産婦人科
診療ガイドライン
―婦人科外来編 2023

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 …… 石渡　勇 …… II
作成委員会委員長・副委員長挨拶 …… 藤井多久磨，石谷　健 …… III
評価委員会委員長・副委員長挨拶 …… 木戸　道子，髙井　泰 …… V
作成委員会委員名簿 …… VI
評価委員会委員名簿 …… VII
運営委員会委員名簿 …… VIII
産婦人科診療ガイドライン―婦人科外来編 2023 年（2020 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
本書の構成および本書を利用するにあたっての注意点 …… XV
CQ と Answer の推奨レベル一致一覧 …… XXVII
利益相反 …… XXXVI

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？ …… 12
CQ106　腟トリコモナス症の診断と治療は？ …… 16
CQ107　カンジダ外陰腟炎の診断と治療は？ …… 18
CQ108　細菌性腟症の診断と治療は？ …… 21
CQ109　骨盤内炎症性疾患（PID）の診断は？ …… 24
CQ110　骨盤内炎症性疾患（PID）の治療は？ …… 27
CQ111　尿路感染症の診断と治療は？ …… 30
CQ112　性感染症のスクリーニング（セット検査）は？ …… 33

腫瘍

CQ201　子宮頸部細胞診の適切な実施法は？ …… 35
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？ …… 38
CQ203　ハイリスク HPV 検査はどのような場合に使うか？ …… 41
CQ204　組織診で確認された CIN1/2 の管理・治療は？ …… 44
CQ205　子宮頸部円錐切除術の低侵襲代用法としての LEEP，
　　レーザー蒸散術はどのような場合に行うか？ …… 47
CQ206　子宮頸管部のポリープ状病変の取り扱いは？ …… 50
CQ207　HPV ワクチン接種の対象は？ …… 52
CQ208　HPV ワクチン接種の際の説明は？ …… 55
CQ209　HPV ワクチン接種の方法は？ …… 58
CQ210　子宮内膜細胞診の適切な採取法と検査対象者は？ …… 60
CQ211　異型のない子宮内膜増殖症の診断と治療は？ …… 62
CQ212　子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いは？ …… 64
CQ213　子宮鏡検査はどのような場合（疾患）に行うか？ …… 66
CQ214　子宮鏡下子宮筋腫摘出術を行うのは？ …… 68
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？
　　―子宮鏡下や腟式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く― … 70
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？
　　―子宮鏡下や腟式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く― … 72

CQ217　子宮腺筋症の診断と治療は？ …… 74
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？ …… 76
CQ219　良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞の鑑別診断と管理は？ …… 78
CQ220　出血性黄体嚢胞・卵巣出血の診断は？ …… 82
CQ221　卵巣子宮内膜症性嚢胞（チョコレート嚢胞）の管理と治療は？ …… 84
CQ222　嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？ …… 86
CQ223　バルトリン腺嚢胞の取り扱いは？ …… 88
CQ224　婦人科がん治療後の経過観察は？ …… 89
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？ …… 91
CQ226　乳がん検診はどのように行うか？ …… 94
CQ227　乳腺症の管理はどのように行うか？ …… 96
CQ228　家族性腫瘍について問われた場合の対応は？ …… 98
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？ …… 102
CQ230　腫瘍マーカーの上昇のみ認め婦人科外来に受診した
場合の対応は？ …… 104

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？ …… 106
CQ302　月経周期異常を診断する場合の留意点は？ …… 109
CQ303　排卵障害による月経周期異常の治療法は？ …… 112
CQ304　月経周期の調節方法は？ …… 114
CQ305　機能性月経困難症の治療は？ …… 116
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？ …… 118
CQ307　器質性疾患のない急性異常子宮出血に対する
薬物療法は？ …… 120
CQ308　器質性疾患のない急性異常子宮出血に対する
薬物療法以外の治療は？ …… 122
CQ309　思春期女子の診察上の留意点は？ …… 124
CQ310　思春期女子の月経異常治療上の留意点は？ …… 126
CQ311　初経の遅れを相談されたら？ …… 128
CQ312　体重減少性無月経の取り扱いは？ …… 130
CQ313　早発卵巣不全（POI）の取り扱いは？ …… 134
CQ314　ターナー症候群の管理は？ …… 137
CQ315　46,XY 性分化疾患の管理は？ …… 139
CQ316　先天性の子宮形態異常の診断は？ …… 141
CQ317　Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群の管理は？ …… 143
CQ318　不妊症の原因検索としての一次検査は？ …… 145
CQ319　不妊症・不育症診療時に判明した潜在性甲状腺機能低下症かつ/
または甲状腺自己抗体陽性の取り扱いは？ …… 147
CQ320　原因不明不妊に対する対応は？ …… 150
CQ321　男性不妊治療は？ …… 153
CQ322　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？ … 156
CQ323　高プロラクチン血症の治療は？ …… 158
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）…… 161
CQ325　人工授精を実施するうえでの留意点は？ …… 164
CQ326　多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の診断と治療は？ …… 166
CQ327　卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症・重症化予防と管理は？ …… 169

CQ328　悪性腫瘍等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？ …… 172
CQ329　不育症に関する染色体異常の取り扱いは？ …… 175

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？ …… 178
CQ402　SARS-CoV-2 感染者におけるOC・LEPの使用の注意は？ …… 184
CQ403　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？ …… 186
CQ404　緊急避妊法の実施法とその留意点は？ …… 188
CQ405　月経前症候群の診断・管理は？ …… 190
CQ406　女性アスリートの診療上の留意点は？ …… 194
CQ407　更年期障害の診断上の留意点は？ …… 197
CQ408　更年期障害への対応は？ …… 199
CQ409　ホルモン補充療法（HRT）の有害事象についての説明は？ …… 201
CQ410　SARS-CoV-2 感染者におけるHRTの使用の注意は？ …… 204
CQ411　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？ …… 206
CQ412　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？ …… 208
CQ413　女性性機能不全の管理は？ …… 210
CQ414　更年期以降の女性の生活習慣病のリスク評価は？ …… 212
CQ415　女性の脂質異常症の取り扱いは？ …… 215
CQ416　骨粗鬆症を予防するには？ …… 220
CQ417　閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？ …… 222
CQ418　閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？ …… 225
CQ419　婦人科がん治療後に生じる諸症状・疾患に対する
予防・管理は？ …… 229
CQ420　非感染性外陰掻痒症の診断と治療は？ …… 231
CQ421　閉経後の女性に腟・外陰部の不快症状の訴えがあったら？ …… 234
CQ422　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？ …… 236
CQ423　尿失禁の診断は？ …… 238
CQ424　腹圧性尿失禁・混合性尿失禁の治療は？ …… 240
CQ425　過活動膀胱の外来管理は？ …… 242
CQ426　骨盤臓器脱の診断は？ …… 245
CQ427　骨盤臓器脱の治療は？ …… 247
CQ428　ガス失禁，便失禁の訴えがあったときの初期対応は？ …… 249
CQ429　パートナーからの暴力を疑った時の対応は？ …… 251
CQ430　性暴力を受けた女性への対応は？ …… 255
CQ431　性虐待が疑われる女児への対応は？ …… 259
CQ432　性別不合（性同一性障害）のホルモン療法の取り扱いは？ …… 264

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が共同編集する「産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編」は2011 年初版発行より 12 年が経過し，改訂第 5 版となる2023 年版を発刊いたします．歴代の作成委員・評価委員ならびに調整役の先生方，コンセンサスミーティングで建設的なご意見をいただいた両会会員の先生方に心より感謝申し上げます．2023 年版の作成にあたり，莫大な労力を費やしてくださった作成委員会委員長藤井多久磨先生，副委員長石谷健先生はじめ作成委員の先生方，両会の調整にご尽力いただいた調整役生水真紀夫先生，杉浦真弓先生，前田津紀夫先生に深甚なる敬意を表します．

婦人科外来診療は，すべての女性の健康を担うゲートキーパー（門番）です．この少子高齢化時代に妊孕性をどのように保つかは小児期・思春期・性成熟期すべての女性に重要な課題です．生殖医療が保険診療化された今日，基本的な生殖分野の主訴に関して適切な提案とトリアージができることが必要です.「妊娠は関係ない」と思っている女性の月経などの問題を良質な婦人科医療に繋げるかは，婦人科外来にかかっています．高齢女性が健康で活き活きと生活されるために，婦人科外来を担当する医師はそのあらゆる医学的問題をサポートできる知識と技量が必要です．婦人科良性疾患は注意深い内診に加え，画像診断の普及で診断が客観的にできるようになりました．しかし，どの患者に対してどのような介入をするのかは慎重な判断が必要で，介入が患者にとって益があるのかをエビデンスに基づき厳しく評価し，患者に説明できなければなりません．婦人科がんにおいては，子宮頸がん検診，がんの診断法それぞれに偽陽性，偽陰性があります．検診や診断の偽陽性・偽陰性はともに患者や社会に大きな負担をかけます．外来における正しい診断があってこそのがん治療です．HPV ワクチンはようやく積極的勧奨が再開され，子宮頸がん患者の苦しみを診てきた産婦人科医こそがこのがん予防の主体となり活動すべき時です．これらの診療に加えて，性感染症，炎症などの諸疾患や，思春期・性成熟期・更年期・老年期の患者に対するさまざまなホルモン療法とその益と害など多彩な治療に関する知識が必要です．

外来診療の基本は，患者の主訴に対応することです．患者に対する医療介入によってその主訴を軽減できるのか，患者の将来に益を及ぼすのか，このガイドラインはさまざまな日々遭遇する疾患についてクリニカルクエッション（CQ）を立て，その標準治療や診療方針を答える形式をとっています．日々の外来診療は女性のヘルスケアを包括しており，そのケアはリプロダクティブヘルス・ライツの考え方に基づいてなされています．日本における女性の性と生殖の健康の増進に加えて，そのパートナーとの関係も含む健康社会の実現のためにこれらの CQ と Answer はきっとお役に立ちます．

日本の産婦人科診療ガイドラインは，これまでに出ているエビデンスに基づいた情報に加えて複数の選びうるケアの選択肢についての益と害に関する評価を，日本におけるコンセンサスにも配慮して作成されています．したがって本書には，治療の根幹となる病態生理まで書かれてはいません．治療法は時代とともに変わりますが，病態生理を理解してこそ，その変化を理解できます．若い先生方は本書が目の前の患者さんの診断・治療の「参考」にするものであって，包括的に「勉強」するために出来ていないことにご注意ください．逆に，日本人に対するエビデンスがない事項を捜し，どうすればエビデンスを作ることができるか，何に対して研究しなければならないかを考えるきっかけとして役立つと思います．近年，多くの新しい薬品や検査法が認可されています．中堅・ベテランの先生方にはぜひ，日々の診療内容の確認やアップデートにお役立て頂きたく思います．

本書が全世代の産婦人科医の第一線の外来診療の質の向上に寄与し，日本における女性の健康向上に資し，リプロダクティブヘルス・ライツの実現に寄与することを願って巻頭のごあいさつといたします．

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023　巻頭言

日本産婦人科医会会長　石渡　勇

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023は，2011 年初版発刊から12 年経過し，第５版となります．この間，科学的エビデンスの蓄積とコンセンサスに基づいて充実してまいりました．作成委員会委員長藤井多久磨先生，評価委員会委員長木戸道子先生，両委員会の調整役を担われた生水真紀夫先生，杉浦真弓先生，前田津紀夫先生をはじめ製作に携わった多くの先生方に感謝申し上げます．

医療においても患者の権利意識は高まるばかりです．ヒトの体は非常に複雑なものであり，個人差も大きいです．医学は常に発展途上のものであります．したがって，医療者は，医療には限界があることを理解しています．しかし，患者は，愛する身内の死であればなおさら理解できないでしょう．紛争訴訟を減らすにはこのギャップを埋める必要があり，インフォームド・コンセント（医療者が患者に情報を開示し，その内容を患者が十分に理解し，納得した上で自律的な決定ができるように支援）の重要性がクローズアップされてきました．

ガイドラインはインフォームド・コンセントをするために最適と考えられる医療の推奨レベルを提示する文書と考えることができます．

ガイドライン作成にあたっては，その領域の専門医が内外の論文でよく検討されたランダム化比較試験成績や症例対象研究成績あるいは繰り返し観察されている事象など，エビデンスレベルの高い論文を検討し原案を作成，作成委員会で検討し，さらに評価委員会で評価し，再考が必要な項目は作成委員会に戻し，再検討されます．さらにコンセンサスミーティングで再評価され，最終的には，学会誌にドラフトが掲載，すべての産科婦人科学会会員のチェックを受け，完成するもので，完成までには2 年から3 年かかります．会員には標準医療として周知されているものと判断されます．その目的は，現時点でコンセンサスが得られた適正な標準的婦人科診断・治療法を示すことによって，①標準的医療の確保，②安全性の向上，③医療従事者・患者の相互理解の助長など，医療が医師・患者双方にとって円滑に行われ，医療の水準を高めることが期待されます．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であると判断された検査法・治療法をAnswerとして推奨しています．その内容には学会・医会が責任を持つことが示されています．

一方，ガイドラインは医療を実践する医師の裁量権を侵害する危険を孕んでおり，窮屈なものと考えています．しかし，医療を実践するうえで，医療の正当性を保証するものであるとも考えています．ガイドラインを遵守した結果，患者に多大な損害（死も含む）が発生した場合，医師の実践した医療を正当化できるのはガイドラインです．所詮裁判は医師（患者側鑑定人）と医師（医療側鑑定人）の戦いでもあります．鑑定をするとなれば，患者側あるいは医療側に有利な文献を多数準備し裁判官を納得させる理論構成をするでしょう．しかし，裁判官が学会・医会が作成したガイドラインと一鑑定人の鑑定意見書とどちらを信頼し採用するでしょうか．これが，ガイドラインの重みだと思います．ガイドラインは，それを遵守した結果，多大な損害が発生した場合でも，医療側を非難するほどの「過失はありません」．逆に，ガイドラインが守られなかった場合，その逸脱の程度（医師の裁量として許容される範囲か否か）が大きい場合は過失認定もやむを得ないことを示しているのではないでしょうか．

少なくとも学会・医会から発出したガイドラインは医療提供者・受給者を守るものと考えています．また，標準的医療の普及（質の悪い医療の排除），医療の質の底上げに有効なものと考えています．私達はガイドラインの会員への浸透に努力しなければならないと思います．

ガイドラインは法律ではありません．医学医療の進歩と社会情勢の中で修正していく柔軟性が求められます．

ガイドラインを日常診療の指針としてご活用ください．

産婦人科診療ガイドライン―婦人科外来編 2023 年の編纂に当たって

作成委員会委員長　藤井多久磨
作成委員会副委員長　石谷　　健

2011 年，2014 年，2017 年，2020 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，今回は第 5 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 3 年後の改定を約束しています．産婦人科診療ガイドライン―婦人科外来編 2023 年の作成に当たり，作成委員会委員長　藤井多久磨，作成委員会副委員長　石谷健，学会調整役　杉浦真弓先生，生水真紀夫先生，医会調整役　前田津紀夫先生，主務幹事　桑原慶充先生，竹中将貴先生および28 名の作成委員（学会側推薦 14 名，医会側推薦 14 名；感染症分野取りまとめ　宮﨑博章先生，腫瘍分野取りまとめ　森定徹先生，内分泌・不妊分野取りまとめ　岩瀬明先生，女性医学分野取りまとめ　篠原康一先生）による体制で2020 年 10 月からスタートしました．西尾永司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．

2023 年版ガイドラインは基本的には2020 年版のスタイルを踏襲し，可能な限りコンパクトにするように努めました．一部のCQに対してはシステマティックレビューを行っています．2022 年 3 月までに旧 99 項目のCQ&Aを修正，一部統廃合するとともに，新たに追加する新 CQ&Aの5 項目案をまとめ，ガイドライン評価委員会（委員長　木戸道子先生）の評価を受けました．生水真紀夫先生，杉浦真弓先生ならびに前田津紀夫先生が作成委員会・評価委員会連絡調整役となり，評価委員会の意見を受けて，2023 年版用 CQ&Aの合計 103 項目はたびたび修正されました．作成委員会は2020 年 11 月 15 日から2022 年 5 月 26 日に至るまで合計 11 回開催され，原案作成を行いました.（第 1 回作成委員会を 2020 年 11 月 15 日，第 2 回を 12 月 27 日，第 3 回を 2021 年 2 月 14 日，第 4 回を 3 月 7 日，第 5 回を 4 月 11 日，第 6 回を 5 月 23 日，第 7 回を 6 月 27 日，第 8 回を 8 月 22 日，第 9 回を 9 月 19 日，第 10 回を 2022 年 4 月 14 日，第 11 回を 2022 年 5 月 26 日に開催しました.），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．会員に対するコンセンサスミーティングとして，第 143 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会にて第 1 回（2022 年 6 月 18 日，東京･都市センターホテル，午後 1 時 15 分～午後 4 時 15 分，202 名参加）を，第 74 回日本産科婦人科学会学術集会にて第 2 回（8 月 6 日，福岡国際会議場，午後 4 時～午後 7 時，150 名参加），第 3 回を独自にて（8 月 28 日，ステーションコンファレンス東京，午後 1 時 30 分～午後 4 時 00 分，104 名参加）開催して会員の意見を集約し，その後作成委員会で修正を加えました．円滑なミーティングのために，予め学会と医会会員専用ホームページにコンセンサスミーティング用資料（第 1 回用資料）として2022 年 6 月 3 日にCQ13 項目，第 2 回用資料として7 月 25 日にCQ13 項目，第 3 回用資料として8 月 16 日にCQ12 項目を掲載しました．その後，日本産科婦人科学会雑誌の2022 年 10 月号と 12 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，2020 年版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30のCQが，内分泌・不妊には29のCQが，女性医学には32のCQが網羅されており，すべて合わせると103のCQから構成されております．そのうち，タイトル自体を変更したのが12 項目（12％），Answerを変更したものは70 項目（71％）に及びます．解説は最新情報をもとに修正しています．さらに新規のCQが5 項目追加され，「腫瘍マーカーの上昇のみ認め婦人科外来に受診した場合の対応は？」「不妊症・不育症診療時に判明した潜在性甲状腺機能低下症かつ/または甲状腺自己抗体陽性の取り扱いは？」「SARS-CoV-2 感染者におけるOC・LEPの使用の注意は？」「SARS-CoV-2 感染者におけるHRTの使用の注意は？」「婦人科がん治療後に生じる諸症状・疾患に対する予防・管理は？」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．作成に際し，日本産科婦人科学会から発刊されている『産婦人科専門医のための必修知識』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および評価委員会の先生方，作成委員会幹事の西尾永司先生，システマティックレビュー担当の湯川望様（藤田医科大学図書館），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杉浦真弓先生，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 74 回日本産科婦人科学会学術講演会学術集会長　加藤聖子先生（九州大学），第 143 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会長　関沢明彦先生（昭和大学），最後に事務作業を適切かつ迅速に行っていただきました学会・医会事務局の清水菊栄様，小柳若奈様，および校正を担当していただきました芝サン陽印刷株式会社制作部　金諒子様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 2023」の刊行に際して

評価委員会委員長　木戸　道子
評価委員会副委員長　髙井　泰

「産婦人科診療ガイドライン―婦人科外来編 2023」評価委員会では作成委員会がまとめた原稿案をもとに，その内容について評価を行っています．日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同編集にて発行されることから，両会より選出した委員によって評価委員会を構成し，委員長，副委員長含め総勢 23 名の委員が評価を担当いたしました．評価作業の方法としては，まず分野ごとに分担を決め，それぞれのまとめ役を生殖内分泌領域は髙井泰先生に，女性ヘルスケア領域は谷村悟先生に，婦人科腫瘍領域は小澤信義先生に，感染症領域は野口靖之先生にお願いしました．

各 CQ について担当委員を決め，それぞれの委員が詳しく原稿の内容を検討し，各分野の小委員会にて議論を行ったうえで，必要な箇所にコメントを記載しました．さらに全体の委員会にて 2021 年 10 月 21 日，12 月 14 日，12 月 17 日，2022 年 1 月 10 日の計 4 回に渡ってすべての CQ についてひとつひとつ丁寧に検討を行いました．

この時期はあいにくコロナ禍の影響で対面で集まることが難しく，全体委員会はすべてオンラインのみでの開催となり，分野ごとの検討も主にメーリングリストを活用して行われました．これまでのように直接集まって，五感を駆使しつつ多様な方法でコミュニケーションをとりながら議論を進めることは残念ながら叶いませんでしたが，遠隔地からでも，多忙であっても参加しやすいというオンラインのメリットを最大限に活かし，活発な意見交換が行われました．予定した時間をオーバーして議論が白熱し，次回に繰り越して検討した CQ もいくつかありました．

今回，新規に設けられた CQ はもちろん，2020 年版に掲載されている CQ においても，タイトルや Answer，推奨レベルに変更があった箇所にはとくに時間をかけて，記載のもととなるエビデンスの評価や，内容が臨床の現状に適しているか，文献リストや図表に至るまで，詳細に検討しました．また，今回は市民の立場から豊田郁子委員がご参加下さり，患者や家族にとってわかりやすく，かつ倫理面に配慮された記載となっているかという大変重要な点についても評価委員会で検討がなされたのが大きな特徴です．豊田委員におかれましては事前に専門的な内容についてご説明のお時間をいただくとともに，委員会の議論にすべて参加され，貴重なコメントを頂戴しており，長時間にわたって多大なるご尽力を賜りました．ここにあらためて深く感謝申し上げます．

評価委員会からの意見を記載した原稿を作成委員会にお送りし，さらに作成委員会にてそれらの指摘についての検討が行われるという作業を繰り返し，最終的にガイドライン案が作られました．その後，その案をもとにコンセンサスミーティングが開催され，さらに，日本産科婦人科学会雑誌に原稿案を掲載しパブリックコメントをいただく機会を得て，会員の意見を反映し，作成委員会にて最終的に原稿がまとめられ，このたびの発刊に至っております．策定に関わった作成委員，評価委員ならびに事務局の皆様，また，ご意見をお寄せくださいました多くの会員の皆様に対し，深甚なる謝辞を申し上げます．

本ガイドラインが，大学，基幹病院，一般病院，クリニック，検診センターなど多様な診療現場で活躍する会員にとって実地臨床の場で広く利用されるとともに，患者，市民の皆様にも読みやすく，意思決定支援などに有効に活用され，婦人科外来診療のさらなる充実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　2023

ガイドライン　婦人科外来編 2023 作成委員会

委員長

藤井多久磨	藤田医科大学医学部婦人科学講座

副委員長

石谷　　健	医療法人社団　こうかん会　日本鋼管病院

委員

有本　貴英	虎の門病院産婦人科
五十嵐敏雄	帝京大学ちば総合医療センター産婦人科
石川　哲也	昭和大学医学部産婦人科学講座
岩瀬　　明	群馬大学医学部附属病院
小川真里子	東京歯科大学市川総合病院産婦人科
小澤　伸晃	医療法人財団　仁寿会　荘病院
梶山　広明	名古屋大学病院
川﨑　　薫	近畿大学医学部産科婦人科学教室
工藤　梨沙	新潟大学医歯学総合病院産科婦人科
熊切　　順	東京女子医科大学病院産婦人科学教室
甲村　弘子	こうむら女性クリニック
駒井　　幹	久留米大学医学部産科婦人科学教室
佐藤　誠也	医療法人社団　松陽台佐藤クリニック
篠原　康一	愛知医科大学医学部産婦人科学講座
髙橋　俊文	福島県立医科大学ふくしま子ども・女性医療支援センター
田中　京子	東邦大学医学部産科婦人科学講座
種部　恭子	女性クリニックWe 富山
出口　雅士	神戸大学医学部附属病院
戸澤　晃子	聖マリアンナ医科大学産婦人科学
中島　彰俊	富山大学学術研究部医学系産科婦人科学講座
中塚　幹也	岡山大学病院
西尾　永司	藤田医科大学医学部産婦人科学講座
早川　　智	日本大学医学部病態病理学系微生物学分野
平田　哲也	聖路加国際病院
福原　理恵	弘前大学医学部附属病院産科婦人科
宮国　泰香	社会医療法人社団　順江会　江東病院
宮﨑　博章	小倉記念病院
森定　　徹	杏林大学医学部産科婦人科学教室

（以上 30 名）

システマティックレビュー担当

湯川　　望	藤田医科大学図書館

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編　2023

ガイドライン　婦人科外来編 2023 評価委員会

委員長

木戸　道子	日本赤十字社医療センター

副委員長

髙井　　泰	埼玉医科大学総合医療センター

委員

浅田　義正	医療法人浅田レディースクリニック
有馬　香織	日本赤十字社医療センター
岩成　　治	島根県立中央病院
小澤　信義	おざわ女性総合クリニック
鎌田　正晴	徳島検診クリニック
倉林　　工	新潟市民病院
甲賀かをり	千葉大学医学部附属病院
谷村　　悟	富山県立中央病院
田村　直顕	浜松医科大学医学部附属病院
寺内　公一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
藤堂　幸治	南森町レディースクリニック
豊田　郁子	患者・家族と医療をつなぐNPO 法人　架け橋
西ヶ谷順子	東京共済病院
沼　　文隆	JCHO 徳山中央病院
野上　侑哉	慶應義塾大学病院
野口　靖之	愛知医科大学
晴山　仁志	札幌マタニティ・ウィメンズJRタワークリニック
前田　長正	高知大学医学部附属病院
銘苅　桂子	琉球大学病院
安井　敏之	徳島大学大学院
吉野　　修	山梨大学医学部附属病院

（以上 23 名）

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編　2023

診療ガイドライン運営委員会

調整役

生水真紀夫	千葉大学大学院医学研究院生殖医学 （2019 年 6 月～ 2021 年 6 月）
杉浦　真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科 （2021 年 6 月～ 2023 年 6 月）
横山　良仁	弘前大学医学部附属病院産科婦人科 （2023 年 6 月より）
前田津紀夫	前田産科婦人科医院

副調整役

生水真紀夫	千葉大学大学院医学研究院生殖医学 （2021 年 6 月～ 2022 年 3 月） 千葉大学真菌医学研究センター進化生殖学 （2022 年 4 月より）

主務幹事

桑原　慶充	日本医科大学付属病院女性診療科・産科 （2019 年 6 月～ 2021 年 6 月）
竹中　将貴	東京慈恵会医科大学産婦人科学講座 （2021 年 6 月より）
福原　理恵	弘前大学医学部附属病院産科婦人科 （2023 年 6 月より）

（以上 7 名）

産婦人科診療ガイドライン―婦人科外来編 2023 年（2020 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）

2023年	2020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	無	修正なし	有
CQ102	CQ102	淋菌感染症の診断と治療は？	無	有	A7 修正	有
CQ103	CQ103	性器ヘルペスの診断と治療は？	無	無	修正なし	有
CQ104	CQ104	外陰尖圭コンジローマの診断と治療は？	無	無	修正なし	有
CQ105	CQ105	梅毒の診断と治療は？	無	有	A1 ～ 3 修正	有
CQ106	CQ106	腟トリコモナス症の診断と治療は？	無	有	A4 修正	有
CQ107	CQ107	カンジダ外陰腟炎の診断と治療は？	無	無	修正なし	有
CQ108	CQ108	細菌性腟症の診断と治療は？	無	有	A1 修正	有
CQ109	CQ109	骨盤内炎症性疾患（PID）の診断は？	無	有	Answer 記載変更	有
CQ110	CQ110	骨盤内炎症性疾患（PID）の治療は？	無	有	A2 ～ 4 修正	有
CQ111	CQ111	尿路感染症の診断と治療は？	無	有	A1 ～ 3 修正	有
CQ112	CQ112	性感染症のスクリーニング（セット検査）は？	無	有	A1，2 修正	有
CQ201	CQ201	子宮頸部細胞診の適切な実施法は？	無	有	A1，2 修正， A3 推奨レベル（C）→（B）	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	A1 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	Answer 順序変更， A1 ～ 3 修正	有
CQ204	CQ204	組織診で確認されたCIN1/2の管理・治療は？	有	無	修正なし	有
CQ205	CQ205	子宮頸部円錐切除術の低侵襲代用法としてのLEEP，レーザー蒸散術はどのような場合に行うか？	無	有	A2 ～ 4 修正	有
CQ206	CQ206	子宮頸管部のポリープ状病変の取り扱いは？	無	有	A4 修正	有
CQ207	CQ207	HPVワクチン接種の対象は？	無	有	Answer 一部修正，A4 修正	有
CQ208	CQ208	HPVワクチン接種の際の説明は？	無	有	A2，9 追加， A3，7，10 修正	有
CQ209	CQ209	HPVワクチン接種の方法は？	無	有	A3 ～ 6 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	修正なし	有
CQ211	CQ211	異型のない子宮内膜増殖症の診断と治療は？	無	無	修正なし	有
CQ212	CQ212	子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いは？	無	有	Answer 順序変更， A2 推奨レベル（C）→（B）	有
CQ213	CQ213	子宮鏡検査はどのような場合（疾患）に行うか？	無	有	Answer 記載変更，A2 修正	有
CQ214	CQ214	子宮鏡下子宮筋腫摘出術を行うのは？	無	無	修正なし	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？―子宮鏡下や腟式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く―	無	有	A4，5 修正	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は？―子宮鏡下や腟式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く―	無	無	修正なし	有
CQ217	CQ217	子宮腺筋症の診断と治療は？	無	無	修正なし	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	修正なし	有

2023年	2020年	タイトル	タイトル変更	Answer変更	Answer 変更の内容	解説変更
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	有	A2 修正	有
CQ220	CQ220	出血性黄体嚢胞・卵巣出血の診断は？	無	無	修正なし	無
CQ221	CQ221	卵巣子宮内膜症性嚢胞（チョコレート嚢胞）の管理と治療は？	有	有	A1，3，4 修正， A3 推奨レベル（C）→（B）	有
CQ222	CQ222	嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？	無	有	A2 修正， A3 推奨レベル（C）→（B）	有
CQ223	CQ223	バルトリン腺嚢胞の取り扱いは？	無	有	A4 修正	無
CQ224	CQ224	婦人科がん治療後の経過観察は？	無	有	A2 修正	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	無	修正なし	有
CQ226	CQ226	乳がん検診はどのように行うか？	無	有	A3 追加， A1 推奨レベル（B）→（A）	有
CQ227	CQ227	乳腺症の管理はどのように行うか？	無	無	修正なし	有
CQ228	CQ228	家族性腫瘍について問われた場合の対応は？	無	無	修正なし	有
CQ229	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？	無	無	修正なし	有
CQ230	—	腫瘍マーカーの上昇のみ認め婦人科外来に受診した場合の対応は？	新規	新規	新規	新規
CQ301	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？	無	有	Answer 一部修正，A2 修正	有
CQ302	CQ302	月経周期異常を診断する場合の留意点は？	無	有	A3 ～ 5 追加	有
CQ303	CQ303	排卵障害による月経周期異常の治療法は？	有	無	修正なし	有
CQ304	CQ304	月経周期の調節方法は？	無	無	修正なし	有
CQ305	CQ305	機能性月経困難症の治療は？	無	有	A1 追加，A2 修正	有
CQ306	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？	無	有	A1 修正， A1 推奨レベル（C）→（B）	有
CQ307	CQ307	器質性疾患のない急性異常子宮出血に対する薬物療法は？	有	有	A3，4 順序変更	有
CQ308	CQ308	器質性疾患のない急性異常子宮出血に対する薬物療法以外の治療は？	有	有	Answer 一部修正， A1，2 順序変更， A2 修正	有
CQ309	CQ309	思春期女子の診察上の留意点は？	無	有	A3，4 修正， A3，4 推奨レベル（C）→（B）	有
CQ310	CQ310	思春期女子の月経異常治療上の留意点は？	有	有	A1 ～ 3 修正， 旧 A3 削除	有
CQ311	CQ311	初経の遅れを相談されたら？	有	有	A2 修正	有
CQ312	CQ312	体重減少性無月経の取り扱いは？	無	有	A3 修正，A6 追加	有
CQ313	CQ313	早発卵巣不全（POI）の取り扱いは？	無	無	修正なし	有
CQ314	CQ314	ターナー症候群の管理は？	無	有	A1，3 修正，旧 A3 削除	有
CQ315	CQ315	46，XY 性分化疾患の管理は？	有	有	A1，4 修正	有
CQ316	CQ316	先天性の子宮形態異常の診断は？	無	有	A2，3 修正	有
CQ317	CQ317	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群の管理は？	無	有	A3 修正，A4 追加	有
CQ318	CQ318	不妊症の原因検索としての一次検査は？	無	有	A1 推奨レベル（A）→（B）	有
CQ319	—	不妊症・不育症診療時に判明した潜在性甲状腺機能低下症かつ/または甲状腺自己抗体陽性の取り扱いは？	新規	新規	新規	新規

2023年	2020年	タイトル	タイトル変更	Answer変更	Answer 変更の内容	解説変更
CQ320	CQ319	原因不明不妊に対する対応は？	無	有	A3 修正	有
CQ321	CQ320	男性不妊治療は？	無	有	A5 修正, A7 推奨レベル（C）→（B）	有
CQ322	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？	無	有	A2 修正	有
CQ323	CQ322 CQ323	高プロラクチン血症の治療は？	無	有	A1 ～ 4 旧 CQを合体，修正	有
CQ324	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）	無	有	A5 修正	有
CQ325	CQ325	人工授精を実施するうえでの留意点は？	有	有	A4 修正, A4 推奨レベル（C）→（B）	有
CQ326	CQ326	多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の診断と治療は？	無	有	Answer 一部修正 A3 6）推奨レベル（C）→（B）	有
CQ327	CQ327	卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症・重症化予防と管理は？	有	有	A1 ～ 4，6 修正, A5，7は順序の変更	有
CQ328	CQ328	悪性腫瘍等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？	有	有	A2 修正	有
CQ329	CQ329	不育症に関する染色体異常の取り扱いは？	無	有	A3 修正	有
CQ401	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？	無	有	Answer 一部修正, A4，5，11 追加	有
CQ402	—	SARS-CoV-2 感染者における OC・LEPの使用の注意は？	新規	新規	新規	新規
CQ403	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？	無	有	A3 推奨レベル（B）→（A）	有
CQ404	CQ403	緊急避妊法の実施法とその留意点は？	無	有	A4 修正	有
CQ405	CQ404	月経前症候群の診断・管理は？	無	有	A7 追加	有
CQ406	CQ405	女性アスリートの診療上の留意点は？	無	無	修正なし	有
CQ407	CQ406	更年期障害の診断上の留意点は？	無	無	修正なし	有
CQ408	CQ407	更年期障害への対応は？	無	無	修正なし	無
CQ409	CQ408	ホルモン補充療法（HRT）の有害事象についての説明は？	無	有	A1 修正	有
CQ410	—	SARS-CoV-2 感染者における HRTの使用の注意は？	新規	新規	新規	新規
CQ411	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？	無	無	修正なし	有
CQ412	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？	無	無	修正なし	有
CQ413	CQ411	女性性機能不全の管理は？	無	有	旧 A3，4 → A3に合体	有
CQ414	CQ412	更年期以降の女性の生活習慣病のリスク評価は？	無	無	修正なし	有
CQ415	CQ413	女性の脂質異常症の取り扱いは？	無	有	A1，2 修正	有
CQ416	CQ414	骨粗鬆症を予防するには？	無	有	A1 追加，A2，4，5 修正	有
CQ417	CQ415	閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？	無	有	A1，2，4 修正	有
CQ418	CQ416	閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？	無	有	A1，5 修正，旧 A2 削除, A2，3 追加	有
CQ419	—	婦人科がん治療後に生じる諸症状・疾患に対する予防・管理は？	新規	新規	新規	新規
CQ420	CQ417	非感染性外陰掻痒症の診断と治療は？	無	無	修正なし	有

2023年	2020年	タイトル	タイトル変更	Answer変更	Answer 変更の内容	解説変更
CQ421	CQ418	閉経後の女性に腟・外陰部の不快症状の訴えがあったら？	無	有	A5 削除	有
CQ422	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？	無	有	A1 修正，A2 追加	有
CQ423	CQ420	尿失禁の診断は？	無	有	A3 修正	有
CQ424	CQ421	腹圧性尿失禁・混合性尿失禁の治療は？	無	有	A2 修正	有
CQ425	CQ422	過活動膀胱の外来管理は？	無	無	修正なし	有
CQ426	CQ423	骨盤臓器脱の診断は？	無	有	A1 修正	有
CQ427	CQ424	骨盤臓器脱の治療は？	無	有	A3，4 修正	有
CQ428	CQ425	ガス失禁，便失禁の訴えがあったときの初期対応は？	無	有	A1 修正	有
CQ429	CQ426	パートナーからの暴力を疑った時の対応は？	無	有	A3 一部追加，修正	有
CQ430	CQ427	性暴力を受けた女性への対応は？	無	有	A2 ～ 5 修正	有
CQ431	CQ428	性虐待が疑われる女児への対応は？	無	無	修正なし	有
CQ432	CQ429	性別不合（性同一性障害）のホルモン療法の取り扱いは？	有	有	A2 ～ 4，7 修正	有

新規 CQ 採用の背景

CQ230　腫瘍マーカーの上昇のみ認め婦人科外来に受診した場合の対応は？

Answer

1. 問診，視触診，内診，超音波検査などを行い，悪性腫瘍に関連する器質的異常がないことを確認する.（B）
2. 月経中にはCA125 値の一過性上昇が生じるため，それ以外の時期に測定する.（B）
3. 悪性腫瘍に関連する器質的異常が示唆される場合には，専門医療機関もしくは対応可能な医療機関に紹介する.（B）

【新規 CQ 採用の背景】

日常外来において，検診などで腫瘍マーカーの高値を指摘されて受診する患者に遭遇する機会は少なくない．このため，各種腫瘍マーカーで偽陽性が生じる疾患や状態を意識した外来診療の方法に関するCQを新設した.

外来におけるプライマリーな診察において，器質的疾患の有無を確認する，各種腫瘍マーカーの偽陽性が生じる疾患や状態を念頭におく，さらに悪性腫瘍に関連する器質的異常が示唆される場合には専門医療機関もしくは対応可能な医療機関に紹介する，という3 項目をAnswerに設定した.

推奨レベルすべてのAnswerをBとした.

CQ319　不妊症・不育症診療時に判明した潜在性甲状腺機能低下症かつ/または甲状腺自己抗体陽性の取り扱いは？

Answer

1. 甲状腺自己抗体の有無，血中 TSH，fT_4 値，不妊治療の方法などを総合的に判断し，必要に応じ $L\text{-}T_4$ 補充を行う.（C）
2. 必要に応じて甲状腺疾患に豊富な知識・経験のある医師と連携して管理を行う.（B）

【新規 CQ 採用の背景】

潜在性甲状腺機能低下症の概念が浸透し，流産予防などを目的としてレボチロキシン補充が行われるようになった．一方で，エビデンスとなる研究については，潜在性甲状腺機能低下症の定義（TSH 値，甲状腺自己抗体の有無），対象疾患・患者（流産既往の有無，不妊患者の場合，ART 患者か否かな

ど) にバリエーションがある．このような状況をふまえ，レボチロキシン補充の必要性について一定のコンセンサスを提示する必要があると考え，新規 CQ として採用した．

CQ402　SARS-CoV-2 感染者におけるOC・LEPの使用の注意は？
Answer
1．重症または中等症ではOC・LEPの内服を中止する．(B)
2．軽症または無症状の場合はOC・LEPの内服は継続できる（黄体ホルモン製剤単剤への変更の必要はない)(B)
＜HRTについてはCQ410を参照のこと＞
【新規 CQ 採用の背景】
COVID-19のパンデミックに鑑み，COVID-19とOC・LEPについてCQを新設した．
当初の内容は2021 年 9 月 30 日までの文献検索に基づいた記載であったが，その後のSARS-CoV-2そのものの変異，ワクチンの効果や抗体カクテル療法により，2023 年の本ガイドライン発刊時にはCQそのものが不要になる可能性が2021 年 8 月の全体会議で議論された．またワクチンとOC・LEPに関しては当時十分なエビデンスがなく，あえて記載しなかった．2022 年 6 月 18 日のコンセンサスミーティングでの議論討議を経て，日本産科婦人科学会雑誌 2022 年 12 月号に掲載したパブリックコメント募集用の原稿には，「今後，変異型ウイルスによる感染状況次第では，このCQ 自体の変更を検討する必要もある」と記載した．
2022 年 10 月 24 日，日本産科婦人科学会は「エストロゲン製剤を含むホルモン剤や経口避妊薬を服用されている皆様へ」とする声明で，①新型コロナウイルスに感染している状態でのエストロゲン製剤を含むホルモン剤や経口避妊薬の服用は，新型コロナウイルス感染による症状が無症状もしくは軽症の場合は，継続できる（黄体ホルモン製剤単剤への変更の必要はない)．②新型コロナウイルス感染による症状のために入院を要するような中等症，重症例の場合は，エストロゲン製剤を含むホルモン剤や経口避妊薬は中止する．③新型コロナウイルスワクチン接種前にエストロゲン製剤を含むホルモン剤や経口避妊薬を中止する必要はない．と発表した．
その後，パブリックコメント締切りの2023 年 1 月 13 日までに意見がなかったため，前述した日本産科婦人科学会からの「エストロゲン製剤を含むホルモン剤や経口避妊薬を服用されている皆様へ」に準拠した形で，SARS-CoV-2 関連のCQ402，410の修正を行った．
日本政府は2023 年 1 月 27 日に，2023 年 5 月に感染症法上の位置づけを 2 類相当から 5 類に移行すると発表し，2 月 10 日には，マスク着用も 3 月 13 日から屋内・屋外を問わず個人の判断に委ねる方針を決定していた．その後感染症法第 44 条の 2 第 3 項の規定に基づき，今般の新型コロナウイルス感染症について，2023 年 5 月 7 日をもって「新型インフルエンザ等感染症」と認められなくなることを公表した．これに伴い今般の新型コロナウイルス感染症については，2023 年 5 月 8 日から感染症法の「5 類感染症」に位置づけることとなった．3 年ごとの本ガイドライン改定ではウイルスの変異や社会変化に追い付けないため，今後も最新情報に臨機応変に対応する必要がある．

CQ410　SARS-CoV-2 感染者におけるHRTの使用の注意は？
Answer
1．重症または中等症ではHRTを中止する．(B)
2．軽症または無症状の場合はHRTは継続できる．(B)
＜OC・LEPについてはCQ402を参照のこと＞
【新規 CQ 採用の背景】
COVID-19のパンデミックに鑑み，COVID-19とHRTについてCQを新設した．
内容は2021 年 9 月 30 日までの文献検索に基づいた記載であり，今後の変異型ウイルスの感染状況次第ではCQの変更を検討する必要もあることや，ワクチンの効果や抗体カクテル療法により2023 年にはCQそのものが不要になる可能性が全体会議で討議されたが，前述のCQ402と同様の

経緯で，2022 年 10 月 24 日の日本産科婦人科学会発表「エストロゲン製剤を含むホルモン剤や経口避妊薬を服用されている皆様へ」に準拠した形で修正した．

CQ419　婦人科がん治療後に生じる諸症状・疾患に対する予防・管理は？

Answer

1. 自然閉経前に卵巣機能低下を来した場合は，
   1）高血圧，脂質異常症，糖尿病の発症に留意する．（C）
   2）骨粗鬆症予防のために日常生活の改善や早期からの薬物療法を行う．（B）
   3）根治性が期待される婦人科がん治療後のHRTは，がんの再発に影響せず長期継続が可能であることを説明する．（B）
2. 高齢のがんサバイバーではロコモティブシンドロームやフレイルに留意する．（C）
3. 女性下部尿路症状（FLUTS）と性器症状の有無を確認する．（C）
4. リンパ浮腫の発症および重症化予防に努める．（B）

【新規 CQ 採用の背景】

婦人科がんサバイバーの増加をふまえ，婦人科がん治療後に生じる諸症状・疾患に対する管理をCQに取り上げた．早期に卵巣機能低下を来したがんサバイバーと，高齢のがんサバイバーに分けて記載した．高齢のがんサバイバーのロコモティブシンドロームやフレイルに注目した．またリンパ浮腫の複合的治療（リンパドレナージなど）の治療費が2016 年より保険適用となったこともふまえて今回取り上げた．

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5 点が期待される．

1）患者の健康維持
2）産婦人科医療施設における適正な医療水準の確保
3）産婦人科医療安全性の向上
4）人的ならびに経済的負担の軽減
5）医療利用者（患者）・医療提供者の協同意思決定支援

本書の対象と利用法

日常的に婦人科外来診療に従事する医師と患者を対象とした．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・治療法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・治療法など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・治療法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．本書の解説では患者の視点にも注意を払っており，しばしば患者およびその家族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．同時に産婦人科医師のみならず，メデカルスタッフにとっても婦人科診療の教材として利用可能な内容としている．

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．

本書の構成

本書では，2020 年版の99 項目のうち1 項目を削除し，新規 5 項目を追加した結果，103 項目のClinical Question（CQ）が設定され，それに対するAnswerが示されている．感染症は12 項目，腫瘍は30 項目，内分泌・不妊は29 項目，女性医学は32 項目である．そのうち，2020 年版からタイトル自体を変更したのが12 項目（12%），Answerを変更したものは70 項目（71%）に及ぶ．解説はすべてにおいて最新情報に更新している．

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刊されている『産婦人科専門医のための必修知識』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した．

作成の基本方針

作成にあたり全国の各地域から作成委員が招集され，作成委員会が結成された．作成委員会は2020 年 11 月 15 日から2022 年 5 月 26 日に至るまで合計 11 回開催され，原案作成を担当した．他学会との連携が必要な疾患に関するCQ ついては，その記載内容について照会・確認を行った．各CQ とAnswer（以下，CQ & A）に関しては，それぞれに関連するキーワードにより2022 年 4 月までの内外の論文やウェブサイトの情報について網羅的な検索を行い，ハンドサーチにより収集された情報も加えながらエビデンスを収集した．その後に，学会や当局などから重要な声明などや方針

の変更が行われたものについては，その重要性を鑑み追記もしくは修正を行った．作成委員全員が参加する会議にてすべてのCQ & Aを査読し，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・治療法を推奨することとした．作成委員による各 CQ & Aの推奨レベルの合議判定については別途 XXVIIページに記載した．

評価委員会は全国各地域から選出された産婦人科医師に加え，医療者と患者をつなぐ支援団体から選出された委員も交えて評価を行った．各担当者が評価意見を作成し，これを基に全員参加の合議会議にて検討し，担当者が評価意見を完成させた．この評価委員会の意見を基に，作成委員会は再度原案を検討するとともに，コンセンサスミーティングとパブリックコメントによりすべての会員の意見を考慮に入れて，本書を完成させた．

2017 年版以前の本ガイドラインでは，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 年版より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，C）が記載されている．解説中にはAnswer 内容に至った経緯など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，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，医療経済的観点などを総合的に勘案し，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：（実施することなどを）強く勧める
B：（実施することなどが）勧められる
C：（実施することなどが）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．

推奨レベル一致率

推奨レベルは作成委員会の合議で決定されたが，全員の一致をみたわけではない．各委員が妥当だとした推奨レベル一覧を別途明示した．診療の参考にしていただきたい．

自施設で対応困難な検査・治療など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･治療などが勧められている場合がある．その場合には「それらに対して対応可能な施設に相談・紹介・搬送する」という意味合いが含められている．具体的には以下のような解釈となる．

A：自院で対応不能であれば，可能な施設への相談・紹介または搬送を「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・紹介または搬送を「勧める」
C：自院で対応不能であれば，可能な施設への相談・紹介または搬送を「考慮する」
以下に解釈例を示す．

例「CIN1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（一部例外あり）.

PubMed 検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search “Condyloma Acuminata / therapy or drug therapy or radiotherapy or surgery”2,166, #2 Search “genital or anogenital and warts or condyloma acuminata” 2,620, #3Search “imiquimod or cryotherapy or cryosurgery or lase vaporization or salicylic acid orsinecatechin or photodynamic therapy or ablative or ingenol mebutate or immunotherapy”534,858, #4 Search #2 and #3 736, #5 Search #1 or #4 2,390, #6 Search #5 Filters: English, Japanese from 2011-2020 507. 重要な文献をハンドサーチで追加した.

医中誌検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#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” 815, #2Search “ 尖圭コンジローマ” 2,067, #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” 786,135, #4 Search “#2 and #3” 520, #5 Search “#1 or#4” 929, #6 Search #6 Search (#5) and (DT = 2011:2020 LA =日本語 , 英語) 446. 重要な文献をハンドサーチで追加した.

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：厚生労働省：「令和元年度　市区町村におけるがん検診の実施状況調査」. 第 31 回がん検診のあり方に関する検討会（資料）, 2020：https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_10598.html（最終アクセス日 2022 年 11 月 29 日）
・コクランレビューを引用文献とする場合：Mücke M, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2015; 5: CD006788 PMID: 26026155（I）

(*) PMIDから論文にアクセスする方法

文献検索にかけ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, または権威者の意見

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，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．

作成資金

本書は日本産科婦人科学会および日本産婦人科医会の資金提供によって作成された.

公開

本書を冊子（電子版を含む）として出版し，広く一般にも利用されるようにする．また，一定期間を経たあと，日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会ホームページに公開する.

