に検討すべきである。閉塞部が開通できれば子宮を温存できるが、副角や片側子宮の摘出または子宮の全摘を行わざるを得ない症例も存在する。妊孕性の温存が困難である場合にはカウンセリングが必要となる。

3. 不妊症・不育症の女性には子宮形態異常の頻度が多い⁶⁾。特に中隔子宮の中隔部分では血管新生が乏しいので妊卵の着床に適していないと考えられている。不妊症の治療、不育症の改善、妊娠中の合併症リスクの改善などを目的として、双角子宮に対する子宮形成術（Strassmann 手術など）、中隔子宮に対する中隔切除術（Jones 手術、Tompkins 手術など）が行われ、近年では、子宮鏡下中隔切開術が行われるようになった⁷⁾。しかしながら、子宮形成術の手術効果に関してはランダム化比較試験などの前方視的研究がされていない³⁾。子宮形態異常を有する不妊女性であっても一般不妊治療により 80% は妊娠し、50% は正期産に至る⁸⁾。反復する流産や着床不全を強く疑う場合を除き、不妊女性においては、子宮形成手術よりもまず一般的な不妊検査・治療を試みることが勧められる。2010 年の厚生労働省研究班報告によれば、中隔子宮の場合、子宮腔内への突出（D）を中央部の子宮内腔長（C）で除した D/C 比が 0.61 以上だと流産のリスクが高く、手術により流産に関する予後がよくなる可能性がある⁹⁾。この報告では、双角子宮に対する手術により生児獲得率は上昇しなかったとしている⁹⁾。また、重複子宮では自然妊娠から正期産に至る例が多く、単一化手術を試みても手術による利益は得られないとされており、原則として手術の適応はない。

検索のキーワード：PubMed で uterine malformation, uterine anomaly, septate uterus, bicornuate uterus, infertility, recurrent pregnancy loss のキーワードで検索した。検索期間は 1990/01/01～2018/03/31 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Acien P, et al.: Hum Reprod Update 2011; 17: 693—705 PMID: 21727142 (III)
 - 2) The American Fertility Society: Fertil Steril 1988; 49: 944—955 PMID: 3371491 (Guideline)
 - 3) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2016; 106: 530—540 PMID: 27235766 (Guideline)
 - 4) Ghi T, et al.: Fertil Steril 2009; 92: 808—813 PMID: 18692833 (II)
 - 5) Dorais J, et al.: J Minim Invasive Gynecol 2011; 18: 262—266 PMID: 21354076 (III)
 - 6) Chan YY, et al.: Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 371—382 PMID: 21830244 (I)
 - 7) Pabuccu R, et al.: Fertil Steril 2004; 81: 1675—1678 PMID: 15193494 (II)
 - 8) Taylor E, et al.: Fertil Steril 2008; 89: 1—16 PMID: 18155200 (III)
 - 9) 齋藤 滋, 他: 厚生労働省研究班「不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究」平成 22 年度総合研究報告。 http://fuiku.jp/report/data_22/22_05.pdf (最終アクセス日 2018 年 4 月 4 日) (II)
-

CQ317 Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群の管理は？*Answer*

1. 十分なカウンセリングとフォローアップができる環境で、月経・妊孕性・性交に関し本人が理解可能な範囲の内容を説明する。(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豊富な施設で行う。(A)

Key words : ミュラー管, 先天異常, 子宮性無月経, 造腔術

▷ 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腔の発生がない先天異常である。染色体は 46,XX で、卵巣は正常あるいは時に多嚢胞状で、子宮性無月経であること以外、第 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。診断と治療にあたっては、28%程度ある腎奇形の検索を含めて、MRI による評価が極めて有用である¹⁾。

1. 子宮が痕跡的かつ無機能のため、無月経で妊孕性はない。また典型例では造腔術をしないと性交もできない。病態や治療について十分な知識をも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やその後のフォローアップが重要となる²⁾。病態の告知は患者の理解度や年齢を考慮し行う。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、わが国では卵子提供による代理懐胎は禁止されている。なお代理懐胎で生まれた 17 名の女兒に生殖器の異常は認められなかったと報告されている³⁾。

2. 十分なカウンセリングを行い、第 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。腔形成術後は、形成した腔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。小さな腔拡張器（プロテーゼ、日本性科学会から「腔ダイレーター」が購入可能）から始めて日数をかけて大きいプロテーゼへと交換していく非観血的方法を第 1 選択とすべきで、それにより腔拡張が得られることが多い⁴⁾。観血的手法は非観血的手法によって効果が得られなかった場合や、患者が非観血的手法を希望しない場合に選択される。

3. 観血的手法には種々の方法があるが、各術式には一長一短があり、どの方法が優れているかについては十分なエビデンスがない。その施設で得意としている方法や、侵襲性がより少ない術式から選択していくことが推奨される。豊富な経験を持つ施設で手術を受け、適切な心理社会的支援を受けることが重要である。腹腔鏡を併用した Vecchietti 法は Davydov 法や Ruge 法に比べて手術時間が有意に短く⁵⁾、十分な効果が得られない場合でも他法による修正は可能と考えられているため、可能な施設では Vecchietti 法を優先して選択することも提案されている⁶⁾。

検索のキーワード : PubMed で vaginal agenesis, neovaginoplasty のキーワードで検索した。検索期間は 1990/01/01~2018/03/31 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Preibsch H, et al.: Eur Radiol 2014; 24: 1621—1627 PMID: 24737529 (II)
 - 2) Reichman DE, et al.: Fertil Steril 2010; 94: 1941—1943 PMID: 20172513 (III)
 - 3) Petrozza JC, et al.: Fertil Steril 1997; 67: 387—389 PMID: 9022619 (III)
 - 4) Committee on Adolescent Health Care: Obstet Gynecol 2018; 131: e35—e42 PMID: 29266078 (Guideline)
 - 5) Bianchi S, et al.: Fertil Steril 2011; 95: 1098—1100 e1091—e1093 PMID: 21168132 (II)
 - 6) Callens N, et al.: Hum Reprod Update 2014; 20: 775—801 PMID: 24899229 (III)
-

CQ318 不妊症の原因検索としての一次検査は？*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核酸増幅検査 (B)
5. 卵管疎通性検査 (B)
6. 精液検査 (A)
7. 頸管因子検査 (B)

Key words : 基礎体温, 卵管疎通性検査, 精液検査, 頸管因子検査, 卵巣予備能, 抗ミューラー管ホルモン

▷ 解説

不妊症の原因検索に関する検査と並行して、生活習慣の改善や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、風疹抗体価検査などを行うことが勧められる。不妊症治療を希望するカップルに対し、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一次スクリーニング検査として上記の検査があげられる¹⁾²⁾。それぞれの不妊症検査は月経周期に応じて行う。

1. 基礎体温測定は排卵や黄体機能を簡易的に評価でき、検査の日程を決めるうえでも有用である。検査周期から治療周期まで測定することが望ましい³⁾。

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、器質的病変の有無の精査に用いられる。また、経腔超音波検査は卵巣発育モニタリングに欠かせない⁴⁾⁵⁾。

3. 内分泌系一次スクリーニング検査としては、黄体化ホルモン (LH)、卵巣刺激ホルモン (FSH)、エストラジオール (E_2)、乳汁分泌ホルモン (PRL)、プロゲステロン (P_4)、テストステロン (T)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 測定が挙げられる¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾。測定項目は対象症例および月経周期によって異なる。卵巣機能評価としてのホルモン基礎値は卵胞期初期に相当する月経周期 3~7 日目に FSH、LH、 E_2 の 3 項目を測定する。また、乳汁漏出症例はもとより、排卵障害や稀発月経が認められる症例では PRL の測定が望ましい。特に多嚢胞性卵巣症候群 (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。負荷テストや甲状腺ホルモン検査 (free T_3 , free T_4) は、必要であると評価された症例に対して施行する¹⁾⁷⁾。

4. 不妊のスクリーニング検査としてはクラミジア抗体検査 (IgG, IgA) の意義が深い⁸⁾⁹⁾。治療歴のない抗体陽性例や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⁸⁾。子宮頸管クラミジア核酸増幅検査は、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、腹腔内の感染症例では、感染を確認できないこともある⁹⁾。

5. 卵管疎通性検査には子宮卵管造影, 超音波下卵管通水法, 卵管通気法の3種類がある. 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. 子宮内腔の形態評価には子宮鏡および子宮卵管造影, sonohysterography (SHG) が有用である³⁾¹⁰⁾. なお, クラミジア感染が疑われる症例や, 腹部手術の既往歴のある症例など, 卵管周囲癒着や腹腔内癒着が疑わしい症例に関しては, 早期に積極的にスクリーニング検査として実施することが望ましい.

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)は一次スクリーニングとして可能である. しかし, 検査結果異常のうち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¹¹⁾, 超音波検査やホルモン検査により特定された至適検査日に実施することが重要である. 抗精子抗体測定は保険未収載であり, 精子頸管粘液適合試験不良症例に対して施行することが推奨されているため¹²⁾, 一次スクリーニングに含まなくともよい. 子宮内膜日付診は信頼精度をもった診断はできないと結論されており, 一次スクリーニング検査として施行する根拠はない¹³⁾. 近年, 卵巣予備能の指標となる内分泌検査として, 抗ミュラー管ホルモン(AMH)を測定する施設が増加している. 不妊症の原因検索としての検査には該当せず, 保険診療外の検査であるが, 排卵誘発剤に対する卵巣の反応性を予測し, 患者への説明や至適な排卵誘発法の選択にあたっての判断材料となる一次検査と位置づけられつつある¹⁴⁾.

検索キーワード: PubMedでinfertility, screeningのキーワードを用いて検索した. また, 医学中央雑誌で不妊症, 検査のキーワードを用いて検索した. とともに検索期間は1990/01/01~2018/02/05とした. さらに関連文献をハンドサーチで追加した.

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 PMID: 17055838 (Guideline)
 - 3) 斎藤誠一郎ら: 産婦治療 2003; 87: 229—236 医中誌: 2004038614 (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, et al.: Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17: 405—410 PMID: 15976548 (III)
 - 6) 青野敏博: 新女性医学大系 第15巻, 東京: 中山書店, 1998; 16—21 (III)
 - 7) 日本生殖医学会: 生殖医療の必修知識, 東京: 日本生殖医学会, 2017; 71—74 (III)
 - 8) 日本生殖医学会: 生殖医療の必修知識, 東京: 日本生殖医学会, 2017; 89—92 (III)
 - 9) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン 2016. 日性感染症会誌 2016; 22: 62—66 (III)
 - 10) 日本生殖医学会: 生殖医療の必修知識, 東京: 日本生殖医学会, 2017; 93—96 (III)
 - 11) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, Fifth ed., Geneva: World Health Organization, 2010; 122—129 (III)
 - 12) Naz RK, et al.: Fertil Steril 1994; 61: 1001—1013 PMID: 8194608 (III)
 - 13) Murray MJ, et al.: Fertil Steril 2004; 81: 1333—1343 PMID: 15136099 (III)
 - 14) Dewailly D, et al.: Hum Reprod Update 2014; 20: 370—385 PMID: 24430863 (III)
-

CQ319 原因不明不妊に対する対応は？*Answer*

1. 女性の年齢，不妊期間，社会的背景などを考慮して，検査・治療方針を提案する。(A)
2. 一次検査では特定できない病態について説明し，原因を明らかにするために二次検査を行う。(B)
3. 女性の年齢と不妊期間を考慮し，以下を選択する。(C)
 - 1) タイミング指導を含む6～12周期程度の待機療法を行う。
 - 2) 排卵誘発治療，配偶者間人工授精（AIH）のいずれか，または併用療法を行う。
 - 3) 早期に生殖補助医療を提案する。

Key words：原因不明不妊，年齢，高年女性，人工授精，クロミフェン，ゴナドトロピン療法

▷解説

不妊期間が1年以上で，不妊症の一次検査（CQ318参照）を行っても明らかな異常を認めない場合を原因不明不妊（または機能性不妊，unexplained infertility）という。一次検査で評価が難しい病態としては，黄体化未破裂卵胞，軽症の子宮内膜症，軽度の卵管周囲癒着，卵管の配偶子輸送障害，着床障害，受精障害，卵子活性化障害などがあり，検査の追加や治療の過程で原因が明らかになる場合もある。原因不明不妊の診断に際しては，行われた検査の適切性，評価の妥当性について再確認する。

1. 原因不明不妊への対応に関してはさまざまな見解があるが，最も配慮すべきことは女性の年齢と不妊期間である。とくに女性の年齢は妊孕性を規定する最も重要な因子であり，晩婚化や望児年齢の高齢化が進行している現在，治療を急がなくてはならない場合が多い。ただし，就労状況や経済的事情など社会的背景にも配慮する必要がある。

2. 一次検査には，骨盤内の器質的異常を調べる経腔超音波検査，排卵因子に関するホルモン検査，卵管疎通性検査，精液検査，頸管因子検査（性交後試験）などがある（CQ318参照）。卵管周囲癒着や軽症子宮内膜症など骨盤内の微細な器質的病変は，内診，経腔超音波断層検査，子宮卵管造影検査では診断が困難であり，腹腔鏡により初めて診断されることが多い¹⁾²⁾。腹腔鏡を行うと，原因不明不妊の頻度は10～15%から10%未満に低下すると報告されている。患者が骨盤内の異常の有無の診断と自然妊娠を希望する場合は，腹腔鏡検査の適応となる。子宮内膜ポリープ，軽度の子宮腔癒着や形態異常などの子宮内腔の病変も通常の画像検査では見逃されることがある。軟性鏡（ファイバースコープ）を用いた子宮鏡検査は低侵襲であり，外来で実施可能である。

原因不明不妊では卵管性不妊と比較して，生殖補助医療（Assisted reproductive technology：ART）における受精率と胚発生率が低いと報告されている³⁾。精液検査所見から精子の受精能を評価するのは困難であり，ARTを施行して初めて受精障害と診断されることがある。精子の受精能検査には，透明帯結合試験やハムスターテストなどさまざまな方法があるが，いずれも研究的な検査であり治療予後との相関が確立されていない。

3. 生殖年齢における高年女性（advanced maternal age）の定義は明確でないが，欧米のNICE（national institute for health and clinical excellence）⁴⁾やASRM⁵⁾のガイドラインでは，妊孕性

の低下が顕在化する 36 歳以上と説明している。女性の年齢が若く、かつ不妊期間が短い場合は、6 か月間から 1 年間のタイミング指導 (Timed intercourse : TI) により自然妊娠を期待できることから⁶⁾⁷⁾、待機療法から開始することが勧められる。一方、高年女性においては、早期の検査や治療が必要となる。特に女性の年齢が 37~38 歳以上の場合や、不妊期間が 3 年以上の場合には、卵巢予備能の低下や自然妊娠を期待できない病態が介在する可能性を考慮し、ART という選択肢を早期に提示する必要がある。

原因不明不妊において待機療法で妊娠が成立しない場合の治療としては、排卵誘発治療、配偶者間人工授精 (artificial insemination with husband's semen : AIH)、あるいはこれらの組み合わせが広く行われている。近年、原因不明不妊に対するクロミフェンを用いた排卵誘発治療の効果には否定的な見解が多く⁸⁾、7 件の RCT のメタアナリシスはクロミフェン単独療法では妊娠率が向上しないと結論している⁹⁾。intrauterine insemination (IUI) に排卵誘発療法を併用する場合においても、クロミフェンはゴナドトロピン療法と比較して有用性が低いと報告されている¹⁰⁾。また原因不明不妊に対してアロマターゼ阻害薬のレトロゾールを使用した場合、生児出産率はゴナドトロピン療法より低く、クロミフェン単独療法と同等であり、多胎妊娠の頻度はいずれよりも低いと報告されている¹¹⁾。原因不明不妊に対する頸管内精子注入と IUI の有効性を、FSH 製剤による排卵誘発の有無を加味して比較解析した大規模な RCT¹²⁾では、排卵誘発を行った IUI の群で最も妊娠率が向上することが示されている。また、排卵誘発を併用しない IUI は妊娠率の向上に寄与しないとする報告もあり¹³⁾、原因不明不妊症に対する AIH においては、ゴナドトロピン療法を併用した IUI が最も有効と考えられる。

排卵誘発に際しては、多胎妊娠のリスクについてのインフォームドコンセントと防止策が必要である。ゴナドトロピンを使用する場合には、低用量で開始して必要に応じて漸増する方法 (CQ324) により、高用量投与と妊娠率は変わらず、リスクを低減できると報告されている¹⁰⁾¹⁴⁾。IUI の治療周期数については、上限 6 回を目安に、女性年齢、不妊期間を考慮して実施回数を決定する¹⁰⁾。なお、原因不明不妊に対する IUI と TI について、排卵誘発の有無を加味して生児出産率や多胎妊娠率を比較した最新のメタアナリシスでは、IUI の優位性を支持する十分なデータは示されていない¹⁵⁾。

ART は治療周期あたり妊娠率が最も高く、妊娠達成期間も短い治療と考えられている。最新の RCT のメタアナリシスにおいても、原因不明不妊に対する IVF は待機療法や自然周期 IUI に比べ生児出産率が高いことが示されている。また、クロミフェン-IUI で妊娠が成立しない場合には、ゴナドトロピン併用 IUI に進むよりも、IVF を選択した方が高い生児出産率を得られることが示されている¹⁶⁾。原因不明不妊に対する治療のステップアッププロトコールを、クロミフェン-IUI 療法 3 周期、次いで rFSH-IUI 療法 3 周期、最後に ART 6 周期とした RCT においても、rFSH-IUI 療法を省略したほうが時間と経費を節約でき、累積妊娠率も高かったと報告されている¹⁷⁾。また、NICE のガイドラインは、妊娠率や生児出産率増加に寄与するというエビデンスに乏しいとの理由から、原因不明不妊に対するクロミフェン療法および IUI は推奨しないという立場をとり、不妊期間として 2 年間で妊娠しない場合は初めから IVF を提案すべきとしている⁴⁾。

検索キーワード : Pubmed で、unexplained infertility, expectant management, ovarian stimulation, intrauterine insemination, in vitro fertilization, advance age 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で、原因不明不妊、排卵誘発、生殖補助医療等のキーワードを用いて文献を検索した。検索期間は 1990/01/01~2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Tsuji I, et al.: *Tohoku J Exp Med* 2009; 219: 39—42 PMID: 19713683 (III)
- 2) Bonneau C, et al.: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 163: 57—61 PMID: 22512828 (II)
- 3) Gurgan T, et al.: *Fertil Steril* 1995; 64: 93—97 PMID: 7789586 (II)
- 4) Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems (2013) NICE guidelines [CG156] (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-35109634660549>) (最終アクセス日 2018年3月24日)
- 5) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: *Fertil Steril* 2015; 103: e44—e50 PMID: 25936238
- 6) Wordsworth S, et al.: *Hum Reprod* 2011; 26: 369—375 PMID: 21127355 (I)
- 7) Brandes M, et al.: *Hum Reprod* 2011; 26: 360—368 PMID: 21163857 (II)
- 8) Kamath MS, et al.: *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26: 729—738 PMID: 22951769 (II)
- 9) Hughes E, et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD000057 PMID: 20091498 (I)
- 10) Cantineau AE, et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005356 PMID: 17443584 (I)
- 11) Diamond MP, et al.: *N Engl J Med* 2015; 373: 1230—1240 PMID: 26398071 (I)
- 12) Guzick DS, et al.: *N Engl J Med* 1999; 340: 177—183 PMID: 9895397 (I)
- 13) ESHRE Capri Workshop Group: *Hum Reprod Update* 2009; 15: 265—277 PMID: 19240042 (I)
- 14) Sengoku K, et al.: *Hum Reprod* 1999; 14: 349—353 PMID: 10099977 (I)
- 15) Verhulst SM, et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD001838 PMID: 26892070 (I)
- 16) Pandian Z, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 19: CD003357 PMID: 22513991 (I)
- 17) Reindollar RH, et al.: *Fertil Steril* 2010; 94: 888—899 PMID: 19531445 (I)

CQ320 男性不妊治療は？*Answer*

1. 男性不妊症の原因検索は泌尿器科医と連携して行うことが勧められる。(B)
2. 乏精子症に薬物療法を行う。(C)
3. 軽度の乏精子症，精子無力症に対して配偶者間人工授精（AIH）を行う。(B)
4. 重度の乏精子症，精子無力症に対して体外受精・顕微授精を行う。(B)
5. 無精子症・重度の乏精子症の原因検索および治療に際しては，男性不妊を専門とする泌尿器科医と相談し，治療方針を決定する。(B)
6. 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提供精子を用いた人工授精（AID）を選択することができる。(C)
7. 勃起・射精障害などの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)

Key words：男性不妊，乏精子症，精子無力症，無精子症，提供精子を用いた人工授精，TESE, micro TESE

▷解説

男性不妊の原因は，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，陰茎奇形による性交障害など多岐にわたる。精液検査は，WHO 基準による評価が一般的に行われる¹⁾。精液所見は，被験者の禁欲期間，個人内変動，検者間・施設間差などによって，結果が大きく変動することもある。2010年に大幅な改訂がなされたWHOの新基準では，精液量 1.5mL 以上，精子濃度 15×10^6 /mL 以上（射精あたりの総精子数 39×10^4 以上），運動率 40%以上（前進運動精子率 32%以上），正常精子形態率 4%以上を正常としており¹⁾，これに基づいて原因検索を行う。異常を認めた場合は，精液検査標準化ガイドライン²⁾に従って少なくとも3か月以内に2回以上検査したうえで，乏精子症，精子無力症，精子死滅症，無精子症などに分類し，重症度を評価する。

1. 男性不妊症の原因検索は治療方針の決定に重要である。精液検査で異常を認める場合は，可能な限り泌尿器科医と連携して原因検索を行うことが勧められる。

2. 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³⁾。副作用の少ない非内分泌療法として，ビタミン剤（ビタミンB12・ビタミンE），カリジノゲナーゼ，漢方薬剤（補中益気湯，八味地黄丸，柴胡加竜骨牡蠣湯，など）が用いられるが，作用機転やその有効性は必ずしも明らかでない⁴⁾。これらの薬剤は産婦人科診療の中で導入することは可能と考えられる。一方，hypogonadotropic hypogonadismには内分泌療法としてゴナドトロピン（rFSH/uFSH/hCG）療法が適応となる。また，乏精子症にクロミフェンなどが用いられることがあるが，いずれも泌尿器科医による治療が適切である。

3. 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AIH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。排卵誘発を併用したAIHにより妊娠率の向上が得られると考えられているが，そのことを示

すデータは不十分である⁵⁾⁶⁾。

4. 重度の乏精子症や精子運動不良例などで、AIHによる妊娠が期待できない場合には生殖補助医療 (Assisted reproductive technology : ART) が有効である。とくに現在施行されている ART の過半数を占めている顕微授精は、重度の乏精子症に対する有効性が高い⁷⁾。児の染色体異常や先天性形態異常の発生には関連しないことが報告されているが⁸⁾、十分に解明されていないリスクが存在する可能性もあり、治療に際しては十分なインフォームドコンセントが必要である⁹⁾。

5. 無精子症・重度の乏精子症に際しては、男性不妊を専門とする泌尿器科医と連携し、原因に基づいた治療方針を決定すべきである。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。精索静脈瘤は手術により精液所見の改善が期待できるため、精液性状不良例では積極的に考慮する。

患者の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¹⁰⁾。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。男性不妊に関わる遺伝子変異には Y 染色体長腕上の AZF (azoospermic factor) 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^{11)~13)}。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。いずれも、臨床遺伝専門医などによる正確な遺伝カウンセリングのうえで検査および治療に進むことが肝要である。

6. TESE (精巣内精子採取術) あるいは micro TESE で夫の精子が採取できなかった場合、あるいは精子が採取できないと判断される場合、また、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などに提供精子を用いた人工授精 (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”¹⁴⁾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。

7. 性機能障害の潜在的な患者は多く、わが国には勃起不全 (ED) が 1,000 万人以上存在することが推定される¹⁵⁾。原因は心因性、神経性、血管性などに分類される。診療の現場で訴えることが少なく、聞き出すことが肝要である。問題解決のために専門的なカウンセリングや治療方針が求められる場合もあり、適宜泌尿器科医と連携して治療を行うことが望ましい。

検索キーワード: Pubmed で、male infertility, intrauterine insemination, Assisted reproductive technologies, azoospermia, oligospermia, asthenospermia, testicular sperm extraction 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で、男性不妊、乏精子症、精子無力症、無精子症、提供精子を用いた人工授精等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) World Health Organization: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed, Switzerland: WHO Press, 2010
 - 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
 - 3) 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 医中誌: 2002115554 (II)
 - 4) 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)

- 5) The ESHRE Capri Workshop Group: Intrauterine insemination. *Human Repro Update* 2009; 15: 265—277 PMID: 19240042 (II)
 - 6) Cissen M, et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD000360 PMID: 26915339 (I)
 - 7) 平成 28 年度倫理委員会：登録・調査小委員会報告. *日産婦誌* 2017; 69: 1841—1915 (III)
 - 8) Belva F, et al.: *Hum Reprod* 2008; 26: 1752—1758 PMID: 18628260 (I)
 - 9) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: *Fertil Steril* 2008; 90: S182—S184 PMID: 19007624 (III)
 - 10) 日本生殖医学会編：会告. *日本生殖医療ガイドブック 2010*, 東京：金原出版, 2010: 331—332
 - 11) Tiepolo L, et al.: *Hum Genet* 1976 28; 34: 119—124 PMID: 1002136 (II)
 - 12) Simoni M, et al.: *Int J Androl* 2004; 27: 240—249 PMID: 15271204 (III)
 - 13) Foresta C, et al.: *Endocr Rev* 2001; 22: 226—239 PMID: 11294825 (II)
 - 14) 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: http://www.jsog.or.jp/kaiin/html/kaikoku/H9_5.html (最終アクセス日 2019 年 2 月 11 日)
 - 15) 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
-

CQ321 子宮卵管造影で卵管に異常所見がみられた場合の取り扱いは？

Answer

1. 卵管間質部閉鎖の所見が得られた場合は、機能性閉鎖を除外する。(B)
2. 両側の卵管近位部閉鎖と診断された場合は、体外受精あるいは選択的卵管通水などを検討する。(B)
3. 卵管周囲癒着・卵管采癒着や卵管留水症が疑われた場合は、腹腔鏡等による手術を行う。(C)
4. 卵管留水症を有し、胚移植を行っても妊娠しない場合には、卵管に対する手術を考慮する。(B)

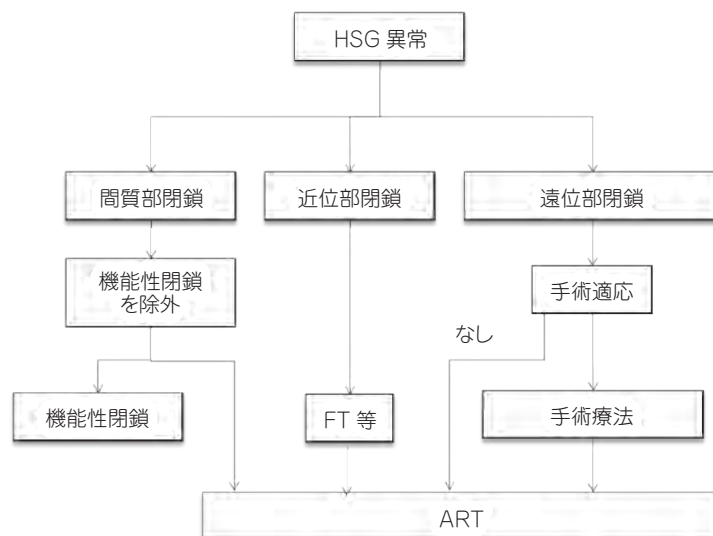
Key words : 子宮卵管造影, 腹腔鏡, 卵管鏡, 卵管形成術, 体外受精

▷ 解説

不妊原因（女性因子）の約 25～35%が卵管因子といわれ、その 50%以上が卵管炎に起因する¹⁾。異所性妊娠、子宮内膜症、開腹手術の既往なども原因になる。卵子の pick-up や受精卵輸送障害、受精と受精卵発育を担う卵管内環境の悪化で不妊となる。卵管疎通性検査として子宮卵管造影（HSG）は有用であるが、腹腔鏡検査と比較したメタアナリシス²⁾によると卵管通過性の感度は 0.65、特異度は 0.83 で、卵管疎通性の診断には限界がある。近位卵管閉鎖の HSG 所見でも、1 か月後の再 HSG で³⁾60% に、HSG 後の腹腔鏡検査で同様の率で卵管疎通性が認められ⁴⁾⁵⁾、機能性閉鎖を除外する必要がある。

最終的に卵管性不妊と診断された場合、手術療法か体外受精を選択する（図 1）。治療選択に際し、患者年齢、卵巣予備能、既往妊娠や他の不妊原因の有無なども参考にする。

1. 卵管間質部閉鎖；HSG で卵管間質部閉鎖の場合、粘液栓や膜状癒着による一時的閉鎖や子宮筋攣縮による機能性閉鎖を除外するために、選択的卵管造影や通水を試みる。



(図 1) HSG 異常部位と治療方針

2. 両側卵管近位部閉鎖：片側閉鎖では自然妊娠の可能性がある。両側近位側卵管閉鎖が疑われた場合には、子宮鏡下の卵管への選択的通水（通色素）を試み、疎通性がない時は卵管鏡下卵管形成術（FT）を行うこともできる。FT後の妊娠率は約30%といわれ⁶⁾、妊娠しない場合は、一般には体外受精を行うが、microsurgeryによる吻合術を行う場合もある。

3. 卵管遠位部閉鎖：遠位側卵管病変とは、卵管周囲癒着や卵管留水症等である。限局的でフィルム状の癒着は予後良好で、癒着剥離術後1年間の累積妊娠率は、未治療の8%に比し40%と高率である⁷⁾。腹腔鏡下卵管開口・卵管采形成術の妊娠率は、癒着や卵管上皮の障害の程度に依存する⁸⁾。軽度の卵管留水症に対する卵管開口術後の妊娠率は58～77%、異所性妊娠率は2～8%で、一方、高度癒着を伴う卵管留水症の卵管采形成術後妊娠率は0～22%と低い⁸⁾⁹⁾。高度な卵管癒着・卵管壁が菲薄化した卵管水腫・卵管上皮の欠如など卵管が修復不可能な場合には、体外受精を行う。

4. 卵管留水症を有する体外受精不成功例に対して：卵管留水症は、卵管内貯留液の子宮内腔への逆流で受精卵と子宮内膜の着床能低下を招き、妊娠率が半減し流産率が上がる¹⁰⁾。腫大卵管が大きいほど、影響は大きい¹¹⁾。胚移植でも妊娠しない体外受精不成功例では、卵管切除・閉鎖術は特に有用で、積極的に手術を考慮する。ただし、妊娠率が低くても手術を希望しない患者もいるので注意が必要である。

1) 卵管切除術：卵管留水症合併の体外受精予定患者に卵管切除術を施行すると、卵管留水症を有しない患者と同等の妊娠率、生児獲得率を得られる¹¹⁾¹²⁾。Cochrane reviewでは、卵管留水症合併女性は体外受精前に卵管切除術あるいは卵管閉鎖を考慮すべきであるとしている¹³⁾¹⁴⁾。さらに、片側のみの卵管留水症でさえ、この切除により体外受精の成績が著明に改善すると報告されている¹⁵⁾。

腹腔鏡下卵管切除術では、卵巣への血液供給確保のため卵管側近くで切断する^{16)~18)}。

2) 人工的卵管閉鎖術：バイポーラ電極やクリップによる卵管峡部の切断や閉鎖により、子宮内腔と卵管留水腫と交通を遮断するだけで、卵管留水症を有する体外受精患者の妊娠率の改善に効果的である¹⁹⁾。

検索キーワード

Pubmedで#1 Search “hysterosalpingography” 4,698, #1 & #2 Search “infertility” 1,797件, #1 & #2 & 3 Search “guidelines” 15件が抽出された。検索期間は2009/01/01～2017/12/31とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Honoré GM, et al.: Fertil Steril 1999; 71: 785—795 PMID: 10231034 (II)
- 2) Swart P, et al.: Fertil Steril 1995; 64: 486—491 PMID: 7641899 (II)
- 3) Dessole S, et al.: Fertil Steril 2000; 73: 1037—1039 PMID: 10785234 (II)
- 4) Evers JL, et al.: Semin Reprod Med 2003; 21: 9—15 PMID: 12806555 (II)
- 5) Johnson N, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2002; 3: CD003718 PMID: 12137708 (I)
- 6) Sueoka K, et al.: Hum Reprod 1998; 13: 71—74 PMID: 9512231 (II)
- 7) Tulandi T, et al.: Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 354—357 PMID: 2309813 (II)
- 8) Nackley AC, et al.: Fertil Steril 1998; 69: 373—384 PMID: 9531862 (II)
- 9) Zeyneloglu HB, et al.: Fertil Steril 1998; 70: 492—499 PMID: 9757878 (II)
- 10) Practice Committee of the ASRM: Fertil Steril 2008; 90: S66—S68 PMID: 19007649 (Guideline)
- 11) Strandell A, et al.: Hum Reprod 1999; 14: 2762—2769 PMID: 10548619 (I)

-
- 12) Dechaud H, et al.: *Fertil Steril* 1998; 69: 1020—1025 PMID: 9627287 (I)
 - 13) Johnson N, et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD002125 PMID: 20091531 (I)
 - 14) Practice Committee of the ASRM: *Fertil Steril* 2015; 103: e37—e43 PMID: 25958255 (III)
 - 15) Shelton KE, et al.: *Hum Reprod* 1996; 11: 523—525 PMID: 8671258 (II)
 - 16) Chan CC, et al.: *Hum Reprod* 2003; 18: 2175—2180 PMID: 14507841 (II)
 - 17) Dar P, et al.: *Hum Reprod* 2000; 15: 142—144 PMID: 10611204 (II)
 - 18) Strandell A, et al.: *Hum Reprod* 2001; 16: 1135—1139 PMID: 11387282 (I)
 - 19) Stadtmauer LA, et al.: *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 367—371 PMID: 10942471 (II)
-

CQ322 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. PRL 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 異常高値の場合は視床下部・下垂体腫瘍を精査する。(B)

Key words : 高プロラクチン血症, 乳汁分泌, プロラクチノーマ, 甲状腺機能

▷ 解説

1. 一般に血清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, CLIA 法 4.3~32.4ng/mL, ECLIA 法 4.9~29.3ng/mL であるが、現在では主に CLIA 法あるいは ECLIA 法が用いられている。<EIA 法は TOSOH, CLIA 法は BML, LSI メディエンス, 富士レビオ, CRC, ECLIA 法は SRL, Roche diagnostics>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。PRL 値が基準値を超え、異常高値を示すものを高プロラクチン血症という。

PRL 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)。また以下のような測定上の問題点もある。ひとつは非常に高い 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点 (Hook Effect), いまひとつはマクロプロラクチンの存在により検査値は高くても生理作用が低い点である。マクロプロラクチンはプロラクチンと IgG の複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。患者血清を等量の 25%ポリエチレングリコール (PEG) と混合させると, マクロプロラクチンは γ -グロブリンと共沈するため, 遠心後の上清を測定する PEG 法が診断に有用である。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, 解釈の際には症状の有無を考慮するのが実際的である¹⁾。

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。無月経と乳汁漏出を呈する患者の 3 分の 2 は高プロラクチン血症である。その 3 分の 1 はプロラクチノーマを有する。一方, 無月経で乳汁漏出の無い婦人の高プロラクチン血症頻度は 15%程度, 月経異常なく乳汁漏出のみを呈する婦人の 50%は正常 PRL 値を示す。乳汁漏出を有する婦人の 3 分の 1 は正常月経周期をもつ。

PRL は睡眠, 運動, 食事・飲水, 精神的ストレス, 妊娠, 授乳, 乳房刺激などの生理的要因によっても上昇をもたらす²⁾。

高プロラクチン血症を起こす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%みられる³⁾。比較的まれな疾患としてはサルコイドーシス, ヘルペスや胸部手術などの胸壁疾患,

そのほか慢性腎不全や、肝硬変、てんかんなどがある。検査はLH, FSH, PRL, E₂を測定する。PRL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、月経終了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⁴⁾。PRL値が高いにもかかわらず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が解離する場合がある(マクロプロラクチン血症)、その場合、症状がない限り治療を必要としない。

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

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。スルピリドは中枢神経薬以外に抗潰瘍薬としての適応もあるので注意が必要である。商品名はドグマチール[®]、アビリッド[®]、ミラドール[®]、ベタマック[®]、クールスパン[®]、ビリカップル[®]などである。近年抗うつ薬として使用されることが多いSSRI/SNRIや、婦人科でも使用することが多いH₂ブロッカーやメトクロプラミド、経口避妊薬を含むエストロゲン製剤でも高プロラクチン血症を起こすので注意が必要である。

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血症患者の50~80%に認められる。月経異常あるいは無月経の程度をCQ302を参考にして評価する。

5. 画像診断を行うべきPRL値には一定の見解がない。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(径10mm未満の下垂体腫瘍をミクロアデノーマ、以上のものをマクロアデノーマという)。PRL150ng/mL以上の患者の大部分はプロラクチノーマ患者である。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⁵⁾⁶⁾。複数回連続しての検査で100ng/mL以上の時は、腫瘍性疾患の可能性を考えてMRIを行い、内分泌内科医または脳神経外科に紹介を検討する。

検索用キーワード: PubMedでhyperprolactinemia, prolactinoma, pituitary adenomaのキーワードで検索した。また医学中央雑誌で高プロラクチン血症, プロラクチノーマ, 下垂体腺腫のキーワードで検索した。ともに検索期間は1990/01/01~2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Biller BMK, et al.: J Reprod Med 1999; 44: 1075—1084 PMID: 10649814 (Guideline)
 - 2) 倉智敬一, 他: 臨床科学 1981; 17: 369—375 医中誌: 1981158367 (II)
 - 3) 青野敏博: 高プロラクチン血症. 図説プロラクチン, 東京: 医歯薬出版, 1985; 33—40 (III)
 - 4) Vekeman M, et al.: J Clin Endocrinol Metab 1977; 44: 989—993 PMID: 558225 (II)
 - 5) Casanueva FF, et al.: Clin Endocrinol 2006; 65: 265—273 PMID: 16886971 (Guideline)
 - 6) Melmed S, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 273—288 PMID: 21296991 (Guideline)
-

CQ323 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，ドパミン作動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動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，脳神経外科医に紹介する。(B)

Key words : ドパミン作動薬，カベルゴリン，ブロモクリプチン，テルグリド，Hardy 手術

▷ 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動薬により PRL 値は低下し卵巣機能は回復する。治療薬剤としてはカベルゴリン（カバサル®），ブロモクリプチン（パーロデル®），テルグリド（テルロン®）がある。

カベルゴリンは半減期が長くコンプライアンスのよい薬剤である。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。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 値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。

また，閉経に伴って PRL 値は正常化する場合が多いので治療の継続の可否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動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動薬による治療が第 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，結論は得られていない。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¹⁾。

妊娠が判明したときは薬剤治療を中止する。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ので，妊娠高血圧症候群，子癇前症，子癇，産褥高血圧症で特別な理由がない限り投与すべきでない。しかし，妊娠中に PRL 値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得ない（妊娠中の増悪：ミクロアデノーマ 2.6%マクロアデノーマ 31%）²⁾。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^{3)~7)}。

正常妊娠中の PRL 値は非妊時に比べて 20~200ng/mL 程度上昇する⁸⁾。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 30ng/mL 程度で推移し、月経再来に至る。授乳中に PRL 値が正常変動を超えて上昇したり、症状が悪化したりする場合は授乳を中止し薬物療法を行う。

4. 外科療法は経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術（Hardy 手術）などが行われる。手術適応は下垂体卒中、視力視野障害を起こす腫瘍、薬剤抵抗例、薬剤療法不耐応例である。Hardy 手術は必ずしも完治に結びつくわけではなく、再発例もしばしばみられる。ミクロアデノーマの成功率は約 75%、特に PRL 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、これらドパミンアゴニストでは、近年、カベルゴリンによる高プロラクチン血症の治療において心臓三尖弁弁膜に対する影響が報告されている⁹⁾。一方で、その影響を否定する報告も散見されている¹⁰⁾が、現時点ではドパミンアゴニストの使用は最少可能量にすることが望ましいと考えられ、かつ心臓弁膜症の症状についても注意を払う必要がある。

検索用キーワード：PubMed で hyperprolactinemia, prolactinoma, pituitary adenoma のキーワードで検索した。また医学中央雑誌で高プロラクチン血症、プロラクチノーマ、下垂体腺腫のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Casanueva FF, et al.: Clin Endocrinol 2006; 65: 265—273 PMID: 16886971 (Guideline)
- 2) Gillam MP, et al.: Endocr Rev 2006; 27: 485—534 PMID: 16705142 (III)
- 3) Melmed S, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 273—288 PMID: 21296991 (Guideline)
- 4) Verhelst O, et al.: J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2518—2522 PMID: 10404830 (II)
- 5) Nunes VDS, et al.: Pituitary 2011; 14: 259—265 PMID: 21221817 (I)
- 6) Konopka P, et al.: Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 935—938 PMID: 6410917 (II)
- 7) Robert E, et al.: Reprod Toxicol 1996; 10: 333—337 PMID: 8829257 (II)
- 8) Riggs LA, et al.: Am J Obstet Gynecol 1977; 129: 454—456 PMID: 910825 (II)
- 9) De Vecchis R, et al.: Herz 2013; 38: 868—880 PMID: 23743769 (II)
- 10) Drake WM, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 4189—4194 PMID: 27571182 (II)