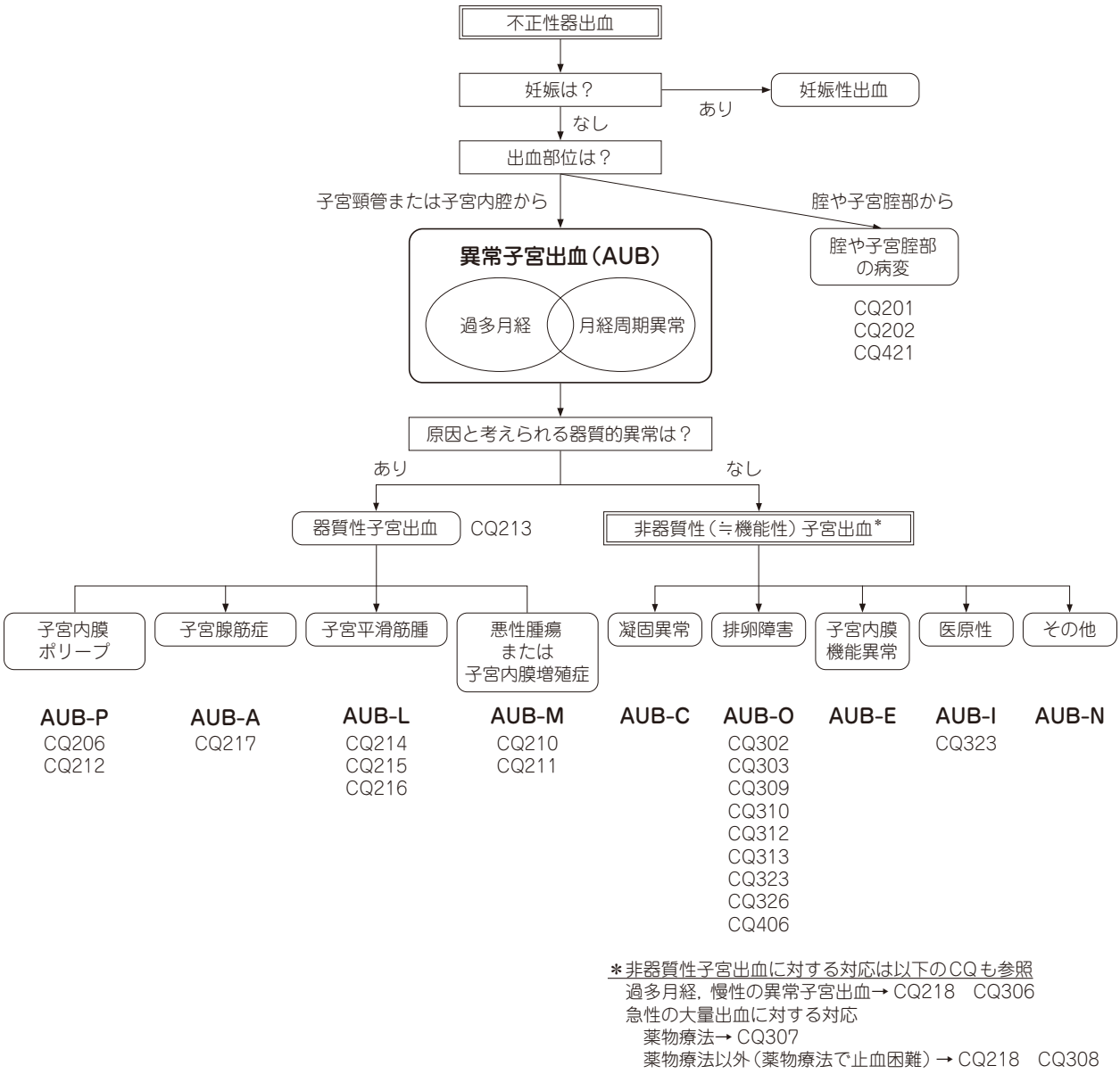
改訂と有効期限

本ガイドラインは3 年ごとに見直し・改訂作業を行う予定であり，その有効期限は次期ガイドライン出版までとする．また，本書では会員諸氏の期待に十分応えるだけの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.

「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』に記載されているが，定義はされていない．一方，海外では国際産婦人科連合（International Federation of Gynecology and Obstetrics：FIGO）の提案によるAUB（abnormal uterine bleeding）という概念が浸透しつつある．FIGOではAUB System 1として月経を含む子宮からの出血のnormalとabnormalを定義し，System 2として原因別分類（PALM-COEIN）を提唱している．

2020 年版の本ガイドラインでは，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」などを定義し，「不正性器出血」の鑑別診断のかたちで各 CQ & A を再構成したフローチャートを提示したが，2023 年版においても同様の形式を踏襲することとした（図 1）．



（図 1）　生殖年齢女性のabnormal uterine bleeding（異常子宮出血）に関するFIGOの用語・分類体系と本書のCQとの対応

用語およびフローチャートの説明

患者の主訴としては，出血が子宮からのものか否かについては確定することができないため，「不正（性器）出血」の用語を用いる．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鑑別し，子宮頸管または子宮内腔からの出血の場合を本書では「AUB」とする．AUBの日本語訳には「異常子宮出血」をあてる．FIGO AUB System 1は症状別分類であり，この中には過多月経や月経周期異常などが含まれる．FIGO AUB System 1は性成熟期女性を対象にした分類であり，同じ原因疾患でも閉経後に出血を来すことがあるため，閉経後の出血については閉経後出血を，閉経後や特殊な場合を含む子宮からの出血についてはAUB/ 異常子宮出血ではなく，より広い意味での（不正）子宮出血の用語を使用する．AUBはFIGO System 2により「器質性子宮出血」と「非器質性子宮出血」に分類される．「器質性子宮出血」には「内膜ポリープ（polyp）」「子宮腺筋症（adenomyosis）」「平滑筋腫（leiomyoma）」「悪性腫瘍および内膜増殖症（malignancy and hyperplasia）」が含まれる．「非器質性子宮出血」は「凝固異常（coagulopathy）」「排卵障害（ovulatory dysfunction）」「子宮内膜機能異常（endometrial）」「医原性（iatrogenic）」「その他（not otherwise classified）」に分類される（後述）．「非器質性子宮出血」の内容は，わが国で使用されてきた「機能性子宮出血」とほぼ同義であるが，機能性子宮出血の英訳である（dys）functional uterine bleedingについてはFIGOでは使用を推奨していないことに注意が必要である．FIGO AUB Systemは一般的に慢性的な出血を対象とするが，臨床的には急性の異常出血への対応も重要であるため，該当CQを本フローチャートに含めた．

FIGO AUB System 1

FIGO System 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「normal」および「abnormal」な子宮出血の用語とパラメーターを標準化するために，2007年に提唱された[1)2)]．現在のSystem 1は2018年に改訂されたものである[3)]．AUBは，FIGO System 1に示された「normal」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，日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会では「異常子宮出血」を，「経血量，月経周期（頻度），月経持続期間，規則性において標準的な月経および消退出血と異なる子宮*からの出血」（*腔内異物・外傷・腟炎・子宮腔部腫瘍・子宮腟部びらんなど，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）と定義している[4)]．

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（日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会による日本語訳を表1に示す）[4)]．

（表 1） FIGO AUBシステム1　日本語版

パラメーター	標準	異常	☑
月経周期	出血なし＝無月経		□
	希発（>38 日）		□
	標準（≥24 日，≤38 日）		□
	頻発（<24 日）		□
持続期間	標準（≤8 日）		□
	過長（>8 日）		□
規則性	標準もしくは順調（最短と最長周期の差が≤7-9 日*）		□
	不順（最短と最長周期の差が≥8-10 日）		□
経血量 （患者主観）	過少		□
	標準		□
	過多		□
月経間期出血 （月経と月経の間の出血）	なし		□
	不定期		□
	規則的	早期	□
		中間期	□
		後期	□
エストロゲン・プロゲスチン合剤やプロゲスチン単剤を含む性ステロイド製剤等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）		□
	なし		□
	あり		□

*月経周期の規則性（変動：最短と最長の周期の差）の標準範囲：≤9 日（18 ～ 25 歳），≤7 日（26 ～ 41 歳），≤9 日（42 ～ 45 歳）．18 歳未満，46 歳以上については症例ごとに判断する．IUS，intrauterine system

（文献 4より引用）

FIGO AUB System 2 (PALM-COEIN)

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]．AUBの後に，それぞれの頭文字を付し原因疾患を表す記載方法が提案されている（AUB-P，AUB-A，AUB-Cなど）．

1）AUB-P

経腟超音波検査に加え，子宮鏡，ソノヒステログラフィーによる診断が推奨されている[3]．

2）AUB-A

経腟超音波による診断基準として，筋層の肥厚，筋層内の嚢胞，筋層内高エコー領域，扇状の陰影（シャドウ），内膜直下の線状エコー，筋層を横断する血管影，ジャンクショナルゾーンの不整・断裂などが提案されている[6]．

3）AUB-L

FIGO AUB System 2では筋腫の位置などによりタイプ0 ～ 8（粘膜下から漿膜下方向で数字が増える）の亜分類を設けている[3]．

4）AUB-M

子宮内膜がん，子宮肉腫，子宮内膜（異型）増殖症などが含まれる．

5）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．

6）AUB-O

多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome：PCOS），甲状腺機能低下症，高プロラクチン血症，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，さまざま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．向精神薬などの薬剤による排卵障害から生じたAUBはAUB-Iに分類される．

7）AUB-E

排卵障害を含む明らかな原因を認めない場合はAUB-Eに分類される．Endothelin-1やPGF2α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．

8）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．

9）AUB-N

AUBを来すが病態が不明な原因として，動静脈奇形，帝王切開瘢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．

1）Fraser IS, et al: Fertil Steril 2007; 87: 466—476 PMID: 17362717
2）Fraser IS, et al: Hum Reprod 2007; 22: 635—643 PMID: 17204526
3）Munro MG, et al: Int J Gynaecol Obstet 2018; 143: 393—408 PMID: 30198563
4）生殖・内分泌委員会：報告．日本産科婦人科学会雑誌，2020；72：667—675
5）Munro MG, et al: Int J Gynaecol Obstet 2011; 113: 3—13 PMID: 21345435
6）Van den Bosch T, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 46: 284—298 PMID: 25652685
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

2020 年版の本ガイドラインにおいて，2017 年版までに使用されていたKaufmann 療法を「エストロゲン･プロゲスチン療法」に，Holmstrom 療法を「プロゲスチン療法」に統一表記することとした．これは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ることがその理由であった．2023 年版でも2020 年版の記載を踏襲しており，CQ，Answer および解説本文に「Kaufmann 療法」，「Holmstrom 療法」の記載はない．しかし，本書で使用したエストロゲン・プロゲスチン療法，プロゲスチン療法に該当する意味で，Kaufmann 療法，Holmstrom 療法を用いている他の教科書・成書などもいまだに存在することから，2020 年版の解説を以下に残しておくこととした．

Kaufmann 療法について

生理的な月経周期に伴う卵巣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．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第 2 度無月経と子宮性無月経の鑑別に用いられたほか，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・プロゲスチン投与法のことを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 日間にプロゲスチ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 Gynäkol 1932; 56: 2058—2061
2）Boschann HW: Ann NY Acad Sci 1958; 71: 727—752 PMID: 13583829

Holmstrom 療法について

1954 年にHolmstromが，とく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），その後に止血が期待される．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 group 2に相当する視床下部・下垂体性機能異常〔エストラジオール（estradiol：E_2）正常範囲，黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）・卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：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おかれていること，血中ホルモン値の測定が困難な時代に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剝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，子宮内膜掻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，若年女性とくに性交経験のない女性においては反復する子宮内膜掻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，本書や米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists：ACOG）のガイドライン[4)]などを参照されたい．

1）Holmstrom EG: Am J Obstet Gynecol 1954; 68: 1321—1329 PMID: 13207224
2）Holmstrom EG: J Am Med Assoc 1954; 156: 580—582 PMID: 13201356
3）Munro MG, et al.: Fertil Steril 2011; 95: 2204—2208 PMID: 21496802
4）ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology: Int J Gynaecol Obstet 2001; 72: 263—271 PMID: 11296797

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KaufmannによるKaufmann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チンの双方を作用させるKaufmann療法はBoschannが1950年代に改良した方法[3]です．Kaufmann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2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.（2022年8月再度，用語委員会に確認済）

1）Holmstrom EG: Am J Obstet Gynecol 1954; 68: 1321—1329 PMID: 13207224
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—2061
3）Boschann HW: Ann NY Acad Sci 1958; 71: 727—752 PMID: 13583829

不妊治療の保険適用に関連する事項

人工授精などの一般不妊治療，体外受精・顕微授精などの生殖補助医療については2022年4月1日から保険適用となった．また不妊治療に用いられる多数の薬剤についても公知申請により保険適用もしくは効能・効果追加となった．本書にも，この不妊治療の保険適用に関連するCQがある．そこで，以下に検査・手技・薬剤ごとに関連するCQを列挙し，厚生労働省が自治体・医療機関向けに作成した資料『不妊治療に関する支援について』（全体版，令和5年4月1日時点版）[1]を参照しつつ，今回の保険適用について簡単に説明しておく．

・抗ミュラー管ホルモン（AMH）測定（CQ318，324，327）
不妊症の患者に対して，調節卵巣刺激療法における治療方針の決定を目的に実施される．
・Y染色体微小欠失検査（CQ321）
不妊症の患者に対して，精巣内精子採取術の適応の判断を目的に実施した場合に，患者1人につき1回に限り算定する．
・人工授精（CQ320，321，325）
不妊症の患者またはそのパートナーが，ア）精子・精液の量的・質的異常，イ）射精障害・性交障害，ウ）精子頸管粘液不適合，エ）機能性不妊のいずれかに該当する場合であって，当該患者のパートナーから採取した精子を用いて，妊娠を目的として実施した場合に算定される．
・レトロゾール（CQ320，324，326）
効能・効果追加：生殖補助医療における調節卵巣刺激，多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発，原因不明不妊における排卵誘発

・クロミフェンクエン酸塩錠（CQ321，327）
効能・効果追加：乏精子症における精子形成の誘導，生殖補助医療における調節卵巣刺激
・メトホルミン塩酸塩（CQ326，327）
効能・効果追加：多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発，多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激．ただし，肥満，耐糖能異常，またはインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る．
・ジドロゲステロン（CQ327）
効能・効果追加：生殖補助医療における黄体補充
・カベルゴリン（CQ327）
効能・効果追加：生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制
注意喚起追加：多嚢胞性卵巣症候群の有無，血清抗ミュラー管ホルモン濃度，血清エストラジオール濃度，卵胞数などに基づき，生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症リスクが高いと判断される患者に対してのみ，本薬を投与すること．
・ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG 製剤）（CQ324，327）
効能・効果追加：生殖補助医療における卵胞成熟および黄体化，一般不妊治療（体内での受精を目的とした不妊治療）における排卵誘発および黄体化
用法・用量追加：通常，ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして，5,000 単位を単回筋肉内注射または皮下注射するが，患者の状態に応じて投与量を 10,000 単位とすることができる．
注意喚起追加：在宅自己注射を行う場合は，患者に投与法および安全な廃棄方法の指導を行うこと．
・ゴナドトロピン製剤（ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン，hMG 製剤；精製下垂体性性腺刺激ホルモン，uFSH 製剤）（CQ320，324，327）
効能・効果追加：生殖補助医療における調節卵巣刺激
注意喚起追加：在宅自己注射を行う場合は，患者に投与法および安全な廃棄方法の指導を行うこと．

1）厚生労働省：不妊治療に関する支援について　令和５年４月１日時点版（全体版）：https://www.mhlw.go.jp/content/230401zen.pdf（最終アクセス2023 年５月５日）

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，本書では，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ないため，Answerでは「ゴナドトロピン製剤」という用語を使用し，解説では「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．

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023 版
CQ と Answer の推奨レベル一致一覧

N は新規 CQ

CQ 番号	タイトル	Answer 番号	推奨レベル	推奨レベル一致率 (%)		
				A	B	C
101	クラミジア子宮頸管炎の診断と治療は？	1	A	100 (29/29)		
		2	B		100 (29/29)	
		3	A	100 (29/29)		
		4	B		100 (29/29)	
		5	B	3.3 (1/29)	96.7 (28/29)	
102	淋菌感染症の診断と治療は？	1	A	100 (29/29)		
		2	B		100 (29/29)	
		3	B		100 (29/29)	
		4	B		100 (29/29)	
		5	B		100 (29/29)	
		6	B	3.3 (1/29)	96.7 (28/29)	
		7	B		100 (29/29)	
103	性器ヘルペスの診断と治療は？	1	B		100 (29/29)	
		2	B		100 (29/29)	
		3	A	100 (29/29)		
		4	B		100 (29/29)	
104	外陰尖圭コンジローマの診断と治療は？	1	B		100 (29/29)	
		2	B		100 (29/29)	
		3	C			100 (29/29)
105	梅毒の診断と治療は？	1	A	100 (29/29)		
		2	A	100 (29/29)		
		3	A	100 (29/29)		
		4	A	100 (29/29)		
		5	B		100 (29/29)	
		6	B		100 (29/29)	
106	腟トリコモナス症の診断と治療は？	1	B	3.3 (1/29)	96.7 (28/29)	
		2	C			100 (29/29)
		3	A	100 (29/29)		
		4	B	3.3 (1/29)	96.7 (28/29)	
107	カンジダ外陰腟炎の診断と治療は？	1	B	3.3 (1/29)	96.7 (28/29)	
		2	A	100 (29/29)		
		3	A	100 (29/29)		
108	細菌性腟症の診断と治療は？	1	C			100 (29/29)
		2	A	100 (29/29)		
109	骨盤内炎症性疾患 (PID) の診断は？	1	B		100 (29/29)	
110	骨盤内炎症性疾患 (PID) の治療は？	1	B		100 (29/29)	
		2	B		100 (29/29)	
		3 1)	B		100 (29/29)	
		3 2)	B		100 (29/29)	
		4	C			100 (29/29)
111	尿路感染症の診断と治療は？	1 1)	A	100 (29/29)		
		1 2)	B		100 (29/29)	
		2 1)	B		100 (29/29)	
		2 2)	B		100 (29/29)	
		2 3)	B		100 (29/29)	
		2 4)	B		100 (29/29)	
		3 1)	A	96.7 (28/29)	3.3 (1/29)	
		3 2)	B		100 (29/29)	
		3 3)	B		96.7 (28/29)	3.3 (1/29)
112	性感染症のスクリーニング (セット検査) は？	1	B		100 (29/29)	
		2	B		100 (29/29)	
		3	C			100 (29/29)

CQ番号	タイトル	Answer番号	推奨レベル	推奨レベル一致率(%)		
				A	B	C
201	子宮頸部細胞診の適切な実施法は？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
202	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？	1	B		100(29/29)	
		2 1)	B		100(29/29)	
		2 2)	B		100(29/29)	
			C			100(29/29)
		3 1)	C			100(29/29)
		3 2)	C			100(29/29)
203	ハイリスクHPV検査はどのような場合に使うか？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
204	組織診で確認されたCIN1/2の管理・治療は？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
205	子宮頸部円錐切除術の低侵襲代用法としてのLEEP，レーザー蒸散術はどのような場合に行うか？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
206	子宮頸管部のポリープ状病変の取り扱いは？	1	B	3.3(1/29)	96.7(28/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
		4	B		100(29/29)	
207	HPVワクチン接種の対象は？	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
		6	B		100(29/29)	
208	HPVワクチン接種の際の説明は？	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	A	100(29/29)		
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
		6	B		100(29/29)	
		7	A	100(29/29)		
		8	A	100(29/29)		
		9	B		100(29/29)	
		10	A	100(29/29)		
209	HPVワクチン接種の方法は？	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	B		100(29/29)	
		4	A	100(29/29)		
		5	A	100(29/29)		
		6	A	100(29/29)		
210	子宮内膜細胞診の適切な採取法と検査対象者は？	1	B		100(29/29)	
		2	C			100(29/29)
211	異型のない子宮内膜増殖症の診断と治療は？	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
		4	C			100(29/29)
		5	C			100(29/29)
		6	C			100(29/29)

CQ番号	タイトル	Answer番号	推奨レベル	推奨レベル一致率(%)		
				A	B	C
212	子宮内膜ポリープの診断法および取り扱いは？	1	A	100(29/29)		
		2	B		96.7(28/29)	3.3(1/29)
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
213	子宮鏡検査はどのような場合（疾患）に行うか？	1	C			100(29/29)
		2	B		100(29/29)	
214	子宮鏡下子宮筋腫摘出術を行うのは？	1	B		100(29/29)	
215	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？―子宮鏡下や腟式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く―	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
		4	C			100(29/29)
		5	C			100(29/29)
216	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？―子宮鏡下や腟式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除く―	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
		4	C			100(29/29)
217	子宮腺筋症の診断と治療は？	1	B		100(29/29)	
		2	C			100(29/29)
		3	B		100(29/29)	
218	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？	1	B		100(29/29)	
		2 1)	A	100(29/29)		
		2 2)	B		100(29/29)	
		2 3)	A	100(29/29)		
		2 4)	A	100(29/29)		
219	良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞の鑑別診断と管理は？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
		4	C			100(29/29)
		5	A	100(29/29)		
220	出血性黄体嚢胞・卵巣出血の診断は？	1	B		100(29/29)	
		2	B		96.7(28/29)	3.3(1/29)
		3	B		100(29/29)	
221	卵巣子宮内膜症性嚢胞（チョコレート嚢胞）の管理と治療は？	1	B		96.7(28/29)	3.3(1/29)
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	B	3.3(1/29)	96.7(28/29)	
222	嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
223	バルトリン腺嚢胞の取り扱いは？	1	B		100(29/29)	
		2	B		96.7(28/29)	3.3(1/29)
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
224	婦人科がん治療後の経過観察は？	1	C			100(29/29)
		2	C	3.3(1/29)		96.7(28/29)
225	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？	1	B	3.3(1/29)	96.7(28/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
226	乳がん検診はどのように行うか？	1	A	100(29/29)		
		2	C			100(29/29)
		3	C			100(29/29)
		4	C			100(29/29)
		5	B		100(29/29)	

CQ番号	タイトル	Answer番号	推奨レベル	推奨レベル一致率(%)		
				A	B	C
227	乳腺症の管理はどのように行うか？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	A	100(29/29)		
228	家族性腫瘍について問われた場合の対応は？	1	C			100(29/29)
		2	B		100(29/29)	
229	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？	1	B		100(29/29)	
		2	C			100(29/29)
230N	腫瘍マーカーの上昇のみ認め婦人科外来に受診した場合の対応は？	1	B			100(29/29)
		2	B		96.7(28/29)	3.3(1/29)
		3	B		100(29/29)	
301	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？	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	A	100(29/29)		
302	月経周期異常を診断する場合の留意点は？	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
		6	B		100(29/29)	
		7	B		100(29/29)	
303	排卵障害による月経周期異常の治療法は？	1	B		100(29/29)	
		2 1)	B		100(29/29)	
		2 2)	B		100(29/29)	
		2 3)	C			100(29/29)
		3	B		100(29/29)	
304	月経周期の調節方法は？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
305	機能性月経困難症の治療は？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
306	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？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
307	器質性疾患のない急性異常子宮出血に対する薬物療法は？	1	B		100(29/29)	
		2	C			100(29/29)
		3	C			100(29/29)
		4	C			100(29/29)
308	器質性疾患のない急性異常子宮出血に対する薬物療法以外の治療は？	1	B		100(29/29)	
309	思春期女子の診察上の留意点は？	1 1)	B		100(29/29)	
		1 2)	B		100(29/29)	
		1 3)	B		100(29/29)	
		1 4)	B		100(29/29)	
310	思春期女子の月経異常治療上の留意点は？	1	C			100(29/29)
		2	C			100(29/29)
		3	B		100(29/29)	
311	初経の遅れを相談されたら？	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	A	100(29/29)		
		4	A	100(29/29)		
		5	C			100(29/29)

CQ番号	タイトル	Answer番号	推奨レベル	推奨レベル一致率(%)		
				A	B	C
312	体重減少性無月経の取り扱いは？	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
		6	B		100(29/29)	
		7	B		100(29/29)	
313	早発卵巣不全(POI)の取り扱いは？	1	A	100(29/29)		
		2	B	3.3(1/29)	96.7(28/29)	
		3	B	3.3(1/29)	96.7(28/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	C			100(29/29)
314	ターナー症候群の管理は？	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	A	100(29/29)		
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
315	46,XY 性分化疾患の管理は？	1	B		100(29/29)	
		2	A	100(29/29)		
		3	A	100(29/29)		
		4	A	100(29/29)		
316	先天性の子宮形態異常の診断は？	1	A	100(29/29)		
		2 1)	A	100(29/29)		
		2 2)	A	100(29/29)		
		2 3)	B		100(29/29)	
		2 4)	B		100(29/29)	
		2 5)	C			100(29/29)
		2 6)	C			100(29/29)
		3	B		100(29/29)	
317	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群の管理は？	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	A	100(29/29)		
		4	C			100(29/29)
318	不妊症の原因検索としての一次検査は？	1	B	3.3(1/29)	96.7(28/29)	
		2	A	100(29/29)		
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
		6	A	100(29/29)		
		7	B		100(29/29)	
319N	不妊症・不育症診療時に判明した潜在性甲状腺機能低下症かつ/または甲状腺自己抗体陽性の取り扱いは？	1	C			100(29/29)
		2	B		100(29/29)	
320	原因不明不妊に対する対応は？	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
321	男性不妊治療は？	1	B		100(29/29)	
		2	C			100(29/29)
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
		6	C			100(29/29)
		7	B		100(29/29)	
322	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？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
		4	B		100(29/29)	

CQ番号	タイトル	Answer番号	推奨レベル	推奨レベル一致率(%)		
				A	B	C
323	高プロラクチン血症の治療は？	1	B	3.3(1/29)	96.7(28/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	A	100(29/29)		
324	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）	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
325	人工授精を実施するうえでの留意点は？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
326	多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の診断と治療は？	1	A	100(29/29)		
		2 1)	B		100(29/29)	
		2 2)	B		100(29/29)	
		3 1)	B		100(29/29)	
		3 2)	B		100(29/29)	
		3 3)	B		100(29/29)	
		3 4)	B		100(29/29)	
		3 5)	B		100(29/29)	
		3 6)	B		96.7(28/29)	3.3(1/29)
327	卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症・重症化予防と管理は？	1	B	3.3(1/29)	96.7(28/29)	
		2	B	3.3(1/29)	96.7(28/29)	
		3 1)	B		100(29/29)	
		3 2)	B		100(29/29)	
		3 3)	B		100(29/29)	
		3 4)	B		100(29/29)	
		3 5)	A	100(29/29)		
		4 1)	B		100(29/29)	
		4 2)	C			100(29/29)
		4 3)	C			100(29/29)
		5	C			100(29/29)
		6	B		100(29/29)	
		7	B		100(29/29)	
328	悪性腫瘍等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？	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
329	不育症に関する染色体異常の取り扱いは？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	A	100(29/29)		
401	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？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	C			100(29/29)
		5	C			100(29/29)
		6	B		100(29/29)	
		7	B		100(29/29)	
		8	B		100(29/29)	
		9 1)	B		100(29/29)	
		9 2)	C			100(29/29)
		10	B		100(29/29)	
		11	B		100(18/18)	
402N	SARS-CoV-2感染者におけるOC･LEPの使用の注意は？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(18/18)	

CQ番号	タイトル	Answer番号	推奨レベル	推奨レベル一致率(%)		
				A	B	C
403	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?	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	A	100(29/29)		
		4	B		100(29/29)	
404	緊急避妊法の実施法とその留意点は?	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	A	100(29/29)		
		4	B		100(29/29)	
405	月経前症候群の診断・管理は?	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
		6	C			100(29/29)
		7	C			100(29/29)
406	女性アスリートの診療上の留意点は?	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	C			100(29/29)
		4	B		100(29/29)	
		5	C			100(29/29)
		6	C			100(29/29)
		7	B		100(29/29)	
407	更年期障害の診断上の留意点は?	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
408	更年期障害への対応は?	1	B		100(29/29)	
		2	C			100(29/29)
		3	C			100(29/29)
		4	B		100(29/29)	
		5	A	96.7(28/29)	3.3(1/29)	
		6	C			100(29/29)
409	ホルモン補充療法(HRT)の有害事象についての説明は?	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
410N	SARS-CoV-2感染者におけるHRTの使用の注意は?	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(18/18)	
411	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?	1	B		100(29/29)	
		2	C			100(29/29)
		3	C			100(29/29)
		4	A	100(29/29)		
412	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?	1	C			100(29/29)
		2	C			100(29/29)
		3	B		100(29/29)	
413	女性性機能不全の管理は?	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	C			100(29/29)
		4	B		100(29/29)	
414	更年期以降の女性の生活習慣病のリスク評価は?	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
		6	B		100(29/29)	

CQ番号	タイトル	Answer番号	推奨レベル	推奨レベル一致率（%）		
				A	B	C
415	女性の脂質異常症の取り扱いは？	1	B		100（29/29）	
		2	B		100（29/29）	
		3	B		100（29/29）	
		4	A	100（29/29）		
		5	B		100（29/29）	
		6	B		100（29/29）	
		7	C			100（29/29）
416	骨粗鬆症を予防するには？	1	B		100（29/29）	
		2	B		100（29/29）	
		3	B		100（29/29）	
		4	B		100（29/29）	
		5	B		100（29/29）	
		6	C			100（29/29）
417	閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？	1	B		100（29/29）	
		2	B		100（29/29）	
		3	B		100（29/29）	
		4	C			100（29/29）
418	閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？	1	A	100（29/29）		
		2	B		100（29/29）	
		3	C			100（29/29）
		4	B		100（29/29）	
		5	C			100（29/29）
419N	婦人科がん治療後に生じる諸症状・疾患に対する予防・管理は？	1　1）	C			100（29/29）
		1　2）	B		96.7（28/29）	3.3（1/29）
		1　3）	B		100（29/29）	
		2	C			100（29/29）
		3	C			100（29/29）
		4	B		100（29/29）	
420	非感染性外陰掻痒症の診断と治療は？	1	B		100（29/29）	
		2	B		100（29/29）	
		3	C			100（29/29）
		4	B		100（29/29）	
		5	B		100（29/29）	
421	閉経後の女性に腟・外陰部の不快症状の訴えがあったら？	1	A	100（29/29）		
		2	B		100（29/29）	
		3	B		100（29/29）	
		4	B		100（29/29）	
422	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？	1	A	100（29/29）		
		2	B		100（29/29）	
		3	B		100（29/29）	
		4	A	100（29/29）		
		5	C			100（29/29）
423	尿失禁の診断は？	1	A	100（29/29）		
		2	B		100（29/29）	
		3	C			100（29/29）
		4	C			100（29/29）
424	腹圧性尿失禁・混合性尿失禁の治療は？	1	B		100（29/29）	
		2	B		100（29/29）	
		3	B		100（29/29）	
		4	A	100（29/29）		
425	過活動膀胱の外来管理は？	1	A	100（29/29）		
		2	B		100（29/29）	
		3	B		100（29/29）	
		4	A	100（29/29）		
		5	C			100（29/29）
		6	B		100（29/29）	

CQ番号	タイトル	Answer番号	推奨レベル	推奨レベル一致率(%)		
				A	B	C
426	骨盤臓器脱の診断は？	1	B		100(29/29)	
		2	A	100(29/29)		
		3	C			100(29/29)
		4	B		100(29/29)	
427	骨盤臓器脱の治療は？	1	B		100(29/29)	
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	C			100(29/29)
		5	B		100(29/29)	
		6	B		100(29/29)	
428	ガス失禁，便失禁の訴えがあったときの初期対応は？	1	A	100(29/29)		
		2	B		100(29/29)	
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
429	パートナーからの暴力を疑った時の対応は？	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3 1)	A	100(29/29)		
		3 2)	A	100(29/29)		
		3 3)	A	100(29/29)		
		3 4)	B		100(29/29)	
430	性暴力を受けた女性への対応は？	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	A	100(29/29)		
		4	A	100(29/29)		
		5	A	100(29/29)		
		6	C			100(29/29)
431	性虐待が疑われる女児への対応は？	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	A	100(29/29)		
		4	A	100(29/29)		
432	性別不合(性同一性障害)のホルモン療法の取り扱いは？	1	A	100(29/29)		
		2	A	100(29/29)		
		3	B		100(29/29)	
		4	B		100(29/29)	
		5	B		100(29/29)	
		6	B		100(29/29)	
		7	C			100(29/29)

『産婦人科診療ガイドライン―婦人科外来編 2023 年版 作成委員・評価委員の利益相反について』

日本産科婦人科学会コンプライアンス委員会は，本ガイドラインの作成ならびに評価を担当した委員に対して，自己申告者自身，配偶者，一親等内の親族，または収入・資産を共有する者および所属する組織・部門の長の利益相反に関する調査を行った．その結果，一部の委員について企業，団体との研究・講演活動を通じた利益相反状態にあったものの，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・コンセンサスミーティング・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ことを確認した．なお，各個人の COI 開示については電子版に掲示した．

A. 自己申告者自身

1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額（1 つの企業・団体からの年間総額が 100 万円以上のもの）
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（1 つの企業の 1 年間の本株式による利益（配当，売却益の総和）が 100 万円以上のもの，あるいは当該株式の 5％以上保有のもの）
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1 つの特許使用料の年間総額が 100 万円以上のもの）
4. 企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発表，助言など）に対し，研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当，講演料などの報酬（1 つの企業・団体からの講演料が年間 50 万円以上のもの）
5. 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料（1 つの企業・団体からの原稿料の年間総額が 50 万円以上のもの）
6. 企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費（1 つの企業・団体から，医学系研究（共同研究，受託研究，治験など）に対して，申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた年間総額が 100 万円以上のもの）
7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（1 つの企業・団体から，申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して，申告者が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた年間総額が 100 万円以上のもの）
8. 企業などが提供する寄附講座（企業などからの寄附講座に所属している場合に，実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた年間総額が 100 万円以上のもの）
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品などで，1 つの企業・団体から受けた報酬が年間 5 万円以上のもの）

   （注）「実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた年間総額」とは，所属する研究機関等が間接経費（オーバーヘッド）を差し引いた後に講座の長或いは当該研究者に割り当てられた年間総額を示す．

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. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額（1 つの企業・団体からの年間総額が 100 万円以上のもの）
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（1 つの企業の 1 年間の本株式による利益（配当，売却益の総和）が 100 万円以上のもの，あるいは当該株式の 5％以上保有のもの）
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のもの）

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. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（1つの企業・団体が契約に基づいて，医学系研究（共同研究，受託研究など）に対して，当該の長が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられたもの）※開示基準額：1,000万円／企業／年
2. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（1つの企業・営利団体から，申告者の研究に関連して提供され，所属研究機関，病院・学部またはセンター，講座の長が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられたもの）※開示基準額：200万円／企業／年

◆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（1名），中外製薬（1名），大塚製薬（1名），診断と治療社（1名），ツムラ（1名），武田薬品工業（1名），富士製薬工業（1名）
5. 該当なし
6. 協和キリン（治験）（1名），バイエル薬品（その他）（1名）
7. 腸管免疫研究所（粘膜免疫・共生微生物学講座，1名）
8. 腸管免疫研究所（粘膜免疫・共生微生物学講座　2022年4月～2024年3月，1名）
9. 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

◆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. 持田製薬（2名），バイエル薬品（2名），大塚製薬（1名），富士製薬工業（1名），ツムラ（1名），アステラス製薬（1名），あすか製薬（1名）
5. 該当なし
6. 赤穂化成（産学共同研究）（1名）
7. 該当なし
8. 茨城県･茨城県厚生農業協同組合連合会（茨城県地域産科婦人科学講座　2020～2030年，1名）
9. 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 法など）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，核酸増幅法のポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）法，strand displacement amplification（SDA）法，transcription mediated amplification（TMA）法などが推奨される（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，ともに抗体価（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，とくに有症状例では，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．

（表 1）　核酸増幅法の比較（クラミジア・淋菌）

	TMA-HPS 法	SDA 法	Real time PCR 法	Real time PCR 法	TRC 法	PCR-QProbe 法
製造元会社	ホロジックジャパン	日本ベクトン・ディッキンソン	ロシュ・ダイアグノスティックス	アボットジャパン	東ソー	東洋紡
製品名	アプティマCombo2 クラミジア/ゴノレア	BD プローブテックET	コバス6800/8800 システムCT/NG	アキュジーン　m-CT/NG	クラミジア／淋菌 rRNA 検出試薬 TRCReady CT/NG	ジーンキューブ®クラミジア・トラコマチス/ナイセリア・ゴノレア
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 腟擦過物	尿道擦過物 子宮頸管擦過物 男性尿 咽頭擦過物・咽頭うがい液	男性尿 子宮頸管擦過物
ターゲット	23rRNA	plasmid DNA	plasmid DNA		RNA	

TMA：transcription mediated amplification
HPS：hybridization protection assay
SDA：strand displacement amplification
PCR：polymerase chain reaction
TRC：transcription reverse-transcription concerted 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	1回4錠　1日1回
	クラリスロマイシン	クラリス®錠 200mg クラリシッド®錠 200mg	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	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	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®点滴注射用 100mg	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®点滴用 500mg	1回500mg　1日1回　点滴投与*　1～2日間　その後，ジスロマック®錠250mg　1回1錠　1日1回　5～6日間

*注射部位疼痛軽減のため，500mLの生食などで希釈して，2時間かけて点滴投与する．

クラミジア子宮頸管炎は，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）や右上腹部に激烈な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，激烈な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 回 100mg　1 日 2 回　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]．近年，非淋菌性子宮頸管炎の起炎菌としてマイコプラズマ・ジェニタリウムが注目されている．クラミジアとマイコプラズマ・ジェニタリウムの同時感染も報告されており[9]，クラミジア治療後，陰性化にもかかわらず症状が持続する場合は，マイコプラズマ・ジェニタリウムの検査（2022 年 6 月に腟トリコモナスおよびマイコプラズマ・ジェニタリウム同時核酸検出が保険適用）も検討する．

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うことが望ましい．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勧める．

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[10]．一般的な性感染症に関するスクリーニングについては，CQ112を参照されたい．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した．また，医中誌でクラミジア子宮頸管炎，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 ～ 2022/12/04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：第 2 部疾患別診断と治療　性器クラミジア感染症．性感染症診断・ガイドライン 2020, 東京：診断と治療社　2020；60―64
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）JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会：性器クラミジア感染症．JAID/JSC 感染症治療ガイド2019, 東京：ライフサイエンス出版　2019；235―237
8）Mikamo H, et al.: J Infect Chemother 2003; 9: 282―283 PMID: 14513403（II）
9）Bjartling C, et al.: Am J Obstet Gynecol 2012; 6: 476.e1―8 PMID: 22483084（III）
10）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一選択とする.（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. 小児に発症した生殖器淋菌感染症は，性的虐待を考慮する（CQ431 参照のこと）.（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．性器淋菌感染患者の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 参照のこと）により病原体を検出し行う．Strand displacement amplification（SDA）法，transcription mediated amplification（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 ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：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（liquid-based cytology：LBC）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)]．

（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	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	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．

5．淋菌の多剤耐性化が世界的に問題視されており，ペニシリンおよびテトラサイクリンだけでなく，これまで特効薬とされていたオフロキサシン，シプロフロキサシンなどニューキノロン系抗菌薬への耐性が80%近くに達している[5]．さらに，1999 年には第 3 世代経口セフェムに対する耐性株が，2010 年にはセフトリアキソンに対する耐性株がわが国で報告された[6]．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に検査を勧める．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，慎重に問診などを行う必要がある．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[7]．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した．また，医中誌で淋菌，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 ～ 2022/04/30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）保科眞二，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：第 2 部疾患別診断と治療　淋菌感染症．性感染症診断・ガイドライン2020，東京：診断と治療社　2020；53—59
5）Cole MJ, et al.: Euro Surveill 2011; 16: 19995 PMID: 22027378（I）
6）Ohnishi M, et al.: Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3538—3545 PMID: 21576437（Ⅲ）
7）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 抗体価測定）を行うが，初感染初発，非初感染初発，再発の三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．性感染症のひと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．わが国では，女性の初発例は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・小陰唇から腟前庭部・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，ほとんどの患者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．血清診断より病原体診断のほうが有益である．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ウ染色し，ウイルス性巨細胞を証明する方法もあるが，感度は非常に低い．血清抗体価による感染の診断では一般的にペア血清を用いるが，IgG 抗体は幼少期における感染によりわが国では成人の約 50%が陽性であるので，IgG 抗体の存在だけで当該病変がヘルペス性か否かを決めることは難しく，血清抗体価検査で性器ヘルペスであると診断することには限界がある．ただし，初感染，再発（非初感染）の区別が，

（表 1）

	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
			（上記2剤は初発では10日間まで可能）
	ファムシクロビル	ファムビル®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 250mg	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	ファムシクロビル	ファムビル®錠 250mg	1回4錠　1日2回　1日間経口
	アメナメビル	アメナリーフ®錠 200mg	1回6錠　1日1回　1日間経口
			（Patient initiated therapy/解説4参照のこと）

IgG・IgMの測定により可能である[3]．この際，高いIgM 抗体値は初感染に多いが，低い場合は慎重に判断する（初感染の場合は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）．初発時にIgG 抗体が陽性の場合は，非初感染初発と診断できる．また血清による型特異的抗体検査であるglycoprotein G 酵素免疫抗体法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）が保険収載され，感染している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，バラシクロビル塩酸塩[4)5)]，ファムシクロビル[6)7)]を使用する（表 1）．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生活の質（quality of life：QOL）を改善するために，バラシクロビル塩酸塩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塩酸塩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)]．

またファムシクロビル，アメナメ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，ファムシクロビル1,000mgを短期間（1 日）で2 回のみ，またはアメナメビル1,200mgを1 回内服する投与法で，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：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search “genital herpes” 5,912，#2 Search “acyclovir or valacyclovir or famciclovir” 18,606，#3 Search “suppress or prevent or recurrent or relapse or prophylactic” 3,972,695，#4 Search #1 and #2 and #3 771，Search #4 Filters：Publication date from 2011/01/01-2020/12/31；English；Japanese 134，さらに関連文献をハンドサーチで追加した．

医中誌検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search “ 陰部ヘルペス or 性器ヘルペス” 1,591，#2 Search “バラシクロビル” 1,606，#3

Search“アシクロビル”9,235，#4 Search“ファムシクロビル”371，#5 Search #2 or #3 or #4 9,429，#6 Search“再発 or 抑制”509,002，#7 Search #1 and #5 and #6 174，#8 Search #7：Filters：Publication date from 2011/01/01-2020/12/31；日本語，英語 69，さらに2022/04/30 迄の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：日本臨床皮膚科医会雑誌　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，場合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・レーザー蒸散術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，9 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・腟前庭・腟・子宮頸部・肛囲・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場合，免疫不全者の場合，色素沈着がある場合，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，腟入口付近に病変がある場合などは，子宮腟部，腟壁の病変の有無についても確認する[1]，鑑別診断としてHPV16 型感染によるボーエン様丘疹，性器ボーエン病や，腟前庭部乳頭腫（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，外陰がんが挙げられる．また，性的虐待を疑われた小児 409 例中 54 例が性感染症と診断され，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[2]．

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，腟内，子宮腟部には，重篤な粘膜障害が認められることがあり，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ランダム化比較試験（randomized controlled trial：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[3]．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[4]．

3．その他の治療法として，冷凍療法，外科切除，レーザー蒸散術がある．治療法の比較として，凍結療法がトリクロル酢酸より治療効果が高いとする報告[5]や，電気焼灼・レーザー蒸散術の有用性を示す報告[6]がある．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，0.5%ポドフィロトキシン溶液またはゲルの外用薬が用いられているが，わが国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，肛門や腟内にも使用可能となったが，わが国では承認されていない[7]．インターフェロンなどの局所注射による免疫療法，光線力学療法については限定的なエビデンスしかなく[1]，現時点では一般治療としては推奨されない．

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型または11型の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腟分娩により産まれた子どもがRRPに罹患するリスクは1～3%との報告[8]や，コンジローマの既往がある妊婦から産まれた子どもの1,000人に7人がRRPを発症するとの報告[9]がある．

2021年の米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）のガイドライン[10]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は勧めていない．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[8]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[9]．経腟分娩を行う場合は，分娩前に可能なかぎり腟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，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HPV6型と11型に対する予防効果を有する4価HPVワクチン（ガーダシル®）がわが国で認可された．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[11]がある．世界的にはHPVワクチンは9価に移行しており，2021年2月にわが国でもシルガード®9が発売された．9価ワクチンのHPV6型と11型に対する免疫原性は4価ワクチンと遜色ないことが確認されており[12]，4価HPVワクチン同様の尖圭コンジローマ抑制効果が期待されている．

【文献 Systematic review】

PubMed検索：2011/01/01～2020/12/31

#1 Search “Condyloma Acuminata/therapy or drug therapy or radiotherapy or surgery” 2,166，#2 Search “genital or anogenital and warts or condyloma acuminata” 2,620，#3 Search “imiquimod or cryotherapy or cryosurgery or lase vaporization or salicylic acid or sinecatechin or photodynamic therapy or ablative or ingenol mebutate or immunotherapy” 534,858，#4 Search #2 and #3 736，#5 Search #1 or #4 2,390，#6 Search #5 Filters: English, Japanese from 2011-2020 507．重要な文献をハンドサーチで追加した．

医中誌検索：2011/01/01～2020/12/31

#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” 815，#2 Search “尖圭コンジローマ” 2,067，#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” 786,135，#4 Search “#2 and #3” 520，#5 Search “#1 or #4” 929，#6 Search #6 Search (#5) and (DT = 2011:2020 LA =日本語，英語) 446. 重要な文献をハンドサーチで追加した．

文　献

1）Gilson R, et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34: 1644—1653 PMID: 32735077
2）White ST, et al.: Pediatrics 1983; 72: 16—21 PMID: 6688126 (III)
3）中川秀己：日性感染症会誌　2007；18：134—144　医中誌：2007322852 (I)

4）Garland SM, et al.: Int J STD AIDS 2001; 12: 722—729 PMID: 11589811 (I)
5）Abdullah AN, et al.: Sex Transm Dis 1993; 20: 344—345 PMID: 8108758 (II)
6）Ferenczy A, et al.: J Gynecol Surg 1995; 11: 41—50 PMID: 10150437 (II)
7）Tzellos TG, et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 345—353 PMID: 21294779 (III)
8）Shah KV, et al.: Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 372—376 PMID: 9613648 (III)
9）Silverberg MJ, et al.: Obstet Gynecol 2003; 101: 645—652 PMID: 12681865 (III)
10）Workowski KA, et al.: MMWR Recomm Rep 2021; 70: 102—106 PMID: 34292926
11）Donovan B, et al.: Lancet Infect Dis 2011; 11: 39—44 PMID: 21067976 (III)
12）Huh WK, et al.: Lancet 2017; 390: 2143—2159 PMID: 28886907 (I)

CQ105　梅毒の診断と治療は？

Answer

1. 梅毒抗体検査（非トレポネーマ脂質抗体検査と梅毒トレポネーマ抗体検査）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，アレルギーなど特別な理由がない限りペニシリンを用いる．早期梅毒には，経口ペニシリン（AMPC，ABPC）の4週間投与，あるいはベンジルペニシリン持続性筋注製剤の単回投与が選択できる．（A）
3. RPR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は，診断した医師は感染症法に基づき届出を行う．（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，RPR，TPHA，HIV，届出

▷解　説

1．活動性梅毒は，硬性下疳（潰瘍）やバラ疹など皮疹を認める有症状例と自他覚症状のない潜伏梅毒に分類され，いずれも治療を要する．

産婦人科領域において，梅毒患者はその大半が妊婦健診や手術前検査などで潜伏梅毒として発見される．陳旧性梅毒は治癒後の状態をさす．

梅毒は病変部位からの病原体の同定，もしくは梅毒抗体検査により診断される．梅毒トレポネーマの検出は，菌体培養技術が確立されていないことから，直接検鏡で梅毒トレポネーマを確認するパーカーインク法，または梅毒トレポネーマポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）法によって行われる．しかし，パーカーインク法は手技が煩雑であること，また梅毒トレポネーマPCR 法は国立感染症研究所や地方衛生研究所で試験的に実施され，保険適用を有さないため，今のところ一般の医療機関では実施できない．

梅毒抗体検査は，非トレポネーマ脂質抗体検査と梅毒トレポネーマ抗体検査の双方をさす．脂質抗原（カルジオリピン）をプローブとして用いる非トレポネーマ脂質抗体検査は梅毒に特異的ではないが，梅毒血清試験（serological tests for syphilis：STS）と称され，活動性の指標になる．現在，わが国で利用可能なSTSは，迅速血漿レアギン試験（rapid plasma reagin test：RPR）のみである．一方，梅毒トレポネーマ抗体検査は，*Treponema pallidum* を抗原とする特異的な梅毒トレポネーマ抗原赤血球凝集反応（treponema pallidum antibody hemagglutination test：TPHA），梅毒トレポネーマラテックス凝集試験（treponema pallidum latex agglutination test：TPLA），または梅毒トレポネーマ蛍光抗体吸収試験（fluorescent treponemal antibody absorption test：FTA-ABS）がある[1)2)]．

梅毒抗体検査には，それぞれ従来の2 倍系列希釈法（検査技師が手作業で行う）と自動化法（自動測定汎用機もしくは専用機で行う）があるが，細かく変動が捉えられ，測定誤差の少ない自動化法でRPRと梅毒トレポネーマ抗体を同時に測定することが推奨される．自動化法は自動分析器で抗体価を測定するため，結果は連続実数値で示される〔例：○○ R.U.（RPR UNITS），○○ T.U.（TITER UNITS），など〕[3)]．

RPRと梅毒トレポネーマ抗体検査の結果がそれぞれ陰性，陽性の場合の解釈を表 1 に示す[3)4)]．

（表 1）　非トレポネーマ脂質抗体検査（RPR）と梅毒トレポネーマ抗体検査の解釈

			梅毒トレポネーマ抗体検査	
			TPHA（Treponema pallidum antibody hemagglutination test） TPLA（Treponema pallidum latex agglutination test） FTA-ABS（fluorescent treponemal antibody absorption test）	
			陰性	陽性
非トレポネーマ脂質抗体検査 （梅毒血清試験 STS：serological test for syphilis）	RPR（rapid plasma reagin test）	陰性	非梅毒	陳旧性梅毒（治療不要） または ごく初期の早期梅毒
		陽性	生物学的偽陽性（biological false positive：BFP） または ごく初期の早期梅毒	活動性梅毒（要治療）

ごく初期の早期梅毒が疑われる場合は，1か月後に再検査を行う．初期硬結や硬性下疳を認めた場合は，RPR 陰性かつ梅毒トレポネーマ抗体陰性であっても再検査を行う．

早期梅毒は，感染から 1 年未満，後期梅毒は 1 年以上経過した活動性梅毒をさす．早期梅毒第 1 期（感染から通常 1 か月前後）の症状は，一次病変として梅毒トレポネーマの侵入門戸（口唇，口腔咽頭粘膜，陰部周辺，肛門周辺など）に初期硬結，硬性下疳が出現する．これらの一次病変は女性では出現頻度が低く，上皮がわずかに剝離している程度のことが多いので注意が必要である．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 期早期梅毒（感染からおおむね 1 ～ 3か月）の症状は，体内に散布された梅毒トレポネーマによる二次病変として梅毒性バラ疹，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 年にわたり出現する．また，一次病変と二次病変は併存することがある．

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 STS は弱陽性，または陰性となることもある．

RPR 陽性で梅毒トレポネーマ抗体陰性の場合は，ごく初期の早期梅毒または生物学的偽陽性反応であり，後者の場合は自己免疫疾患などの検索を行う必要がある．

近年，梅毒トレポネーマ抗体検査の感受性が向上したため，RPR 陰性で梅毒トレポネーマ抗体陽性の患者の中に，ごく初期の早期梅毒患者（とくに感染 1 か月以内）が存在するようになった．RPR が陰性でも，感染後 4 週以内と思われる患者には，血清学的潜伏期の可能性を考慮して，1 か月後に再検査を行う[3]．また，RPR 陽性化から梅毒トレポネーマ抗体陽性化までは約 2 ～ 3 週間かかるので，必要があれば梅毒抗体検査の再検査を考慮する[5]．

潜伏梅毒は，臨床症状がなく，RPR で陽性を示すものである．梅毒は病期によっては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][4]．

2．ペニシリンを第一選択薬とすることを推奨する（表 2）[3][4][6]．抗菌薬投与後に一時的な発熱（Jarisch-Herxheimer 反応），頭痛などが出現する可能性があることをあらかじめ説明する．神経梅毒はペニシリン G（注射用ペニシリン G カリウム）の投与が推奨され，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 RPR が 16 倍以上の場合は治療を考える．投与期間は臨床症状から感染時期を推定してその病期に合わせるか，不明な場合や 1 年以上経過したと考えられる患者には 8 ～ 12 週間投与する．

2021 年からベンジルペニシリン持続性筋注製剤が投与可能となり，早期梅毒の場合はベンジルペニシリンとして 240 万単位を単回，筋肉内に，後期梅毒の場合はベンジルペニシリンとして 1 回 240 万単位を週に 1 回，計 3 回，筋肉内に注射する．注意点として，殿部の上外側四分円（背側殿部）内または

（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	4 週間
	パセトシン®錠 250mg	1 回 500mg　1 日 3 回	
アンピシリン水和物	ビクシリン®カプセル250mg	1 回 500mg　1 日 4 回	
ベンジルペニシリンベンザチン水和物	バイシリン®G顆粒 40 万単位	1 回 40 万単位　1 日 3 回	
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．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違いにより保険適用のないものもある

（表 3）　ペニシリン系にアレルギーがある場合の選択薬

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	4 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 回 200mg　1 日 6 回	

*妊娠の場合　妊婦への投与の場合は，『産婦人科診療ガイドライン産科編』を参照されたい

中殿筋部の上部に深部筋肉内投与し，また，粘性が高いため，240 万単位には 18 ゲージ，60 万単位には 21 ゲージの注射針を用い，針が詰まらないよう，ゆっくりと一定速度で注射する．

ペニシリン系にアレルギーがある場合の治療薬を表 3 に示す[3]．

3．治癒判定のためにRPRと梅毒トレポネーマ抗体の同時測定をおおむね 4 週ごとに行う．測定方法としては自動化法が望ましい．また，できるだけ一貫して同じ検査キットを用いる．RPR陽性梅毒の場合，その値が治療前値の，自動化法ではおおむね 2 分の 1 に，2 倍系列希釈法では 4 分の 1（例：64 倍→ 16 倍）に減少していれば，治癒と判定する．その際，梅毒トレポネーマ抗体の値が減少傾向であれば治癒をさらに支持する[3]．

治療終了後 6 か月以上してRPRが 16 倍以上を示す場合は，治療が不十分であるか，再感染，あるいはヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：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[3]．

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』を参照されたい．

4．感染症法の規定により，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．2019 年 1 月 1 日から，梅毒の発生届出に性風俗の従事歴・利用歴の有無，口腔咽頭病変の有無，妊娠の有無，過去の感染歴（治療歴）とHIV 感染症の合併の有無が追加となっている．

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]．わが国でも2010 年以降患者数の増加が続いており，2021 年第 1 ～ 47 週まで（2021 年 1 月 4 日～ 11 月 28 日）に診断され，感染症法に基づく医師の届出による梅毒として報告された症例数は6,940 例で，昨年同時期 5,127 例の約 1.4 倍であった．性別においても男性 4,604 例，女性 2,336 例で，昨年同時期（男性 3,366 例，女性 1,761 例）と比較して男性約 1.4 倍，女性約

1.3 倍であった[10]．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おり，近年では同性間性的接触による感染者数が異性間性的接触による感染者数を上回っている．アジアでは近年 HIV 患者の梅毒が増加しており，HIV 患者のMSMは非 MSMに比べ，梅毒の罹患率が5 倍程度高いとの報告もある[11]．わが国でも梅毒感染者のうち，HIVとの重複感染者が10～20%程度いると報告されている[12)～14)]．梅毒陽性の場合は，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，項部硬直，脳神経病変，痙攣，意識障害，ぶどう膜炎，虹彩炎，難聴などの症状がある場合は，神経梅毒の合併を疑い専門医を紹介する[3]．

検索キーワード：PubMedでTreponema pallidum, diagnosis, therapyのキーワードで検索した．また，医中誌で梅毒，診断，治療のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/08/21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，東京：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）日本性感染症学会：梅毒．性感染症診断・治療ガイドライン2020，東京：診断と治療社，2020；46—52
4）日本産婦人科医会：梅毒．研修ノートNo. 69　感染とパートナーシップ，東京：日本産婦人科医会，2002；79—83
5）福岡良男：日本臨床　1976；34：2647—2652　医中誌：1977041547（III）
6）JAID/JCS 感染症治療ガイド委員会：XIII 性感染症　F. 梅毒．JAID/JCS 感染症治療ガイド2019，東京：日本感染症学会・日本化学療法学会，2019；238—239
7）Saita M, et al.: 日本エイズ学会誌　2010；12：28—33　医中誌：2010328863（III）
8）Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021: 39—56
9）Simms I, et al.: Euro Surveill 2014; 19: 20833 PMID: 24970371（III）
10）国立感染症研究所感染症疫学センター：IDWR　2022 年第 42 号＜注目すべき感染症＞梅毒：https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m/syphilis-idwrc.html（最終アクセス日 2022 年 8 月 21 日）
11）Ahn JY, et al.: J Int AIDS Soc 2016; 19: 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）井戸田一朗，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　腟トリコモナス症の診断と治療は？

Answer

1．腟分泌物の鏡検にて，腟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）を勧める．(B)

Key words：トリコモナス感染症，診断，治療

▷解　説

腟トリコモナス原虫（Trichomonas vaginalis）は腟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，腟トリコモナス症といわれる[1]．

泡沫状黄白色帯下の増量，腟壁の発赤や子宮腟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]．腟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．メタ解析ではトリコモナス症と早産（オッズ比 1.27，95%信頼区間 1.08 ～ 1.50），切迫早産（オッズ比 1.87，95%信頼区間 1.53 ～ 2.29），低出生体重児（オッズ比 2.12，95%信頼区間 1.15 ～ 3.91）との間に有意な関連が認められ，無症状であっても積極的な治療の適応となる[3]．

1．採取した腟分泌物をスライドグラス上で生理食塩水 1 滴と混和し，顕微鏡下で腟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[4]．

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[5]．臨床的にトリコモナス腟炎を疑うが，検鏡で確認できない場合には，可能ならば培養法を行う．培養が困難な場合，ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）やループ介在等温増幅（loop-mediated isothermal amplification：LAMP）法による分子診断が迅速かつ高感度である[6][7]．

3．トリコモナス腟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，尿路など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][2][4]（表 1）．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[4]．また，米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）のガイドライン[4]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，内服薬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

（表 1）治療薬

一般名	商品名	使用法
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®腟錠 250mg	1 回 1 錠　1 日 1 回　10 ～ 14 日間腟内投与
チニダゾール	チニダゾールF®錠 200mg	1 回 1 錠　1 日 2 回　7 日間経口
	チニダゾールF®錠 500mg	1 回 4 錠　1 日 1 回　1 日間経口
	チニダゾールF®腟錠 200mg	1 回 1 錠　1 日 1 回　7 日間腟内投与

ロニダゾールからチニダゾールへの変更を試みる[4].

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，米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：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．わが国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．近年，メトロニダゾール耐性の増加が報告されているが，高度耐性はまれであり，臨床的には従来通り投与可能である[8].

なお，現在，腟トリコモナスの薬剤感受性検査は，商業ベースで利用可能なものはない.

4．パートナーとのピンポン感染を防ぐため，パートナーにも同時期に同様の治療（内服）を行うのが原則である[1)2)4)]．男性では女性に比べ腟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，パートナーの腟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．また，トリコモナス症は，性行為以外でも濃厚接触によって伝播する可能性があるため，同時期の治療を勧める.

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，発がん性が否定できない．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ュ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日間の飲酒を避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．また医中誌で，腟トリコモナス症，診断，治療のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2021/09/01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）日本産婦人科医会：研修ノートNo.95　目で見てわかる腟・外陰・皮膚・乳房疾患のすべて，東京：日本産婦人科医会，2015；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2020，東京：診断と治療社，2020
3）Van Gerwen OT, et al.: BJOG 2021; 128: 1907—1915 PMID: 34036690
4）Workowski KA, et al.: MMWR Recomm Rep 2021; 70: 1—187 PMID: 34292926
5）Nye MB, et al.: Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 188.e1—188.e7 PMID: 19185101 (III)
6）Li Y, et al.: BMC Infect Dis 2020; 20: 319 PMID: 32357839
7）Morris SR, et al.: Lancet Infect Dis 2021; 21: 668—676 PMID: 33242473
8）Marques-Silva M, et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35: 2007—2021 PMID: 34146427

CQ107　カンジダ外陰腟炎の診断と治療は？

Answer

1．外陰部および腟内から直接検鏡にて菌体を確認，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：カンジダ外陰腟炎，VVC，フルコナゾール

▷解　説

1．カンジダ外陰腟炎（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，会陰を介して腟に移行する．腟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うことができる．帯下感，掻痒感（患者は痛痒いと訴える）などの自覚症状とカッテージチーズ様，酒粕様の特有な帯下所見と併せれば診断はおおむね可能であるが，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，必要に応じて腟内を洗浄後に表1に示した腟錠を腟円蓋部に挿入する．治療回数は，おおむね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に示す腟錠を用いる．腟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腟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．2015年4月に新たにVVCに対するフルコナゾールの単回投与が保険適用で認められた（表4）[5)]．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．

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（再発性外陰腟カンジダ症）という[6)]．再発を繰り返す場

（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®腟錠 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®腟坐剤 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®腟錠 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®腟錠 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®腟錠 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
硝酸イソコナゾール	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

合や治療抵抗性の場合は，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みる[7]．

C. glabrata，*Candida krusei*などは，*C. albicans*にくらべ，アゾール系耐性が多いが，わが国で使える局所薬はアゾール系のみであることから，注意が必要である．再発性外陰腟カンジダ症の多くは，アゾール感受性の*C. albicans*によるものだが，再発例，難治例では，種までの確認，薬剤感受性検査の結果の確認を勧める[8]．

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．培養検査での消失の確認は通常不要である．状況により治療後に培養検査を行う場合には，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した．また，医中誌でカンジダ腟炎，診断，治療のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/08/21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 et al.: Lancet 2007; 369: 1961—1971 PMID: 17560449（III）
3）日本性感染症学会：性器カンジダ症．性感染症診断・治療ガイドライン2020，東京：診断と治療社，2020；87—91
4）日本産婦人科医会：外陰・腟カンジダ症．研修ノートNo.69　感染とパートナーシップ，東京：日本産婦人

科医会, 2002；85―87
5）Mikamo H, et al.: J Infect Chemother 2015; 21: 520―526 PMID: 25887336（III）
6）Pappas PG, et al.: Clin Infect Dis 2016; 48: e35―e36 PMID: 26679628
7）久保田武美：臨床婦人科産科　2009；63：176―179　医中誌：2005237772（III）
8）Vulvovaginal Candidiasis（VVC）: CDC's Sexually Transmitted Infections（STI）Treatment Guidelines, 2021：https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm（最終アクセス日 2022 年 8 月 21 日）

CQ108　細菌性腟症の診断と治療は？

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：細菌性腟症，BV，Nugent score，嫌気性菌

▷解　説

細菌性腟症（bacterial vaginosis：BV）とは，腟内の*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腟炎という意味で非特異性腟炎とよばれていた．帯下増加，下腹痛，不正出血が3大症状であるが，BVの約半数は無症状である．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]．しかし腟内の細菌叢のバランスが崩れていることを示す絶対的な指標はなく，自然軽快や無症候性も少なくない．

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ことが，腟炎ではなく腟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]．BVと性感染症との関連を示す報告もあるが[4][5]，トリコモナス腟炎の頻度は2倍になる一方，ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）の有病率は差がないとする報告もある[6][7]．

妊婦においては，早産や切迫早産，前期破水のリスクが高まることから，妊娠前に積極的な治療を行う[8]．BVと歯周病の有病率が非常に高いことから，これらを全身性の粘膜免疫異常[9][10]とする概念が提唱されている．

1．BVの診断には，Amselの診断基準（表1）が簡便であるが，客観性に乏しく，Nugent score（表2）による診断をgold standardとする[11][12]．Lactobasillary grade（表3）と診断精度を比べると，感度が非常に低い[13]．腟分泌物の培養検査において，*Gardnerella vaginalis*などの検出はBVを示唆しうるが，その所見のみでは特異性が低く，有用ではない．

近年，遺伝子レベルでの腟内細菌叢解析が報告され，*Lactobacillus*の中には，マイナスの影響を及ぼす可能性が示唆されているものもある．とくに正常細菌叢における*Lactobacillus crispatus*の重要性はゆるぎなく[14]，*L. crispatus*，*Lactobacillus gasseri*，*Lactobacillus jensenii*には粘膜保護作用があるのに対し，*Lactobacillus iners*は慢性炎症やHIV，ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）などの感受性上昇に関与している[15]．BVの診断との関連でいうと，Nugent scoreによる診断に加え，multiplex quantitative PCRにて*G. vaginalis*と*Atopobium vaginae*を同時検出されれば陽性所見となり，この方法は感度・特異度がともに高いという研究がある[16]．今後は種レベルの同定を要するようになるであろう．実際，海外では*Lactobacillus*を種別に判別する核酸増幅検査のパネルのキットが使用されている[17]．

2．米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）のガイドライン[17]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，わが国における保険適用は，メトロニダゾール（経口，腟錠）のみである（表4）．クロラ

（表 1）　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．腟分泌物の性状は，薄く均一である．
2．腟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．腟分泌物に 10％KOH を 1 滴加えた時に，アミン臭がする．
4．腟分泌物の pH が 4.5 以上である．

（表 2）　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 3）　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 4）治療薬

一般名	商品名	使用法
メトロニダゾール	フラジール® 腟錠 250mg	1 回 1 錠　1 日 1 回　7 ～ 10 日間　腟内投与
	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

ムフェニコール腟錠（クロマイ® 腟錠）は，「細菌性腟炎」に対する保険適用を有するが，これは炎症を来す病原細菌だけでなく乳酸菌まで殺菌してしまうため，腟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ほうが有用である[18]．また，抗菌薬投与前の生理食塩水による腟洗浄は，帯下異常，悪臭，かゆみを軽減し，細菌性腟症の自覚症状の治療に有効である[19]．しかし，頻回の腟洗浄は腟内細菌叢を破壊し，骨盤内炎症性疾患（pelvic inflammatory disease：PID）のリスク因子になるため，診察時に毎回腟洗浄を行う必要はない[20]．さらに，軽快後に治癒確認や継続的な定期検査を推奨する根拠はない．

妊婦の BV については『産婦人科診療ガイドライン産科編』を参照されたい．

検索キーワード：Pubmed で bacterial vaginosis，*Lactobacillus*，Nugent score などのキーワードを用いて文献を検索した．また，医中誌で細菌性腟症，乳酸菌，Nugent score など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 ～ 2022/04/30 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）Seña AC, et al.: Sex Transm Dis 2021 2021; 48: e192—e201 PMID: 34433796 (III)
7）Mitchell CM, et al.: J Infect Dis 2021; 224 (Supple. 2) : S29—S35 PMID: 34396407 (III)
8）Jayaram PM, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020; 253: 220—224 PMID: 32889328 (III)
9）Kalia N, et al.: Front Immunol 2019; 10: 2034 PMID: 31555269 (I)
10）Escalda C, et al.: Sci Rep 2021; 11: 630 PMID: 33436651 (III)
11）Amsel R, et al.: Am J Med 1983; 74: 14—22 PMID: 6600371 (III)
12）Schwebke JR, et al.: Obstet Gynecol 1996; 88: 573—576 PMID: 8841221 (III)
13）Vieira-Baptista P, et al.: Int J Gynaecol Obstet 2022; 156: 552—559 PMID: 34160078 (III)
14）Yoshimura K, et al.: Am J Obstet Gynecol 2011; 205: 235, e231—e239 PMID: 21783170 (III)
15）Takada K, et al.: Chapter 20: Interactions between the epithelial barrier and the microbiota in the reproductive tract. Reproductive Immunology 1st edition, Academic press, 2021; 387—414 (I)
16）Sehgal PG, et al.: Anaerobe 2021; 69: 102343 PMID: 33582302 (III)
17）Workowski KA, et al.: MMWR Recomm Rep 2021; 70: 1—187 PMID: 34292926
18）Ocana V, et al.: Infect Dis Obstet Gynecol 2006; 1—6 PMID: 17485797 (III)
19）Derbent AU, et al.: Gynecol Obstet Invest 2012; 73: 195—200 PMID: 22301569 (III)
20）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鑑別診断にPIDを考慮し，精査する.（B）

〔問診〕

1．症状の程度，性状，経過

2．性的活動性，直近の子宮内操作，妊娠の可能性

3．子宮内膜症などの婦人科的基礎疾患や性感染症の既往歴

〔必須診断基準〕

1．下腹痛，下腹部圧痛

2．子宮と付属器の圧痛

〔付加診断基準および特異的診断基準〕

1．体温≧ 38.0℃

2．白血球増加

3．CRPの上昇

4．経腟超音波検査やMRIによる膿瘍像確認

5．原因微生物の培養もしくは抗原検査，遺伝子診断による同定

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であり，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の炎症の波及による下行性感染も存在する．このため，画一的な診断基準を定めることは難しい．PIDの臨床症状は患者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など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が重要であるが，全体の1/3にすぎず[4)]，残りは細菌の大腸菌，ブドウ球菌，レンサ球菌など好気性菌のほか，*Bacteroides*，*Peptostreptococcus*などの嫌気性菌が挙げられるが，培養不能菌も少なくない[5)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ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）やループ介在等温増幅（loop-mediated isothermal amplification：LAMP）法を用いた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（extendedspectrum 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の合併症，後遺症として，不妊や子宮外妊娠，慢性骨盤痛，月経困難症[7)]に加え，上皮性卵巣がん[8)]などが報告されている．とくにクラミジアと淋菌は細胞内寄生のため，クリアランスにはインターフェ

ロン（interferon：IFN）-γを介した細胞性免疫が必須である[9]．前者に抗菌薬耐性は少ないが，上皮細胞内に長期間潜伏感染する例があること，後者は近年アジスロマイシンを含む多くの抗菌薬に耐性を獲得していることから，必ず感受性試験を同時に行う．特定の細菌が確認された場合は，広域抗菌薬の投与よりも，その細菌のみを標的とした選択的投与が望ましい[10]．

PIDの診断基準として，わが国では1989年に松田[1]が発表したものが簡便であり，PIDを疑う患者を拾い上げるのには有用であるため臨床の現場では広く利用されてきた．一方，米国では疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）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ともに，まずPIDを疑う[3]．とくに，若年女性や性感染症既往を有するハイリスク女性に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近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．また，子宮内膜症性嚢胞を有する患者ではPIDが重症化しやすいことから[11]，子宮内膜症の既往についても注意を払う．上記の基準に照らし合わせ，PIDを疑い，精査を進める．

PIDを鑑別診断に挙げる際に，考慮すべき検査と治療の流れを示す（図1）[12]．

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，医中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1990/01/01～2022/4/30とした．さらに関連文献をハンドサーチで追加した．

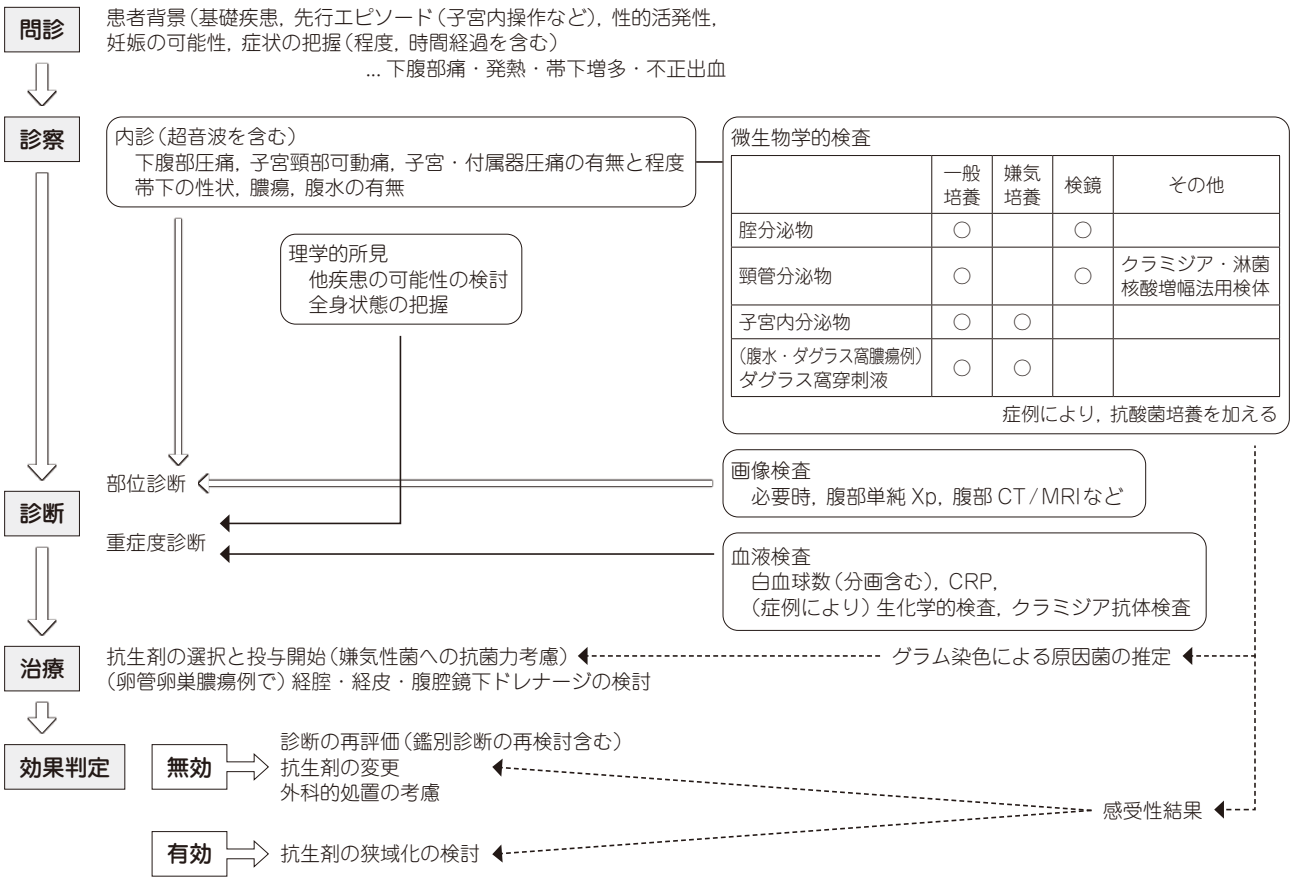


図1　PIDの診断・検査と治療の流れ

（文献12より引用）

文　献

1）松田静治：日本産科婦人科学会雑誌　1989；41：1045―1051　医中誌：1990108517（III）
2）Workowski KA, et al.: MMWR Recomm Rep 2021; 70: 1―187 PMID: 34292926
3）Mitchell C, et al.: Infect Dis Clin North Am 2013; 27: 793―809 PMID: 24275271（III）
4）Mitchell CM, et al.: J Infect Dis 2021; 224(Supple. 2): S29―S35 PMID: 34396407（III）
5）日本性感染症学会編：第 1 部症状とその鑑別診断，7 下腹痛．性感染症診断・治療ガイドライン2020，東京：診断と治療社，2020；27：33―35
6）日本化学療法学会，他編：女性生殖器感染症．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；123―131
7）Al-Kuran O, et al.: Reprod Health 2021;18: 109 PMID: 34049572（III）
8）Chang CY, et al.: BMC Womens Health 2021; 21: 274 PMID: 34320962（III）
9）Darville T, et al.: J Infect Dis 2021; 224(Supple. 2): S39―S46 PMID: 34396413（I）
10）Brun JL: Gynecol Obstet Hum Reprod 2020; 49: 101714 PMID: 32087306
11）Elizur SE, et al.: Aust N Z J Obstet Gynaecol 2014; 54: 162―165 PMID: 24576163（III）
12）日本産婦人科感染症学会編：産婦人科感染症マニュアル，東京：金原出版，2018

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）を除外できない患者
　2）妊婦
　3）経口抗菌薬が無効であった患者
　4）経口抗菌薬投与が不可能な患者
　5）悪心・嘔吐や高熱を伴う患者
　6）卵管卵巣膿瘍を伴う患者
2．起因菌が同定されていない初期治療では，患者ごとに問診や診察，検査所見から起因菌を推定し，適応となる抗菌薬を検討する．（B）
3．クラミジアの関与が否定できない場合は，ニューキノロン系やアジスロマイシンを選択する．（B）起因菌が同定された場合は，それに応じた最適治療へ変更する．（B）
4．嫌気性菌を疑う場合はメトロニダゾールを併用することもできる．（C）

Key words：骨盤内炎症性疾患，PID，抗菌薬の選択

▷解　説

1．骨盤内炎症性疾患（pelvic inflammatory disease：PID）は不妊症や異所性妊娠などの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，自他覚症状や臨床検査所見に応じて経口薬治療がよいか，注射薬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患者は，注射薬による治療が望ましい[1]．注射薬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回投与の注射薬を選択し，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．一般に外来管理は，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可能とされる（表1）[2]．

PIDの治療法には抗菌薬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患者では，抗菌薬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など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]，日本産婦人科感染症学会のマニュアル[7]に推奨薬が記載されている．PIDはその名の通り，総称であり，クラミジア，淋菌といった性感染症と，グラム陽性球菌，グラム陰性桿菌，嫌気性菌などを起因菌とする腹腔内細菌感染症，およびその重症例としての卵管卵巣膿瘍が，複合感染もありうる形でオーバーラップしている疾患群である．その治療は画一的

（表 1）治療薬

外来治療				
	一般名	商品名	使用方法	備考
ニューキノロン系抗菌薬内服（例）	レボフロキサシン	クラビット	1回500mg　1日1回　内服	
	シタフロキサシン	グレースビット	1回100mg　1日2回　内服	
	トスフロキサシン	オゼックス	1回150mg　1日3回　内服	
	シプロフロキサシン	シプロキサン	1回100～200mg　1日3回　内服	
1日1回の点滴静注薬（例）	レボフロキサシン	クラビット	1回500mg　1日1回　点滴静注	
	セフトリアキソン	ロセフィン	1回2g　1日1回　点滴静注	淋菌の関与を考える場合，とくに推奨
	※嫌気性菌カバーを考える場合，上記に併用　メトロニダゾール（フラジール）　1回500mg　1日3～4回　内服			
クラミジアの関与を考える場合（例）	アジスロマイシン	ジスロマック	1回1g　単回投与	
入院治療				
	一般名	商品名	使用方法	備考
	レボフロキサシン	クラビット	1回500mg　1日1回　点滴静注	
	セフトリアキソン	ロセフィン	1回1～2g　1日1回　点滴静注	淋菌の関与を考える場合，とくに推奨
	※嫌気性菌カバーを考える場合，上記に併用　メトロニダゾール（アネメトロ）　1回0.5g　1日3～4回			
嫌気性菌活性のある抗菌薬（例）	セフメタゾール	セフメタゾン	1回1～2g　1日2回　点滴静注	ESBLs 産生菌にも有効な場合あり
	フロモキセフ	フルマリン	1回1～2g　1日2回　点滴静注	ESBLs 産生菌にも有効な場合あり
	タゾバクタム・ピペラシリン	ゾシン	1回4.5g　1日3回　点滴静注	
	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　点滴静注	
クラミジアの関与を考える場合（例）	アジスロマイシン	ジスロマック	1回500mg　1日1回　点滴静注	
	ミノサイクリン	ミノマイシン	1回200mg　1日2回　点滴静注	

ではなく，患者ごとに考える必要がある．とくに，培養などの起因菌を同定する検査の結果がまだ得られていないempiric therapyは，問診や診察などから起因菌の可能性を吟味し，抗菌薬を決定する必要がある．可能な限り，抗菌薬投与開始前に腟分泌物培養や核酸増幅検査を採取し，起因菌を同定あるいは推定する．高熱が続く場合や敗血症を疑う場合は血液培養を採取し，躊躇せず広域性で抗菌力の強い抗菌薬を投与する[7]．どの薬剤を選択しても，常用量を最低 3 日間は投与し，自他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．性感染症が原因であった場合は，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・治療を受けさせるよう患者に説明する．

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抗菌薬を使用する[1]．放線菌感染症であった場合は，長期のペニシリン系抗菌薬での治療が必要となるが[1]，放線菌は培養検査での検出が難しく，子宮内避妊器具の長期留置というリスク因子や細胞診での菌塊などを参考に診断されることも多い．このため，他起因菌の除外が難しく，ある程度グラム陰性桿菌，嫌気性菌へのスペクトラムのあるβラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬は有用な選択肢と考えられる．

4．膿瘍形成など嫌気性菌の関与を疑う場合は，βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系やオキサセフェム系，セファマイシン系抗菌薬を用いるか，または，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，医中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1990/01/01～2022/04/30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，他編：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
2）菊池　賢，他監：生殖器　女性．日本語版サンフォード感染症治療ガイド2021（第51版），東京：ライフサイエンス出版，2021
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，他編：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
6）Mikamo H, et al.: J Infect Chemother 2015; 21: 96—104 PMID: 25442806 (II)
7）日本産婦人科感染症学会編：産婦人科感染症マニュアル，東京：金原出版，2018

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) 尿培養検査は推奨される．(B)
2. 急性単純性膀胱炎の初期治療は，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し，閉経前はキノロン系，セフェム系抗菌薬が推奨される．(B)
   閉経後はβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系，セフェム系抗菌薬が推奨される．(B) 妊娠中（または妊娠の可能性がある女性）にはセフェム系またはペニシリン系抗菌薬が推奨される．(B)
   改善を認めない場合には，尿培養検査，感受性検査の結果によって抗菌薬を再検討する．(B)
3. 急性単純性腎盂腎炎の初期治療は，軽症であればβラクタム系薬，キノロン系抗菌薬が推奨される．(A) 尿培養検査，感受性検査の結果によって抗菌薬を再検討する．(B)
   発熱・脱水の程度により，専門とする医療施設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・治療を行う機会の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，感染の部位により下部尿路（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)]．診断には尿培養検査は必須とは考えられていないが，耐性菌による治療不成功の可能性も考慮して尿培養検査は推奨される．

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，腹部コンピュータ断層撮影（computed tomography：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10^5CFU/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10^2CFU/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を治療することで，早産のリスク因子のひと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

査と治療が推奨されている[7)8)10)].

2．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，レンサ球菌などである．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)13)]．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（extended-spectrum β-lactamase：ESBL）産生株が増加傾向にあり[14)～16)]，キノロン系抗菌薬の使用は抑制していくべきと考えられている[17)]．閉経前の女性では，閉経後と比べグラム陽性球菌（*Staphylococcus 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り，β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬またはセフェム系抗菌薬が推奨される[12)]．

わが国でも近年，ホスホマイシン1g　1日3回2日間や[18)]，ファロペネム200mg　1日3回7日間投与の有効性についての報告があり[19)]，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．尿検査での球菌あるいは桿菌の確認は推奨される[15)16)]．閉経前後にかかわらずグラム陰性菌が確認された場合には，β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬またはセフェム系抗菌薬が推奨される[12)]．

妊娠中（または妊娠の可能性がある女性）の膀胱炎の場合は，セフェム系またはペニシリン系抗菌薬の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．妊娠中はとく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（表1～3）．

3．急性単純性腎盂腎炎では，軽症であればβラクタム系抗菌薬，キノロン系抗菌薬が推奨される[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，発熱・脱水の程度により専門とする医療施設へ紹介する．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4）．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抗菌薬が推奨される．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，

（表1）　推奨される内服薬の例：急性単純性膀胱炎（閉経前第一選択，閉経後第二選択）

閉経前第一選択，またはグラム陽性球菌が疑われるか検出されている場合
閉経後第二選択，またはグラム陽性球菌が疑われるか検出されている場合

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　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
トスフロキサシントシル酸塩水和物	オゼックス®錠150mg	1回1錠　1日2回　3日間

（表2）　推奨される内服薬の例：急性単純性膀胱炎（閉経前第二選択，閉経後第一選択）

閉経前第二選択，または**グラム陰性桿菌**が疑われるか検出されている場合
閉経後第一選択

一般名	商品名	使用方法
アモキシシリン水和物，クラブラン酸カリウム	オーグメンチン®配合錠250mg	1回1錠　1日3回　7日間
セファクロル	ケフラール®カプセル250mg	1回1錠　1日3回　7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	フロモックス®錠100mg	1回1錠　1日3回　5～7日間
セフジトレン・ピボキシル	メイアクト®錠100mg	1回1錠　1日3回　3～7日間
セフポドキシム・プロキセチル	バナン®錠100mg	1回1錠　1日2回　3～7日間

（表 3）　推奨される内服薬の例：急性単純性膀胱炎（妊婦または妊娠の可能性のある女性）

第一選択

一般名	商品名	使用方法
アモキシシリン水和物，クラブラン酸カリウム	オーグメンチン®配合錠 250mg	1回1錠　1日3回　7日間
セファクロル	ケフラール®錠 250mg	1回1錠　1日3回　7日間

第二選択

一般名	商品名	使用方法
セフジニル	セフゾン®錠 100mg	1回1錠　1日3回　5～7日間
セフカペン・ピボキシル	フロモックス®錠 100mg	1回1錠　1日3回　5～7日間
セフジトレン・ピボキシル	メイアクト®錠 100mg	1回1錠　1日3回　3～7日間
セフポドキシム・プロキセチル	バナン®錠 100mg	1回1錠　1日2回　3～7日間

（表 4）　推奨される内服薬の例：急性単純性腎盂腎炎（軽症，中等症の場合）

第一選択

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
トスフロキサシントシル酸塩水和物	オゼックス®錠 150mg	1回1錠　1日3回　7～14日間

第二選択

セフカペン・ピボキシル	フロモックス®錠 75mg	1回1錠　2日3回　14日間
セフジトレン・ピボキシル	メイアクト®錠 100mg	1回2錠　1日3回　14日間
セフポドキシム・プロキセチル	バナン®錠 100mg	1回2錠　1日2回　14日間

surveillance，pyelonephritis，guideline，pregnancyのキーワードで検索した．また，医中誌で尿路感染症，膀胱炎，腎盂腎炎のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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：日本化学療法学会雑誌　2009；57：511―525　医中誌：2010064028
2）松本哲朗，他訳：CUMITECH 2C 尿路感染症検査ガイドライン，東京：医歯薬出版，2009
3）Meister L, et al.: Acad Emerg Med 2013; 20: 631―645 PMID: 23859578 (I)
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.: Clin Infect Dis 2019; 68: 83―110 PMID: 30895288 (III)
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・ガイドライン作成委員会：JAID/JCS 感染症治療ガイド2019，東京：日本感染症学会，2019；202―209
13）岩破一博編：3 尿路感染症．女性性器感染症，大阪：医薬ジャーナル社，2012；100―110 (III)
14）松本哲朗，他：日本化学療法学会雑誌　2010；58：466―482　医中誌：2010271510 (II)
15）Matsumoto T, et al.: Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 210―218 PMID: 21242062 (II)
16）Hayami H, et al.: J Infect Chemother 2013; 19: 393―403 PMID: 23640203 (II)
17）Gupta K, et al.: Clin Infect Dis 2011; 52: e103―120 PMID: 21292654
18）Matsumoto T, et al.: J Infect Chemother 2011; 17: 80―86 PMID: 20694571 (II)
19）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，淋菌感染症（子宮頸管分泌物・擦過検体），ならびに梅毒，HIV 感染症（血液）の4疾患の検査を行う.（B）
2. ハイリスク患者では，腟トリコモナス症（腟分泌物），B 型・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ついては，咽頭感染のリスクがある場合には咽頭検査も行う.（C）

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であり，ブライダルチェックなど検査を希望するすべての女性が対象となる．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が，本人希望により行われるため自費検査となることから，年齢や性的活動の機会，種類などにより対象疾患や検査部位を選択すべきである（表 1）[1)2)]．また問診の際は，プライバシーに十分配慮することが必要である.

なお，性犯罪被害者への対応についてはCQ430を参照されたい.

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）や肝周囲炎だけでなく，将来的に不妊症や異所性妊娠の原因ともなることから[1)]，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も無症候性の場合があり，2017 年の病型別報告数による無症候性梅毒の割合は，男性の21%に対し女性では40%となっており[1)]，スクリーニング検査は有用である.

ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：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，いずれ免疫不全状態が進行しエイズを発症する[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・抗体同時検査によるスクリーニングが推奨されているが，一般的に約 0.15%の偽陽性が認められる．そのため診断確定のためには，イムノクロマトグラフィー（immunochromatography：IC）法を原理とするHIV-1/2 抗体確認検査法と，HIV-1 核酸増幅検査法

（表 1）　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（子宮頸管分泌物・擦過検体）：核酸検出（核酸増幅法）
- 咽頭部クラミジア，淋菌（咽頭擦過検体，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（腟分泌物）：鏡検
- B 型・C 型肝炎ウイルス（血液）：HBs 抗原定性，HCV 抗体定性

（nucleic acid amplification test：NAT）による確認検査が必要である[3)4)]．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．ハイリスク患者とは，不特定多数のセックスパートナーがいる者，本人あるいはパートナーが性感染症の既往歴を有する者，性産業従事者などである．腟トリコモナス症は，その約20～50%が無症候性感染であり[1)]，PIDやHIV感染に関連する可能性もあることから，ハイリスク患者や流行地域などではスクリーニング検査として腟トリコモナスの検索も選択される[1)]．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おり，特定の遺伝子型においては慢性化する場合もある[1)]．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，性産業従事者の抗体陽性率が同年代女性の8～10倍とする報告もあり[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型・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，ハイリスク患者では推奨される．

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[1)]，スクリーニング検査として一律に無症候性感染者を抽出して治療する意義に関しては明らかでない[2)5)6)]．カンジダは消化管内の常在菌であり，腟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．

ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）検査に関してはCQ203を参照されたい．

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)7)]．そのため性産業従事者や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[7)8)]．

検索キーワード：PubMedでsexually transmitted infection, screeningなどのキーワードで検索した．また，医中誌で性感染症，スクリーニングなどのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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2020，東京：診断と治療社，2020；46—64，77—79，97—99，102—122
2）CDC：Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recommendation and Reports 2021; 70: 1—23, 80—82: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf（最終アクセス日2022年11月22日）
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25版（2021年11月発行）http://www.hivjp.org/guidebook/hiv_25.pdf（最終アクセス日2022年11月22日）
4）日本エイズ学会，他：診療におけるHIV-1/2感染症の診断ガイドライン2020版（2020年6月発行）：https://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2020/10/guidelines.pdf（最終アクセス日2022年11月22日）
5）Golden MR, et al.: J Infect Dis 2017; 216: S420—S426 PMID: 28838079（III）
6）Tsevat DG, et al.: Am J Obstet Gynecol 2017; 216: 1—9 PMID: 28007229（III）
7）藤原道久，他：日性感染症会誌　2008；19：110—114　医中誌：2008362856（II）
8）Chow EP, et al.: Sex Transm Infect 2019; 95: 398—401 PMID: 31113904（II）

CQ201　子宮頸部細胞診の適切な実施法は？

Answer

1．子宮頸部のSCJ 領域を中心に細胞を採取する．(B)
2．非妊娠女性では，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．標本作製にはLBC 法を用いる．(B)

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，その原因の約３分の１は鏡検時のエラー，残り約３分の２は標本作製に関連したエラーである．標本作製方法には直接塗抹法（従来法）と液状化検体細胞診（liquid-based cytology：LBC）法があり，前者はがん検診としての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確実な証拠があるため，スクリーニングを目的とした対策型およ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及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による隔年検診（2 年に 1 回）が推奨されている．

従来法による標本作製にあたっては，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）扁平円柱上皮境界（squamocolumnar 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）固定後遅くとも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知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り，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®など），ブラシ（ユイノブラシ®，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2011 年以降の検索期間でシステマティックレビューを行った．2010 年以前においては1 件のシステマティックレビュー[2]，1 件のメタ解析[3]，36 件のランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）[4] 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書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件のRCT[7][8] 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．わが国においても

2011 ～ 2014 年度の期間に日本対がん協会で取り扱われた検体を用いた検討で，従来法に比較してLBC 法において有意に不適正標本が減少していたことが観察されている[9]．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，メタ解析[10]および複数のRCT[7][8]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．2019 年度の市区町村におけるがん検診の実施状況調査[11]では，全国 1,737 市区町村のうち子宮頸がん検診においてLBC 法を実施している自治体は47%と報告されている．ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）検査の子宮頸がん検診への導入を考える際は，HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法に液状化検体の保存液に残存する細胞を用いることで受診者の不利益を減ずることができると考えられる．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，精度が従来法とほぼ同等なLBC 法を子宮頸がん検診で用いた場合の子宮頸がん死亡率減少効果については，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：PubMedでcervical cytology，squamocolumnar junctionなどのキーワードで検索した．また，医中誌で子宮頸部細胞診，扁平円柱上皮境界などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30とした．さらに関連文献をハンドサーチで追加した．

【Answer 2に関するSystematic review】

PubMed 検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search “cervical-smear * [tiab] or Papanicolaou-smear * [tiab] or “cervical cytology”[tiab] or “Vaginal Smears”[MeSH]”25,725，#2 Search “（collecti * [tiab] or sampling[tiab]）and（device * [tiab] or cotton[tiab] or swab * [tiab] or brush[tiab] or cytobrush[tiab]）” 24,859，#3 Search #1 and #2 526，#4 Search “self-collect * [tiab] or self-sampl * [tiab]” 1,908，#5 Search #3 not #4 371，#6 #5 Filters: English, Japanese, from 2011-2020 64．重要な文献をハンドサーチで追加した．

医中誌検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 “ 腟スメア/TH”1,623，#2 “ 子宮頸/TH or 子宮頸/AL” 55,035，#3 “（塗抹標本/TH or スメア/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”186,924，#4 #2 and #3 10,180，#5 #1 or #4 10,582，#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 スパーテル/AL or（サイトピック/AL or cytopick/AL）”762,496，#7 “ 採取/AL or 収集/AL”69,927，#8 #5 and #6 and #7 177，#9“ 自己採取/AL or 自己収集/AL or 自己検診/AL”1,217，#10 #8 not #9 168, #11（#10）and（DT = 2011: 2020 LA =日本語 , 英語）77．重要な文献をハンドサーチで追加した．

【Answer 3に関する文献 Systematic review】

PubMed 検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search“uterine cervical diseases”[mesh] and “vaginal smears”[mesh] and methods[sh] and diagnosis[sh] 2,334，#2 #1 and（“liquid-based”[tiab] or LBC[tiab]）349，#3 Filters: English, Japanese, from 2011-2020 137．重要な文献をハンドサーチで追加した．

医中誌検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 “ 腟スメア/TH”1,626，#2 “ 子宮頸/TH or 子宮頸/AL” 55,071，#3 “（塗抹標本/TH or スメア/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”187,172，#4 #2 and #3 10,584，#5 #1 or #4 10,584，#6 組織細

胞学的標本技術/TH or 液状/TA LBC/TA or “liquid based”/TA 827，#7 #5 and #6 218，#8 Filters: English, Japanese, from 2011-2020 173．重要な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（健発第 0331058 号平成 20 年 3 月 31 日厚生労働省健康局長通知別添）
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
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）Ito K, et al.: Jpn J Clin Oncol 2020; 50: 138—144 PMID: 31735963 (II)
10）Arbyn M, et al.: Obstet Gynecol 2008; 111: 167—177 PMID: 18165406 (I)
11）厚生労働省「令和元年度　市区町村におけるがん検診の実施状況調査」：第 31 回がん検診のあり方に関する検討会（資料），2020：https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_10598.html（最終アクセス日 2022 年 11 月 29 日）

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．子宮頸部細胞診の結果がLSIL, ASC-H, HSIL, SCC, AGC, AIS, adenocarcinoma, other malignant neoplasmsのときは，ただちに行う．(B)
2．子宮頸部細胞診の結果がASC-USのときは以下の場合に行う．
　1）ハイリスクHPV 検査*が陽性の場合に行う．(B)
　2）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 以上の場合に(B)，もしくはただちに行う．(C)
3．子宮頸部細胞診の結果が陰性であってもHPV 検査が行われていた場合は，以下の状況で行う．
　1）ハイリスクHPVの持続陽性者と判断した場合に行う．(C)
　2）HPV16 型もしくは18 型が陽性の場合に行う．(C)

*ハイリスクHPV 検査を保険医療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，細胞診の結果がASC-USの場合と円錐切除後の管理の場合のみが適用となる．

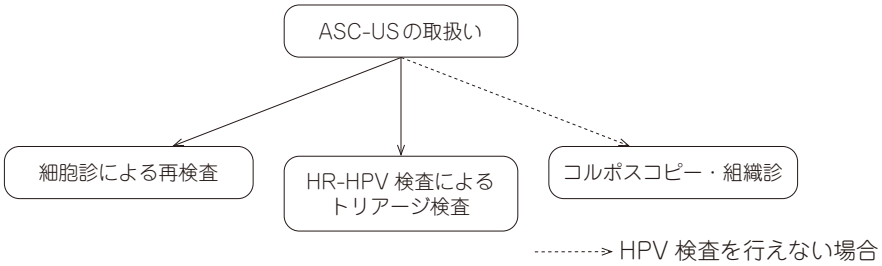
Key words：子宮頸部細胞診，コルポスコピー，HPV 検査

▷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 (squamous cell carcinoma)，AGC (atypical glandular cells)，AIS (adenocarcinoma in situ)，adenocarcinoma，other malignant neoplasmsのときは，対応可能な医療機関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 年以内の子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia：CIN) grade 3 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，コルポスコピー・生検は適用せず，1 年後の細胞診再検でよいとする意見がある．さらにLSILの判定後 1 ～ 2 年は 1 年ごとの細胞診で経過観察し，より高位の細胞診異常や2年以上同程度の細胞診異常が継続する場合はコルポスコピー･生検を実施するとされている[4]．ASC-Hは，「HSILを除外できない異型扁平上皮細胞」と訳され，HSIL/CIN2 (中等度異形成) 以上を疑うが確定できない場合をさす[1]．AGCは異型腺細胞と訳され，まず子宮頸部由来か子宮内膜由来かに分類される．そのうえで子宮頸部由来の異型腺細胞は，腫瘍を示唆するもの，もしくはさらなる特定が不能なものに分類される．AGCに対してはコルポスコピー・生検，子宮頸管内と内膜の細胞診または組織診などの検査が推奨される．従来どおり，生検の病理組織診断結果によって，その後の専門医療機関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



（図 1）　ASC-US の取り扱い

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]．ハイリスクヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）（主に以下の種類がある：HPV16・18・31・33・35・39・45・51・52・56・58・59・66・68 型）が約 50%に検出され，約 10 ～ 20%は組織診でHSIL/CIN2（中等度異形成）やHSIL/CIN3と最終的に診断される[5]．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．陰性の場合は 1 年後の細胞診再検でよい[6]．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% [7] で，これはHPV 検査を併用しない際のLSILとほぼ同等のリスク[8] 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[5] からである．ArbynらによるCochran review[9] でもASC-USのトリアージ検査としてのHPV 検査は，細胞診を繰り返すよりもより的確な方法であると結論付けている．

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[10] 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，6か月後と 1 年後の2 回に細胞診を再検する[5]（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），もしくはセーフティネットとして，ただちにコルポスコピーを実施するという記載もある[11]（図 1）．妊婦（25 歳以上）の場合は出産後までのコルポスコピー・生検の延期が許容される．

3．HPV 検査陽性/細胞診陰性の場合は，とくにHPVの持続感染が子宮頸がんやその前がん病変の発生リスクにつながるとされる．HPV 検査陽性/細胞診陰性の場合はCIN3＋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細胞診陰性（negative for intraepithelial lesion or malignancy：NILM）と比べてかなり高い[12]．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＋の累積発生リスクはより高くなる（7.4%）[13]．HPV 検査陽性/細胞診陰性で，少なくとも12か月以降の検査でもHPVの持続感染が証明された集団における6 年後までの累積CIN3＋の病変発生は32%と報告されている[14]．

2019 年の米国コルポスコピー子宮頸部病理学会（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology：ASCCP）のガイドライン[15] では，その個人のそれまでの検診結果歴なども加味したCIN3＋の発生リスクに基づく精密検査の選択を推奨している．その中でこのHPV 検査陽性/細胞診陰性（過去の検診結果歴は不明）は，以後 5 年間のCIN3＋の発生リスクが0.55 ～ 4.0%の間に位置するminimal abnormalitiesのカテゴリーとされ，1 年後のHPV 検査または併用検査が推奨されている．1 年後の検査で再度 HPV 検査陽性/細胞診陰性であった場合にはCIN3＋の発生リスクは4.0%を上回り，コルポスコピーの対象となる．

さらにHPV16・18 型が陽性の際は配慮が必要である．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%）と報告されている[8]．HPV 検査単独法の検診受診者を対象としたノルウェーの研究[16] では，HPV 検査陽性/細胞診陰性者のCIN3＋の発生リスクは，HPV16 型陽性の場合は 19.9%，HPV18 型陽性の場

合は10.8%，その他の型のHPV陽性の場合は5.5%と報告している．国の対策型検診としてHPV検査単独法を導入した国では，オランダ[17]はこのリスク保持者には6か月後の細胞診，オーストラリア[18]はリスク保持者（NILM/16・18型以外のHPVが陽性）には12か月後のHPV検査を，NILM/16・18型陽性者にはコルポスコピーをアルゴリズムに定めている．

付記

(1) コルポスコピー不適例に対する対応：

扁平円柱上皮境界（squamocolumnar junction：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：

浸潤がんやCIN3/AISの高度病変を疑う細胞診の判定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患者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，対応可能な医療機関を紹介する．

検索キーワード：PubMedでcervical cytology，colposcopy，HPV testingなどのキーワードで検索した．また，医中誌で子宮頸部細胞診，コルポスコピー，HPV検査などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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，東京：日本産婦人科医会，2008（III）
2）Massad LS, et al.: Obstet Gynecol 2013; 121: 829—846 PMID: 23635684
3）Katki HA, et al.: J Low Genit Tract Dis 2013; 17: S64—S68 PMID: 23519307（II）
4）Perkins RB, et al.: J Low Genit Tract Dis 2020; 24: 102—131 PMID: 32243307
5）The ASCUS-LSIL Triage Study（ALTS）Group: Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1383—1392 PMID: 12824967（I）
6）Jordan J, et al.: Cytopathology 2008; 19: 342—354 PMID: 19040546（II）
7）Wright TC Jr, et al.: Am J Clin Pathol 2011; 136: 578—586 PMID: 21917680（II）
8）The ASCUS-LSIL Triage Study（ALTS）Group: Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1393—1400 PMID: 12824968（I）
9）Arbyn M, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2013; 3:CD008054 PMID: 23543559（I）
10）Fujii T, et al.: Int J Clin Oncol 2015; 20: 134—142 PMID: 24744261（II）
11）Lee JK, et al.: J Gynecol Oncol 2013; 24: 186—203 PMID: 23653837（II）
12）Katki HA, et al.: J Low Genit Tract Dis 2013; 17: S28—S35 PMID: 23519302（II）
13）Katki HA, et al.: J Low Genit Tract Dis 2013; 17: S56—S63 PMID: 23519306（II）
14）Elfgren K, et al.: Am J Obstet Gynecol 2017; 216: 264.e1—264.e7 PMID: 27825977（I）
15）Perkins RB, et al.: J Low Genit Tract Dis 2020; 24: 102—131 PMID: 32243307
16）Hashim D, et al.: Br J Cancer 2020; 122: 1715—1723 PMID: 32242098（II）
17）National Institute for Public Health and the Environment: Framework for the Execution of Cervical Cancer Population Screening: https://www.rivm.nl/documenten/framework-for-execution-of-cervical-cancer-population-screening（最終アクセス日2022年11月7日）
18）Australian Government: National Cervical Screening Program-Understanding the National Cervical Screening Program Management Pathway: https://www.health.gov.au/resources/publications/national-cervical-screening-program-understanding-the-national-cervical-screening-program-management-pathway（最終アクセス日2022年11月7日）

CQ203　ハイリスクHPV 検査はどのような場合に使うか？

Answer

1. 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使用する.（B）
2. 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使用する.（B）
3. がん検診の検査手法のひとつとして用いる*.（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

ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）検査はハイリスクHPV 検査（HPV 核酸検出）とHPVジェノタイプ検査に大別されるが，本項はハイリスクHPV 検査を扱う．わが国では，意義不明な異型扁平上皮細胞（atypical squamous cells of undetermined significance：ASC-US）に対するハイリスクHPV 検査（CQ202 参照のこと）と子宮頸部上皮内腫瘍（cervical intraepithelial neoplasia：CIN）2/3の治療後に対するハイリスクHPV 検査，およびCIN1/2に対するジェノタイプ検査（CQ204 参照のこと）のみが保険適用となっており，それ以外では保険診療の適用はない.