**CQ324 排卵障害を有する不妊症に対する排卵誘発法の注意点は？
(ART を除く)***Answer*

1. 排卵障害の種類を明らかにし、治療法を選択する。(A)
2. 単一排卵を目標とする。(B)
3. 卵胞発育をモニタリングする。(B)
4. 16mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合、治療周期をキャンセルする。(B)
5. 過排卵となった場合は卵巣過剰刺激・多胎妊娠・正所性異所性同時妊娠の発生に注意する。(B)

Key words : 排卵障害, ゴナドトロピン製剤, 低用量漸増法, 卵巣過剰刺激症候群, 多胎妊娠

▷ 解 説

クロミフェンやゴナドトロピン製剤は、生殖補助医療 (assisted reproductive technology : ART) だけでなく、排卵障害を有する不妊女性に対する排卵誘発治療や、原因不明不妊に対する一般不妊治療にも使用され、妊娠率を向上させてきた。本 CQ では排卵障害に対する外来一般不妊治療における排卵誘発について述べる。原因不明不妊については、CQ319 に従う。一般不妊治療において卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS) や多胎が多く発生しており、これらの重篤な有害事象を惹起しないよう十分な注意が必要である¹⁾。

1. 排卵障害に対して排卵誘発を行う際の薬剤選択は、血中ホルモン値を基に、WHO の性機能障害の分類を参考にして行う²⁾。

Group1 [E₂ 低値, LH・FSH 低値] は無排卵女性の 5~10% を占め、摂食障害、過剰運動、ストレスなどさまざまな因子が原因となる。こうした生活習慣因子を認める場合には、投薬前に改善を試みる事が望ましい。排卵誘発はゴナドトロピン製剤が第一選択となる。LH 基礎値も低値である場合には、hMG 製剤を用いるか FSH 製剤に遺伝子組換え LH 製剤 (わが国では未認可) を併用する。原発性無月経を呈する稀な疾患である特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、GnRH パルス療法も保険診療として実施できる。

Group2 [E₂ 正常範囲, LH・FSH ほぼ正常範囲] には PCOS を多く含む (CQ326 参照)。Group2 の治療薬は原則としてクロミフェンを第一選択薬とする³⁾。クロミフェンにより 75% の女性が排卵し、35% に妊娠が成立、そのうち 8~10% が多胎妊娠となる。クロミフェンによる OHSS は欧米では 2% 程度、日本人ではさらに少ない⁴⁾。クロミフェン内服は低用量 (月経 3~5 日目より 50mg×5 日間) から開始する。排卵が得られなかった場合には適宜増量するが、本邦における添付文書上の用法は 100mg×5 日間までであることに留意する必要がある。

クロミフェンで排卵が得られたが妊娠に至らなかった場合のゴナドトロピン療法への移行時期は 6 周期までとするのが一般的である。PCOS に対してゴナドトロピン製剤を使用した場合、90% の女性が排卵し、1~2 年以内に 50~70% が妊娠に至り、そのうち 15% が多胎になる。OHSS は 2% に発生する⁵⁾。アロマターゼ阻害剤であるレトロゾールを用いた排卵誘発は、クロミフェンと比較し、PCOS 患者において高い妊娠率および生児出産率が得られ、肥満女性においてより有効であることが報告され

ているが⁶⁾⁷⁾、わが国では未認可であり適応外使用となる (CQ326 参照)。

Group3 [E₂ 低値, LH・FSH 高値] では、早発卵巣不全 (POF) となっている場合も多く、いかなる排卵誘発法によっても成熟卵子を得ることが困難な場合が多い (CQ313 参照)。

高プロラクチン血症の治療については CQ323 参照。

2. 排卵障害の治療においては、過排卵を避け、単一排卵を目標とする。PCOS や血中の抗ミュラー管ホルモン (AMH) 高値、過去の過剰反応既往など、卵巣刺激に対する過剰反応の起こりやすい症例に対しゴナドトロピン製剤を使用する場合は低用量漸増法を原則とする。

ゴナドトロピン製剤は初期投与量として 1 日 50 単位または 75 単位から開始する。1~2 週間の投与で 10mm 以上の卵胞が得られない場合に初期投量の 1/2 相当量を増量する。増量後は 1 週間ごとに増量の可否を判定し、最長 4~5 週間の治療周期に 2~3 回の増量を行う。卵胞の発育がみられなければ治療周期を終了し、次周期には開始量を個別化する (CQ326 参照)⁸⁾。

尿由来 FSH 製剤 (uFSH) と遺伝子組換え FSH 製剤 (rFSH) の効果は同等とされている。ただし、rFSH 製剤では自己注射が可能であり、用量を細かく設定できるうえ長期投与に対応しやすくなっている。Group 2 排卵障害には 50 単位からの rFSH 製剤使用を推奨する報告がある⁹⁾。

3. ゴナドトロピン製剤の使用周期には経膈超音波検査による卵胞径測定を行い、反応不良あるいは過剰を疑ったときは、必要に応じて血中 E₂ 値のモニタリングを行う。使用開始の 1 週間後には卵胞計測を開始し、その後は週に 2~3 回計測する。卵胞径が 10mm に達したらゴナドトロピン投与量を固定する。その後の卵胞発育速度は 1 日 2mm 程度と推定される。卵胞径 17mm 以上の卵胞が得られた時点で LH 製剤 (わが国においては rLH が市販されていないので、代用として通常 hCG5,000 単位または遺伝子組み換え hCG 製剤 250~500 μ g) を投与し、排卵を誘発する⁸⁾。クロミフェン治療においてもゴナドトロピン治療に準じて卵胞径測定を行うことが勧められる。

4. 多胎妊娠と OHSS の防止のために、ゴナドトロピン製剤使用周期では 16mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合には原則として hCG は投与せず、治療をキャンセルする (CQ327 参照)¹⁰⁾。クロミフェン治療の場合も 16mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合には治療をキャンセルすることが勧められる。排卵後の hCG 追加投与は OHSS のリスクのみを増大させ、妊娠率を向上させない。原則として黄体機能のサポートには黄体ホルモン剤を使用するべきである¹¹⁾。

5. 排卵後は OHSS・多胎妊娠・正所性異所性同時妊娠に注意してフォローする。現在わが国では ART により発生する多胎とほぼ同数の多胎が一般不妊治療により発生していると推定され、品胎以上に限れば一般不妊治療により発生する多胎のほうが多い。クロミフェン治療においても多胎妊娠となるリスクにつき十分な患者説明を行い、妊娠成立後には胎嚢数をエコーによりフォローする。

正所性異所性同時妊娠は自然妊娠の 0.003%、ART による妊娠の 0.15~1%、ART 以外の卵巣刺激による妊娠の 0.03~0.1% に発生する¹²⁾。正所性異所性同時妊娠は、発見が遅れやすく、腹腔内大量出血の原因となりかねない。過排卵であった症例については、正所性異所性同時妊娠の可能性を念頭におき、妊娠初期に胎嚢を子宮内に認めても、継続的な付属器の観察が必要である。

検索キーワード: PubMed で, ovulatory disorder, ovulation induction, gonadotropin therapy, oral agents, ovarian hyperstimulation syndrome, multiple pregnancies 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で、排卵障害、排卵誘発等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会：日産婦誌 2013; 65: 1361—1373 医中誌：2014165893 (II)
- 2) WHO Scientific Group: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38216/1/WHO_TRS_514.pdf
- 3) Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists: Int J Gynaecol Obstet 1994; 47: 305—312 PMID: 7705545 (Guideline)
- 4) Brown J, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2009; 7: CD002249 PMID: 19821295 (I)
- 5) ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Hum Reprod 2008; 23: 462—477 PMID: 18308833 (Guideline)
- 6) Legro RS, et al.: N Engl J Med 2014; 371: 119 PMID: 25006718 (I)
- 7) Franik S, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 24: CD010287 PMID: 24563180 (I)
- 8) 松崎利也：日産婦誌 2009; 61: N325—N329 医中誌：2009351028 (III)
- 9) Homburg R, et al.: Hum Reprod 2012; 27: 468—473 PMID: 22128296 (I)
- 10) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会：日産婦誌 2009; 61: N495—N500 医中誌：2009199975 (Guideline)
- 11) van der Linden M, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2015; 7: CD009154 PMID: 26148507 (I)
- 12) Clayton HB, et al.: Fertil Steril 2007; 87: 303—309 PMID: 17113092 (II)

CQ325 配偶者間人工授精 (AIH) を行ううえでの留意点は？*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. (B)
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)

Key words : 配偶者間人工授精, 洗浄遠心法, 密度勾配遠心法, swim up 法, 排卵誘発周期, 生殖補助医療

▷ 解 説

配偶者間人工授精 (artificial insemination with husband's semen : AIH) 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、腔より上流に精子を増加させることである。通常、AIH は子宮腔内授精 (intrauterine insemination : IUI) を指す。他には子宮頸管内授精 (intra-cervical insemination : ICI) などがある。ドナー精液での IUI と ICI を比較したメタアナリシスでは、IUIの方が妊娠率が高いと報告されている (OR2.4)¹⁾。AIHの適応は 1 精子・精液の量的・質的異常, 2 射精障害, 3 性交障害, 4 精子-頸管粘液不適合, 5 原因不明 (機能性) 不妊などである。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り、自費診療である。

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 E₂、LH 測定、子宮内膜の状態などを参考に排卵日を推測し AIH を行う。自然排卵は尿中 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²⁾。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³⁾では、妊娠例の 85% が低温最終日の 2 日前から推定排卵日までに AIH を施行した症例であったと報告されている。さらに、hCG にて排卵を惹起した場合の卵胞破裂は hCG 投与後 36 時間以降とされることから AIH のタイミングを考慮した検討³⁾では、排卵より少し早目の授精が適当であると報告されている。これらのことから、AIH を行うタイミングは排卵少し前から排卵直後までが最良であると判断される。

2. Cochrane⁴⁾や ESHRE Workshop Group⁵⁾は洗浄濃縮精子浮遊液を用いるように推奨している。精液洗浄の目的は病原体や精子以外の細胞成分の除去と、精子の濃縮である。できるだけ多くの良好精子を分離回収し濃縮することは、男性因子がある場合とくに有用である。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回収効率に差はないとされている⁴⁾。精液処理後の総運動精子数 0.8~5×10⁶ 未満が AIH の限界と判断され⁶⁾、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、原因不明不妊に対しては、クロミフェン、hMG はいずれも妊娠率を上昇させる⁷⁾。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⁸⁾。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⁶⁾⁹⁾から、およそ 6 回の施行で妊娠に至らない場合には、その後の AIH で妊娠成立しにくいため ART の導入を考慮するのが妥当である。しかしながら、各症例に対して、年齢や他の不妊因子を念頭において、AIH の施行回数に幅を持たせながら柔軟に対応すべきことはいうまでもない。

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する。人工授精用カテーテルで頸管、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、人工授精用カテーテル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感染予防を行う。疼痛が強い場合には鎮痛薬を用いることもある。さらに、上行性感染が起こる可能性を考慮し数日間の抗菌薬の投与も行われている¹⁰⁾。

検索用キーワード：PubMed で AIH (artificial insemination with husband's semen), IUI (intrauterine insemination) のキーワードで検索した。また医学中央雑誌で人工授精のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Goldberg JM, et al.: Fertil Steril 1999; 72: 792—795 PMID: 10560979 (I)
 - 2) World Health Organization: Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 383—390 PMID: 6775535 (II)
 - 3) 久慈直昭, 他: 産婦の実際 2000; 49: 1199—1207 医中誌: 2001035879 (III)
 - 4) Boomsma CM, et al.: Cochrane Database of Syst Revi 2007; 4: CD004507 PMID: 17943816 (I)
 - 5) ESHRE Capri Workshop Group: Hum Reprod Update 2009; 15: 265—277 PMID: 19240042 (III)
 - 6) van Weert JM, et al.: Fertil Steril 2004; 82: 612—620 PMID: 15374704 (I)
 - 7) Duran HE, et al.: Hum Reprod Update 2002; 8: 373—384 PMID: 12206471 (II)
 - 8) Cantineau AE, et al.: Cochrane Database of Syst Revi 2007; 2: CD005356 PMID: 17443584 (I)
 - 9) Huang HY, et al.: J Assist Reprod Genet 1996; 13: 56—63 PMID: 8825169 (II)
 - 10) 吉村恭典, 他: AIH, AID (配偶者間人工授精, 非配偶者間人工授精). 新女性医学大系 16 生殖補助医療, 東京: 中山書店, 1999; 243—254
-

CQ326 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. (B)
 - 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開孔術を行う. (B)
 - 5) ゴナドトロピン療法を行う際は, 低用量で緩徐に刺激する. (B)
 - 6) 排卵誘発としてアロマターゼ阻害薬を使用する. (C)

Key words : 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS), インスリン抵抗性, クロミフェンクエン酸塩, メトホルミン, 卵巣開孔術, アロマターゼ阻害剤

▷ 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 1 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. 病態を一元的に説明するのは難しく, 遺伝や環境など複合的な因子により発症すると考えられる.

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

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, 年齢や背景によって主訴や治療目標が異なる. 肥満例 (BMI ≥ 25) では, 生活習慣病の予防のため 2~6 か月間 5~10kg の減量を指導する³⁾. 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) による子宮内膜癌のリスクを下げるため, 若年~性成熟期女性に対しては周期的な (少なくとも 3 か月ごと) プロゲステン投与で消退出血を起こさせる. 多毛やニキビなどの美容的な訴えに対応する場合には, テストステロン低下作用を期待し低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬 (LEP) が用いられる (CQ303 参照).

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が求められる.

(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。

²⁾ 多嚢胞卵巣は、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。

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。

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を用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。

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 ≥ 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。

⁶⁾ クッシング症候群、副腎酵素異常、体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

3. 肥満例では、減量が排卵誘発の成功率を高める。排卵誘発薬の第 1 選択はクロミフェンクエン酸塩 (CC) である⁴⁾。

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⁵⁾。日産婦生殖・内分泌委員会の治療指針³⁾では肥満例、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。妊娠中のメトホルミン投与では、初期流産と早産を減少させ、催奇形性や子宮内胎児発育遅延・子宮内胎児死亡は増加させないとの報告⁶⁾がある一方、妊娠判明時に中止しても流産率に影響しないとの報告もある⁵⁾。わが国では妊婦への投与は禁忌となっている。

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 (腹腔鏡下卵巣開孔術 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⁷⁾。ゴナドトロピン療法では多数の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 または尿中 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⁸⁾。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 発症率が低下するほか、メトホルミン併用で妊娠率と出生率が向上する⁹⁾。ゴナドトロピン療法を選択して OHSS を発症した症例、hCG キャンセル基準に該当した症例、卵胞発育が認められなかった症例などは 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、効果に永続性がないのが欠点である。

アロマターゼ阻害薬 (レトロゾール) による排卵誘発では、クロミフェンに比べ排卵率、生児出生率が良好であり、児の先天異常には差がないことが報告されている^{10)~13)}。わが国では、適応外使用であり、使用にあたっては十分なインフォームドコンセントを行うことが必要である (CQ324 参照)。

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。

検索キーワード : Pubmed で、polycystic ovary syndrome, metformin, ovarian drilling, letrozole 等のキーワードを用いて文献を検索した。また医学中央雑誌で、多嚢胞性卵巣症候群、メトホルミン、レトロゾール等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01 ~ 2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Hum Reprod 2004; 19: 41—47 PMID: 14688154 (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) 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法に関する治療指針作成のための小委員会報告. 日産婦誌 2009; 61: 902—912 (Guideline)
- 4) Zain MM, et al.: Fertil Steril 2009; 91: 514—521 PMID: 18321486 (I)
- 5) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2017; 108: 426—441 PMID: 28865539 (Guideline)
- 6) Lautatzis ME, et al.: Metabolism 2013; 62: 1522—1534 PMID: 23886298 (I)
- 7) Farquhar C, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2012; 6: CD001122 PMID: 22696324 (I)
- 8) Nugent D, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD000410 PMID: 11034687 (I)
- 9) Palomba S, et al.: Reprod Biol Endocrinol 2014; 12: 3 PMID: 24387273 (I)
- 10) Legro RS, et al.: N Engl J Med 2014; 371: 119—129 PMID: 25006718 (I)
- 11) Franik S, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD010287 PMID: 29797697 (I)
- 12) Tatsumi T, et al.: Hum Reprod 2017; 32: 125—132 PMID: 27821708 (III)
- 13) Wang R, et al.: BMJ 2017; 356: j138 PMID: 28143834 (I)

CQ327 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症や重症化の予防は？*Answer*

1. 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)
2. 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)
3. 重症例では原則的に入院管理を勧める。(B)
4. 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、低用量で緩徐に刺激する。(B)
5. 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)
6. 生殖補助医療を施行する場合に OHSS のリスクが高いと判断したら、以下のいずれかまたは複数の対策を施行する。

卵巣刺激前

- 1) GnRH アンタゴニスト法または低卵巣刺激法で排卵誘発する。(B)

卵巣刺激中

- 2) hCG の代わりに GnRH アゴニストを用いる。(B)
- 3) hCG 投与を減量または延期 (coasting) する。(B)
- 4) hCG 投与を中止する。(B)

採卵後

- 5) 胚移植をキャンセルして全胚凍結する。(B)
- 6) カベルゴリンを投与する。(B)
- 7) ルテアルサポートに hCG を使用しない。(A)

Key words : 卵巣過剰刺激症候群, 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)

▷ 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¹⁾によると、排卵誘発周期あたりの OHSS の発生頻度は重症が 0.8~1.5%、危機的な最重症型が 10 万あたり 0.6~1.2 である。

1. OHSS の管理は臨床症状、経腔・経腹超音波検査 (卵巣径、腹水)、血算・生化学検査による重症度分類 (表 1) をもとに決定する²⁾³⁾。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、卵巣莖捻転や卵巣破裂を防ぐため、不用意な内診は避け、激しい運

(表 1) OHSS 重症度分類 (日本産科婦人科学会, 2009 年)

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

動や性交を控えさせる⁴⁾. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 発症予防にはリスク因子の認識が重要である⁵⁾. 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⁵⁾. 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尿由来 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.

5. リスク因子の有無にかかわらず, 一般不妊治療における排卵誘発中に 16mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合, OHSS だけでなく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 (CQ324 参照). 排卵誘発を開始する前に, 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.

6. 生殖補助医療 (ART) を施行する場合, 卵巣刺激前に OHSS のリスクが高いと判断したら, GnRH アゴニストを用いた調節性卵巣刺激では OHSS が起こりやすいため, GnRH アンタゴニストを用いたプロトコル⁶⁾⁷⁾ やクロミフェンを用いた低卵巣刺激法⁷⁾⁸⁾ が推奨される. また, メトホルミンの併用が OHSS 発症率を有意に下げるとする報告がある⁷⁾⁹⁾. 卵巣刺激中に血清エストラジオール (E₂) 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し, LH サージの代用としての hCG 投与を血清 E₂ 値が 2,500pg/mL 未満になるまで延期する (coasting 法)⁷⁾¹⁰⁾ か, hCG を 5,000IU 以下に減量するか¹¹⁾, hCG 投与を中止して採卵をキャンセルする. GnRH アゴニストによる内因性 LH サージを利用して排卵誘発する方法は, GnRH アンタゴニスト法や低卵巣刺激法などで推奨される⁷⁾¹²⁾. 採卵後に OHSS のリスクが高いと判断したら, 妊娠すると内因性 hCG により重症化して遷延しやすい¹³⁾ 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が望ましい⁷⁾¹⁴⁾. 採卵時のアルブミン製剤投与も OHSS の発症予防に有効だが⁷⁾¹⁵⁾, 近年高プロラクチン血症治療薬として知られるカベルゴリンの OHSS 予防効果が立証された⁷⁾¹⁶⁾. いずれも保険適用はないが, カベルゴリンはアルブミン製剤より有効で, 経済的負担が少ないとされてい

る¹⁷⁾。新鮮胚移植を行った場合は、ルテアルサポートに hCG を用いずプロゲステロンのみを投与することが推奨される⁷⁾¹⁸⁾。

検索のキーワード：PubMed で ovarian hyperstimulation, prevention のキーワードで検索した。検索期間は 1990/01/01～2018/03/31 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

Pubmed で ovarian hyperstimulation, cabergoline のキーワードで検索し、59 件が抽出された。また、医学中央雑誌で卵巣過剰刺激症候群、カベルゴリンのキーワードで検索し、14 件が抽出された。ともに検索期間は 2009/01/01～2017/12/31 とした。

文 献

- 1) 生殖・内分泌委員会報告：日産婦誌 2002；54：860—868 (III)
 - 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS).
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1104011.pdf> (最終アクセス日 2018 年 4 月 4 日)
(Guideline)
 - 3) 生殖・内分泌委員会報告：日産婦誌 2009；61：1138—1145 医中誌：2009199975
(Guideline)
 - 4) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2016; 106: 1634—1647 PMID: 27678032 (Guideline)
 - 5) 日本生殖医学会：生殖医療の必修知識 2017, 東京：杏林舎, 2017；378—386 (III)
 - 6) Wang R, et al.: PLoS One 2017; 12: e0175985 PMID: 28437434 (I)
 - 7) Mourad S, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: Cd012103 PMID: 28111738 (I)
 - 8) Zhang JJ, et al.: Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 96 e91—e98 PMID: 26259908 (I)
 - 9) Tso LO, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 11: CD006105 PMID: 25406011 (I)
 - 10) D'Angelo A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 5: Cd002811 PMID: 28535578
(I)
 - 11) Gunnala V, et al.: PLoS One 2017; 12: e0176019 PMID: 28441461 (I)
 - 12) Youssef MA, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; CD008046 PMID: 25358904
 - 13) Mathur RS, et al.: Fertil Steril 2000; 73: 901—907 PMID: 10785214 (II)
 - 14) D'Angelo A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2007; 3: CD002806 PMID: 17636707
(I)
 - 15) Youssef MA, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2016; CD001302 PMID: 27577848 (I)
 - 16) Tang H, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2016; 11: Cd008605 PMID: 27901279 (I)
 - 17) Leitao VM, et al.: Fertil Steril 2014; 101: 664—675 PMID: 24360566 (I)
 - 18) van der Linden M, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2011; 10: CD009154 PMID: 21975790 (I)
-

CQ328 悪性腫瘍に罹患した女性患者に対する妊孕性温存について尋ねられたら？

Answer

1. 妊孕性温存の適否について、日本産科婦人科学会の見解などに従って、原疾患担当医と検討する。(A)
2. 受精卵・卵子の凍結保存などを希望する患者に対しては、対応可能な生殖医療施設などを紹介する。(B)

Key words : 妊孕性温存, がん・生殖医療, 卵子凍結, 卵巣凍結

▷解説

1. 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) では、既に2006年から妊孕性温存ガイドラインを作成し、すべての医療者は、がん治療開始前のなるべく早期に、治療による不妊の可能性に留意し、妊孕性温存を希望する患者を生殖医療専門医に紹介すべきとしている¹⁾。わが国でも、日本癌治療学会が発行した「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン」で「挙児希望がある場合、がん治療は、可能な限り早期に生殖医療を専門とする医師を紹介する」ことを推奨している²⁾。原疾患の治療が優先であり、妊孕性温存が原疾患の治療成績を低下させないことが前提となるが、どのような症例が妊孕性温存の適応となるかに関してのエビデンスは確立していない。

卵子凍結・卵巣凍結については、日本産科婦人科学会の見解³⁾および日本生殖医学会のガイドラインが発表され、普及標準化に向けた取り組みが始まっている。日本産科婦人科学会の見解³⁾では、「原疾患の治療により卵巣機能の低下が予想され、被実施者の妊孕性温存と原疾患の治療の実施に著しい不利益とならないと判断されるもの」を対象とし、原疾患の状態や予後などに関して、原疾患主治医から文書による適切な情報提供がなされていることが必要とされている。適否を慎重に議論しながら症例を蓄積・追跡し、原疾患の予後だけでなく妊娠予後を含めた解析・検証を継続していくことが不可欠である。

(表1) 女性がん患者の妊孕性温存法 (文献⁴⁾より改変引用)

	受精卵凍結	卵子凍結	卵巣凍結
対象となる主な疾患	白血病, 乳がん, リンパ腫, 消化器がん, 婦人科がん, 悪性黒色腫, 胚細胞腫瘍, 脳腫瘍, 肉腫など	白血病, 乳がん, リンパ腫, 消化器がん, 婦人科がん, 悪性黒色腫, 胚細胞腫瘍, 脳腫瘍, 肉腫など	乳がん, リンパ腫など (造血細胞移植を考慮する場合)
対象年齢	16～45歳	14～40歳	0～40歳 (小児でも可能)
婚姻	既婚	未婚, 既婚	未婚, 既婚
治療期間	2～8週間	2～8週間	1～2週間
凍結方法	ガラス化法	ガラス化法	緩慢凍結法, ガラス化法
費用	30～50万円	20～40万円	60～80万円 (+移植60～80万円)
出産例	日本だけで年4万例	世界で6,000例以上	世界で100例以上【研究段階】
特徴	受精卵1個あたり 生児獲得率25～35% (患者あたり50%との報告もあり)	卵子1個あたり 生児獲得率1.0～6.5% (患者あたり50%との報告もあり)	移植1回あたり 生児獲得率20～25% (患者あたり36%との報告もあり) 移植で再発する可能性

2. がん診療と妊孕性温存の両立を目指す「がん・生殖医療 oncofertility」の一環として、既婚女性では受精卵の凍結保存が、思春期以降の未婚女性では未受精卵子の凍結保存が一部の施設で施行されている。しかしながら、受精卵や卵子の凍結保存には排卵誘発剤による卵巢刺激がほぼ必須であり、これにより悪性腫瘍の治療が遅れることが懸念されること、多くても数個～20 個程度の受精卵や卵子しか得られないことが問題である。

一方、卵巢組織の凍結保存は、低侵襲な腹腔鏡下手術を用いて比較的早期に組織が採取できるとともに、思春期以前の女兒においても施行可能である。卵巢皮質に何千という卵母細胞を含むが、凍結・融解・移植などによる損失を未だ十分に克服できていない。凍結卵巢組織を融解し、残存卵巢断面あるいは卵巢が存在した近傍の後腹膜に自己移植し生児が得られているが、移植する組織に腫瘍細胞が含まれている微小残存病変の可能性も指摘されている。

以上のように、若年の女性がん患者の妊孕性温存には種々の方法があるが、現状ではそれぞれに一長一短がある⁴⁾(表 1)。妊孕性温存には限界があることも十分に説明し、個々の症例ごとに対応することが望ましいと考えられている。前述した日本産科婦人科学会の見解³⁾などでは、卵子凍結・胚凍結・卵巢凍結における留意事項を定めており、同会のホームページ (http://www.jsog.or.jp/public/shisetu_number/index.html) では日本各地の卵子・卵巢凍結登録医療機関を検索でき、日本各地で地域完結型がん・生殖医療連携体制も構築されつつある⁵⁾。

なお、受精卵・卵子などの凍結より簡便な妊孕性温存療法として、化学療法に対する卵巢保護作用を期待して、保険適用はないが、GnRH アナログ製剤による偽閉経療法が従来行われてきた。卵巢機能および妊孕性温存に有意な効果を認めたという報告もあるが⁶⁾、最近の RCT では否定的な結果が示され⁷⁾、前述した日本癌治療学会の妊孕性温存ガイドラインでは推奨されていない²⁾。

検索のキーワード：PubMed で fertility preservation, oncofertility, oocyte cryopreservation, embryo cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation のキーワードで検索した。検索期間は 1990/01/01～2018/03/31 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Loren AW, et al.: J Clin Oncol 2013; 31: 2500—2510 PMID: 23715580 (Guideline)
 - 2) 日本癌治療学会：小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン，東京：金原出版，2017; 22—24 (Guideline)
 - 3) 日本産科婦人科学会：医学的適応による未受精卵子，胚（受精卵）および卵巢組織の凍結・保存に関する見解. http://www.jsog.or.jp/ethic/mijyuseiranshi_20160625.html（最終アクセス日 2018 年 4 月 4 日）(Guideline)
 - 4) 日本癌治療学会：小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン，東京：金原出版，2017; 25—29 (Guideline)
 - 5) 厚生労働省：総合的な思春期・若年成人（AYA）世代のがん対策のあり方に関する研究. <http://www.j-sfp.org/aya/tiikirenkei/tiikirenkei.html>（最終アクセス日 2018 年 4 月 4 日）(III)
 - 6) Moore HC, et al.: N Engl J Med 2015; 372: 923—932 PMID: 25738668 (I)
 - 7) Demeestere I, et al.: J Clin Oncol 2016; 34: 2568—2574 PMID: 27217453 (I)
-

CQ329 不育症に関する染色体異常の取り扱いは？*Answer*

1. 不育症カップルの染色体検査に際しては、遺伝カウンセリングを行う。(B)
2. 流産絨毛組織の染色体検査に際しては、遺伝カウンセリングを行う。(B)
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)

Key words : 不育症, 染色体異常, 相互転座, ロバートソン転座, 着床前診断

▷ 解説

1. 不育症カップルの約4~5%に染色体異常が検出され^{1)~4)}, そのほとんどが均衡型構造異常であり, 内訳として相互転座60~70%, ロバートソン転座10~20%, 逆位(9番染色体腕間逆位を除く)約10%となっている。均衡型構造異常保因者では, 減数分裂において不均衡型構造異常を有する配偶子が形成されるため, 習慣流産や不均衡児出産の原因となるが, 相同染色体間でのロバートソン転座を除いて, 正常あるいは均衡型構造異常を有する配偶子も生成されるため, 通常に出産も可能である。不均衡型構造異常を有する配偶子が生成される割合は, 転座に関与する染色体やその部位によって異なっており, 転座保因男性の精子分析の結果では, 相互転座では約20~80%, ロバートソン転座では約80%以上は正常あるいは均衡型の配偶子である⁵⁾。卵子では精子に比べて不均衡型が多い傾向にある⁵⁾。習慣流産を契機に検出された均衡型構造異常保因者が, 不均衡児を出産する可能性は低いとされるが, 一概にはいえない²⁾⁶⁾。

均衡型構造異常を有する不育症カップルが, 次回自然妊娠で生児を獲得する率は, 染色体正常対照群の約70~80%に比べれば低いものの, 相互転座で約50~60%, ロバートソン転座で約60~70%となっている³⁾⁴⁾。また海外の最終的な生児獲得率の比較では, 染色体構造異常全体では83%に達し, 対照群の84%と差は認められていない⁶⁾。均衡型構造異常保因者に対する唯一の治療手段として考えられるのが着床前診断であるが, その有用性に関してはこれまでさまざまな報告や意見が成されている。ESHRE(欧州生殖医学会)のPGD Consortiumの最新の集計によると, 染色体構造異常保因者に対して行われた1953採卵周期の着床前診断の成績では, 最終的な胚移植率は61%で, 出産率は採卵周期あたり15%, 胚移植あたり24%となっている⁷⁾。わが国における2施設での転座症例の妊娠予後を自然妊娠と着床前診断で比較した検討では, 無作為化はされていないものの, 生児を得るまでの流産回数が, 自然妊娠群では0.58回であったのに対して着床前診断施行群では0.22回と有意に少なかったが, 初回妊娠成功率や累積生児獲得率に有意差はなく, 生児獲得までの期間も変わらなかった⁸⁾。したがって, 着床前診断について言及する際は, これらの成績とともに, コストや手間も含めたメリットとデメリットについて十分な説明が必要である。

不育症カップルに対して染色体検査を行う際は, 検査の意義や異常の及ぼす影響, ならびにその後の対処法などに関して十分な情報提供を行い, 検査を行うかどうかは自主的な判断に委ねることが重要である。決して不育症一般検査の一環として安易に行うべきではない。特に高年女性, 既往流産2回の反復流産患者では検査陽性率は低い⁹⁾。染色体検査は遺伝学的検査であるということを認識した対応が必要であり, 検査前後にわたってカップルへの親身な心理的サポートが不可欠である。異常が検出された

場合は保因者に過度の心理的負担を負わせないように留意すべきであり、検査前には保因者を特定しない形で結果を開示する選択肢があることも説明する。染色体異常を認めた場合は、可能であれば「生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医」(http://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=18)へ紹介することが望ましい。

2. 自然流産の約60%で染色体異常が検出される¹⁰⁾。不育症患者に対して一般検査・治療を行うも流産となった際に、流産組織の染色体検査を施行して染色体異常が原因であったかどうかを検索することは、行われた治療効果の判定と次回妊娠の治療方針決定にきわめて有用である。すなわち、流産組織染色体に偶発的な異常を認めた場合は、再度早めに妊娠することが勧められ、次回の妊娠予後は良好であることも報告されているが¹¹⁾、染色体が正常であった場合は治療方針の再考も必要となる。さらに、不均衡型構造異常が認められて、カップルのどちらかが構造異常保因者であれば、次回妊娠では着床前診断が有用な選択肢となる可能性がある。また、流産が反復した際に流産染色体検査を行うことの有用性についても指摘されている¹²⁾。すなわち偶発的な染色体異常が原因であったことが証明できれば、不育症検査を行う必要性は高くはないことが判断でき、一方で構造異常が検出されればカップルの染色体検査が次回妊娠のためには勧められることになる。いずれにしても流産組織染色体検査の結果から、カップル自身の染色体異常が判明したり、今後の妊娠に影響してくる可能性があるため、検査前後には適切な遺伝カウンセリングが必要である。また検査は自費検査となり、一般に行われるG分染法では培養失敗や母体細胞の混入などの可能性に留意する必要がある。最近はいレイCGH(array-based comparative genomic hybridization)法やSNP(single nucleotide polymorphism)アレイ法による検索も行われて来ているが、より精緻で正確な検索が可能である反面、不均衡型構造異常が検出できないなどの欠点もあり、各々の検査法の特性を十分理解して行う必要がある¹³⁾。

3. わが国で着床前診断は、2006年より日本産科婦人科学会の見解により、重篤な遺伝性疾患に加えて不均衡型染色体構造異常に起因すると考えられる習慣流産も対象として承認されている。着床前診断は不妊症ではないカップルに侵襲的治療である体外受精を行い、胚の選別を行って、異常胚が妊娠することを回避する治療手段であり、倫理・社会的にも様々な問題を抱えている。したがって、施行にあたっては日本産科婦人科学会の見解を順守する必要がある¹⁴⁾。見解では実施者の条件や施設要件も定められており、実際に施行する際には実施施設のみならず、第三者の遺伝医療の専門家による遺伝カウンセリングも必須となっている。また、不均衡型染色体構造異常に対する着床前診断は転座に関与する染色体部位に対するDNAプローブを用いたFISH法が以前は主体であったが、最近はいレイCGH法や次世代シーケンサーなどによる網羅的な解析も行われ、生検法に関しても従来の分割期胚から栄養外胚葉細胞を用いる方法に移行してきている¹⁵⁾¹⁶⁾。

なお、着床前診断/スクリーニングは従来PGD(preimplantation genetic diagnosis)/PGS(preimplantation genetic screening)と呼称されていたが、最近ではPGT(preimplantation genetic testing)と統一されており、遺伝学的検査を遺伝子疾患に対して行う場合のPGT-M(PGT for monogenic/single gene defects)、染色体構造異常に対して行う場合のPGT-SR(PGT for chromosomal structural rearrangements)、胚異数性検査を行う場合のPGT-A(PGT for aneuploidies)に分類されている¹⁷⁾。PGT-Aは、体外受精における着床率を高め、流産率も低下させる可能性があり、高年女性や反復着床不全症例だけでなく習慣流産患者に対しても海外では行われているが⁷⁾、現在までその有用性に関して明らかとなっているわけではない¹⁸⁾¹⁹⁾。わが国では現在、日本産科婦人科学会主導で臨床研究が行われており(2019年5月9日現在)、不育症患者に対する治療手段として適用する意義があるのか、今後の研究成果が待たれるところである。

検索キーワード: Pubmedで recurrent pregnancy loss, chromosomal abnormality,

preimplantation genetic diagnosis等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で不育症、染色体異常、着床前診断等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/08/27とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) De Braekeleer M, et al.: Hum Reprod 1990; 5: 519—528 PMID: 2203803 (II)
- 2) Sugiura-Ogasawara M, et al.: Fertil Steril 2004; 81: 367—373 PMID: 14967375 (II)
- 3) Sugiura-Ogasawara M, et al.: J Hum Genet 2008; 53: 622—628 PMID: 18414779 (II)
- 4) Ozawa N, et al.: Fertil Steril 2008; 90: 1301—1304 PMID: 18166176 (II)
- 5) Gardner RJM, et al.: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 5th ed, New York: Oxford University Press, 2018; 69—112, 142—157
- 6) Franssen MT, et al.: BMJ 2006; 332: 759—763 PMID: 16495333 (II)
- 7) De Rycke M, et al.: Hum Reprod 2017; 32: 1974—1994 PMID: 29117384 (II)
- 8) Ikuma S, et al.: PLoS One 2015; 10: e0129958 PMID: 26083495 (II)
- 9) Franssen MT, et al.: BMJ 2005; 331: 137—141 PMID: 15985440 (II)
- 10) Jenderny J: Mol Cytogenet 2014; 7: 38 PMID: 24976865 (II)
- 11) Ogasawara M, et al.: Fertil Steril 2000; 73: 300—304 PMID: 10685533 (II)
- 12) Brezina PR, et al.: Obstet Gynecol Clin North Am 2014; 41: 1—18 PMID: 24491981 (III)
- 13) Shah, M.S, et al.: Fertil Steril 2017; 107: 1028—1033 PMID: 28283267 (II)
- 14) 日本産科婦人科学会会告「着床前診断」に関する見解 (http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=31) (最終アクセス日 2019年2月15日)
- 15) Zhang W, et al.: J Assist Reprod Genet 2016; 33: 899—906 PMID: 27167073 (II)
- 16) Christodoulou C, et al.: Fertil Steril 2017; 107: 212—219 PMID: 27793373 (II)
- 17) Zegers-Hochschild F, et al.: Fertil Steril 2017; 108: 393—406 PMID: 28760517
- 18) Murugappan G, et al.: Hum Reprod 2016; 31: 1668—1674 PMID: 27278003 (II)
- 19) Practice Committees of ASRM, et al.: Fertil Steril 2018; 109: 429—436 PMID: 29566854

CQ401 低用量経口避妊薬（OC）、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP）を処方するときの説明は？

Answer

「OC・LEP ガイドライン」（日本産科婦人科学会編，平成 27 年）に準拠し，チェックシート（解説：図 1 参照）を利用して問診を行い，禁忌および慎重投与例（解説：表 1 参照）を除外・考慮後，以下の情報を提供する。

1. OC は可逆的避妊法の中で避妊効果において最も優れた方法の 1 つであり，安全性も高い。(B)
2. 月経困難症，過多月経の改善効果がある。(B)
3. ドロスピレノン含有の LEP は月経前不快気分障害（PMDD）に有効である。月経前症候群（PMS）への効果も期待できる（CQ404 参照）。(B)
4. 性感染症の予防効果はない。(B)
5. 嘔気などの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)
6. 静脈血栓塞栓症（VTE）の発生頻度は，非使用者に比しわずかに増加するが，妊産婦・褥婦における発生頻度より低い。VTE 発生関連症状の ACHES（解説参照）を認めた場合，直ちに内服を中止し，処方医などの医療機関を受診する。脳卒中は高血圧，片頭痛を有する場合に，心筋梗塞は高血圧，喫煙者の場合にそれぞれリスクが上昇する。(B)
7. 卵巣がん，子宮体がん，大腸がんの発生頻度は減少する。(B)
子宮頸がん，乳がんはわずかに増加する可能性がある。(C)
8. 他科受診時には，OC・LEP 服用中であることを担当医に告げるように指導する。(B)

Key words：低用量経口避妊薬（OC），OC・LEP ガイドライン，パール指数，副効果，静脈血栓塞栓症（VTE），ACHES

▷解説

OC・LEP の処方にあたっては，平成 27 年に発刊された「低用量経口避妊薬，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン（OC・LEP ガイドライン）」¹⁾に準拠して，図 1 のチェックシートを用いた問診を行い，表 1 に示す禁忌および慎重投与例を除外・考慮し，必要な情報を提供のうえ，月経周期 5 日までに服用を開始する。

1. 100 人の女性がある避妊法を 1 年間用いた場合に，避妊に失敗する確率を示す指数としてパール指数がある。OC を理想的に使用した場合のパール指数は 0.3，一般的な服用（飲み忘れるリスク等も加味）の場合 9 である²⁾。わが国の臨床試験でも 0～0.59³⁾⁴⁾であり，コンドーム，殺精子剤，リズム法等の避妊法と比較すると避妊効果は高く，避妊手術（男性・女性）や薬物添加 IUD に匹敵した避妊効

OC・LEP 初回処方時間診チェックシート

記入日：西暦 20____年____月____日

氏名_____ 年齢_____歳 身長_____cm 体重_____kg

血圧_____/____mmHg (測定してお待ち下さい) BMI(_____:こちらで計算します)

●最後に月経があったのはいつですか？ H____年____月____日 から____日間

●不正性器出血がありますか？ はい いいえ

●妊娠中または妊娠している可能性がありますか？ はい いいえ

●現在授乳中ですか？ はい いいえ

●喫煙しますか？ はい いいえ
はい (喫煙する) とお答えの方にお尋ねします。 1日 _____本

●激しい頭痛や片頭痛、目がかすむことがありますか？ はい いいえ
はいとお答えの方に 前兆を伴わない 前兆 (目がチカチカする等) を伴う

●ふくらはぎの痛み、むくみ、突然の息切れ、胸の痛み、激しい頭痛、失神、目のかすみ、舌のもつれなど
がありますか？ はい いいえ

●現在、医師の治療を受けていますか？ はい いいえ
「はい」の場合 病名は何ですか？ (_____)

●今までに入院や手術などを要する大きな病気にかかったことがありますか？
はい いいえ
「はい」の場合 それは何の病気ですか？ (_____)

●以下の病気といわれたことがありますか？
深部静脈血栓、肺塞栓症、抗リン脂質抗体症候群、
脳血管障害、冠動脈疾患、心臓弁膜症、
高血圧、糖尿病、脂質代謝異常 (高脂血症)、胆嚢疾患、
子宮頸癌、子宮体癌、乳癌、
耳硬化症、ポルフィリン症、てんかん、テタニー、
クローン病、潰瘍性大腸炎

●流産・死産を繰り返したことがありますか？ はい いいえ

●妊娠中に妊娠高血圧症候群、あるいは妊娠中毒症といわれたことがありますか？
はい いいえ

●現在、お薬やサプリメントなどを服用していますか？ はい いいえ
「はい」の場合 それは何というお薬ですか？ (_____)

●今までに OC または LEP を服用した経験はありますか？ はい いいえ
「はい」の場合 それは何というお薬ですか？ (_____)

●今まで薬を使用してアレルギー症状 (じんましん等) が現れたことがありますか？
はい いいえ
「はい」の場合 それは何というお薬ですか？ (_____)

●過去 2 週間以内に大きな手術を受けましたか？ 今後 4 週間以内に手術の予定がありますか？
はい いいえ

●ご家族に血栓症にかかったことのある方はいますか？ はい いいえ

●ご家族に乳がんにかかったことのある方はいますか？ はい いいえ

●その他、自分の身体のこと、あるいはOCまたはLEPについて心配なことや何か知りたいことなどがありま
したらご記入ください。 (_____)

(図 1) 「初回処方時間診チェックシート」(文献 1 による)

果が得られ、その簡便さ、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⁵⁾、あるいは低くなることが証明されており⁶⁾、安全性の面でも OC はよい選択肢である。

(表 1) OC 服用の慎重投与と禁忌 (文献 1 による)

	慎重投与	禁忌
年齢	40 歳以上	初経発来前, 50 歳以上 (*1) または閉経後
肥満	BMI 30 以上	
喫煙	喫煙者 (禁忌の対象者以外)	35 歳以上で 1 日 15 本以上 (*2)
高血圧	軽症の高血圧症 (*3) (妊娠中の高血圧の既往も含む)	重症の高血圧症 (*4)
糖尿病	耐糖能の低下 (*5)	血管病変を伴う糖尿病 (*6)
妊娠		妊娠または妊娠している可能性
産褥 (非授乳)		産後 4 週以内 (WHOME C では産褥 21 日未満)
産褥 (授乳中)		授乳中 (WHOME C では 6 か月未満)
手術等		手術前 4 週以内 術後 2 週以内 (*7), および長期 間安静状態
心疾患	心臓弁膜症, 心疾患	肺高血圧症または心房細動を合併する心臓弁膜症, 亜急性細菌性心内膜炎の既往のある心臓弁膜症
肝臓・胆嚢疾患	肝障害, 肝腫瘍 (*8), 胆石症	重篤な肝障害 (*9), 肝腫瘍 (*10)
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	乳癌の既往 (*11), 乳癌の家族歴または乳房に結節	乳癌
血栓症	血栓症の家族歴, 表在性血栓性静脈炎	血栓性素因 深部静脈血栓症, 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
自己免疫性疾患		抗リン脂質抗体症候群
生殖器疾患	子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN), 子宮頸癌 (*12)	診断の確定していない異常性器出血
その他	ポルフィリン症 テタニー てんかん 腎疾患またはその既往歴 脂質代謝異常 (*13) 炎症性腸疾患 (クローン病, 潰瘍性大腸炎) 有症状で治療を必要とする子宮筋腫	過敏性素因 耳硬化症 妊娠中に黄疸, 持続性掻痒症または妊娠ヘルペスの 既往歴

*1 「50 歳以上禁忌」について WHOME C や添付文書には記載されていない

*2 WHOME C では, 35 歳以上で 1 日 15 本未満の習慣的喫煙者はカテゴリー 3, 1 日 15 本以上の習慣的喫煙者はカテゴリー 4 である

*3 収縮期血圧 140 ~ 159mmHg または拡張期血圧 90 ~ 99mmHg, コントロールされた高血圧症も含む

*4 収縮期 160mmHg 以上または拡張期 100mmHg 以上, または血管病変を伴う高血圧

*5 血管病変を伴わない糖尿病または耐糖能異常

*6 糖尿病性腎症, 糖尿病性網膜症など

*7 30 分以上の手術

*8 限局性結節性過形成など

*9 急性ウイルス性肝炎, 重症肝硬変など

*10 肝細胞癌, 肝細胞腺腫など

*11 発症後 5 年以上再発がない

*12 添付文書で子宮頸癌およびその疑いは禁忌に入っているが, 慎重投与に移動

*13 添付文書で脂質代謝異常は禁忌に入っているが, 慎重投与に移動

2. 機能的月経困難症と器質性月経困難症の両方において月経痛を軽減する¹⁾. 月経困難症の軽減を目的として処方する場合には, 保険診療上承認されている LEP を使用する. また, OC は月経血量を減少させるとされ, 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⁷⁾.

3. スピロラクトン誘導体であるドロスピレノンを含む LEP は, 二重盲検試験にて月経前不快気分障害 (PMDD) を改善することが確認されている⁸⁾. わが国の OC・LEP ガイドラインには, コクランレビューにおいて, ドロスピレノン 3mg/EE20μg 配合薬は PMDD の治療として有効であるかもしれないが, 3 周期を超える有効性, PMS と診断されるような軽症例に対する有効性, および他の OC・LEP に対する優位性についてはいまだ不明であると記述されている⁹⁾. 一方, RCOG (Royal College

of Obstetricians and Gynaecologists) の Green-top Guideline では、推奨レベル B として first-line の薬剤として考慮すべきとしている¹⁰⁾。

4. OC・LEP は STD の感染予防には効果がなく、STD 対策としては別にコンドーム等の装着が必要である。

5. 国内で実施された長期投与臨床試験でさまざまな副作用 (マイナートラブル) が報告されている³⁾。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¹¹⁾。

6. OC の重篤なリスクとしては静脈血栓塞栓症 (VTE) があげられる。生殖可能年齢女性において OC 非使用の場合の VTE 発症頻度は 1~5/10,000 婦人・年間であるが、OC 使用で 3~9/10,000 婦人・年と増加する¹²⁾。一方、妊娠中の女性では 5~20/10,000 婦人・年、褥婦 (12 週間) は 40~65/10,000 婦人・年間とさらに高く¹²⁾、相対危険度が数倍となっても、絶対的危険度が妊娠中より低いことを説明する。VTE 発生関連症状の「ACHES」、すなわち A : abdominal pain (激しい腹痛)、C : chest pain (激しい胸痛、呼吸困難)、H : headache (激しい頭痛)、E : eye/speech problems (視野の障害、言語障害、意識障害)、S : severe leg pain (ふくらはぎの痛み、熱感増加や皮膚の発赤) の徴候が現れたらただちに内服を中止し、処方医などの医療機関受診を勧める¹⁾。また OC 服用中の VTE リスクの増加は使用開始後 4 か月以内に多く認められ、中止後 3 か月以内に非服用者のレベルまで戻るといわれている¹³⁾。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る一方¹⁴⁾、脳卒中リスクに有意な増加を認めなかったという報告がある¹⁵⁾。また、OC 服用者の心筋梗塞のリスクは非喫煙者においては増加を認めないという報告がある (RR0.9 : 95% CI 0.3~2.7)¹⁶⁾。最近の報告によると、心筋梗塞のリスクはエチニルエストラジオール (EE) 含量が 20 μ g では 0.9~1.7 倍、30~40 μ g では 1.3~2.3 倍程度にとどまり、併用するプロゲステンの種類による差も小さいとされる¹⁷⁾。OC・LEP ガイドラインでは、高血圧、片頭痛を有する女性の服用は脳卒中リスクを上昇させ、高血圧、喫煙女性の服用は心筋梗塞リスクを上昇させるとして注意を喚起している¹⁾。

7. OC の使用中の排卵抑制により、排卵に伴う卵巣上皮の損傷の回避や、ゴナドトロピン曝露の軽減が卵巣がん発生リスクを下げると推察される。メタ解析で卵巣がんの RR は 0.73 (95% CI 0.66~0.81) でありリスク低下を示した¹⁸⁾。OC に含有される P は子宮内膜に分化抑制的に作用するため、OC 服用により子宮体癌リスクは OR 0.57 (95% CI 0.43~0.77) と低下すると報告されている¹⁹⁾。明確な機序は不明であるが、E 投与が大腸がんリスクを低下させることが知られており、OC により大腸がんリスクの OR は 0.86 (95% CI 0.79~0.95) と低下した¹⁹⁾。

子宮頸がんのリスクは OR 1.21 (95% CI 0.91~1.61) で有意な上昇を示さなかった¹⁹⁾。しかし、OC の服用期間の長期化とともに子宮頸がんのリスクは増加する²⁰⁾。このため OC 服用者には子宮頸がん検診を受けるよう指導する必要がある。乳がんに関しては OR 1.08 (95% CI 1.00~1.17) とわずかではあるが有意な上昇を認めている¹⁹⁾。

8. 下肢の疼痛や腫脹などの症状を自覚した場合、産婦人科以外の診療科を受診することも少なくない。この場合、OC・LEP の内服中であることがわからなければ、VTE の診断は極めて困難である。また、他科受診に伴い、OC・LEP の禁忌や慎重投与に該当する疾患の判明、OC・LEP の作用減弱や抗てんかん薬の作用減弱などの薬剤相互作用の問題、周術期の休薬の必要性などが発生する。したがって、他科受診時には「患者携帯カード、お薬手帳」等を提示し、OC・LEP 服用中であることを担当医に告げるよう指導することが重要である。

追記

従来のOC・LEP周期投与，すなわち1か月に1回の休薬期間を設ける服用方法では，その間の消退出血とそれに伴う骨盤痛等の発現が問題になっていた²¹⁾．これに対し海外では以前より休薬期間を置かない連続投与が試みられ²²⁾²³⁾，ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) の子宮内膜症に対するガイドライン²⁴⁾等でもOCの連続投与が考慮されると記述されている．わが国でも連続投与を用法とするLEPが上市され，疼痛に対する有用性が認められつつある²⁵⁾²⁶⁾(CQ222参照)．

検索キーワード：Pubmedでoral contraceptive, cancer risk, mortality, low dose estrogen progesterone, thromboembolismのキーワードを用いて検索した．また，医学中央雑誌で低用量経口避妊薬，OC，LEP，脈血栓塞栓症，ACHES，パール指数，副効用を用いて検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2019/06/02とした．さらに関連文献をハンドサーチで追加した．

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：低用量経口避妊薬，低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬ガイドライン．東京：日本産科婦人科学会，2015 (Guideline)
- 2) Hatcher RA, et al.: Contraceptive Technology: Twentieth Revised Edition. New York: Ardent Media, 2011; 779—861
- 3) 水野正彦, 他：基礎と臨床 1990; 24: 7647—7676 医中誌：1991115897 (II)
- 4) 谷澤 修, 他：臨床医薬 1990; 6: 2167—2202 医中誌：1991177884 (II)
- 5) Charlton BM, et al.: BMJ 2014; 349: g6356 PMID: 25361731 (II)
- 6) Hannaford PC, et al.: BMJ 2007; 335: 651 PMID: 17855280 (II)
- 7) Fraser I, et al.: Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991; 31: 66—70 PMID: 1872778 (II)
- 8) Marr J, et al.: Contraception 2011; 84: 81—86 PMID: 21664515 (II)
- 9) Lopez LM, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD006586 PMID: 22336820 (I)
- 10) RCOG Green-top Guideline BJOG 2017; 124: e73—e105 doi: 10.1111/1471-0528.14260 <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.14260> (最終アクセス日2019年6月2日)
- 11) Gallo MF, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: CD003987 PMID: 24477630 (I)
- 12) ACOG Committee Opinion Number 540: Committee on Gynecologic Practice. Obstet Gynecol 2012; 120: 1239—1242 PMID: 23090561 (IV)
- 13) World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1995; 346: 1582—1588 PMID: 7500749 (I)
- 14) World Health Organization (WHO): WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1996; 348: 498—505 PMID: 8757151 (II)
- 15) Yang L, et al.: Stroke 2009; 40: 1050—1058 PMID: 19211494 (III)
- 16) Croft P, et al.: BMJ 1989; 298: 165—168 PMID: 2493841 (II)
- 17) Lidegaard Ø, et al.: N Engl J Med 2012; 366: 2257—2266 PMID: 22693997 (II)
- 18) Havrilesky LJ, et al.: Obstet Gynecol 2013; 122: 139—147 PMID: 23743450 (II)
- 19) Gierisch JM, et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22: 1931—1943 PMID: 24014598 (II)
- 20) Smith JS, et al.: Lancet 2003; 361: 1159—1167 PMID: 12686037 (II)
- 21) Sulak PJ, et al.: Obstet Gynecol 2000; 95: 261—266 PMID: 10674591 (III)
- 22) Vercellini P, et al.: Fertil Steril 2003; 80: 560—563 PMID: 12969698 (III)

-
- 23) Coffee AL, et al.: Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 1311—1319 PMID: 16796986 (III)
 - 24) ESHRE guideline: management of women with endometriosis.2013 <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx> (最終アクセス日2019年6月2日)
 - 25) Momoeda M, et al.: Int J Womens Health 2017; 9: 295—305 PMID: 28496369 (II)
 - 26) Harada T, et al.: Fertil Steril 2017; 108: 798—805 PMID: 28911925 (II)
-

CQ402 子宮内避妊用具 (IUD)・レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) を装着する時の説明は？*Answer*

以下のことを説明する。

1. 避妊を目的とする場合、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および自然脱落が起こりえること。(B)

Key words : 子宮内避妊用具 (IUD), レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS), 避妊

▷ 解説

わが国で使用可能な子宮内避妊用具 (IUD) には、従来の IUD (FD-1[®]など) や銅付加 IUD (ノバ T380[®]) と、レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) (ミレーナ[®]52mg) などがある。IUD/IUS を希望する女性に対して情報提供をする際には、各タイプの IUD/IUS の添付文書を参考にする。

1. IUD/IUS 装着中の妊娠率は、過去 20 年間の報告のレビューによると、5 年間で 2%未滿とされている¹⁾。IUD/IUS の種類による妊娠率は、銅付加 IUD は装着初年度 0.5%、装着後 5 年間で 1.9%、LNG-IUS は装着初年度 0.1%、装着後 5 年間で 0.5%と報告されている¹⁾。

2. LNG-IUS では徐々に稀発月経となり、約 20%に無月経がみられるため、妊娠の徴候に特に注意を要する。IUD/IUS 装着中に妊娠し、装着したまま妊娠継続すると、絨毛膜羊膜炎、敗血症、流早産、常位胎盤早期剥離、前置胎盤のリスクが高くなると報告されている。そのため、IUD/IUS の除去糸が子宮口より可視でき、安全に抜去できる場合は抜去を勧める²⁾。その際、抜去や子宮ゾンデ診により自然流産に至ることがあることを説明する。

IUD/IUS 装着により異所性妊娠のリスクが増えることはない。IUD/IUS は子宮腔内に装着することにより子宮内の妊娠をより強く阻害するため、装着中に妊娠した場合は異所性妊娠や感染性流産が起きやすい²⁾。

3. IUD/IUS の位置の確認、部分脱落や穿孔の有無の確認などを観察するため、装着後の初回月経後、3 か月後、(6 か月後)、12 か月後の受診を指導する。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。IUD/IUS は、5 年を超えない時期で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/IUS 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²⁾。

4. IUD/IUS 装着後、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/IUS 使用を中止する頻度は約 20%である²⁾。

IUD/IUS 装着後の骨盤内炎症性疾患 (PID) の発生頻度は 0.5%未滿とされている²⁾。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/IUS は性感染症を防止するものではないことをよ

く理解させておく。PID 症状を呈し、骨盤内腫瘍を認める患者に IUD 装着歴がある場合は、骨盤放線菌症を念頭におく必要がある。

穿孔の頻度は 1,000 件の装着につき 2 件の割合とされている³⁾。分娩後、子宮が完全復古する前に IUD/IUS が装着されると穿孔が起こりやすくなるため、分娩後は子宮の回復（6 週間以上）を待って装着する。また授乳中の女性も穿孔のリスクが高くなる⁴⁾。

自然滑脱の頻度は、2～10%と報告されている³⁾。

過多月経を伴っている場合 IUD は使用できないが、LNG-IUS は過多月経の治療薬としても使用することができる（CQ306 参照）。

従来 IUD/IUS は経産婦に勧められていたが、IUD/IUS 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⁵⁾。日本においては、「健康な経産婦を対象とする」（FD-1[®]）、「未経産婦には第一選択の避妊法としないこと」（ミレーナ 52mg[®]、ノバ T380[®]）と添付文書に記載されている。

IUD/IUS 使用中の異物挿入による局所反応や LNG-IUS による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のメタ解析では、どのタイプの IUD/IUS も子宮頸癌の発症リスクは増加させず、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⁶⁾。また、LNG-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⁷⁾。

人工妊娠中絶後や流産後に避妊を希望する場合、手術後ただちに IUD/IUS を装着することは安全で効果的であるため推奨されている⁷⁾。

授乳中の女性での LNG-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⁸⁾。

検索キーワード；Pubmed で intrauterine device, levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) のキーワードで検索した。検索期間は 1990/01/01～2018/04/10 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Thonneau PP, et al.: Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 248—253 PMID: 18221924 (II)
 - 2) ACOG Practice Bulletin No. 186: Obstet Gynecol. 2017; 130: 251—269 PMID: 29064972 (Guideline)
 - 3) Stephen Searle E, et al.: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014; 28: 807—824 PMID: 24947600 (II)
 - 4) Heinemann K, et al.: Contraception 2015; 91: 274—279 PMID: 25601352 (II)
 - 5) Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group, The American College of Obstetricians and Gynecologists: Committee opinion no. Obstet Gynecol 2012; 120: 983—988 PubMed PMID: 22996129
 - 6) Curtis KM, et al.: Contraception 2007; 75: S60—S69 PMID: 17531619 (II)
 - 7) Okusanya BO, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 28: CD001777 PMID: 25101364 (I)
 - 8) Shaamash AH, et al.: Contraception 2005; 72: 346—351 PMID: 16246660 (II)
-

CQ403 緊急避妊法の実施法とその留意点は？*Answer*

「緊急避妊法の適正使用に関する指針」(日本産科婦人科学会編, 平成 28 年度改訂版)を参考に, 緊急避妊法 (emergency contraception : EC) について情報を提供し, 必要に応じて実施する。

1. 性交後 72 時間以内にレボノルゲストレル (levonorgestrel : LNG) 単剤 1.5mg 錠を確実に, できるだけ速やかに 1 錠服用する. (B)
2. 内服以外の方法として, 性交後 120 時間以内に銅付加子宮内避妊具 (copper intra-uterine device : Cu-IUD) を使用する. (B)
3. EC の効果は完全ではなく, 施行後も妊娠の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. (A)
4. 以後, より確実な避妊法の選択を勧める. (B)

Key words : 緊急避妊法, レボノルゲストレル, 銅付加子宮内避妊具

▷ 解 説

EC とは, 妊娠を望まない女性が, 避妊せずに行われた性交または避妊したものの避妊手段が適切かつ十分でなかった性交 (unprotected sexual intercourse : UPSI) の後に, 緊急避難的に妊娠成立を阻止するものである。平成 28 年 9 月に日本産科婦人科学会により「緊急避妊法の適正使用に関する指針 (平成 28 年度改訂版)」が示されており¹⁾, EC を行う際には参考とする。指針によると EC が必要になる状況としては, 避妊をしない性交, 経口避妊薬 (oral contraceptives : OC) の服用忘れや下痢などによる吸収障害, レイプや性的暴行, 膣外射精, コンドームの破損・脱落・不適切な使用, その他の避妊具の不適切な装着・破損・脱落, 性交後 8 時間以内での避妊用ペッサリーの除去などが挙げられている。EC を行う際は問診にて, ①最終月経の時期と持続日数, ②通常の月経周期日数から予測される排卵日, ③UPSI があった日時とその際に使用した避妊法, ④UPSI があった期日以前の性交があった日時とその際の避妊法などについて確認し, 現在の妊娠を否定するとともに, UPSI による今後の妊娠成立の可能性について評価することが必要である。実際には排卵時期が明らかな場合を除いて, 妊娠の可能性がないといえる時期はほとんどない。また性感染症のリスクについても説明し, 機会をみて性感染症スクリーニング検査や子宮頸がん検診を受けるよう情報提供することが勧められている。指針には, 「緊急避妊薬 (服用者向け情報提供資料)」, 「同意書」が掲載されており, インフォームドコンセントを得た証として, 「同意書」に署名を求めるのもよい。

なお, 性犯罪被害者への EC の対応は CQ427 を参照のこと。

1. わが国での内服による EC の第一選択薬が LNG であり, 2011 年に緊急避妊薬として正式に承認されている。LNG 1.5mg 1 錠を性交後 72 時間以内に 1 回服用するが¹⁾, 有効性を考えれば, できるかぎり速やかに服用することが望ましい。これまでわが国で一般的であった Yuzpe 法²⁾は, 50μg の ethinylestradiol と 0.5mg の norgestrel を含む中用量ピル 2 錠を性交後 72 時間以内とその 12 時間後に計 2 回服用するというものであったが, LNG は単回服用であり, Yuzpe 法に比べて避妊効果も

高く、有害事象（悪心、嘔吐、頭痛など）の発生率も低い¹⁾³⁾。服用後 2～3 時間以内に嘔吐した場合は、再度内服するか内服以外の方法に変更する必要がある。また、女性の肥満や肝酵素誘導作用のある薬剤の服用は LNG の効果を低下させる可能性がある¹⁾⁴⁾。内服の禁忌は、①本剤の成分に過敏症の既往歴がある、②重篤な肝障害のある患者、③妊婦となっている¹⁾。海外ではプロゲステロン受容体を調節する mifepristone, ulipristal acetate も EC として使用され、LNG に比べて投与可能期間も長くなり有効性も高いとされているが³⁾⁵⁾、わが国では未承認であり使用できない。

2. 内服以外の方法として、Cu-IUD を性交後 120 時間以内に装着する方法があり、使用される頻度は少ないものの、有効性は LNG 内服より高く、有効期間も長い（排卵後 5 日間を超えない限り、性交後 5 日を超えても装着が有用である可能性がある¹⁾³⁾。ただし使用にあたっては、未経産婦や著しい子宮の位置異常がある場合は装着が容易ではないこと、性感染症を有する場合は感染を悪化させる危険性があること、内服法に比べて高価であること、銅アレルギーや銅代謝異常患者では禁忌であることなどに留意すべきである¹⁾⁶⁾。妊娠の可能性がないことが確認されれば Cu-IUD を抜去できるが、継続的な避妊法として留置を続けることも可能であり、その際は最初の月経後に脱出していないことを確認する必要がある¹⁾。主な有害事象として、骨盤内炎症性疾患、子宮穿孔などが挙げられる¹⁾⁶⁾。

3. EC の前には、EC による妊娠阻止は完全ではないことを十分に説明し¹⁾、EC 後に妊娠する可能性もあることから、月経確認までは性交を控えるか、確実な避妊法を行うように指導する。もし月経が予定より 7 日以上遅れる、あるいは通常とは異なる出血や腹痛がある場合には、必ず妊娠の可能性について確認するため医療機関を受診するように指導する。LNG 内服後では、7 日以内に出血が認められることがあり、予定月経は早まったり遅れたりすることがあるが、予定月経が 7 日を超える可能性は約 5% とされている¹⁾⁷⁾。

4. EC 成功後も妊娠を望まない場合は、適切な OC の服用など確実な避妊法への移行を勧めることも必要である。

検索キーワード：Pubmed で emergency contraception, levonorgestrel, copper intrauterine device 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で緊急避妊法、レボノルゲストレル、銅付加子宮内避妊具等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/08/27 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会：緊急避妊法の適正使用に関する指針（平成 28 年度改訂版）http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/kinkyuhinin_shishin_H28.pdf（最終アクセス日 2019 年 5 月 22 日）（Guideline）
- 2) Yuzpe AA, et al.: Fertil Steril 1977; 28: 932—936 PMID: 892044 (II)
- 3) Shen J, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 8: CD001324 PMID: 28766313 (I)
- 4) Kapp N, et al.: Contraception 2015; 91: 97—104 PMID: 25528415 (I)
- 5) Benagiano G, et al.: Expert Opin Pharmacother 2014; 15: 1403—1415 PMID: 24787486 (III)
- 6) 添付文書「子宮内避妊用具ノバ T[®]380」https://pharma-navi.bayer.jp/omr/online/product_material/170220_NVT_D7_tenbun.pdf（最終アクセス日 2019 年 5 月 22 日）
- 7) von Hertzen H, et al.: Lancet 2002; 360: 1803—1810 PMID: 12480356 (I)

CQ404 月経前症候群の診断・管理は？*Answer*

1. 発症時期，身体症状，精神症状から診断する。(A)
2. カウンセリング・生活指導や運動療法を行う。(B)
3. 利尿薬や漢方薬を処方する。(C)
4. ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠などの低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬を処方する。(B)
5. 精神症状が主体の場合，選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs) により治療する。(B)
6. 精神症状が強い時は精神科または心療内科に紹介する。(C)

Key words : 月経前症候群 (PMS), 月経前不快気分症候群 (PMDD), 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬 (LEP), 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)/(SSRIs)

▷ 解 説

1. 月経前症候群 (Premenstrual syndrome : PMS) は「月経前 3~10 日間の黄体後期に発症する多種多様な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」とされる¹⁾。主に月経開始直前のホルモン状態に起因する身体的症状 (下腹部膨満感，疲労感，腰痛，頭痛，浮腫，乳房緊満感など) と，精神症状 (気分の変動，易怒性，抑うつ気分など) がみられる。米国産婦人科学会の診断基準²⁾では代表的症状の発現時期と再現性により PMS を規定している (表 1)。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)³⁾⁴⁾と呼び，米国精神科学会は代表的精神症状，発現と消退など具体的に診断基準を示している (表 2)³⁾。原因の詳細は不明であるが，黄体ホルモン代謝物 (Allopregnanolone) に対する GABA_A レセプター⁵⁾，セロトニン作動性ニューロン⁶⁾の感受性との関連が報告されている。欧米と同じ診断基準を用いたわが国での研究では，社会生活困難を伴う PMS の頻度は 5.4%，PMDD の頻度は 1.2%と報告されている (欧米では 2~4%)⁷⁾⁸⁾。PMS, PMDD は幅広い年齢で発症し (日本では思春期にやや多い可能性⁹⁾)，BMI > 27.5 で有病率が上がる¹⁰⁾と報告されている。生殖年齢女性の約 70~80%が月経前に何らかの症状を

(表 1) 月経前症候群診断基準 (米国産婦人科学会) (文献 2 より引用・作成)

過去 3 回の連続した月経周期のそれぞれにおける月経前 5 日間に，下記の情緒的および身体的症状のうち少なくとも 1 つが存在すれば月経前症候群と診断できる*。	
情緒的的症状 <ul style="list-style-type: none"> ・ 抑うつ ・ 怒りの爆発 ・ 易刺激性・いらだち ・ 不安 ・ 混乱 ・ 社会的引きこもり 	身体的症状 <ul style="list-style-type: none"> ・ 乳房緊満感・腫脹 ・ 腹部膨満感 ・ 頭痛 ・ 関節痛・筋肉痛 ・ 体重増加 ・ 四肢の腫脹・浮腫

* これらの症状は月経開始後 4 日以内に症状が解消し，少なくとも 13 日目まで再発しない。いかなる薬物療法，ホルモン摂取，薬物やアルコール使用がなくとも存在する。その後の 2 周期にわたり繰り返り起こる。社会的，学問的または経済的行動・能力に，明確な障害を示す。

(表 2) 月経前不快気分障害の診断基準 (文献 3: DSM-5 日本語版より転載)

- A. ほとんどの月経周期において、月経開始前最終週に少なくとも 5 つの症状が認められ、月経開始数日以内に軽快し始め、月経終了後の週には最小限になるか消失する。
- B. 以下の症状のうち、1 つまたはそれ以上が存在する。
 (1) 著しい感情の不安定性 (例: 気分変動: 突然悲しくなる、または涙もろくなる、または拒絶に対する敏感さの亢進)
 (2) 著しいいらだたしさ、怒り、または対人関係の摩擦の増加
 (3) 著しい抑うつ気分、絶望感、または自己批判的思考
 (4) 著しい不安、緊張、および/または“高ぶっている”とか“いらだっている”という感覚
- C. さらに、以下の症状のうち 1 つ (またはそれ以上) が存在し、上記基準 B の症状と合わせると、症状は 5 つ以上になる。
 (1) 通常の活動 (例: 仕事、学校、友人、趣味) における興味の減退
 (2) 集中困難の自覚
 (3) 倦怠感、易疲労性、または気力の著しい欠如
 (4) 食欲の著しい変化、過食、または特定の食物への渴望
 (5) 過眠または不眠
 (6) 圧倒される、または制御不能という感じ
 (7) 他の身体症状、例えば、乳房の圧痛または腫脹、関節痛または筋肉痛、“膨らんでいる”感覚、体重増加
- D. 症状は、臨床的に意味のある苦痛をもたらしたり、仕事、学校、通常の社会活動または他者との関係を妨げたりする (例: 社会活動の回避; 仕事、学校、または家庭における生産性や能率の低下)。
- E. この障害は、他の障害、例えばうつ病、パニック症、持続性抑うつ障害 (気分変動症)、またはパーソナリティ障害の単なる症状の増悪ではない (これらの障害はいずれも併存する可能性はあるが)。
- F. 基準 A は、2 回以上の症状周期にわたり、前方視的に行われる毎日の評価により確認される (注: 診断は、この確認に先立ち、暫定的に下されてもよい)。
- 注: 基準 A ~ C の症状は、先行する 1 年間のほとんどの月経周期で満たされていなければならない。

有するといわれるが、患者の日常・社会生活に影響を与える場合には治療対象となる。

2. 第 1 選択治療にはカウンセリング・生活指導・運動療法などがある¹¹⁾¹²⁾。症状日記の記録を指導し、症状頻度、発症の時期、重症度などから疾患の認識と理解を促す (認知行動療法: CBT)。アルコール摂取制限、禁煙、規則正しい睡眠や生活、定期的な適度の運動を指導する。カルシウム、Vitamin B6、マグネシウム摂取なども症状を緩和させる可能性がある。

3. 浮腫や乳房緊満感に対する利尿薬 (スピロラクトン)、鎮痛薬、またわが国では多様な症状に対して漢方薬も処方される。

4. 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬は、身体症状 (乳房痛、浮腫) を改善したが、精神症状に有効性は確認されなかった¹¹⁾¹³⁾。レボノルゲストレル・エストラジオール錠の連続投与は PMDD を改善したと報告されている¹⁴⁾。一方、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠は、PMDD に有効性が認められている^{11)15)~17)}が、現在のところ日本での適応症はともに月経困難症のみであり、軽症 PMS では改善効果や他の配合錠との差異は評価不明である。

5. 欧米では SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) が PMS, PMDD の第一選択薬であり²⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾、黄体期のみ投与する方法と継続的に投与する方法で有効性に差がないとされている⁶⁾。さらに、症状発現時点からの投与でも有効であること、うつ病に使用する場合と異なり、低用量で効果発現する事も認められている¹⁸⁾ (日本では保険適用外)。

6. SSRI の効果が低い場合、より高用量の SSRIs 持続投与も考慮されるが、精神症状が強い症例は精神科または心療内科に紹介する。

婦人科的治療として、RCOG では E₂ 貼付+レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) などもセカンドラインの選択肢として挙げられている¹¹⁾。難治性の場合には治療法の併用や GnRH アゴニストによる排卵抑制 (6 か月以上の長期では +add back)²⁾¹¹⁾も考慮される (保険適用外)。

上記にて改善がみられない場合、最終的には卵巣摘出術もありうるが、合併症等に関し十分な検討が必要であり、適用は限られる。

検索キーワード：PubmedでPMS, PMDDのキーワードで検索した。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集改訂第4版, 東京：日本産科婦人科学会, 2018
 - 2) American College of Obstetricians and Gynecologists: Premenstrual Syndrome. Guidelines for Women's Health Care. A Resource Manual, Fourth Edition, 2014; 607—613 (Guideline)
 - 3) American Psychiatric Association: Premenstrual Dysphoric Disorder. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Washington DC: 2013; 171—175 (診断基準)
 - 4) 日本精神神経学会（日本語版用語監修），高橋三郎・大野 裕（監訳）：DSM-5®精神疾患の診断・統計マニュアル, 東京：医学書院, 2014；171—172（診断基準）
 - 5) Bixo M, et al.: Psychoneuroendocrinology 2017; 80: 46—55 PMID: 2831 (II)
 - 6) Marjoribanks J, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD001396 PMID: 23744611 (I)
 - 7) Steiner M, et al.: Arch Womens Ment Health 2003; 6: 203—209 PMID: 12920618 (II)
 - 8) Takeda T, et al.: Arch Womens Ment Health 2006; 9: 209—212 PMID: 16761114 (II)
 - 9) Takeda T, et al.: Arch Womens Ment Health 2010; 13: 535—537 PMID: 20857152 (II)
 - 10) Hashemi S, et al.: Int J Endocrinol Metab 2016; 14: e28422 PMID: 27679647 (II)
 - 11) RCOG Green-top Guideline BJOG 2016; No. 48 DOI: 10.1111/1471-0528.14260. (Guideline)
Available from: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14260> (最終アクセス日2018年5月15日)
 - 12) Kimberly AY, et al.: Am J Obstet Gynecol 2018; 218: 68—73 PMID: 28571724 (II)
 - 13) Graham CA, et al.: J Psychosom Res 1992; 36: 257—266 PMID: 1564678 (II)
 - 14) Halbreich U, et al.: Contraception 2012; 85: 19—27 PMID: 22067793 (I)
 - 15) Lopez LM, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD 006586 PMID: 22336820 (I)
 - 16) Pearlstein TB, et al.: Contraception 2005; 72: 414—442 PMID: 16307962 (I)
 - 17) Marr J, et al.: Int J Gynaecol Obstet 2011; 113: 103—107 PMID: 21338987 (I)
 - 18) Kornstein SG, et al.: J Clin Psychiatry 2006; 67: 1624—1632 PMID: 17107257 (I)
-

CQ405 女性アスリートの診療上の留意点は？*Answer*

1. 無月経を主訴に受診した際、利用可能エネルギー不足や骨粗鬆症を念頭に診察を行う。(A)
2. 利用可能エネルギー不足に伴う視床下部性無月経の場合、エネルギー摂取量の増加かつ運動によるエネルギー消費量の減少を図る。(A)
3. 2. の治療を行っても LH 値の上昇や月経が再開しない場合は、ホルモン療法を行う。(C)
4. 摂食障害が疑われる場合は、専門医に紹介する。(B)
5. 月経随伴症状や無月経等に対する治療は、試合・練習日程に配慮して行う。(C)
6. 月経周期によるコンディションの変化を考慮した月経周期の調節を行う。(C)
7. 処方際には、最新の世界アンチ・ドーピング規程禁止表国際基準をアスリート自らが確認するよう伝える。(B)

Key words : 女性アスリートの三主徴、視床下部性無月経、利用可能エネルギー不足、骨粗鬆症、コンディション、アンチ・ドーピング

▷ 解 説

アスリートで頻度が高い無月経や月経随伴症状によるコンディションへの影響は、トップ選手のみならず部活動や熱心にスポーツに励む女性でみられる身近な問題であり、その対策や治療方針においても、競技レベルで大きな差はない。

1. 国際オリンピック委員会では、アスリートにとって「スポーツにおける相対的なエネルギー不足」はパフォーマンス低下につながるとし、適切なエネルギーバランスの重要性について警鐘を鳴らしている¹⁾。また、アメリカスポーツ医学会では、「Low Energy Availability (LEA: 利用可能エネルギー不足)」、「視床下部性無月経」、「骨粗鬆症」を女性アスリートの三主徴 (Female Athlete Triad: Triad) と定義している²⁾。この Triad の起点は LEA であり、正式には 1 日除脂肪量 1kg あたりの利用可能エネルギーを測定し評価するが、スクリーニングとして、①成人では BMI 17.5 以下、②思春期では標準体重の 85% 未満、③1 か月の体重減少が 10% 以上であれば LEA と判定する²⁾。無月経は、新体操等の審美系の競技や、陸上長距離等の持久系の競技で頻度が高い³⁾。この LEA が続くと、LH の周期的な分泌が消失し視床下部性無月経となり低骨量の原因となる⁴⁾。LEA を疑う場合や 1 年以上低エストロゲン状態が続く場合は、骨密度の測定を行い Z-score - 1 未満を低骨量と診断する³⁾⁵⁾。特に 10 代で 1 年以上続く無月経は、アスリートの低骨量に最も影響を与える関連因子であることが明らかになっている⁶⁾。また、Triad は疲労骨折のリスクを高めることから、障害予防の点でも医学的介入が重要となる⁷⁾⁸⁾。

2. LEA による無月経の治療指針は LEA を改善させることであり、ホルモン療法が第一選択ではない¹⁾²⁾。LEA による無月経のアスリートでは炭水化物の摂取量が少ないことが明らかになっており⁹⁾、表 1 を参考に、例えば 1 日 300~600kcal エネルギー摂取量を増やすことを目標に、1 日ご飯 1 膳 (150g=約 250kcal) とバナナ 1 本 (90g=約 80kcal) を増やすといったように、具体的な食事を

(表 1) 利用可能エネルギー不足による無月経の治療指針
(Health Management for Female Athletes ver.3 より引用)

<p>《アメリカスポーツ医学会の指針》</p> <p>①最近減少した体重をもとに戻す</p> <p>②正常月経が保てる体重に戻す</p> <p>③成人は BMI 18.5 以上、思春期は標準体重の 90% 以上にする</p> <p>④エネルギー摂取量や体重は下記を目指す</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エネルギー摂取量は最低 2,000kcal/日とする。 ・エネルギー必要量よりもエネルギー摂取量を 20～30% 増やす。 ・7～10 日ごとに 0.5kg 以上体重を増加させる。 <p>ただし、トレーニングによるエネルギー消費量によってはさらに増やす。</p> <p>⑤利用可能エネルギーを 45kcal/kg 除脂肪量/日以上にする</p> <p>《国際オリンピック委員会の指針》</p> <p>①最近のエネルギー摂取量に 300～600kcal/日を加える</p> <p>②トレーニング量を適正にする</p> <p>③トレーニングや食事に関するストレスへの対処を考える</p>
--

例に挙げて 1 日のエネルギー摂取量を食事や補食で増やすよう指導すると受け入れやすい。LEA の改善は、LH 値を指標に評価する。

3. LEA が改善しても月経の再開や LH 値の上昇がみられない場合、また、低骨量/骨粗鬆症のアスリートでは、ホルモン療法を考慮する。ホルモン療法を行う際、OC・LEP ではなく経皮的なホルモン療法を第一選択とする¹⁾²⁾¹⁰⁾。しかし、保険適用のない製品もあるため、投与開始時は事前に説明が必要である。また、ホルモン療法施行中も 2. の治療は継続する。

4. 摂食障害の発症率は、新体操や陸上長距離等の低体重が求められる競技では、その他の競技と比較し 2～3 倍高いことが報告されている¹¹⁾。摂食障害が疑われるアスリートでは、体重増加の誘導を行わずに精神科や心療内科等の専門家を紹介する。

5. 月経困難症や月経前症候群、無月経等に対し薬物療法を行う際は、副作用出現時を考慮し、目標とする試合の直前は避けることが望ましい。また、アスリートは怪我のリスクがあるため、手術や長期間安静を要する際は、主治医に OC・LEP を服用中であることを説明するよう指導する。

6. 月経周期によるコンディションの変化によって、パフォーマンスに影響がみられるアスリートでは、積極的に月経周期の調節を行う。その際使用される薬剤は、CQ304 を参照されたい。

7. ドーピング禁止物質は、世界アンチ・ドーピング規程禁止表国際基準（以下、禁止表）で規程されており、この禁止表は、年 1 回以上（基本的には毎年 1 月 1 日）改訂されるため、最新の禁止表を日本アンチ・ドーピング機構（Japan Anti-Doping Agency : JADA）のホームページ等から確認する¹²⁾。禁止物質を含むかについては、Global DRO JAPAN (<http://www.globaldrojpn.com/>) のサイトから医療用医薬品および一般用医薬品の検索が可能であり、一般名で検索するのが望ましい。また、スポーツファーマシストを JADA のホームページから検索し、直接問い合わせが可能である。

婦人科領域で使用される機会が多い、OC・LEP やプロゲステロン製剤、経皮エストロジオール製剤は禁止物質を含んでおらず使用可能である。漢方薬は、すべての成分を明らかにできないため、原則アスリートでは使用しない。また、サプリメントはすべての成分を表示する義務がないことや製造過程で禁止物質が混入している事例もあり、競技者自身の自己責任での摂取となる。禁止物質・方法を治療目的で使用しなければならないとき、治療使用特例（Therapeutic Use Exemptions : TUE）を申請し、認められれば使用可能である。

例えば、クロミフェンは禁止物質を含むが、不妊症や多嚢胞性卵巣症候群等の治療目的で使用しなけ

ればならないケースである。この TUE 申請にあたり産婦人科医が医療記録の作成を求められることがある。TUE の申請先は、アスリート自身が確認する必要があり、詳細については JADA のホームページを参考にする¹²⁾。