1.（CQ202 参照のこと）

2. 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 人を対象としたメタ解析で，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[1]．感度は，HPV 検査は細胞診より優れる[2][3]．Kochenらは術後 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[2]．Onukiらは術後 1 年以内で細胞診またはHPV 検査を実施した33 文献 5,319 人を対象としたプール解析で，やはりHPV 検査優位（92% vs. 76%）と報告した[3]．多くの研究で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[3]．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．デンマークにおける研究では，CIN2 以上の病変（CIN2 ＋）の治療後 6か月の時点におけるHPV 検査，細胞診検査双方の診断能を検証しており，治療後のCIN2 ＋の出現を再発としたときのHPV 検査の陰性反応的中率（negative predictive value：NPV）は98.8%であり，ここに細胞診検査を加えてもNPVをさらに下げる効果はみられず，HPV 検査の優位性を強調している[4]．

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 検査陽性の場合は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，検査陰性の場合は約 1%と著しく低率である[1]．CIN2/3に対する円錐切除な

どの切除術後に，断端陰性例に対して術後 6 か月の細胞診，もしくは 1 年後のHPV 検査を推奨する報告もある[5]．今後の経過観察は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．

2019 年の米国コルポスコピー子宮頸部病理学会（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology：ASCCP）のガイドライン[6]では，CIN2/3 治療後の経過観察には，6 か月後，およびその後は 1 年ごとのHPV 検査もしくは細胞診とHPV 検査の併用検査を，3 回連続して陰性の結果が確認されるまで行うことを勧めている．しかしCIN2 以上の病変の治療後は，いかなるフォローアップ検査で陰性の結果であったとしても，5 年間隔の定期的な検診の対象者と同じ疾患発生リスクになることはないという報告もある[6][7]．

3．HPV 検査を用いた子宮頸がん検診については，近年多くのエビデンスが海外を中心に示され，国の対策型検診に導入する国もある．現在わが国の市町村の子宮頸がん検診は健康増進事業の対策型検診として行われており，その検査手法は厚生労働省の指針[8]に基づき，細胞診による子宮頸がん検診のみが認められている（2022 年 3 月現在）が，HPV 検査を検診に取り入れる動きは全国各地でみられる．

子宮頸がん検診の検査手法としてのHPV 検査は，細胞診とは異なるいくつかの特徴を有する．第 1 は客観的検査であり，国や地域，検者による結果の再現性が高いこと，第 2 はHSIL/CIN2（中等度異形成）以上の病変検出感度が高いことで，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%）[9]，システマティックレビューでは89.9%（細胞診 62.5%）[10]と報告されている．第 3 は特異度の低さ（偽陽性率の高さ）に起因して精密検査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につながるため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精密検査に回るケースが約 2 倍に増加する[9]．第 4 はHPV 検査の利点として，HPV 陰性者の病変の発生リスクが低いことが挙げられる．HPV 検査が陰性の場合，5 年後にHSIL/CIN3（高度異形成，上皮内がん）以上の病変（CIN3 +）が見つかるリスクは0.2%程度である[11]．このことからHPV 検査を用いた検診では受診間隔を細胞診による場合の 2 ～ 3 倍に延長することが可能であるとされる．

2020 年 7 月に国立がん研究センターより公開された「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン2019 年版」[12]では，検診手法として従来の細胞診単独法に加えて，HPV 検査単独法，細胞診/HPV 検査併用法が示されている．このガイドラインでは，HPV 検査単独法は細胞診単独法と同等の浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがあるとされ，推奨グレードA（＝対策型検診・任意型検診としての実施を推奨する）で，検診間隔は 5 年が望ましいとされている．HPV 陽性者に対する長期の追跡を含むがん検診の精度管理体制，およびわが国で統一された検診結果ごとのアルゴリズムの構築が必須条件である．また，細胞診/HPV 検査併用法は，推奨グレードC（＝課題が解消された場合に限り，対策型検診・任意型検診として実施できる）で，検診間隔は 5 年が望ましいとされている．HPV 検査を用いた検診では検診結果ごとのアルゴリズムが構築され，その適切な運用ができる場合にのみ実施すべきであるとされている．このHPV 検査の導入方法に関しては，日本産科婦人科学会よりこのガイドラインの内容を踏まえて「子宮頸がん検診にHPV 検査を導入することに関する日本産科婦人科学会の考え方」[13]として示された．

HPV 検査を用いた検診方法による浸潤がん罹患率減少効果について，欧州の 6 件（NTCC 第 1 相および第 2 相[14]，ARTISTIC[15]，Swedescreen[16]，POBASCAM[17]，Finnish trial[18]）のランダム化比較試験を対象としたネットワーク・メタ解析では，HPV 検査に基づく検診法は細胞診単独と比較し，平均31%の浸潤がん罹患率減少効果が認められたが，信用区間（credible interval）はnull effectを含み強

い証拠ではなかった（ハザード比 0.69，95%信用区間 0.42 ～ 1.08，I^2 = 27%）としている．HPV 検査を用いた検診では，細胞診に比べて要精検率が上昇し偽陽性者が増加すると試算されている．リスク保持者（HPV 検査陽性／細胞診陰性）と判定された場合は，治療を要するCIN3 ＋に進展するかどうか長期間の経過観察が重要である．HPV 陽性者に対する長期の追跡を含む，検診の精度管理体制の構築がなされた状況下で対策型検診・任意型検診として行うことを推奨している．

わが国はHPV 検査を用いた検診のエビデンスを出している諸国に比してHPVワクチン接種率，検診受診率が低く，検診未受診者への対策も十分とは言えない状況である．2011 年に日本産婦人科医会から細胞診／HPV 検査併用検診のリコメンデーションが出され[19]，全国の約 10%の市町村で細胞診／HPV 検査併用検診が実施されている．これらの自治体における細胞診／HPV 検査併用検診の検討結果[20]および現状に鑑みて，2021 年に日本産婦人科医会は「わが国の現状を踏まえたHPV 検査導入法に関する提言」[21]を発表している．この提言では，HPV 検査の導入方法として細胞診／HPV 検査併用検診を勧めており，さらに細胞診による定期検診に上乗せでHPV 検査を導入する選択肢も提示している．

検索キーワード：PubMedでcervical cancer screening，HPV testingなどのキーワードで検索した．また，医中誌で子宮頸がん検診，HPV 検査などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2023/04/22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）Arbyn M, et al.: Lancet Oncol 2017; 18: 1665—1679 PMID: 29126708（I）
2）Kochen M, et al.: Gynecol Oncol 2012; 125: 500—507 PMID: 22266548（I）
3）Onuki M, et al.: J Gynecol Oncol 2016; 27: e3 PMID: 26463429（I）
4）Bruhn LV, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand 2018; 97: 758—765 PMID: 29430635（II）
5）Lee JK, et al.: J Gynecol Oncol 2013; 24: 186—203 PMID: 23653837
6）Perkins RB, et al.: J Low Genit Tract Dis 2020; 24: 102—131 PMID: 32243307
7）Katki HA, et al.: J Low Genit Tract Dis 2013; 17: S78—S84 PMID: 23519309（II）
8）厚生労働省：がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（健発第 0331058 号平成 20 年 3 月 31 日厚生労働省健康局長通知別添）
9）Mayrand MH, et al.: N Engl J Med 2007; 357: 1579—1588 PMID: 17942871（I）
10）Koliopoulos G, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 8: CD008587 PMID: 28796882（I）
11）Bulkmans NW, et al.: Lancet 2007; 370: 1764—1772 PMID: 17919718（I）
12）国立がん研究センター：有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン2019 年度版
13）日本産科婦人科学会：子宮頸がん検診にHPV 検査を導入することに関する日本産科婦人科学会の考え方：https://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=1365（最終アクセス日 2023 年 4月 24 日）
14）Ronco G, et al.: Lancet Oncol 2010; 11: 249—257 PMID: 20089449（I）
15）Kitchener HC, et al.: Eur J Cancer 2011; 47: 864—871 PMID: 21334200（I）
16）Naucler P, et al.: N Engl J Med 2007; 357: 1589—1597 PMID: 17942872（I）
17）Rijkaart DC, et al.: Lancet Oncol 2012; 13: 78—88 PMID: 22177579（I）
18）Leinonen MK, et al.: BMJ 2012; 345: e7789 PMID: 23197596（I）
19）日本産婦人科医会：細胞診・HPV-DNA 検査併用子宮頸がん検診　子宮頸がん検診リコメンデーションとHPVワクチンの普及に向けて，2011
20）Oishi T, et al.: Int J Gynaecol Obstet 2021; 158: 187—193 PMID: 34605027
21）木下勝之，他：わが国の現状を踏まえたHPV 検査導入法に関する提言．日本産婦人科医会報，2021；73：11—12

CQ204　組織診で確認されたCIN1/2の管理・治療は？

Answer

1. CIN1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経過観察する.（B）
2. CIN2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経過観察をする.（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型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年の経過観察期間中に自然消失しない場合
   2）HPV16・18・31・33・35・45・52・58型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 words：CIN1，CIN2，治療，温存治療，管理，HPVジェノタイプ

▷解　説

1．ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）タイピング検査を行わない場合の子宮頸部上皮内腫瘍（cervical intraepithelial neoplasia：CIN）1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は管理が必要である．しかし，CIN1の大部分は自然消失する[1)～3)]．とくに30歳未満の若年女性では進展することが少なく，およそ90%が消退する[1)3)]．したがって，CIN1は原則として治療対象ではなく，経過観察でよい．NCCN Guidelines Version 2. 2012 Cervical Cancer Screening[4)]では6か月ごとの細胞診検査を推奨している．米国コルポスコピー子宮頸部病理学会（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology：ASCCP）のコンセンサス・ガイドライン（2019年）[5)]では，結果ではなくリスク（過去の組織検査の結果とその時の細胞診の結果および年齢）に基づいて推奨事項が定められ，25歳未満と25歳以上で二分している．HPV検査を併用する場合には1年ごとの検診に対して細胞診のみでは6か月としていることから，CIN1の検診間隔は6か月が妥当であると考えられる．25歳未満の患者が，細胞診でLSILと判定された場合は，1年ごとの細胞診で経過観察するとしている（CQ202参照のこと）．

CIN1の経過観察中に細胞診の異常が持続する場合や，HSILなどへの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．ASCCPのコンセンサス・ガイドライン（2019年）[5)]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．CIN2とCIN3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は一括して高度扁平上皮内病変（high-grade squamous intraepithelial lesion：HSIL）として取り扱われている．病理組織分類としての軽度扁平上皮内病変（low-grade squamous intraepithelial lesion：LSIL）（CIN1）とHSIL（CIN2/3）の鑑別に有用なp16^{ink4a}とKi-67の免疫染色が病理診断に使われて

おり[6]とくにヘマトキシリン・エオジン染色のみでCIN2とされた例で，p16^{ink4a}とKi-67の免疫染色を行い，陰性とされたものはLSILと分類し経過観察し，陽性とされたものはHSILと分類し治療の対象としている．しかし，CIN2であっても進展する率は22～25%という報告もある[7][8]．とくに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，子宮頸管の深い切除は早産や低出生体重児の増加など，周産期予後を悪化させる可能性が指摘されている[12][13]．以上より，若年女性や妊婦は経過観察が原則である．経過観察の方法としては，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の中でも，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患者の経過観察において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論文のメタ解析[16]の結果からは，浸潤がんからの検出頻度が高いHPV16・18・31・33・35・52・58型の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例を追跡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，意義不明な異型扁平上皮細胞（atypical squamous cells of undetermined significance：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タイプの中でもHPV16・18・33型ではとくにCIN3への進展リスクが高いことが報告されている[17]．わが国では子宮頸がんからのHPV45型の検出頻度は極めて低いが[16]，海外ではHPV16・18型に次いで検出頻度が高いので[14]，HPV45型も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型の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（表1）．

CIN2の進展におけるHPVタイピングと細胞診の関与について，新たにCIN2と診断された291人に対して前向き観察研究として24か月の追跡研究が行われた．対象者のうち214人（73.5%）が退縮，43人（14.8%）はCIN2が持続，34人（11.7%）はCIN3に進行した．この研究では，HPV16の感染および細胞診HSILの既往がCIN2病変の持続または進行のリスクを有意に増加させた，一方，HPV陰性症例ではすべて退縮した．このため，CIN2の症例においてHPV検査が陰性の場合には治療介入はせずに経過観察を行うべきとしているが，HPV16陽性と細胞診HSILの診断を受けた症例においては個別に対応し，切除治療も考慮すべきと結論付けている[18]．

4．妊娠女性を除き，1～2年間の経過観察で自然消退しない場合[3]，HPV16・18・31・33・

（表1）　HPVタイピング検査を行う場合の管理指針

組織診	HPVタイピング検査	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，妊娠女性を除いてただ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

35・45・52・58 型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，なん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がんが14.8%，微小浸潤がんが3.2%にみられたとの報告もあり[19]，CIN2の診断の難しさがある．またCINの管理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，ループ式電気切除術（loop electrosurgical excision procedure：LEEP）（CQ205 参照のこと），レーザー蒸散術（CQ205 参照のこと），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早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[20]．

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．また，医中誌でCIN1，CIN2，治療のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）NCCN Guidelines Version 2. 2012 Cervical Cancer Screening
5）Perkins RB, et al.: J Low Genit Tract Dis 2020; 24: 102—131 PMID: 32243307
6）Stoler MH, et al.: Am J Surg Pathol 2018; 42: 1001—1009 PMID: 29697437（II）
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）Salvadó A, et al.: Gynecol Oncol 162 569-574 2021. PMID: 34226019（II）
19）植木　健：日本産科婦人科学会雑誌　2006；58：1752—1759　医中誌：2007029379（III）
20）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，レーザー蒸散術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，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以下のような場合に（CQ204　Answer 4に従って）治療することができる．(B)

治療としてのレーザー蒸散術は

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，若年女性に限ってレーザー蒸散術による治療を行うことができる．(B)

4．複数回の組織診で確認されたCIN2では，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，若年女性に限って以下のような場合に（CQ204 Answer 4に従って）治療することができる．(B)

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．

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

▷解　説

ループ式電気切除術（loop electrosurgical excision procedure：LEEP），レーザー蒸散術（laser vaporization）は子宮頸部円錐切除術の低侵襲代用法として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 1.8 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．子宮腟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，明らかに浸潤がんが疑われる場合は，診断の正確性と治療の根治性を高めるために，通常の円錐切除術を選択するのが妥当と考えられる．子宮頸部上皮内腫瘍（cervical intraepithelial neoplasia：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（ランダム化比較試験）からの3,811 症例を検討したメタ解析[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，治療後に浸潤がん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．

長期の経過観察で，LEEPやレーザー蒸散術を含む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経過観察が必要である．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ることが報告されている．周産期死亡や早産に関する19の研究報告のメタ解析によれば，未治療症例との比較でコールドナイフでは周産期死亡 2.87 倍，早産（32 ～ 34 週未満）2.87 倍であった．一方，LEEPでは周産期死亡 1.17 倍，早産（32 ～ 34 週未満）1.12 倍であった．レーザー蒸散術は周産期死亡 0.88 倍，早産（32 ～ 34 週未満）0.87 倍であり，コールドナイフや深い切除のLEEPは産科的予後に影響するが，1cm 以下の深さの切除は産科的予後にほとんど影響がないと報告された[5]．一方，その後行われた早産と切除の深さに関する71の研究報告のメタ解析では未治療症例との比較で，早産（32 ～ 34 週未満）はコールドナイフでは3.07 倍，LEEPでは2.13 倍，頸部切除（詳細は不明）では3.05 倍，蒸散術（詳細は不明）でも1.59 倍であった．切除の深さと早産（37 週未満）の検討では，10 ～ 12mm 以下では1.54 倍に対して10 ～ 12mm 以上では1.93 倍，20mm 以下では1.60 倍に対して20mm 以上では4.91 倍と高率であった．10 ～ 12mm 以下の検討では，レーザー円錐切除術で0.52 倍，LEEPでは2.01 倍，頸部切除（詳細は不明）では1.20 倍であり，レーザーを用いた1cm 程度の深さの切除は産科学的予後にほとんど影響がない可能性がある[6]．

2．CIN2は米国コルポスコピー子宮頸部病理学会（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology：ASCCP）のコンセンサス・ガイドライン（2019 年）[7]では若年女性や妊婦を除き原則として治療の対象とされているが，相当数（43%[8]，2 年以内で33%[9]，5 年以内で63%[9]，10 年以内で82%[9]）が自然消退するので，治療することも経過観察することもいずれも妥当と考えられる．1 ～ 2 年の経過観察で自然消退しない場合，HPV16・18・31・33・35・45・52・58 型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にて治療することが容認されると考えられる（CQ204　Answer 4 参照のこと）．

未治療のCIN2 患者 3,160 人を対象とした36 件の研究についてシステマティックレビューとメタ解析が行われ，24か月後で50%が退縮，32%が持続，18%が進行した．一方，30 歳未満を対象としたサブグループ解析では，60%が退縮，23%が持続，進行例は11%であり，以前の報告と比較して高い退縮率と低い進行率であったことから，CIN2で継続的な観察が可能な若い女性においては，即時の局所治療ではなく積極的監視を伴う保存的治療が正当化されると結論づけている[10]．

3．レーザー蒸散術にはCO_2レーザーまたはYAGレーザーが主として使用されるが，CO_2レーザーが最も蒸散能に優れ，一般的に用いられている．YAGレーザーよりCO_2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術は外来にて無麻酔で行える利点があるが，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，レーザー蒸散術による早産率の増加は報告されていない[8]．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がんのレーザー照射治療は保険適用があるが，レーザー蒸散術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がんや頸管内病変が疑われる患者は慎重に除外し，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に限定して十分慎重に行う．LEEPと同様にレーザー蒸散術後は長期の経過観察が必要である[3][4]．

4．CIN2 患者のうち，全病変がコルポスコープで観察でき，なおかつ1 ～ 2 年の経過観察で自然消退しない場合，HPV16・18・31・33・35・45・52・58 型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 参照のこと）.

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 ～ 2022/04/30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）Arbyn M, et al.: BMJ 2008; 337: a1284 PMID: 18801868（I）
6）Kyrgiou M, et al.: BMJ 2016; 354: i3633 PMID: 27469988（I）
7）Perkins RB, et al.: J Low Genit Tract Dis 2020; 24: 102—131 PMID: 32243307
8）Östör AG: Int J Gynecol Pathol 1993; 12: 186—192 PMID: 8463044（II）
9）Holowaty P, et al.: J Natl Cancer Inst 1999; 91: 252—258 PMID: 10037103（II）
10）Tainio K, et al.: BMJ 2018; 360: k499 PMID: 29487049（I）

CQ206　子宮頸管部のポリープ状病変の取り扱いは？

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であると疑われる場合には，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）電気メスやレーザーメスなどによる焼灼切除術，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ものが含まれている可能性があり，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，腺がん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まれなものではない．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，予防的に切除したほう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群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るため，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する報告もある[7)]．妊娠中の脱落膜ポリープ切除は流産率が上がるとの報告もあり[8)9)]，ポリープ切除前の出血，12mm以上のポリープ，脱落膜ポリープがあると，流産，早産リスクが上昇するとの報告もあった[10)]．妊娠中の子宮頸管ポリープ切除術を施行する際は，止血を確実に行い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，超音波断層法などにより，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を行い，十分に患者の理解を得たうえで，通常外来で切除術を行う．ポリープの基底部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）メスや鋏を用いた結紮・切除術，3）電気メスやレーザーメスによる焼灼切除術，などから選択する．摘出標本は病理組織学的検査に提出し，患者には病理結果が出るころに再受診を勧め，切除部位の診察をする．以下に手技の実際[5)11)]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，不正出血がある患者に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[12)]．

検索キーワード：PubMed で endocervical polyp，cervical polyp のキーワードで検索した．また，医中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た．ともに検索期間は 1990/01/01～2020/12/31 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）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：日本産科婦人科学会雑誌　1991；43：26―30　医中誌：1992141328（II）
8）Tokunaka M, et al.: J Matern Fetal Neonatal Med 2015; 28: 1061―1063 PMID: 25001427（III）
9）Seo N, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020; 249:109―110 PMID: 32321657（III）
10）Fukuta K, et al.: BMC Pregnancy Childbirth 2020; 20: 27 PMID: 31918700（III）
11）石本真紀：臨床婦人科産科　2006；60：909―912　医中誌：2006215781（III）
12）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．子宮頸部細胞診で異常が認められた女性（既往を含む）にも接種できる.（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）

*日本の定期接種の対象者としては，小学校6年から高校1年相当（おおむね12 ～ 16歳）の女性である．また，厚生労働省は積極的接種勧奨が差し控えられた期間に接種を逃した世代に対する救済措置として，1997（平成9）～ 2005（平成17）年度生まれ，かつ過去にHPVワクチンの接種を合計3回受けていない女性に対して，2022（令和4）年4月～ 2025（令和7）年3月の3年間のみ，公費での接種機会をキャッチアップ接種として設けている．さらに，『2006・2007（平成18・19）年度生まれの方は，通常の接種対象の年齢（小学校6年から高校1年相当）を超えても，令和7（2025）年3月末まで接種できる』．なお，2023年4月より従来の定期接種対象ワクチンに加えシルガード®9も定期接種対象ワクチンとなった．シルガード®9については，接種開始年齢により公費助成の回数が異なる．接種開始が15歳以上の場合，他のHPVワクチンと同様に3回接種が公費助成の対象となるが，小学校6年から15歳の誕生日の前日までの接種開始であれば2回接種がその対象となる（詳細はCQ208，209参照のこと）．

Key words：HPVワクチン，HPV，子宮頸がん

▷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ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）16型であり，2番目がHPV18型である．それ以外のHPVとしては尖圭コンジローマの原因となるHPV6・11型がよく知られている[1]．わが国では2価HPVワクチン（サーバリックス®），4価HPVワクチン（ガーダシル®），9価HPVワクチン（シルガード®9）の3種類が接種可能である．サーバリックス®は子宮頸がんからの検出率が最も高いHPV16・18型に対する2価ワクチンであり，添付文書によると10歳以上の女性に適応がある．ガーダシル®はHPV16・18型に尖圭コンジローマの原因ウイルスであるHPV6・11型を加えた4価ワクチンであり，9歳以上の男女に適応がある．シルガード®9はガーダシルの4価に加えてHPV31・33・45・52・58型が含まれた9価ワクチンであり，9歳以上の女性に適応がある．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・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]．

サーバリックス®およびガーダシル®が普及すれば，HPV16・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いう報告や，推奨される年齢

にて接種すると若年者において約 90%弱もの浸潤子宮頸がんが減少したとの報告もある[5)～8)]．一方，シルガード®9は子宮頸がんの約 90%を予防可能といわれている[9)10)]（日本では2020 年 7 月承認，2021 年 2 月販売，2023 年 4 月定期接種導入）．2021 年 2 月現在，110か国以上が女児に対するワクチンプログラムを国家レベルで導入している．男児に対しては40か国以上でワクチンプログラムを導入し，100か国以上でワクチン接種が承認されている．わが国でも9 歳以上の男児に対してガーダシル®の適応が2020 年 12 月に承認された．

HPVワクチンは2013 年 4 月から定期接種となり，小学校 6 年から高校 1 年までに相当する年齢（おおむね12 ～ 16 歳）の女性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．2013 年 6 月から厚生労働省は積極的な接種の勧奨を一時中止していたが，2022 年 4 月から積極的な接種の勧奨が再開された．また，同時に2022 年 4 月より，積極的な勧奨の差し控えにより定期接種の機会を逃し，対象学年を超えた女性への救済措置として，定期接種に準じた接種機会を公費で提供する「キャッチアップ接種」を設けている．この「キャッチアップ接種」という呼称は，世界で使用されている「catch-up vaccination；第 1 推奨年齢である14 歳を超えて接種すること」とは意味が異なるが，当ガイドラインではそのまま表記する．

1．このワクチンでは既感染者に対する治療的効果はまったくないので[11)]，既往感染者を含む集団ではHPV16・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[12)13)]．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り，わが国からも同様のデータが示されている[14)15)]．このように初交前に接種したほう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とくによいことから，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[16)17)]．ワクチンに含まれる型の中で，すで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[11)]，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 参照のこと）．一方，46 歳以上の女性には臨床試験などでのデータがないため推奨しないが，添付文書上は接種可能である．

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[18)]．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．既往を含む細胞診異常の女性，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．しかし，感染を治癒する効果はないため，子宮頸がん検診の重要性を接種時には改めて伝える配慮が必要である．

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間で差がない[19)20)]．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．

検索キーワード：PubMed でhuman papillomavirus，vaccine，HPV，cervical cancerのキーワードで検索した．検索期間は2003/01/01 ～ 2022/04/30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）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）Lei J, et al.: N Engl J Med 2020; 383: 1340—1348 PMID: 32997908 (II)
7）Kjaer SK, et al.: J Natl Cancer Inst 2021; 113: 1329—1335 PMID: 33876216 (II)
8）Falcaro M, et al.: Lancet 2021; 398: 2084—2092 PMID 34741816 (II)
9）Torii Y, et al.: Cancer Sci 2016; 107: 1520—1526 PMID: 27501394 (III)
10）Garland SM, et al.: Infect Dis 2018; 218: 95—108 PMID: 29767739 (II)
11）Hildesheim A, et al.: JAMA 2007; 298: 743—753 PMID: 17699008 (I)
12）Future II Study Group: N Engl J Med 2007; 356: 1915—1927 PMID: 17494925 (I)
13）Lehtinen M, et al.: Lancet Oncol 2012; 13: 89—99 PMID: 22075171 (I)
14）Onuki M, et al.: Cancer Sci 2022; 113: 1428—1434 PMID: 35043515 (II)
15）Kudo R, et al.: J Infect Dis 2019; 219: 382—390 PMID: 30299519 (II)
16）Munoz N, et al.: Lancet 2009; 373: 1949—1957 PMID: 19493565 (I)
17）Castellsague X, et al.: Br J Cancer 2011; 105: 28—37 PMID: 21629249 (I)
18）Markowitz LE, et al.: MMWR Recomm Rep 56: 1—24 PMID: 17380109
19）Garland SM, et al.: Obstet Gynecol 2009; 114: 1179—1188 PMID: 19935017 (II)
20）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®）はともにHPV16・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. 9価ワクチン（シルガード®9）はHPV16・18・31・33・45・52・58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約90%の予防が期待できるワクチンであること.（B）
3. 4価ワクチン（ガーダシル®），9価ワクチン（シルガード®9）ともに前述のHPV型に加えてHPV6・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）
4. 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）
5. 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）
6. 子宮頸がん検診の必要性.（B）
7. 接種スケジュールと費用.（A）
8. 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）
9. 予防接種ストレス関連反応について.（B）
10. 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，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，HPVワクチン，子宮頸がん，副反応

▷解　説

1，2．サーバリックス®およびガーダシル®はヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）16・18型の検出頻度から約60～70%の子宮頸がんが予防可能と推測されており，実際にHPV関連がんが減少したという報告や，推奨年齢で接種すると若年者において約90%もの浸潤子宮頸がんが減少したとの報告もある．シルガード®9はHPV16・18・31・33・45・52・58型の検出頻度から約90%の子宮頸がんを予防可能と推測されている（CQ207参照のこと）．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14年間，シルガード®9では8年間は維持されることが確認されている[1)～3)]．ワクチン効果は基本的にはワクチンに含まれるHPVタイプごとの感染に限り高い有効性が認められる.

3．ガーダシル®とシルガード®9は前述の型およびHPV6・11型の感染を防ぎ，子宮頸がんやその前がん病変予防効果に加え，外陰上皮内腫瘍，腟上皮内腫瘍，尖圭コンジローマに対しても100%に近い予防効果を有している．さらにガーダシル®は肛門がんおよびその前駆病変（AIN1・2・3）に対して

も予防効果がある[2)4)]．ワクチン接種後の尖圭コンジローマの発症数の減少や[5)6)]，集団免疫効果についての報告もある[7)8)]．

4，5．HPVワクチンはすでに成立した感染に対する治療的効果はまったくない[9)]．既往感染者を含む集団ではHPV16・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．

6．市販されているワクチンですべての発がん性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．

7．15歳以上および免疫不全患者では十分な予防効果を得るには2・4・9価いずれも3回の接種が必要である．しかし，シルガード®9が定期接種に導入されるにあたり，2023年4月から，15歳の誕生日の前日までにシルガード®9を初回接種する場合は，その接種間隔は6か月（少なくとも5か月）あけて，2回接種が可能とされた[11)]．異なるワクチンの交互接種によって重篤な副反応が発生したとする報告はないものの，大規模なデータはないため，世界保健機関（World Health Organization：WHO）やわが国の添付文書では同じ種類のワクチンで接種スケジュールを完了することを勧めている[11)～14)]．一方，厚生労働省と日本産科婦人科学会は，2023年4月からシルガード®9が定期接種に新規に含まれることを受けて，同じ種類での接種を原則とするものの，被接種者らとよく相談したうえでの交互接種も許容するとしている[15)16)]．ただしシルガード®9を交互接種に用いる場合は年齢に関わらず，接種済みのワクチンと合わせ合計で3回の接種を要する．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（CQ207参照のこと）．

8．サーバリックス®，ガーダシル®，シルガード®9の国内臨床試験ではそれぞれ，局所の副反応として疼痛（99.0，82.7，89.9%），発赤（88.2，32.0，34.0%），腫脹（78.8，28.3，40.0%）が認められている[4)11)～13)17)18)]．サーバリックス®の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%），ガーダシル®は発熱（5.7%），頭痛（3.7%），シルガード®9は頭痛（14.6%），発熱（5.0%）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ことが望ましい．とくに接種後15分以内は注意が必要である．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．

9，10．WHOは2019年12月に，予防接種ストレス関連反応（immunization stress-related response：ISRR）という概念を提唱し，対応マニュアルを発表した[19)20)]．接種時の不安などを契機として，接種前中後にみられる急性反応としての交感神経系や副交感神経系の活性化による過換気，手足のしびれ，めまい，失神など，そして接種後の遅発性反応としての解離性神経症状反応による脱力，麻痺，異常な動き，不規則な歩行，言語障害などの多様な症状が起こることがあるとされている．これらの多様な症状は必ずしも被接種者に多く発生することはないが，接種によるストレスが多様な反応を引き起こす可能性については留意する．そのため，接種前後に生ずる不安や恐怖感などを極力取り除けるよう，医療従事者は被接種者との信頼関係構築に努め，丁寧に説明することが重要である．さらには，痛みに対する過剰な反応の経験があるなどの背景因子を有する場合は，鎮痛薬などの投与も勧められる．

厚生労働省は2022年4月にHPVワクチンの積極的勧奨を再開した[21)]．接種時には，厚生労働省が改訂したリーフレットを提示し[22)]，ISRR予防のためにも有効性およ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．また，WHOはHPVワクチンの安全性に関して評価を繰り返し行い，定期接種を見直すような重大な有害事象はないと報告しており，2015年には接種率が低迷するわが国の現状に懸念を示した．これらの情報をもとに日本産科婦人科学会や日本産婦人科医会な

どが接種勧奨再開を求める声明を2017年に出している.

検索キーワード：PubMedでhuman papillomavirus，HPV vaccine，cervical cancer，副反応のキーワードで検索した．検索期間は2003/01/01～2022/04/30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）Naud PS, et al.: Hum Vaccin Immunother 2014; 10: 2147—2162 PMID: 25424918 (I)
2）Kjaer SK, et al.: E Clinical Medicine 2020; 23: 100401 PMID: 32637895 (II)
3）Kjaer SK, et al.: Hum Vaccin Immunother 2020; 16: 1—7 PMID: 33326342 (II)
4）Garland SM, et al.: Vaccine 2015; 33: 6855—6864 PMID: 26411885 (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）シルガード®9　添付文書，2023年3月改訂（第1版，用法変更）：https://www.msdconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/01/pi_silgard9_injnsr.pdf（最終アクセス日2023年3月9日）
12）サーバリックス®　添付文書，2022年2月改訂（第14版）：https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/ja_JP/products-info/cervarix/cervarix.pdf（最終アクセス日2023年2月4日）
13）ガーダシル®　添付文書，2023年3月改訂（第3版）：https://www.msdconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2021/10/pi_gardasil_injnsr.pdf（最終アクセス日2023年3月9日）
14）Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Weekly Epidemiol Rec 2017; 92: 241—268, English, French. PMID: 28530369: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf;jsessionid=F6CF65D92A58173A01DC0F1FDCB56CF4?sequence=1（最終アクセス日2023年2月4日）
15）厚生労働省：厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会におけるヒトパピローマウイルス感染症の予防接種に関する議論について：https://www.mhlw.go.jp/content/001021317.pdf（最終アクセス日2023年2月7日）
16）日本産科婦人科学会：9価HPVワクチンに関する本会の考え方について：https://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=1314（最終アクセス日2023年2月7日）
17）Konno R, et al.: Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 905—911 PMID: 19574783 (I)
18）Neuzil KM, et al.: JAMA 2011; 305: 1424—1431 PMID: 21486975 (I)
19）World Health Organization: Immunization stress related responses: https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-151594-8（最終アクセス日2023年2月4日）
20）厚生労働省：第81回　厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会：予防接種ストレス関連反応：https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000962339.pdf（最終アクセス日2023年2月4日）
21）厚生労働省：HPVワクチンに関する健康局長通知 ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種の今後の対応について：https://www.mhlw.go.jp/content/000875155.pdf（最終アクセス日2023年2月4日）
22）厚生労働省：HPVワクチンに関する事務連絡 ヒトパピローマウイルス感染症に係る定期接種に関するリーフレットの改訂について：https://www.mhlw.go.jp/content/000901925.pdf（最終アクセス日2023年2月4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®，シルガード®9は0，2，6か月後に上腕の三角筋部に筋肉内接種する．シルガード®9においては，15 歳の誕生日の前日までに初回接種をした場合は，6 ～ 12か月の間隔をおいた合計 2 回の接種とすることができる（0，6 ～ 12か月）.（B）
4. 原則として同じ種類のHPVワクチンで接種スケジュールを完了する.（A）
5. 新型コロナワクチン接種を受けた者には 14 日以上の間隔を置いて接種する.（A）
6. 失神・アナフィラキシーショックや痙攣など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 分の待機が望ましく，とくに 15 分は注意を要する.（A）

Key words：HPV，HPVワクチン，ワクチン接種

▷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)～3)].

1．問診や検温，診察によって接種不適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 参照のこと），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 参照のこと），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．ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：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®は0，2，6か月後の3 回，シルガード®9は 15 歳の誕生日の前日までに初回接種をした場合においては0，6か月後の2 回，初回接種が15 歳以上の場合は0，2，6か月後の3 回接種する．接種部位についてガーダシル®添付文書では，「通常，上腕の三角筋部又は大腿前外側部」，シルガード®9では「通常，上腕の三角筋部とし，当該部位への接種が困難な場合は，大腿前外側部への接種を考慮すること．臀部には接種しないこと」と記載されている[2)3)]．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°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．なお，内筒を引いた逆血確認は不要である．近年新型コロナウイルスで一般化したワクチンの筋注法として，腋窩と交わる高さでの接種も勧められている．厚生労働省や日本プライマリケア学会の情報では両者を併記しており[4)5)]，HPVワクチンも同様の接種法が勧められる．小児科学会では三角筋中央部として，肩峰の高さの水平線を底辺とし，腋下の高さを頂点とした中央部も勧めている[6)]．いずれの方法においても被接種者の三角筋の様子をしっかりと観察することが重要である. まれではあるが，関節腔内にワクチン液を誤接種した事例などがあり，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[7)].

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，とく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，肉芽腫形成などの局所反応の増加リスクがあるためである[7]．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 参照のこと）．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．

4．接種記録カードなどで接種歴を確認し，同じ種類のHPVワクチンでスケジュールを完了することを原則とするものの，厚生労働省と日本産科婦人科学会は2023 年 4 月からシルガード®9が定期接種に新規に含まれることを受けて，被接種者らとよく相談したうえでの交互接種も許容するとしている（CQ208 参照のこと）．

5．HPVワクチンは，新型コロナワクチンとは前後 2 週間あける必要がある．2 回目 3 回目のHPVワクチンは既定の間隔をあけて接種し，それ以外の不活化ワクチンと生ワクチンとは接種間隔をあけることが不要となった[8]．

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して付き添うようにし，接種後 30 分程度は体重を預けられるような場所で，なるべく立ち上がることを避け待機するように指示し，経過を観察することが望ましい．とくに接種後 15 分以内は注意が必要である．アナフィラキシーショックや痙攣など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・抗痙攣薬・副腎皮質ステロイドなどの薬液，喉頭鏡，気管チューブ，蘇生バッグなど）を準備しておく．

検索キーワード：PubMedでhuman papillomavirus, HPV vaccine, ワクチン接種のキーワードで検索した. 検索期間は2003/01/01～2022/04/30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）サーバリックス®　添付文書, 2022 年 2 月改訂（第 14 版）: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/ja_JP/products-info/cervarix/cervarix.pdf（最終アクセス日 2023 年 2 月 4 日）
2）ガーダシル®　添付文書，2023 年 3 月改訂（第 3 版）: https://www.msdconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2021/10/pi_gardasil_injnsr.pdf（最終アクセス日 2023 年 3 月 9 日）
3）シルガード®9　添付文書，2023 年 3 月改訂（第 1 版，用法変更）: https://www.msdconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/01/pi_silgard9_injnsr.pdf（最終アクセス日 2023 年 3 月 9 日）
4）厚生労働省：医療従事者のための新型コロナウイルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント：https://www.youtube.com/watch?v=rcEVMi2OtCY（最終アクセス日 2023 年 2 月 4 日）
5）日本プライマリ・ケア連合学会予防医療・健康増進委員会ワクチンチーム：新型コロナワクチンより安全な新しい筋注の方法 2021 年 3 月版：https://www.youtube.com/watch?v=tA96CA6fJv8（最終アクセス日 2023 年 2 月 4 日）
6）日本小児科学会：小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂第 2 版）: http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220125_kinchu.pdf（最終アクセス日 2023 年 2 月 4 日）
7）日本ワクチン産業協会: 13ヒトパピローマウイルス感染症, 予防接種に関するQ&A 集 2022 年, 東京: 日本ワクチン産業協会, 2022; 239―255: http://www.wakutin.or.jp/medical/pdf/qa_2022.pdf#page=242（最終アクセス日 2023 年 2 月 34 日）
8）厚生労働省: ワクチン接種間隔の規定変更に関するお知らせ: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou03/rota_index_00003.html（最終アクセス日2023 年 2 月 4 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細胞を採取し，直接スライドガラスに塗沫，もしくは液状化検体細胞診（liquid-based cytology：LBC）用の保存液ボトル内に撹拌懸濁し，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（陽性と陰性を合せた的中率）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ったとする報告[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ったり，評価不能検体が一定数含まれていたため，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子宮内膜肥厚などの画像所見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に比べてⅠ期がんが多く，生存率も良好であるとの報告がある[8)]．ただし，検診発見がんと外来発見がん（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留意する．さらに，子宮筋腫合併など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がんの細胞判定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)]ことなど，従来の陰性，疑陽性，陽性による判定基準の課題が指摘されている．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た記述式子宮内膜細胞診報告様式[3)4)]が提案された．本様式には新たに内膜異型細胞（atypical endometrial cells：ATEC）という用語が採用され，診断的意義が不明なもの（atypical endometrial cells, of undetermined significance：ATEC-US）と子宮内膜増殖症もしくは悪性腫瘍が除外できないもの（atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial hyperplasia or more：ATEC-A）に細分されている[11)12)]．この様式を用いた内膜細胞診は，子宮体がんの診断において子宮内膜生検と遜色ない精度を示した[13)]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，閉経後出血など），月経異常（過多月経，不規則月経など），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[14]．検査間隔についてのエビデンスはほとんどない．子宮体がんの高リスク因子〔1）早発月経，遅発閉経，未妊，未産，多嚢胞性卵巣症候群，エストロゲン過剰状態（エストロゲン補充療法や乳がん術後のタモキシフェン服用）などのホルモン的因子，2）肥満，高血圧，糖尿病などの生活習慣病因子，3）リンチ症候群などの遺伝的因子〕を有する女性を対象に，医師の裁量のもとで施行する．

検索キーワード：PubMedでendometrial cytology，screening，endometrial cancerのキーワードで検索した．また，医中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1990/01/01～2022/04/30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：日本臨床細胞学会雑誌　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）新たながん検診手法の有効性の評価—報告書（抄）—，日本公衆衛生協会，2001；1—15：http://www.wam.go.jp/wamappl/bb14gs50.nsf/0/49256fe9001ace7b49256df20024cf66/$FILE/siryou4_1.pdf（最終アクセス日：2022年11月8日）
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：日本臨床細胞学会雑誌　2008；47：317—323　医中誌：2008303020（III）
11）日本臨床細胞学会編：細胞診ガイドライン1 婦人科・泌尿器 2015年版，東京：金原出版，2015；68
12）Fulciniti F, et al.: Diagn Cytopathol 2018; 46: 400—412 PMID: 29479846（III）
13）Hirai Y, et al.: Cytopathology 2019; 30: 223—228 PMID: 30451344（II）
14）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，子宮内膜全面掻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. Answer 2 ～ 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．診断には経腟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，子宮体がんの存在を疑い，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，内膜全面掻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]とともに，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，自然退縮する場合が多い．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]，子宮体がん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患者には，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（MPA10 ～ 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)]．過多月経や月経困難症を伴う子宮内膜増殖症に対しては異型内膜増殖症以上の病変がないことを確認した後，過多月経または月経困難症としてレボノルゲストレル放出子宮内システムを保険適用として使用できる．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がんがないことを確認する．

4．性成熟期の女性では，多嚢胞性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，Answer 2 ～ 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患者では，悪性病変の存在の可能性もあることから，患者にメリット・デメリットを説明し，十分な理解をえたうえで子宮全摘術を考慮する[10)]．

検索キーワード：PubMedでendometrial cytology, screening, endometrial hyperplasiaのキーワードで検索した．また，医中誌で子宮内膜細胞診，がん検診，検出率，子宮体がん，内膜増殖症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 ～ 2020/12/31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）日本産科婦人科学会，他編：子宮体癌取扱い規約　病理編　第4版，東京：金原出版，2017
2）ACOG Committee Opinion No.734: Obstet Gynecol 2018; 131: e124—e129（最終アクセス日2022年5月23日）
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は？

Answer

1．一次検査として経腟超音波断層法を行う．(A)
2．悪性の否定のため内膜検査を行う．(B)
3．診断にはソノヒステログラフィーや子宮鏡を用いる．(B)
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掻爬を行う．(B)
　1) 症状があるもの
　2) 不妊症で，子宮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．Answer 4 以外は経過観察をする．(B)

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

▷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，ときおり不正出血を伴い，貧血となる場合もある．一般に，経腟超音波検査で高輝度像を呈する．検査は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．子宮内膜ポリープが疑われた場合は，子宮内膜検査を行う．子宮内膜細胞診検査についてはCQ210を参照されたい．子宮内膜組織診には，子宮内膜掻爬（キュレットや胎盤鉗子），子宮内膜組織診専用のディスポーザブル製品を利用できる．病変が小さい場合は，子宮内膜全面掻爬でも体がんを見逃す可能性があることにも注意する．

3．不正出血のある女性の子宮内腔病変の捕捉には，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解析では，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は，経腟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]．子宮鏡検査についてはCQ213を参照されたい．

4．子宮内膜ポリープを摘出する際は，ポリープの取り残しや，それによる再発，症状の再燃を防ぐために，組織切除回収システムを利用して行うことが望ましい[4]．無症状の閉経前女性の子宮内膜ポリープは自然に退縮することもある[5]．無症状であっても大きさが1cmを超えると，自然退縮しにくい[5]．

子宮内膜ポリープの多くは良性である．子宮内膜ポリープの509人（6割が閉経後）を対象にした検討では，約7割が良性であり，がん病変は0.8%にすぎない[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]．また子宮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子宮内膜ポリープの大きさであり，18mmを超える症例では有意にリスクが高い（オッズ比 6.9）[7]．

不妊患者に対する子宮鏡下子宮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，子宮鏡下子宮内膜ポリープ摘出施行群は有意に妊娠率が高かった（オッズ比 2.1）[8]．体外受精や卵細胞質内精子注入法の妊娠率が上昇するとする報告[9]がある一

方で，その逆の報告[10]もある．子宮鏡下子宮内膜ポリープ摘出術をすること自体で，体外受精反復不成功例の妊娠率が上昇する[11]ともいわれる．

子宮内膜ポリープ以外の不妊因子がなければ，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かまわない．

乳がん治療薬のタモキシフェンを服用している閉経患者での内膜ポリープ出現率は8～36%で，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，出血や子宮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，子宮内膜ポリープ，粘膜下筋腫に類似した検査所見を呈することから術前診断は難しい．磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）所見においてはT1で低信号，T2で低信号と高信号の混在する所見を認め，変性筋腫に類似した信号を呈する[17]．さらに17%に類内膜腺がんの合併を認めたとの報告もあり，悪性腫瘍との鑑別に注意が必要である[18]．

5．総合的に判断し，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，症状がないものについては経過観察を行う．ホルモン治療（ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ[19]やエストロゲン・プロゲスチン周期投与[20]）の有用性は明らかではない．

検索キーワード：PubMedでendometrial polyp，managementのキーワードで検索した．ともに検索期間は2009/01/01～2022/04/30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—544.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）Yamashita Y, et al.: Comput Med Imaging Graph 1995; 19: 351—355 PMID: 8653672（III）
18）Matsumoto T, et al.: Gynecol Oncol 2013; 129: 54—57 PMID: 23290989（III）
19）Vercellini P, et al.: Int J Gynecol Obstet 1994; 45: 235—239 PMID: 7926242（III）
20）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

子宮鏡検査は，不正出血，悪性腫瘍の疑い，不妊症の精査，子宮奇形の疑い，などの場合に用いる．具体的には以下の疾患の診断・検査に用いる．

1．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．子宮鏡下手術の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，経腟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とがあり，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．検査後の抗菌薬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のために行う子宮鏡検査では，悪性細胞を経卵管的に腹腔内に散布するリスクが考えられるが，検査施行例と非施行例で術中の腹腔内細胞診の陽性率に差はなく[6)7)]，予後も差がない[6)～9)]とする報告が多い．

1．子宮鏡検査は，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 参照のこと）では中隔子宮，弓状子宮，双角子宮，重複子宮などの補助診断が可能である．無月経，過少月経，不妊症，不育症を主訴

とする子宮腔癒着症（Asherman 症候群）の診断にも用いる．

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[10]，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て診断を行い，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患者や臨床症状で不正子宮出血[11]，過多月経，過長月経，過少月経，無月経，重症貧血などの症状の原疾患の検索にも子宮鏡検査を行う．

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[12]．マイクロポリープや充血所見という特徴をもち[12]，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[13]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を判断するために，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（CQ212，214 参照のこと）．子宮奇形では中隔子宮（CQ316 参照のこと）を，また，無月経，過少月経，不妊症，不育症を主訴とする子宮腔癒着症（Asherman 症候群）の手術適応の診断として行う．

検索キーワード：PubMedでhysteroscopy，guidelinesのキーワードで検索した．また，医中誌で子宮鏡検査のキーワードで検索した．ともに検索期間は2009/01/01 ～ 2022/04/30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 PMID: 20955981（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）Cicinelli E, et al.: Menopause 2010; 17: 511—515 PMID: 20081548（I）
7）谷澤　修，他：日本産科婦人科学会雑誌　1991；43：622—626　医中誌：1992183969（II）
8）Soucie JE, et al.: Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 71.e1—e5 PMID: 22621816（II）
9）Vilos G, et al.: J Minim Invasive Gynecol 2007; 14: 205—210 PMID: 17368258（III）
10）Tahir M, et al.: Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 1259—1264 PMID: 10609719（I）
11）Dongen H, et al.: BJOG 2007; 114: 664—675 PMID: 17516956（I）
12）Cicinelli E, et al.: Hum Reprod 2005; 20: 1386—1389 PMID: 15734762（III）
13）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，とく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，経腟超音波法，ソノヒステログラフィー，子宮鏡検査，磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI），子宮卵管造影などによって行い，子宮鏡下手術の適応を判断する．経腟超音波法やMRIのみでは筋層内筋腫や漿膜下筋腫との鑑別が困難な場合があるため，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%以上が目安となっている[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入院期間が短い，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い[2]ことから，保存的外科的治療の第一選択である[3]．そのため，挙児希望がない患者に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剝離，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様な偶発症があり，注意が必要である[2)〜6)]．最近開発された高周波電流を使用せずに子宮鏡に組織切除回収システムを装着して病変を切除する方法は，子宮内膜へのダメージを極力抑える新しいシステムとして期待されており，従来の子宮鏡手術と比較して，合併症が減少したと報告されている[7]．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，死亡などを引き起こす．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 1L 以上になった時点で手術を中断し，電解質測定などを行うことを推奨している[3)6)]．一方，バイポーラ電極を用いた子宮鏡では，電解質の入った灌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としている．さらに，腟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[8]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[9]．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[9][10]．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[11]やその後の体外受精の妊娠率は改善する[9][10][12][13]．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hysteroscopic myomectomy，guidelinesで検索した．また，医中誌で子宮鏡のキーワードで検索した．ともに検索期間は2009/01/01 ～ 2022/04/30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：産婦人科内視鏡手術ガイドライン2018 年版，東京：金原出版，2018；112—113
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）Haber K, et al.: J Minim Invasive Gynecol 2015; 22: 110—114 PMID: 25128851 (II)
8）Marret H, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 165: 156—164 PMID: 22939241 (III)
9）Falcone T, et al.: Obstet Gynecol 2013; 121: 856—868 PMID: 23635687 (III)
10）Pritts EA, et al.: Fertility and Sterility 2009; 91: 1215—1223 PMID: 18339376 (II)
11）Casini ML, et al.: Gynecol Endocrinol 2006; 22: 106—109 PMID: 16603437 (I)
12）Giatras K, et al.: J Am Assoc Gynecol Laparosc 1999; 6: 155—158 PMID: 10226124 (III)
13）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？ ―子宮鏡下や腟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，原則として子宮摘出術を行う.（B）
3. 手術の代替治療として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，LNG-IUS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アゴニスト療法あるいはGnRHアンタゴニスト療法を行う.（C）

Key words：過多月経，子宮筋腫，子宮動脈塞栓術，UAE，レボノルゲストレル放出子宮内システム，LNG-IUS，GnRHアゴニスト，GnRHアンタゴニスト

▷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．無症状の子宮筋腫に対して子宮摘出術を支持する十分なエビデンスは存在せず[1]，定期的な経過観察でよい．診断は，内診，超音波検査，コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT），磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI）で行う．急速に増大し，腫瘍内に出血壊死を認め，乳酸脱水素酵素の上昇を伴うなどの所見があれば子宮肉腫を疑う[2]が，鑑別は必ずしも容易でない．近年，MRI拡散強調画像（diffusion-weighted image：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は良性・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，出血壊死が疑われる場合，閉経後に増大するといった子宮肉腫を否定できない場合，1,000g（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]は，子宮全摘出術を考慮する.