検索キーワード：Pubmed で female athlete triad, RED-S, amenorrhea, low bone mineral density のキーワードを用いて検索した。また、医学中央雑誌で女性アスリートの三主徴、無月経、骨粗鬆症、月経周期とコンディションを用いて検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Mountjoy M, et al.: Br J Sports Med 2014; 48: 491—497 PMID: 24620037 (Guideline)
 - 2) De Souza MJ, et al.: Br J Sports Med 2014; 48: 289 PMID: 24463911 (Guideline)
 - 3) Nose-Ogura S, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2018; 44: 1007—1014 PMID: 29607594 (III)
 - 4) Loucks AB, et al.: Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 297—311 PMID: 12519869 (III)
 - 5) 日本産科婦人科学会/日本女性医学学会：女性アスリートのヘルスケアに関する管理指針 2017, 東京：日本産科婦人科学会 (Guideline)
 - 6) Nose-Ogura S, et al.: Clin J Sport Med 2018 PMID: 29601346 (III)
 - 7) Mallinson RJ: Int J Womens Health 2014; 6: 451—467 PMID: 24833922 (III)
 - 8) Nose-Ogura S, et al.: Scand J Med Sci Sports 2019 PMID: 31100189 (III)
 - 9) 平成 27 年度日本医療研究開発機構 女性の健康の包括的支援実用化研究事業 若年女性スポーツ障害とその予防と治療 (III)
 - 10) Mountjoy M, et al.: Br J Sports Med 2018; 52: 687—697 PMID: 29773536
 - 11) Joy E, et al.: Br J Sports Med 2016; 50: 154—162 PMID: 26782763 (I)
 - 12) 公益財団法人日本アンチ・ドーピング機構 <https://www.playtruejapan.org/>(最終アクセス日 2019 年 6 月 4 日) (Guideline)
-

CQ406 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訴えて受診した場合には本疾患を疑う。(A)
2. 診断に際しては、以下の項目について包括的に評価する。(B)
 - ・ 卵巣機能の低下
 - ・ 加齢に伴う身体的変化
 - ・ 精神・心理的な要因
 - ・ 社会文化的な環境因子
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. 症状ならびに好発年齢の類似性から、甲状腺疾患とうつ病には特に注意を要する。(B)

Key words : 更年期, 更年期症状, 更年期障害, 甲状腺疾患, うつ病

▷ 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¹⁾。更年期に現れる多種多様な症状の中で、器質的変化に起因しない症状を更年期症状と呼び、これらの症状の中で日常生活に支障を来す病態を更年期障害と定義する¹⁾。更年期症状は、①顔のほてり・のぼせ(ホットフラッシュ)・発汗などの血管運動神経症状、②易疲労感・めまい・動悸・頭痛・肩こり・腰痛・関節痛・足腰の冷えなどの身体症状、および③不眠・イライラ・不安感・抑うつ気分などの精神症状から構成される。現時点で更年期障害の明確な診断基準は存在しないが、更年期の女性が多彩な症状を訴えて受診した場合には本疾患を疑い、上記症状を網羅した自記式質問票を診断の補助に用いる。これまで欧米を中心に多数の更年期症状質問票が考案されたが、これらの症状の発現頻度には人種間に差を認めることが知られており²⁾、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会ではわが国の更年期女性を対象とする調査に基づき、「日本人女性の更年期症状評価表」を2001年に作成している(表1)³⁾。

2. 更年期障害の主たる原因は卵巣機能の低下であるが、これに加齢に伴う身体的変化、精神・心理的な要因、社会文化的な環境因子などが複合的に影響することにより症状が発現すると考えられており¹⁾、本疾患の診断に際してはこれらの因子を包括的に評価することが重要である。なお、エストラジオール(estradiol, E₂)や卵胞刺激ホルモン(follicle stimulating hormone, FSH)の血清濃度は閉経の約2年後まで大きく変動するため⁴⁾、更年期症状の好発する閉経前後の時期にはこれらの測定は診断上必ずしも有用ではない。したがって、月経周期の変動をもって卵巣機能の低下を推定し、ホルモン測定はあくまで参考にとどめるべきである⁵⁾。

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。

4. 鑑別診断が必要となる疾患のなかでは、甲状腺疾患がまず重要である。更年期は甲状腺疾患の好発年齢であり、閉経後女性の2.4%が治療の必要な甲状腺疾患を有する⁶⁾。特に甲状腺機能異常症では

(表 1) 日本人女性の更年期症状評価表 (文献 3)

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, ゆうつなことが多い			
9. 無気力で, 疲れやすい			
10. 眼が疲れる			
11. もの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			

亢進症・低下症ともに月経異常, 血管運動神経症状, 精神神経症状など更年期障害と類似した症状が多く, 注意が必要である。更年期女性が上記の症状を訴えて受診した場合には, 甲状腺腫大の有無を調べ, 甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH) 測定による甲状腺機能評価を行うとよい⁵⁾。一方で, 重いうつ症状を伴う更年期障害と更年期に発症または顕在化したうつ病とを相互排他的に鑑別することは困難であり, 精神科専門医との連携が必要になる場合がある。

検索キーワード: PubMed で, menopausal symptoms, diagnosis 等のキーワードを用いて文献を検索した。また, 医学中央雑誌で, 更年期障害, 診断等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

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 改訂第3版, 2013; 181 (III)
 - 2) Gold EB, et al.: Am J Epidemiol 2000; 152: 463—473 PMID: 10981461 (III)
 - 3) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会: 「日本人用更年期・老年期スコアの確立と HRT 副作用調査小委員会」報告 一日本人女性の更年期症状評価表の作成一. 日本産科婦人科学会雑誌 2001; 53: 883—888 (III)
 - 4) Randolph JF, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 746—754 PMID: 21159842 (III)
 - 5) Shifren JL, et al.: Menopause 2014; 21: 1038—1062 PMID: 25225714 (III)
 - 6) Schindler AE: Gynecol Endocrinol 2003; 17: 79—85 PMID: 12724022 (III)
-

CQ407 更年期障害への対応は？*Answer*

1. 受容と共感を表出しながら患者の訴えに傾聴する. (B)
2. 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)
3. カウンセリングや認知行動療法などの心理療法を行う. (C)
4. ホットフラッシュ, 発汗, 不眠などが主な症状の場合にはホルモン補充療法を行う. (B)
5. 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黄体ホルモンを用いる. (A)
6. 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などを用いる. (C)

Key words : 更年期症状, 更年期障害, カウンセリング, 認知行動療法, 心理療法, ホルモン補充療法 (HRT), 不定愁訴, 漢方療法

▷ 解 説

1. 更年期障害は卵巣機能の低下を主たる原因としつつ, これに加齢に伴う身体的変化, 精神・心理的な要因, 社会文化的な環境因子などが複合的に影響することにより症状が発現すると考えられており¹⁾, 心身医学的な対応が要求される婦人科疾患の一つである. 受容と共感を表出しながら患者の訴えに傾聴することは分野を問わず医療の基本であるが, 特に更年期障害の診療においては患者の心理社会的な背景を理解するためにも重要である.

2. 食と運動を中心とする生活習慣の改善指導は, 閉経を境に上昇する心血管疾患や骨粗鬆症などの生活習慣病リスクへの早期対応として重要であるばかりでなく, 肥満女性においては更年期症状の改善にも有用であることが示されている²⁾.

3. 1. に述べたように, 更年期障害の発症には心理社会的な因子が関与すると考えられており, 実現可能な範囲で心理療法を試みるべきである. 更年期症状の中で最も生物学的に説明可能と考えられる血管運動神経症状も, 心理療法の一つである認知行動療法によって改善することがランダム化比較試験によって示されている³⁾.

4. ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy : HRT) は, エストロゲン欠乏に伴う諸症状や疾患の予防ないし治療を目的に考案された療法で, エストロゲン製剤を投与する治療の総称である⁴⁾. 血管運動神経症状に対する有効性のエビデンスレベルは非常に高い⁵⁾. 2002年に報告された Women's Health Initiative (WHI) の乳がんリスク上昇による試験の中止⁶⁾などの影響により HRT 使用者は世界的に減少したが⁷⁾, その後日本産科婦人科学会・日本女性医学学会によって, より安全な HRT を行うためのホルモン補充療法ガイドラインが作成された⁴⁾. HRT を行う前には, 同ガイドラインに掲載されている HRT 問診票などを用いて, 表 1 に示す禁忌症例と慎重投与症例に該当するか否かを確認する必要がある.

5. 子宮のない女性に対してはエストロゲン単独投与を行う. 子宮を有する女性に対しては, 黄体ホルモン併用は子宮内膜増殖症発症予防のために必須である⁸⁾. HRT に使用するエストロゲン製剤, 黄体ホルモン製剤, エストロゲン・黄体ホルモン合剤の種類と特徴, 投与方・投与量, 薬物の相互作用,

(表 1) HRT の禁忌症例と慎重投与症例 (文献 4)

- 1) HRT の禁忌症例と慎重投与症例
- ①禁忌症例
- ・重度の活動性肝疾患
 - ・現在の乳癌とその既往
 - ・現在の子宮内膜癌, 低悪性度子宮内膜間質肉腫
 - ・原因不明の不正性器出血
 - ・妊娠が疑われる場合
 - ・急性血栓性静脈炎または静脈血栓塞栓症とその既往
 - ・心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往
 - ・脳卒中の既往
- ②慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例
- ・子宮内膜癌の既往
 - ・卵巣癌の既往
 - ・肥満
 - ・60 歳以上または閉経後 10 年以上の新規投与
 - ・血栓症のリスクを有する場合
 - ・冠攣縮および微小血管狭心症の既往
 - ・慢性肝疾患
 - ・胆嚢炎および胆石症の既往
 - ・重症の高トリグリセリド血症
 - ・コントロール不良な糖尿病
 - ・コントロール不良な高血圧
 - ・子宮筋腫, 子宮内膜症, 子宮腺筋症の既往
 - ・片頭痛
 - ・てんかん
 - ・急性ポルフィリン症
 - ・全身性エリテマトーデス (SLE)

HRT 前・中・後の管理法などの詳細はホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版⁴⁾を参考にされたい。

6. (1) 多彩で変化する自覚的な身体症状があり, (2) 他覚的検査では異常が認められず, (3) 症状を説明する身体的疾患を特定できない場合にこれを不定愁訴と呼ぶことが多い⁹⁾。不定愁訴に応じて個々の症状ごとに処方を追加していけば, 短期間のうちに多剤併用療法を余儀なくされるが, このような場合には漢方療法などが有効である (詳細は CQ410 を参照されたい)。

検索キーワード: PubMed で, menopausal symptoms, treatment のキーワードを用いて文献を検索した。また, 医学中央雑誌で, 更年期障害, 治療等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01~2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

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 改訂第 4 版, 2018; 75 東京: 日本産科婦人科学会 (III)
 - 2) Huang AJ, et al.: Arch Intern Med 2010; 170: 1161—1167 PMID: 20625026 (I)
 - 3) Ayers B, et al.: Menopause 2012; 19: 749—759 PMID: 22336748 (I)
 - 4) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会: ホルモン補充療法ガイドライン, 2017 東京: 日本産科婦人科学会 (Guideline)
 - 5) Maclennan AH, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD002978 PMID: 15495039 (I)
 - 6) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: JAMA 2002; 288: 321—
-

333 PMID: 12117397 (I)

7) Vegter S, et al.: Menopause 2009; 16: 329—335 PMID: 19188855 (II)

8) Writing Group for the PEPI Trial: JAMA 1996; 275: 370—375 PMID: 8569016 (I)

9) 寺内公一：心身症や不定愁訴への対応と薬物療法. 日産婦雑誌 2013; 65: N196—N199 医中誌：2013337610 (III)

CQ408 ホルモン補充療法（HRT）の有害事象についての説明は？*Answer*

1. マイナートラブルとして、以下の症状について説明する。(A)
出血，乳房痛・乳房緊満感
2. HRTにより増加する可能性のある疾患として、以下について説明する。(B)
冠動脈疾患，脳卒中，静脈血栓塞栓症，乳がん，卵巣がん
3. 慎重投与ないしは条件つきで投与が可能な症例については、ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版を参照しながら説明する。(B)
4. HRT の有害事象は、患者の年齢，閉経後年数，併存疾患の有無，使用するエストロゲンの種類・量・期間・経路，黄体ホルモン併用の有無などによりさまざまに異なるので，リスクを個別に判断し説明する。(B)

Key words：ホルモン補充療法（HRT），有害事象，冠動脈疾患，脳卒中，静脈血栓塞栓症（VTE），乳がん，卵巣がん

▷ 解 説

1. 出血は、有子宮者にエストロゲンと黄体ホルモンを併用する HRT（EPT）を行った際にみられ、HRT を中断する主な理由となり得る有害事象である¹⁾。周期的投与方法を選択した場合には消退性出血が起きる。持続的投与方法を選択した場合には点状出血を含む破綻出血が起きるが、治療継続と共にその頻度は減少し、5 か月目以降ではほとんどみられなくなる²⁾。乳房痛・乳房緊満感については使用者の 10% にみられたとする報告がある³⁾。

2. Women's Health Initiative (WHI) 研究からの最初の報告では、EPT において冠動脈疾患 (CHD) のリスクは増加したが、エストロゲンのみを使用する HRT (ET) では増加しなかった⁴⁾⁵⁾。その後 2013 年に発表された WHI の最終解析では、EPT における CHD リスクの増加は統計学的に有意ではないことが明らかにされた⁶⁾。また WHI のサブグループ解析により、閉経後 10 年未満の HRT 開始ではむしろ CHD リスクが減少することが示されており⁷⁾、そのことは Cochrane review によっても確認されている (RR: 閉経後 10 年未満 0.52 (0.29~0.96), 閉経後 10 年以上 1.07 (0.96~1.20))⁸⁾。

WHI 研究では、EPT と ET のいずれにおいても虚血性脳卒中 (脳梗塞, IS) のリスクは増加するが出血性脳卒中 (脳出血, HS) のリスクは増加しないことが示されており⁹⁾¹⁰⁾、そのことはメタアナリシスでも確認されている¹¹⁾。Cochrane review のサブグループ解析によれば、閉経後 10 年以上で開始した HRT では脳卒中中のリスクが増加するが閉経後 10 年未満では増加しない⁸⁾。また、IS のリスクは経口 HRT では増加するが経皮 HRT では増加しないこと (OR: 経口 1.58 (1.01~2.49), 経皮 0.83 (0.56~1.24))¹²⁾、経口 HRT でも低用量化によりリスクが増加しないことも示されている¹³⁾。

静脈血栓塞栓症 (VTE) に関しては、WHI 研究によって、①ET よりも EPT においてリスクが高い、②加齢によってリスクが上昇する、③肥満によってリスクが上昇する、などの諸点が明らかにされた¹⁴⁾¹⁵⁾。またエストロゲンの投与経路に関しては、VTE リスクは経口投与では増加するが経皮投与では増加しないことが、観察研究により一貫して示されている¹⁶⁾。

(表 1) HRT の禁忌症例と慎重投与症例 (文献 23)

禁忌症例	慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例
重度の活動性肝疾患	子宮内膜癌の既往
現在の乳癌とその既往	卵巣癌の既往
現在の子宮内膜癌, 低悪性度子宮内膜間質肉腫	肥満
原因不明の不正性器出血	60 歳以上または閉経後 10 年以上の新規投与
妊娠が疑われる場合	血栓症のリスクを有する場合
急性血栓性静脈炎または静脈血栓塞栓症とその既往	冠攣縮および微小血管狭心症の既往
心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往	慢性肝疾患
脳卒中の既往	胆嚢炎および胆石症の既往
	重症の高トリグリセリド血症
	コントロール不良な糖尿病
	コントロール不良な高血圧
	子宮筋腫, 子宮内膜症, 子宮腺筋症の既往
	片頭痛
	てんかん
	急性ポルフィリン症
	全身性エリテマトーデス (SLE)

WHI 研究によれば, 乳がん発生の HR は EPT で 1.25 (1.07~1.46) とわずかに増加したが¹⁷⁾, ET では 0.77 (0.62~0.95) とむしろ減少した¹⁸⁾. 最近ではさらに, ①周期的 EPT を行った場合¹⁹⁾, ②黄体ホルモンとしてジドロゲステロンを使用した場合²⁰⁾, ③エストロゲンを経皮的に投与した場合²¹⁾, などにそれぞれ乳がん発生リスクが増加しない可能性が示されている.

2015 年に発表されたメタアナリシスによれば, HRT 使用者では卵巣がんの RR が 1.37 (1.27~1.48) と増加する²²⁾. 組織型による違いがあり, 漿液性癌と類内膜癌のリスクは上昇するが, 明細胞癌と粘液性癌のリスクは上昇しない²²⁾.

3. ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版²³⁾に記載された「慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例」(表 1) については, 同ガイドラインを参照しながら説明を行う.

4. 上述したように HRT の有害事象は, 患者の年齢, 閉経後年数, 併存疾患の有無, 使用するエストロゲンの種類・量・期間・経路, 黄体ホルモン併用の有無などによりそれぞれ異なるので, リスクを個別に判断し説明する必要がある.

検索キーワード: Pubmed で menopausal hormone therapy, adverse events 等のキーワードを用いて文献を検索した. また, 医学中央雑誌で, ホルモン補充療法, 有害事象等のキーワードを用いて文献を検索した. とともに検索期間は 1990/01/01~2018/03/24 とした. さらに関連文献をハンドサーチで追加した.

文 献

- 1) Ettinger B, et al.: Menopause 1999; 6: 282—289 PMID: 10614674 (III)
- 2) Staland B: Maturitas 1981; 3: 145—156 PMID: 7026979 (III)
- 3) Speroff L, et al.: JAMA 1996; 276: 1397—1403 PMID: 8892714 (I)
- 4) Rossouw JE, et al.: JAMA 2002; 288: 321—333 PMID: 12117397 (I)

- 5) Anderson G, et al.: JAMA 2004; 291: 1701—1712 PMID: 15082697 (I)
- 6) Manson JE, et al.: JAMA 2013; 310: 1353—1368 PMID: 24084921 (I)
- 7) Manson JE, et al.: N Engl J Med 2003; 349: 523—534 PMID: 12904517 (I)
- 8) Boardman HM, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2015; 3: CD002229 PMID: 25754617 (I)
- 9) Wassertheil-Smoller S, et al.: JAMA 2003; 289: 2673—2684 PMID: 12771114 (I)
- 10) Hendrix SL, et al.: Circulation 2006; 113: 2425—2434 PMID: 16702472 (I)
- 11) Bath PM, et al.: BMJ 2005; 330: 342 PMID: 15640250 (I)
- 12) Canonico M, et al.: Stroke 2016; 47: 1734—1741 PMID: 27256671 (II)
- 13) Grodstein F, et al.: Annals of Internal Medicine 2000; 133: 933—941 PMID: 11119394 (II)
- 14) Cushman M, et al.: JAMA 2004; 292: 1573—1580 PMID: 15467059 (I)
- 15) Curb JD, et al.: Arch Intern Med 2006; 166: 772—780 PMID: 16606815 (I)
- 16) Canonico M, et al.: BMJ 2008; 336: 1227—1231 PMID: 18495631 (I)
- 17) Chlebowski RT, et al.: JAMA 2010; 304: 1684—1692 PMID: 20959578 (I)
- 18) Anderson GL, et al.: Lancet Oncol 2012; 13: 476—486 PMID: 22401913 (I)
- 19) Weiss LK, et al.: Obstet Gynecol 2002; 100: 1148—1158 PMID: 12468157 (II)
- 20) Lyytinen H, et al.: Obstet Gynecol 2009; 113: 65—73 PMID: 19104361 (II)
- 21) Opatrny L, et al.: BJOG 2008; 115: 169—175 PMID: 18081598 (II)
- 22) Beral V, et al.: Lancet 2015; 385: 1835—1842 PMID: 25684585 (I)
- 23) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会：ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版，東京：日本産科婦人科学会（Guideline）

CQ409 更年期の精神症状に対する薬物療法はどのように行うか？*Answer*

1. うつ症状を伴う更年期障害に対してホルモン補充療法を用いる. (B)
2. 精神症状が重い場合には向精神薬の使用を考慮する. (C)
3. 更年期のうつ状態に対しては SSRI や SNRI などの抗うつ薬を用いる. (C)
4. 希死念慮のある場合, 双極性障害が疑われる場合, 薬物療法に対する反応が不良である場合には精神科などの専門医に紹介する. (A)

Key words : うつ症状, うつ病, ホルモン補充療法 (HRT), 抗うつ薬, 抗不安薬, 催眠鎮静薬, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)/(SSRIs), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

▷ 解 説

1. 周閉経期における大うつ病性エピソードおよび重篤なうつ症状の発症 OR は, 閉経前を 1 とした時にそれぞれ 1.98~2.50, 1.30~4.29 と上昇することが知られており^{1)~3)}, 月経前や産褥期と同様に内分泌変動がその一因であることが推察されている. うつ病性障害と診断された中高年女性に対するホルモン補充療法 (HRT) の比較的小規模な RCT が 3 つあり, 周閉経期女性を対象とした 2 件が有効性を示したのに対し⁴⁾⁵⁾, 閉経後平均 17 年経過した女性を対象とした 1 件では有効性が示されなかった⁶⁾. これらの結果から, 視床下部-下垂体-卵巣系の機能的変動が著しい更年期女性のうつ症状に対して HRT は有効であるが, 卵巣機能が完全に減衰した女性に対しては無効である, と考えられる. CQ407 に記されているように更年期の血管運動神経症状に対する HRT の有効性は明らかであり, うつ症状を伴う更年期障害に対して HRT を試みてもよい.

2. うつ・不安・不眠などの精神症状が重い場合には, 一般のプライマリ・ケアと同様に抗うつ薬・抗不安薬・催眠鎮静薬など向精神薬の使用を考慮すべきである⁷⁾. ただしベンゾジアゼピン系の抗不安薬・催眠鎮静薬は耐性・離脱症状などにより薬物依存症を形成しやすいことが知られており⁸⁾, 長期漫然投与は避けるべきである.

3. 1999 年以降わが国にも選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) などの副作用の少ない新型抗うつ薬が導入され, プライマリ・ケア担当医がこれらの薬剤を使用する機会が増加した. 周閉経期のうつ症状改善に関しては, SSRI であるエスシタロプラム⁹⁾や SNRI であるデュロキセチン¹⁰⁾の有効性が RCT により示されている. また, SSRI であるパロキセチン^{11)~13)}やエスシタロプラム¹⁴⁾がうつ症状を示さない周閉経期女性の血管運動神経症状にも有効であることが RCT により示されている. うつ症状を有する更年期女性に対して抗うつ薬と HRT との効果と比較した RCT は, 少なくとも 1 件存在する⁹⁾. 40~60 歳の女性 43 名がエスシタロプラム 10~20mg/日または HRT のいずれかの群に無作為に割り付けられ, 8 週間にわたる治療を受けた. うつ症状の改善度は HRT 群よりもエスシタロプラム群で有意に大きく, 寛解率もエスシタロプラム群で有意に高かった. このように, 更年期のうつ病・うつ状態に対しては HRT よりも抗うつ薬の有効性が高いと考えられる.

4. 希死念慮のある場合、双極性障害が疑われる場合、薬物療法に対する反応が不良である場合には、抗うつ薬を漫然と長期処方することは避け、精神科などの専門医に紹介すべきである¹⁵⁾。

検索キーワード：

PubMedで menopause, depression 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で「更年期」「うつ」等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Freeman EW, et al.: Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 375—382 PMID: 16585466 (II)
 - 2) Bromberger JT, et al.: Psychol Med 2011; 41: 1879—1888 PMID: 21306662 (II)
 - 3) Bromberger JT, et al.: J Affect Disord 2007; 103: 267—272 PMID: 17331589 (II)
 - 4) Schmidt PJ, et al.: Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 414—420 PMID: 10942479 (I)
 - 5) Soares CN, et al.: Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 529—534 PMID: 11386980 (I)
 - 6) Morrison MF, et al.: Biol Psychiatry 2004; 55: 406—412 PMID: 14960294 (I)
 - 7) Shifren JL, et al.: Menopause 2014; 21: 1038—1062 PMID: 25225714 (III)
 - 8) Soyka M: New Engl J Med 2017; 376: 1147—1157 PMID: 28328330 (III)
 - 9) Soares CN, et al.: Menopause 2006; 13: 780—786 PMID: 16894334 (I)
 - 10) Burt VK, et al.: Psychosomatics 2005; 46: 345—354 PMID: 16000678 (I)
 - 11) Stearns V, et al.: JAMA 2003; 289: 2827—2834 PMID: 12783913 (I)
 - 12) Stearns V, et al.: J Clin Oncol 2005; 23: 6919—6930 PMID: 16192581 (I)
 - 13) Simon JA, et al.: Menopause 2013; 20: 1027—1035 PMID: 24045678 (I)
 - 14) Freeman EW, et al.: JAMA 2011; 305: 267—274 PMID: 21245182 (I)
 - 15) Alexander JL, et al.: Expert Rev Neurother 2007; 7: S59—S80 PMID: 18039069 (III)
-

CQ410 更年期障害に対する漢方治療・補完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，加味逍遥散，桂枝茯苓丸などを中心に用いる。(C)
2. ホットフラッシュに対して，大豆イソフラボンなどを用いる。(C)
3. 漢方治療・補完代替医療においても有害事象に注意を払う。(B)

Key words : 血の道症，漢方薬，大豆イソフラボン，S-エクオール，ブタ胎盤抽出物，ブドウ種子ポリフェノール

▷ 解 説

1. 漢方薬は現在保険診療において投与可能であり，日本における伝統替医療の主流である。更年期障害患者の呈する多彩な精神身体症状を全人的なプロフィールとして一括して把握し，個々の患者に相応しい少数の処方を選択する漢方治療は更年期障害の病態によく適合している。表1に更年期障害の適応をもつ処方を示す。また，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指す「血の道症」は更年期障害を含んだ疾患概念であり，「血の道症」の適応をもつ処方（表1）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「婦人科三大処方」と呼ばれる「当帰芍薬散」「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」の使用頻度が高い。「当帰芍薬散」は弱い腹力と心下振水音（心窩部を揺らした時に胃内に滞留した水分の動く音がすること）を参考に体力が弱く，貧血気味で少しむくみがあり，主に下半身の冷えを訴え，さらに頭痛・めまい・肩こりなどがある女性に対して，「加味逍遥散」は弱い腹力と胸脇苦満（肋骨弓下部の抵抗・圧痛）を参考に，体力が弱く，肩こり・疲れがあり，さまざまに変化する精神神経症状を訴える女性に対して，「桂枝茯苓丸」は中等度の腹力と小腹硬満（臍下部腹直筋上の抵抗・圧痛）を参考に，体力があり，赤ら顔でのぼせを訴える女性に対して，それぞれ処方する¹⁾。なお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，EBMによる解析が困難である側面を持つが，近年更年期障害に対する漢方治療の有効性に関する報告が，ランダム化比較試験²⁾・コホート研究^{3)~5)}ともに増えている。

2. 更年期の血管運動神経症状に対する補完代替医療の有効性については多くの検討がなされているが，その代表的なものは植物エストロゲンとして知られる大豆イソフラボンであり，メタアナリシスによってホットフラッシュの頻度を減少させることが示されている⁶⁾。なお高用量・長期間の大豆イソフ

(表1) 「更年期障害」「血の道症」の適応をもつ漢方処方

「更年期障害」

(11) 柴胡桂枝乾姜湯，(23) 当帰芍薬散，(24) 加味逍遥散，(25) 桂枝茯苓丸，(57) 温清飲，(63) 五積散，(105) 通導散，(106) 温経湯，(113) 三黄瀉心湯

「血の道症」

(11) 柴胡桂枝乾姜湯，(24) 加味逍遥散，(57) 温清飲，(67) 女神散，(71) 四物湯，(113) 三黄瀉心湯，(124) 川芎茶調散，(125) 桂枝茯苓丸加薏苡仁

ラボン投与（150mg/日，5年間）により子宮内膜増殖症発症の増加が認められたことから⁷⁾，内閣府食品安全委員会は食品からの摂取に上乗せする安全な大豆イソフラボン摂取量をアグリコン(非配糖体)型換算で30mg/日までとしており⁸⁾，これまでの研究の大半はこれ以上の摂取量で行われてきたことに対する注意が必要である．最近では低用量大豆イソフラボン（25mg/日）⁹⁾，大豆イソフラボンの一種ダイゼインの腸内細菌分解産物であるS-エクオール¹⁰⁾，ブタ胎盤抽出物¹¹⁾，ブドウ種子ポリフェノール¹²⁾等によりホットフラッシュを含む更年期症状が改善することが報告されている．

3. 一般に副作用が少ないと考えられている漢方治療でも甘草含有処方による偽性アルドステロン症や小柴胡湯による間質性肺炎などが知られている．また上記のように，高用量・長期間の大豆イソフラボン投与（150mg/日，5年間）により子宮内膜増殖症発症の増加が認められており⁷⁾，補完代替医療においても有害事象には常に注意を払う必要がある．

検索キーワード：PubMedで，menopausal symptoms, complementary therapies等のキーワードを用いて文献を検索した．また，医学中央雑誌で，更年期障害，代替医療，漢方薬等のキーワードを用いて文献を検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2018/03/24とした．さらに関連文献をハンドサーチで追加した．

文 献

- 1) 寺内公一：産婦人科医必携 現代漢方の基礎知識 更年期障害. 産婦人科の実際 2014; 63: 315—320 医中誌：2014161628 (III)
 - 2) 日本東洋医学会 EBM 特別委員会エビデンスレポート/診療ガイドライン・タスクフォース (ER/CPG-TF)：漢方治療エビデンスレポート2013—402のRCT— <http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/pdf/EKATJ2013.pdf> (最終アクセス日2018年3月24日) (I)
 - 3) Terauchi M, et al.: Int J Gynaecol Obstet 2011; 114: 149—152 PMID: 21669429 (II)
 - 4) Terauchi M, et al.: Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 913—921 PMID: 21120510 (II)
 - 5) Terauchi M, et al.: Evid Based Complement Alternat Med 2014; 2014: 593560 PMID: 24648849 (II)
 - 6) Taku K, et al.: Menopause 2012; 19: 776—790 PMID: 22433977 (I)
 - 7) Unfer V, et al.: Fertil Steril 2004; 82: 145—148 PMID: 15237003 (I)
 - 8) 食品安全委員会 新開発食品専門調査会：大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/dl/h0202-1b.pdf> (最終アクセス日2018年3月24日) (III)
 - 9) Hirose A, et al.: Arch Gynecol Obstet (epub ahead of print) PMID: 26294070 (I)
 - 10) Aso T, et al.: J Womens Health (Larchmt) 2012; 21: 92—100 PMID: 21992596 (I)
 - 11) Koike K, et al.: Climacteric 2013; 16: 28—35 PMID: 22920723 (I)
 - 12) Terauchi M, et al.: Menopause 2014; 21: 990—996 PMID: 24518152 (I)
-

CQ411 女性性機能不全の管理は？*Answer*

1. 女性性機能不全の症状について問診し，病態を分類する。(B)
2. 性機能に影響を与える薬剤や疾患の関与の有無を確認する。(B)
3. 性器-骨盤痛・挿入障害に対して潤滑ゼリーの使用を勧める。(C)
4. 性器-骨盤痛・挿入障害に対してホルモン補充療法またはエストロゲン剤の局所投与を行う。(B)
5. カウンセリング等の専門的治療が必要な場合には専門とする医師に紹介する。(B)

Key words : 女性性機能不全, DSM-5, 潤滑ゼリー, セックス・セラピスト

▷ 解説

女性性機能不全 (female sexual dysfunction ; FSD) とは性的欲求の低下, 性的快感やオーガズムが得られない, 性行為に痛みを伴う, といった症状があり, 女性が苦痛に感じていることを指す。FSDには身体的要因と精神的要因が共存し, 内分泌学的変化に伴い表れ方はさまざまであるが, 女性の各年齢層に起こりうる。地域や人種により多少の差はあるものの, 年齢にかかわらずおよそ40~50%の女性が何らかの性に関する問題を抱えているといわれる¹⁾。

1. 問診によって上記のような症状がある場合, FSDの存在を疑い, 病態を分類して対応する。米国精神医学会が2013年に定めた分類(diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th edition ; DSM-5)をもとに, 2014年に日本精神神経学会により日本語訳が発行され, 女性性機能不全について病態分類および解説がなされている²⁾。DSM-5で性機能不全群として示されている項目において, 女性に関する病名は①女性オルガスム障害, ②女性の性的関心・興奮障害, ③性器-骨盤痛・挿入障害, ④物質・医薬品誘発性性機能不全, ⑤他の特定される性機能不全, ⑥特定不能の性機能不全, の6つである。

女性性機能に関する質問票のうち, 日本で言語学的妥当性が検証されたものとしては, Female Sexual Function Index (FSFI)³⁾, Sexual Function Questionnaire (SFQ)⁴⁾, Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire, IUGA-Revised (PISQ-IR)⁵⁾がある。このうち, 日本語版FSFIについてはインターネットで公開されている⁶⁾。

2. FSDにはさまざまな薬剤が関与していることがある。向精神薬, とくにSSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) は, 性機能不全で抑うつを呈する患者に投与され, 症状を悪化させていることがある⁷⁾。薬剤性の場合, 薬剤の減量や中止によりFSDの改善が見込まれるが, 向精神薬はじめ, これらの薬剤の調節には慎重を要するため, 当該診療科の専門医との連携が必要となる⁷⁾。

また, 糖尿病, 高血圧, 肥満, 下垂体機能低下症, 甲状腺機能低下症などの疾患の治療中や, コントロールがよくない場合にFSDを認めることがある⁷⁾。原疾患の治療がFSDの回復につながる可能性があり, 当該診療科と連携する⁷⁾。女性がん患者の60%が性機能不全を訴えており, 中でも婦人科がん患者において最も頻度が高いとの報告もある⁸⁾。

3. 性器-骨盤痛・挿入障害の原因としてエストロゲン欠乏による性交時の膣の潤い不足が多いとされている。閉経, 両側卵巣摘出, 骨盤部放射線治療, 抗がん剤治療などの婦人科癌治療でエストロゲンが

欠乏することにより、膣・外陰の萎縮やそれに伴う炎症により性交時に痛みが生じる。その対症療法として開発されたものが潤滑ゼリーであり、わが国では社団法人日本家族計画協会が開発したリューブゼリー[®]がある。薬局・薬店あるいはインターネットでも購入することが可能である。

骨盤部放射線治療や婦人科手術による膣の萎縮・狭小化を予防するために、あるいは造膣術の一助として、膣ダイレーターは有効である⁹⁾。わが国では日本性科学会が中心となり製作している。

4. エストロゲン欠乏による性器-骨盤痛・挿入障害では、エストロゲンの補充療法が有効である。投与方法については「CQ418 閉経後の女性に膣・外陰部の不快症状の訴えがあったら？」を参照する。

5. FSDは身体的な原因のみであることは少なく心身両面の影響を受けることがほとんどである。心理的原因に対してはカウンセリング、行動療法、精神療法を中心とした治療となる¹⁰⁾ため、セックス・カウンセリングやセックス・セラピーを熟知した専門医もしくは精神科医の受診が勧められる。オフィスギネコロジストによる外来管理が困難と判断された際には、躊躇なく専門とする医師への受診を勧めるべきである。日本性科学会には相談、治療に対応するセックス・カウンセラー、セックス・セラピストの資格認定制度¹¹⁾がある。

付記

女性の性的関心・興奮障害の改善薬として flibanserin が FDA で認可され、海外で発売されている¹²⁾。ただし日本国内では未発売である。海外ではほかに、テストステロンや Bremelanotide など未認可ではあるが使用されている¹³⁾。

検索キーワード：PubMed で sexual dysfunction, female 等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で性機能不全、女性等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/03/24 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Nappi RE, et al.: *Maturitas* 2016; 94: 87—91 PMID: 27823751 (I)
 - 2) 日本精神神経学会：DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 2014; 415—441 (Guideline)
 - 3) 高橋 都：日本性科学会雑誌 2011; 29: 21—35 医中誌：2011319903 (III)
 - 4) 大川玲子, 他：日本性科学会雑誌 2005; 23: 80—91 医中誌：2006036392 (III)
 - 5) 巴ひかる, 他：日本泌尿器科学会雑誌 2014; 105: 102—111 医中誌：2014391334 (III)
 - 6) 女性の性機能に関する指標(Japanese version of the FSFI)札幌医科大学泌尿器科試案 <http://web.sapmed.ac.jp/uro/pdf/research/ed-josei-shian.pdf> (最終アクセス日 2018年4月1日) (III)
 - 7) Buster JE.: *Fertil Steril* 2013; 100: 905—915 PMID: 24074537 (III)
 - 8) Maiorino MI, et al.: *Endocrine* 2016; 54: 329—341 PMID: 26643312 (I)
 - 9) 高橋 都：日本性科学会雑誌 2003; 21: 75—80 医中誌：2004252182 (III)
 - 10) 大川玲子：日産婦誌 2009; 7: N232—N236 医中誌：2009284289 (III)
 - 11) 日本性科学会：資格認定申請の手引き. <http://www14.plala.or.jp/jsss/licence.pdf> (最終アクセス日 2018年4月1日) (III)
 - 12) Gellad WF, et al.: *JAMA* 2015; 314: 869—870 PMID: 26148201 (II)
 - 13) Kingsberg SA, et al.: *J Sex Med* 2017; 14: 1463—1491 PMID: 29198504 (II)
-

CQ412 更年期以降の女性の生活習慣病のリスク評価は？*Answer*

1. 生活習慣病の家族歴，今までの検査値異常，喫煙の有無，妊娠時や若年時の合併症の有無を聴取し，血圧・身長・体重を測定しリスクを評価する. (A)
2. 脂質異常症のリスクを有する場合は，血清脂質検査と絶対リスク評価からカテゴリー分類を行う (CQ413 参照). (B)
3. 高血圧症のリスクを有する場合は，診察室血圧のほかに家庭血圧測定を行い評価する. (B)
4. 糖尿病のリスクを有する場合は，血糖値と HbA1c を測定し診断する. (B)
5. 慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) のリスクを有する場合は，尿蛋白と血清 Cr を測定する. (B)
6. 脂質異常症，高血圧症，糖尿病，CKD のうち 1 つでも異常が認められた場合は，他の疾患の評価も行い管理する. (B)

Key words : 生活習慣病，脂質異常症，糖尿病，高血圧，慢性腎臓病 (CKD)

▷ 解 説

1. 生活習慣病 (lifestyle related disease) とは，「食習慣，運動習慣，休養，喫煙，飲酒等の生活習慣が，その発症・進行に関与する疾患群」をいう¹⁾。すなわち生活習慣が発症原因に深く関与していると考えられている疾患の総称であり，脂質異常症，高血圧症，糖尿病，動脈硬化性の虚血性心疾患，脳卒中や慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) などがこれに含まれる。問診にて生活習慣病の家族歴，今までの医療機関受診や学校・職場検診等での検査値異常，動脈硬化性疾患の危険因子である喫煙，妊娠糖尿病²⁾や妊娠高血圧症候群³⁾⁴⁾等の妊娠時や若年時の異常の有無を聴取し，血圧・身長・体重を測定してリスクを評価する。

2. 脂質異常症のリスクを有する場合は，血清脂質検査とリスク評価から脂質異常症スクリーニングのための診断基準 (動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版) に基づき診断し，管理区分に従い管理目標を設定する (CQ413 参照)⁵⁾。

3. 女性の高血圧症は閉経後に増加する。高血圧症の診断は，正しい血圧測定から始まり，9 割を占める原因不明の本態性高血圧症か二次性高血圧症かの診断，合併症や危険因子の把握，高血圧性臓器障害や高血圧の重症度を考慮して行われる⁶⁾。

(1) 血圧測定と診断：診察室血圧測定は，カフを心臓の高さに保ち，安静座位の状態で測定する。1～2 分の間隔をおいて複数回測定し，安定した値 (測定値の差が 5mmHg 未満を目安) を示した 2 回の平均値を血圧値とする。高血圧の診断は少なくとも 2 回以上の異なる機会における診察室血圧値に基づいて行う。家庭血圧測定には，上腕カフ血圧計を用いる。家庭血圧は原則 2 回測定し，その平均値を用いる。高血圧基準値は診察室血圧，24 時間自由行動下血圧，家庭血圧で異なる。診察室血圧値は 140/90mmHg 以上，家庭血圧値は 135/85mmHg 以上，24 時間自由行動下血圧値は 130/80mmHg 以上の場合に高血圧として対処する。なお，診察室血圧と家庭血圧に診断の差がある

場合、家庭血圧による診断を優先する。

(2) 治療の基本方針

①降圧治療には、生活習慣の修正を含む非薬物療法と薬物療法がある。高値血圧レベル以上(130/80mmHg以上)では、血圧レベルおよびその他の予後影響因子からリスクを層別化する。

②正常高値血圧レベル以上(120/80mmHg以上)のすべての者に対して生活習慣の修正を行う。高リスクの高値血圧者(130~139/80~89mmHg)および高血圧者(140/90mmHg以上)では、生活習慣の修正を積極的に行い、必要に応じて降圧薬治療を開始する⁶⁾。

(3) 専門とする医師への紹介：日常診療で高血圧診療に携わっていない場合は、診断まで行き適宜専門とする医師へ紹介する。特に二次性高血圧や腎機能障害の合併、治療開始後の血圧コントロールが不良の場合などには、早めに専門とする医師へ紹介する。

4. 女性の糖代謝の変化では、妊娠糖尿病の発症に関与する妊娠・分娩期の変化と、メタボリックシンドロームや2型糖尿病の発症に関わる閉経期以降の変化が重要である。糖尿病治療の目標は、血糖・体重・血圧・血清脂質の良好なコントロール状態を維持することにより、合併症の発症や進展を阻止し、QOLを維持し寿命を確保することにある。糖尿病患者が増加する中で、糖代謝異常を積極的に評価し糖尿病の早期診断を行うことは、合併症の発現抑制からも大変重要である⁷⁾。

糖尿病の診断には、慢性糖尿病を確認し、さらに症状、臨床所見、家族歴、体重などを参考として総合判断する。診断にあたっては、次のいずれかを用いる。①糖尿病型を2回確認する(1回は必ず血糖で確認する)。なお、糖尿病型とは空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ 、ブドウ糖負荷試験2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ 、随意血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ またはHbA1c(NGSP) $\geq 6.5\text{mg/dL}$ である。②糖尿病型(血糖に限る)を1回確認+慢性高血糖症状の存在の確認。③過去に「糖尿病」と診断された証拠がある。日常診療で糖尿病診療に携わっていない場合は、診断まで行き適宜専門とする医師へ紹介する。

5. CKDとは、さまざまある腎疾患を主に蛋白尿と腎機能の面より新たに定義したもので、一般かかりつけ医が腎臓を専門とする医師への紹介を考える目安となる。また末期腎不全や心血管系疾患の大きな危険因子であり、他の生活習慣病の管理においても評価が要求される⁸⁾。

(1) CKDの定義：①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか。特に 0.15g/gCr 以上の蛋白尿(30mg/gCr 以上のアルブミン尿)の存在が重要。②糸球体濾過量(glomerular filtration rate: GFR) $< 60\text{mL/分/1.73m}^2$ 。①②のいずれか、または両方が3か月以上持続する。

(2) 専門とする医師への紹介：(以下のいずれかあれば)①高度の蛋白尿(尿蛋白/Cr比 0.50g/gCr 以上、または2+以上)、②尿蛋白と血尿がともに陽性(1+以上)、③GFR 50mL/分/1.73m^2 未滿(40歳未滿の若年者ではGFR 60mL/分/1.73m^2 未滿、腎機能の安定した70歳以上ではGFR 40mL/分/1.73m^2 未滿)。

6. 生活習慣病のリスク評価において、脂質異常症、高血圧症、糖尿病、CKDなどが存在すると、その重症度/リスク区分はワンランクアップし、より厳格な管理が求められる。よって以上のうち1つでも異常が認められた場合は、他の疾患の評価も行い管理することが重要である。

検索キーワード：Pubmedでlifestyle related disease, menopause等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で生活習慣病、女性、等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は1990/01/01~2018/03/24とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 生活習慣に着目した疾病対策の基本的方向性について(意見具申)1996(厚労省) <http://www1>.

-
- mhlw.go.jp/houdou/0812/1217-4.html (最終アクセス日 2018年4月1日)
- 2) Bellamy L, et al.: Lancet 2009; 373: 1773—1779 PMID: 19465232 (I)
 - 3) Kurabayashi T, et al.: Maturitas 2013; 75: 227—231 PMID: 23664317 (II)
 - 4) Watanabe K, et al.: Menopause 2015; 22: 656—659 PMID 25387344 (II)
 - 5) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版，東京：日本動脈硬化学会，2017 (Guideline)
 - 6) 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2019. 東京：ライフサイエンス出版，2019 (Guideline)
 - 7) 日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン2016，東京：南江堂，2016 (Guideline)
 - 8) 日本腎臓学会：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018，東京：日本腎臓学会 (Guideline)
-

CQ413 女性の脂質異常症の取り扱いは？*Answer*

1. 脂質異常症診断基準（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版）に基づき診断する。(B)
2. 冠動脈疾患既往のあるものに対する二次予防や、家族性高コレステロール血症が疑われるなどの高リスク症例の場合には、内科専門医へ紹介する。(B)
3. 一次予防でのリスクに応じた管理区分に従い、脂質管理目標値を設定する。(B)
4. 最初に生活習慣改善（禁煙・食生活・運動習慣）を中心に 3～6 か月間の指導を行い、管理目標が達成できない場合は、リスクに応じて薬物療法の併用を検討する。(A)
5. 閉経後では、生活習慣改善に加えて、糖尿病、慢性腎臓病などの危険因子を勘案して、薬物療法の併用も検討する。(B)
6. 薬物療法は、主に高 LDL 血症に HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）を、高トリグリセリド（TG）血症にフィブレート系薬を中心に用いる。(B)
7. 更年期障害を有する場合は、脂質代謝改善効果を期待して、ホルモン補充療法(HRT)を施行する。(C)

Key words：脂質異常症，一次予防，生活習慣，HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン），フィブレート，ホルモン補充療法（HRT）

▷ 解説

脂質異常症は心筋梗塞や脳梗塞・脳卒中といった動脈硬化発症の主たるリスクファクターであり、特に冠動脈疾患に関連が深い¹⁾²⁾。日本動脈硬化学会から「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」が発表され脂質異常症を中心にまとめられている³⁾。動脈硬化性疾患の予防や治療においては性差を考

（表 1）脂質異常症診断基準（空腹時採血）*

（日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版。日本動脈硬化学会，2017）

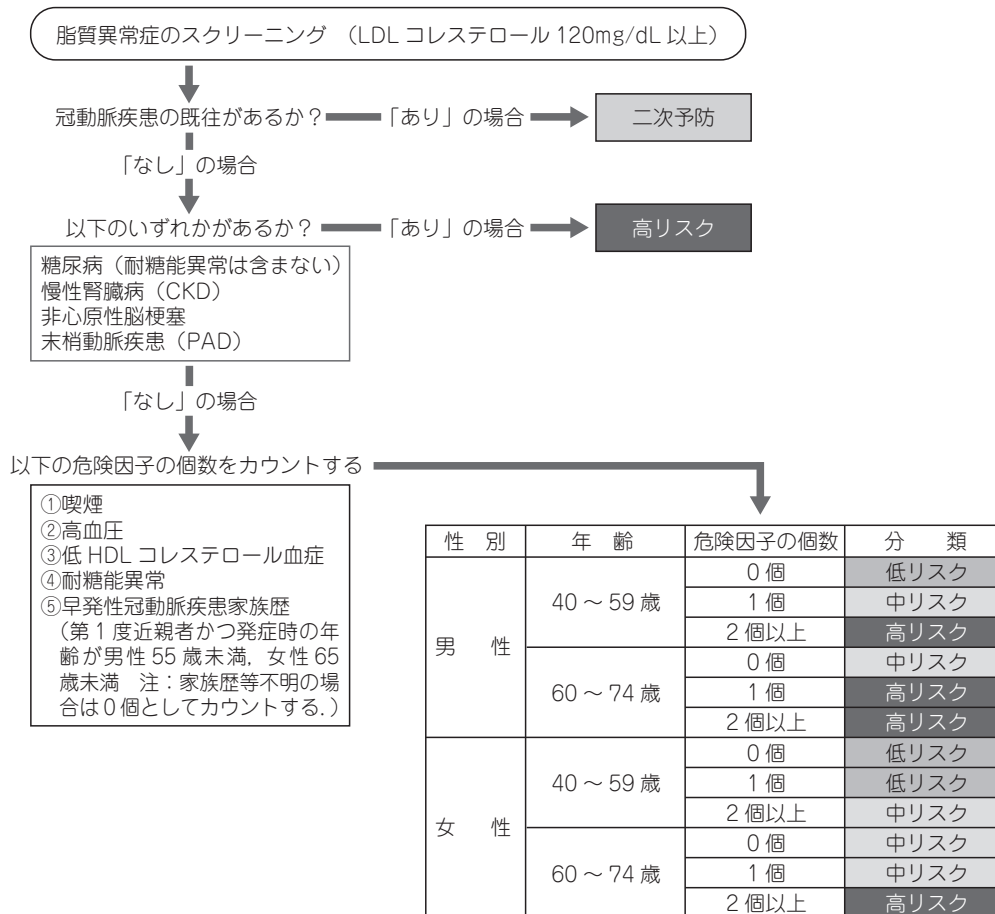
LDL コレステロール	140mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120～139mg/dL	境界域高 LDL コレステロール血症**
HDL コレステロール	40mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセリド	150mg/dL 以上	高トリグリセリド血症
Non-HDL コレステロール	170mg/dL 以上	高 non-HDL コレステロール血症
	150～169mg/dL	境界域高 non-HDL コレステロール血症**

*10 時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。

**スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症，境界域高 non-HDL-C 血症を示した場合は，高リスク病態がなにか検討し，治療の必要性を考慮する。

● LDL-C は Friedewald 式（TC-HDL-C-TG/5）または直接法で求める。

● TG が 400mg/dL 以上や食後採血の場合は non-HDL-C (TC-HDL-C) か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニング時に高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が +30mg/dL より小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。



(図 1) 冠動脈疾患予防からみた LDL コレステロール管理目標設定のためのフローチャート (危険因子を用いた簡易版) (動脈硬化ガイドライン 2017 年版から引用)

慮し、一生を通じたリスク因子の対応が必要であり、これからの女性医学が果たす役割は大きい。そのため日本女性医学学会から「女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針 2018 年度版」が発刊され、管理について述べられている⁴⁾。

1. 脂質異常症は婦人科外来においてしばしば遭遇する疾患である。冠動脈疾患をいまだ発症していない場合を一次予防、既往がある場合を二次予防として大きく 2 つに分けられる。脂質異常症スクリーニングのための診断基準 (動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版) に基づき診断する (表 1)³⁾。

2. ハイリスクと考えられる二次予防は内科専門医によって行われるべきであり、婦人科医を対象とする本ガイドラインでは一次予防を取り扱う。家族性高コレステロール血症 (FH) は①高 LDL-C 血症、②早発性冠動脈疾患、③腱・皮膚黄色腫を 3 主徴とする常染色体性遺伝性疾患である³⁾。FH はきわめて冠動脈疾患のリスクが高い疾患であるため、未治療時の LDL-C 値 180mg/dL 以上を認めた際は、若年性冠動脈疾患の家族歴を注意して聴取し、その可能性が疑われる場合には、厳密な脂質管理・薬物療法が必要となるため、専門医への紹介が望ましい。

3. 脂質異常症の治療の基本は生活習慣の改善であり、薬物療法の診断基準ではないことに留意する。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版では、LDL コレステロール管理目標値設定のために、吹田スコアを用いた方法と危険因子を用いた簡易版の 2 通りが示されている。本ガイドラインでは簡易版を図 1 に、またリスク区分別の脂質管理目標値を表 2 に示した³⁾。なお、吹田スコアの算出は煩雑であるため、カテゴリー分類を行うためのアプリも日本動脈硬化学会で作成され、公開されている (冠動脈

(表 2) リスク区分別脂質管理目標値 (動脈硬化ガイドライン 2017 年版から引用)

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った 後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物 治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<030 (<100)*		

* 家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態を合併する時はこれに準ずる。

- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいても LDL-C が 180mg/dL 以上の場合には薬物治療を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと。
- まず LDL-C の管理目標値を達成し、その後 non HDL-C の達成を目指す。
- これらの値はあくまでも到達努力目標値であり、一次予防（低・中リスク）においては LDL-C 低下率 20～30%、二次予防においては LDL-C 低下率 50% 以上も目標値となり得る。
- 高齢者（75 歳以上）については動脈硬化ガイドライン 2017 年版第 7 章を参照。

疾患発症予測アプリ Web 版 http://www.j-athero.org/publications/gl2017_app.html).

4. 女性の心筋梗塞の発症率は男性の 20～50%といわれている³⁾。女性は閉経後に心筋梗塞の発症率が増加するが、それでも男性よりそのリスクは低い⁵⁾。しかし冠動脈イベント発症後の死亡率は、欧米人のみならず、日本人でも女性が男性より高いと報告されているため⁶⁾、対策が必要である。閉経前の女性において冠動脈疾患に対する脂質異常症のリスクを示すエビデンスはほとんどなく、脂質異常症に対しては、二次性脂質異常症の鑑別と生活習慣の改善が基本となる。また、閉経後女性の脂質異常症に対しても生活習慣改善が優先される。

動脈硬化性疾患予防のための生活習慣としては、禁煙と受動喫煙を回避すること、総エネルギー摂取量と身体活動量を見直し適正な体重を維持すること、減塩に留意した伝統的日本人食パターンの食事を心がけること、アルコールの過剰摂取を控えること、毎日 30 分以上の有酸素運動を行うことなどを日常生活に取り入れることである³⁾。

国内外の研究において、女性でも喫煙者の心筋梗塞発症率は非喫煙者に比べ 3～8 倍高いこと、また、冠動脈疾患死亡リスクも喫煙女性では優位に高いことが示されている⁷⁾。同時に喫煙は女性の脳梗塞発症の優位なリスクでもある。

5. 女性に対しては、閉経前・後ともに原則としてまず 3～6 か月間の生活習慣の改善を行うが、リスクの高い患者には薬物療法を考慮する。特に糖尿病は男性に比較し女性の冠動脈疾患リスクと関連するとされる⁸⁾。

なお、脂質異常症の治療計画に基づいて療養上の必要な管理を行った場合には、診療所ならびに 200 床未満の病院であれば、特定疾患療養管理料の算定が可能である。

6. 脂質異常症治療薬には HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン)、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、陰イオン交換樹脂 (レジン)、プロブコール、フィブラート系薬、多価不飽和脂肪酸、ニコチン酸誘導体、PCSK9 阻害薬、MTP 阻害薬がある。

そのなかでスタチンは LDL-C を最も効果的に低下させる薬剤であり、海外で行われた 14 の RCT をもとにしたメタ解析の結果より、スタチンの LDL-C 低下による冠動脈疾患発症に対する有効性と安全性は確立されたものである⁹⁾。日本人は欧米人に比べて冠動脈疾患が少ないが、スタチン系の薬剤であるプラバスタチンを用いた日本人を対象とした一次予防を検討した無作為化大規模臨床試験 (MEGA)

では、有効性、安全性が示されている¹⁰⁾。副作用としては、まれではあるが、横紋筋融解症が報告されており、年に1~2回の血中CKやクレアチニンの測定をしながら、服薬中に筋肉痛や赤褐色尿が出現した時には服薬を中止する。スタチンには催奇形性があるとしている症例報告があり、妊婦は投与禁忌である。そのため妊娠希望患者への投与は十分な注意が必要である。陰イオン交換樹脂は非吸収性であることから、これらの患者への安全性が高くファーストチョイスとなる。

高TG血症と低HDL-C血症は生活習慣の是正で改善しやすいが、改善を認めない場合には、フィブラート系薬を使用してもよい。フィブラート系薬剤については、腎機能障害患者に使用すると横紋筋融解を起こしやすく、スタチンとの併用により発生頻度が高くなり注意を要する。

スタチンやフィブラート系薬による効果が不十分の場合には、イコサペント酸エチル(EPA)や小腸コレステロールトランスポーター阻害薬等の他剤の併用を考慮するか専門医に相談する。

7. 更年期障害を有する閉経後脂質異常症ではHRTが適応になるので、HRTが禁忌でない症例には生活習慣の改善に加え、HRTをまず3~6か月施行してもよい。その後再度脂質検査を行い、管理目標値に到達していなければ、HRTにスタチンやフィブラート系薬などを追加する。HRTは日本産科婦人科学会・日本女性医学学会の「ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版」に基づいて行う¹¹⁾。HRTは、LDL-CやLp(a)を低下させ、HDL-Cを増加する脂質代謝改善効果をもつ¹¹⁾。心血管疾患に対するHRTの影響としてエストロゲンの投与経路や投与量、さらに併用する黄体ホルモンの種類やHRTの開始時期、投与期間で大きく異なる可能性があり、今後のさらなる検討が必要である。

検索キーワード：Pubmedでdyslipidemia, female等のキーワードを用いて文献を検索した。また、医学中央雑誌で脂質異常症, 女性, 等のキーワードを用いて文献を検索した。ともに検索期間は1990/01/01~2018/03/24とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Imamura T, et al.: Stroke 2009; 40: 382—388 PMID: 19095987 (II)
 - 2) Gordon T, et al.: Arch Intern Med 1981; 141: 1128—1131 PMID: 7259370 (II)
 - 3) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版, 2017 東京：日本動脈硬化学会 (Guideline)
 - 4) 日本女性医学学会編：女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針2018年度版, 2018 東京：日本女性医学学会 (Guideline)
 - 5) Rumana N, et al.: Am J Epidemiol 2008; 167: 1358—1364 PMID: 18381360 (II)
 - 6) Kosuge M, et al.: Circ J 2006; 70: 217—221 PMID: 16501282 (II)
 - 7) Peters SA, et al.: Stroke 2013; 44: 2821—2828 PMID: 23970792 (I)
 - 8) Peters SA, et al.: Lancet 2014; 383: 1973—1980 PMID: 24613026 (I)
 - 9) Baigent C, et al.: Lancet 2005; 366: 1267—1278 PMID: 16214597 (I)
 - 10) Nakamura H, et al.: Lancet 2006; 368: 1155—1163 PMID: 17011942 (I)
 - 11) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編：ホルモン補充療法ガイドライン2017年版, 2017 東京：日本産科婦人科学会 (Guideline)
-

CQ414 骨粗鬆症を予防するには？*Answer*

1. 荷重負荷運動や散歩，開眼片足起立運動などを継続的に行うことを勧める。(B)
2. カルシウム，ビタミンD，ビタミンKを豊富に含む食品の摂取を勧める。(B)
3. 65歳以上の場合，および周閉経期以降65歳未満で骨折危険因子（多量のアルコール摂取，喫煙，家族歴）を有する場合に骨密度検診を勧める。(B)
4. 長期の第2度無月経，早発閉経，閉経前の両側卵巢切除術後では，ホルモン補充療法を行う。(B)
5. 更年期以降ではホルモン補充療法を行う。(C)

Key words：荷重負荷運動，骨粗鬆症検診，ホルモン補充療法（HRT），FRAX[®]

▷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」と定義されている。骨強度は骨密度と骨質の2つの要素からなり，骨密度は骨強度のほぼ70%を説明するため¹⁾，骨粗鬆症の予防には骨密度の維持が不可欠である。骨密度は，日本人女性での年齢別骨量の調査から20歳頃にほぼ最大値に達し，閉経前後から急速に減少する²⁾。したがって骨粗鬆症の発症予防では，若年期に高い最大骨量を獲得しておくこと，および閉経後もその骨量をできるだけ維持することの2点が要点である。またBMIの低値は骨粗鬆症による骨折リスクを増加させるため，注意を促す必要がある。

骨粗鬆症の一次予防は，発症危険因子のうち除去可能なものを早期に取り除くことであり，カルシウム摂取などの栄養，継続的な運動，喫煙・飲酒に対する指導を行う。二次予防としては，骨粗鬆症検診を通して骨量減少を早期に発見し，適切な指導や治療的介入を行う³⁾。

1. 最大骨量に到達するまでの時期，すなわち思春期にバスケットボールなど垂直荷重系の運動を継続的に行うことが，高い骨密度獲得に効果的である⁴⁾。中高年期の女性でも，衝撃荷重運動や抵抗荷重運動が椎体や大腿骨近位部の骨量を増加させる⁵⁾。高齢者に関しても散歩⁶⁾や背筋を鍛えるような動作⁷⁾を積極的に行うことが推奨される。なお，1日3回1分間の開眼片足起立運動は，大腿骨骨密度の改善と転倒予防効果が認められており，骨粗鬆症による大腿骨近位部骨折の予防に有用である⁸⁾。

2. 閉経後骨粗鬆症の予防には，特にカルシウムの十分な摂取が推奨されている⁹⁾。カルシウム摂取と骨密度増加との関連は若年女性ではより強く，閉経後女性ではより弱い傾向がある¹⁰⁾。「日本人の食事摂取基準（2010年版）」¹¹⁾には健康女性のカルシウム摂取推奨量が示されており，1日の推奨量は12～14歳では800mg，15～69歳では650mg，70歳以上では600mgである。

閉経後女性の骨粗鬆症の食事療法では，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（10～20μg）），ビタミンK（250～300μg）を積極的に摂取する（括弧内は1日の目標摂取量）³⁾。

3. 骨粗鬆症検診として骨密度測定を行う。加えて，骨粗鬆症検診の対象を“すべての65歳以上の女性”および“骨折危険因子を有する65歳未満の閉経後から閉経周辺期の女性”としている。骨折危険因子とは，過度のアルコール摂取，現在の喫煙，大腿骨近位部骨折の家族歴である³⁾。最近では，骨折危険因子等から骨折リスクを評価するFRAX[®]（fracture risk assessment tool）が，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¹²⁾。

4. 産婦人科外来診療では、各種婦人科疾患に伴う続発性骨粗鬆症に対する予防と早期診断・治療を行う必要があり、原発性無月経、体重減少性無月経、早発閉経、閉経前の両側卵巣摘出、長期間反復する GnRH アゴニスト治療などの患者が対象となる。これらの患者では、エストロゲン薬の投与が将来の骨粗鬆症発症の予防に有用である。

5. 女性では閉経以後に、血中エストロゲン濃度の低下とともに急速に骨量減少が進行するため、更年期からのホルモン補充療法により骨粗鬆症予防効果が期待される。健常女性を対象とした RCT のメタアナリシスで、ホルモン補充療法によって非椎体骨骨折が 27%減少し¹³⁾、WHI 試験でも椎体骨・非椎体骨の骨折予防効果が得られている¹⁴⁾。このようにエストロゲンは、更年期症状を有する骨粗鬆症患者の治療の第 1 選択薬であるが (CQ416)、更年期以後の健康な女性の骨粗鬆症骨折の予防にも有用である。エストロゲン薬の具体的な使用方法や投与期間についての注意は他の CQ を参照されたい。

検索キーワード：荷重負荷運動、骨粗鬆症検診、ホルモン補充療法、FRAX[®] (いずれも文献多数)

文 献

- 1) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1—45 PMID: 11525451 (III)
 - 2) Orito S, et al.: J Bone Miner Metab 2009; 27: 698—704 PMID: 19430964 (II)
 - 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版，東京：ライフサイエンス出版，2015 (Guideline)
 - 4) Miyabara Y, et al.: J Bone Miner Metab 2007; 25: 414—418 PMID: 17968494 (II)
 - 5) Wallace BA, et al.: Calcif Tissue Int 2000; 67: 10—18 PMID: 10908406 (I)
 - 6) Martyn-St James M, et al.: Bone 2008; 43: 521—531 PMID: 18602880 (I)
 - 7) Hongo M, et al.: Osteoporos Int 2007; 18: 1389—1395 PMID: 17572835 (I)
 - 8) Sakamoto K, et al.: J Orthop Sci 2006; 11: 467—472 PMID: 17013734 (I)
 - 9) Hirota T, et al.: Osteoporos Int 2005; 16: 1057—1064 PMID: 15690108 (II)
 - 10) Welten DC, et al.: J Nutr 1995; 125: 2802—2813 PMID: 7472660 (I)
 - 11) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書。日本人の食事摂取基準 2010 年版，東京：第一出版，2009 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html> (Guideline)
 - 12) Fujiwara S, et al.: Osteoporos Int 2008; 19: 429—435 PMID: 18292977 (III)
 - 13) Torgerson DJ, et al.: JAMA 2001; 285: 2891—2897 PMID: 11401611 (I)
 - 14) Cauley JA, et al.: JAMA 2003; 290: 1729—1738 PMID: 14519707 (I)
-

CQ415 閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？*Answer*

1. 続発性骨粗鬆症を含む，他の低骨量を呈する疾患の有無を確認する。(B)
2. 骨密度測定値や脊椎エックス線像から診断する。(B)
3. 薬物療法は薬物治療開始基準を満たせば，骨粗鬆症の診断基準を満たさなくとも開始できる。(B)
4. 骨折危険性は WHO 骨折リスク評価ツール：FRAX[®]，家族歴から評価する。(C)

Key words：骨密度測定，YAM（若年成人平均値；young adult mean），Fracture Risk Assessment Tool（FRAX），脆弱性骨折

▷解説

1. 閉経後骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症に分類され，原発性骨粗鬆症の診断基準 2012 年度改訂版（表 1）に従い診断する¹⁾。低骨量を呈する疾患²⁾は原発性のほかに，続発性骨粗鬆症およびその他の疾患があり，これらをまず除外する。婦人科でよく遭遇する原発性および続発性無月経（神経性食欲不振症を除く），早期卵巣機能不全，早発閉経，早期閉経，閉経前の卵巣摘出などは低骨量を呈することが知られているが，これらは性腺機能不全に一括され続発性骨粗鬆症に分類されている。続発性骨粗鬆症では原因を把握し除去，治療することが，現疾患のみならず骨脆弱性の管理にも役立つ。

2. 原発性骨粗鬆症の診断は，脆弱性骨折の有無と骨密度から診断する¹⁾。脆弱性骨折とは，軽微な外力によって発生した非外傷性骨折と定義され，軽微な外力とは，立った姿勢からの転倒か，それ以下の外力をさす。脆弱性骨折のうち椎体骨折または大腿骨近位部骨折がある場合は骨密度によらず原発性骨

（表 1） 原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）

原発性骨粗鬆症の診断は，低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患，または続発性骨粗鬆症の原因を認めないことを前提として下記の診断基準を適用して行う。
I. 脆弱性骨折 #1 あり
1. 椎体骨折 #2 または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折 #3 あり，骨密度 #4 が YAM の 80% 未満
II. 脆弱性骨折 #1 なし
骨密度 #4 が YAM の 70% 以下または -2.5SD 以下

YAM：若年成人平均値（腰椎では 20～44 歳，大腿骨近位部では 20～29 歳）

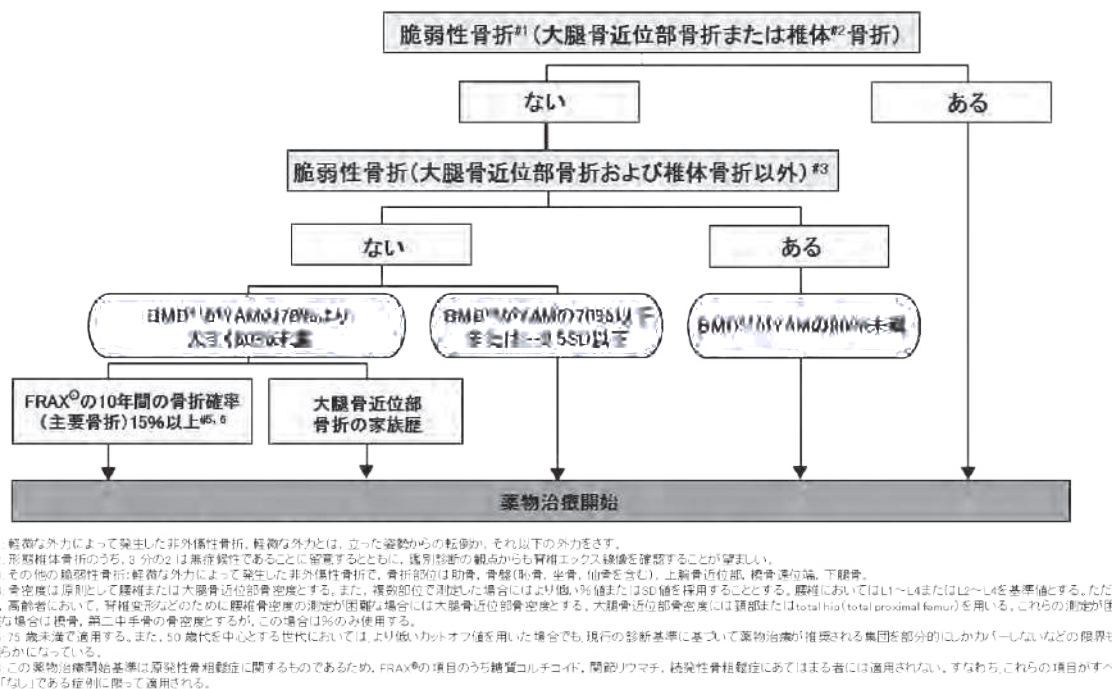
#1：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは，立った姿勢からの転倒か，それ以下の外力をさす。

#2：形態椎体骨折のうち，3分の2は無症候性であることに留意するとともに，鑑別診断の観点からも脊椎 X 線像を確認することが望ましい。

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

#4：骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また，複数部位で測定した場合にはより低い % または SD 値を採用することとする。腰椎においては L1～L4 または L2～L4 を基準値とする。ただし，高齢者において，脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部または total hip（total proximal femur）を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨，第二中手骨の骨密度とするが，この場合は % のみ使用する（付表の日本人における骨密度のカットオフ値）。

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



(図1) 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

粗鬆症と診断する。

椎体骨折の有無は、腰背部痛などの明らかな症状を示さない無症候性の骨折が全体の3分の2を占めるため脊椎エックス線像から確認することが望ましい。椎体骨折により生じる椎体変形を胸椎・腰椎側面エックス線像で判定する方法には、定量的評価(quantitative morphometry: QM法)³⁾と半定量的評価法(semiquantitative method: SQ法)⁴⁾とがある。椎体および大腿骨近位部以外の脆弱性骨折が、肋骨、骨盤(恥骨、坐骨、仙骨を含む)、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨に認められた場合、骨密度がYAM(若年成人平均値; young adult mean)の80%未満であれば原発性骨粗鬆症と診断する。

脆弱性骨折がなく、骨密度がYAMの70%以下または-2.5SD以下の場合も原発性骨粗鬆症と診断する。骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみを使用する。腰椎および大腿骨近位部測定が困難な場合の具体例として、両側股関節術後例、腰椎椎体骨折多発例、強度変形性脊椎症例、極度の肥満症例などがあげられる。現時点では、踵骨QUS(quantitative ultrasound)法はスクリーニングには有用であるものの原発性骨粗鬆症の診断には用いることはできない。なお、骨量減少(骨減少)[low bone mass (osteopenia)]は、骨密度が-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合と定義された。-1.0SDは、YAMのほぼ88%に一致する。

骨代謝マーカーを測定して診断時の骨代謝状態を評価することは推奨されるが、閉経後骨粗鬆症の診断自体には必ずしも必要ではない。適用上は診断確定後の薬物治療方針の選択時に1回、その後6か月以内の薬物効果判定時に1回限り、また薬物治療方針を変更したときは変更後6か月以内に1回に限り算定できる。骨吸収抑制薬使用時は薬物の有効性評価の有用な手段となる⁵⁾。

3. わが国では脆弱性骨折の有無が診断基準に入っているが、骨密度と独立した新たな骨折リスクを示す重要なリスク因子であるからである。また同じ骨密度を有していても年齢が高いほど骨折リスクは

高まる。これら骨密度以外の臨床的骨折危険因子が多く存在し、危険因子を加味しないと真の治療対象者を選別できないことが世界的にも問題とされた。そのため骨粗鬆症診断基準とは別に骨折を予防するための薬物治療開始基準²⁾が提唱されている(図1)。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版ではWHOの定めた骨折危険因子評価が採用され、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版においても継承されている²⁾。

4. WHO骨折リスク評価ツール(Fracture Risk Assessment Tool: FRAX[®])は、危険因子によって個人の骨折絶対リスクを評価し、薬物治療開始のカットオフ値として使用されることを目的として作成されたツールであり、骨密度測定がなくとも評価できるという利点を有している。国や地域の特性を踏まえて、各リスクの重みと平均余命を考慮したアルゴリズムで骨折絶対リスクを算定している。日本版⁶⁾も作成されており、インターネットで<http://www.shef.ac.uk/FAX/>から利用することができる。入力する項目は、年齢、性別、体重、身長、50歳以降の骨折歴、両親の大腿骨近位部骨折歴、現在の喫煙、糖質コルチコイドの使用歴の有無、関節リウマチの有無、続発性骨粗鬆症の有無、アルコール摂取(1日3単位以上)、大腿骨頸部骨密度の12項目である。これら情報から各個人の将来10年間の骨折発生確率(%)を、主要な骨粗鬆症性骨折と大腿骨近位部骨折とに分けて算出する。

検索キーワード：骨密度測定、YAM(若年成人平均値; young adult mean)、Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)、脆弱性骨折(文献多数)

文 献

- 1) 日本骨代謝学会, 日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会: 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版). *Osteoporosis Jpn* 2013; 21: 9—21 医中誌: 2013166799 (Guideline) (診断基準)
 - 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版, 東京: ライフサイエンス出版, 2015 (Guideline)
 - 3) 原発性骨粗鬆症診断基準(1996年度版). *日本骨代謝学会会誌* 1997; 14: 219—233 医中誌: 1997195785 (診断基準)
 - 4) Genant HK, et al.: *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137—1148 PMID: 8237484 (III)
 - 5) 日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会: 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイド2018年版, 東京: ライフサイエンス出版, 2018 (Guideline)
 - 6) Fujiwara S, et al.: *Osteoporos Int* 2008; 19: 429—435 PMID: 18292977 (III)
-

CQ416 閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？*Answer*

1. ビスホスホネート薬，選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM），デノスマブ（抗 RANKL 抗体），エルデカルシトールのいずれかを第一選択とする. (A)
2. テリパラチドは重症骨粗鬆症に対し，期間限定で使用する. (B)
3. 更年期障害を伴う女性ではエストロゲン（結合型エストロゲン，17β エストラジオール）を用いたホルモン補充療法を行う（CQ408，409 参照）. (B)
4. カルシウム薬，活性型ビタミン D3 薬，ビタミン K2 薬は，病態に応じて主治療薬に併用する. (C)

Key words : ビスホスホネート，SERM，抗 RANKL 抗体（デノスマブ），テリパラチド，ビタミン D

▷ 解 説

骨粗鬆症の治療薬にはさまざまな種類があり，骨粗鬆症の多様な病態と薬剤の特性を熟知して治療にあたる必要がある。

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」では各薬物についての「評価と推奨」の項目があったが，海外の骨粗鬆症治療のガイドライン，国内の他の疾患ガイドラインでは薬物の「推奨」は記載されていないことから，「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版」¹⁾では薬物の効果についてはこれまでの「推奨」に変えて「有効性の評価（A，B，C）」とすることとなった。表 1 にわが国における骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧を示す。

1. ビスホスホネート薬のうちアレンドロン酸，リセドロン酸には，骨密度増加，椎体骨折予防，非椎体骨折予防の各効果に関して十分なエビデンス（A 評価）があり，治療薬として推奨される¹⁾。経口のビスホスホネート薬は早朝空腹時に服薬する必要があるが，その後の 30 分間以上食事ができず，その間臥床できない。さらに生体利用率が 1% 以下と低値であることから，静脈投与製剤の開発が進められ，アレンドロン酸とイバンドロ酸製剤が臨床現場で使用可能となった²⁾³⁾。

これらビスホスホネート薬では，副作用として顎骨壊死に注意する⁴⁾。侵襲的歯科治療は顎骨壊死の誘因とされ，3 か月間のビスホスホネート休薬が推奨されていたが，その後のエビデンスの集積により，ビスホスホネート休薬を積極的に支持する根拠に欠けることが判明している。一方で，顎骨壊死発生予防のためには，口腔清掃の実施が重要であり，医師と歯科医師の緊密な連携は不可欠である⁵⁾。また，ビスホスホネート薬の長期間服用者で大腿骨転子下および骨幹部の骨折の発生が報告されており，長期の投与では注意が必要である⁶⁾。加えて顎骨壊死に比べ非常にまれではあるが，慢性の耳感染症あるいは真珠腫が疑われる場合には，外耳道骨壊死の可能性を考慮する⁷⁾。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター（selective estrogen receptor modulator : SERM）は，骨格系をはじめ組織特異的にエストロゲン作動薬として作用する。閉経後早期での骨吸収亢進に対しては，長期間の投薬となることを考慮すると SERM が第一選択として推奨される。

デノスマブは破骨細胞の成熟や活性化に必要な RANKL の働きを阻害して骨吸収を抑制する。6 か月に一度，皮下注射で投与するが，強力な骨吸収抑制作用のため低カルシウム血症を生じる可能性があるため，毎日カルシウムおよびビタミン D の経口補充のもとに投与するよう添付文書に記載されており，

(表 1) 骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折
カルシウム薬	L アスパラギン酸カルシウム	B	B	B	C
	リン酸水素カルシウム	B	B	B	C
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン	A	A	A	A
活性型ビタミン D3 薬	エストラジオール	A	B	B	C
	アルファカルシドール	B	B	B	C
	カルシトリオール	B	B	B	C
ビタミン K2 薬	エルデカルシトール	A	A	B	C
	メナテトレノン	B	B	B	C
	ビスホスホネート薬	A	B	C	C
	エチドロン酸	A	B	C	C
SERM	アレンドロン酸	A	A	A	A
	リセドロン酸	A	A	A	A
	ミノドロン酸	A	A	C	C
	イバンドロン酸	A	A	B	C
	ラロキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン薬	パゼドキシフェン	A	A	B	C
	エルカルトニン	B	B	C	C
副甲状腺ホルモン薬	サケカルシトニン	B	B	C	C
	テリパラチド (遺伝子組換え)	A	A	A	C
抗 RANKL 抗体薬	テリパラチド酢酸塩	A	A	C	C
	デノスマブ	A	A	A	A
その他	イプリフラボン	C	C	C	C
	ナンドロロン	C	C	C	C

薬剤に関する「有効性の評価 (A, B, C)」

骨密度上昇効果

A: 上昇効果がある

B: 上昇するとの報告がある

C: 上昇するとの報告はない

骨折発生抑制効果 (椎体, 非椎体, 大腿骨近位部それぞれについて)

A: 抑制する

B: 抑制するとの報告がある

C: 抑制するとの報告はない

血清補正カルシウム値によるモニタリングが必要である。また、デノスマブでもビスホスホネートとほぼ同じ頻度で顎骨壊死が発生するとされている⁸⁾⁹⁾。

エルデカルシトールは活性型ビタミン D3 の誘導体であり、従来型の活性型ビタミン D3 薬が有する Ca 代謝調節作用を保持しつつ強い骨吸収抑制作用をも発揮する。アルファカルシドールとの比較試験で骨密度上昇効果および椎体骨折抑制効果のいずれもアルファカルシドールを有意に上回る成績が得られている¹⁰⁾。高カルシウム血症に注意し、臨床検査を適宜実施しつつ投与する。

2. テリパラチドは、副甲状腺ホルモンの N 末端 1-34 アミノ酸で、骨密度低下の強い骨粗鬆症 (-3.5SD 以下) や、すでに骨折を生じている重篤な骨粗鬆症に用いられる唯一の骨形成促進薬である。

テリパラチドの使用期間は、遺伝子組換えテリパラチドが 24 か月間、テリパラチド酢酸塩が 72 週間に限定されている。これは生涯を通じての制限であり、中断したのちに再投与する場合には投与日数の合計が制限を超えないようにしなければならない。使用終了後には適切な骨吸収抑制剤を用いて、骨強度の維持に努める必要がある。有害事象の主なものとして、眩暈、下肢痙攣が多い。ラットへの長期投与で骨肉腫の発生がみられ、このことが使用期間の制限の一因だが、ヒトでの臨床利用開始後に骨肉腫発生とテリパラチドに関連は認められていない。

3. エストロゲンは強力な骨粗鬆症治療効果を有し、閉経後比較的早期で更年期症状を伴う女性の骨粗鬆症の治療では第1選択薬といえる。エストロゲンは骨代謝以外に多種の生理および薬理作用を有するため、そのリスクとベネフィットを十分に考慮して用いなければならない。

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¹¹⁾、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。一方、17βエストラジオールは骨折抑制に関する有効性の評価は結合型エストロゲンに比し劣っているが、骨密度増加効果のエビデンス¹²⁾は明らかでわが国においても保険適用がある。

4. カルシウム薬は、骨折危険性を低下させる効果は他の薬物に比べて弱いものの、わずかながら骨密度上昇効果が認められている¹³⁾。主治療薬としては勧められないが、日本人のカルシウム摂取量が少ないことを考慮すると、他の治療薬の効果を十分に発揮させるためにカルシウム摂取不足例での併用が推奨される。

エルデカルシトール以外の活性型ビタミンD3薬は、単独でも骨密度上昇効果、骨折抑制効果ともに認められているが、その効果はビスホスホネート薬よりは弱い¹⁴⁾。しかし高度の椎体骨折を有する患者を対象とした臨床試験でアレンドロン酸との併用効果が認められており、骨折危険性の高い患者ではビスホスホネート薬との併用が推奨される¹⁵⁾。また活性型ビタミンD3薬は、高齢者での転倒抑制効果が確認されており、骨格筋への直接作用と考えられている¹⁶⁾。高齢の骨粗鬆症患者では、骨折予防のために主治療薬と併用することが推奨される。腎機能低下のある高齢者では、高カルシウム血症を防ぐために、補正血清カルシウム値でフォローすることも重要である。

ビタミンK2（メナテトレノン）は骨基質内のオステオカルシン量を調節しており、その不足は骨質の強度の低下から骨折リスクを増大させることが知られている。ビタミンK2薬の骨密度上昇効果はわずかであるが、骨折抑制効果が報告されている¹⁷⁾。

検索キーワード：ビスホスホネート、SERM、抗RANKL抗体（デノスマブ）、テリパラチド、ビタミンD（文献多数）

文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版，東京：ライフサイエンス出版，2015（Guideline）
- 2) Shiraki M, et al.: *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1357—1367 PMID: 22769235 (II)
- 3) Nakamura T, et al.: *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 137—146 PMID: 23644930 (II)
- 4) Yoneda T, et al.: *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 365—383 PMID: 20333419 (III)
- 5) 顎骨壊死検討委員会：骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016。 Available from : http://www.perio.jp/file/news/info_160926.pdf
- 6) Black DM, et al.: *N Engl J Med* 2010; 362: 1761—1771 PMID: 20335571 (III)
- 7) Salzman R, et al.: *Otol Neurotol* 2013; 34: 209—213 PMID: 23444468 (III)
- 8) Bone HG, et al.: *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4483—4492 PMID: 23979955 (II)
- 9) 宗圓 聰：「顎骨壊死改訂ポジションペーパー 2016」の主要な変更点。日本骨粗鬆症学会雑誌 2016; 2: 389—392
- 10) Matsumoto T, et al.: *Bone* 2011; 49: 605—612 PMID: 21784190 (I)
- 11) Anderson GL, et al.: *JAMA* 2004; 291: 1701—1712 PMID: 15082697 (I)
- 12) Delmas PD, et al.: *Osteoporos Int* 2000; 11: 177—187 PMID: 10793878 (I)
- 13) Tang BM, et al.: *Lancet* 2007; 370: 657—666 PMID: 17720017 (I)
- 14) Papadimitropoulos E, et al.: *Endocr Rev* 2002; 23: 560—569 PMID: 12202471 (I)
- 15) Orimo H, et al.: *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1273—1284 PMID: 21554143 (I)
- 16) Bischoff-Ferrari HA, et al.: *BMJ* 2009; 339: b3692 PMID: 19797342 (I)
- 17) Shiraki M, et al.: *J Bone Miner Res* 2000; 15: 515—521 PMID: 10750566 (II)