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．まれに腸管・膀胱・尿道の圧迫により排便障害や頻尿，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場合は，原則として子宮摘出術（子宮全摘出術，腟上部切断術）を行う．術前にゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：GnRH）アゴニストを使用することは，過多月経による貧血を改善し，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]．なお，過多月経・貧血の改善や子宮筋腫の縮小効果において，GnRHアンタゴニスト製剤であるレルゴリクス（レルミナ®）がGnRHアゴニスト製剤のリュープロレリン酢酸塩と同等であることが報告され[6]，2019年よりレルゴリクスも子宮筋腫に対して保険適用となった.

3．子宮摘出術を選択しない場合の選択肢のひとつとして，子宮動脈塞栓術（uterine artery embolization：UAE）などの治療があり，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が，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，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の有用性が報告されている[7]が，治療法として十分に確立されているとはいえず，保険適用とはなっていない．

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る[8]ので，子宮内腔が拡大している場合は，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させることが報告されている[9]．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[10]，十分な説明が必要である．また，一部の症例では筋腫核が増大するという報告もあり[11]，注意深い観察が必要である．エストロゲン・プロゲスチン配合薬（CQ401 参照のこと）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[12]．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．閉経間近で血中卵胞刺激ホルモン値が比較的高値であれば，GnRHアゴニストあるいはGnRHアンタゴニスト療法により自然閉経が期待される．いずれも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は，副作用などを考慮のうえ，十分な休薬期間をあけての再投与は可能である．なお，投与終了後月経回復までの期間が，GnRHアゴニストのリュープロレリン酢酸塩では中央値 65 日であるのに対し，GnRHアンタゴニストのレルゴリクスでは中央値 37 日と短いことが報告されており[6]，留意が必要である．

検索キーワード：PubMedでleiomyoma, uterine fibroid, treatmentのキーワードで検索した．また，医中誌で子宮筋腫, 治療のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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
2）Tanaka Y, et al.: 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No.93　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）Osuga Y, et al.: Obstet Gynecol 2019; 133: 423—433 PMID: 30741797（I）
7）Patel A, et al.: Fertil Steril 2014; 102: 649—655 PMID: 25106764（I）
8）El-Nashar SA, et al.: Obstet Gynecol 2009; 113: 97—106 PMID: 19104365（II）
9）Grigorieva V, et al.: Fertil Steril 2003; 79: 1194—1198 PMID: 12738516（II）
10）Zapata LB, et al.: Contraception 2010; 82: 41—55 PMID: 20682142（I）
11）丸尾　猛：Hormone Frontier in Gynecology　2010；17：159—165　医中誌：2010220344（III）
12）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？ ―子宮鏡下や腟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以内のものは，定期的に経過観察する．ただし，数が多いものは，長径が５～6cmを超えたものと同様に対応する.（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，GnRHアゴニスト，GnRHアンタゴニスト

▷解　説

近年では単に子宮筋腫の大きさだけでなく，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，個々の患者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すぎない.

子宮動脈塞栓術（uterine artery embolization：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，挙児希望のある患者に施術を推奨するか否かの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，希望が出るまでゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：GnRH）アゴニストあるいはGnRHアンタ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（以下，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)]，場合によっては核出術を考慮する．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（assisted reproductive technology：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．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．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アゴニストあるいはGnRHアンタゴニストの使用

は貧血の改善，子宮筋腫の縮小効果，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アゴニストあるいはGnRHアンタ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．

手術方法については，開腹下，腹腔鏡補助下，腹腔鏡下の核出術がある．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．筋腫核出創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]などでは，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 2020』[9]にもあるように，子宮筋腫は妊娠中に切迫流早産，胎位異常，前置胎盤，常位胎盤早期剝離などの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・分娩時に子宮筋腫による異常があった場合には核出術を勧める．また，婦人科手術時に核出術を行うことも考慮されてよい．その際には，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のキーワードで検索した．また，医中誌で子宮筋腫，子宮筋腫核出術，治療のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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，他編：CQ501 妊婦に子宮筋腫を認めた場合の対応は？．産婦人科診療ガイドライン産科編 2020，東京：日本産科婦人科学会，2020；279―280
2）日本産婦人科医会：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）母子衛生研究会編：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―，東京：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，他編：CQ403 帝王切開既往妊婦が経腟分娩（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 2020，東京：日本産科婦人科学会，2020；199―201

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（CQ222 参照のこと）．(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なっている．

子宮腺筋症は性成熟期から更年期にかけて好発し，40 歳台にピークがあり，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見えることもある．超音波検査と磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査の診断精度に関するメタ解析では，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%）とも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]．とくに，子宮筋腫・子宮肉腫および子宮体がん[3]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，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[4)～6)]．妊娠との関連では流早産のリスク上昇が報告されている[7]．

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うる．子宮内膜症に準じてゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：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．ジエノゲスト（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[8]，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[9]．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[10]，腺筋症病巣の縮小[11]，疼痛の改善が得られること[12]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[13]．

子宮動脈塞栓術（uterine artery embolization：UAE）についてのメタ解析では約 8 割の症例で症状の改善がみられている[14]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[15)～17)]．症状の改善が得られ，術後妊娠例も報告されているが，現在のところは，まだ手術の有効性と安全性が確立されたとはいいがたい．妊娠時には子宮破裂を起こす可能性もあるため，臨床成績を集積することが必要である．また，この術式に保険適用はない．根治療法としては子宮摘出術（子宮全摘出術，腟上部切断術）が行われる.

検索キーワード：PubMedでadenomyosis，treatmentのキーワードで検索した．また，医中誌で子宮腺筋症，治療のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）Izumi Y, et al.: Radiol Case Rep 2020; 15: 427—430 PMID: 32099587 (III)
4）Barrier B, et al.: Fertil Steril 2004; 82: 1091—1094 PMID: 15474079 (III)
5）Kunz G, et al.: Hum Reprod 2005; 20: 2309—2316 PMID: 15919780 (II)
6）Devlieger R, et al.: Hum Reprod Update 2003; 9: 139—147 PMID: 12751776 (III)
7）Hashimoto A, et al.: J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31: 364—369 PMID: 28110584 (II)
8）Osuga Y, et al.: Fertil Steril 2017; 108: 673—678 PMID: 28911934 (I)
9）Fedele L, et al.: Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2008; 22: 333—339 PMID: 17765017 (II)
10）Fedele L, et al.: Fertil Steril 1997; 68: 426—429 PMID: 9314908 (II)
11）Bragheto A, et al.: Contraception 2007; 76: 195—199 PMID: 17707716 (II)
12）Sheng J, et al.: Contraception 2009; 79: 189—193 PMID: 19185671 (III)
13）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)
14）Levgur M: Arch Gynecol Obstet 2007; 276: 1—15 PMID: 17186255 (I)
15）Fujishita A, et al.: Gynecol Obstet Invest 2004; 57: 132—138 PMID: 14707472 (III)
16）西田正人，他：日本生殖外科学会雑誌　2003；16：33—35　医中誌：2004157232 (III)
17）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腟上部切断術），または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．2）可及的に子宮内膜悪性病変が除外できている．3）子宮筋層の厚さが1cm 未満の部位がない．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ケーターが容易に到達できる．

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磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：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．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，患者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MEAは，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．その他に，子宮摘出術などの外科的治療によるリスクが，合併症を起こしやすいなどの諸条件により相当高いと考えられる患者（具体的には血液凝固障害の患者，慢性腎不全による透析治療中や抗凝固

療法中の患者など）にも対応できる有用な代替療法である[2]．

黄体期にMEAを施行する場合は，浅い内膜掻爬を行って内膜表層を除去しておくと，その後の子宮鏡とMEAを円滑に進めることができる．内膜掻爬の後に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・合併症としては次のようなものがある．①下腹部の鈍痛；術後に患者は下腹部に鈍痛を訴えるが，大部分は非ステロイド性抗炎症薬坐薬を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タ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，内子宮口付近が瘢痕収縮により閉鎖し，子宮留血症が発生することがある[2]．子宮留血症による月経痛が増悪した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．④子宮内感染；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．また，重篤な合併症として，子宮穿孔や子宮筋層の厚さが10mm以下の場合に生じた，子宮穿孔を伴わない子宮外臓器への熱傷の報告もある．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」[2]を参照されたい．

検索キーワード：PubMedでmicrowave endometrial ablation，MEAのキーワードで検索した．また，医中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で検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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 2022年4月30日）
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を鑑別する．(B)
2. 嚢胞が大きい（長径 5cmより大きい）場合は，症状などを考慮し手術を勧める．(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，茎捻転

▷解　説

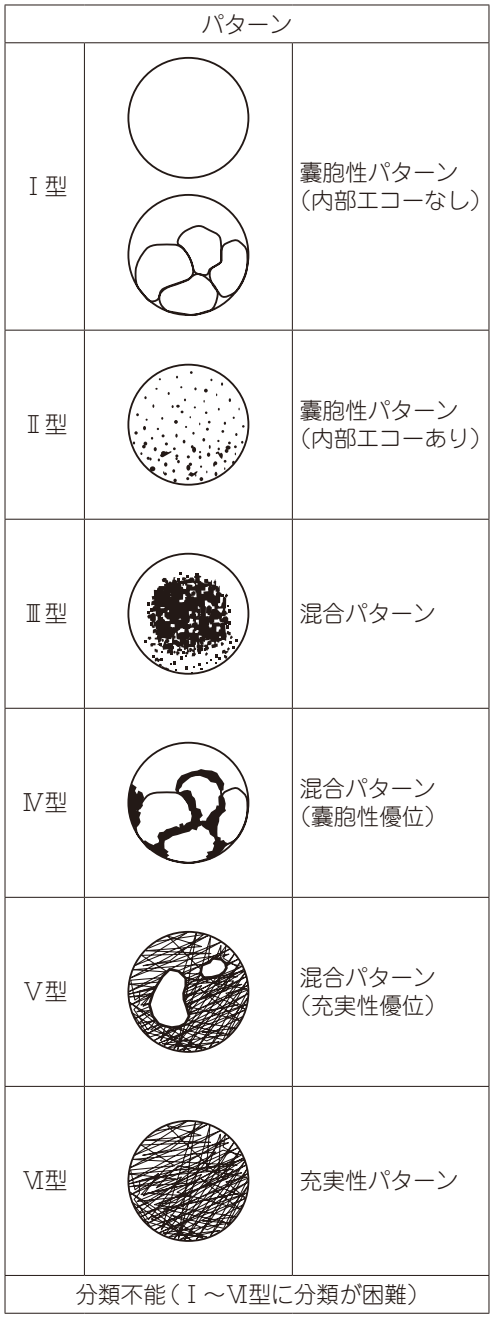
成熟奇形腫，漿液性腺腫，粘液性腺腫などの良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞について，類似の形態を呈する疾患との鑑別診断と，手術適応基準を示す．

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磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：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，生殖年代では卵胞嚢胞や出血性黄体嚢胞（CQ220 参照のこと）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を参照されたい[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・Ⅱ・Ⅲ型では3%以下，Ⅳ型は約 50%，Ⅴ型は約 70%，Ⅵ型は約 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めざして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（probability of malignancy：POM）により良悪性の客観的診断が可能となり，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，陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）／コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）と遜色がない鑑別診断が可能である[8]．ダイナ



（図 1）　卵巣腫瘍のエコーパターン分類

（文献 4 より一部改変）

ミック法や[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・ヒト精巣上体蛋白 4（human epididymis protein 4：HE4）・がん胎児性抗原（carcinoembryonic antigen：CEA）・シリアルTn 抗原（sialyl Tn antigen：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，α-フェトプロテイン（α-fetoprotein：AFP）・ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin：hCG）・CA125・乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase：LDH）の検査を行う[1)11)]．HE4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，卵巣がん患者の血清中

（表 1）　MRI での卵巣がんの診断基準

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

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]．卵巣がん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，HE4，CA72-4 検査を併用することで卵巣がんの検出率が向上する[14]．さらに，近年では明細胞がんの特異的診断に有用な tissue factor pathway inhibitor 2（TFPI2）も開発されており，内膜症との鑑別にも有用である[15]．

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．近年の報告では，付属器茎捻転は 10 万人あたり 6 人の割合で発生し，20 ～ 30 歳台に多い[16]．緊急を要する状態として捻転リスクを勘案した場合，長径 5cm より大きい嚢胞では，捻転のリスクが高いとする報告がある[17]．成熟奇形腫手術症例の検討において，長径 6cm 以上の嚢胞では，それ未満の嚢胞に比し捻転が多いとの報告もあるが，嚢胞サイズでの捻転の判断は難しい[18]．一方，捻転発生時は，初発症状発生から手術に至るまでの時間が長いほど付属器切除となりやすい[19]．手術に対する卵巣機能温存の観点からは，良性卵巣腫瘍に対する片側性嚢胞摘出術では非手術例に比し，卵巣機能低下は回復するという報告もあるが[20]，良性腫瘍（とくに内膜症性嚢胞）における嚢胞摘出では卵巣機能が低下するという報告も多く[21]，手術適応には留意が必要である．以上より，とくに 5cm より大きい嚢胞では，患者の症状や状態を含め総合的に手術適応を判断することが望ましい．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[22]，長径 6cm 未満でもこのような腫瘍を疑う場合は，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[23]．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，管理法を決定することが必要である．

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，adnexal torsion，management，differential diagnosis のキーワードで検索した．また，医中誌で卵巣腫瘍，嚢胞，鑑別のキーワードで

検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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：日本産科婦人科学会雑誌　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：卵巣腫瘤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: 16314639 (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 (III)
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）Landolfo C, et al.: Gynecol Oncol 2020; 159: 811—819 PMID: 32994054 (II)
15）Miyagi E, et al: Int J Clin Oncol 2021; 26: 1336—1334 PMID: 34009487 (II)
16）Yuk JS, et al.: J Pers Med 2021; 11: 743 PMID: 34442387 (III)
17）Houry D, et al.: Ann Emerg Med 2001; 38: 156—159 PMID: 11468611 (III)
18）Rabinovich I, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020; 251: 20—22 PMID: 32473535 (III)
19）Adams K, et al.: J Obstet Gynaecol 2021; 14: 1—5 PMID: 34396917 (III)
20）Li H, et al.: Front Endocrinol 2021; 12:671225 PMID: 34630317 (III)
21）Tao X, et al.: PloS One 2017; 12: e0177426 PMID: 28574993 (II)
22）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)
23）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，基礎体温（basal body temperature：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は，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，腹腔内出血

▷解　説

1．卵巣出血の成因は多様で，腹腔内出血を来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〔体外受精・胚移植（*in vitro* fertilization and embryo transfer：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く，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．また，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，経腟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，以下の四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．

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) コンピュータ断層撮影（computed tomography：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) 磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：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となり[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，超音波画像で，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のキーワードで検索した．また，医中誌で卵巣出血，出血性黄体嚢胞のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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：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：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：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）の管理と治療は？

Answer

1. 年齢，嚢胞の大きさ，疼痛の程度，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，保存的治療によって症状が改善しない場合や破裂・感染を来した場合，また病理学的診断が必要と考えられた場合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，悪性化の頻度や臨床的特徴を十分に説明する．(B)
4. 保存手術後，すぐに妊娠を希望しない患者には，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，卵巣機能，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，破裂や感染を来しやすいこと，病変自体や手術が卵巣機能に直結することなど，他の部位の子宮内膜症と異なる特徴を有する．診断には磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査T1・T2強調画像と脂肪抑制法が有用である[1]．嚢胞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，欧州生殖医学会（European Society of Human Reproduction and Embryology：ESHRE）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]．よって，疼痛軽減や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，不妊患者に対して行われた場合，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[3]，一方で外科的治療により卵巣機能が低下する可能性がある[4]．また，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[5]．これらより，手術療法にあたっては利益と不利益を含め手術の必要性を患者と十分に話し合い，根治性と卵巣機能の温存の観点から治療法を選択する[6]．

3．わが国での前方視的コホート研究によると，チョコレート嚢胞におけるがん化の頻度は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[7]．手術が行われたチョコレート嚢胞症例に関してのメタ解析では，合併率が年齢とともに，また嚢胞径の増大とともに高くなることが報告された[8]．また「本邦における子宮内膜症のがん化の頻度と予防に関する疫学研究（JEMS）」の中間報

告における33例のがん化症例では，卵巣がん確定診断時の年齢平均は47.7歳（31～74歳）で，閉経前のがん発生が全体の75.7%を占めていた[9]．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，とくに40歳以上で長径10cm以上あるいは急速な増大を認める患者では，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の再発・再手術やそれに伴う卵巣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か月以上用いた研究を対象としたシステマティックレビューでは，術後無治療の場合の再発率が34%（95%信頼区間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%信頼区間6～11%）にとどまっており，経口避妊薬の継続使用と不使用のオッズ比は0.12（95%信頼区間0.05～0.29）と，経口避妊薬継続投与は再発を劇的に減らすことが示された[10]．また，ジエノゲスト使用群と未使用群の術後再発率を比較したメタ解析では，対数オッズ比－1.96（95%信頼区間－2.53～－1.38）であったことが示されている[11]．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患者で，術後すぐに挙児を希望しない場合には，上述した長期間投与可能な薬剤を用いた再発予防をめざすべきである．

検索キーワード：PubMedでendometriosis, ovarian endometrioma, pain, infertilityなどのキーワードで検索した．また，医中誌で子宮内膜症，卵巣子宮内膜症性嚢胞，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，プロゲスチンなどのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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
3）Vesali S, et al.: BJOG 2020; 127: 800—809 PMID: 31967727 (I)
4）Raffi F, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3146—3154 PMID: 22723324 (I)
5）日本産科婦人科学会編：子宮内膜症取扱い規約　第2部　診療編，第3版，東京：金原出版，2021
6）Chapron C, et al.: Hum Reprod Update 2002; 8: 591—597 PMID: 12498427 (III)
7）Kobayashi H, et al.: Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 37—43 PMID: 17291229 (II)
8）Thomsen LH, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96: 761—778 PMID: 27565819 (I)
9）Taniuchi F, et al.: Obstet Gynecol Invest 2014; 77: 104—10 PMID: 24503885 (II)
10）Vercellini P, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand 2013; 92: 8—16 PMID: 22646295 (I)
11）Zakhari A, et al.: J Minim Invasive Gynecol 2020; 27: 1503—1510 PMID: 32428571 (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，まず鎮痛薬（NSAIDs）による対症療法を行う.（B）
2. 鎮痛薬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，プロゲスチンを第一選択，GnRHアナログ，ダナゾールを第二選択として投与する.（B）
3. 鎮痛薬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.（B）
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，癒着剝離を行う.（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．同時に経腟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．確定診断には手術など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もと，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，まず鎮痛薬として非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）などを投与する．しかし鎮痛薬は対症療法であり，子宮内膜症の進行予防効果には乏しいことに留意し，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%は鎮痛薬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一選択として使用する．とく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（low dose estrogen progestin combination：LEP）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など），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も，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)]，欧州生殖医学会（European Society of Human

Reproduction and Embryology：ESHRE）などのガイドラインでは連続投与が推奨されている[2]．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，かつゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：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．一方，2021 年 12 月より子宮内膜症に対して保険適用となった経口 GnRH アンタゴニスト製剤であるレルゴリクス（レルミナ®）はフレアアップがなく，導入後の速やかな疼痛軽減が期待できる．GnRHアゴニストとのランダム化比較試験では子宮内膜症関連の骨盤痛スコアの減少に差はなく，投与後の月経開始はレルミナ®では 38 日（中央値）と[6]，中止後の副作用から離脱が速いことも利点とされている．

3．レボノルゲストレル放出子宮内システム（levonorgestrel releasing intrauterine system：LNG-IUS．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[7][8]，英国[9]やESHRE[2]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ひとつとして推奨されている．中等度～重度月経困難症を伴う子宮内膜症 45 例に対しての前向きコホート研究では，疼痛軽減のみならず，血清 CA125 値の低下と，卵巣チョコレート嚢胞を有した 14 例においては嚢胞径の縮小と消失が認められた[10]．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などのキーワードで検索した．また，医中誌で月経困難症，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，疼痛などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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 Reproeuctive Medicine: Fertil Steril 2014; 101: 927—935 PMID: 24630080 (II)
2）Dunselman GA, et al.: Hum Reprod 2014; 29: 400—412 PMID: 24435778
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）Harada T, et al.: Fertil Steril 2022; 117: 583—592 PMID: 34895700(I)
7）Bahamondes L, et al.: Contraception 2007; 75: S134—S139 PMID: 17531605 (I)
8）Brown J, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD009590 PMID: 24610050 (I)
9）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 2022 年 12 月 12 日）
10）Yucel N, et al.: Aust N Z J Obstet Gynaecol 2018; 58: 560—563 PMID: 29359457 (III)

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），腟壁嚢腫，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，レンサ球菌，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)3)]．クラミジア・トラコマティスの報告例もある[1]．

3．バルトリン腺がんはまれであるが，45 ～ 50 歳以下の若年患者では診断が遅れる[4]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[5]．

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．CO_2 レーザーを用いた報告[6]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があるため，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などのキーワードで検索した．また，医中誌でバルトリン腺嚢胞などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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）Kessous R, et al.: Obstet Gynecol 2013; 122: 794—799 PMID: 24084536 (III)
4）Copelland LJ, et al.: Obstet Gynecol 1986; 67: 794—801 PMID 3010205 (III)
5）Edward J, et al.: Obstet Gynecol Clin North Am 2013; 40: 759—772 PMID: 24286999 (III)
6）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 年目は 1 ～ 3か月ごと，3 年目は3 ～ 6か月ごと，4 ～ 5 年目は6か月ごと，6 年目以降は 1 年ごとである．(C)
2. 問診・視触診・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 検査などを行う．(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，どこまで経過観察すべきかについてもエビデンスが乏しいため，患者ごとにリスクを考慮したうえで，経過観察の期間を検討する．日本婦人科腫瘍学会と全米総合がんセンターネットワーク（National Comprehensive Cancer Network：NCCN）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）[1)～6)]．

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．子宮頸がんでは比較的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[4)]では年に 1 回の細胞診を考慮するとしている．画像検査は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としている．陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）/コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）については，治療完了後 3 ～ 6か月の時点で再発の発見のために施行してもよいとされている．

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[2)]では腟断端再発の診断のために細胞診が考慮されるとしているが，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)]や米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists：ACOG）のPractice Bulletin[11)]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，子宮体がん治療ガイドライン[2)]では再発の早期発見に有用な場合があるとしているが，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[3)6)]．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

（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	3～6か月ごと	1～4か月ごと	1～3か月ごと
3 年目	6～12か月ごと		3～6か月ごと
4 年目		6か月ごと	
5 年目			
6 年目以降	一般婦人科医による診察	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	6～12か月ごと	3～6か月ごと
4 年目			
5 年目			
6 年目以降	1 年ごと	1 年ごと	1 年ごと

かし，過去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，磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI），PET/CTなどの画像診断を行うことを推奨している．また卵巣境界悪性腫瘍では卵巣がんと比べて治療後長期間を経てから再発する特徴を有するため，治療後５年以上にわたる長期的な経過観察の必要性が指摘されている[14]．

婦人科がんにおいては再発の危険度は個々の患者によって異なるため，患者ごとに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を含め，あらゆる体調の変化に関連する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 ～ 2022/04/30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2022年版，東京：金原出版，2022；178―179
2）日本婦人科腫瘍学会編：子宮体がん治療ガイドライン2018年版，東京：金原出版，2018；129―139
3）日本婦人科腫瘍学会編：卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版，東京：金原出版，2020；120―121
4）NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer Version 1. 2022: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf（最終アクセス日2022年7月28日）
5）NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology Uterine neoplasms Version 1. 2022: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf（最終アクセス日2022年7月28日）
6）NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 3. 2022: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf（最終アクセス日2022年7月28日）
7）Bodurka-Bevers D, et al.: Gynecol Oncol 2000; 78: 187―193 PMID: 10926801（III）
8）Kasamatsu T, et al.: Int J Gynaecol Obstet 2005; 89: 34―44 PMID: 15777897（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. Endometrial cancer (April 2015): https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2015/04000/Practice_Bulletin_No__149__Endometrial_Cancer.59.aspx（最終アクセス日2023年3月31日）
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）
14）Lazarou A, et al.: Anticancer Res 2014; 34: 6725―6730 PMID: 25368281（III）

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の有無を決定する．（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，エストロゲン補充療法，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は，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（quality of life：QOL）の低下を来す可能性があり，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．一方で経口ホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）は静脈血栓塞栓症のリスクを2 ～ 3 倍に増加させたり，重度の活動性肝疾患が疑われる場合には，エストロゲン製剤の投与により肝機能をさらに悪化させたりする可能性が指摘されている．さらに現状では乳がんリスクに及ぼすHRTの影響は小さいと考えられているが，乳がんの既往者がHRT を行う適否に関して一致した意見はない[2]．

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，腟・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[3][4]．エストロゲン補充療法（estrogen replacement therapy：ET）で子宮頸部腺がんの発生リスク増加（オッズ比 2.7，95%信頼区間 1.1 ～ 6.8）を指摘した報告[5]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がんも腺がんもHRTが予後に影響するという証拠はない[6]～[8]．

上皮性卵巣がんでは，発生のリスクについてはメタ解析により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[9]とされている一方で，治療後のETはランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）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[10]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[11][12]，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（ハザード比 0.57，95%信頼区間 0.42 ～ 0.78）[13]．最近報告された複数のRCTとメタ解析では，いずれも上皮性卵巣がんの術後に行われたHRTによる再発率への影響はなく，むしろ全生存率の向上に寄与したと報告された[14][15]．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．しかし，進行・再発卵巣がんで用いられる血管内皮増殖因子阻害薬であるベバシズマブの使用によって血栓症リスクの上昇が指摘されており[16]，HRTとの併用時の安全性については現状でエビデンスに乏しく，今後検討されるべき課題である．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は避けたほうがよいと考えられている[6][8]．

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がんであり，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RCT[17]は，2002年のWomen's Health Initiative（WHI）studyの中間報告[18]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群での相対リスクは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[19]．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患者の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[20]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[21]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[2]．

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解析によると，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（オッズ比0.53，95%信頼区間0.30～0.96）[22]．ホルモン補充療法ガイドライン[2]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うえで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1990/01/01～2022/04/30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）日本産科婦人科学会，他編：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，2017；124—125
3）Kurabayashi T, et al.: Int J Gynaecol Obstet 1998; 60: 271—277 PMID: 9544712（II）
4）Ploch E: Gynecol Oncol 1987; 26: 169—177 PMID: 2433195（II）
5）Lacey JV, et al.: Gynecol Oncol 2000; 77: 149—154 PMID: 10739704（II）
6）Singh P, et al.: Maturitas 2010; 65: 190—197 PMID: 20018467（III）
7）MacLennan AH: Climacteric 2011; 14: 409—417 PMID: 21355685（III）
8）Hinds L, et al.: Menopause Int 2010; 16: 89—93 PMID: 20729501（III）
9）Pearce CL, et al.: Cancer 2009; 115: 531—539 PMID: 19127543（I）
10）Guidozzi F, et al.: Cancer 1999; 86: 1013—1018 PMID: 10491528（I）
11）Ursic-Vrscaj M, et al.: Menopause 2001; 8: 70—75 PMID: 11201519（II）
12）Hopkins ML, et al.: Gynecol Oncol 2004; 92: 827—832 PMID: 14984948（II）
13）Mascarenhas C, et al.: Int J Cancer 2006; 119: 2907—2915 PMID: 16998830（II）
14）Li D, et al.: Gynecol Oncol 2015; 139: 355—362 PMID: 26232517（I）

15）Pergialioti V, et al.: Menopause 2016; 23: 335—342 PMID: 26308232 (I)
16）Leeuwen M, et al.: JNCI Cancer Spectrum 2020; 4: 1—1514 PMID: 33392444 (I)
17）Barakat RR, et al.: J Clin Oncol 2006; 24: 587—592 PMID: 16446331 (II)
18）Rossouw JE, et al.: JAMA 2002; 288: 321—333 PMID: 12117397 (I)
19）Ayhan A, et al.: Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 805—808 PMID: 16681765 (II)
20）結合型エストロゲン製剤プレマリン® 錠 0.625mg 添付文書，2019 年 12 月改訂（第 2 版）
21）Pink D, et al.: Gynecol Oncol 2006; 101: 464—469 PMID: 16368128 (III)
22）Shim SH, et al.: Eur J Cancer 2014; 50: 1628—1637 PMID: 24685478 (II)

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．(A)
2．40 歳以上の女性の任意型検診では超音波検診も可能である．(C)
3．40 歳以上の女性では，マンモグラフィと超音波検査の併用検診を行う．(C)
4．40 歳未満の女性には超音波検診または超音波・マンモグラフィ併用検診を行う．(C)
5．検診間隔は 1 ～ 2 年とする．(B)

Key words：乳がん検診，視触診，マンモグラフィ，MMG

▷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%）とも満足できるものではないこと，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（mammography：MMG）と併せて実施することとなった．MMG 検診については，メタ解析において 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MMG 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 年に米国予防医学専門委員会（U.S. Preventive Services Task Force：USPSTF）のrecommendationが改訂され[2]，MMG 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，死亡率減少効果の利益だけでなく，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] および日本乳癌学会の診療ガイドライン（2015 年）では，USPSTFの考え方に基づき改訂が行われた．しかし，40 歳代の女性においてもMMG 検診による死亡率減少効果が認められており（15%）[1]，40 歳の女性を 10 年間追跡したランダム化比較試験でも，統計学的な有意差はみられなかったが（$p = 0.11$），17%の死亡率減少効果が示されている[4]．そのため米国放射線学会（American College of Radiology：ACR）および米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists：ACOG）は，従来通り 40 歳以上のMMG 検診を主張した[5]．また，米国対がん協会（American Cancer Society：ACS）は，MMG 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，欧米に比べ閉経前乳がんの頻度が高く，また日本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から[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，「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン2013 年度版」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MMG 検診は推奨される」としている[3]．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ほうが，検診未受診で発見された乳がんの死亡リスクを上回る可能性が高いとして，「日本におけるMMG検診の至適年齢は40～75 歳と考えられる」と発表している[3]．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．わが国では乳腺

外科医が不足しているため，乳がん検診を産婦人科医が実施している医療機関がある．産婦人科医が実施する場合も，乳がんに関する正確な知識および検診の技能を有する者が担当しなければならない[8]．

2，3．高濃度乳房ではMMGの検出感度が低下する．Kolbらの検討では，脂肪性および乳腺散在での感度98%および83%に対し，不均一高濃度および高濃度では64%および48%と感度が低い．一方，超音波検査ではいずれも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，超音波検査は被曝のないこと，痛みのないことの利点も多い．2015年に「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[10]．高濃度乳房の多い40歳代におけるMMG・超音波併用検診による乳がん発見率は0.50%，感度は91.1%とMMG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%に比べ低かったが，MMGとの総合判定を行うことで感度を下げずに要精査率を下げることができた．厚労省の「がん検診のあり方に関する検討会」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，3）特異度の低下の不利益を最小化する対策，が必要としている．

4．とくに高濃度乳房が多く，MMGのエビデンスがない40歳未満では，超音波検査によるスクリーニングは有用であると考えられる[11]．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，MMGとの併用が望まれる（ただし40歳未満の女性に対する乳がん検診は対策型検診の対象外である）．

5．検診間隔はわが国では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[12]．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：PubMedで乳癌検診，視触診，MMGのキーワードで検索した．検索期間は1990/01/01～2020/12/31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）Smith RA, et al.: RadiolClin North Am 2004; 42: 793—806 PMID: 15337416（I）
2）U.S. Preventive Services Task Force: Screening for breast cancer 2016
3）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：有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン2013年度版，2014：http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/nyugan_kenshin_guidelinebook_20140430.pdf（最終アクセス日2022年5月23日）
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
6）Oeffinger KC, et al.: JAMA 2015; 314: 1599—1614 PMID: 26501536
7）笠原善郎，他：日本乳癌検診学会誌　2010；19：279　医中誌：2011055237（III）
8）がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（健発第0331058号平成20年3月31日厚生労働省健康局長通知別添）2022年10月1日改正：https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000111662.pdf
9）Kolb TM, et al.: Radiology 2002; 225: 165—175 PMID: 12355001（III）
10）Ohuchi N, et al.: Lancet 2015; 387: 341—348 PMID: 26547101（I）
11）Izumori A, et al.: Breast Cancer 2010; 17: 136—141 PMID: 19575283（III）
12）大内憲明，他：日本乳癌検診学会誌　1996；5：245—248　医中誌：1997016394（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，異形乳管過形成

▷解　説

1．『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）に変更されているが，ここではまだ一般的に使用されている「乳腺症」を用いる．乳腺症とは，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（aberrations of normal development and involution：ANDI）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，異型上皮過形成を除き，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の中には乳腺症の診断名そのものが含まれていない．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]．

2．両側性に多発する嚢胞やびまん性の石灰化など，ほぼ「乳腺症の疑い」として経過観察できる場合もあるが，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場合も多い．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（American Cancer Society：ACS）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，乳がんのリスクがわずかに上昇すると言われているが，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4～5倍のリスクを示す．このガイドラインは，1986年および1998年のCollege of American PathologistsのConsensus Statement[4)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．とくに異型過形成（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，マンモグラフィと磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：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[3)]．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，疑わしい患者には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 Mastopathyのキーワードで検索した（いずれも文献多数）．検索期間は1990/01/01～2020/12/31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）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
3）American Cancer Society guidelines for breast cancer prevention and early detection and diagnosis: http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html（最終アクセス日　2022年5月23日）
4）Cancer Committee of the College of American Pathologist: Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 171—173 PMID: 3606334
5）Fitzgibbons PL, et al.: Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 1053—1055 PMID: 9870852
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）中島康雄，他：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 ver 1.2，日本乳癌検診学会誌，2013；22：155—176

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HBOCおよびLynch 症候群などを念頭におき，少なくても第 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，遺伝性乳がん卵巣がん，Lynch 症候群

▷解　説

家系内に腫瘍患者が多数発生している（家系内集積）場合，それらの腫瘍を家族性腫瘍と称する．多くの家族性腫瘍は，若年発症（一般よりも若くしてがんになる），多重がん（ひとつの臓器にいくつもがんができたり，いくつかの臓器に別々にがんができたりする），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．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，遺伝性乳がん卵巣がん（hereditary breast and ovarian cancer：HBOC），Lynch 症候群（Lynch syndrome），Li-Fraumeni症候群，Cowden症候群などが挙げられる[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），膵がん，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歳までの卵巣がんの累積発症率が18～40%程度であると報告されている．Lynch 症候群は*MLH1*，*MSH2*，*MSH6*，*PMS2*，*EPCAM* 遺伝子などのデオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid：DNA）ミスマッチ修復遺伝子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の発生率が，Li-Fraumeni症候群においては軟部組織肉腫，骨肉腫，脳腫瘍，副腎皮質がん，（閉経前）乳がんの発生率が，Cowden 症候群（多発性過誤腫症候群）では乳がん，子宮体がん，甲状腺がん，大腸がん，腎細胞がんの発生率が，一般集団と比較して高率であ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．遺伝性腫瘍の診療には，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，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患者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」の過程での関与が想定される．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概要を把握したうえで，専門医療機関への紹介が考慮される．

遺伝性腫瘍の多くは常染色体顕性遺伝の形式をとるため，子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，家系内に関連腫瘍罹患歴が複数世代間で存在する．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．わが国においても，詳細な家族歴聴取が遺伝性腫瘍のリスク評価に有用な可能性が示されている[2]．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[3]．

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問題となる．既往歴や家族歴からHBOCを疑う対象を拾い上げ，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）に紹介する指針は，複数存在する[4]．その拾い上げ法には，『遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン2021 年版』における全米総合がんセンターネットワーク（National Comprehensive Cancer Network：NCCN）ガイドラインを改変した基準や，日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構のホームページの患者向け問診表がある（表 1）[5][6]．その後，専門家による二次評価を行うが，自施設で対応が難しいようであれば，対応可能な施設に紹介し，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．HBOCの責任遺伝子である*BRCA1/2* 遺伝子検査は，一部で保険適用となっている．初発の進行卵巣がん患者への薬剤選択を目的として，血液検体を用いたBRACAnalysis 診断システム（2019 年 6 月），あるいは腫瘍組織を用いたmyChoice® 診断システム（2021 年 1 月）が利用可能である．また，卵巣がん患者のHBOC 診断を目的とした血液検査も保険適用である（2020 年 4 月）．米国予防医学専門委員会（U.S. 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は，遺伝カウンセリングや*BRCA1/2* 検査の機会を提供すべきであると推奨している[7]．NCCNのガイドラインは*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[8]．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がハザード比で0.21に減少したとの報告がある[9]．また，RRSOが卵巣がんおよび乳がん発症リスクを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[10]．それらを受け，現在 *BRCA* 遺伝学的検査陽性の乳がん発症者に対するRRSOには保険適用がある（2020 年 4 月）．同様に，*BRCA* 陽性の乳がん・卵巣がん発症者にはリスク低減乳

（表 1）　HBOCの可能性がある方

■ がんの発症の有無に関わらず、血縁者が*BRCA1*，*BRCA2* 遺伝子の検査を受けて、病的バリアントを有することがわかっている

■ ご自身が乳がんと診断されていて、かつ以下のいずれかに該当する
- 45 歳以下で乳がんと診断された方
- 両側の乳がん（同時性あるいは異時性）と診断された
- 片方の乳房に複数回乳がん（原発性）を診断された
- 60 歳以下で、トリプルネガティブの乳がんと診断された
- 血縁者*に乳がん、または卵巣がん、膵臓がんと診断された方がいる
- ご自身が男性で乳がんと診断された

■ ご自身が卵巣がん・卵管がん・腹膜がんと診断された

■ ご自身が膵臓がんと診断されていて、かつ以下のいずれかに該当する
- 血縁者に、血縁者に、乳がんまたは卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、悪性黒色腫のいずれかと診断された方が2 人以上いる

■ ご自身が前立腺がんと診断されていて、かつ以下のいずれかに該当する
- 血縁者に、乳がんまたは卵巣がん、膵臓がん、悪性黒色腫のいずれかと診断された方が2 人以上いる

■ がんゲノムプロファイル検査**の結果、*BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子の病的バリアントを生まれつき持っている可能性がある

*血縁者の範囲：父母、兄弟姉妹、異母・異父の兄弟姉妹、子ども、おい・めい、父方あるいは母方のおじ・おば・祖父・祖母、大おじ・大おば、いとこ、孫など

**がん組織の遺伝子変化を調べて、効果の期待される治療薬を選択するための検査。保険診療の場合「がん遺伝子パネル検査」とも呼ばれます。

（文献 6より転載）

（表 2）　アムステルダムクライテリアII（以下の項目をすべて満たす必要がある）

・家系内に少なくとも3 名の組織学的診断が確認されているHNPCCに関連した腫瘍（大腸癌，子宮内膜癌，小腸癌，尿管あるいは腎盂の癌）が認められ，そのうちの1 人は他の2 人に対して第 1 度近親者であること．さらに家族性大腸腺腫症が除外されていること
・少なくとも2 世代にわたって発症していること
・少なくとも1 人は50 歳未満で診断されていること

略語：HNPCC，hereditary nonpolyposis colorectal cancer（遺伝性非ポリポーシス大腸癌）

（文献 11 より転載）

（表 3）　大腸癌のMSI 検査を施行するための改訂ベセスダクライテリア

以下に該当する場合にはMSI 検査を行う必要がある．
1．50 歳未満で診断された大腸癌
2．年齢に関係なく，同時性・異時性の大腸癌あるいはHNPCC 関連腫瘍*1 の発症
3．MSI-high *2 組織的所見*3 を示す大腸癌で，60 歳未満に発症*4
4．大腸癌と診断され，かつ第 1 度近親者の1 人以上にHNPCC 関連腫瘍を発症し，癌の1 つは50 歳未満に発症している．
5．大腸癌と診断され，かつ第 1 度および第 2 度近親者に年齢に関係がなく2 人以上のHNPCC 関連腫瘍を発症している．

*1：HNPCC 関連腫瘍は大腸癌，子宮内膜癌，胃癌，卵巣癌，膵臓癌，小腸癌，尿管および腎盂の癌，胆道系の癌，脳腫瘍（通常はTurcot 症候群にみられる膠芽腫），Muir-Torre 症候群にみられる皮脂腺腺腫およびケラトアカントーマや小腸癌が含まれる．
*2：MSI-highとは，マイクロサテライトマーカーとしてNCIが推奨する5つのマーカーのうち2つ以上に変化が認められた場合をいう．
*3：腫瘍浸潤性リンパ球の存在，クローン様リンパ球反応，粘液性＆印環癌分化，髄様増殖像
*4：3 番目の基準に年齢の基準を入れるか否かに関して，ワークショップ参加者間にコンセンサスはない．参加者の票決により60 歳未満が基準とされた．

略語：MSI，microsatellite instability（マイクロサテライト不安定性）；HNPCC，hereditary nonpolyposis colorectal cancer（遺伝性非ポリポーシス大腸癌）；MSI-high，microsatellite instability-high（高頻度のマイクロサテライト不安定性）

（文献 11 より転載）

房切除術や，温存乳房に対するサーベイランスとして乳房造影磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI）検査が推奨され，保険適用である[5]．一方，*BRCA* 遺伝学的検査が陽性と判明しても，乳がん未発症者に対するRRSOには保険適用がなく，このため一部の施設では施設内倫理委員会などの承認を得たうえで実施している．加えて，乳がん未発症の*BRCA* 遺伝学的検査陽性者に対する乳房 MRI 検査も保険適用はなく，希望する場合は自費診療となる[5]．Lynch 症候群の一次スクリーニング法としては，アムステルダムクライテリアII（表 2）や改訂ベセスダクライテリア（表 3）が用いられている[11]．

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．*BRCA* 遺伝子病的バリアント保持者でRRSOが実施されない場合，30 ～ 35 歳から医師の判断で経腟超音波検査とCA125 採血を考慮してもよいとされる[5]．一方，Lynch症候群と診断された患者におけるサーベイランス法に関しては，子宮内膜がんに対しては 1 年ごとの内膜組織診（あるいは細胞診）が，卵巣がんに対しては経腟超音波検査とCA125 採血が弱く推奨されている[12]．

検索キーワード：PubMedでHereditary breast and ovarian cancer：HBOC，Lynch syndrome，mutation carrierのキーワードで検索した．検索期間は2010/01/01 ～ 2022/04/30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
2）Masuda K, et al.: Jpn J Clin Oncol 2017; 47: 401—406 PMID: 28334914（III）
3）Committee Opinion no.634: Obstet Gynecol 2015; 125: 1538—1543 PMID: 26000542（III）
4）Practice Bulletin No 182: Obstet Gynecol 2017; 130: e110—e126 PMID: 28832484

5）日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構編：遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン2021 年版, 東京：金原出版, 2021；122
6）日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構：遺伝性乳がん卵巣がん（HBOC）をご理解いただくために ver. 2022_1：https://johboc.jp/wp/wp-content/uploads/2022/02/hboc_ver_2022_1.pdf（最終アクセス日：2022 年 11 月 22 日）
7）Owens DK, et al.: JAMA 2019; 322: 652—665 PMID: 31429903
8）NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 2 2021: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/1/article-p77.xml（最終アクセス日 2022 年 11 月 22 日）
9）Rebbeck TR, et al.: J Natl Cancer Inst 2009; 101: 80—87 PMID: 19141781（I）
10）Domchek SM, et al.: JAMA 2010; 304: 967—975 PMID: 20810374（I）
11）青木大輔監訳：遺伝性婦人科癌―リスク・予防・マネジメント, 東京：医学書院, 2011；15—17
12）大腸癌研究会編：遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020 年版, 東京：金原出版, 2020；84

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は，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），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）と定義しており，好中球減少を伴う骨髄抑制により細菌や真菌感染を発症して発熱している状態である．大半は抗菌薬の投与とともに解熱するが，時として重篤な感染症に発展して生命に関わることがあるため，注意を要する．

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については外来管理も選択肢となりうる．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：ASCO）や欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology：ESMO）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[1)]の使用を推奨している．

ただし，低リスク患者の約 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，重要臓器障害が挙げられており，これらを加えた総合的な判断が望ましい．

2．重篤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．これはメタ解析を含めた複数の研究で示されている[5)～10)]．

（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．

（文献 1 より翻訳して許可を得て引用）

ただし，低リスク患者の約 10%で重症化する場合があることから，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・クラブラン酸の2剤併用療法である[11)12)]．注意すべき点を述べる．一つ目は文献上の薬剤使用法とわが国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・クラブラン酸の服用法は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．二つ目は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)]，三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，セフタ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や，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)]．顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte colony stimulating factor：G-CSF）の適正使用ガイドライン[14)]に従えば，FNに対してG-CSFの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患者では，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などのキーワードで検索した．また，医中誌で発熱性好中球減少症，外来などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）診療ガイドライン改定第2版，東京：南江堂，2017；13—14，22—29
5）Teuffel O, et al.: Ann Oncol 2011; 22: 2358—2365 PMID: 21363878 (I)
6）Talcott JA, 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）Taplitz RA, et al.: J Clin Oncol 2018; 36: 1443—1453 PMID: 29461916
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2022年10月改訂第2版，東京：金原出版，2022；158—161

CQ230　腫瘍マーカーの上昇のみ認め婦人科外来に受診した場合の対応は？

Answer

1. 問診，視触診，内診，超音波検査などを行い，悪性腫瘍に関連する器質的異常がないことを確認する．(B)
2. 月経中にはCA125 値の一過性上昇が生じるため，それ以外の時期に測定する．(B)
3. 悪性腫瘍に関連する器質的異常が示唆される場合には，専門医療機関もしくは対応可能な医療機関に紹介する．(B)

Key words：腫瘍マーカー，偽陽性，CA125

▷解　説

1．日常外来において，検診などで腫瘍マーカーの高値を指摘されて受診される患者に遭遇する機会は少なくない．腫瘍マーカーは悪性腫瘍の進行とともに増加する生体内の物質のことで，主に血液検体から抗体を使用して検出する臨床検査のひとつである．しかし，腫瘍マーカーの値は種々の生理的状態，生活習慣，加齢，あるいは併存疾患などでも上昇することがあり，必ずしもその高値が腫瘍の存在を意味しない．保険診療上，腫瘍マーカーは悪性腫瘍であることが強く疑われる患者に対して，その診断の確定または転帰の決定までの間に1 回を限度として算定するという指導がなされている．婦人科における腫瘍マーカーの主な適応疾患は，卵巣がんでCA125，CA72-4，CA19-9，がん胎児性抗原（carcinoembryonic antigen：CEA），シアリルTn抗原（STN），シアリルLex-i抗原（SLX），およびヒト精巣上体蛋白4（human epididymis protein 4：HE4），また子宮悪性腫瘍では扁平上皮がん（squamous cell carcinoma：SCC）抗原，STN，CEA，組織ポリペプタイド抗原（tissue polypeptide antigen：TPA）などがある．腫瘍マーカーの中には非腫瘍性疾患，炎症，妊娠などにおいても上昇し，偽陽性の原因となる可能性のあるものがある．一方で実際には進行がんであっても，腫瘍マーカーはまったく正常範囲内ということもある[1]．したがって，腫瘍マーカーがスクリーニング検査などでカットオフ値の基準値を超えたとしても必ずしも異常ではなく，問診，視触診，内診，超音波検査などを行い，悪性腫瘍に関連する器質的異常がないことを総合的に確認する必要がある．

2．以下に産婦人科診療で頻用される代表的な腫瘍マーカーについて解説する．CA125は胎児のミュラー管，腹膜，胸膜，心嚢膜などの組織や羊膜に認められ，成人では卵管上皮，子宮内膜上皮，頸管上皮，胸膜，腹膜，心嚢膜中皮に発現する．したがってミュラー管に由来する組織の炎症などの良性疾患・悪性疾患などで異常高値を示す．卵巣がんではCA125 が陽性を示す割合が高くなる一方で，良性卵巣腫瘍や子宮内膜症でも偽陽性を呈することは日常診療でよく経験される．そのほかに胸膜炎，骨盤腹膜炎，虫垂炎などの胸腹腔内炎症性疾患や卵巣出血などの腹腔内出血でも一時的に上昇し，一般的に閉経後と卵巣摘出後は低下するといわれる[2]．さらに血中 CA125 値は性周期では月経期に高く，卵胞期から黄体期にかけて低下する．月経中にはCA125 値の一過性上昇が生じるため[3]，それ以外の時期に測定することが望ましい．またCA125 値は一般的に妊娠初期や産褥期に上昇する傾向がある．一方，HE4は精巣上体遠位の上皮細胞で特定されるが，呼吸器上皮や生殖組織を含む正常細胞および卵巣がん組織での発現が報告されている．血中 HE4 濃度は卵巣がんで高値を示し，ステージ進行に伴い値が上昇する．CA125との相関性が低く，婦人科良性疾患や妊娠などでは値が変動しないことから，卵巣悪性腫瘍と卵巣良性腫瘍を鑑別する診断性能向上が期待されている[4][5]．

CA19-9は疾患特異性が低く，婦人科疾患以外でも気管支，消化管，そして肝・胆・膵系の悪性腫瘍をはじめとした器質的疾患，あるいは炎症などにおいて上昇することがある．また，悪性以外の婦人科疾患，たとえば子宮内膜症や成熟型嚢胞奇形腫などの良性卵巣腫瘍でもしばしば高値を示す．CEAは消化管や肝・胆・膵系の炎症疾患および悪性腫瘍，肺炎，気管支炎，甲状腺機能低下症，糖尿病，腎不全などの婦人科以外の疾患でも陽性となり，臓器特異性はない．また高齢者，長期喫煙者では陽性を示すことがある．SCC 抗原は乾癬，天疱瘡，あるいはアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患が合併する場合にも値が上昇するといわれている[6]．喫煙者では陽性率がやや上昇する．高値を示す場合には子宮頸部細胞診などで子宮頸がんを除外するとともに，原発性肺がん（扁平上皮がん）や食道がん，皮膚がんなどの可能性にも留意する．また採血時に微量の汗などの混入が起きると一時的に異常高値を示すことがある[7]．

3．このように腫瘍マーカーは悪性腫瘍の早期発見や経過観察に有用な場合があるが，加齢，妊娠，喫煙などの生活習慣因子，および他の合併疾患によって影響を受けることを常に念頭に置く必要がある．検診などで腫瘍マーカーの高値を指摘されて受診する患者に遭遇した場合は，悪性腫瘍に関連する器質的異常がないことを十分に確認する．しかし，外来診療で明確な悪性腫瘍が指摘できない状態で漫然と定期的に腫瘍マーカーを測定し続けることは，保険診療上，望ましくない．一方，内診で子宮に不整な硬結を伴う場合，あるいは経腟超音波検査で充実性部分を伴う付属器の腫大，生理的範囲を超えた腹水の貯留，あるいは不整な充実性増殖を伴う子宮腫瘍が存在する場合は，悪性腫瘍に関連する器質的異常が示唆される．それらの場合には専門医療機関もしくは対応可能な医療機関に適切に紹介する必要がある．現時点では個々の腫瘍マーカーの持つ特徴を十分理解のうえ，適切な臨床応用することが重要である．

検索キーワード：PubMedでtumor marker, false positive, ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer, uterine cancer, CA125などのキーワードで検索した．また，医中誌で腫瘍マーカー，卵巣がん，子宮頸がん，子宮体がん，CA125などのキーワードで検索した．検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）Farghaly SA: Gynecol Obstet Invest 1992; 34: 65—72 PMID: 1398266（III）
2）Charkhchi P, et al.: Cancers (Basel) 2020; 12: 3730 PMID: 33322519（III）
3）Pittaway DE, et al.: Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 75—76 PMID: 3467595（III）
4）Moore RG, et al.: Gynecol Oncol 2008; 108: 402—408 PMID: 18061248（II）
5）Nolen B, et al.: Gynecol Oncol 2010; 117: 440—445 PMID: 20334903（III）
6）加藤　紘，他：腫瘍マーカー．図説産婦人科 VIEW 18，東京：メジカルビュー社，1995；78—84（III）
7）長谷川清志，他：産婦人科の実際　2003；52：1211—1227　医中誌：2004045926（III）

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．外陰部，腟，子宮腟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は，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，悪性腫瘍または子宮内膜増殖症) 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)

* AUB，PALM-COEIN 分類については，巻頭の解説 (「不正性器出血」「異常子宮出血」の用語) を参照されたい．

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は多い．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，国際産婦人科連合 (International Federation of Gynecology and Obstetrics：FIGO) では，経血量の異常 (過多月経) や月経周期の異常を異常子宮出血 (abnormal uterine bleeding：AUB) と定義し[1)～4)]，PALM-COEIN 分類に従ってその原因を検索するとされている．現在，日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会の「本邦における月経異常診断の標準化と実態調査に関する小委員会」において，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・定義を統一する作業が進められている．

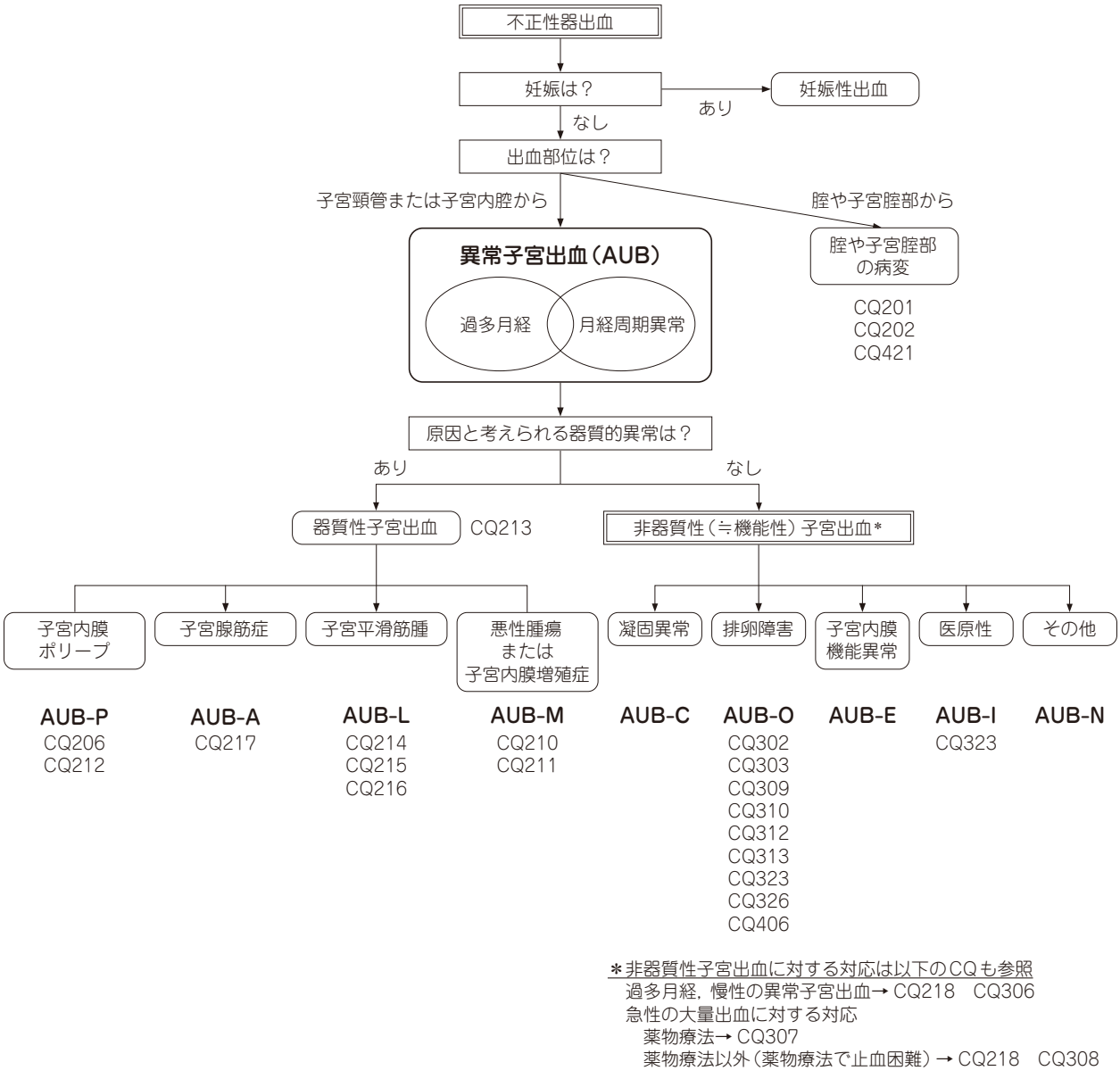
本 CQ では，「不正性器出血」から始まるそれぞれの文言の概念を図 1 のフローチャートで示し，これに基づいて各 CQ & Answerを再構成した．不正性器出血で受診した際，出血開始の時期，出血部位，出血量，出血の持続期間，疼痛などの随伴症状の有無などの現病歴，薬剤の服用歴，過多月経や月経困難症の有無などの月経状況，出血性素因などの家族歴，産婦人科や他科の合併症も含めた既往歴などを詳細に聴取し，妊娠性出血や腟および子宮腟部からの出血を除外後，図 1 のフローチャートに従って経血量の異常 (過多月経) や月経周期の異常をAUBとしてその原因を検索していく．PALM-COEIN 分類の各疾患への対応については，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．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ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin：hCG) 定性検査を行う．

2．AUBは，腟炎，子宮腟部腫瘍，子宮腟部びらんなど，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，外陰部，腟，子宮腟部の病変についても検索を行う．

3．妊娠性の出血や腟や子宮腟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，器質性疾患〔PALM：子宮内膜ポリープ（polyp），子宮腺筋症（adenomyosis），子宮平滑筋腫（leiomyoma），悪性腫瘍または子宮内膜増殖症（malignancy and hyperplasia）〕と，非器質性疾患〔COEIN：凝固異常（coagulopathy），排卵障害（ovulatory disorders），子宮内膜機能異常（endometrium），医原性（iatrogenic），その他〕を系統的に鑑別し原因を検索する[1)～4)]．各疾患については該当CQに委ねるが，CQのないものについてはこちらで述べる．凝固異常（AUB-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，とく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（CQ323参照のこと）．AUB-Eは，明らかに正常な排卵機能を有し，他に不正性器出血を来す明確な原因がない場合に，子宮内膜自体の異常によって引き起こされるものである[3)]．子宮内膜の局所的な炎症や子宮内膜の修復の異常などによって引き起こされると考えてられている[6)]が，



（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Ⅷ因子
その他	・TSH ・血清鉄，TIBC，フェリチン ・肝機能検査

（文献 5を翻訳して引用）

臨床的に診断のための検査が確立していないため，除外診断となる．

検索キーワード：PubMedでabnormal uterine bleeding，AUB，PALM-COEIN classificationのキーワードで検索した．また，医中誌で不正性器出血，不正出血，不正子宮出血，機能性出血，機能性子宮出血のキーワードで検索した．ともに検索期 1990/01/01 ～ 2022/04/30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
4）Munro MG, et al.: Int J Gynaecol Obstet 2018; 143: 393—408 PMID: 30198563
5）American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstet Gynecol 2013; 121: 891—896 PMID: 23635706
6）Maybin JA, et al.: Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. Human Reproduction Update 2015; 21: 748—761 PMID: 26253932

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．薬剤服用（精神科，内科など），甲状腺疾患症状の有無を問診する．(B)
4．乳汁漏出の有無を確認する．(B)
5．多毛，痤瘡など高アンドロゲン症状の有無を確認する．(B)
6．超音波検査で子宮・卵巣を観察する．(B)
7．FSH，LH，E_2，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]．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．次に，月経周期異常を異常子宮出血（abnormal uterine bleeding：AUB）として，PALM-COEIN分類に従って診断する（CQ301参照のこと）．思春期の女性などの場合には，保護者のいない状態で妊娠の有無を確認するなどの配慮や精神面での支援を行う．

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，基礎体温記録などがあれば確認する．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（抗がん剤・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．問診では，高プロラクチン血症の原因となりうる薬剤の服用の有無を確認する．精神科，消化器科系薬剤が多く，抗ドパミン薬（中でもスルピリドは中枢神経薬，抗潰瘍薬の適応があるので注意），選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI），セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI），H_2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ことがある（CQ323参照のこと）．

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（CQ323参照のこと）．

5．多毛，痤瘡などは，多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome：PCOS）における高アンドロゲン症状として表れることがある．PCOSは生殖年齢女性の5～8%に発症し，無月経や希発月経，さらに破綻出血などを繰り返すことがあり，月経異常のみならず不妊の主要な原因のひとつともなる．テストステロン値高値，黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）高値，卵巣の多嚢胞性変化などの検査を進める（CQ326参照のこと）．

6．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（hysterosalpingography：HSG），子宮鏡検査も考慮する．

7．排卵障害の原因として視床下部・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卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH），LH，エストラジオール（estradiol：E_2），プロラクチン（prolactin：PRL），甲状腺刺激ホルモン（thyroid-stimulating hormone：TSH）の血中濃度を測定する．男性化徴候を認める場合，多嚢胞性卵巣症候群を疑う場合は，テストステロンを追加する．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（とくに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は，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，E_2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 参照のこと）．E_2 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 参照のこと）．卵巣顆粒膜細胞腫でも約半数に月経周期異常があり，E_2 正常でLHがFSHに比較して高い傾向や，E_2 高値が70%にみられると報告されている[8]．FSH，LHが正常もしくは低値の場合は，視床下部性無月経と下垂体性無月経を鑑別する目的でゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：GnRH）負荷試験を行う場合がある（CQ312 参照のこと）．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，高プロラクチン血症は，まず原因に対応した治療開始が原則である（CQ323 参照のこと）．

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 排卵機能障害分類（表 1）[9]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，黄体ホルモン製剤投与後に消退出血（－）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%が消退出血（＋）であったと報告されている[9][10]．黄体ホルモン製剤で出血がない場合でも血中エストロゲンが保たれていることもあり，注意が必要である．現在はホルモン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，

（表 1）　WHOによる排卵機能障害の分類とその特徴

	Group 1	Group 2	Group 3
月経異常	原発性・続発性無月経	無月経を含む月経異常	原発性・続発性無月経
排卵障害の機序	視床下部・下垂体機能不全	視床下部・下垂体機能異常	卵巣機能不全
LH，FSHレベル	低値	正常（PCOSではLH 高値）	高値
E_2 レベル	低値	正常	低値
黄体ホルモン投与による消退出血	なし	あり	なし
卵胞ホルモン＋黄体ホルモン投与による消退出血	あり	あり	あり
古典的分類	第 2 度無月経	第 1 度無月経	第 2 度無月経
典型的な超音波像	子宮内膜は薄い 卵胞は確認困難	子宮内膜・卵巣像とも多様 （PCOSでは多嚢胞像）	子宮内膜は薄い 卵巣・卵胞は確認困難

WHOによる排卵障害の分類（WHO classification of infertile women with anovulation [9]）をもとに作成．さらに，プロラクチン（PRL），TSH，必要であればテストステロンなどの血中濃度を参考にする．

evaluation，diagnosisのキーワードで検索した．検索期間は1990/01/01～2022/04/30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　改訂第４版，東京：日本産科婦人科学会　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.: J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1413—1439 PMID: 28368518
5）Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Fertility and Sterility 2008; 90: S219—S225 PMID: 19007635
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
8）Colombo N, et al.: J Clin Oncol 2007; 25: 2944—2951 PMID: 17617526 (III)
9）Advances in methods of fertility regulation: report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser 1973; 527: 1—42 PMID: 4199887 (III)
10）Raric LD, et al.: Fertil Steril 1990; 54: 353—355 PMID: 2199231 (II)

CQ303　排卵障害による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は，

　1）希発月経または第 1 度無月経では周期的なプロゲスチンの投与を行う．(B)

　2）第 2 度無月経ではエストロゲン・プロゲスチン療法を行う．(B)

　3）状況によって，OC，LNG-IUS 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 behavioral 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)]（CQ312，406 参照のこと）．

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（CQ211 ～ 213 参照のこと）がない場合には経過観察としてもよい[7)]．しかし，無排卵によるプロゲステロン分泌を伴わないエストロゲンの子宮内膜への作用は，長期にわたると子宮内膜増殖症や子宮内膜がんの発生リスクを高める．また異常子宮出血（abnormal uterine bleeding：AUB）を来す場合があるため（AUB-O，CQ301，306 ～ 308 参照のこと），このような患者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状態性無月経で，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には，さらなる骨量減少抑制を目的としてエストロゲン・プロゲスチン治療を行う[4)]（CQ313，405，406 参照のこと）．

思春期女性や保護者などが不安を持たないように心理的な配慮を行う．若年女性や挙児希望のない性成熟期女性では，以下 1）～ 3）のようにホルモン療法を行う．

1）多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome：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〔世界保健機関（World Health Organization：WHO）分類 Group 2，CQ302 参照のこと〕では周期的なプロゲスチンの投与を行う．

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，CQ302 参照のこと）ではエストロゲン・プロゲスチン療法を行う．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 参照のこと）．卵巣機能不全（WHO 分類 Group 3，CQ302 参照のこと）で将来の挙児希望がある場合は，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 参照のこと）．

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（oral contraceptives：OC），レボノルゲストレル放出子宮内システム（levonorgestrel releasing intrauterine system：LNG-IUS）を使用する[9)10)]．

上記いずれの場合も，消退出血を起こすことを目的に中用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（プラ

ノバール®など）を一時的に使用することは可能である．

3．挙児希望のある性成熟期女性では，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一選択である．第 1 度無月経のうちクロミフェンクエン酸塩無効例や第 2 度無月経（WHO 分類 Group 1）ではゴナドトロピン療法に移行する場合が多い．エストラジオール（estradiol：E_2）低値，高ゴナドトロピンの卵巣機能低下や卵巣機能不全（WHO 分類 Group 3）では，早期に生殖医療を専門とする医師へ紹介する（CQ313 参照のこと）．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 参照のこと）．

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．検索期間は 1990/01/01 ～ 2022/04/30 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）Gordon CM, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1413—1439 PMID: 28368518
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）Committee Opinion No.702: Female Athlete Triad, Obstet Gynecol 2017; 129: e160—e167 PMID: 28538496
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：Sex steroid treatment for pubertal induction and replacement in the adolescent girl（Scientific Impact Paper No. 40）2013: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_40.pdf（最終アクセス日 2022 年 4 月 30 日）
9）日本産婦人科医会：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）日本産科婦人科学会：内分泌疾患．産婦人科研修の必修知識 2016-2018，東京：日本産科婦人科学会，2016；398—429（III）
12）日本産婦人科医会：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. 短縮する場合は，月経周期の３～５日目からEP配合薬もしくはOCを10日間以上投与する.（B）
2. 延長する場合は，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. 延長する場合は，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･プロゲスチン配合薬, 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などの医学的理由や，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)]．また女性アスリートが試合や練習の日程に応じ月経をコントロールする場合がある[3)4)]（CQ406参照のこと）.

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（estrogen progestin：EP）配合薬〔ノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠（プラノバール配合錠®）〕，経口避妊薬（oral contraceptive：OC）がある．OCでは一相性のデソゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠（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についてはCQ401参照のこと）．消退出血による月経量は少ないことがあるので説明しておく．原則自費診療となる．一方，定期的にOCや低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（low dose estrogen progestin：LEP）をすでに使用している患者では，休薬期間を任意に設定することにより月経コントロールが可能である（CQ401参照のこと）.

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．とくに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は，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，前者のほうがより確実である．卵胞期から約４～６週間続けて服用させることで，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)]．不正出血を来した場合は，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を選択する[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．この場合は，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れば，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患者に用いる．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．

妊娠中にノルエチステロンやOC，中用量EP配合薬を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週以内はOCやLEPを使用せず，１周期前の月経を調節する．

検索キーワード：PubMedでoral contraceptive，withdrawal bleeding，breakthrough bleedingなどのキーワードで検索した．また，医中誌で月経調節，月経移動，エストロゲン・プロゲスチン（EP）配合薬，経口避妊薬（OC：oral contraceptive），ノルエチステロンなどのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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．産科と婦人科　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2022年12月12日）
9）日本産科婦人科学会編：OC・LEPガイドライン2020年度版．東京：日本産科婦人科学会，2020（最終アクセス日2022年12月12日）

CQ305　機能性月経困難症の治療は？

Answer

1. 鎮痛薬（NSAIDsなど）による対症療法を行う.（B）
2. 鎮痛薬（NSAIDsなど）の効果が不十分な場合は，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬，プロゲスチン製剤，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）
3. 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，C反応性蛋白（C-reactive protein：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．原因は子宮頸管の狭小やプロスタグランジン（prostaglandin：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．また機能性月経困難症を有する患者は，月経時以外の卵胞期や黄体期においても疼痛を呈することが多い[2]．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．若年者の患者には，一般に機能性月経困難症は年齢とともに，また妊娠出産によって症状が軽快することなどを説明し，不安を取り除く（CQ309，310参照のこと）．

1．月経困難症の発生には子宮内膜で産生されるPGの関与が大きいことから，PG合成阻害薬である非ステロイド抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）が有効である[3]．その効果は64～100%との報告もあるが，15%以下において効果が認められなかったとの報告もある[2]．

2．鎮痛薬の効果が不十分な場合は，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（low dose estrogen progestin combination：LEP）が有効である[4]．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も，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[5]，カナダのガイドラインでは連続投与が推奨されている[6]．わが国のガイドラインでも同様に連続投与が推奨されており，ヤーズフレックス®配合錠，ジェミーナ®配合錠が連続投与のLEPとして使用可能である[7]．プロゲスチン製剤であるジエノゲスト0.5mg投与群とプラセボ群における機能性月経困難症例を対象としたランダム化比較試験では，投与12週間後の下腹部痛，腰痛はプラセボ群と比較して有意にジエノゲスト0.5mg投与群で低下したことが示されている[8]．

レボノルゲストレル放出子宮内システム（levonorgestrel releasing intrauterine system：LNG-IUS．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おり[9][10]，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[11]．

3．以上の処方のほかに，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，加味逍遥散，桂枝茯苓丸，桃核承気湯，当帰建中湯などから，漢方医学的診断に基づいて処方する[12]．漢方薬治療に即効性はないが，4～12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ので，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[13]．

検索キーワード：PubMedでprimary dysmenorrhea，oral contraceptiveなどのキーワードで検索した．また，医中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，漢方薬などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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　改訂第4版，東京：日本産科婦人科学会，2018
2）Lacovides S. et al.: Hum Reprod Update 2015; 21: 762—778 PMID: 26346058（III）
3）Marjoribanks J, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2015; 7: CD001751 PMID: 26224322（I）
4）Wong CL, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD002120 PMID: 19821293（I）
5）Momoeda M, et al.: Int J Womens Heal 2017; 9: 295—305 PMID: 28496369（II）
6）Burnett M, et al.: J Obstet Gynaecol Can 2017; 39: 585—595 PMID: 28625286
7）日本産科婦人科学会編：OC・LEPガイドライン2020年度版．東京：日本産科婦人科学会，2020
8）Osuga et al.: Fertil Steril 2020; 113: 167—175 PMID: 31727415（II）
9）Varma R, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 125: 9—28 PMID: 16325993（I）
10）Bahamondes L, et al.: Contraception 2007; 75: S134—S139 PMID: 17531605（I）
11）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2022年12月12日）
12）大屋敦子，他：産婦人科治療　2009；98：51—54　医中誌：2009074254（III）
13）安達知子：月経困難症．武谷雄二編：思春期医学新女性医学体系18，東京：中山書店，2000；265—271（III）

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．低用量または中用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与する．(B)
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（abnormal uterine bleeding：AUB）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．一方，急性 AUB 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さす（CQ307，308 参照のこと）[1]．

慢性 AUB に対しては，以下を行う[2]．

1）慢性 AUB 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 AUB の分類により，原因を検討する．

4）AUB が日常生活に支障を来す場合や鉄欠乏性貧血を伴う場合は，薬物治療を行う[3]．

1．中用量製剤ノルゲストレル・エチニルエストラジオール（プラノバール®　1 回 1 錠　1 日 1 回）を過多月経に対して使用する場合は，月経周期 5 日目より約 3 週間連続投与する（保険適用あり）．また，わが国では低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（low dose estrogen progestin：LEP）は過多月経を含む AUB に対する保険適用はないが，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り，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 AUB の治療に有効であると報告されている[4]．副作用については CQ401 を参照されたい．

2．レボノルゲストレル放出子宮内システム（levonorgestrel releasing intrauterine system：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，生活の質（quality of life：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．副作用や使用上の注意点については CQ403 を参照されたい．

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 AUB 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）[4] はわが国での投与量（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，非ステロイド性抗炎症薬

(non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs)やプロゲスチン製剤の有効性が報告されている[4]．

GnRHアゴニストは一般的には子宮筋腫によるAUBに対し一時的に使用され，器質性疾患のないAUB（過多月経を含む）には保険適用はない．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（prostaglandin：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PGE_2や血小板凝集抑制作用を有するPGI_2受容体が増加している[7]．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[7]．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[8]，これらの薬剤との併用が推奨される[4]．海外でのNSAIDsの使用方法（メフェナム酸 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)[4]はわが国とは異なることに注意する．わが国ではNSAIDsの過多月経に対する効果は明らかになっておらず，AUBに対する保険適用はない．

プロゲスチンは，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が，他の薬物療法に比して効果は乏しいと報告されている[9]．LEPが慎重投与となる40歳以上の患者には使用を考慮される[4]．

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（CQ308参照のこと）．

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1990/01/01～2022/4/30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.: Int J Gynecol Obstet 2018; 143: 393—408 PMID: 30198563 (I)
2）Munro MG, et al.: Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 259—265 PMID: 22386064 (I)
3）Munro MG, et al.: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 40: 3—22 PMID: 27836285 (I)
4）Bradley LD, et al.: Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 31—44 PMID: 26254516 (II)
5）Bofill Rodriguez M, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2020; 12: CD002126 PMID: 32529637 (I)
6）Bryant-Smith AC, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2018; 4: CD000249 PMID: 29656433 (I)
7）Livingstone M, et al.: Hum Reprod Update 2002; 8: 60—67 PMID: 11866241 (III)
8）Lethaby A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2019; 9: CD000400 PMID: 23440779 (I)
9）Bofill Rodriguez M, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2019; 14: CD001016 PMID: 31425626 (I)

CQ307　器質性疾患のない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チ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．エストロゲン製剤を投与する．(C)
4．プロゲスチン製剤を投与する．(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

急性の異常子宮出血（abnormal uterine bleeding：AUB）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さす[1]．出血量に関しては，身体的，社会的，感情的，物質的な生活の質に影響を及ぼす場合を異常とする[2]．血液検査で鉄欠乏性貧血を示唆する所見〔ヘモグロビン12g/dL 以下，平均赤血球容積（mean corpuscular volume：MCV）80fL 以下，フェリチン12ng/mL 未満〕があるかどうかも参考にする．急性 AUBは突如出現することもあれば，慢性 AUBから進展することもある．慢性 AUBについてはCQ306を参照されたい．

急性 AUB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[3]．バイタル所見が安定したら，慢性 AUBと同様に，PALM-COEIN 分類によるAUB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 AUB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 参照のこと）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 参照のこと）．

1．ノルゲストレル･エチニルエストラジオール配合錠（プラノバール®配合錠　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（エチニルエストラジオール35μg）・プロゲスチン配合薬（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[4]．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 AUBと同様に急性 AUBにも有効である（CQ306 Answer 3参照のこと）．急性 AUB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[5]．わが国の添付文書では，トラネキサム酸（トランサミン®注 10%　1g/10mL）は1回5～10mL（トラネキサム酸として500～1,000mg）静脈内注射するか，5～25mL（トラネキサム酸として500～2,500mg）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．わが国での通常の投与量とは異なるが，米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians

and Gynecologists：ACOG)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[3]．わが国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[6]．たとえば，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．

4．エストロゲン製剤が使用できない場合は，プロゲスチン製剤単剤投与を考慮する．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AUBの止血に有効であったと報告されている[3][4]．

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（CQ308参照のこと）．

急性AUBが制御できた後は，維持療法として慢性AUBに準じた治療（CQ306参照のこと）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acute abnormal uterine bleeding，medical treatmentのキーワードで検索した．検索期間は1990/01/01～2022/04/30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.: Int J Gynaecol Obstet 2018; 143: 393—408 PMID: 30198563 (I)
3）American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG committee opinion no.785. Obstet Gynecol 2019; 134: e71—e83 PMID: 31441825 (I)
4）Bradley LD, et al.: Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 31—44 PMID: 26254516 (I)
5）James AH, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 158: 124—134 PMID: 21632169 (I)
6）DeVore GR, et al.: Obstet Gynecol 1982; 59: 285—291 PMID: 6281704 (I)

CQ308　器質性疾患のない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，もしくは組み合わせて行う．(B)

1．子宮内留置バルーンでタンポナーデを行う．
2．子宮内容除去術を行う．
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，子宮内バルーン留置によるタンポナーデ，子宮内容除去術，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り，全身管理と必要に応じ輸血を行う．適応には，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．子宮内バルーンタンポナーデの際に使用する膀胱内留置カテーテルは適応外使用ではあるが，急性異常子宮出血（abnormal uterine bleeding：AUB）を制御するために有効である[1)2)]．膀胱内留置カテーテルを子宮内に留置し，滅菌水（添付文書上は滅菌蒸留水と記載）3 ～ 10mLの範囲内で止血が得られる量までバルーンを膨らませた後に鉗子でクランプする[1)2)]．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[3)]．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もある．止血が確認できれば，バルーンは抜去する．

2．子宮内容除去術は，血管破綻を来した内膜を除去し正常内膜の再生を促し，凝血塊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方法である．超音波検査にて子宮内に凝血塊貯留所見を認めた場合は，真空吸引法（電動式または手動式）による子宮内容除去術の適応となる．胎盤鉗子とキュレットを用いて行う胎盤鉗子法（sharp curettage）は，出血性素因がある，または出血性素因が除外できていない患者に行うと出血を助長する可能性がある．子宮内容除去術単独の場合，一時的に出血量は減少するが再発するため[2)]，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．

3．UAEは循環動態に変動を来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．後方視的研究では，妊娠した場合，流産，早産，分娩後異常出血，帝王切開などの合併症が増加するとの報告もあるが[4)]，メタ解析では一般的な頻度と同等であるとも報告されている[5)]．また，UAEにより無月経や，卵巣機能低下から早発閉経に至ることもある[6)]．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[7)]．一方，血液中の抗ミュラー管ホルモン（anti-Müllerian hormone：AMH）や卵胞刺激ホルモン（follicle

stimulating hormone：FSH）はUAE施行後に変化しなかったとも報告されている[8]．

4．子宮摘出術（子宮全摘出術または子宮腟上部切断術）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，腟式，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．

EAは，閉経すれば解消するAUB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早産，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（microwave endometrial ablation：MEA）が過多月経に対し保険適用となっている（CQ218参照のこと）．

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まれである．とく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（CQ301参照のこと）．また，UAEやEAは施行できる施設が限られており，必要な場合は早期の紹介を検討する．

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1990/01/01～2022/04/30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）Bradley LD, et al.: Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 31—44 PMID: 26254516（II）
2）American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstet Gynecol 2019; 134: e71—e83 PMID: 31441825（I）
3）Nishino K, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2013; 39: 738—741 PMID: 23003209（III）
4）Walker WJ, et al.: Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 1266—1271 PMID: 16796984（III）
5）Ghanaati H, et al.: Cardiovasc Intervent Radiol 2020; 43: 1122—1133 PMID: 32458009（I）
6）Tulandi T, et al.: Obstet Gynecol 2010; 115: 857—860 PMID: 20308848（III）
7）James AH, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 158: 124—134 PMID: 21632169（I）
8）El Shamy T, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand 2020; 99:16—23 PMID: 31370100（I）
9）Fergusson RJ, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2019; 8: CD000329 PMID: 31463964（I）
10）Kohn JR, et al.: BJOG 2018; 125: 43—53 PMID: 28952185（I）

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おいて対応する．(B)
4．月経周期異常で受診した患者には，妊娠や摂食障害の可能性も考慮して対応する．(B)

Key words：思春期，月経困難症，子宮内膜症，月経周期異常

▷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受診する場合は，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，症状別の割合は続発無月経 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とくに大切である．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，はじめに家族同席のもとに問診を行い，次に家族を退席させてから，本人から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は，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は，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．月経周期異常を主訴とする場合には，身長・体重を測定し体重の変化についても問診する．

2．無月経（原発・続発）や不正出血，月経痛を主訴とする場合は，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核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：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，承諾を得て腟内の診察を行う．また初交後であれば経腟超音波検査を必要に応じて行う．腟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，腟内診察（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．腹腔鏡検査を行った数多くの報告から，痛みで腹腔鏡手術を受けた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オッズ比約 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．なお，月経困難症の原因として，機能性月経困難症（CQ305 参照のこと），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．

4．2020 年度における 10 代の人工妊娠中絶件数は年間約 10,000 件であり，うち 15 歳以下が 411 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可能性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，思春期は心身とも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などから過度な食事制限など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，初経の遅れについてはCQ311を，月経周期異常の対応については，CQ302，303，312を参照されたい．

検索キーワード：PubMedでadolescent，dysmenorrhea，endometriosisのキーワードで検索した．また，医中誌で思春期，月経困難症のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）Sarıdoğan 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）厚生労働省：令和２年度衛生行政報告例の概況：https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/eisei_houkoku/20/dl/kekka6.pdf（最終アクセス日 2022 年 4 月 30 日）（III）

CQ310　思春期女子の月経異常治療上の留意点は？

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密度に留意する．(C)
3. 機能性月経困難症，あるいは外科的治療を要しない器質性月経困難症，とくに若年性子宮内膜症による疼痛に対しては，NSAIDs，鎮痙薬またはLEPを投与する．(B)

Key words：無月経，低骨密度，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．思春期の月経周期異常では，思春期の発達段階およびその原因に応じて対応が異なる．原則的には，第 1 度無月経には 1 ～ 3か月に 1 回程度のプロゲスチン療法を行い，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．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・卵巣系の内分泌動態の正常化を評価する．初経後 1 ～ 2 年目は月経がみられてもその大半は無排卵周期である[1)2)]．その後次第に排卵性周期を獲得する．しかし初経後まもなくであっても，無月経が90 日を超える場合は評価が必要であるとされる[2)3)]．著明な体重減少による無月経の場合には，摂食障害である神経性やせ症を疑う．神経性やせ症は心身症の代表的疾患のひとつであり，体重減少が高度になると生命に危険が及ぶため，心療内科や精神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%を下回る体重減少がある場合は，貧血の助長や体力の消耗を考えて，月経誘導を行ってはならず，カウンセリング，標準体重の90%を目標に体重の回復をめざすことが第一である[4)5)]（CQ312 参照のこと）．アスリートの無月経で利用可能エネルギー不足が原因のものでは，エネルギー摂取量を増加させ，トレーニングによるエネルギー消費を減少させることが治療の基本である．このためには栄養調査と栄養指導が効果的である．食事内容や運動量に介入してエネルギー不足の改善を試みたうえで，1 年間程度行っても月経が再開しない場合には，薬物治療を行う[6)]（CQ406 参照のこと）．

2．一般に，長期にわたる無月経やエストロゲン低下状態は骨密度の喪失を引き起こす．思春期は最大骨量（peak bone mass）に向かって骨密度の獲得とその強化が行われる時期であり，少なくとも90%が 10 代の終わりまでに形成される．最大骨量を高めることは骨粗鬆症の予防において最も重要な因子である[7)8)]．思春期における長期の無月経は，最大骨量獲得に影響を与え低骨密度の原因となるため，骨塩量の定量などの検査を行い，低下があればカルシウム摂取などの食事指導や運動習慣の確立を促す．

3．思春期の子宮内膜症の治療の目的は主として痛みの解消であるが，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，非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）または低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（low dose estrogen progestin：LEP）またはプロゲスチン製剤が推奨されている[9)]．LEPを何歳から使用できるかに関して，わが国の添付文書には，「骨成長が終了していない可能性

がある患者に対しては骨端線の早期閉鎖を来すおそれがあるため禁忌」と記されている．初経前にエストロゲン製剤を投与することで早期に骨端線閉鎖が起こる可能性があるが，初経後はすでに十分量のエストロゲン分泌があり，初経後の経口避妊薬（oral contraceptives：OC）投与が骨成長を阻害したとの報告はなく[10]，身長に対する影響はないものと考えられる．一方，思春期は最大骨量に向けて骨密度を獲得する時期であるが，OC 服用による骨密度への影響が議論されている．OC 服用者は非服用者に対し骨密度増加率が緩やかになるという報告[11]がみられる．獲得骨密度低下はわずかなものであるが，その可能性について認識しておく必要がある[12]．獲得骨密度増加に向けて，適正体重の維持，栄養摂取，運動が推奨される．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）などの鎮痙薬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のキーワードで検索した. 検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）Carlson LJ, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2019; 32: 249—253 PMID: 30772499（III）
2）Rosenfield RL: J Pediatr Adolesc Gynecol 2020; 33: 445—447 PMID: 32615268（III）
3）Witchel SF, et al.: J Endocr Soc 2019; 3:1545—1573 PMID: 31384717（III）
4）安藤哲也，他：神経性やせ症（AN）初期診療の手引き：https://www.edportal.jp/pro/pdf/medical_cooperation_03.pdf（最終アクセス日 2022 年 4 月 30 日）（III）
5）Golden NH, et al.: Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151: 16—21 PMID: 9006523（III）
6）De Souza MJ, et al: Br J Sports Med 2014; 48: 289 PMID: 24463911（III）
7）Davies JH, et al: Arch Dis Child 2005; 90: 373—378 PMID: 15781927（III）
8）Theintz G, et al: J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1060—1065 PMID: 1400871（II）
9）Obstet Gynecol 2018; 132: e249—e258 PMID: 30461694（III）
10）日本産科婦人科学会，他編：OC・LEP ガイドライン2020 年度版．東京：日本産科婦人科学会，日本女性医学学会，2020；28—29（III）
11）Goshtasebi A, et al.: Clin Endocrinol (Oxf) 2019; 90: 517—524 PMID: 30614555（I）
12）日本産科婦人科学会，他編：OC・LEP ガイドライン2020 年度版．東京：日本産科婦人科学会，日本女性医学学会，2020；51—52（III）

CQ311　初経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する．(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，染色体検査など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．初経遅延は原因により，正ゴナドトロピン性性腺機能低下症，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[1)2)]．多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome：PCOS）でも初経遅延となることがある（表 1）．

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 参照のこと）．

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（American Society for Reproductive Medicine：ASRM）で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が 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」と定義している．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 参照のこと）．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．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，ミュラー管分化異常（CQ317 参照のこと），月経血流出路閉鎖，アンドロゲン不応症候群（CQ315 参照のこと）などを考える[2)]．

4．身体所見の評価と合わせ，LH，FSH，PRL，E_2，T，TSH，fT_4 測定が鑑別診断に有用である[6)]．

（表 1）　初経遅延の分類

Ⅰ　正ゴナドトロピン性性腺機能低下症 1．ミュラー管欠損（ロキタンスキー症候群） 2．腟閉鎖，処女膜閉鎖 3．アンドロゲン不応症候群
Ⅱ　低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 1．体重減少性，神経性やせ症，運動性 2．原発性甲状腺機能低下症，副腎皮質過形成，クッシング症候群，プロラクチノーマ 3．ゴナドトロピン欠損症，脳腫瘍
Ⅲ　高ゴナドトロピン性性腺機能低下症 1．先天性 ターナー症候群，性腺形成不全症 2．後天性 放射線治療，化学療法，自己免疫性卵巣炎
Ⅳ　その他 多嚢胞性卵巣症候群

日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会が行った初経の遅れに関する調査によると，原因別の比率では，正ゴナドトロピン性（解剖学的異常）が約 30%，低ゴナドトロピン性（視床下部・下垂体機能不全）が約 30%，高ゴナドトロピン性（性腺機能不全）が約 40%であり，これは米国での調査の結果とほぼ同じ割合であった. 疾患別ではターナー症候群などの染色体核型異常が26%と最も多く, 次いでロキタンスキー症候群などのミュラー管欠損が16%を占めていた[7].

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が高く，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を実施するにあたっては，適切な遺伝カウンセリングを行い，検査の必要性と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 ～ 2022/04/30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（III）
2）McLean M, et al.: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2015 PMID: 25905185
3）Marsh CA, et al.: Obstet Gynecol Surv 2014; 69: 603—612 PMID: 25336070（III）
4）Klein DA, et al.: Am Fam Physician 2013; 87: 781—783 PMID: 23939500（III）
5）Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2008; 90: S219—S225 PMID: 19007635（III）
6）Hoffman BL, et al.: Williams Gynecology 3th edition, McGraw-Hill, 2016; 379—383
7）Haraguchi H, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2021; 47: 774—777 PMID: 33331045（III）

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．内分泌学的検査を行う．(B)
4．標準体重の90%までの体重回復をめざす．(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．低体重時には原則として月経を起こさせるホルモン療法は行わない．(B)
7．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，標準体重

▷解　説

体重減少性無月経は，短期間に体重が減少することによって引き起こされる無月経であり，一般には3～6か月以内に，元の体重の15～20%以上減少すると無月経になることが多い[1]．体重減少性無月経には，摂食障害を伴う「神経性やせ症」と，摂食障害を伴わない体重減少によるものがある．過度の運動による無月経は「運動性無月経」といわれ，多くは体重減少を伴うが，利用可能エネルギー不足がより重要である（CQ406 参照のこと）．いずれの場合でも，体重減少性無月経は思春期の女子に好発することから，産婦人科医はその取り扱いに習熟することが必要である．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，視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：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．高度のやせの評価法には体格指数（body mass index：BMI）を用いる場合と標準体重を用いる場合がある．

1）世界保健機関（World Health Organization：WHO）の基準では，BMI 18.5 未満を低体重と判断する[3]．重症度はGrade 1（やせぎみ）：BMI 17～18.49，Grade 2（やせ）：BMI 16～16.99，Grade 3（やせ過ぎ）：BMI 16 未満に分類される．Grade 2 以上の重症度であるBMI 17 未満の低体重では，神経性やせ症や他の器質的疾患の除外も含め，各専門医に紹介すべきである．

2）わが国の神経性やせ症の診断基準では，日本人の体型を考慮して，BMIではなく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）[4]が，15 歳未満では年齢ごとに計算式が異なる．15 歳未満の標準体重については，一般社団法人日本小児内分泌学会のホームページ内に詳しく計算方法が掲載されている．

（表 1）　15 歳以上の標準体重の計算法（平田法）

身長	標準体重
160 cm 以上	（身長 cm－100）× 0.9
150～160 cm	（身長 cm－150）× 0.4 ＋ 50
150 cm 以下	（身長 cm－100）

（文献 4 より転載）

神経性やせ症では，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があり，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．たとえば，身長155cmの女性の標準体重は52kgであるが，標準体重の75%は39.0kg，70%は36.4kg，65%は32.2kgに相当する．

2．神経性やせ症は，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・やせ薬などの乱用の有無），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であるかを判断し[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．重症度はBMIで分類

（表2）　日本での神経性やせ症の診断基準

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の既往歴を含む．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）

（文献4より引用）

（表3）　DSM-5での神経性やせ症の診断基準

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）

されているが（表 3）[5]，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 未満の低体重では専門医に紹介すべきである．わが国において神経性やせ症患者の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]．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，卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH），黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH），エストラジオール（estradiol：E_2），プロラクチン（prolactin：PRL），甲状腺刺激ホルモン（thyroid-stimulating hormone：TSH），遊離トリヨードサイロニン（free triiodothyronine：fT_3）または遊離サイロキシン（free thyroxine：fT_4）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の視床下部・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，fT_3 低下，fT_4 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などの重症症例では下垂体の反応，とくに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，とくに神経性やせ症の治療原則は，栄養状態の改善と体重の増加である[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[7]．神経性やせ症の患者は，体重増加を容易に受け入れず恐怖心を抱くが，体重増加による利点を自覚させるような動機づけが重要であり[4]，心療内科医・精神科医・心理士・栄養士などの専門職との連携が必要である．

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 E_2 が低値であると骨量の減少を来しうるため，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D_3を用いることもある．

6．体重減少性無月経では，摂食障害の有無に関係なく，貧血や低栄養状態の悪化を防ぐために，低体重時には原則として月経を誘導するホルモン療法は行わない．わが国のガイドラインでは，標準体重の70%以上では子宮の萎縮を予防するために，数か月に1回程度月経を誘発してもよいとの記載があるが[4]，体重の回復度や無月経の期間に応じたホルモン療法の実施に関する世界的なコンセンサス形成はない[8]．

7．妊娠希望があり，WHOの性機能障害の分類 Group 1の排卵障害を来している体重減少性無月経患者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（CQ324参照のこと）．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くなるので，標準体重の80%未満のときには排卵誘発など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[9]．体重減少性無月経，とくに神経性やせ症の患者が妊娠した場合は，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[10]．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のキーワードで検索した．また，医中誌で体重減少性無月経，BMI，神経性やせ症，神経性無食欲症，神経性食欲不振症のキーワードで検

索した．ともに検索期間 1990/01/01 ～ 2022/04/30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　改訂第 4 版，東京：日本産科婦人科学会，2018
2）Chehab FF: J Endocrinol 2014; 223: T37—T48 PMID: 25118207（III）
3）WHO：Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee（WHO technical report series No.854）. Geneva. World Health Organization. 1995
4）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（2007 年）：http://www.edportal.jp/pdf/primary_care_2007.pdf（最終アクセス日 2022 年 11 月 22 日）（III）
5）高橋三郎，他監訳：DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル，東京：医学書院，2014；332—338（III）
6）Schorr M, et al.: Nat Rev Endocrinol 2017; 13:174—186 PMID: 27811940（III）
7）Golden NH, et al.: Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151: 16—21 PMID: 9006523（III）
8）小川真理子，他：女性心身医学　2020；24：207—213　医中誌：2020248370（III）
9）樋野真美，他：日本診療内科学会誌　2014；18：166—169　医中誌：2014357607（III）
10）Bulik CM, et al.: J Clin Psychiatry 1999; 60: 130—135 PMID: 10084645（II）

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．内分泌学的検査などを行う．（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．欧州生殖医学会（European Society of Human Reproduction and Embryology：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．早期卵胞枯渇あるいは卵胞減少が病態として存在する一方，加齢による閉経とは異なり，卵巣機能が復活する例もみられる．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，全身性エリテマトーデスなど），ホルモン産生卵巣腫瘍，ガラクトース血症（軽症），卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH）受容体異常[3]などが挙げられる．また近年，多くの遺伝子異常や多型との関係が報告されている．卵巣に対する手術や卵巣血流の遮断，がん化学療法や放射線治療，免疫抑制剤による医原性原因もある．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，黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH），エストラジオール（estradiol：E_2），プロラクチン（prolactin：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 以上）・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，抗核抗体や抗デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid：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（anti-Müllerian hormone：AMH），インヒビンB（保険適用外）の血清測定値[5][6]が利用可能であり，経腟超音波検査による胞状卵胞数計測（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（染色体検査を行う際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．卵巣機能の回復，排卵率，妊娠の可能性を明らかに向上させる治療法は現在のところはない[4]．排卵誘発の際に，ホルモン補充を行うことでFSHを15mIU/mLに下げられた場合に，排卵率が上昇するとの報告はある[7]．POIの診断後でも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%との報告もあることから[8]，POIは必ずしも不可逆な状態ではなく，妊娠や出産も可能性

は低いが，不可能ではない．日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会による実態調査では，治療法については不明だが，5 年間の観察期間の中で2,055 症例のうちの56.6%に卵胞発育が確認され，13.9%に妊娠，8.8%において生児が得られている[9]．また，最近のシステマティックレビューによると，妊娠したPOI 患者の平均年齢は30 歳であった[10]．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（assisted reproductive technology：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胞覚醒（*in vitro* activation：IVA）[11]などの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[1]．今後の挙児希望がない場合でもホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）を行うことが基本であり[12][13]（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2017 年度版』[14]を参照のこと），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．HRT が好ましいが，経口避妊薬（oral contraceptives：OC）の投与を強く希望する場合にはOCの投与も考慮してよい[15]．POI 患者において，1 年以上の診断の遅れが骨量低下のリスク因子となるとの報告[16]もあることから，早期診断は重要である．

5．卵胞枯渇がある患者では，ART によっても不妊治療が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と診断された患者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[1][4][12][17]～[19]．

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．検索期間は1990/01/01 ～ 2022/4/30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 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
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）Osuga Y, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2019; 45: 1975—1979 PMID: 31397512（III）
10）Fraison E, et al.: Reprod Biomed Online 2019; 39: 467—476 PMID: 31279714（II）
11）Kawamura K, et al.: Hum Reprod 2015; 30: 608—615 PMID: 25567618（II）
12）ACOG: Committee Opinion Number 698. Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency (May 2017): https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/co698.pdf?dmc=1&ts=20170623T2200151768（最終アクセス日2022年12月15日）
13）ACOG: Committee Opinion Number 605. Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women (July 2014): 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 2022 年 12 月 15 日）
14）日本産科婦人科学会，他編：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，

2017
15）日本産科婦人科学会，他編：OC・LEPガイドライン2020 年度版．東京：日本産科婦人科学会，日本女性医学学会，2020
16）Popat V, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2277—2283 PMID:19401379 (II)
17）Mann E, et al.: Lancet Oncol 2012; 13: 309—318 PMID: 22340966 (I)
18）Duijts SF, et al.: J Clin Oncol 2012; 30: 4124—4133 PMID: 23045575 (I)
19）Christin-Maitre S: Horm Res Paediatr 2017; 87: 215—223 PMID: 28376481

CQ314　ターナー症候群の管理は？

Answer

1. 思春期前または思春期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. 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，成人と同様のホルモン補充療法を行う.（A）
4. 妊孕性については，カウンセリングにより十分な配慮をもって説明する.（B）
5. 甲状腺機能異常・耐糖能異常・大動脈縮窄・性腺腫瘍などの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）を来す．性染色体には身長に関与する遺伝子を含めさまざまな遺伝子座があり，欠失部位によって表現型は異なる[1]．性腺は卵胞の喪失により萎縮しており，streak gonadの形態をとることが多い．一部の患者，とくに正常核型とのモザイクでは，卵胞が存在し第 2 次性徴発現をみることがある.