CQ417 非感染性外陰部掻痒症の診断と治療は？

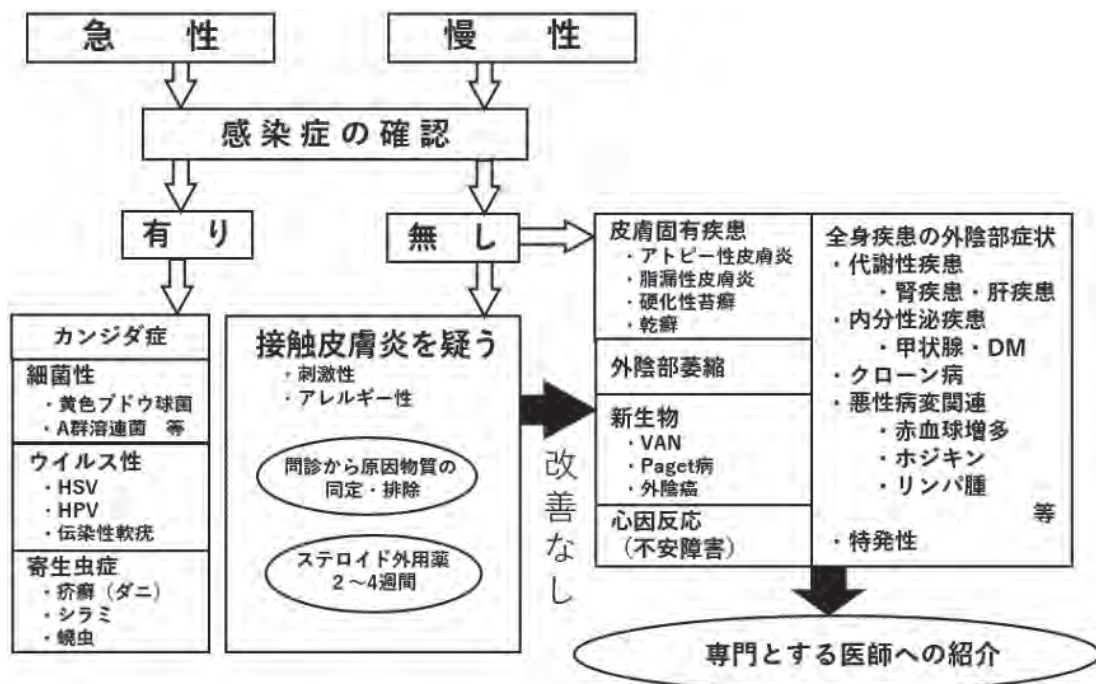
Answer

1. まず、急性か慢性か、感染症の有無 (CQ107, CQ108), を確認する。
感染症が否定的であれば、接触皮膚炎・萎縮性変化 (CQ418)・皮膚固有疾患・新生物・全身性疾患・心因反応などを念頭に置き鑑別する. (B)
2. 接触皮膚炎の可能性があれば、問診より想定し得る刺激物やアレルゲンの除去を行う。(B)
3. 軽症に対しては皮膚保湿剤や非ステロイド抗炎症外用薬を用いる。(C)
4. 中等症, 重症に対してはステロイド外用薬を用いる。(B)
5. 改善が認められない場合は他疾患を疑い, 専門とする医師へコンサルトする。(B)

Key words : 外陰部掻痒症, 接触皮膚炎, ステロイド外用薬

▷ 解説

1. 外陰部掻痒症 (vulvar pruritus, vulval itch) という言葉は、症状・病徴をさすものであって疾患名を示すものではない¹⁾。その原因は多岐にわたり、原因の同定・治療は決して容易でない。まず、急性と慢性とに分類する (図 1)²⁾。急性掻痒症の多くは感染症に起因 (CQ107, CQ108 参照) している。慢性掻痒症の主な原因は皮膚自体の疾患であり、その中で婦人科外来診療において関与が多いものは接触皮膚炎と外陰部萎縮 (CQ418 参照) である。他に新生物, 感染, 全身性疾患, 心因反応などがあり鑑別を要する (図 1)。



(図 1) 外陰部掻痒症の診断過程

(表 1) 外陰部への刺激物とアレルゲン

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

(表 2) 接触皮膚炎に対するステロイド外用薬処方例

薬剤名	強さ	用法	保険適用
キンダベート®軟膏	Medium/Mild	1日2回 (単純塗布)	陰部における湿疹・皮膚炎
ロコイド®軟膏	Medium/Mild	1日2回 (単純塗布)	湿疹・皮膚炎群, 掻痒群
リドメックス®コーワ軟膏	Medium/Mild	1日2回 (単純塗布)	湿疹・皮膚炎群, 掻痒群
リンデロン®V軟膏	Strong	1日2回 (単純塗布)	湿疹・皮膚炎群, 皮膚掻痒症
ポアラ®軟膏	Strong	1日2回 (単純塗布)	湿疹・皮膚炎群, 掻痒群
フルメタ®軟膏	Very strong	1日2回 (単純塗布)	湿疹・皮膚炎群, 掻痒群
マイザー®軟膏	Very strong	1日2回 (単純塗布)	湿疹・皮膚炎群, 掻痒群
アンテベート®軟膏	Very strong	1日2回 (単純塗布)	湿疹・皮膚炎群, 掻痒群

2. まず感染症を除外する。次に接触皮膚炎を疑い問診をすすめる。接触皮膚炎は外来性の刺激物質や抗原が皮膚に接触することにより、紅斑、丘疹、小水疱から苔癬化に至る可変性を有する湿疹性の炎症反応である³⁾。表 1 に原因物質を化学的刺激、物理的刺激、アレルゲンに分けて示した。問診および診察にてこれら原因の同定を行う⁴⁾⁵⁾。外陰部は化学物質や機械的な外傷に対し身体の他の部よりも敏感に反応し影響を受けやすく、特に思春期前の子供と更年期女性において顕著である。エストロゲン欠乏に起因した外陰部萎縮による掻痒症は萎縮性陰炎 (CQ418 参照) に準じた治療が奏功する場合がある。

患者教育が重要であり、石鹸やシャワートイレでの過度な洗浄・刺激性のある衛生用品の使用などを、やめさせる。尿失禁があればその治療を行い、肥満による汗/湿性があれば衣類や下着による蒸れない工夫が必要となる。ステロイド剤や抗真菌薬軟膏を含め多くの軟膏剤も原因となる。温かい風呂や、湯たんぽなどによる熱ダメージも悪化要因となりうる⁵⁾⁶⁾。

3. 軽症の掻痒症の場合には刺激性のないヘパリン類似物質や白色ワセリンなどの皮膚保湿剤を考慮する。ステロイド外用薬を必要としない程度の炎症性病巣、あるいは、ステロイド外用薬による副作用を考慮し、非ステロイド抗炎症外用薬がわが国では適用を有している。しかし、副作用として皮膚刺激、発赤、掻痒、過敏症などから外用部位の症状悪化をもたらす可能性もあるので注意を要する⁷⁾。

4. 中等度から高度の掻痒症にはステロイド外用薬が主流となる。ステロイド外用薬は、作用の強さによって Strongest, Very strong, Strong, Medium/Mild, Weak の 5 段階に分類されている⁸⁾。また、ステロイド外用剤は部位により吸収度合が異なり、外陰部は最も吸収良好のため、Very strong 以上の選択は注意が必要である (表 2)⁹⁾。1日 1~2 回の塗布と 1~2 週間の使用を基本とし、最長でも 1 か月とすべきである⁴⁾。止痒剤の内服併用も考慮する⁶⁾。

5. 2 週間使用しても改善が認められない場合は、原因物質が除去されていない可能性やステロイド

外用による接触皮膚炎の可能性を疑う¹⁰⁾。さらに難治性の皮膚炎（乾癬・硬化性苔癬），悪性腫瘍等も考慮し専門医（皮膚科医，婦人科腫瘍専門医）へコンサルトする。精神医学的なアプローチが奏効する場合があります精神科医への紹介も念頭に置く。

検索キーワード：Pubmedにて vulvar skin disorders, vulval itch, vulvar pruritus, anogenital pruritus のキーワードで検索を行うとともに，医学中央雑誌で接触皮膚炎，外陰部掻痒症，ステロイド外用薬のキーワードで検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2018/02/05 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Bohl TG: Clin Obstet Gynecol 2005; 48: 786—807 PMID: 16286826 (III)
 - 2) 岡野浩哉：臨婦産 2011; 65: 572—577 医中誌：2011197566 (Review)
 - 3) 日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会：接触皮膚炎診療ガイドライン。日皮会誌 2009; 119: 1757—1793 医中誌：2009331917 (Guideline)
 - 4) Welsh B, et al.: Aust Fam Physician 2004; 33: 505—510 PMID: 15301167 (Review)
 - 5) ACOG Practice Bulletin No.93: Diagnosis and management of vulvar skin disorders. Obstet Gynecol 2008; 111: 1243—1253 PMID: 18448767 (Guideline)
 - 6) Weichert GE: Dermatol Ther 2004; 17: 129—133 PMID: 14756897 (Review)
 - 7) 西岡 清：皮膚外用薬の選び方と使い方（改訂第4版），南江堂，2012
 - 8) 清水 宏：あたらしい皮膚科学（第2版），中山書店，2011
 - 9) Feldman RJ, et al.: J Invest Dermatol 1967; 48: 181—183 PMID: 6020682 (II)
 - 10) 矢上晶子：接触皮膚炎。今日の治療指針，2013; 1030—1031
-

CQ418 閉経後の女性に膣・外陰部の不快症状の訴えがあったら？*Answer*

1. 感染・炎症，腫瘍性病変，骨盤臓器脱がないか確認する. (A)
2. 女性下部尿路症状 (female low urinary tract syndrome : FLUTS) の有無をみる. (B)
3. 局所に保湿剤 (moisturizers)，潤滑ゼリー (lubricants) を使用する. (B)
4. 局所あるいは全身的にエストロゲンを使用する. (B)
5. 膣・外陰部レーザー治療を行う. (C)

Key words : 外陰腔萎縮，閉経関連泌尿生殖器症候群，低用量エストロゲン局所療法，ホルモン補充療法 (HRT)，膣・外陰部レーザー治療

▷ 解説

周閉経期から閉経後の女性では，エストロゲンの低下に伴い膣および外陰部の乾燥，痒み，灼熱感，性交痛などの不快症状の訴えが多くなり，ときに性交痛などの性機能障害や排尿の障害を伴う。局所の所見としては外陰腔萎縮 (vulvovaginal atrophy : VVA)，全身的な症状症候群としては閉経関連泌尿生殖器症候群 (genitourinary syndrome of menopause : GSM) という概念で捉えられている¹⁾。

1. これらの症状を訴える女性に対し，初期対応として感染・炎症，腫瘍性病変，骨盤臓器脱がないか確認する。皮膚腫瘍，硬化性苔癬，小陰唇癒着症などを疑う場合には，皮膚科に紹介する。

2. 女性下部尿路症状 (FLUTS) が原因で膣・外陰部の不快症状が生じている場合がある。残尿測定と尿検査を行い，FLUTSの有無をみる (CQ419 参照)。膣・膣前庭は排泄物，体液などによる刺激を受けやすい領域であり，外陰部の清潔に関する衛生指導も重要である。

3. 膣・外陰部の不快症状を訴える女性に対し，局所に保湿剤 (moisturizers)，潤滑ゼリー (lubricants : リューブゼリー[®]，KY ゼリー[®]など) を使用する対症療法が行われてきた²⁾。潤滑ゼリーはオイル，シリコン，ヒアルロン酸などがベースとなっており，性交痛に対し適宜使用される。ただし，かえって刺激・炎症を引き起こすことがある。

4. 局所あるいは全身的エストロゲン療法は膣上皮の成長・成熟，乳酸桿菌再育成，血流の改善，pH の閉経前レベルへの低下，膣上皮厚と弾性の改善に効果を有する³⁾⁴⁾。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 を含む 58 文献によるメタアナリシス⁵⁾では，全身投与，膣内投与ともに同等に有効であったが，患者の評価では膣内投与の方がより症状改善に効果を認めた。わが国ではエストリオールの膣錠 (エストリール[®]膣錠 0.5mg やホーリン[®] V 膣用錠 1mg) が使用できる。低用量エストロゲン局所療法では黄体ホルモンの併用は必要ないとされている。全身投与のホルモン補充療法 (HRT) を行う場合は患者ごとにリスクとベネフィットのバランスを勘案し投与を決める (CQ407, CQ408 参照)。

5. 近年，膣および外陰部に炭酸ガスフラクショナルレーザーを照射する治療が行われている。これにより，膣粘膜の栄養状態改善，上皮細胞のグリコーゲン増加，コラーゲン繊維の増加，線維芽細胞活性化，膣内細菌叢の改善などの効果がみられる⁶⁾。閉経後の女性のみではなく，乳がん等で化学療法やホルモン療法を受けた女性に生じた膣・外陰部の不快症状の治療としても有効である⁷⁾。

検索用キーワード：外陰腔萎縮，閉経関連泌尿生殖器症候群，低用量エストロゲン局所療法，ホルモン補充療法（HRT），腔・外陰部レーザー治療

文 献

- 1) Portman DJ, et al.: Maturitas 2014; 79: 349—354 PMID: 25179577 (III)
- 2) 日本女性医学学会編：女性医学ガイドブック更年期医療編 2014年度版，東京：金原出版，2014; 160—162 (III)
- 3) North American Menopause Society: Menopause 2012; 19: 257—271 PMID: 22367731 (Position Statement)
- 4) Santen RJ, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: S1—S66 PMID: 20566620 (Scientific Statement)
- 5) Cardozo L, et al.: Obstet Gynecol 1998; 92: 722—727 PMID: 9764689 (I)
- 6) Athanasiou S, et al.: Climacteric 2016; 19: 512—518 PMID: 27558459 (III)
- 7) Pagano T, et al.: Menopause 2016; 23: 1108—1113 PMID: 29286986 (III)

CQ419 女性下部尿路症状 (FLUTS) (頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁, 排尿困難, 膀胱痛) の初期対応は?

Answer

1. 病状と病歴を聴取し, 身体所見をとり, 残尿の評価と尿検査を行う. (A)
2. 表 1 に示した症状があるときは, 専門とする医師への紹介を考慮する. (B)
3. 婦人科疾患が原因と考えられる場合には, その治療を優先する. (A)
4. 質問票や排尿記録 (排尿日誌) により症状・QOL を評価する. (C)

Key words : 女性下部尿路症状 (FLUTS), 頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁, 排尿困難, 膀胱痛

▶ 解説

膀胱は通常 200~500mL の尿を蓄え, 日中 4~7 回, 3~4 時間の間隔を置いて, 1 回 300mL 前後の尿を勢いよく残さず出し切ることができる. 1 日の尿量は通常 1,000~2,500mL であり, 600mL 以下や 3,000mL 以上は異常 (乏尿, 多尿) である.

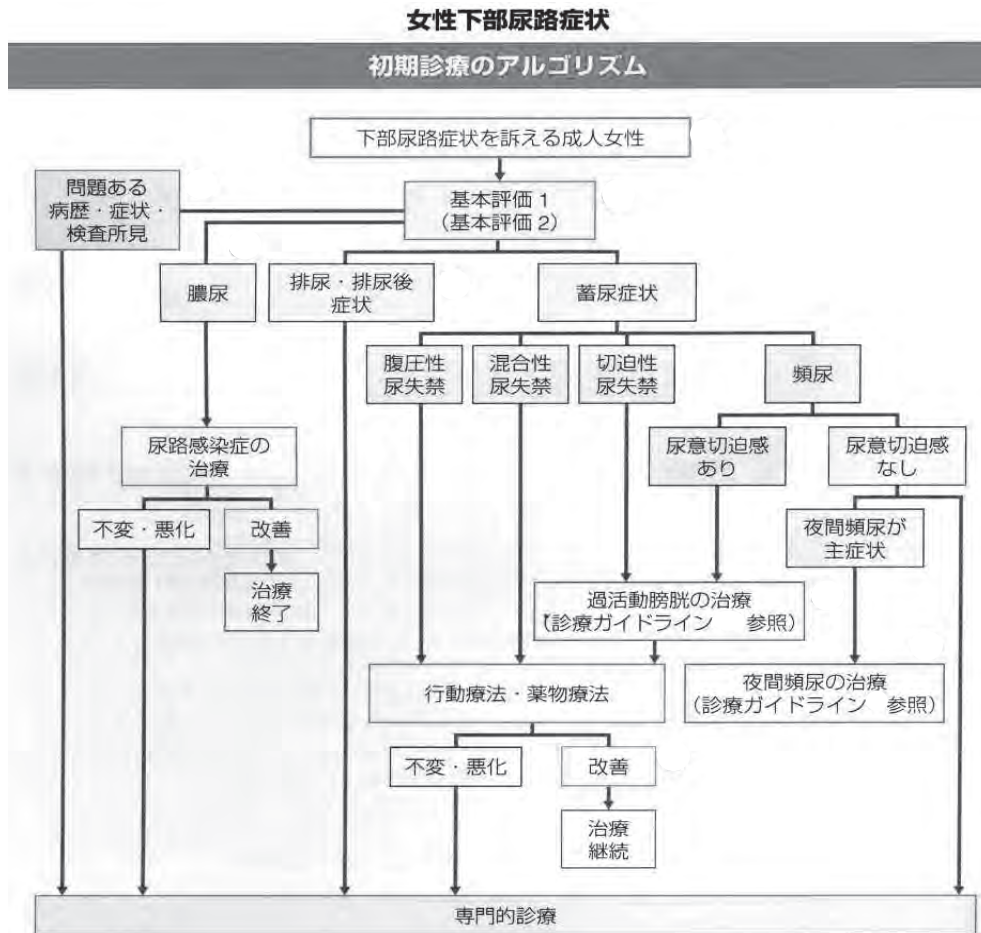
国際禁制学会 (ICS) は, 頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁, 排尿困難, 膀胱痛などの症状に対して下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms ; LUTS) の用語を使用している¹⁾. LUTS は「症状」を示す用語であり, その成因である疾患・病態を示す用語ではない. 女性における下部尿路症状は男性とはその成因・症状ともに異なることから, 特に女性下部尿路症状 (female lower urinary tract symptoms : FLUTS) と呼ぶ. 日本排尿機能学会は 2013 年に「女性下部尿路症状診療ガイドライン」を作成している²⁾. FLUTS は成人女性を対象とした用語であり, 未成年女性や高齢女性, 要介護状態の女性を対象としていない.

ICS は LUTS を蓄尿症状, 排尿症状, 排尿後症状の 3 種類に分類している. 蓄尿症状には昼間頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁, 膀胱知覚の異常 (尿意の亢進や低下) があり, 排尿症状には排尿困難など, 排尿後症状には残尿感などがある. 蓄尿症状のうち, 尿失禁については CQ420 および CQ421, 過活動膀胱 (尿意切迫感, 頻尿, 夜間頻尿, 切迫性尿失禁) に対しては CQ422 を参照.

1. 婦人科医は FLUTS を訴える女性が受診した場合には病状と病歴を聴取し, 身体所見をとり, 基本評価として残尿の評価と尿検査を行い, 専門医へ紹介すべきか判定する. 残尿を疑うときは, 排尿直後の残尿量を測定する. 直接導尿は正確だ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. 残尿量 (RUV) mL, 膀胱の縦 a (cm), 横 b (cm), 深さ c (cm) とした時, $RUV \div 1/2 \times abc$ で

(表 1) 専門とする医師への紹介を考慮する症状

1. 排尿症状 (尿勢低下, 腹圧排尿など)
2. 排尿後症状 (残尿感と排尿後滴下など)
3. 尿閉, 腎機能障害
4. 肉眼的血尿, 反復する血尿
5. 結石
6. 発熱を伴う膿尿
7. 膀胱痛・会陰痛
8. 排尿直後の残尿が 50mL 以上
9. 神経疾患



(図1) 女性下部尿路症状初期診療のアルゴリズム
(女性下部尿路症状診療ガイドライン より引用)

ある。排尿直後の残尿量が 50mL を超える場合は、膀胱機能の精密検査を行う。症例を選択して行う評価には、尿細胞診、尿培養、血清クレアチニン測定、超音波検査がある。

2. 専門とする医師へ紹介すべき基準 (表 1) および「初期診療のアルゴリズム」を示す (図 1)。「専門とする医師」とは泌尿器科領域、特に排尿に関する専門的な診断を行うことができる医師を指す。膿尿が認められる場合には抗菌薬治療を行う。治癒した場合でも基礎疾患が存在する場合があります。注意を要するため、必要に応じて、専門とする医師の受診をすすめる。また、尿が膀胱にたまったときに強くなる膀胱痛・会陰痛がある場合には間質性膀胱炎の可能性があるので、専門とする医師を受診することをすすめる。

3. 婦人科診察で卵巣・子宮・腔・外陰部の異常が認められる場合には、その治療を優先する。骨盤臓器脱が発見された場合には CQ423, CQ424 に従い診断・管理を行う。

4. 排尿記録 (排尿日誌) には食事以外の水分摂取時刻とその量および内容、排尿時刻と排尿量、尿漏れがあった場合にはその時刻などが患者本人により記入される。数日間の記載を行う。飲水過多、夜間頻尿・夜間多尿、頻尿、尿失禁などの評価に有用である。夜間多尿とは、夜間尿量が 1 日の尿量の 1/3 以上あることを指す。その原因には水分・アルコールの過剰摂取の他に高血圧・心不全・下肢の浮腫などがあり、病態が多岐で複雑なため、専門とする医師へ紹介する。

FLUTS では QOL が重要な評価項目である。妥当性の評価された質問票として日本語版 SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey)³⁾や主要下部尿路症状スコア (core lower urinary

主要症状質問票

●この1週間の状態にあてはまる回答を1つだけ選んで、数字に○をつけてください。

何回くらい、尿をしましたか		0	1	2	3
1	朝起きてから寝るまで	7回以下	8～9回	10～14回	15回以上
		0	1	2	3
2	夜寝ている間	0回	1回	2～3回	4回以上
		なし	たまに	時々	いつも
以下の症状が、どれくらいの頻度でありましたか					
3	我慢できないくらい、尿がしたくなる	0	1	2	3
4	我慢できずに、尿がもれる	0	1	2	3
5	セキ・クシャミ・運動の時に、尿がもれる	0	1	2	3
6	尿の勢いが弱い	0	1	2	3
7	尿をするときに、お腹に力を入れる	0	1	2	3
8	尿をした後に、まだ残っている感じがする	0	1	2	3
9	膀胱（下腹部）に痛みがある	0	1	2	3
10	尿道に痛みがある	0	1	2	3

●1から10の症状のうち、困る症状を3つ以内で選んで番号に○をつけてください。

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0 該当なし
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------

●上で選んだ症状のうち、もっとも困る症状の番号に○をつけてください（1つだけ）。

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0 該当なし
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------

●現在の排尿の状態がこのまま変わらずに続くとしたら、どう思いますか？

0	1	2	3	4	5	6
とても満足	満足	やや満足	どちらでもない	気が重い	いやだ	とてもいやだ

(図2) 主要下部尿路症状スコア (CLSS)
(女性下部尿路症状診療ガイドライン より引用)

tract symptom score : CLSS) (図2) を用いる⁴⁾。

検索のキーワード：女性下部尿路症状 (FLUTS)、頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁、排尿困難、膀胱痛

文 献

- 1) Abrams P, et al.: Urology 2003; 61: 37—49 PMID: 12559262 (Guideline)
- 2) 日本排尿機能学会女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会：女性下部尿路症状診療ガイドライン，東京：リッチヒルメディカル，2013 (Guideline)
- 3) Brazier JE, et al.: BMJ 1992; 305: 160—164 PMID: 1285753 (II)
- 4) Homma Y, et al.: Int J Urol 2008; 15: 816—820 PMID: 18657204 (II)

CQ420 尿失禁の診断は？*Answer*

1. 女性下部尿路症状 (FLUTS) の基本評価を行う. (A)
2. 腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁を鑑別する. (B)
3. パッドテスト, ストレストテスト, 経会陰超音波検査を行う. (C)
4. 専門とする医師に依頼し, 尿流動態検査 (UDS) を行う. (C)

Key words : 腹圧性尿失禁, 切迫性尿失禁, パッドテスト, ストレストテスト, 経会陰超音波検査, 尿流動態検査 (UDS)

▷ 解説

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¹⁾²⁾。尿漏れがあったとしても、生活様式やケアの工夫によって問題なく生活できれば、社会的には排泄がコントロールできた状態 (ソーシャルコンチネンス) といえる。

尿失禁はその症状から①腹圧性尿失禁, ②切迫性尿失禁, ③混合性尿失禁, に分類される。腹圧性尿失禁とは、「労作時または運動時, もしくはくしゃみまたは咳の際に, 不随意に尿が漏れるという愁訴」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) があげられる。ときに哄笑性尿失禁, 性交中の尿失禁もみられる。切迫性尿失禁とは、「尿意切迫感 (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もの) と同時または尿意切迫感の直後に, 不随意に尿が漏れるという愁訴」であり, 混合性尿失禁とは、「尿意切迫感だけではなく運動・労作・くしゃみ・咳にも関連して, 不随意に尿が漏れるという愁訴」である²⁾。

この他に, 尿管や膀胱と膣の間に瘻が存在することによる尿道外尿失禁, 排尿障害から多量の残尿をきたして膀胱から尿が溢れる溢流性尿失禁, 認知力の低下や脳血管障害・運動能力の低下などのためにトイレに行き排泄行動をとることが間に合わず生じる機能的尿失禁などがあるが, これらの疾患は婦人科一般外来診療の範囲を超えており, 専門的対応が必要である。

1. 尿失禁は女性下部尿路症状 (FLUTS) のひとつとして位置付けられる。初期診療においては FLUTS の基本評価として病状と病歴を聴取し, 身体所見をとり, 尿検査を行い, 問題ある場合は専門とする医師へ紹介する。また, 内診および超音波検査を行い, 子宮筋腫や子宮癌, 骨盤臓器脱などの婦人科疾患がみつかれば, その治療を優先する (CQ419 参照)。

2. 尿失禁に特異的な質問票には, International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF) (図 1) などがあり, 腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁の鑑別に有用である³⁾。

3. 1 時間パッドテストは, パッド装着後に 500mL の水を 15 分以内で飲み終えたのち, 腹圧性尿失禁を誘発する所定の動作を 1 時間行わせ, 前後のパッド重量の差で失禁量を求める。ストレストテストは, 膀胱内に尿が 200~300mL 貯留した状態で, 内診台上・載石位で咳をさせて尿漏れの有無をみる。経会陰超音波検査では, 腹圧性尿失禁の症例には内尿道口の開大や怒責時の膀胱頸部の過可動が認められ, これらの所見は症状および術後の改善と相関する。また, 合併する骨盤臓器脱の状態を把握することができる⁴⁾。

4. より詳細な評価が必要な場合は, 尿失禁を専門とする医師に依頼し, 尿流動態検査 (urodynamic

International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF):

1. どれくらいの頻度で尿が漏れますか？(ひとつの□をチェック)

<input type="checkbox"/> なし	[0]
<input type="checkbox"/> おおよそ 1 週間に 1 回あるいはそれ以下	[1]
<input type="checkbox"/> 1 週間に 2~3 回	[2]
<input type="checkbox"/> おおよそ 1 日に 1 回	[3]
<input type="checkbox"/> 1 日に数回	[4]
<input type="checkbox"/> 常に	[5]

2. あなたはどれくらいの量の尿漏れがあると思いますか？
(おてものを使う使わないにかかわらず、通常はどれくらいの尿漏れがありますか？)

<input type="checkbox"/> なし	[0]
<input type="checkbox"/> 少量	[2]
<input type="checkbox"/> 中等量	[4]
<input type="checkbox"/> 多量	[6]

3. 全体として、あなたの毎日の生活は尿漏れのためにどれくらいそなわられていますか？

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
まったくない										非常に

4. どんな時に尿が漏れますか？(あなたにあてはまるものすべてをチェックして下さい)

<input type="checkbox"/> なし：尿漏れはない
<input type="checkbox"/> トイレにたどりつく前に漏れる
<input type="checkbox"/> 咳やくしゃみをした時に漏れる
<input type="checkbox"/> 眠っている間に漏れる
<input type="checkbox"/> 体を動かしている時や運動している時に漏れる
<input type="checkbox"/> 排尿を終えて服を着た時に漏れる
<input type="checkbox"/> 理由がわからずに漏れる
<input type="checkbox"/> 常に漏れている

2001年第2回 International Consultation on Incontinenceにて作成、推奨された尿失禁の症状・QOL 質問票。尿失禁における自覚症状・QOL 評価質問票として、質問 1~3 までの点数を合計して、0~21 点で評価する。点数が高いほど重症となる。

(図 1) 尿失禁に特異的な質問票 (ICIQ-SF)

study: UDS) やチェーンシストグラフィー (鎖膀胱造影) を行う。UDS には尿流測定 (uroflowmetry)、内圧尿流検査 (pressure-flow study) がある⁵⁾⁶⁾。

検索用キーワード：腹圧性尿失禁，切迫性尿失禁，パッドテスト，ストレステスト，経会陰超音波検査，尿流動態検査

文 献

- 1) Abrams P, et al.: Neurourol Urodyn 2002; 21: 167—178 PMID: 12559262 (Guideline)
 - 2) 本間之夫, 他: 日本排尿機能学会誌 2003; 14: 278—289 医中誌: 2005259438 (Guideline)
 - 3) 後藤百万, 他: 日本神経因性膀胱学会誌 2001; 12: 227—231 医中誌: 2003039391 (II)
 - 4) Pregazzi R, et al.: BJOG 2002; 109: 821—827 PMID: 12135220 (II)
 - 5) Lose G, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 981—985 PMID: 11703192 (II)
 - 6) Drutz HP, et al.: Am J Obstet Gynecol 1978; 130: 516—520 PMID: 564607 (II)
-

CQ421 腹圧性尿失禁・混合性尿失禁の治療は？*Answer*

1. 骨盤底筋訓練を指導する. (B)
2. 塩酸クレンブテロールを投与する. (B)
3. 上記治療により改善しないときは尿失禁を専門とする医師への紹介を考慮する. (B)
4. 切迫性尿失禁の症状を同時に有する場合は過活動膀胱の治療に準じて治療する (CQ422 参照). (A)

Key words : 腹圧性尿失禁, 混合性尿失禁, 骨盤底筋訓練, バイオフィードバック法, 電気・磁気刺激療法

▷ 解説

尿失禁は、①腹圧性尿失禁、②切迫性尿失禁、③混合性尿失禁に分類され、この他に尿道外尿失禁、溢流性尿失禁、機能的尿失禁などの概念があるが、オフィスギネコロジストによる治療の対象となるものは腹圧性、切迫性、および混合性の一部である。切迫性尿失禁の治療については過活動膀胱の項 (CQ422) で述べる。

1. 腹圧性尿失禁に対し骨盤底筋訓練の有効性が多くのランダム化比較試験で報告されている。この訓練は、尿道括約筋や肛門挙筋を鍛えることで、尿道の閉鎖圧を高め、骨盤内臓器の支持を補強する。単に患者本人がパンフレットを読んで自己訓練を行うのでは、腹圧をかけてしまうなど逆効果の場合があるので、正しい訓練ができているか医療者による指導が望ましい（ただし、現時点で指導に関し保険適用はない¹⁾。また、妊娠中または産褥の骨盤底筋訓練が将来的に尿失禁の予防となることが期待されているが、それを証明した、エビデンスレベルの高い報告はない²⁾。

2. 腹圧性尿失禁に対し塩酸クレンブテロール (スピロペント[®]) が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⁾。エストロゲン製剤の尿失禁への効果については一定の見解を得ていない⁴⁾。2012年のCochrane reviewでは、局所的なエストロゲン製剤の使用は尿失禁を改善させる可能性があるが、長期効果や投与終了後の効果は明らかでないこと、経口剤などの全身投与ではむしろ尿失禁が悪化する可能性があることを示しており、子宮のある閉経後女性へのエストロゲンの使用は短期に限って行うべきである⁵⁾。

3. 上記治療により改善しない場合は、より専門的な治療に関し、尿失禁を専門とする医師への紹介を考慮する。骨盤底筋訓練にバイオフィードバック法による補助療法（効果を言葉や客観的な数値で患者に伝える方法）を加えると、骨盤底筋訓練単独よりも効果が高い⁶⁾。腔筋電図を用いたバイオフィードバック法、干渉低周波を用いた電気刺激療法、磁気刺激法には保険適用がある⁷⁾⁸⁾。外来管理の限界は、①重症例、②初期治療開始後2週間から6か月経過しても改善がみられない場合である。「1日のうちに複数回尿パッドをかえる」症例は重症と判断する。3~4か月、遅くとも6か月以上の保存的治療で効果が認められない場合は、手術治療が考慮される。腹圧性尿失禁に対する手術療法の主流は尿道スリング手術 (TOT手術/TVT手術など) である。尿失禁の手術を専門とする医師へ紹介する。90%以上の症例で効果が認められ⁹⁾¹⁰⁾、わが国においても主観的・客観的成功率は高いと報告されている¹¹⁾。ただし、膀胱損傷、術後排尿困難、まれに腸管穿孔や血管損傷の可能性があり、TOT手術/TVT手術は

適切な研修を受けた expert により執刀されることが強く推奨される¹²⁾。したがって、患者紹介においては本術式が安全に施行できる専門施設を選んで紹介する。

4. 混合性尿失禁では腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁の症状を同時に有するので、腹圧性尿失禁の治療とともに、切迫性尿失禁の症状についても治療を考慮する。

検索のキーワード：腹圧性尿失禁，混合性尿失禁，骨盤底筋訓練，バイオフィードバック法，電気・磁気刺激療法

文 献

- 1) Hay-Smith EJ, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2011; 12: CD009508 PMID: 22161451 (I)
 - 2) Harvey MA: J Obstet Gynaecol Can 2003; 25: 487—498 PMID: 12806450 (I)
 - 3) Alhasso A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD001842 PMID: 16034867 (I)
 - 4) Fantl JA, et al.: Obstet Gynecol 1994; 83: 12—18 PMID: 8272292 (I)
 - 5) Cody JD, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD001405 PMID: 23076892 (I)
 - 6) Herderschee R, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2011; 7: CD009252 PMID: 21735442 (I)
 - 7) 安田耕作, 他: 泌尿器外科 1994; 7: 297—324 医中誌: 1994241010 (I)
 - 8) 山西友典, 他: 日本排尿機能学会誌 2012; 23: 87 医中誌: 2012348417 (I)
 - 9) Tan PF, et al.: Saudi Med J 2014; 35: 20—32 PMID: 24445886 (I)
 - 10) Nambiar A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 6: CD008709 PMID: 24880654 (I)
 - 11) Ohkawa A, et al.: Int J Urol 2006; 13: 738—742 PMID: 16834653 (II)
 - 12) FDA Public Health Notification: Issued: October 20, 2008 <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm061976.htm> (最終アクセス日 2018 年 4 月 10 日)
-

CQ422 過活動膀胱の外来管理は？*Answer*

1. 女性下部尿路症状 (FLUTS) の基本評価を行う. (A)
2. 過活動膀胱症状質問票 (OABSS) を用いて評価する. (B)
3. 行動療法を行う場合には, 膀胱訓練と骨盤底筋訓練を行う. (B)
4. 薬物療法を行う場合には, 抗コリン薬または $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬を用いる. (A)
5. ホルモン補充療法を行う. (C)
6. 難治性の場合は専門とする医師に紹介する. (B)

Key words : 過活動膀胱, 過活動膀胱症状質問票 (OABSS), 抗コリン薬, $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬

▷ 解説

過活動膀胱 (overactive bladder : OAB) は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。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。切迫性尿失禁を伴うものを OAB wet, 伴わないものを OAB dry と呼ぶ¹⁾。OAB は疾患ではなく, さまざまな疾患が原因で生じる症状を指す用語である。わが国における OAB の罹患率は 12.4%, 約 810 万人と推定される²⁾。

1. OAB は女性下部尿路症状 (FLUTS) のひとつであり, 初期診療においては FLUTS の基本評価を行う (CQ419 参照)。子宮頸癌, 子宮体癌, 子宮筋腫, 子宮内膜症, 骨盤臓器脱などの婦人科疾患により OAB 様の症状を呈することがあり, これらが発見された場合はその治療を優先する¹⁾。

2. OAB の症状と重症度は過活動膀胱症状質問票 (overactive bladder symptom score : OABSS) により評価する (図 1)³⁾。

3. 肥満がある場合には減量を指示し, 水分・カフェインの過剰摂取を制限する。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。骨盤底筋訓練は腹圧性尿失禁の治療法であるが, OAB にも有効である⁴⁾。あわせて尿意抑制テクニックを指導する。

4. OAB の薬物療法は抗コリン薬と $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬が第一選択である (表 1)¹⁾。抗コリン薬の使用中には尿閉, 腸管麻痺, 認知障害の発生に注意する。また, 口内乾燥や便秘を生じるため, 内服のコンプライアンスが不良となりやすい。口渇のために多飲多尿となることもある。未治療の閉塞隅角緑内障がある場合には禁忌である。 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロン (ベタニス[®]) はトルテロジン (デトルシトール[®]) と同等の有効性と安全性が示されている⁵⁾⁶⁾。患者により有効性は異なるため, ひとつの抗コリン薬が無効でも, 他の抗コリン薬を試す意義はある。専門とする医師が治療する場合には, ソリフェナシン (ベシケア[®]) とミラベグロンの併用療法も推奨される⁷⁾。フラボキサート (ブラダロン[®]) やイミプラミン (トフラニール[®]) などの抗うつ薬, 牛車腎気丸なども有効とされているが, 推奨グレードは低い。

5. 抗コリン薬と比較すると, エストロゲンの有効性は明らかではない。しかし, エストロゲン治療は切迫性尿失禁, 頻尿, 夜間頻尿を“プラセボよりは”有意に改善するとのメタアナリシスがある⁸⁾。

【過活動膀胱の診断基準】

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

【過活動膀胱の重症度判定】

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

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

質問	症状	点数	頻度
1	朝起きた時から寝る時まで、何回くらい尿をしましたか	0	7 回以下
		1	8 ～ 14 回
		2	15 回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか	0	0 回
		1	1 回
		2	2 回
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	0	なし
		1	週に 1 回より少ない
		2	週に 1 回以上
4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか	3	1 日 1 回くらい
		4	1 日 2 ～ 4 回
		5	1 日 5 回以上
		0	なし
		1	週に 1 回より少ない
2	週に 1 回以上	3	1 日 1 回くらい
		4	1 日 2 ～ 4 回
5	1 日 5 回以上	合計点数	
		点	

注 1 質問文と回答選択肢が同等であれば、形式はこの通りでなくともよい。

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

(図 1) 過活動膀胱症状質問票 (OABSS)
 (過活動膀胱診療ガイドラインより引用)

腔内投与では尿意切迫感も有意に改善するという⁹⁾。ただし、これらは直接効果ではなく、性器の萎縮を改善する局所効果によると推察されている。エストロゲン薬の OAB に対する保険適用はない。

6. 難治性の場合には専門とする医師に紹介する。難治性の OAB 症例に対し、電気刺激法、磁気刺激法、仙髄神経電気刺激療法 (sacral nerve modulation : SNM) が保険収載されている¹⁰⁾¹¹⁾。A 型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が海外で行われているが、わが国では未承認である。

検索用キーワード：過活動膀胱、過活動膀胱症状質問票 (OABSS)、抗コリン薬、 β 3 アドレナリン受容体作動薬

(表 1) OAB 治療薬とその用法用量, 推奨グレード

一般名	用法・用量	推奨グレード
抗コリン薬		
オキシブチニン	1回2～3mgを1日3回経口服用	A
オキシブチニン経皮吸収型製剤	貼付剤1枚(オキシブチニン73.5mg/枚含有)を1日1回、1枚を下腹部、腰部または大腿部のいずれかに貼付	A
プロピペリン	20mgを1日1回経口服用。20mgを1日2回まで増量可	A
トルテロジン	4mgを1日1回経口服用	A
フェンテロジン	4mgを1日1回経口服用。1日8mgまで増量可	A
ソリフェナシン	5mgを1日1回経口服用。1日10mgまで増量可	A
イミダフェナシン	0.1mgを1日2回経口服用。1日0.4mgまで増量可	A
β_3 アドレナリン受容体作動薬		
ミラベグロン	50mgを1日1回経口服用	A
その他の薬剤		
フラボキサート	1回200mgを1日3回経口服用	C1
牛車腎気丸*	1日7.5g2～3回分割服用	C1
エストロゲン		C1

牛車腎気丸以外の経口薬は食後に服用 *商品名
(過活動膀胱診療ガイドラインより引用)

文 献

- 1) 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会：過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]。東京：ブラックウェルパブリッシング2014 (Guideline)
- 2) 本間之夫, 他：日本排尿機能学会誌 2003; 14: 266—277 医中誌：2005259437 (II)
- 3) 本間之夫, 他：日本泌尿器科学会誌 2005; 96: 182 医中誌：2005125958 (III)
- 4) Burgio KL, et al.: Int Urogynecol J 2010; 21: 711—719 PMID: 20143047 (II)
- 5) Khullar V, et al.: Eur Urol 2013; 63: 283—295 PMID: 23182126 (I)
- 6) 山口 脩, 他：泌尿器外科 2014; 27: 1731—1744 医中誌：2015016323 (I)
- 7) Yamaguchi O, et al.: BJU Int 2015; 116: 612—622 PMID: 25639296 (II)
- 8) Cardozo L, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 892—897 PMID: 15453881 (I)
- 9) Cardozo LD, et al.: J Obstet Gynaecol 2001; 21: 383—385 PMID: 12521832 (II)
- 10) 安田耕作, 他：泌尿器外科 1994; 7: 297—324 医中誌：1994241010 (II)
- 11) Yamanishi T, et al.: Int J Urol 2014; 21: 395—400 PMID: 24118165 (I)

CQ423 骨盤臓器脱の診断は？*Answer*

1. 骨盤臓器脱の部位・程度を POP-Q 法により客観的に評価する. (B)
2. 他の婦人科疾患について診断する. (A)
3. 質問票などにより排尿・排便・性機能に関して評価する. (C)
4. 下部尿路症状を訴える場合はアルゴリズム (CQ419 参照) に沿って対応する. (B)

Key words : 骨盤臓器脱, POP-Q 法, P-QOL, 診断

▷ 解説

骨盤臓器脱 (pelvic organ prolapse : POP) における診断のポイントは, pelvic organ prolapse quantification (POP-Q) 法¹⁾による部位・程度の評価と, QOL 疾患としての多彩な症状 (下垂感, 排尿障害, 排便障害, 性機能障害) を評価することである. また症状により専門とする医師へ紹介する必要がある.