すでに小児科などで診療を受け，産婦人科初診時に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，骨端線閉鎖前は成長ホルモン剤治療が原則となる．骨端線閉鎖が明らかな場合を除き，成長ホルモン治療の適応について，内分泌代謝科などターナー症候群の診療に習熟した医師にコンサルトする.

2．モザイクでエストロゲン分泌がある場合以外は，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）.

3．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，エストロゲン分泌がない場合は，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)]．

4．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などで妊娠することもある．妊娠した場合は，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

（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

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 参照）
　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
2）結合型エストロゲン剤（プレマリン®0.625mg/錠）（注 2 参照）
　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
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基づきエストロゲン剤に加えてプロゲスチン剤を投与する．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®錠 2錠/日もしくはエストラーナ®テープ 0.72mg 2枚　2 日ごとに貼り替え）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．

（文献 2 ～ 4 より作成）

る．患者が妊娠をめざす場合は，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，日本生殖医学会倫理委員会報告においても，体内に卵子が存在しないか，あるいは自己の卵子では妊娠の可能性がない場合には，卵子提供による妊娠を選択肢として考慮することができることとなったが[6]，生殖年齢を超えていないこと，健康状態が良好であり妊娠の継続と出産に支障がないことが適応要件であることから，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，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る[2]．

5．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)7)]．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[8]，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[9]．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．また，医中誌でターナー症候群，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 ～ 2022/04/30 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（I）
3）日本産科婦人科学会，他編：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，2017（III）
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 2022 年 11 月 19 日）（III）
5）Hewitt JK, et al.: Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 79: 606—614 PMID: 23844676（III）
6）日本生殖医学会：提供配偶子を用いる生殖医療についての提言：http://www.jsrm.or.jp/guideline-statem/guideline_2020_09.html（最終アクセス日 2022 年 11 月 19 日）（III）
7）Sakakibara H, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2011; 37: 836—842 PMID: 21410832（II）
8）Kocova M, et al.: Lancet 1993; 342: 140—143 PMID: 8101256（II）
9）Canto P, et al.: Cancer Genet Cytogenet 2004; 150: 70—72 PMID: 15041227（II）

CQ315　46,XY 性分化疾患の管理は？

Answer

1. 診断確定後，患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，厳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，子宮を有するため診断時から黄体ホルモン製剤を含んだホルモン補充療法を行う．(A)

Key words：46,XY 性分化疾患，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46,XY 性分化疾患には，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17β-hydroxysteroid dehydrogenase（HSD）欠損症〕，5α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，外性器が女性型から男性型，さらにはその中間型を示し，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かつ長期間にわたる[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場合がほとんどである．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．不完全型 AIS を除く46,XY 性分化疾患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．性腺摘出後は，骨粗鬆症を予防するため必ずエストロゲン補充を行う必要がある．いずれの場合も患者・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では，若年時には腟狭小があっても成長によって腟発育をみるため腟形成術は不要であることが多い[10]が，成長後も腟長が不十分な患者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純粋型性腺形成不全症）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がんを防止するために，診断時からプロゲスチン製剤の併用が望ましい．とくに性腺摘除後には，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などのキーワードで検索した．また，医中誌でアンドロゲン不応症候群，XY女性，性分化疾患などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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, eds. : The metabolic basis of inherited disease, New York: McGraw-Hill, 1989; 1919—1944 (III)
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.: J Urol 2008; 180: 1716—1719 PMID: 18715581 (III)
9）髙井　泰：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）流早産の既往や不妊，
　5）骨盤内腫瘤や子宮内膜症，6）尿路，骨格，聴覚系の合併奇形
2．診断のために以下の検査を適宜行う．
　1）腟鏡診・内診（または直腸診）(A)
　2）経腹および経腟（または経直腸）超音波検査 (A)
　3）骨盤 MRI 検査 (B)
　4）子宮卵管造影 (B)
　5）子宮鏡 (C)
　6）腹腔鏡 (C)
3．不妊症・不育症を伴う場合には並行して不妊症・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，不妊症，不育症

▷解　説

これまで報告された先天性子宮形態異常の頻度は，分類（後述），検査方法などに依存するためさまざまであるが，比較的最近のレビューでは，一般女性において5.5 ～ 6.7%と報告されている[1)2)]．その正しい診断は，妊孕性評価，妊娠・分娩に与える影響の予測，手術適応・術式の決定などにおいて重要な意味をもつ．臨床症状と正しく関連づけられていない場合は，不適切な手術が選択されるおそれがある[3)]．

1．先天性の子宮形態異常と関連づけられる以下の臨床症状につき問診し，その有無をチェックする．1）ミュ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瘤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[4)]や，発生学的機序に注目したAciénの分類などがある[3)]．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（おおむね1cm 以上）ものを双角子宮，外形は正常だが中隔（おおむね1.5cm 以上）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よぶ[5)]．2013 年には欧州生殖医学会（European Society of Human Reproduction and Embryology：ESHRE）・欧州産婦人科内視鏡学会の分類が発表された．この分類では子宮頸部および腟の形態異常を併記できるシステムとなっている[6)]．

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．腟鏡診・内診（または直腸診），経腹および経腟（または経直腸）超音波検査が基本的な診察となる．必要に応じ外形および内腔の両者の描出に優れる磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査を実施する[7)]．3D 超音波検査，ソノヒステログラフィーも有用とされており[8)]，とくに3D 超音波検査はMRI 検査との一致率が高いことが報告されている[9)]．子宮卵管造影・子宮鏡も有用であるが，中隔子宮と双

角子宮の鑑別は困難である．これらの検査を適宜実施し，総合的に判断する．複雑な形態異常の場合，治療を兼ねる場合に腹腔鏡を考慮する．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・コンピュータ断層撮影（computed tomography：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[3]．

機能性の子宮と月経血の流出路の閉塞を伴う子宮・腟形態異常として，重複子宮に患側腟欠損・重複腟一側閉鎖を伴うWunderlich 症候群・obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly（OHVIRA）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[10]．これらの場合は，月経血の貯留による子宮留血症や腟血腫を来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えない患者も存在する．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[1)2)]．中隔子宮では中隔の血管・筋線維の構築異常と流早産との関連が推測されている．不妊症の治療，不育症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，子宮鏡下中隔切除術など）が行われてきた．しかし，ESHREのガイドラインでは不育症における双角子宮形成術は推奨されておらず，子宮鏡下中隔切除術についても臨床研究による評価が必要とされている[11]．2021 年には不妊または流早産既往のある中隔子宮女性に対し手術と待機を比較したランダム化比較試験の結果が報告されたが，妊娠率，生産率，流産率，早産率いずれにも有意差は認められなかった[12]．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[13]．以上より，不妊・不育女性においては，一般的な不妊・不育検査を並行して行い，反復する流早産や着床不全などへの子宮形態異常の関与を強く疑う場合に手術を検討することが勧められる．いずれの場合においても，妊孕性，治療方針などについて丁寧な説明が必要である．

検索キーワード：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 ～ 2022/04/30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）Chan YY, et al.: Hum Reprod Update 2011; 17: 761—771 PMID: 21705770（III）
2）Saravelos SH, et al.: Hum Reprod Update 2008; 14: 415—429 PMID: 18539641（III）
3）Acién P, et al.: Hum Reprod Update 2011; 17: 693—705 PMID: 21727142（III）
4）The American Fertility Society: Fertil Steril 1988; 49: 944—955 PMID: 3371491
5）Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2016; 106: 530—540 PMID: 27235766
6）Grimbizis GF, et al.: Hum Reprod 2013; 28: 2032—2044 PMID: 23771171
7）Ludwin A, et al.: Fertil Steril 2019; 112: 408—416 PMID: 31446900（III）
8）Ghi T, et al.: Fertil Steril 2009; 92: 808—813 PMID: 18692833（II）
9）Graupera B, et al.: Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 46: 616—622 PMID: 25690307（II）
10）Dorais J, et al.: J Minim Invasive Gynecol 2011; 18: 262—266 PMID: 21354076（III）
11）The ESHRE Guideline Group on RPL: Hum Reprod Open 2018: 1—12 PMID: 31486805
12）Rikken JFW, et al.: Hum Reprod 2021; 36: 1260—1267 PMID: 33793794（I）
13）Taylor E, et al.: Fertil Steril 2008; 89: 1—16 PMID: 18155200（III）

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. 造腟術は，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. 造腟術を行う場合は経験豊富な施設へ紹介する.（A）
4. 必要に応じ性機能・性心理に関するカウンセリングを行う.（C）

Key words：ミュラー管，先天異常，子宮性無月経，造腟術

▷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腟の発生がない先天異常であり，その発生頻度はおよそ女性 5,000 人に 1 人といわれている[1]．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．性器以外の合併異常のない I 型と，腎・尿路系などの形態異常を合併する II 型に分類される．発生頻度は，I 型 56 ～ 72%，II 型 28 ～ 44% とする報告がある[2]．診断と治療にあたっては，腎・尿路系の検索を含めて，磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）による評価が極めて有用である[3]．

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．また典型例では造腟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が[4]，日本医学会子宮移植倫理に関する検討委員会では，本症候群当事者の意見聴取などに基づき，現在の医療体制における当事者および家族に対する精神的心理的支援面での配慮不足を指摘している[5]．本疾患が疑われて高次病院へ紹介された時点の年齢中央値が 17.5 歳であったとする報告がある[1]．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）．

卵巣発生は原則として正常であり排卵もあるため，代理懐胎（IVF サロゲシー）は可能といえるが，わが国では，日本産科婦人科学会の見解により代理懐胎は禁止されている．なお代理懐胎で生まれた 17 名の女児に生殖器の異常は認められなかったと報告されている[6]．

本疾患に対する子宮移植後の出産例が 2015 年に報告された[7]．単一施設での子宮移植 20 症例の検討では，移植に成功し分娩まで至った 11 症例のうち 10 症例が本疾患に対する子宮移植であったと報告されているが[8]，2022 年 5 月時点においてわが国での実施例はない．

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．腟形成術後は，形成した腟を維持するため定期的な拡張操作あるいは性交が必要となることも情報提供する．小さな腟拡張器（プロテーゼ，日本性科学会から「腟ダイレーター」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一選択とすべきで，それにより腟拡張が得られることが多い[9]．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．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[10]，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[11]．いずれにせよ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できるよう紹介施設を選定する．

4．形成術後長期にわたり腟腔を維持するためには，定期的な拡張操作あるいは性交が必要であり，とくに観血的手術後には再狭窄を来さないよう管理する必要がある．近年，本疾患術後の性機能などを客観的に評価しようとする試みがなされている．Female Sexual Function Index（FSFI）とFemale Sexual Distress Scale（FSDS）を用いた症例対照研究において，非観血的もしくは観血的腟形成術を受けた女性では，コントロールと比較し，性に対する自己評価が低く，性器に対するネガティブな自己イメージ・性交痛・性的苦痛および機能障害が増加していることが報告されている[12]．必要に応じ性機能・性心理に関する適切なカウンセリングを行うことが考慮される．

検索キーワード：PubMedでvaginal agenesis，neovaginoplastyのキーワードで検索した．検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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）Herlin M, et al.: Hum Reprod 2016; 31: 2384—2390 PMID: 27609979（II）
2）Herlin MK, et al.: Orphanet J Rare Dis 2020; 15: 214 PMID: 32819397（III）
3）Preibsch H, et al.: Eur Radiol 2014; 24: 1621—1627 PMID: 24737529（II）
4）Reichman DE, et al.: Fertil Steril 2010; 94: 1941—1943 PMID: 20172513（III）
5）日本医学会子宮移植倫理に関する検討委員会報告書（概要）（2021年7月14日発行）：https://jams.med.or.jp/news/059_1.pdf（最終アクセス日 2022年11月17日）
6）Petrozza JC, et al.: Fertil Steril 1997; 67: 387—389 PMID: 9022619（III）
7）Brännström M, et al.: Lancet 2015; 385: 607—616 PMID: 25301505（III）
8）Johannesson L, et al.: Obstet Gynecol 2021; 137: 241—249 PMID: 33416285（III）
9）Committee on Adolescent Health Care: Obstet Gynecol 2018; 131: e35—e42 PMID: 29266078
10）Bianchi S, et al.: Fertil Steril 2011; 95: 1098—1100 e1091—e1093 PMID: 21168132（II）
11）Callens N, et al.: Hum Reprod Update 2014; 20: 775—801 PMID: 24899229（III）
12）Weijenborg PTM, et al: Hum Reprod 2019; 34: 1661—1673 PMID: 31418785（II）

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（B）
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した場合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．具体的には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，Answer 1 ～ 7の検査が挙げられる[1)2)]．それぞれの不妊症検査は月経周期に応じて行う．

1．基礎体温測定は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，経腟超音波検査は卵胞発育モニタリングに欠かせない[4)5)]．

3．内分泌系一次スクリーニング検査としては，黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH），卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH），エストラジオール（estradiol：E_2），プロラクチン（prolactin：PRL），プロゲステロン（progesterone：P_4），テストステロン（Testosterone：T），甲状腺刺激ホルモン（thyroid-stimulating hormone：TSH）測定が挙げられる[1)2)6)7)]．測定項目は対象患者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，乳汁漏出はもとより，排卵障害や稀発月経が認められる患者ではPRLの測定が望ましい．とくに多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome：PCOS）を疑う患者には，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患者において検査を考慮し，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〔遊離トリヨードサイロニン（free triiodothyronine：fT_3），遊離サイロキシン（free thyroxine：fT_4）〕は，必要であると評価された患者に対して施行する[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，ソノヒステログラフィーが有用である[3)10)]．なお，クラミジア感染が疑われる患者や，腹部手術の既往歴のある患者など，卵管周囲癒着や腹腔内癒着が疑わしい患者に関しては，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（Huhner 試験：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（anti-Müllerian hormone：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，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 のキーワードで検索した．また，医中誌で不妊症，検査のキーワードで検索した．ともに検索期間は 1990/01/01 ～ 2022/04/30 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: Diagnostic evaluation of the infertile female. Fertil Steril 2015; 103: e44—e50 PMID: 25936238
3）斎藤誠一郎，他：産婦治療　2003；87：229—236　医中誌：2004038614（III）
4）竹内久彌：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 15，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，2020；85—88（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，2020；103—106（III）
9）日本感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2020，東京：診断と治療社，2020；60—64（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，2020；107—110（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　不妊症・不育症診療時に判明した潜在性甲状腺機能低下症かつ/または甲状腺自己抗体陽性の取り扱いは？

Answer

1．甲状腺自己抗体の有無，血中 TSH，fT_4 値，不妊治療の方法などを総合的に判断し，必要に応じ$L\text{-}T_4$ 補充を行う．(C)

2．必要に応じて甲状腺疾患に豊富な知識・経験のある医師と連携して管理を行う．(B)

Key words：甲状腺自己抗体，潜在性甲状腺機能低下症，レボチロキシン，TSH

▷解　説

甲状腺機能低下症は男性に比べ女性の発症頻度が高く，月経異常とも関連するため不妊症精査時にしばしば発見される．顕性の甲状腺機能低下症〔甲状腺刺激ホルモン（thyroid-stimulating hormone：TSH）高値かつ遊離サイロキシン（free thyroxine：fT_4）低値〕については，質の高いエビデンスは不足しているが，胎児の神経発達への影響など[1]に鑑み，妊娠に先立ちレボチロキシン（$L\text{-}T_4$）補充により甲状腺機能を正常化させておくことが推奨されている[2]．

1．近年，甲状腺ホルモンは正常範囲だがTSHが上昇している潜在性甲状腺機能低下症と妊孕性・流早産の関連が注目されている．2010 年にNegroらは甲状腺自己抗体陰性女性において，妊娠初期 TSH 比較的高値群での流産率が有意に高いことを報告した（TSH 2.5mIU/L 未満群 3.6% vs. TSH 2.5 ～ 5.0mIU/L 群 6.1%，$p = 0.006$）[3]．妊娠初期にはヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin：hCG）の甲状腺刺激作用によりTSHが一過性に低下することが知られており[4]，TSHのカットオフ値を非妊時より下げることが議論された．2017 年の米国甲状腺学会（American Thyroid Association：ATA）のガイドラインでは，流早産・不妊既往などを含む甲状腺異常ハイリスク女性については，妊娠判明後ただちにTSHを測定し，TSHが2.5mIU/L 以上の場合は抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（anti-thyroid peroxydase antibody：TPOAb）を測定することが推奨されている[2]．その後，潜在性甲状腺機能低下症に対する$L\text{-}T_4$ 補充については患者選択基準の異なる複数の報告があり，ATAのガイドラインでは，潜在性甲状腺機能低下症において，生殖補助医療（assisted reproductive technology：ART）による妊娠をめざす女性にはTSHが2.5mIU/L 未満になるように$L\text{-}T_4$ 補充を行うことを推奨し，非 ART 妊娠をめざす女性で甲状腺自己抗体陰性の場合には$L\text{-}T_4$ 補充のエビデンスは十分ではないとしている[2]．2019 年のメタ解析でも，潜在性甲状腺機能低下症に対する$L\text{-}T_4$ 補充は，ART 妊娠で有意な流産率の減少を認め，自然妊娠では効果がなかったと報告されている[5]．

しかし，妊娠初期の基準として設定されたTSH 2.5mIU/Lを，ARTを受ける際の$L\text{-}T_4$ 補充の基準とすることについては十分な根拠がない．前述のメタ解析にも，潜在性甲状腺機能低下症として非妊娠時 TSH 4.0および4.5mIU/L 以上を介入の対象と設定している二つの研究が含まれている[5]．さらにTSHはヨード摂取の影響を受けるため，ヨード摂取量の多い日本において同様の値で議論できるかについても十分検討されていない．加えて不妊女性の甲状腺機能評価については，子宮卵管造影検査に用いるヨード造影剤の影響を受けることを知っておく必要がある．荒田らは油性造影剤使用後 6 か月にわたりTSHが上昇することを報告している[6]．以上より，潜在性甲状腺機能低下症の不妊女性に対しては，甲状腺自己抗体の有無，不妊治療の方法などに影響を受ける可能性があることを念頭に置き，これら諸因子を総合的に検討し，$L\text{-}T_4$ 補充を行う，あるいは$L\text{-}T_4$ 補充は行わず一定期間の後，TSH，fT_4 を再検査

するなどの方針を決定する．欧州甲状腺学会のガイドラインでは，ARTに先立ち，TSH 4.0mIU/Lを超える場合にL-T_4 補充を行うこと，TSH 2.5 ～ 4.0mIU/Lで甲状腺自己抗体陽性の場合は，患者ごとにL-T_4 補充の必要性を検討することを推奨している[7]．

甲状腺機能は正常だが，甲状腺自己抗体陽性の女性へのL-T_4 補充についても多くの議論がなされてきた．ATAのガイドラインでは，流産既往のある甲状腺機能正常かつTPOAb 陽性女性に対するL-T_4 補充は，潜在的利益があり検討できるとしているが，2019 年に報告された二重盲検プラセボ対照試験（TABLETスタディ）では，不妊もしくは流産既往のある甲状腺機能正常かつTPOAb 陽性女性に対するL-T_4 補充は生産率を改善しなかった（相対リスク= 0.97，95%信頼区間 0.83 ～ 1.14，p = 0.7）[8]．この報告では，流産回数 0・1・2 回または3 回以上，TSH 2.5mIU/L 以上・以下，不妊治療あり・なしのいずれのサブグループ解析においても，L-T_4 補充による有意な生産率上昇は認められなかった．別の2019 年のメタ解析でも，潜在性甲状腺機能低下症に対するL-T_4 補充は生産率を改善するが，甲状腺機能正常かつ甲状腺自己抗体陽性女性へのL-T_4 補充は生産率を改善しないと報告している[9]．

不育症患者を対象とした検討では，2020 年のわが国の観察研究において，生産率を指標とした場合，TSH 2.5mIU/L 以上の不育症女性に対するL-T_4 補充の有効性は示されていないが，本検討では甲状腺自己抗体の有無は不明である[10]．また，最近のシステマティックレビューにおいても，限られたデータではあるが，潜在性甲状腺機能低下症かつ/または甲状腺自己抗体陽性を合併する不育症において，L-T_4 補充で生産率は改善しないと結論づけている[11]．議論の多いところではあるが，潜在性甲状腺機能低下症を有する不育症女性については，不育症管理に関する提言に言及があるように，ATAのガイドラインを参考に，TPOAb 抗体有無とTSH 値（妊娠初期で2.5mIU/L－基準値上限，基準値上限を超える，で分類）によりL-T_4 補充の必要性を個別に判断する[12]．

2．潜在性甲状腺機能低下症の女性を追跡した検討では，平均追跡期間 9.2 年で28%が顕性の甲状腺機能低下症に移行し，TSH 高値，甲状腺自己抗体陽性が有意なリスク因子であった[13]．fT_4 が正常範囲であっても，TSHが高値（10mIU/L 以上）の場合には，甲状腺の予備力が不足している可能性があり，早期に専門医へ紹介することが望ましい．また後方視的な検討であるが，潜在性甲状腺機能低下症に対するL-T_4 補充により，妊娠糖尿病，妊娠高血圧腎症のリスクが増加したとの報告もあり[14]，L-T_4 補充の判断に迷う場合も専門医との連携が考慮される．

検索キーワード：PubMedでsubclinical hypothyroidism，thyroid autoimmunity，pregnancyのキーワードで検索した．検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30とした．さらに関連文献をハンドサーチで追加した．

【文献 Systematic review】

PubMed 検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search “（infertility[tw] or abortion[tw] or pregnancy[tw]）and（Hypothyroidism[mesh] or thyroid diseases[mesh] or thyroxine[tw]）and（drug therapy[sh] or therapeutic use[sh]）” 6,638，Filters: English, Japanese, from 2011-2020, 873, and（“randomized controlled trial”[pt] or “meta-analysis”[pt] or “systematic review”[pt]）71．重要な文献をハンドサーチで追加した．

医中誌検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search “不妊症 - 女性/TH or 流産 - 習慣/TH or 不妊症/TA or 不育症/TA or 流産/TA” 27,918, #2 Search “甲状腺疾患/TH or 甲状腺機能低下症/TH or Thyroxine/TH or 甲状腺機能低下症/TA or 甲状腺機能異常/TA or 低サイロキシン血症/TA or 低チロキシン血症/TA” 85,270, Search #1 and #2 250．Filters: English, Japanese, from 2011-2020, 873．重要な文献を

ハンドサーチで追加した.

文　献

1）Man EB, et al.: Ann Clin Lab Sci 1991; 21: 227—239 PMID: 1859163 (II)
2）Alexander EK, et al.: Thyroid 2017; 27: 315—389 PMID: 28056690
3）Negro R, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: E44—48 PMID: 20534758 (II)
4）Burrow GN, et al.: N Eng J Med 1994; 331: 1072—1078 PMID: 8090169 (III)
5）Rao M, et al.: Hum Reprod Update 2019; 25: 344—361 PMID: 30951172 (I)
6）荒田尚子, 他：成長科学協会研究年報　2010；33：27—34　医中誌：2010342575 (II)
7）Poppe K, et al.: Eur Thyroid J 2021; 9: 281—295 PMID: 33718252
8）Dhillon-Smith RK, et al.: N Eng J Med 2019; 380: 1316—1325 PMID: 30907987 (I)
9）Akhtar MA, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2019; 6: CD011009 PMID: 31236916 (I)
10）Yoshihara H, et al.: Am J Reprod Immunol 2021; 85: e13341 PMID: 32894608 (II)
11）Dong AC, et al.: Fertil Steril 2020; 113: 587—600 PMID: 32192591 (I)
12）「不育症管理に関する提言」改訂委員会：不育症管理に関する提言 2021（2021 年 6 月 7 日改訂）: http://fuiku.jp/common/teigen001.pdf（最終アクセス日 2022 年 11 月 22 日）(III)
13）Huber G, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2020; 87: 3321—3326 PMID: 12107228 (II)
14）Maraka S, et al.: BMJ 2017; 356: i6865 PMID: 28122781 (II)

CQ320　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，人工授精のいずれか，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，レトロゾール，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 参照のこと）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腟超音波検査，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 参照のこと）．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，経腟超音波断層検査，子宮卵管造影検査では診断が困難であり，腹腔鏡検査により初めて診断されることが多い[1)2)]．腹腔鏡検査を行うと，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．

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，英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Care Excellence：NICE）[4)]や米国生殖医学会（American Society for Reproductive Medicine：ASRM）[5)]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．とくに女性の年齢が37～38歳以上の場合や，不妊期間が3年以上の場合には，卵巣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，人工授精，あるいはこれらの組み合わせが広く行われている．これらの介入治療の根拠は，排卵卵子数の増加や卵管内へ到達する精子数の増加，その両者による受精の機会の増加である．

原因不明不妊に対する排卵誘発治療は，経口排卵誘発薬とゴナドトロピンを用いた治療がある．原因不明不妊に対するクロミフェン治療の有効性を支持するランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）が1980年代に報告されたが[8)]，2008年のRCTではクロミフェン治療は待機療法と比べ調整オッズ比が0.80（95%信頼区間0.45～1.42）であり[9)]，7件のRCTのメタ解析ではクロミフェン治療は妊娠率を向上させないと結論づけている[10)]．また，レトロゾール治療は，クロミフェン治療および待機療法と同程度の妊娠率，生産率であった[11)]．以上より，ASRMでは，原因不明不妊に対する経口排卵誘発薬の単独治療を推奨していない[12)]．しかし，少数ではあるが，原因不明不妊と診断される患者の中には散発的な無排卵周期症を認める場合があり[13)]，そのような患者には，経口排卵誘発薬が有効な場合がある．原因不明不妊に対するゴナドトロピン治療と待機療法を直接比較した報告ではないが，頸管内人工授精（intracervical insemination：ICI）を待機療法の代替として行われたRCTでは，ゴナドトロピン治療は待機療法と比べ約2倍の生産率であった[14)]．

人工授精治療には，自然周期と排卵誘発を併用した治療がある．原因不明不妊に対する自然周期での子宮内人工授精（intrauterine insemination：IUI）とICI（待機治療の代替）を比較したRCTでは，4回の治療周期でのIUIの妊娠率（18%）はICIの妊娠率（10%）と比べ有意に高かったが[14)]，IUIの生産率（12.8%）とICIの生産率（7.7%）には差を認めなかった．ASRMでは，自然周期より排卵誘発治療を併用したIUI治療を推奨している[12)]．排卵誘発治療を併用したIUI治療には，経口排卵誘発薬（クロミフェン，レトロゾール）とゴナドトロピンを用いた治療がある．原因不明不妊に対する経口排卵誘発薬併用IUI治療と待機療法を比較したRCTでは，3回の治療周期での経口排卵誘発薬併用IUI治療の生産率（33%）は待機療法の生産率（9%）と比べ有意に高かった[15)]．クロミフェンとレトロゾールを併用したIUIの妊娠率と多胎率は同程度であり[16)]，ASRMでは，原因不明不妊に対してこれらの経口排卵誘発薬を併用したIUI治療を推奨している[12)]．原因不明不妊に対するゴナドトロピン併用IUIとゴナドトロピン併用ICI（待機治療の代替）を比較したRCTでは，4回の治療周期でのIUIの妊娠率（33%）はICIの妊娠率（19%）と比べ有意に高かった[14)]．原因不明不妊に対する経口排卵誘発薬併用IUIとゴナドトロピン併用IUIを比較したRCTでは，4回の治療周期でのゴナドトロピン併用IUIの生産率（32.2%）は，経口排卵誘発薬併用IUIの生産率（クロミフェン23.3%，レトロゾール18.7%）と比べ有意に高かった[17)]．原因不明不妊に対する排卵誘発併用IUI治療は，妊娠率の観点から有効であるが，治療方法の選択には多胎妊娠，卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome：OHSS）などの副作用のリスクを勘案することが重要である．

排卵誘発に際しては，多胎妊娠およびOHSS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（CQ324参照のこと）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[18)]．IUIの治療周期数については，3回から9回までと報告に幅があるが，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[19)]．

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．2015年

のRCTのメタ解析においても，原因不明不妊に対する体外受精・胚移植（in vitro fertilization and embryo transfer：IVF-ET）治療は待機療法，自然周期 IUI，排卵誘発併用 IUIに比べ生産率が高いことが示されている[20]．また，クロミフェン併用 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-ET 治療を選択したほうが高い生産率が得られることが示されている[21]．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，クロミフェン併用 IUI 療法 3 周期，次いで遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン（recombinant follicle stimulating hormone：rFSH）併用 IUI 療法 3 周期，最後にART 6 周期としたRCTにおいても，rFSH 併用 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[21]．

検索キーワード：PubMed で，unexplained infertility，expectant management，ovarian stimulation，intrauterine insemination，in vitro fertilization，advance ageなどのキーワードで検索した．また，医中誌で原因不明不妊，排卵誘発，生殖補助医療などのキーワードで検索した．検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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 2022 年 11 月 22 日）（III）
5）Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2015; 103: e44—e50 PMID: 25936238（III）
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）Fisch P, et al.: Fertil Steril 1989; 51: 828—833 PMID: 2707458（I）
9）Bhattacharya S, et al.: BMJ 2008; 337: a716 PMID: 18687718（I）
10）Hughes E, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2010; 1: CD000057 PMID: 20091498（I）
11）Badawy A, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 187—191 PMID: 19089782（I）
12）Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2020; 113: 305—322 PMID: 32106976（III）
13）Malcolm CE, et al.: Obstet Gynecol 2003; 102: 317—318 PMID: 12907106（II）
14）Guzick DS, et al.: N Engl J Med 1999; 340: 177—183 PMID: 9895397（I）
15）Farquhar CM, et al.: Lancet 2018; 391: 441—450 PMID: 29174128（I）
16）Liu A, et al. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1205—1216 PMID: 24754848（I）
17）Diamond MP, et al.: N Engl J Med 2015; 373: 1230—1240 PMID: 26398071（I）
18）Cantineau AE, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2007; 2: CD005356 PMID: 17443584（I）
19）Starosta A, et al.: Fertil Res Pract 2020; 6: 23 PMID: 33308319（III）
20）Pandian Z, et al. Cochrane Database Syst Rev 2015; 19: CD003357 PMID: 26583517（I）
21）Reindollar RH, et al.: Fertil Steril 2010; 94: 888—899 PMID: 19531445（I）

CQ321　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人工授精を行う．(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・重度の乏精子症の治療に際しては，男性不妊症診療に慣れた泌尿器科医と相談し，治療方針を決定する．(B)
6．無精子症などで夫の精子による妊娠が困難と考えられる場合には，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．(B)

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

精液検査は，世界保健機関（World Health Organization：WHO）基準による評価が一般的に行われる[1]．精液所見は，被検者の禁欲期間，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．2021 年に改訂がなされたWHOの新基準では，精液量 1.4mL 以上，精子濃度 16 × 10^6/mL 以上（射精あたりの総精子数 39 × 10^6 以上），運動率 42%以上（前進運動精子率 30%以上），正常精子形態率 4%以上を正常としており[2]，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[3]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．男性不妊の原因は多岐にわたるが，2015 年度の全国調査では，原因不明 42.1%，精索静脈瘤 30.2%，染色体・遺伝子異常 4.4%，薬剤性 1.8%，停留精巣 1.6%，低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 1.0%，性機能障害 13.5%，精路閉塞 3.9%，その他 1.8%と報告されている[1]．精索静脈瘤，低ゴナドトロピン性性腺機能低下症，性機能障害，精路閉塞など，治療可能な疾患もあるので，男性不妊症診療に慣れた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（82%）は造精機能障害であり，その約半数は特発性であるため，造精機能を高めるための投薬治療が行われることが多い[1]．副作用の少ない非内分泌療法として，ビタミン製剤（ビタミンB_{12}・ビタミンE），カリジノゲナーゼ，漢方薬（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〔遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン（recombinant follicle stimulating hormone：rFSH）/尿由来卵胞刺激ホルモン（urinary follicle stimulating hormone：uFSH）/ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin：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．乏精子症などで精液検査によって性状不良の場合には，精子を卵子との受精の場へ効率よく近づけ

る方法として人工授精が行われる．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人工授精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，人工授精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，男性不妊症診療に慣れた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．精索静脈瘤の手術術式には低位結紮術，高位結紮術，腹腔鏡下手術があるが，多くの施設では低侵襲で合併症，再発率の低い（顕微鏡下）低位結紮術が施行されている．

患者の精子を用いたART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，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azoospermic factor（AZF）遺伝子の微小欠失が全男性不妊症の5～10%に認められることが報告されている[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．精巣内精子抽出術（testicular sperm extraction：TESE）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（artificial insemination with donor's semen：AID）が可能である．日本産科婦人科学会の「提供精子を用いた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．また，2020年10月には日本生殖医学会倫理委員会から「提供配偶子を用いる生殖医療についての提言」の改訂について報告があり，配偶子提供者の要件や安全性，提供配偶子により出生した子の権利と福祉，法整備の必要性などが提言されている[15)]．

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（erectile dysfunction：ED）が1,000万人以上存在すると推定される[16)]．原因は心因性，神経性，血管性などに分類される．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のキーワードで検索した．また，医中誌で男性不妊，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などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）湯村　寧：我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究，平成27年度厚生労働省子ども・

子育て支援推進調査研究事業報告書, 2016 (III)
2) World Health Organization: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 6th ed, Switzerland: WHO Press, 2021
3) 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
4) 佐々木春明：男性不妊. 福井次矢, 他編：今日の治療指針2020年度版, 東京：医学書院, 2020；1238—1239 (III)
5) The ESHRE Capri Workshop Group: Intrauterine insemination. Human Repro Update 2009; 15: 265—277 PMID: 19240042 (II)
6) Ayeleke R, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2020; 3: CD001838 PMID: 32124980 (I)
7) 令和元年度倫理委員会：登録・調査小委員会報告. 日本産科婦人科学会雑誌, 2020；72：1229—1249 (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) 提供精子を用いた人工授精に関する見解. 日本産科婦人科学会 2015：http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=74/7/074070749.pdf#page=12 (最終アクセス日 2022 年 11 月 18 日)
15) 提供配偶子を用いる生殖医療についての改訂. 日本生殖医学会倫理委員会 2020：http://www.jsrm.or.jp/guideline-statem/guideline_2020_09.html (最終アクセス日 2022 年 11 月 18 日)
16) 日本性機能学会, 他編：3. EDの有病率と発生率. ED 診療ガイドライン [第 3 版], 東京：リッチヒルメディカル, 2018；8—9

CQ322　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，選択的卵管通水，卵管鏡下卵管形成術あるいは体外受精を検討する.（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，腹腔鏡などによる手術を行う.（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

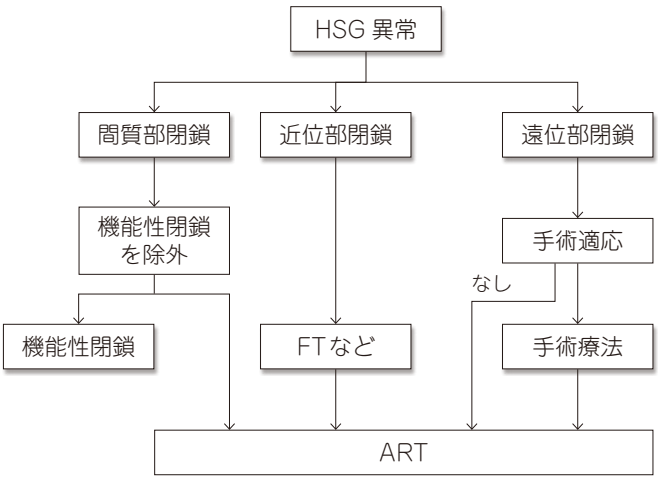
▷解　説

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（hysterosalpingography：HSG）は有用であるが，腹腔鏡検査と比較したメタ解析[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は，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所見が得られた場合は，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．

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．両側卵管近位部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（falloposcopic tuboplasty：FT）を行うこともできる[6]．FT 後の妊娠率は約 30%といわれ[7]，妊娠しない場合は，一



（図 1）　HSGによる異常部位と治療方針

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：遠位部卵管病変とは，卵管周囲癒着や卵管留水症などである．限局的でフイ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[8]．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[9]．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の妊娠率は0 ～ 22%と低い[9][10]．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：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[11]．腫大卵管が大きいほど影響は大きい[12]．胚移植でも妊娠しない体外受精不成功例では，卵管切除・閉鎖術はとくに有用で，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，卵管留水症を有さない患者と同等の妊娠率，生児獲得率を得られる[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]．

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の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[17]．

検索キーワード：PubMedでhysterosalpingography，tubal occlusion，hydrosalpinx，hydrotubation，falloposcopic tuboplasty，infertilityなどのキーワードで検索した．また，医中誌で子宮卵管造影検査，卵管閉鎖，卵管通水，卵管鏡下卵管形成術，卵管切除，卵管留水症，体外受精胚移植のキーワードで検索した．検索期間は2009/01/01 ～ 2022/04/30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）Wang R, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2020; 10: CD003718 PMID: 33053612 (I)
6）Silva PM, et al.: Hum Reprod 2017; 32: 836—852 PMID: 28184438 (II)
7）Tanaka Y, et al.:Fertil Steril 2011; 95: 441—443 PMID: 20797702 (II)
8）Tulandi T, et al.: Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 354—357 PMID: 2309813 (II)
9）Nackley AC, et al.: Fertil Steril 1998; 69: 373—384 PMID: 9531862 (II)
10）Zeyneloglu HB, et al.: Fertil Steril 1998; 70: 492—499 PMID: 9757878 (II)
11）Practice Committee of the ASRM: Fertil Steril 2008; 90: S66—S68 PMID: 19007649
12）Strandell A, et al.: Hum Reprod 1999; 14: 2762—2769 PMID: 10548619 (I)
13）Melo P, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2020; 10: CD002125 PMID: 33091963 (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）Strandell A, et al.: Hum Reprod 2001; 16: 1135—1139 PMID: 11387282 (I)
17）Stadtmauer LA, et al.: Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 367—371 PMID: 10942471 (II)

CQ323　高プロラクチン血症の治療は？

Answer

1. 下垂体卒中，視力障害を伴う腫瘍，薬剤療法不応例，薬剤療法不耐例は脳神経外科に紹介する.（B）
2. 薬剤性の場合は中止，減量，変更に関して処方医と相談する.（B）
3. 甲状腺機能低下症を伴う場合は甲状腺ホルモン補充による治療を行う.（B）
4. Answer 1 ～ 3に該当しない治療適応例はドパミン作動薬で治療する.（A）

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

血清プロラクチン正常値は測定法により異なるが，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.

プロラクチン（prolactin：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[1]や排卵前後に高くなるため，月経終了 7 日以内に，起床後数時間後で食事前，午前 10 ～ 11 時ぐらいに採血するのが望ましい[2]．またPRL 値が非常に高い場合は結合する抗体の競合で異常低値を示し，PRLと免疫グロブリンG（immunoglobulin G：IgG）の複合体であるマクロプロラクチン（免疫活性はあるが生物活性はほとんどない）により異常高値を示すことがあるため，検査結果の解釈の際には症状の有無を考慮するのが実際的である[3][4].

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続発性無月経患者の1/3 程度，無月経と乳汁漏出を呈する患者の3/4 程度とされる[5]．高プロラクチン血症の診断についてはCQ302も参照されたい.

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%）などが挙げられる．そのほか薬剤によるものが8.6%みられる[6]．比較的稀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，慢性腎不全，肝硬変，てんかんなどがある.

下垂体腺腫が 10mm 以上の場合や，10mm 未満でも圧迫などにより神経障害を有する場合，高プロラクチン血症に起因する月経異常や卵巣機能不全などを認める場合は治療を要する．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 10mm 未満の下垂体腺腫を有する閉経後女性の場合は，積極的治療は行わず経時的観察を行う.

1．下垂体卒中，視力視野障害を起こす下垂体腺腫，薬剤療法不応または不耐の下垂体腺腫が外科的治療の適応である．経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術（Hardy 手術）などが行われる．腺腫が大きくなるほど成功率は低い．とく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.

画像診断を行うべきPRL 値には一定の見解がない．PRL 値 150ng/mL 以上の患者の大部分はプロラクチノーマ患者である[7][8]．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磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査を行い，内分泌内科または脳神経外科に紹介を検討する.

2．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，なかでも抗ドパミン薬（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®，アビリット®，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選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI），婦人科でも使用することが多いH_2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．薬剤性の場合は中止，減量，あるいは処方の変更を当該薬剤処方医と相談するが，その際は原疾患との治療優先順位を考慮する．

3．高プロラクチン血症の一部では甲状腺機能低下に伴う甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（thyrotropin-releasing hormone：TRH）上昇が原因となる場合がある．甲状腺機能低下症を伴う場合は，甲状腺ホルモン補充を行うことで卵巣機能は回復する．甲状腺ホルモン補充については必要に応じて専門医に紹介する．

4．保存的治療の方針は年齢，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．視床下部障害ないし手術適応のない下垂体腺腫の場合はドパミン作動薬の適応である．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 年必要であり，必要に応じて内分泌内科医または脳神経外科医とも相談する．プロラクチノーマに対する保存的治療をいつ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[7]．

治療薬剤としてはカベルゴリン（カバサール®），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より開始し，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出るため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．ブロモクリプチン，テルグリドで治療抵抗性の場合においても，カベルゴリンに変更することでコントロールできることも多い[9]．なお，これら麦角系ドパミン作動薬では，近年まれな副作用として心臓弁膜症が報告されている[10]．ドパミン作動薬の使用は最少可能量にして，心臓弁膜症の症状についても注意を払う必要がある．また，閉経に伴ってPRL 値は正常化する場合が多いので，治療の継続の要否については適宜再評価する[11]．

妊娠が判明したときは原則として薬剤治療を中止する．しかし，薬剤の中止に伴い下垂体腫瘍が増大することもあり，慎重な経過観察が必要である．視野狭窄など下垂体腫瘍の増大が示唆される場合は（妊娠中の増悪は10mm 未満で2.6%，10mm 以上で31%にみられたと報告されている）[12]妊娠中であってもドパミン作動薬が必要となる．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いわれている[8][13]～[16]．授乳中に症状が悪化した場合は授乳を中止し薬物療法を行う．妊娠中から産褥期のPRL 値の評価は妊娠や授乳に伴う上昇を勘案する．

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．

検索キーワード：PubMedでhyperprolactinemia，prolactinoma，pituitary adenomaのキーワードで検索した．また，医中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 ～ 2022/04/30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）倉智敬一, 他：臨床科学　1981；17：369—375　医中誌：1981158367 (II)
2）Vekeman M, et al.: J Clin Endoclinol Metab 1977; 44: 989—993 PMID: 558225 (II)
3）Biller BMK, et al.: J Reprod Med 1999; 44: 1075—1084 PMID: 10649814
4）Vilar L, et al.: Neuroendocrinology 2019; 109: 7—19 PMID: 30889571.
5）Schlechte J, et al.: Endocr Rev 1980; 1: 295—308 PMID: 7014211
6）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)
7）Casanueva FF, et al.: Clin Endocrinol 2006; 65: 265—273 PMID: 16886971
8）Melmed S, et al.: J Clin Endoclinol Metab 2011; 96: 273—288 PMID: 21296991
9）Maiter D.: Neuroendocrinology. 2019; 109: 42—50 PMID: 30481756
10）De Vecchis R, et al.: Herz 2013; 38: 868—880 PMID: 23743769 (II)
11）Pekić S, et al.: Neuroendocrinology 2019;109: 28—33 PMID: 30347396
12）Gillam MP, et al.: Endocr Rev 2006; 27: 485—534 PMID: 16705142 (III)
13）Verhelst O, et al.: J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2518—2522 PMID: 10404830 (II)
14）Nunes VDS, et al.: Pituitary 2011; 14: 259—265 PMID: 21221817 (I)
15）Konopka P, et al.: Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 935—938 PMID: 6410917 (II)
16）Robert E, et al.: Reprod Toxicol 1996; 10: 333—337 PMID: 8829257 (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個以上存在する場合は，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症候群・多胎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，CQ320を参照されたい．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，世界保健機関（World Health Organization：WHO）の性機能障害の分類を参考にして行う[2]．

Group1〔エストラジオール（estradiol：E_2）低値，黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）・卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：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ことが望ましい．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，ヒト閉経後尿性ゴナドトロピン（human menopausal gonadotropin：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．Kallmann症候群などの原発性無月経を呈するまれ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，ゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：GnRH）パルス療法も保険診療として実施できる．

Group2（E_2正常範囲，LH・FSHほぼ正常範囲）には多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome：PCOS）を多く含む（CQ326参照のこと）．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1%以下である[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，わが国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]．アロマターゼ阻害薬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[6)7)]（CQ326 参照のこと）.

Group3（E_2 低値，LH･FSH 高値）では，早発卵巣不全（primary ovarian insufficiency：POI）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 参照のこと）.

高プロラクチン血症の治療についてはCQ323を参照されたい.

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（anti-Müllerian hormone：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を起こしやすい患者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週間ごとに増量の要否を判定し，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[8)]．

尿由来卵胞刺激ホルモン（urinary follicle stimulating hormone：uFSH）製剤と遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン（recombinant follicle stimulating hormone：rFSH）製剤の効果は同等とされている．Group 2の排卵障害には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腟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 E_2 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製剤の投与量を固定する．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通常ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin：hCG）5,000単位または遺伝子組み換えhCG製剤250μg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 参照のこと）[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．ARTでは，採卵後のhCG追加投与はOHSSのリスクのみを増大させ，妊娠率を向上させず，原則として黄体機能のサポートには黄体ホルモン製剤を使用するべきであると報告されている[11)]．ARTを実施しない場合でも，過排卵になった場合は，OHSSや多胎防止のため，黄体補充目的のhCG投与には格段の注意を要する.

5．排卵後はOHSS・多胎妊娠に注意して経過観察する．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説明を行い，妊娠成立後には胎嚢数をエコーにより確認する.