1. POP の客観的評価法として POP-Q 法による評価を行う¹⁾²⁾. ただし他の評価法 (Baden-Walker Halfway Scoring System など) で管理していた場合など, 比較のために引き続きその評価法を用いることが望ましい場合もある.

POP-Q 法では最下重点で評価した Stage 分類が有用である. 1,912 名を対象とし POP-Q stage と症状について検討したところ, stage II 以上で POP の症状が増加した³⁾. この段階で何らかの積極的な管理が必要となる可能性が高い. 最下重点は牽引せずに内診時に患者に怒責 (腹圧負荷) をさせて評価する. 必要に応じて腔の前後壁を腔鏡で圧迫して下垂部位を特定する. 内診台上での診察より, 立位のほうがより最大下垂を呈するため⁴⁾, 腹圧を十分かけることのできない場合は立位で腹圧をかけ評価する. 下垂症状はあるが, 内診で下垂を認めない場合にも立位での評価は有用である. また午前よりも午後から夕にかけて下垂が増悪する場合もあることに留意し評価する.

腔壁の下垂部位が必ずしも 1 つの骨盤内臓と対応しているわけではない. したがって, 診断にあたっては膀胱瘤や直腸瘤と断定せず, 前腔部や後腔部 POP-Q stage II などと表記してもよい. また POP-Q 法には下垂部位をより詳細に評価することを目的とした表記法¹⁾⁵⁾もある.

2. 子宮頸部腫瘍による下垂感や骨盤腫瘍による下部尿路症状を訴える場合もあり, 婦人科領域の他疾患を診断することは重要である.

3. POP では下垂による不快感だけでなく, 排尿・排便・性機能障害など多彩な症状を伴っている場合がある. POP の治療目標は主に損なわれた QOL の回復であり, そのためには各症状について評価することが望ましい. また質問票による系統的な評価は治療効果の指標になる.

POP 患者の QOL を評価するための質問票として P-QOL (prolapse quality of life questionnaire) がある⁶⁾⁷⁾. またより簡易的な PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form 20) もあり, 日本語化されている⁸⁾⁹⁾. PFDI-20 では評価項目に性機能に関する質問が含まれていないことに注意する. さらに POP, 尿失禁, 便失禁を伴う女性の性機能評価に特化した質問票として PISQ-IR (Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire, IUGA-Revised)¹⁰⁾が日本語化されている. 現時点で日本語版として使用可能な質問票は P-QOL と PFDI-20, PISQ-IR の 3 つであるが, 国内の

関連学会で推奨されているものはない。

4. POPに下部尿路症状をしばしば合併するが、泌尿器科領域の器質的疾患を除外するためには系統的な診断が必要である。

その他診断の補助としてMRIや超音波検査は肛門挙筋の損傷を診断でき¹¹⁾、中でも経会陰超音波検査は下垂・脱出臓器を非侵襲的に外来で簡単に鑑別できる¹²⁾。また肛門を引き締める動作、咳、怒責による各臓器の動的变化を観察することも可能である。具体的にはヘルニア門に相当する泌尿生殖裂孔の拡大、内尿道口の開大、恥骨直腸筋や肛門括約筋の損傷を診断でき、4D超音波像を用いるとより詳細な観察が可能である¹³⁾。

検索キーワード：PubMedでpelvic organ prolapse, pelvic organ prolapse quantification (POP-Q), QOLのキーワードで検索した。また、医学中央雑誌で骨盤臓器脱, QOLを用いて検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Bump RC, et al.: Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 10—17 PMID: 8694033 (II)
 - 2) Hall AF, et al.: Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1467—1470 PMID: 8987926 (II)
 - 3) Tan JS, et al.: Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005; 16: 203—209 PMID: 15875236 (II)
 - 4) Visco AG, et al.: Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2003; 14: 136—140 PMID: 12851759 (II)
 - 5) 古山将康：産科と婦人科 2012; 79: 671—678 医中誌：2012255616 (III)
 - 6) 福本由美子，他：日泌尿会誌 2008; 99: 531—542 医中誌：2008167721 (II)
 - 7) 竹山政美，他：日本排尿機能学会誌 2014; 25: 327—336 医中誌：2016213124 (II)
 - 8) 加藤稚佳子，他：日本女性骨盤底医学会誌 2011; 8: 101—104 医中誌：2012223206 (II)
 - 9) Yoshida M, et al.: Int Urogynecol J 2013; 24: 1039—1046 PMID: 23081741 (II)
 - 10) 巴ひかる，他：日本泌尿器科学会雑誌 2014; 105: 102—111 医中誌：2014391334 (II)
 - 11) Schwertner-Tiepelmann N, et al.: Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 39: 372—383 PMID: 22190408 (III)
 - 12) Dalpiaz O, et al.: Neurourol Urodyn 2006; 25: 301—306 PMID: 16688711 (II)
 - 13) Kamisan Atan I, et al.: BJOG 2015; 122: 867—872 PMID: 24942229 (II)
-

CQ424 骨盤臓器脱の治療は？*Answer*

1. 有症状の POP-Q Stage I に対し骨盤底筋訓練を指導する. (B)
2. 有症状の POP-Q Stage II 以上に対しペッサリー療法または手術療法を検討する. (B)
3. ペッサリー装着後, 最初の 1 年間は 1~3 か月ごとに, その後は 1~6 か月ごとに診察し, その効果ならびに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)
4. ペッサリーの有害事象を減らすため自己着脱を指導する. (C)
5. ペッサリー装着後の膣壁びらんに対しては, エストリオール膣剤を投与する. (B)
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行う. (B)

Key words : 骨盤臓器脱, 治療, 手術療法, ペッサリー

▷ 解 説

骨盤臓器脱 (pelvic organ prolapse ; POP) があっても症状を訴えない場合がある. POP の治療は症状を有する患者に対して行う. 治療には生活指導, 骨盤底筋訓練指導, ペッサリー, 手術治療がある. 患者の状態や希望, POP の程度により治療法を選択する.

1. 骨盤底筋訓練の排尿障害や排便障害に対する有用性の報告は多く有効な非侵襲的治療であるが, 客観的な脱の程度や下垂症状を改善するかどうかは報告により異なる¹⁾ため, 長期的な改善にはつながらない可能性がある. したがって下垂程度が低い POP-Q Stage I に対して推奨する. しかし, POP-Q stage II 以上の症例に対する骨盤底筋訓練指導を否定するものではない. エビデンスレベルは低いものの, 進行例であっても骨盤底筋訓練指導が有効な症例の存在を示唆している²⁾³⁾. また, いずれの報告もコントロール群に生活指導が行われており, 骨盤底筋訓練指導と生活指導の併用が望ましい. 生活指導は, 体重・排便・仕事について行う. BMI 指数が 25 を超えると POP のリスクは 2 倍になる¹⁾. そのため体重について指導するが, 減量が POP の改善につながるかどうかは意見がわかれる²⁾³⁾. また POP の悪化因子として便秘⁴⁾や重労働⁵⁾が報告されており, 投薬や指導により改善を図る.

2. POP への積極的な治療は日常生活への影響と患者の希望から判断する. 一方 POP-Q 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.

ペッサリー療法は, 手術療法を除く唯一の POP に対する積極的な管理法である. リングペッサリーの報告において多くは POP-Q Stage II 以上を対象としている⁶⁾⁷⁾. ただし ACOG のガイドライン⁸⁾では stage にかかわらず推奨されており, stage I でも患者の希望があれば使用できる.

手術治療には機能温存をするかどうか, 膣式か腹式か, 人工物であるメッシュを使うかどうかなど多数の選択肢が存在する.

3. ペッサリーの管理法については明らかなコンセンサスは存在しないが, ペッサリーの初回装着に

あたり十分な指導を行って自然脱出や出血がなければ2週間後に装着状態を点検，その後の1年間は1～3か月ごと，1年経過してからは1～6か月ごとに診察し，腔壁びらんなどの有害事象のチェックと適切なペッサリーの洗浄や交換を行うプロトコルが提唱されている⁹⁾。ペッサリーによるPOP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。

4. ペッサリーの自己着脱は腔炎などの合併症を減らし，QOLの改善効果を高める可能性が示唆されている¹⁰⁾¹¹⁾。自己着脱ができれば，性交の妨げとはならない。

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POP治療の有効性は報告されていない¹²⁾。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¹³⁾。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。長期に使用する場合は子宮内膜癌のリスクに留意する。

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，手術療法に関する十分なインフォームドコンセントを行う。

検索キーワード：PubMedでpelvic organ prolapse, treatment, surgery, pessaryのキーワードで検索した。また医学中央雑誌で骨盤臓器脱，ペッサリーのキーワードを用いて検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Hagen S, et al.: Lancet 2014; 383: 796—806 PMID: 24290404 (I)
- 2) Swift S, et al.: Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 795—806 PMID: 15746674 (II)
- 3) Kudish BI, et al.: Obstet Gynecol 2009; 113: 81—88 PMID: 19104363 (II)
- 4) Daucher, JA, et al.: Female Pelv Med & Reconstr Surg 2010; 16: 263—267 PMID: 22453503 (II)
- 5) Weber AM, et al.: Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1446—1449 PMID: 9855579 (II)
- 6) Jørgensen S, et al.: Occup Med (Lond) 1994; 44: 47—49 PMID: 8167320 (II)
- 7) Cundiff GW, et al.: Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 405.e1—e8 PMID: 17403437 (I)
- 8) Mutone MF, et al.: Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 89—94 PMID: 16021064 (II)
- 9) ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology: ACOG Practice Bulletin No. 85: Pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol 2007; 110: 717—729 PMID: 17766624 (Guideline)
- 10) Wu V, Farrell SA, et al.: Obstet Gynecol 1997; 90: 990—994 PMID: 9397117 (III)
- 11) 吉村和晃, 他: 日本女性骨盤底医学会誌 2013; 10: 142—145 医中誌: 2013088754 (II)
- 12) 金城真実, 他: 日本女性骨盤底医学会誌 2013; 10: 146—148 医中誌: 2014106469 (II)
- 13) Ismail SI, et al.: Syst Rev 2010; 9: CD007063 PMID: 20824855 (I)

CQ425 ガス失禁、便失禁の訴えがあったときの初期対応は？*Answer*

1. 失禁の状況，便の性状，既往歴，併存疾患について聞く。(A)
2. 肛門括約筋の断裂の有無をみる。(B)
3. 骨盤底筋訓練を指導する。(B)
4. 軟便の場合は固形化を行う。(B)
5. QOL の障害が高度であるときは専門とする医師に紹介する。(B)

Key words : ガス失禁，便失禁，肛門括約筋断裂，仙骨神経刺激療法（SNM）

▷ 解 説

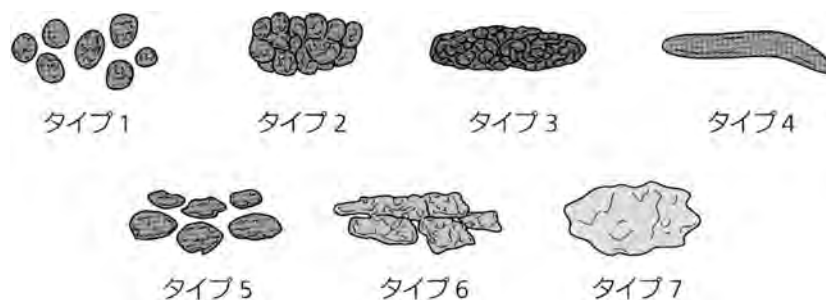
ガス失禁，便失禁の定義に関しては，わが国では日本大腸肛門病学会が「無意識または自分の意思に反して肛門からガスがもれる症状」をガス失禁，「無意識または自分の意思に反して肛門から便がもれる症状」を便失禁と定義している¹⁾。わが国における便失禁の有症率は65歳以上の男性の8.7%，女性の6.6%と報告されている²⁾。また，便失禁を主訴に病院を受診する患者の8.5%は分娩時肛門括約筋損傷が原因とする報告もあり³⁾，産婦人科外来を受診した女性からガス失禁，便失禁の相談を受ける機会は多いと考えられる。

1. 病歴から原因を想定できることが多く，日常生活での対処法や初期治療の選択に役立つ⁴⁾。いつからどの程度の失禁があるか，普段の便の性状（図1：プリストル便性状スケール），既往症（手術歴，分娩時外傷含む），併存疾患（糖尿病，神経・筋疾患，認知症，尿失禁等）について詳しく病歴を聴取する。

2. 初回経膈分娩後の20～30%で肛門括約筋損傷が認められ，加齢とともに便失禁が発現する要因となり，分娩から20年以上経過して便失禁を発症する晩期発症例も報告されている⁵⁾⁶⁾。視診で肛門の性状，周囲皮膚の状態，癬痕の有無をみる。可能であれば肛門括約筋収縮時の肛門・会陰の動きを観察して記載する。大きな肛門括約筋の断裂は直腸肛門指診で触知できる。また，肛門管超音波検査等の画像診断で肛門括約筋の断裂が描出できる場合がある。

3. 便失禁に対して，適切に指導された骨盤底筋訓練やバイオフィードバック療法は有効である⁷⁾。

4. 軟便を伴う便失禁では食事指導や排便習慣指導が有用である。食物繊維を摂取すること，カフェ



(図1) プリストル便性状スケール

(日本大腸肛門病学会 便失禁診療ガイドライン 2017年版 p20 より引用)

イン・柑橘類・香辛料・アルコールを控えることなどを指導する⁸⁾。ポリカルボフィルカルシウム（コロネル[®]、ポリフル[®]）やロペラミド塩酸塩（ロペミン[®]）などによる薬物治療も有効である⁹⁾。

5. 便失禁の症状は FISI (Fecal Incontinence Severity Index), 便失禁特異的 QOL は日本語版 FIQL (Faecal Incontinence Quality of Life Scale) など質問票を用いて評価する。QOL の障害が高度であるときは、ガス失禁・便失禁の検査・治療を専門とする医師への紹介が望ましい。直腸肛門内圧検査、排便造影検査などの専門的検査を要する場合がある。また、肛門括約筋形成術や仙骨神経刺激療法 (Sacral Neuromodulation ; SNM) などの外科的治療により改善が期待できる場合がある¹⁰⁾¹¹⁾。SNM は排泄に関連した仙骨神経を継続的に電気刺激する方法で、便失禁回数の減少効果が報告されており、2014 年より保険適用となっている。

検索用キーワード：ガス失禁，便失禁，肛門括約筋断裂，仙骨神経刺激療法（SNM）

文 献

- 1) 日本大腸肛門病学会編：便失禁診療ガイドライン2017年版，東京：南江堂 2017 (Guideline)
 - 2) Nakanishi N, et al.: J Am Geriatr Soc 1997; 45: 215—219 PMID: 9033523 (III)
 - 3) 味村俊樹，他：日本大腸肛門病会誌 2012; 65: 101—108 医中誌：2012187977 (III)
 - 4) Wald A, et al.: Am J Gastroenterol 2014; 109: 1141—1157 PMID: 25022811 (Guideline)
 - 5) Ditah I, et al.: Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 636—643 PMID: 23906873 (III)
 - 6) 味村俊樹，他：日本大腸肛門病会誌 2003; 56: 325—332 医中誌：2003309318 (II)
 - 7) Norton C, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2012; 7: CD002111 PMID: 22786479 (I)
 - 8) Bliss DZ, et al.: Res Nur health 2014; 37: 367—378 PMID: 25155992 (II)
 - 9) Omar MI, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD002116 PMID: 23757096 (I)
 - 10) Ratto C, et al.: Colorectal Dis 2012; 14: e297—e304 PMID: 22356165 (I)
 - 11) 山名哲郎，他：日本大腸肛門病会誌 2014; 67: 371—379 医中誌：2014244449 (II)
-

CQ426 パートナーからの暴力を疑った時の対応は？*Answer*

1. 同伴者には席を外してもらい、被害者を診察する。(A)
2. 必要に応じて診断書の記載ができるよう、以下の対応を行う。(A)
 - 1) 外傷や臨床症状の発生時期と状況について詳しく聞き取り診療録に記載する。
 - 2) 外傷がある場合は同意を得て全身の外傷の確認を行い、所見を記録する。
3. パートナーからの暴力であることが開示されたら、以下の対応を行う。(A)
 - 1) 共感し二次被害を与えないよう注意しながら受容的に傾聴する。
 - 2) 配偶者暴力相談支援センターや警察、およびカウンセリングに関する情報を提供する。

Key words : ドメスティック・バイオレンス, DV 防止法, 司法

▷ 解説

ドメスティック・バイオレンス (Domestic violence : DV) は、配偶者等親密な関係にあるパートナーからの暴力である。平成 13 年に配偶者からの暴力の防止及び被害者の保護に関する法律 (DV 防止法) が施行され、安全確保のため接近禁止等の保護命令が発令できるようになり、都道府県に 1 か所以上の配偶者暴力相談支援センターおよび一時保護施設 (いわゆるシェルター) が整備された。平成 25 年より法律婚に加え生活の本拠を共にする交際 (事実婚) の相手からの暴力にも法が適用されるようになったが、共同生活のない恋人からの暴力 (いわゆるデート DV) はいまだ適用外である。法律上の暴力の定義は、身体に対する暴力またはこれに準ずる心身に有害な影響を与える言動であり、精神的暴力や性的暴力も被害者保護や相談の対象とするが、保護命令は身体的暴力のみを対象として発令される。

平成 28 年度の配偶者暴力相談支援センターへの相談件数は 106,367 件で、相談者の 98.4% が女性である¹⁾。平成 29 年の DV の身体的暴力に関する警察への相談等件数は 72,455 件、刑法犯等による検挙は 8,342 件 (殺人 91 件, 傷害致死 3 件, 暴行 4,510 件, 傷害 2,934 件) である²⁾。内閣府の無作為抽出による調査では、女性の 31.3% が DV 被害を受けているとされており、相談に至らない暗数が多いことが示唆される。

(表 1) DV 被害と関連する臨床上の問題の例

- ・ 抑うつ, 不安, PTSD, 睡眠障害
- ・ 自殺念慮・自殺未遂, 自傷, アルコール・薬物乱用
- ・ 説明のつかない慢性的消化器症状
- ・ 説明のつかない泌尿生殖器症状 (頻尿, 尿路感染, 骨盤痛, 外陰痛, 性交障害など)
- ・ 説明のつかない慢性疼痛
- ・ 神経系の症状 (頭痛, 認知障害, 難聴など)
- ・ 反復する予期せぬ妊娠/中絶, 妊娠の初診の遅れ
- ・ 性感染症, 説明のつかない性器出血
- ・ 外傷, とくに不自然で説明が明快でない外傷の反復
- ・ 医療機関受診の反復 (いつも明確な診断がつかない)
- ・ 診察の途中でパートナーが邪魔をする

(表 2) 二次被害を生む対応と言葉の例

価値観を押し付ける	「なぜ逃げないのですか」 「早く相手と別れるべきです」 「なぜ早くいわなかったのですか」 「すぐに警察に相談しなさい」
被害者を責める	「あなたにも悪いところがあったのではないですか」 「あなたが怒らせるようなことをしたのではないですか」
人と比較する	「それくらいのごときはよくあることです」

(表 3) 配偶者からの暴力の防止及び被害者の保護に関する法律 (DV 防止法) より

第 6 条 2 医師または医療関係者は、その業務を行うにあたり、配偶者による暴力により負傷し、または疾病にかかったと認められる者を発見したときは、その旨を配偶者暴力相談支援センターまたは警察官に通報することができる。この場合において、その者の意思を尊重するよう努めるものとする。

第 6 条 3 刑法の秘密漏えい罪の規定その他の守秘義務に関する法律の規定は、前 2 項の規定により通告することを妨げるものと解釈してはならない。

第 6 条 4 医師または医療関係者は、その業務を行うにあたり、配偶者による暴力により負傷し、または疾病にかかったと認められる者を発見したときは、その者に対し配偶者暴力相談支援センター等の利用について、その有する情報を提供しよう努めなければならない。

(医師または医療関係者の責務に関する部分の抜粋)

DV の本質は暴力により怖がらせ相手を支配することである³⁾。被害者は長期間、繰り返し暴力を受けることでマインドコントロールされており、認知の歪みや解離症状を呈する。暴力をふるわれる自分が悪い、暴力を受けていることが恥ずかしいと考え、容易に被害を開示しない。被害を過小評価する傾向があり、扼頸など生命にかかわる重大な健康被害を受けても DV と認識していないことがある。慢性的な暴力による解離・PTSD・抑うつに起因した身体症状を呈して医療機関受診を繰り返す場合も多い⁴⁾。被害者の年齢は 20～40 代が多く、性的暴力による予期せぬ妊娠や人工妊娠中絶の反復、妊娠中の腹部殴打等の暴力により、産婦人科医に DV 被害が開示されることも多い。

1. DV を疑った場合は、開示されやすい環境の構築および安全確保のため、たとえ同性であっても家族等同伴者には席を外してもらい診察する³⁾。被害者が DV を開示し、逃げる可能性がある場合、加害者が気付いた場合、暴力がエスカレートし重大な転帰に至るリスクが高くなるため⁵⁾、パートナーが付き添っている場合は被害の開示を察知されないよう留意する。被害者が DV に気づいていないことも多く、被害が開示されるまでに時間がかかる。再診の機会を作り、開示されやすい環境を作ることが重要である⁶⁾。

2. 身体的暴力により生命または身体に重大な危害を受ける可能性がある被害者が、配偶者暴力相談支援センター等による対応を望んだ場合、本人の申し立てにより裁判所が保護命令を出すことができる。保護命令には接近禁止命令 (6 か月) と退去命令 (2 か月) があり、離婚や転居など暴力から逃れるまでの安全確保のため、加害者のつきまといや住居等の周辺の徘徊などを禁止できる。受診時にパートナーからの暴力であることが開示されなくても、後日保護命令発令や警察での対応 (暴行・傷害等による検挙) に際して診療録をもとに身体的暴力の証明が求められる可能性があるため、診断書が記載できるよう、聞き取りの内容や臨床症状・所見をできるだけ詳しく診療録に記載する。

1) 被害者の言葉は「カッコ」で括弧など、語られた言葉をそのまま記載する³⁾。

2) 外傷がある場合、受傷の状況について詳細に聞き取り、診断書作成を念頭に置き、外傷の状態を診療録に記載する (外傷の評価と記録の方法については CQ427 A3 の 1) 解説を参照)。

DV により長期間支配を受けていると、解離や抑うつ・PTSD の身体症状が出現する。表 1 のような

問題で繰り返し医療機関を受診している場合は、DVを念頭に置き、症状の発現時期と経過を正確に聞き取り診療録に記録する³⁾。心身の不調が発症時期や状況からDV被害によるものの可能性がある場合、調停や裁判の際の参考資料として診断書の記載を求められることがある。

3. 1) DV被害者対応の基本姿勢はWomen-centered careである³⁾⁴⁾。被害者本人の自己決定権を奪う診療態度や二次被害を与える言葉(表2)⁷⁾により、回復や自立が遅れる可能性がある³⁾⁶⁾。

2) 医療機関には、暴力によって負傷または疾病にかかったと認められる被害者に対して、配偶者暴力相談支援センター等に関する情報を提供する努力義務があることが法で定められている(表3)。DV相談窓口の情報を提供する場合、パンフレット等が加害者にみつかることで、被害者が更なる危険に曝されることがある⁶⁾。安全確保のため電話番号のみ登録させるなど配慮を要する。暴力の間隔が短くなった、妊娠中の激しい暴力、殺すといわれた、殺されると感じている、凶器が使われた場合などは生命の危険が高いため⁵⁾、通報するなど安全確保に努める。この場合DV防止法により守秘義務は解除されるが、通報後も被害者が自宅にとどまる選択をした場合は、暴力がエスカレートすることも念頭に置き、慎重に対応する。

DV被害者は、支配によりマインドコントロールされており、認知の歪みや解離症状、自己肯定感の低下などにより、配偶者暴力相談支援センター等に相談するかどうかを決められない状態になっていることが多い。通報や相談を躊躇している場合でもカウンセリングから始めることは受け入れられやすいため、配偶者暴力相談支援センター等でのカウンセリングに関する情報を提供する。相談窓口がわからない場合は、内閣府のDV相談ナビ(全国共通0570-0-55210)から、各都道府県の配偶者暴力相談支援センターへの転送サービスがある。また、カウンセリングは都道府県の男女共同参画センターまたは女性センター等でも実施している。相談機関の一覧は内閣府ホームページで公開している⁸⁾。

DV被害者は希死念慮が2.9倍、自殺企図のリスクが3.8倍である⁹⁾。被害から逃げる決意をするためには、解離・抑うつ・PTSDの症状や自己有用感の低下からの回復が必要であり、またPTSDの予防・治療には認知行動療法などが有用である³⁾。配偶者暴力相談支援センター等を通じて、可能な限りメンタルケアにつなげることが望ましい。

検索キーワード: PubMedでIntimate partner violence, legal, medicalのキーワードで検索した。医中誌でドメスティック・バイオレンス, デートDV, 配偶者虐待, 医療, 司法のキーワードで検索した。検索期間はいずれも1990/01/01~2018/03/31とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 内閣府男女共同参画局(平成29年9月15日)。http://www.gender.go.jp/policy/no_violence/e-vaw/data/pdf/2016soudan.pdf(最終アクセス日2018/4/12)(III)
 - 2) 警察庁生活安全局生活安全企画課・刑事局捜査第一課。(平成30年3月15日)https://www.npa.go.jp/safetylife/seianki/stalker/H29STDV_taioujoukyou_shousai.pdf(最終アクセス日2018/4/12)(III)
 - 3) WHO guidelines approved by the guidelines review committee. WHO 2013 PMID: 24354041 (Guideline)
 - 4) García-Moreno C, et al.: Lancet 2015; 385: 1567—1579 PMID: 25467583 (II)
 - 5) Snider C, et al.: Acad Emerg Med 2009; 16: 1208—1216 PMID: 20053241 (II)
 - 6) WHO Department of Reproductive Health and Research. WHO 2014, http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136101/WHO_RHR_14.26_eng.pdf?sequence=
-

-
- 1) 1&isAllowed=y (最終アクセス日 2018 年 4 月 12 日) (Guideline)
- 7) 富山県 (平成 28 年 2 月). http://www.pref.toyama.jp/cms_pfile/00005916/01183378.pdf
(最終アクセス日 2019/3/19) (III)
- 8) 内閣府男女共同参画局. http://www.gender.go.jp/policy/no_violence/e-vaw/soudankikan/index.html
- 9) Ellsberg M, et al.: Lancet 2008; 371: 1165—1172 PMID: 18395577 (II)
-

CQ427 性暴力を受けた女性への対応は？*Answer*

1. ワンストップ支援センターや警察に関する情報を提供する。(A)
2. 加害者の処罰を望むか躊躇している場合は、証拠保全の重要性を説明し、ワンストップ支援センターへ紹介するか、警察への被害届提出を勧める。(A)
3. 警察からの依頼で診察や証拠保全を求められた場合は、同意を得てから以下の対応を行う。(A)
 - 1) 全身の外傷の確認、外陰および膣の損傷の確認を行い、正確に診療録に記録する。
 - 2) 接触の可能性がある部分から証拠を採取する。
 - 3) 性感染症検査を行う。
 - 4) 薬物等の使用可能性がある場合は、血液および尿を採取する。
4. ワンストップ支援センターや警察への相談を望まない場合であっても、同意が得られた範囲で以下の対応を行う。(A)
 - 1) 全身の外傷の確認、外陰および膣の損傷の確認を行い、正確に診療録に記録する。
 - 2) 性感染症検査を行う。
5. 妊娠可能年齢では原則的に緊急避妊を行う。(A)
6. PTSDの予防のため、ワンストップ支援センター等でのカウンセリングを勧める。(C)

Key words：性暴力，強姦，刑法強制性交等罪，司法，ワンストップ支援センター

▷ 解 説

同意のない性的な行為はすべて性暴力である¹⁾。しかし、司法では刑法の構成要件を満たさなければ性犯罪として扱わない。平成29年の刑法改正により、強姦罪は強制性交等罪となり、膣性交に加え肛門性交または口腔性交（強制性交等）が構成要件になり、男性への性暴力も旧刑法強姦罪と同等の罪となった。しかし、被害者が13歳以上の場合、暴行・脅迫・抗拒不能の状況下での性暴力であることが、強制性交等罪の構成要件として残されている。したがって、加害者を処罰する場合（刑事裁判）においては性交等が行われたことの医学的証明と併せて、暴行・脅迫・抗拒不能であったことを証明する外傷や薬物使用の医学的評価が求められる。

内閣府の調査²⁾によると、女性の7.8%が過去に1回以上同意のない性交の経験をもつ。そのうち、まったく知らない人からの被害は11.3%に過ぎず、ほとんどが家庭内や学校・職場などの顔見知りからの被害である。

被害直後は解離や急性ストレス反応により混乱しており、また加害者が顔見知りである場合は被害の開示による社会的損失を恐れ、警察への被害届提出を望まないことも多い。しかし、後日刑事裁判を望

(表 1) 診察の手順 (被害状況により選択して実施)

①診察準備	帽子・マスク・手袋の着用.	診察者の DNA 混入の回避.
②着衣等の証拠保全 (急性期の来院の場合)	シートの上で脱衣, ガウン等に更衣.	脱衣後, 着衣を脱落物とともにシートでくるみ, 提出.
③全身の外傷の診断・記録	外傷を観察・評価 (表 2 参照) 同意が得られれば, 写真で記録	露出を最小にしなが全身の外傷の確認を行う. 写真を撮る場合, 被害者本人の傷であることが分かるよう, 顔を入れて撮影後, 受傷部のクローズアップを撮影. スケールを入れた写真と入れていない写真を撮影. 角度や明るさ等を変えて数枚撮影.
④体表等の証拠採取	接触可能性がある部位	専用の綿棒に少量の蒸留水を浸潤し, 表皮を撫でるようにぬぐい, 専用容器に入れて提出.
	口腔	口腔粘膜表面や歯肉と頬粘膜の間の左右から, それぞれ綿棒を用いて採取.
	爪間	爪の間から専用器具等を用いて採取.
⑤外陰部・腔の損傷の診断・記録	大陰唇, 小陰唇, 舟状窩, 処女膜, 腔壁の損傷等の確認	発赤, 腫脹, 擦過傷, 裂傷, 皮下出血, 腔内異物等の所見を診療録に記載. 同意が得られればコルポスコプで記録を残す.
⑥外陰部等からの証拠採取	陰毛等	櫛でとき脱落した陰毛や微物をシートで受け, 櫛・シートごと専用容器に入れて提出.
	外陰部	体表に準じ, 腔前庭などから専用綿棒で採取.
	腔・頸管内	腔内, 頸管内からそれぞれ綿棒を用いて採取. 顕微鏡検査用に, 別途腔・頸管内分泌物を採取.
	肛門・直腸内	肛門, 直腸内からそれぞれ綿棒を用いて採取.
	絨毛 (中絶または出産後)	絨毛または胎盤の一部を, 生理食塩水で母体血を軽く洗浄し, 水分を振り払って容器に入れ提出. 資料提出まで時間がかかるようであれば, 凍結保管し提出. ホルモン固定は行わない.
⑦性感染症検査	淋菌・クラミジア (子宮頸管, 咽頭), トリコモナス, B 型肝炎ウイルス, HIV, 梅毒	被害直後, および適切な間隔をあけて再検し, 既往感染と判別. 検査方法は他項に譲る.
⑧薬物検査	血液 (ヘパリン採血), 尿	提出まで時間がかかるようであれば, 凍結し提出. (血液は全血で凍結.)

む場合もあるため, 緊急避妊や性感染症検査, 妊娠の診断や人工妊娠中絶等の目的で来院し, 性暴力被害が開示された場合は, 裁判を見据えた適切な初期対応を行うことが求められる¹⁾.

1. 警察に被害届を提出するかどうかは, あくまでも被害者の自己決定を尊重すべきである³⁾. また被害直後は混乱している場合でも, 精神的支援により被害届を決意することもある. ワンストップ支援センターは, カウンセリング等による被害届提出の意思決定の支援や警察等への同行支援にも対応している. 平成 30 年にすべての都道府県でワンストップ支援センターが設置され, 内閣府ホームページで一覧が公開されている⁴⁾.

2. 強姦性交等の客観的証明および加害者同定のため, 被害者の体に残された加害者の DNA が証拠採用される. DNA の採取や保管の段階での証拠の信頼性が法廷で問われる場合があるため, 加害者を罰したいという意思があるか, その可能性がある (決めかねている) 場合は, DNA 資料の保全が刑事裁判で重要な役割を担う可能性を説明し, ワンストップ支援センターや警察など, 専門機関で対応するのが望ましいことを説明する. ワンストップ支援センターでは, 警察への被害届提出の有無にかかわらず, 先に証拠資料を採取し信頼性が高い状態で保管しておき, 後日被害届提出を決意してから警察に資料提出できる機能がある. 加害者の処罰を希望している場合は警察への被害届提出またはワンストップ支援センターへの紹介, 混乱し決めかねている場合はワンストップ支援センターへの紹介が推奨される.

3. 警察から診察の依頼を受けた場合, 警察官等が把握している被害の状況を確認する. 繰り返し事情を聴くことを避けるため, 可能な限り情報を共有し, 問診 (接触可能性のある部位の確認など) は最小限に止める. 診察および証拠資料採取等の手順 (表 1)¹⁾⁵⁾を参考に, 警察官と相談しながら, 被害状

(表2) 外傷の観察と診断

客観的所見の記録		外傷の分類
傷の特徴	記録のポイント	
部位	解剖学的姿勢で、変化しない基準点からの距離	擦過傷 (表皮剥脱, 創に方向性) 打撲傷 (皮下出血) 圧迫痕 (皮下出血あるいは蒼白部) 挫創 (表皮剥脱, 皮下出血, 開放創等の組み合わせ) 切創 (辺縁がシャープ, 周辺のダメージが少, 長さ>深さ) 裂傷 (辺縁が不整) 刺創 (深さ>長さ) 骨折
大きさ	長さと幅, 円弧状の場合は円弧長・弦長・弦中点から円周上までの垂線長, 開放創の場合は推定の深さ	
形	線状, 弧状, 類円形, 不整形など	
色調	淡青色, 赤紫色, 赤褐色, 黄褐色, 淡褐色など	
表面の状態	表皮剥脱の有無, 表皮片の付着など	
創辺縁の特徴	シャープ, 不整など	
周辺の状態	蒼白部の有無 (二重条痕), 腫脹など	
内容	ガラス片, 砂, 挫滅した組織など	
数	複数の場合はその位置関係	

況に応じて必要と考えられる診察や証拠資料採取を行う。診察自体が二次被害を与える場合もあるため、診察や証拠保全の必要性を説明した上で、拒否機会を設ける。なお、思春期および思春期発来前の女児の場合に評価すべき医学的所見については、CQ428を参照されたい。

1) 診察者のDNAの混入を避けるため、帽子、マスク、手袋を着用して診察を行う。

急性期に来院した場合は着衣への付着物を警察で採取分析する場合があるため、全身の外傷の確認を行う際に、警察官の指示に従い、シートの上で更衣してもらい、証拠を保全・提出する。

性交を拒否するために抵抗したことの証拠となるような外傷がある場合、致傷罪が加重される可能性がある。押さえつけによる大腿内側・上腕内側の拇指頭大程度の圧迫痕、凶器や殴打を避けようとして受傷した前腕尺側の切創・裂傷や打撲傷、背部の擦過傷など、特徴的な外傷を認めることがあるため、観察しにくい場所も含めて全身を確認する。

後に診断書が記載できるよう、外傷の部位や大きさについてはスケールを用いて正確に測定する。表2に示す外傷の客観的所見および分類(診断)¹⁾⁵⁾と、評価(推定される受傷時期, 原因, 状況(凶器の使用, 殴打, 絞頸・扼頸, 吸引, 咬みつきなど))は、分けて診療録に記載する¹⁾。

皮下出血についてはその状態から受傷時期を問われる場合がある。ヘモグロビン→ヘモジデリン→ヘマトイジンと変化することに伴い、一般に、淡青色→赤紫色→赤褐色→黄褐色→淡褐色と変化する。1週間程度から黄色調を帯び、2週間程度で褐色調が強くなり、徐々に退色するが、部位, 出血量, 年齢, 栄養状態, 基礎疾患などが治癒過程に影響を及ぼすことを考慮に入れる⁵⁾。

写真で記録を残す場合は、不特定のスタッフの目に触れる電子カルテ等ではなく、プライバシーに配慮して保管する。この場合は証拠の信頼性を確保するために患者番号等で確実に個人が識別できるように留意する。

2) 証拠採取器具や提出方法は所轄警察により異なる場合があるため、警察官の指示に従い行う。資料を採取した綿棒はよく乾燥させ、専用容器に入れ、採取部位, 日時, 採取者名を記載する。

妊娠してから来院した場合、人工妊娠中絶や出産後に絨毛等を証拠として提出する。

3) 性感染症に関しては、性暴力により感染したものであるかの評価が求められる。淋菌(子宮頸管, 咽頭), クラミジア(子宮頸管, 咽頭), トリコモナスの検索を行い, HIV, B型肝炎ウイルス, 梅毒については適切なインターバルで血清学的検査を行う(具体的方法はCQ101, 102, 105, 106, 112を参照)。被害者が希望すれば予防的投薬を行う¹⁾。

4) 途中から記憶が突然途切れている場合や、普段は酔わない量の飲酒で記憶が途切れている場合等

は、薬物を使用され性暴力を受けた可能性がある⁶⁾。薬物の解析のため、血液と尿を採取し提出する。

4. 警察やワンストップ支援センターでの対応を望まない場合であっても、後日被害届提出の意思決定に至る場合もある。診察時には被害届提出を望まれなかったことを診療録に記載しつつ、可能な限り裁判などの司法対応を見据えた診察を行う。被害者の言葉は「カッコ」で括るなど、語られた言葉をそのまま記載する¹⁾。途中から記憶が途切れている場合は、薬物の使用を念頭に置き、明白な記憶がある最後の時間や場所、状況、最後に口にした飲食物などを聞き取る。

診療録は裁判での証拠となりえる。後日被害届提出の意思決定に至り、診断書の記載を求められる場合もあるため、後に診断書が書けるよう診察所見を詳記する。

1) 解説 3. 1) 参照。

2) 解説 3. 3) 参照。

5. 緊急避妊の方法は他章に譲る (CQ403)。被害後 120 時間を超えて来院された場合、72 時間以上 120 時間以内であっても銅付加 IUD 挿入が無理な場合、すでに妊娠している場合など、医師が緊急避妊の適応がないと判断した場合は不要である。

6. 性暴力被害後は PTSD を発症するリスクが非常に高い⁷⁾。早期からメンタルケアを受け認知行動療法等を行った方が、回復が早く重症化を予防できるとされている³⁾。

検索キーワード：PubMed で sexual violence, sexual assault, legal, medical のキーワードで検索した。医中誌検索で性暴力、性的暴力、強姦、医療、司法のキーワードで検索した。検索期間は 1990/01/01～2018/03/31 とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) World Health Organization: Guidelines for medico-legal care of victims of sexual violence, Geneva: World Health Organization, 2003. ISBN 92-4-154628-X (Guideline)
 - 2) 内閣府男女共同参画局：男女間における暴力に関する調査（平成 29 年度調査）。内閣府男女共同参画局（平成 30 年 3 月）http://www.gender.go.jp/policy/no_violence/e-vaw/chousa/pdf/h29danjokan-12.pdf（最終アクセス日 2018/5/15）(III)
 - 3) WHO guidelines approved by the guidelines review committee. WHO 2013. PMID: 24354041 (Guideline)
 - 4) 内閣府男女共同参画局：性犯罪・性暴力被害者のためのワンストップ支援センター（一覧）。内閣府男女共同参画局 http://www.gender.go.jp/policy/no_violence/avjk/pdf/one_stop.pdf（最終アクセス日 2018 年 4 月 12 日）
 - 5) 佐藤喜宣編著：臨床法医学テキスト，第 2 版，東京：中外医学社，2012
 - 6) 清水恵子，他：法医病理 2017; 23: 11—19 医中誌：2017393994 (III)
 - 7) Kessler RC, et al.: Eur J Psychotraumatol 2017; 8: 1353383 PMID: 29075426 (II)
-

CQ428 性虐待が疑われる女兒への対応は？*Answer*

1. 以下の医学的所見の有無を必要に応じて確認し、診療録に記載する。(A)
 - 1) 全身の外傷
 - 2) 女兒に適した体位で観察される、外陰・膣・肛門の損傷またはその治癒後に認められる所見
 - 3) 性感染症
 - 4) 妊娠
 - 5) 膣内の異物
2. 急性期の場合は、体表・膣内の証拠を採取する。(A)
3. 診察時に本人が語った言葉と診察時の態度に関する情報を診療録に記載する。(A)
4. 1. の医学的所見があり警察・児童相談所に未通告である場合は児童相談所に通告する。(A)

Key words : 性暴力, 性虐待, 監護者性交等罪, 性感染症, 医学的評価

▷ 解説

平成 29 年の刑法改正により、監護者わいせつ罪および監護者性交等罪が新設され、18 歳未満の児童への監護する立場に乗じた性的行為（いわゆる性虐待）は暴行・脅迫がなくても旧強姦罪および強制わいせつ罪相当の刑罰が科されることになった。

性虐待の事実を裁判で証明するためには、警察・検察で実施される信頼性の高い司法面接で被害児本人から性的接触があったことが語られることに加え、被害を客観的に証明する医学的所見の評価が求められる。この場合、被害児の心理的負担および供述の信頼性低下を避けるため、重複聴取は避けるべきである。本稿では性虐待またはその疑いが開示され、刑法監護者性交等罪および強制性交等罪の両者を見据えて警察等より診察を求められた場合、または性暴力ワンストップ支援センターで行うべき医学的評価および対応を取扱う。

A1. ～3. に関しては、女兒への性虐待、とくに膣への指や陰茎等の挿入を客観的に証明するためにどのような医学的所見を評価しておくべきかに関して、システマティックレビューを行った。裁判の判例のレビューにより、医学的所見の有無、挿入などの性的接触があったとする被害児本人の供述の有無、および起訴率・有罪率を検討した 2 つのコホートでは、被害事実を裏付ける客観的な医学的所見が認められた場合に起訴や有罪に至る確率が高いとしている¹⁾²⁾。

一方、妊娠や膣内の精子等の証明により膣性交が確実であると判断されたケースでの性器（とくに処女膜）の異常所見を検討した海外の 27 の観察研究において、有所見率は 4～62%であり、本稿で述べる陰茎等の挿入を示唆する医学的所見がないものも少なくない。性虐待は被害から時間が経過してから開示・相談されることが多く、加えて繰り返し挿入を受けることで起こる処女膜形態の微細な異常所見は、観察時の体位や診察手技が不適切であると見落とされやすい³⁾。したがって、適切に医学的所見を評価しておくことは強く推奨されるが、医学的所見がないことが膣への挿入を伴う性虐待の事実がない

(表 1) 性虐待を裏付ける医学的所見 4) 5) 10) 11) 12)

<p>A. 腔性交を確定する所見 4) 5)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腔内の精子 2. 妊娠 <p>B. 腔への挿入に伴う外傷による所見(適切な体位と手技による観察を要する. コルポスコープの使用および写真等での記録が望ましい.)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 処女膜・腔等外性器の損傷(裂傷・裂創, 皮下出血, 擦過傷) 4) 5) 2. 損傷の治癒後に認められる所見 <ul style="list-style-type: none"> ・処女膜後部(とくに4~8時より後方)の断裂および欠損 4) 5) ・処女膜辺縁の不整な陥凹* ・処女膜伸展時に痛みを訴えない腔入口の開大* <p>C. 性的接触による性感染(母子感染及び医原性感染を除外) 4) 5)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 淋菌感染症 2. クラミジア感染症 3. 梅毒 4. HIV 感染症 <p>D. 性虐待を強く疑う所見(司法面接等との総合判断を要する)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 性感染症(腔トリコモナス症, HSV 感染症, 尖圭コンジローマ) 12) 2. 腔内異物*

* ; 国内の裁判で採用された所見 10) 11)

この証明にはならないことを念頭に置き対応する必要がある。

1. 性虐待が疑われる思春期前の女児の医学的評価項目に関する海外のガイドラインおよびシステムティックレビュー等で、妊娠などにより腔性交が確認された場合のみ認める外傷や性感染症、腔性交がない新生児の正常性器所見とそのバリエーションに関して検討がなされている。うち性虐待を疑う場合の医学的所見の解釈に関する米国のガイドラインでは、システムティックレビューと3回のアップデートおよび専門家による高い合意率をもって、挿入を裏付ける医学的所見をリストアップし、広く臨床利用されている⁴⁾⁵⁾。

表 1 に性虐待を裏付ける医学的所見を示す。性虐待が疑われる女児を診る場合、必要に応じてこれらの所見の有無を判断する。

1) 13歳以上で加害者が監護者以外の場合は強制性交等罪の適用を見据え暴行・脅迫・抗拒不能下であることの証明が必要になる。暴行脅迫に抵抗した裏付けとなる外傷の有無に関して、WHOのガイドラインで‘top-to-toe’の検索を推奨している⁶⁾(具体的な外傷の観察および記録方法に関してはCQ427を参照のこと)。

2) 腔入口径を上回る大きさのものが挿入されると、処女膜・腔壁の伸展により損傷が発生する。微小な損傷は数日で治癒するが、その程度によっては損傷の治癒後であることを示す所見が残される。性器とくに肛門と処女膜では体位により有所見率が異なるとされており、1つのシステムティックレビューでSupine frog-leg positionと腹臥位胸膝位の両方で(図1参照)、腔入口を開大(処女膜後部を伸展)させるように外側から軽く大陰唇から会陰に緊張を加え、処女膜(とくに処女膜後部)が確認できる状態で評価した場合に最も感度が高くなるとしている⁷⁾。腔鏡は使用しない。

また複数の報告で、コルポスコープを用いた観察や、写真または動画のピアレビューが診断一致率を有意に高めたとしている。新生児および小児の正常処女膜所見に関する複数のレビューで、処女膜開口部の形態には環状や三日月状などのVariationがあり(図2)、前方(9~3時)の処女膜は欠損している場合があるが、先天的に処女膜後部(4~8時方向)が欠損しているものは0例⁸⁾、同部に深い切れ込み(断裂)を認めるものも0例であったとしている⁹⁾。よって、米国のガイドラインでは、急性期の損傷(裂傷・裂創, 皮下出血, 擦過傷)、および損傷の治癒後に認められる処女膜後部とくに4~8時より後方の断裂(処女膜起始部に達する深い切れ込み, 図3b・c)または欠損(処女膜組織が退縮し確認

Supine frog-leg position

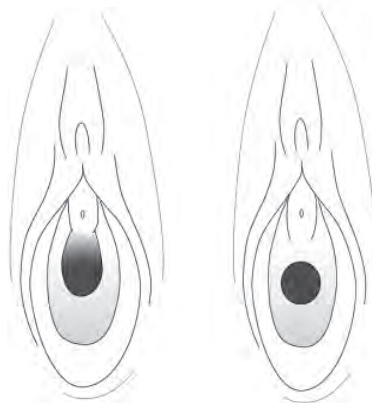
腹臥位胸膝位



(図1) 女児の外性器診察時の体位

三日月状

環状



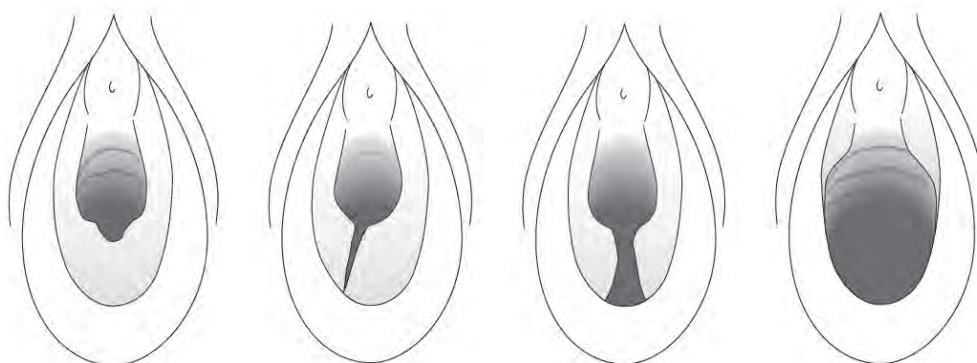
(図2) 女児の正常処女膜開口部の形態

a.不正な陥凹

b.断裂

c.断裂

d.欠損



(図3) 処女膜の損傷の治癒後に認められる所見

できない状態、図3d)は、挿入を確定する所見と位置づけ、100%のコンセンサスが得られている⁵⁾。また、国内の裁判に関する2つの会議録で、処女膜辺縁の不整な陥凹(処女膜起始部までは達しない切

れ込み、図 3a)、および処女膜伸展時に痛みを訴えない腔入口の開大が、挿入を裏付ける所見として法廷で意見採用されている¹⁰⁾¹¹⁾。米国のガイドラインでも処女膜辺縁の陥凹は挿入を強く示唆する所見として専門家のコンセンサスが得られており、この所見は適切な体位および診察手技の元での観察でなければ見逃されやすいため注意を促している。

したがって、Supine frog-leg positionまたは仰臥位碎石位と腹臥位胸膝位で処女膜が確認できるように大陰唇から会陰に緊張を加え、コルポスコプを用いて観察を行い、ピアレビューに備えて写真を残し、表 1 の B にあげた所見に関して診療録に記録することが求められる。

3) 性虐待を疑った場合、性的接触を裏付ける所見として、淋菌感染症、クラミジア感染症、梅毒、HIV 感染症の有無を評価する。

小児の性感染症と性虐待に関する多数の海外報告のうち、1 つのシステマティックレビュー¹²⁾および米国のガイドライン⁴⁾では、母子感染が否定された性感染症のうち、淋菌およびクラミジア感染症、医原性の感染でないことが証明された梅毒および HIV は、性的接触を確定的に示す所見としている(表 1)。信頼できる司法面接により非性的接触による感染が確実といえる状況が子ども自らの言葉で語られていない場合、とくに小児の淋菌感染症については、米国司法省が性虐待の証拠と断定している。1964 年以降の国内文献に小児の淋菌感染に関する 23 の症例報告および会議録があり、うち淋菌感染症が性虐待を裏付ける所見として裁判等で取り扱われた報告が 4 つある。一方、非性的接触での感染、または感染経路不明とした報告が 14 あるが、いずれの報告も 2) に示した適切な手技による医学的評価がなされていないか記述がない。子どもの供述は誘導されやすいことから、信頼性確保のための条件(保護者からの分離、ラポール形成、オープンクエスチョン、録画によるインタビューの妥当性の証明など)が面接に必須とされているが¹³⁾、非性的接触による淋菌感染症と推定された国内報告では、これらの条件を満たした面接が実施されていないか面接の妥当性に関する記述がなく、感染経路を示す子どもからの供述が得られていない。したがって、淋菌感染症が非性的接触によると断定するこれらの報告にはエビデンスがない。一方、淋菌は DNA シーケンスによる菌株の同定が可能であり(CQ102 参照)、加害者の特定および冤罪防止の証拠として用いる試みがなされている。

感染源と疑われる者と被害児の淋菌 DNA のシーケンスで菌株が一致しなければ、感染源となる別の者がいると考える必要がある。

一方、性虐待と性感染症に関する文献レビューでは、腔トリコモナス症、HSV 感染、HPV 感染も性虐待を疑うべき所見としているが¹²⁾、非性的接触での感染が証明された報告があることより、司法面接により感染経路の確認を行う必要がある。

4) 妊娠は性交の確定的所見である。

5) 本人の同意のない、不適切な腔内への異物挿入は性虐待である。性器への挿入を示唆する医学的所見と合わせて裁判で性虐待と判断された国内報告がある¹¹⁾。

2. 被害児の体表・腔内等から採取された資料からの DNA の検出は、被害を証明するだけでなく、加害者特定の決め手になる可能性がある⁵⁾⁶⁾。あわせて腔内の資料から精子が証明された場合は、性交の確定的所見となる。性虐待は長期にわたって繰り返され、時間が経ってから開示される場合が多いため、DNA の検出は困難な場合が多いが、警察などにより急性期に司法対応を求められ医学的評価を行う場合には、警察官等の指示に従い、診察時に証拠保全を行う。

3. 処女膜の形態的な異常所見があり、かつ処女膜伸展時に児が痛みを訴えなかったことが、挿入を裏付ける根拠として裁判で採用された国内の症例報告がある¹¹⁾。自発的な児の供述が参考になる場合があることから、「カッコ」で表すなど、語られた言葉をそのまま記録するとともに、診察時の態度なども参考所見として記載する。

4. 性虐待の疑いがある場合、医療機関には児童相談所への通告義務があり、この場合医療機関の守秘義務違反は問われない。腔炎や外傷等による受診時に本稿で述べた医学的所見を認める場合で、児童相談所や警察への相談がされていない場合は、疑いの段階であっても積極的に児童相談所への相談を行う。また被害児は加害者から開示を口止めされている場合も多いため、児童相談所への通告に際しては加害者にその事実が伝わらないように配慮する。

【文献 Systematic review】

Pubmed : 2000/01/01~2017/12/31

#1 Search “Child Abuse, Sexual” 7,609, #2 Search “Physical Examination” 1,281,611, #3 Search #1 and #2 505, #4 Search “Child Abuse, Sexual/diagnosis” 1,057, #5 Search #3 or #4 1,295, #6 Search “Colposcopy” OR “Genitalia, Female” OR “Anal Canal” OR genital OR anogenital OR anal OR hymen* 336,545, #7 Search “Sexually Transmitted Diseases” 428,028, #8 Search “Forensic Medicine” OR “legislation and jurisprudence” OR forensic OR legal 388,741, #9 Search #6 or #7 or #8 1,116,528, #10 Search #5 and #9 712, #11 Search #10 Filters : Publication date from 2000/01/01 to 2017/12/31 ; English ; Japanese 301. 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌 : 2000/01/01~2017/12/31

#1 Search “性的児童虐待” 319, #2 Search “性虐待” 452, #3 Search “小児” 374,911, #4 Search #2 and #3 266, #5 Search #1 or #4 462, #6 Search “理学的検査” 300,553, #7 Search “SH=診断” 1,116,170, #8 Search “診察” 1,413,993, #9 Search “診断/TH” 2,647,653, #10 Search #6 or #7 or #8 or #9 3,677,091, #11 Search #5 and #10, #12 Search (#11) and (DT=2000 : 2017 and LA=日本語, 英語) 105. 小児の淋菌感染症に関しては、医学中央雑誌で検索可能なすべての期間（1964/01/10~2018/05/01）で「小児」「淋菌感染症」のキーワードで検索を追加した。

文 献

- 1) Sague-Castillo M: Child Abuse Negl 2009; 33: 193—202 PMID: 19272643 (II)
 - 2) Csorba R, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 120: 217—221 PMID: 15925056 (II)
 - 3) Adams JA, et al.: Child Abuse Negl 2012; 36: 383—392 PMID: 22632855 (II)
 - 4) Adams JA, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2016; 29: 81—87 PMID: 26220352 (Guideline)
 - 5) Adams JA, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2017: pii: S1083-3188 (17) 30542-9 PMID: 29294380 (I)
 - 6) World Health Organization: Guidelines for medico-legal care of victims of sexual violence, Geneva: World Health Organization, 2003 ISBN 92-4-154628-X (Guideline)
 - 7) Berkoff MC, et al.: JAMA 2008; 300: 2779—2792 PMID: 19088355 (I)
 - 8) Pillai M: J Pediatr Adolesc Gynecol 2008; 21: 177—185 PMID: 18656071 (II)
 - 9) Heger AH, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2002; 15: 27—35 PMID: 11888807 (II)
 - 10) 高瀬 泉, 他 : 山口医学 2017; 65: 197—198 医中誌 : 2017048147 (III)
 - 11) 高瀬 泉, 他 : 日本法医学雑誌 2015; 69: 167 医中誌 : 2016106793 (III)
 - 12) Hammerschlag MR, et al.: Clin Microbiol Rev 2010; 23: 493—506 PMID: 20610820 (II)
 - 13) Benia LR, et al.: J Child Sex Abus 2015; 24: 259—279 PMID: 25942285 (I)
-

CQ429 性同一性障害（性別不合）のホルモン療法の取り扱いは？*Answer*

1. ホルモン療法にあたっては、専門医療チームにより、診断を確定し、治療の適否を判断したうえで治療を開始する. (A)
2. 期待される効果と、有害事象およびその対応、卵巣または精巣機能の低下および生殖に関する情報について説明する. (A)
3. Female-to-Male (FTM) に対してはアンドロゲン製剤を用いる. (B)
4. Male-to-Female (MTF) に対してはエストロゲン製剤を用いる. (B)
5. 第2次性徴の発来に著しい違和感を有する場合、GnRH アゴニスト製剤を検討する. (B)
6. 治療中は定期的に診察や検査を行い、投薬における有効性と有害事象を評価する. (B)
7. ホルモン療法等により見た目と戸籍の性の不合がある段階においては、社会生活上の困難に対して、必要に応じて診断書の記載等の支援を行う. (C)

Key words : 性同一性障害, 性別違和, ホルモン療法, Female-to-Male (FTM), Male-to-Female (MTF)

▷ 解説

性同一性障害 (Gender Identity Disorder ; GID) は、生物学的性別と性自認 (gender identity) とが一致しないために、自らの生物学的性別に持続的な違和をもつものであり、生物学的性別が女性で、性自認が男性である FTM (Female-to-Male) と、生物学的性別が男性で、性自認が女性である MTF (Male-to-Female) などがある。DSM-5¹⁾では、「gender identity disorder」を「gender dysphoria」に改め、これに対して日本精神神経学会は「gender dysphoria」を「性別違和」とする用語翻訳ガイドラインを発表した²⁾。ICD11では「Gender incongruence」とされ、日本精神神経学会では対応する新病名を「性別不合」とする方向で検討されている。なお、2018年4月の診療報酬改定により性同一性障害に対する性別適合手術が保険収載されたが、適応病名は性同一性障害である。

1. 性同一性障害に関して十分な知識と経験をもった精神科医、形成外科医、泌尿器科医、産婦人科医の他、心理専門家、ソーシャルワーカー等からなる医療チームによって診断・治療方針決定を行うことが望ましい³⁾。本稿では性同一性障害の身体的治療 (ホルモン療法と性別適合手術を含む手術療法) のうち、ホルモン療法についてのガイドラインを示す。

ホルモン療法は、当事者の身体的性別とは反対の性ホルモンを投与することで、身体的特徴を自認する性に近づける治療であり、性別違和による苦悩を軽減する効果が期待される。開始にあたっては既往症や基礎疾患の確認を行い、禁忌や慎重投与、薬物相互作用に留意して治療適否を判断する⁴⁾。医療チームによるホルモン療法開始の判断後であっても、治療経過において不都合が発生した場合には、随時治療の適否を評価する⁵⁾。

なお、性別適合手術は保険診療となったが、ホルモン療法は現時点で保険適用外であるため、一旦ホ

(表 1a) FTM における男性化ホルモンの効果⁴⁾

作用	効果が表れ始める時期	効果が最大になる時期
脂性肌/にきび	1-6 か月	1-2 年
顔・体毛の増加	6-12 か月	4-5 年
頭皮の抜け毛	6-12 か月	— ^a
筋量・筋力の増加	6-12 か月	2-5 年
体脂肪の再分布	1-6 か月	2-5 年
月経の停止	1-6 か月	— ^b
陰核肥大	1-6 か月	1-2 年
腔の萎縮	1-6 か月	1-2 年
声の低音化	6-12 か月	1-2 年

Toorians et al., Asscheman et al., Gooren et al., Wierckx et al. の報告の臨床所見により推定.

a. 予防と治療は生物学的男性と同様.

b. 過多月経の場合は婦人科医による診断と治療を要する.

(表 1b) MTF における女性化ホルモンの効果⁴⁾

作用	効果が表れ始める時期	効果が最大になる時期
体脂肪の再分布	3-6 か月	2-3 年
筋量・筋力の減少	3-6 か月	1-2 年
皮膚の軟化・皮脂の減少	3-6 か月	不明
性欲減退	1-3 か月	3-6 か月
勃起力の低下	1-3 か月	3-6 か月
男性性機能不全	個人差が大きい	個人差が大きい
乳房の発達	3-6 か月	2-3 年
精巣重量の減少	3-6 か月	2-3 年
精子形成の減少	不明	>3 年
体毛の低成長	6-12 か月	>3 年 ^a
男性型脱毛症(禿)	個人差が大きい	— ^b
声の変化	なし	— ^c

Toorians et al., Asscheman et al., Gooren et al. の報告の臨床所見により推定.

a. 男性の体毛の完全脱毛には、電気脱毛、レーザー脱毛、あるいはその両方が必要になる.

b. エストロゲンを中断すると家族性の禿頭は起こる.

c. 言語療法士等によるボイストレーニングが最も有効である.

ホルモン療法を開始した場合、その後の性別適合手術は保険請求できない（混合診療となるため自費での手術となる）。後の性別適合手術の費用負担に関する説明を行ったうえでホルモン療法開始の自己決定を支援する。

2. ホルモン療法により期待される効果とその発現時期（表 1a, b）、治療の限界、不可逆的な身体的変化などは、当事者が十分に理解を深めている必要がある。副作用やリスク（解説の 6 を参照）を含めて説明し、同意を得て治療を行う⁵⁾。

わが国では性別変更が婚姻の条件となること、性別適合手術により生殖能力を欠くことが性別変更の条件となっていることから、事実上養子縁組や精子提供（FTM の場合）以外の方法で新たに子どもを得ることはできない。海外ではホルモン療法開始前に精子凍結や卵子凍結を行い、代理懐胎等で挙児に至るケースがある。また、ホルモン療法開始後に自身の配偶子による挙児を希望し、ホルモン療法中止後に挙児に至ったケースの報告がある。しかし長期にわたるホルモン療法後に低下した卵巣および精巣機能が回復し挙児に至るかどうかは、年齢やホルモン療法の継続期間に依存する可能性が示唆されている。挙児を希望する当事者は少なくなく、治療開始後に遺伝的つながりのある子をもつ可能性が低下することを悔やむ場合があるため、ホルモン療法開始前に生殖能力について自己決定がなされるよう説明を行うことが推奨される⁵⁾。

ホルモン療法の対象は、原則的に18歳以上であるが、2年以上医療チームで経過を観察し、特に必要であると認められれば15歳以上でホルモンによる治療を開始してよい。

3. 海外のレビューおよびガイドラインでは、FTMに対するアンドロゲン製剤（国内承認薬を用いる場合）のレジメンは、テストステロンエナント酸エステルを50～100mg/週または100～200mg/2週で筋注することが推奨されている⁴⁾⁶⁾。

4. 海外のレビューおよびガイドラインでは、MTFに対するエストロゲン製剤（国内承認薬を用いる場合）のレジメンは、エストラジオール吉草酸エステル2～10mg/週または5～30mg/2週の筋注、経皮エストラジオール貼付剤0.36mg 1枚～0.72mg 4枚を2日ごとに貼り替え、結合型エストロゲン2.5mg/日の内服を標準的レジメンとしている⁴⁾⁶⁾。

治療効果が得られない場合に限り、スピロノラクトン（標準的レジメンではスピロノラクトン100～300mg/日）等の抗アンドロゲン薬かGnRHアナログの併用を検討する⁴⁾。

5. 思春期の症例で、第2次性徴抑制治療が性別違和に伴う本人の苦悩を軽減し、社会適応を改善すると思われる事例に対して、GnRHアゴニストによるホルモン療法を行うことが可能である³⁾。

6. 投与期間中は合併症の発生に留意し定期的に状態を確認する。MTFへのエストロゲン投与では重篤な副作用が発生することがあり、とくに静脈血栓塞栓症のリスクは高い。また下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）、乳がん、冠動脈疾患、脳血管障害、胆石症、高トリグリセリド血症のリスクも上昇するとされている。FTMへのテストステロン投与では、多血症（Ht>50%）の発症リスクが高く、その他、重度の肝障害、冠動脈疾患、脳血管障害、高血圧症などのリスクが上昇するとされている。したがって、ホルモン療法に際してはこれらの副作用の発現に留意し、定期的な診察・検査を行うことが望ましい⁴⁾。

エストロゲン製剤の投与による静脈血栓塞栓症のリスクは、更年期障害に対するホルモン補充療法と同様、初回肝通過効果により高くなる。したがって、経皮エストラジオール貼付剤および注射剤の方が、経口投与と比較して静脈血栓塞栓症リスクが低い。静脈血栓塞栓症リスクはエストロゲンの量に依存することが知られており、注射剤の場合は急速に血中濃度がピークに達し間欠的に非常にエストロゲンレベルが高い状態に至るが、静脈血栓塞栓症リスクを高めたとする報告はない⁴⁾。

7. 性別不合に対する社会的な受容が十分でない現状では、家庭や学校・職域などで性別不合を開示または予期せず知られることによって、拒絶や差別的対応を受けることがある。また、ホルモン療法等の開始により見た目と戸籍の性に違いがある状況では、制服の着用、名前と見た目のギャップ、トイレや更衣室の使用における困難などから、学校・職域等の生活環境での摩擦が発生しやすい。このような背景から、長期のホルモン療法による総死亡率およびがんによる死亡率は一般人口と同じであるが⁷⁾、MTFに関しては、自殺、エイズ、心血管系疾患、薬物乱用などにより一般人口より総死亡率が51%高い⁸⁾。生活上の困難について十分に傾聴し、精神的な変化に注意し、職域等への説明の支援や診断書・意見書の記載など、必要に応じて社会的支援を行う³⁾⁵⁾。具体的な支援の方法については、WPATHのケア基準第7版⁵⁾に詳述されている。

検索キーワード：Pubmedでgender dysphoria, transgender, transsexual, hormone therapyのキーワードで検索した。医中誌検索で性同一性障害、性別違和、ホルモン療法のキーワードで検索した。検索期間は2000/01/01～2018/03/31とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013
-

(Guideline)

- 2) 日本精神神経学会・精神科用語検討委員会：DSM-5 病名・用語翻訳ガイドライン（初版）. 精神神経学雑誌 2014; 116: 429—457 医中誌：2014296067 (Guideline)
 - 3) 日本精神神経学会・性同一性障害に関する委員会：性同一性障害に関する診断と治療のガイドライン(第4版). 精神神経学雑誌 2012; 114: 1250—1266 医中誌：2013075445 (Guideline)
 - 4) Hembree WC, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 3869—3903 PMID: 28945902 (Guideline)
 - 5) WPATH (The World Professional Association for Transgender Health)：トランスセクシュアル, トランスジェンダー, ジェンダーに非同調な人々のためのケア基準（第7版, 日本語版）. Int J Transgend 2011; 13: 165—232 https://www.wpath.org/media/cms/Documents/SOC%20v7/SOC%20V7_Japanese.pdf（最終アクセス日2018年6月18日）(Guideline)
 - 6) Moore E, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3467—3473 PMID: 12915619
 - 7) Meriggiola MC, et al.: Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83: 597—606 PMID: 25692791
 - 8) Meriggiola MC, et al.: Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83: 607—615 PMID: 25692882
-

索引

- [あ]**
- 悪性化…………… CQ221
アロマターゼ阻害剤…………… CQ326
アンチ・ドーピング…………… CQ405
アンドロゲン不応症候群…………… CQ315
- [い]**
- 医学的評価…………… CQ428
異型過形成…………… CQ227
異常子宮出血 (AUB) …… CQ301
一次予防…………… CQ413
遺伝性乳癌卵巣癌…………… CQ228
イミキモドクリーム…………… CQ104
インスリン抵抗性…………… CQ326
- [う]**
- うつ症状…………… CQ409
うつ病…………… CQ406, CQ409
- [え]**
- エストロゲン・プロゲスチン (EP)
配合薬…………… CQ304
エストロゲン・プロゲスチン療法…………… CQ310
- [か]**
- 外陰腔萎縮…………… CQ418
外陰部掻痒症…………… CQ417
外来患者…………… CQ229
カウンセリング…………… CQ407
過活動膀胱…………… CQ422
過活動膀胱症状質問票 (OABSS) …… CQ422
荷重負荷運動…………… CQ414
ガス失禁…………… CQ425
家族性腫瘍…………… CQ228
過多月経…………… CQ215, CQ218, CQ306
合併症…………… CQ314
カベルゴリン…………… CQ323
がん・生殖医療…………… CQ328
監護者性交等罪…………… CQ428
カンジダ外陰腔炎 (VVC) …… CQ107
冠動脈疾患…………… CQ408
漢方薬…………… CQ410
漢方療法…………… CQ407
- [き]**
- 基礎体温…………… CQ318
機能性月経困難症…………… CQ305
- 希発月経…………… CQ302
急性異常子宮出血…………… CQ307, CQ308
緊急避妊法…………… CQ403
- [く]**
- クラミジア子宮頸管炎…………… CQ101
クロミフェン…………… CQ319
クロミフェンクエン酸塩…………… CQ326
- [け]**
- 経会陰超音波検査…………… CQ420
経過観察…………… CQ224
頸管因子検査…………… CQ318
頸管ポリープ切除術…………… CQ206
経口抗菌薬…………… CQ229
経腔超音波断層法…………… CQ212
刑法強制性交等罪…………… CQ427
月経困難症…………… CQ309, CQ310
月経前症候群 (PMS) …… CQ404
月経前不快気分症候群 (PMDD) …… CQ404
原因不明不妊…………… CQ319
嫌気性菌…………… CQ108
検出率…………… CQ210
原発性無月経…………… CQ311
- [こ]**
- 抗 RANKL 抗体 (デノスマブ) …… CQ416
抗うつ薬…………… CQ409
強姦…………… CQ427
抗菌薬の選択…………… CQ110
高血圧…………… CQ412
高ゴナドトロピン値…………… CQ313
抗コリン薬…………… CQ422
甲状腺機能…………… CQ322
甲状腺疾患…………… CQ406
更年期…………… CQ406
更年期障害…………… CQ406, CQ407
更年期症状…………… CQ406, CQ407
高年女性…………… CQ319
抗不安薬…………… CQ409
高プロラクチン血症…………… CQ322
抗ミューラー管ホルモン…………… CQ318
肛門括約筋断裂…………… CQ425
骨粗鬆症…………… CQ405
骨粗鬆症検診…………… CQ414
骨盤臓器脱…………… CQ423, CQ424
骨盤底筋訓練…………… CQ421

骨盤内炎症性疾患…………… CQ109, CQ110
 骨密度測定…………… CQ415
 ゴナドトロピン製剤…………… CQ324
 ゴナドトロピン療法…………… CQ319
 コルポスコピー…………… CQ202
 混合性尿失禁…………… CQ421
 コンディション…………… CQ405

[さ]

細菌性膣症 (BV) …………… CQ108
 再発…………… CQ224
 再発抑制療法…………… CQ103
 再発予防…………… CQ221
 細胞採取器具…………… CQ201
 催眠鎮静薬…………… CQ409

[し]

シエノゲスト…………… CQ217
 子宮鏡…………… CQ214
 子宮鏡下子宮筋腫摘出術…………… CQ214
 子宮鏡検査…………… CQ213
 子宮筋腫…………… CQ214, CQ215, CQ216
 子宮筋腫核出術…………… CQ216
 子宮頸がん…………… CQ224
 子宮頸がん検診…………… CQ203
 子宮頸管ポリープ…………… CQ206
 子宮形態異常…………… CQ316
 子宮頸部円錐切除術…………… CQ205
 子宮頸部細胞診…………… CQ201, CQ202
 子宮性無月経…………… CQ317
 子宮腺筋症…………… CQ217
 子宮体がん…………… CQ210, CQ224
 子宮動脈塞栓術…………… CQ308
 子宮内避妊用具 (IUD) …………… CQ402
 子宮内膜アブレーション…………… CQ308
 子宮内膜細胞診…………… CQ210
 子宮内膜症…………… CQ222, CQ309
 子宮内膜増殖症…………… CQ211
 子宮内膜ポリープ…………… CQ212
 子宮内留置パルーンタンポナーデ…………… CQ308
 子宮卵管造影…………… CQ321
 脂質異常症…………… CQ412, CQ413
 思春期…………… CQ309
 視床下部性無月経…………… CQ405
 視触診…………… CQ226
 司法…………… CQ426, CQ427
 手術療法…………… CQ221, CQ424
 出血性黄体嚢胞…………… CQ220
 潤滑ゼリー…………… CQ411
 消退出血…………… CQ304
 静脈血栓塞栓症 (VTE) …………… CQ401, CQ408

初経遅延…………… CQ311
 女性アスリートの三主徴…………… CQ405
 女性下部尿路症状 (FLUTS)…………… CQ419
 女性性機能不全…………… CQ411
 初発型性器ヘルペス…………… CQ103
 腎盂腎炎…………… CQ111
 神経性やせ症 (神経性無食欲症) …………… CQ312
 人工授精…………… CQ319
 診断…………… CQ106, CQ423
 心理療法…………… CQ407

[す]

スクリーニング…………… CQ112
 ステロイド外用薬…………… CQ417
 ストレストテスト…………… CQ420

[せ]

精液検査…………… CQ318
 生活習慣…………… CQ413
 生活習慣病…………… CQ412
 性感染症…………… CQ112, CQ428
 性虐待…………… CQ428
 精子無力症…………… CQ320
 脆弱性骨折…………… CQ415
 生殖補助医療…………… CQ325
 性腺異形成…………… CQ315
 性的虐待…………… CQ102
 性同一性障害…………… CQ429
 性分化疾患…………… CQ315
 性別違和…………… CQ429
 性暴力…………… CQ427, CQ428
 セックス・セラピスト…………… CQ411
 接触皮膚炎…………… CQ417
 切迫性尿失禁…………… CQ420
 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
 (SNRI) …………… CQ409
 尖圭コンジローマ…………… CQ104
 仙骨神経刺激療法 (SNM)…………… CQ425
 洗浄遠心法…………… CQ325
 染色体異常…………… CQ311, CQ329
 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
 (SSRI)/(SSRIs) …………… CQ404, CQ409
 先天異常…………… CQ317

[そ]

双角子宮…………… CQ316
 相互転座…………… CQ329
 造腔術…………… CQ317
 続発性無月経…………… CQ302, CQ313

	【た】		
ターナー症候群	CQ314	乳汁分泌
体外受精	CQ321
体重減少性無月経	CQ303, CQ310, CQ312	乳腺症
大豆イソフラボン	CQ410
第2次性徴	CQ311	尿意切迫感
多胎妊娠	CQ324
多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)	CQ302, CQ303, CQ326, CQ327	尿失禁
単純ヘルペスウイルス	CQ103
男性不妊	CQ320	尿流動態検査 (UDS)
		
	【ち】		尿路感染症
腔・外陰部レーザー治療	CQ418
血の道症	CQ410	妊娠
遅発思春期	CQ311
遅発初経	CQ311	認知行動療法
着床前診断	CQ329
中隔子宮	CQ316	妊孕性温存
治療	CQ106, CQ424
			【ね】
	【て】		年齢
低エストロゲン値	CQ313
提供精子を用いた人工授精	CQ320	
低骨量	CQ310	【の】
低侵襲代用法	CQ205	脳卒中
低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬 (LEP)	CQ221, CQ222, CQ305, CQ306, CQ404
低用量エストロゲン局所療法	CQ418	嚢胞
低用量経口避妊薬 (OC)	CQ401
低用量漸増法	CQ324	ノルエチステロン
テリパラチド	CQ416
テルグリド	CQ323	
電気・磁気刺激療法	CQ421	【は】
			パール指数
	【と】	
糖尿病	CQ412	バイオフィードバック法
銅付加子宮内避妊具	CQ403
届出	CQ105	配偶者間人工授精
ドパミン作動薬	CQ323
ドメスティック・バイオレンス	CQ426	梅毒
トラネキサム酸	CQ306, CQ307
トリコモナス感染症	CQ106	排尿困難
		
	【な】		排卵障害
内膜ポリープ切除術	CQ212
			排卵誘発
	【に】	
乳がん	CQ408	排卵誘発周期
乳がん検診	CQ226
			ハイリスク HPV
		
			破綻出血
		
			パッドテスト
		
			発熱性好中球減少症
		
			バルトリン腺
		
			反復流産
		
			【ひ】
			ピスホスホネート
		
			ビタミン D
		
			避妊
		
			頻尿
		
			頻発月経
		
			【ふ】
			不育症
		
			フィブラート
		
			腹圧性尿失禁
		
			腹腔鏡
		
			副作用
		
			副反応
		
			婦人科悪性腫瘍
		
			婦人科がん
		
			プタ胎盤抽出物
		

不定愁訴…………… CQ407
 ブドウ種子ポリフェノール…………… CQ410
 不妊…………… CQ316
 フルコナゾール…………… CQ107
 プロゲスチン…………… CQ221, CQ222
 プロゲスチン療法…………… CQ310
 プロモクリプチン…………… CQ323
 プロラクチノーマ…………… CQ322

[へ]

閉経関連泌尿生殖器症候群…………… CQ418
 ペッサリー…………… CQ424
 便失禁…………… CQ425

[ほ]

膀胱炎…………… CQ111
 膀胱痛…………… CQ419
 乏精子症…………… CQ320
 ホルモン補充療法 (HRT) …… CQ225, CQ315,
 CQ407, CQ408, CQ409,
 CQ413, CQ414, CQ418
 ホルモン療法…………… CQ307, CQ314, CQ429

[ま]

マイクロ波子宮内膜アブレーション
 (Microwave endometrial ablation ;
 MEA) …… CQ218
 慢性異常子宮出血…………… CQ306
 慢性腎臓病 (CKD) …… CQ412
 慢性疼痛…………… CQ208
 マンモグラフィ…………… CQ226

[み]

密度勾配遠心法…………… CQ325
 ミュラー管…………… CQ317

[む]

無月経…………… CQ303, CQ310
 無症候性細菌症…………… CQ111
 無精子症…………… CQ320
 無排卵性月経…………… CQ303

[め]

メトホルミン…………… CQ326

[や]

夜間頻尿…………… CQ419

[ゆ]

有害事象…………… CQ408

[ら]

卵管鏡…………… CQ321
 卵管形成術…………… CQ321
 卵管疎通性検査…………… CQ318
 卵子凍結…………… CQ328
 卵巣…………… CQ219
 卵巣開孔術…………… CQ326
 卵巣過剰刺激症候群…………… CQ324, CQ327
 卵巣がん…………… CQ224, CQ408
 卵巣子宮内膜症性嚢胞…………… CQ221
 卵巣出血…………… CQ220
 卵巣凍結…………… CQ328
 卵巣予備能…………… CQ318

[り]

リスク因子…………… CQ210
 利用可能エネルギー不足…………… CQ405
 良性腫瘍…………… CQ219
 淋菌感染症…………… CQ102
 リンチ症候群…………… CQ228

[れ]

レーザー蒸散…………… CQ205
 レボノルゲストレル…………… CQ403
 レボノルゲストレル放出子宮内システム
 (LNG-IUS) …… CQ211, CQ215, CQ217,
 CQ222, CQ305, CQ306, CQ402

[ろ]

ロバートソン転座…………… CQ329

[わ]

ワンストップ支援センター…………… CQ427

[数字]

40 歳未満 …… CQ313
 4 価 HPV ワクチン …… CQ104

[A]

ACHES …… CQ401

[B]

Bartholin gland abscess …… CQ223
 Bartholin gland cyst …… CQ223
 β 3 アドレナリン受容体作動薬 …… CQ422
 BMI…………… CQ312

[D]

DSM-5 …… CQ411
 DV 防止法 …… CQ426

[E]
ET CQ225

[F]
Female-to-Male (FTM) CQ429
Fracture Risk Assessment Tool
(FRAX) CQ415
FRAX® CQ414

[H]
Hardy 手術 CQ323
HIV CQ105
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) CQ413
HPV 検査 CQ202, CQ203, CQ207
HPV ワクチン CQ207, CQ208, CQ209

[L]
LEEP CQ205
Liquid-based cytology CQ201

[M]
Male-to-Female (MTF) CQ429
micro TESE CQ320
MPA (Medroxyprogesterone Acetate) ... CQ211

[N]
NSAIDs CQ305
Nugent score CQ108

[O]
OC・LEP ガイドライン CQ401

[P]
PALM-COEIN 分類 CQ301
PID CQ109, CQ110
POF CQ313
POI CQ313
POP-Q 法 CQ423
P-QOL CQ423

[S]
SERM CQ416
STS CQ105
swim up 法 CQ325
S-エクオール CQ410

[T]
TESE CQ320
TPHA CQ105

[U]
UAE CQ215
UTI CQ111

[X]
XY 女性 CQ315

[Y]
YAM
(若年成人平均値 : young adult mean) ... CQ415

産婦人科診療ガイドライン

婦人科外来編 2020

電子版ダウンロードについて

電子版の閲覧には、電子書籍リーダー「KaLib」が必要です。下記「KaLibご利用ガイド」を参考にアプリをインストールしてください。

インストール時に入力するユーザー ID・パスワードは下記スクラッチに記載されているものではありません。

インストール後、本書籍を取得する際は、下記のスクラッチ（銀）部分をコインなどで削ってダウンロード用ID、パスワードを入力してください。

※詳細は下記「KaLibご利用ガイド」をご覧ください。

KaLibご利用ガイド

<http://www.kalib.jp/uguide.php>

電子版についてご不明な点がございましたら、KaLib 運営事務局 (support@kalib.jp) までお尋ねください。



※ID・PWはご購入いただいた方のみでご使用ください。
※他の方に譲渡・販売することは、法律で禁じられています。
※いかなる理由においても再発行はできませんので、大切にお取り扱いください。

ダウンロード用ID:

パスワード:

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ください。

※転載許諾の宛名は「日本産科婦人科学会」と「日本産婦人科医会」を併記してください。

産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020
電子版用ID・PW付 7,000円（税込）

2020年4月23日 初版第1刷発行（10,000部）

編集・監修 公益社団法人 日本産科婦人科学会
公益社団法人 日本産婦人科医会
発行所 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局
〒104-0031 東京都中央区京橋3-6-18 東京建物京橋ビル4階
電話 03-5524-6900 FAX 03-5524-6911
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。