正所異所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)]．正所異所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．過排卵であった患者については，正所異所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などのキーワードで検索した．また，医中誌で排卵障害，排卵誘発などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～

2022/04/30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：日本産科婦人科学会雑誌　2013；65：1361―1373（III）
2）WHO Scientific Group: Agents stimulating gonadal function in the human. World Health Organ Tech Rep Ser 1973; 514: 1―30 PMID: 4632594: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38216/WHO_TRS_514.pdf?sequence=1（最終アクセス日2022年5月4日）（III）
3）Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists: Int J Gynaecol Obstet 1994; 47: 305―312 PMID: 7705545（III）
4）Brown J, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2016; 12: CD002249 PMID: 27976369（I）
5）ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Hum Reprod 2008; 23: 462―477 PMID: 18308833（III）
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：日本産科婦人科学会雑誌　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：日本産科婦人科学会雑誌　2009；61：N495―N500　医中誌：2009199975（III）
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　人工授精を実施するうえでの留意点は？

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，クロミフェンクエン酸塩やゴナドトロピン製剤による排卵刺激を行う.（C）
4. IUI 施行でも妊娠に至らない場合には生殖補助医療を行う.（B）
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：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

人工授精の治療原理は，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，腟より上流に精子を増加させることである．通常，人工授精は子宮腔内授精（intrauterine insemination：IUI）のことをさす．ほかには子宮頸管内授精（intracervical insemination：ICI）などがある．ドナー精液でのIUIとICIを比較したメタ解析では，IUIのほうが妊娠率が高いと報告されている（オッズ比 2.4）[1]．IUI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．IUIの実施に際しては，パートナーの同意が必要である．また，2022 年 4 月より施設基準を満たす医療機関において配偶者間人工授精（artificial insemination with husband's semen：AIH）を保険診療で行うことが可能となった．一方，提供精子を用いた人工授精は保険診療で行うことはできない．その実施については，倫理的，法的，社会的基盤に十分配慮する必要があり，日本産科婦人科学会の「提供精子を用いた人工授精に関する見解」[2] を遵守すべきである．

1．IUI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，経腟超音波断層法による卵胞径計測，尿中黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）測定，血中エストラジオール（estradiol：E_2），LH 測定，子宮内膜の状態などを参考に排卵日を推測しIUI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[3]．また，基礎体温上の低温最終日を排卵日として施行したIUIの後方視的検討 [4] 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IUIを施行した症例であったと報告されている．さらに，ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin：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，IUIのタイミングを考慮した検討 [4] では，排卵より少し早目の授精が適当であると報告している．これらのことから，IUI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．Cochrane review[5] やESHRE Capri Workshop Group[6] 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[5]．精液処理後の総運動精子数 0.8 ～ 5×10^6 未満がAIHの限界と判断され [7]，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IUI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クエン酸

塩では有意な差は認めないが，ゴナドトロピン製剤は妊娠率を上昇させ，原因不明不妊に対しては，クロミフェンクエン酸塩，ゴナドトロピン製剤はいずれも妊娠率を上昇させる[8]．また，ゴナドトロピン製剤はクロミフェンクエン酸塩に比べて妊娠率が高かったが，組成違いによる比較では妊娠率に差は認められない．ゴナドトロピン製剤にゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：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を有意に上昇させる[9]．IUIの適応を考慮して排卵刺激法を選択する必要があり，またこれらの薬剤投与時には多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome：OHSS）の発生に注意する必要がある．

4．IUIの施行回数による限界は，これまでの報告[7][10]からおよそ6回であり，そこまでの施行で妊娠に至らない場合には，その後のIUI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，各患者に対して，年齢や他の不妊因子，患者の社会的状況に配慮し，IUI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．IUI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来すことがあり，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．異常出血を来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[11]．

検索キーワード：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，医中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1990/01/01～2022/04/30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）日本産科婦人科学会：提供精子を用いた人工授精に関する見解．日本産科婦人科学会雑誌，2021；73：927—929
3）World Health Organization: Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 383—390 PMID: 6775535（II）
4）久慈直昭，他：産婦の実際　2000; 49: 1199—1207　医中誌：2001035879（III）
5）Boomsma CM, et al.: Cochrane Database of Syst Revi 2019; 10: CD004507 PMID: 31612995（I）
6）ESHRE Capri Workshop Group: Hum Reprod Update 2009; 15: 265—277 PMID: 19240042（III）
7）van Weert JM, et al.: Fertil Steril 2004; 82: 612—620 PMID: 15374704（I）
8）Duran HE, et al.: Hum Reprod Update 2002; 8: 373—384 PMID: 12206471（II）
9）Cantineau AE, et al.: Cochrane Database of Syst Revi 2007; 2: CD005356 PMID: 17443584（I）
10）Huang HY, et al.: J Assist Reprod Genet 1996; 13: 56—63 PMID: 8825169（II）
11）吉村泰典，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クエン酸塩療法を行う．（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，メトホルミン塩酸塩を併用する．（B）
　4）クロミフェンクエン酸塩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．（B）

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，アロマターゼ阻害薬

▷解　説

多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome：PCOS）は生殖年齢女性の５～８%に発症し，月経異常や不妊の主要な原因のひとつである．アンドロゲン過剰，黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：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．欧米では米国国立衛生研究所（National Institutes of Health：NIH）の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を用いる（表 1）[2]．そのため，国際的に発表する際には注意を要する．

2．PCOSは女性のライフステージにわたってさまざまな疾病を引き起こし，年齢や背景によって主訴や治療目標が異なる．体格指数（body mass index：BMI）25 以上の肥満例では，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）による子宮内膜がん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）プロゲスチ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・プロゲスチン配合薬が用いられる（CQ303 参照のこと）．

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 ≧ 7mIU / mL（正常女性の平均値＋ 1 ×標準偏差）かつ LH ≧ FSH とし，肥満例（BMI ≧ 25）では LH ≧ 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.

（文献 2 より転載）

3. 肥満例では，減量が排卵誘発の成功率を高める. 排卵誘発薬の第一選択はクロミフェンクエン酸塩（clomiphene citrate：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塩酸塩（保険適用外）を併用する[5]. 日本産科婦人科学会生殖・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患者を適応としている. 妊娠中のメトホルミン塩酸塩投与では，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，リコンビナント卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH）または尿中 FSH 製剤を，低用量長期漸増法や隔日投与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 やメトホルミン塩酸塩を併用すると FSH 投与量が減少し，OHSS 発症率が低下するほか，メトホルミン塩酸塩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 を発症した患者，ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin：hCG）キャンセル基準に該当した患者，卵胞発育が認められなかった患者などは 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，CC に比べ臨床妊娠率，生児出産率を有意に改善し，妊娠成立までの期間も有意に短縮されることから，アロマターゼ阻害薬が第一選択とされている[10]. また，わが国でも，児の先天異常には差がないことが報告されている[11)～14)]. 2022 年 4 月より PCOS の排卵誘発にレトロゾールの使用が保険適用となった.

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. 生殖補助医療を実施する際は，リスクの低い排卵誘発法や全胚凍結などの方法を選択することで，OHSS リスクの低減を図ることができる（CQ327 参照のこと）.

検索キーワード：PubMedで，polycystic ovary syndrome, metformin, ovarian drilling, letrozoleなどのキーワードで検索した．また，医中誌で多嚢胞性卵巣症候群，メトホルミン，レトロゾールなどのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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
2）日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会：日本産科婦人科学会雑誌，2007；59：868—886
3）日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会：日本産科婦人科学会雑誌，2009；61：902—912
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
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）Wang R, et al.: Hum Reprod Update 2019; 25: 717—732 PMID:31647106 (I)
11）Legro RS, et al.: N Engl J Med 2014; 371: 119—129 PMID: 25006718 (I)
12）Franik S, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD010287 PMID: 29797697 (I)
13）Tatsumi T, et al.: Hum Reprod 2017; 32: 125—132 PMID: 27821708 (III)
14）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・重症化予防と管理は？

Answer

（予防：一般不妊治療・ART 共通）

1. OHSSリスクの高い患者に対するゴナドトロピン製剤使用時には，低用量から開始する.（B）
2. 卵巣刺激中にOHSSのリスクが高いと判断したら，hCG 投与を中止する.（B）

（予防：ART）

3. ART 施行前・施行中に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.
   1）GnRHアンタゴニスト法または低卵巣刺激法を用いる.（B）
   2）hCGの替わりにGnRHアゴニストを用いる.（B）
   3）hCG 投与を減量または延期（coasting 法）する.（B）
   4）全胚凍結する.（B）
   5）黄体ホルモン製剤単独による黄体補充療法を行う.（A）
4. 採卵後の重症化予防のため以下の薬物療法を追加する.
   1）カベルゴリン（B）
   2）レトロゾール（C）
   3）GnRHアンタゴニスト製剤（C）

（管理）

5. 軽症患者には水分を十分に摂取させ，激しい運動を控えさせる.（C）
6. 中等症以上の患者，ならびに妊娠例は高次医療機関での管理を勧める.（B）
7. 重症患者では原則的に入院管理を勧める.（B）

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．急性腎不全，血栓症，肺水腫などの生命予後にかかわる重大な合併症に進展することがある．日本産科婦人科学会が行った生殖補助医療（assisted reproductive technology：ART）登録施設を対象とした調査によると，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]．

1．発症予防にはリスク因子の認識が重要である．リスク因子として，若年，やせ，多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome：PCOS），抗ミュラー管ホルモン（anti-Müllerian hormone：AMH）高値，OHSSの既往，ゴナドトロピン製剤投与量の増加，血中エストラジオール値の急速な増加，発育卵胞数の増加とARTにおける採卵数の増加，ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin：hCG）投与量の増加，hCG 反復投与，妊娠成立が挙げられる[2]．PCOSに対するゴナドトロピン低用量

漸増法では，OHSS 発生率が低く抑えられることが報告されている[3]．またARTの際，AMHなどの卵巣予備能検査で高反応が予測される女性に対するゴナドトロピン製剤初期投与量の減量は，中等症および重症 OHSSの発生率を減少させる[4]．

2．OHSSが懸念される場合にhCG 投与中止は有効な予防法となる．一般不妊治療では 16mm 以上の卵胞が4 個以上存在する場合や，血中エストジオール2,000pg/mL 以上の場合などが想定されている[2]．欧州生殖医学会（European Society of Human Reproduction and Embryology：ESHRE）のガイドラインでは，ゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：GnRH）アゴニスト周期における 18 個以上の卵胞発育で，周期キャンセルを含むOHSS 予防法を考慮するとの記載がある[5]．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．

3．ARTでは，GnRHアゴニスト周期と比較しGnRHアンタゴニスト周期でOHSSの発症率が低下する[6]．OHSSのリスクが高い場合，GnRHアンタゴニストを用いたプロトコルが推奨される[5][7]．クロミフェンクエン酸塩による低卵巣刺激でOHSSが減少したとする報告がある[8]．また，PCOS 限定ではあるが，メトホルミン塩酸塩の併用がOHSS 発症率を有意に下げるとする報告がある[9][10]．卵巣刺激中に血清エストラジオール（E_2）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，血清 E_2 値の低下を待ってhCGを投与する方法（coasting 法）[11] や，血清 E_2 値に応じてhCGを5,000IU 以下に減量する方法 [12] の有用性が報告されている．GnRHアゴニストによる内因性 LHサージを利用する方法は，GnRHアンタゴニスト周期でhCG 投与と比較しOHSS 予防に有効であることが示されており [13]，ESHRE，米国生殖医学会（American Society for Reproductive Medicine：ASRM）のガイドラインでも推奨されているが[5][7]，この場合は新鮮胚移植は回避したほうがよい．妊娠すると内因性 hCGによりOHSSは重症化して遷延しやすいため [14]，妊娠が成立しないよう全胚凍結することが望ましい[7][15]．新鮮胚移植を行った場合は，黄体補充療法にhCGを用いず，黄体ホルモンのみを投与することが推奨される[9][16]．

4．複数の薬剤でOHSS 予防効果が検証されている．カベルゴリンのOHSS 予防効果が立証され [17]，ASRMのガイドラインでも推奨されている[7]．レトロゾールは全 OHSSおよび中等症＋重症 OHSSが減少し [18]，GnRHアンタゴニスト注射製剤は採卵後 3 日間の投与でOHSSが減少することが報告されている[19]．2019 年 3 月より発売されたGnRHアンタゴニスト経口製剤も，より簡便で同様に有効と思われるが，本剤単独でOHSS 予防効果を検証した論文は今のところ報告されていない．

5．OHSSの管理は臨床症状，経腟・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[20]．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，激しい運動を控えさせる[21]．入院設備をもたない診療所においても，高次医療機関との早めの連携をとるなどし，夜間などの急変にも対応できるように手配しておき，腹部膨満感（おなかが張る，ウェストがきつ

（表 1）　OHSS 重症度分類

	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	腹部膨満感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

*左右いずれかの卵巣の最大径を示す．
**ひとつでも該当する所見があれば，より重症な方に分類する．

（文献 20より引用）

くなった，おなかが痛む），体重増加（1kg/日以上），排尿回数の減少（尿量が少なくなる），食欲低下（吐き気がする）など自覚症状が増悪した場合は連絡するよう指導する．

6．中等症以上の患者，ならびに重症化する可能性のある妊娠例では，厳重な管理を要する．必要に応じ高次医療機関で管理する．

7．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．

検索キーワード：PubMed で ovarian hyperstimulation，prevention のキーワードで検索した．検索期間は 1990/01/01 ～ 2022/04/30 とした．さらに関連文献をハンドサーチで追加した．

【文献 Systematic review】

PubMed 検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search ""Ovarian Hyperstimulation Syndrome"[MeSH] or "Ovarian Hyperstimulation"[tiab] or OHSS[tiab]"5,871，#2 Search "cabergoline[MeSH] or cabergoline[tiab]" 1,828，#3 Search #1 and #2 86, #4 Filters: English, Japanese, from 2011-2020 61．重要な文献をハンドサーチで追加した．

医中誌検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search "卵巣過剰刺激症候群/TH or 卵巣過剰刺激/AL or OHSS/AL" 1,532, #2 Search "Cabergoline/TH or カベルゴリン/AL or Cabergoline/AL" 934, #3 Search #1 and #2 24, #4 (#3) and (DT = 2011: 2020 LA =日本語 , 英語)19．重要な文献をハンドサーチで追加した．

文　献

1）卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の診断基準ならびに予防法・治療指針の設定に関する小委員会：生殖・内分泌委員会報告．日本産科婦人科学会誌，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）（2022 年 4 月改訂）：https://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm2104023.pdf（最終アクセス日 2022 年 11 月 22 日）
3）López E, et al.: Reprod Biomed Online 2004; 9: 382—390 PMID: 15511336（I）
4）Lensen SF, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2018; 2: CD012693 PMID: 29388198（I）
5）The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation: Hum Reprod Open: 1—13 PMID: 32395637
6）Lambalk CB, et al: Hum Reprod Update 2017; 12: 560—579 PMID: 28903472（I）
7）Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2016; 106: 1634—1647 PMID: 27678032
8）Zhang JJ, et al.: Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 96, e1—e8 PMID: 26259908（I）
9）Mourad S, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD012103 PMID: 28111738（I）
10）Tso LO, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 11: CD006105 PMID: 25406011（I）
11）D' Angelo A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 5: CD002811 PMID: 28535578（I）
12）Gunnala V, et al.: PLoS One 2017; 12: e0176019 PMID: 28441461（I）
13）Youssef MA, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; CD008046 PMID: 25358904（I）
14）Mathur RS, et al.: Fertil Steril 2000; 73: 901—907 PMID: 10785214（II）
15）Wong KM, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 3: CD011184 PMID: 28349510（I）
16）van der Linden M, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2015; 7: CD009154 PMID: 26148507（I）
17）Tang H, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2016; 11: CD008605 PMID: 27901279（I）
18）Zhao J, et al.: Reprod Health 2020; 17: 181 PMID: 33218353（I）
19）Zeng C, et al.: Arch Gynecol Obstet 2019; 300: 223—233 PMID: 31004220（II）
20）苛原　稔，他：日本産科婦人科学会誌　2009；61：1138—1145，医中誌：2009199975（III）
21）日本生殖医学会：生殖医療の必修知識 2020，東京：杏林舎，2020；435—444（III）

CQ328　悪性腫瘍等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・卵巣組織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（American Society of Clinical Oncology：ASCO）では，すでに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，がん治療医は，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，どのような患者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．

上述したエビデンス蓄積の必要性に加え，高額な自費診療となる妊孕性温存療法にかかる費用負担の軽減を図ることを目的とし，2021年度より「小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」が開始されている[4]．本事業においては，『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』の性腺リスク分類に掲載されていない疾患，すなわち，1）長期間の治療によって卵巣予備能の低下が想定されるがん疾患（乳がんなど），2）造血幹細胞移植が実施される非がん疾患（再生不良性貧血など），3）アルキル化薬が投与される非がん疾患（全身性エリテマトーデスなど）も適応としている．

2．がん診療と妊孕性温存の両立をめざす「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，受精卵や卵子の凍結保存には排卵誘発剤による卵巣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，卵巣組織の凍結保存は，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，思春期以前の女児においても施行可能である．しかし，卵巣皮質には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．凍結卵巣組織を融解し，残存卵巣断面ある

（表１）　女性における妊孕性温存法

	胚（受精卵）凍結	未受精卵子凍結	卵巣組織凍結
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（自己移植を考慮する場合）
対象年齢*	16 ～ 45 歳	16 ～ 40 歳	0 ～ 40 歳
婚姻	既婚	未婚	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
融解後生存率	95 ～ 99%以上	90%以上	90%以上？
分娩例	多数	6,000 例以上	60 例以上
特徴 問題点	胚あたり妊娠率 30 ～ 35%	卵子あたり妊娠率 4.5 ～ 12%	多量の卵母細胞を凍結できる 微小残存病変の可能性 卵胞の生着効率が悪い

*対象年齢は施設により異なる.

（文献 5 より引用）

いは卵巣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（表 1）[5]．妊孕性温存には限界があることも十分に説明し，個々の患者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・卵巣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・卵巣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 [6].

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巣保護作用を期待して，保険適用はないが，ゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：GnRH）アナログ製剤による偽閉経療法が従来行われてきた．乳がん患者を対象としたランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）において卵巣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 [7]，リンパ腫患者を対象とした 2016 年の RCT では否定的な結果が示されている [8]．2018 年には早期乳がん患者を対象とした 5 編の RCT のメタ解析において，GnRH アナログによる化学療法起因性早発卵巣不全の減少が示されている [9]．これらを踏まえ，米国生殖医学会（American Society for Reproductive Medicine：ASRM），欧州生殖医学会（European Society of Human Reproduction and Embryology：ESHRE）のガイドラインでは，乳がん患者における GnRH アナログによる卵巣保護効果を認めているものの，受精卵・卵子凍結による妊孕性温存療法の代替として推奨するものではない，との言及がある [10][11].

検索キーワード：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 ～ 2022/04/30 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
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
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）および卵巣組織の凍結・保存に関する見解（2022 年 6 月改定）：http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=74/7/074070749.pdf#page=9（最終アクセス日 2022 年 11 月 22 日）
4）厚生労働省：小児･AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/gan/gan_byoin_00010.html（最終アクセス日 2023 年 3 月 15 日）
5）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
6）がん治療と妊娠　地域医療連携：http://j-sfp.org/cooperation/（最終アクセス日 2022 年 11 月 22 日）
7）Moore HC, et al.: N Engl J Med 2015; 372: 923—932 PMID: 25738668（I）
8）Demeestere I, et al.: J Clin Oncol 2016; 34: 2568—2574 PMID: 27217453（I）
9）Lambertini M et al.: J Clin Oncol 2018; 36: 1981—1990 PMID: 29718793（I）
10）Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2019; 112: 1022—1033 PMID: 31843073
11）ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation: Hum Reprod Open 2020; 1—17 PMID: 33225079

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．不育症に対して着床前遺伝学的検査を行う場合は，日本産科婦人科学会の見解を遵守して実施する．(A)

Key words：不育症，染色体異常，相互転座，Robertson 転座，着床前遺伝学的検査

▷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%，Robertson 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[5)]．不均衡型構造異常を有する配偶子が生成される割合は，相互転座では転座する染色体やその部位により異なっているが，男性保因者で平均 56%，女性保因者では平均 70%とも報告されている[5)]．一方，Robertson 転座保因者では各々 7 ～ 19%，32 ～ 68%が不均衡型配偶子であったと報告されている[5)]．相同染色体間でのRobertson 転座を除いて，理論上は正常あるいは均衡型の配偶子が生成される可能性があり，健常児の出産は可能である．習慣流産を契機に発見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，考慮する必要はある[2)6)]．

また，均衡型構造異常を有する不育症カップルの次回自然妊娠での生児獲得率は，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%，Robertson 転座で約 60 ～ 70%と報告されている[3)4)]．また一定期間内での健常児獲得率を比較した海外の報告では，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遺伝学的検査（preimplantation genetic testing：PGT）であるが，その有用性に関しては議論のあるところである（後述）．

不育症カップルに対して染色体検査を行う際は，検査の陽性率，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．とくに高年女性，既往流産 2 回の反復流産患者では検査陽性率は低い可能性もある[7)]．また，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言及する．染色体異常を認めた場合は，必要あれば「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）へ紹介することも考慮する．

2．自然流産検体の約 50 ～ 60%で染色体異常が検出される[8)]．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のためにきわめて有用である．すなわ

ち，流産組織の染色体検査で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[9]，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．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る場合には，次回妊娠ではPGT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も指摘されている[10]．すなわち偶発的な染色体異常が流産の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重要である．また検査法として一般に用いられるG分染法では，培養不成功や母体細胞の混入などの可能性に留意する必要がある．最近はアレイCGH（array-based comparative genomic hybridization）法やSNP（single nucleotide polymorphism）アレイ法などによる検索も行われているが，より精緻で正確な検索が可能である反面，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[11]．なお，G分染法による流産染色体検査は2021年4月より先進医療として実施されていたが，2022年4月より保険収載された．

3．PGTは，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），異数性検査を行う場合のPGT-A（PGT for aneuploidies）に分類され[12]，遺伝学的診断により胚の選別を行って罹患（異常）胚が妊娠することを回避する治療手段であり，実施する際は日本産科婦人科学会の見解を遵守する必要がある[13]．わが国では，1998年に重篤な遺伝性疾患に対するPGT-Mが承認され，2006年には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なり，PGT-SRが追加承認された．PGT-Aに関しては，2016年より2019年まで日本産科婦人科学会主導による「日本産科婦人科学会PGS特別臨床研究　原因不明習慣流産（反復流産を含む）を対象とした着床前遺伝子スクリーニング（PGS）の有用性に関する多施設共同研究のためのパイロット試験および反復体外受精・胚移植（ART）不成功例を対象とした着床前遺伝子スクリーニング（PGS）の有用性に関する多施設共同研究のためのパイロット試験」が実施され，現在は「反復体外受精･胚移植（ART）不成功例，習慣流産例（反復流産を含む），染色体構造異常例を対象とした着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）の有用性に関する多施設共同研究」が引き続いて行われている（2022年11月22日現在）．したがって，対象者には不育症治療の選択肢としてPGTの提示を考慮する必要がある．

現在のところ，不育症患者に対するPGT-SR，PGT-Aの有用性は限定的であり[14]～[17]，施行する際は十分な遺伝カウンセリングを行って，その有用性に関するエビデンスを正しく伝える必要がある．PGT-SRに関して過去のレビュー報告では，自然妊娠と比べたPGT-SRの有用性は示されていない[14]．わが国における2施設での転座症例の妊娠予後をFISH法によるPGT-SRと自然妊娠とで比較した検討でも，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，PGT-SR施行群では0.24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，生児獲得に至る妊娠までの期間に有意差は認められなかった[15]．またPGT-Aに関しても，海外の後方視的検討ではアレイCGH法によるPGT-Aを行っても生産率や流産率に差がなかったことが報告されており[16]，わが国のPGT-Aパイロット試験でも，過去の流産で染色体数的異常が認められ体外受精を行っている不育症患者においては，PGT-A施行群では胚移植に至った場合の生産率は高まるものの，症例あたりの生産率は未施行群と比べて差は認められなかった[17]．今後，症例数の蓄積や診断精度の改善などにより新たな知見が加わって，どのような不育症患者に対してPGT-Aを適用する意義があるのか，また染色体構造異常保因者に対して全染色体にわたる網羅的解析が有用であるのかどうかなど，評価が定まっていくことが期待される．

検索キーワード：PubMedでrecurrent pregnancy loss, chromosomal abnormality, preimplantation genetic testingなどのキーワードで検索した．また，医中誌で不育症，染色体異常，着床前遺伝学的検査などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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）Franssen MT, et al.: BMJ 2005; 331: 137—141 PMID: 15985440 (II)
8）Jenderny J: Mol Cytogenet 2014; 7: 38 PMID: 24976865 (II)
9）Ogasawara M, et al.: Fertil Steril 2000; 73: 300—304 PMID: 10685533 (II)
10）Brezina PR, et al.: Obstet Gynecol Clin North Am 2014; 41: 1—18 PMID: 24491981 (III)
11）Massalska D, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2017; 43: 23—29 PMID: 27928862 (III)
12）Zegers-Hochschild F, et al.: Fertil Steril 2017; 108: 393—406 PMID: 28760517
13）日本産科婦人科学会：「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査」に関する見解、「不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査」に関する見解：http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=74/7/074070749.pdf（最終アクセス日 2023 年 3 月 8 日）
14）Iews M, et al.: Reprod Biomed Online 2018; 36: 677—685 PMID: 29627226 (II)
15）Ikuma S, et al.: PLoS One 2015; 10: e0129958 PMID: 26083495 (II)
16）Murugappan G, et al.: Hum Reprod 2016; 31: 1668—1674 PMID: 27278003 (II)
17）Sato T, et al.: Hum Reprod 2019; 34: 2340—2348 PMID: 31811307 (II)

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2020年度版」（日本産科婦人科学会/日本女性医学学会編）に準拠し，チェックシートを利用して問診を行い，禁忌および慎重投与例を除外・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ひとつであり，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PMDDに有効である．PMSへの効果も期待できる（CQ405 参照のこと）．（B）
4. 周期投与に比べ，連続投与は月経痛を軽減し，毎月の消退出血と休薬に伴う諸症状を回避することができる．（C）
5. 月経の移動が可能である（CQ304 参照のこと）．（C）
6. 性感染症の予防効果はない．（B）
7. 嘔気などの消化器症状などの副作用が出現する可能性がある．体重増加には関与しない．（B）
8. 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「ACHES」を認めた場合はただちに内服を中止し，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）
9. 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）
10. 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）
11. 周術期の休薬の必要性について情報提供する．（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，副効用，静脈血栓塞栓症，VTE，ACHES

▷解　説

低用量経口避妊薬（oral contraceptive：OC）・低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（low dose estrogen progestin：LEP）の処方にあたっては，『OC・LEPガイドライン2020年度版』[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（飲み忘れるリスクなど

OC・LEP 初回処方時問診チェックシート　　**ver. 2020**

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？　西暦 20＿＿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，□ SLE，□ 抗リン脂質抗体症候群，□ 血栓症素因，□ 脳血管障害，
□ 冠動脈疾患，□ 心臓弁膜症，□ 不整脈，□ 腎機能障害，□ 高血圧，□ 糖尿病，□ 脂質代謝異常（高脂血症），
□ 肝機能障害・肝腫瘍，□ 胆嚢疾患，□ 子宮頸がん，□ 子宮体がん，□ 乳がん，□ 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）「初回処方時問診チェックシート」

（文献1より転載）

も加味）の場合は9である[2]．わが国の臨床試験でも0～0.59[3][4]であり，コンドーム，殺精子剤，リズム法など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）や薬物添加子宮内避妊器具（intrauterine device：IUD）に匹敵した避妊効果が得られ，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

（表 1）　OC 服用の慎重投与と禁忌

	慎重投与	禁忌
年齢	40 歳以上（* 1）	初経発来前，50 歳以上（* 2）または閉経後
肥満	BMI30 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（* 3）
高血圧	軽症の高血圧症（* 4），高血圧既往（妊娠中の高血圧既往も含む）	重症の高血圧症（* 5）
糖尿病	耐糖能の低下（* 6）	血管病変を伴う糖尿病（* 7）
脂質代謝異常	他に心血管疾患の危険因子（高齢，喫煙，糖尿病，高血圧など）を伴わない	他に心血管疾患の危険因子（高齢，喫煙，糖尿病，高血圧など）を伴う
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（WHO 適格基準では産褥 21 日未満）
産褥（授乳中）		授乳中（WHO 適格基準では 6 か月未満）
手術等		手術前 4 週以内　術後 2 週以内（* 8），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，肝腫瘤（* 9），胆石症	重篤な肝障害（* 10），肝腫瘍（* 11）
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（* 12），乳癌の家族歴，*BRCA 1*/*BRCA 2* 変異等（* 13），診断未確定の乳癌腫瘤	乳癌患者
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，血栓症静脈炎，肺塞栓症，脳血管障害，冠動脈疾患の罹患またはその既往歴，あるいは抗凝固療法中
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（* 14），有症状で治療を必要とする子宮筋腫	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 炎症性腸疾患（クローン病，潰瘍性大腸炎）	過敏性素因 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　WHO 適格基準ではカテゴリー 2 であり，有益性と危険性を検討したうえで一般的には投与可能である
＊2　「50 歳以上禁忌」について WHO 適格基準や添付文書には記載されていない
＊3　WHO 適格基準では，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
＊4　収縮期血圧 140 ～ 159mmHg かつ/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
＊5　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
＊6　血管病変を伴わない糖尿病または耐糖能異常
＊7　糖尿病性腎症，糖尿病性網膜症など
＊8　45 分以上の手術
＊9　限局性結節過形成など
＊10　急性ウイルス性肝炎，重症肝硬変など
＊11　肝細胞癌，幹細胞腺腫など
＊12　発症後 5 年以上再発が無い
＊13　WHO 適格基準ではカテゴリー 1，英国適格基準ではカテゴリー 3 で記載されている
＊14　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，WHO 適格基準ではカテゴリー 2 であり慎重投与とした
＊15　OC・LEP ガイドライン 2015 年度版では「耳硬化症」が禁忌のその他項目に入っていたが，2020 年度版では削除した

（文献 1 より転載）

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．

2．機能性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．スピロノ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（premenstrual dysphoric disorder：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，Cochran review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，月経前症候群（premenstrual syndrome：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，英国王立産科婦人科学会（Royal College of Obstetricians and Gynaecologists：RCOG）のGreen-top Guidelineでは，推奨レベルBとして第一選択の薬剤として考慮すべきとしている[10]．

4．1か月に1回の休薬期間を設ける周期投与では，毎月の消退出血とそれに伴う頭痛や気分変調などがみられることがある．以前から海外では休薬期間がない連続投与法が用いられていたが，わが国でも連続投与を用法とするLEPが近年承認された．連続投与と周期投与を比較したランダム化比較試験において，連続投与は月経痛を有意に軽減することが示されている[11][12]．また，休薬期間に伴う頭痛や気分変調などの症状も連続投与では起こりにくいことも報告されている[13]．

5．OCは医学的理由や社会的理由のために，月経周期を調節する際にもよく用いられる（CQ304参照のこと）．一相性のOCを継続的に使用している場合，とくに連続投与では，休薬期間を任意に設定することで月経周期のコントロールが可能であり，米国の報告ではOCを日常的に使用する者の17%が用法以外の使用法を用いて月経周期を移動させた経験があるとされる[14]．

6．OC・LEPは性感染症（sexually transmitted disease：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などの装着が必要である．

7．わが国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[15]．

8．OCの重篤なリスクとしては静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）が挙げられる．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人/年であるが，OC使用で3～9/10,000人/年と増加する[16]．一方，妊娠中の女性では5～20/10,000人/年，褥婦（12週間）は40～65/10,000人/年とさらに高く[16]，相対リスクが数倍となっても，絶対リスク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[17]．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[18]一方，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[19]．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（相対リスク0.9，95%信頼区間 0.3～2.7）[20]．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含量が20μgでは0.9～1.7倍，30～40μgでは1.3～2.3倍程度に留まり，併用するプロゲスチンの種類による差も小さいとされる[21]．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]．

9．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相対リスクは0.73（95%信頼区間 0.66～0.81）でありリスク低下を示した[22]．OCに含有されるプロゲスチンは子宮内膜に増殖抑制的に作用するため，OC服用により子宮体がんリスクはオッズ比0.57（95%信頼区間 0.43～0.77）

と低下すると報告されている[23]．明確な機序は不明であるが，エストロゲン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オッズ比は0.86（95%信頼区間 0.79～0.95）と低下した[23]．

子宮頸がんのリスクはオッズ比1.21（95%信頼区間 0.91～1.61）で有意な上昇を示さなかった[23]．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[24]．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．乳がんに関してはオッズ比 1.08（95%信頼区間 1.00～1.17）とわずかではあるが上昇を認めている[23]．

10．下肢の疼痛や腫脹などの症状を自覚した場合に，産婦人科以外の診療科を受診することも少なくない．その際に，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などが発生する．

11．OC・LEP服用者は非服用者に比べVTE発症のリスクが高いため，腹部手術または45分を超える予定手術では，少なくとも4週間前からOC・LEPの使用を中止することが必要であり，緊急手術が必要な場合には，肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン[25]に定められたVTEのリスクレベルを1段階上げたVTE予防を行うことを考慮する．したがって，他科受診時には「患者携帯カード」や「お薬手帳」などを提示し，OC・LEP服用中であることを担当医に告げるよう指導し，また周術期には休薬の必要性があることをあらかじめ情報提供しておくことも重要である．

検索キーワード：PubMedでoral contraceptive，cancer risk，mortality，low dose estrogen progesterone，thromboembolismのキーワードで検索した．また，医中誌で低用量経口避妊薬，OC，LEP，静脈血栓塞栓症，ACHES，パール指数，副効用のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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，他編：OC・LEPガイドライン2020年度版．東京：日本産科婦人科学会，日本女性医学学会，2020
2）Faculty of sexual & reproductive healthcare: FSRH clinical guideline: Combined hormonal contraception, 2019
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 PMID: 27900828
11）Momoeda M, et al.: Int J Womens Health 2017; 9: 295―305 PMID: 28496369（I）
12）Harada T, et al.: Reprod Med Biol 2021; 20: 215―223 PMID: 33850455（I）
13）Edelman A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; CD004695 PMID: 25072731（I）
14）Lakehomer H, et al.: Contraception 2013; 88: 426―430 PMID: 23477500（II）
15）Gallo MF, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: CD003987 PMID: 24477630（I）
16）ACOG Committee Opinion Number 540: Committee on Gynecologic Practice. Obstet Gynecol 2012; 120: 1239―1242 PMID: 23090561（III）

17）World Health Organization: Lancet 1995; 346: 1582—1588 PMID: 7500749 (I)
18）World Health Organization: Lancet 1996; 348: 498—505 PMID: 8757151 (II)
19）Yang L, et al.: Stroke 2009; 40: 1050—1058 PMID: 19211494 (III)
20）Croft P, et al.: BMJ 1989; 298: 165—168 PMID: 2493841 (II)
21）Lidegaard Ø, et al.: N Engl J Med 2012; 366: 2257—2266 PMID: 22693997 (II)
22）Havrilesky LJ, et al.: Obstet Gynecol 2013; 122: 139—147 PMID: 23743450 (II)
23）Gierisch JM, et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22: 1931—1943 PMID: 24014598 (II)
24）Smith JS, et al.: Lancet 2003; 361: 1159—1167 PMID: 12686037 (II)
25）日本循環器学会，他：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2017年改訂版）：https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf（最終アクセス日 2022 年 11 月 22 日）

CQ402　SARS-CoV-2 感染者におけるOC・LEPの使用の注意は？

Answer

1．重症または中等症ではOC・LEPの内服を中止する.（B）

2．軽症または無症状の場合はOC・LEPの内服は継続できる（黄体ホルモン製剤単剤への変更の必要はない）（B）

＜HRTについてはCQ410 参照のこと＞

Key words：OC・LEP，COVID-19，経口避妊薬

▷解　説

SARS-CoV-2による感染症をCOVID-19（感染症法では新型コロナウイルス感染症）とよぶ.

1．COVID-19では，全身炎症により凝固能が亢進する．経口避妊薬（oral contraceptives：OC）・低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（low dose estrogen progestin：LEP）などの経口エストロゲン製剤により動静脈血栓のリスクがわずかに上昇することが知られているが，これらを使用中の女性が感染した場合は，血栓症リスクがさらに上昇することが懸念される.

COVID-19で入院した患者の肺，腎臓，心臓，その他の臓器では血液凝固の亢進が報告されている．動脈における大血管および微小血管の血栓症は，静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）とともに，頻度は高い[1].

COVID-19 関連の凝固亢進の根本的なメカニズムのすべては明らかではないが，D-ダイマー，フィブリノーゲン，フィブリン，フィブリノーゲン分解産物が上昇し，血小板数の異常など，凝固検査異常がCOVID-19 患者で発生するとされる.

COVID-19 重症または中等症ではOC・LEPの内服を中止し，（わが国では保険適用はないが）低分子ヘパリンを投与すると提案している海外の学会もある[1)～4)]．さらに，いったん肺炎になった場合は，退院後であっても呼吸器症状が持続していればOC・LEPを再開しないとしている．肺炎治癒後数か月は血栓傾向が続くとの報告もあり，再開の時期については，患者と相談し判断する[2].

2．COVID-19 軽症または無症状患者に関して，日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会，日本産婦人科感染症学会の3学会では，2020 年 8 月に「OC・LEPやHRTなどのエストロゲン製剤使用に関する注意」[5] を発信している．その中で，COVID-19 軽症または無症状の場合は「OC・LEP，HRTの中止もしくは薬剤変更を検討する」という注意喚起をした．しかし，ウィズコロナの状況におけるエストロゲン製剤を含むホルモン製剤やOCの服用に関する考え方が改められ，諸外国からも新しい見解が発信されている.

2022 年 10 月 24 日，日本産科婦人科学会から出された「エストロゲン製剤を含むホルモン剤や経口避妊薬を服用されている皆様へ」[6] の根拠としては，

1）2020 年 8 月段階では，スペイン[1]と米国[7]の学術団体からの推奨がもとになっていた．このうち，米国のSociety for Family Planningは2022 年になって立場を修正している[8].

2）世界保健機関（World Health Organization：WHO）[9] を含む海外の多くの学術団体[8)～12)]からは，COVID-19パンデミック下においてもエストロゲン製剤を含むホルモン製剤やOCを中止または変更することを推奨しないことを発表した．その理由として，COVID-19による血栓症のリスクが有意に高くないとするメタ解析があること，COVID-19 患者のホルモン製剤使用が血栓症を増やすというエビデ

ンスがないこと，OCを中止したことで予期せぬ妊娠が増加したという報告があること，などを挙げている[13)14)]．ただし，エストロゲン製剤を含むホルモン製剤やOCを継続するのか，中止するのか，薬剤変更するのかを明確にする科学的な研究はなく，専門家の意見に基づいている．

重症度分類は厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」[15)]を参考にする．

検索キーワード：PubMedで，COVID-19，coronavirus，hypercoagulability，oral contraceptives，estrogen therapy，pregnancyなどのキーワードを用いて文献を検索した．また，医中誌でCOVID-19，OC・LEP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 ～ 2022/10/24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）Spratt DI, et al.: Endocrinology 2020; 161: bqaa121 PMID: 32725207（III）
2）Ramírez I, et al.: Maturitas 2020; 137: 57—62 PMID: 32498938（I）
3）Lyndsey S, et al.: Society of Family Planning interim clinical recommendations: https://societyfp.org/wp-content/uploads/2020/08/SFP-Interim-Recommendations-Contraception-and-COVID-19_05.28.2020_doi.pdf（最終アクセス2022年10月24日）（III）
4）Fruzzetti F, et al.: Eur J Contracept Reprod Health Care 2020; 25: 231—232 PMID: 32436739（III）
5）日本産科婦人科学会：OC・LEPやHRTなどのエストロゲン製剤使用に関する注意：https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=147（最終アクセス2022年10月24日）（III）
6）日本産科婦人科学会：エストロゲン製剤を含むホルモン剤や経口避妊薬を服用されている皆様へ：https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20221024_COVID19_ippan.pdf（最終アクセス2022年10月24日）（III）
7）Benson LS, et al.: Society of Family Planning interim clinical recommendations: Contraceptive provision when healthcare access is restricted due to pandemic response: https://societyfp.org/wp-content/uploads/2020/05/SFP-Interim-Recommendations-Contraception-and-COVID-19_05.28.2020.pdf（最終アクセス2022年10月24日）（III）
8）Stifani BM, et al. Contraception 2022; 113: 1—12 PMID: 35594989（III）
9）World Health Organization: Coronavirus disease (COVID-19): Contraception and family planning: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-contraception-and-family-planning（最終アクセス2022年10月24日）（III）
10）FSRH Clinical Effectiveness Unit: FSRH Clinical Effectiveness Unit Statement: Use of combined hormonal contraception during the Covid-19 pandemic, 2020: https://www.fsrh.org/documents/fsrh-clinical-effectiveness-unit-statement-use-of-combined/（最終アクセス2022年10月24日）（III）
11）Lete I: Eur J Contracept Reprod Health Care 2021; 26: 128—131 PMID: 33475429（III）
12）Lee JH, et al. Obstet Gynecol Sci 2022; 65: 125—132 PMID: 35081676（III）
13）LaVasseur C, et al.: Res Pract Thromb Haemost 2022; 6: e12763 PMID: 36032216（I）
14）Fidecicchi T, et al.: Eur J Contraception Reproduct Health Care 2022; 27: 67—74 PMID: 34842025（III）
15）厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き　第9.0版：https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf（最終アクセス2023年2月1日）（III）

CQ403　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.（A）

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うること.（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器具（intrauterine device：IUD）には，従来のIUD（FD-1など）や銅付加IUD（ノバT®380）と，レボノルゲストレル放出子宮内システム（levonorgestrel releasing intrauterine system：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，それぞれ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%未満とされている[1]．IUD/IUSの種類別の妊娠率は，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，妊娠の徴候にとくに注意を要する．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，常位胎盤早期剝離，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.

異所性妊娠のリスクについては，IUD/IUS装着により増加するという症例対照研究もあるが，メタ解析では絶対的リスクは増加しないと報告されており，異所性妊娠の既往のある患者にも勧めることができる[2]．装着中に妊娠した場合は，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，異所性妊娠や感染性流産を念頭におく.

3．IUD/IUSの位置，部分脱落や穿孔の有無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，痙攣性の疼痛，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（pelvic inflammatory disease：PID）の発生頻度は0.5%未満とされている[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，骨盤内腫瘤を認める患者に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は，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 参照のこと）．

従来，IUD/IUSは経産婦に勧められていたが，IUD/IUSの改良に伴い思春期女性を含む未産婦に対する使用成績が報告され，穿孔やPIDの頻度は性成熟期女性と同等であり，妊孕能にも影響を与えないとされている[5]．わが国においては，「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T®380）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も子宮頸がんの発症リスクは増加させず，子宮内膜がん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 使用により乳がん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[8]．

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と結論付けている[9]．

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 ～ 2022/04/30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）Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Long-Acting Reversible Contraception Work Group: Obstet Gynecol 2017; 130: 251—269 PMID: 29064972（I）
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）American College of Obstetrics and Gynecology: Obstet Gynecol 2018; 131: e130—e139 PMID: 29683905（I）
6）Curtis KM, et al.: Contraception 2007; 75: S60—S69 PMID: 17531619（II）
7）Dinger J, et al.: Contraception 2011; 83: 211—217 PMID: 21310281（II）
8）Okusanya BO, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 28: CD001777 PMID: 25101364（I）
9）Shaamash AH, et al.: Contraception 2005; 72: 346—351 PMID: 16246660（II）

CQ404　緊急避妊法の実施法とその留意点は？

Answer

日本産科婦人科学会による「緊急避妊法の適正使用に関する指針（平成 28 年度改訂版）」を参考に，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．LNG 内服によるEC 時には，確実な避妊法の選択について指導する．(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

緊急避妊法（emergency contraception：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または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り，希望するすべての女性が対象となる[1)～3)]．2016 年 9 月に日本産科婦人科学会より「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，腟外射精，コンドームの破損・脱落・不適切な使用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）予測される排卵日，3）UPSIがあった日時とその際に使用した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．また問診では，性暴力が背景となっている場合もあることに留意すべきである（CQ429，430 参照のこと）[2)]．

EC 施行時には，性感染症のリスクについても説明し，必要があれば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．また指針には，「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．

1．わが国での内服によるECの第一選択薬がレボノルゲストレル（levonorgestrel：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．LNG1.5mg　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[4)]は，50μgのエチニルエストラジオールと0.5mgのノルゲストレルを含む中用量ピル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)]．わが国での使用成績調査の結果では，妊娠阻止率は90.8%と報告されている[5)]．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[1)～3)]．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)3)]．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，3）妊婦となっている[1)]．海外では選択的プロゲステ

ロン受容体修飾薬である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[2)3)]，現在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，銅付加子宮内避妊器具（copper intrauterine device：Cu-IUD）を性交後120時間以内に装着する方法があり（装着にあたってはCQ403を参照のこと），LNG内服より妊娠阻止率は高く，有効期間も長い．排卵後5日間を超えない限り，性交後5日間を超えても装着が有効である可能性があり，肥満女性や肝酵素誘導作用のある薬剤服用者にも適応できる[1)3)]．妊娠の可能性がないことが確認されればCu-IUDは抜去できるが，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)]．

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)]，LNG内服によるEC後ではその後の性交で妊娠する可能性があることから，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必要がある．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[1)]．LNG内服後では，7日以内に出血が認められることがあり，その後の月経は早まったり遅れたりすることがあるが，月経の遅れが7日を超える可能性は約5%となっている[1)6)]．なお，LNG内服後に妊娠成立となっても，妊娠予後や胎児への悪影響はないとされている[1)～3)]．

4．LNG内服によるEC時には，以後の避妊法の選択についても指導することが重要である[1)～3)]．継続的な避妊法として，LNG内服後よりOCを開始することも可能であるが，その場合には開始後7日間は他の避妊法を併用し[2)]，UPSI 3週間後には妊娠の有無を確認する必要がある[3)]．また，LNG内服によるECを繰り返すと，不正出血などの副作用の頻度が高まるだけでなく，OCの継続投与に比べて妊娠率は高くなることに留意すべきである[1)～3)]．

検索キーワード：PubMedでemergency contraception，levonorgestrel，copper intrauterine deviceなどのキーワードで検索した．また，医中誌で緊急避妊法，レボノルゲストレル，銅付加子宮内避妊具などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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2023年3月8日）
2）WHO: Family Planning-A global handbook for providers, 2018 Edition. 2018: 49—64: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260156/9780999203705-eng.pdf;jsessionid=E6E169E8986DB047324560E5DB58CD52?sequence=1（最終アクセス日2023年3月8日）
3）The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians & Gynecologists: FSRH Guideline Emergency Contraception, March 2017: https://www.fsrh.org/documents/ceu-clinical-guidance-emergency-contraception-march-2017/（最終アクセス日2023年3月8日）
4）Yuzpe AA, et al.: Fertil Steril 1977; 28: 932—936 PMID: 892044（II）
5）使用成績調査結果報告「ノルレボ®錠」：https://www.aska-pharma.co.jp/iryouiyaku/news/filedownload.php?name=d6c73e9cf6a870adbc7a1960bcfc0abc.pdf（最終アクセス日2023年3月8日）
6）von Hertzen H, et al.: Lancet 2002; 360: 1803—1810 PMID: 12480356（I）

CQ405　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. カウンセリングや生活指導，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を処方する.（B）
5. 精神症状が主体の場合は，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）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）
7. 既存疾患の月経前増悪に対しては，既存疾患の担当医と連携し必要に応じ排卵抑制を行う.（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．米国産科婦人科学会の診断基準では，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）[2]．精神症状が主体で強い場合は月経前不快気分障害（premenstrual dysphoric disorder：PMDD）[3][4] とよび，米国精神医学会は抑うつ障害群の一病態として，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]．PMSとPMDDは元来別々の疾患概念であるが，海外では，月経前症状に関する世界的な専門家集団であるInternational Society for Premenstrual Disorders（ISPMD）が，PMSやPMDDを含めた月経前の不調の総称をpremenstrual disorders（PMDs）と定義している[5]．2018 年に発表された国際疾病分類第 11 版（ICD-11）においてもPMSとPMDDはともに女性生殖器系の疾患として併

（表 1）　月経前症候群診断基準（米国産婦人科学会）

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ひとつが存在すれば月経前症候群と診断できる*.			
情緒的症状	・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	・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し起こる．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．

（文献 2 より引用・作成）

（表 2）　月経前不快気分障害の診断基準

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渇望
　(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（気分変調症），またはパーソナリティ障害の単なる症状の憎悪ではない（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．

（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．P171，医学書院，2014）

記されており，これらを包括的に捉えるようになりつつある．

PMSの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γ-アミノ酪酸（gamma-aminobutyric acid：GABA）-A 受容体[6]，セロトニン作働性ニューロン[7]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%）[8][9]．PMS，PMDDは幅広い年齢で発症し（わが国では思春期にやや多い可能性[10]），生殖年齢女性の約 70～80%が月経前に何らかの症状を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．第一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）．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．代替補完療法としては，ビタミンB_6はPMSの治療効果が確認されており，第一選択の治療法として英国王立産科婦人科学会（Royal College of Obstetricians and Gynaecologists：RCOG）のガイドラインで推奨されている[11][13]．カルシウム，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．チェストベリーはPMS 治療薬としてわが国では第 1 類のOTC 医薬品（要指導医薬品）として販売されている．そのほかに，大豆イソフラボンの代謝物であるエクオールは，エストロゲン受容体に対して調節的に働くことから，PMSへの効果が期待されている[14]．

3．浮腫や乳房緊満感に対する利尿薬（スピロノラクトン），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・プロゲスチン配合薬は，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][15]．このことから，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬による排卵の抑制はPMSの身体症状に有効な可能性がある．なかでも，ドロスピレノン・エチニルエストラ

ジオール（drospirenone/ethinylestradiol：DRSP/EE）配合錠は，PMDDに有効性が認められており，2006年に米国においてPMDDへの適応が承認されている[11)16)～18)]．Cochran reviewでは，DRSP/EE配合錠はプラセボと比較し，3か月間PMDD患者の症状の重症度を軽減したと結論づけており[16)]，また，450人の参加者を対象とした二重盲検試験でも，他のエチニルエストラジオール配合錠との比較においてPMDD患者への使用を支持する結果であった[18)]．このことからRCOGのガイドラインでも，DRSP/EE配合錠がPMSの治療としても第一選択として考慮されると述べられている[11)]．ただし，現在のところDRSP/EE配合錠のわが国での適応症は月経困難症であり，また，軽症PMSにおける改善効果は不明である．周期投与法と連続投与法の比較においては，DRSP/EE配合錠の使用で連続投与法が有意に月経前症状を改善したと報告されており[19)]，連続投与法が考慮される[20)]．

5．欧米では選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）がPMS，PMDDの第一選択薬であり[2)7)11)12)]，黄体期のみに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[7)]．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ことも認められている[21)]（わが国では保険適用外）．

6．SSRIの効果が低い場合，より高用量のSSRI持続投与も考慮されるが，精神症状が強い患者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ではエストラジオール（estradiol：E_2）貼付＋レボノルゲストレル放出子宮内システムなども第二選択の治療法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ゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：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療法を併用）[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は，最終的には卵巣摘出術もありうるが，月経前症状に対する卵巣摘出は保険適用外であるうえ，合併症などに関し充分な検討が必要であり，適応は限られる．

7．PMSを疑って受診する患者の中には，既存する疾患の月経前増悪（premenstrual exacerbation：PME）が多いことにも注意が必要である．女性では黄体期にさまざまな身体疾患および精神疾患の増悪が起こることはしばしばみられ，主な既存疾患としては糖尿病，喘息，てんかん，頭痛，うつ病などが知られている．これらに対しては，既存疾患の治療について担当医と連携したうえで，排卵抑制の必要性を検討する[11)]．

【文献 Systematic review】

PubMed検索：2011/01/01～2020/12/31

#1 Search “Premenstrual Syndrome”[MeSH] or premenstrual syndrome[tiab] or premenstrual dysphoric disorder[tiab] 4,908, #2 Search “Contraceptives, Oral”[MeSH] or oral contraceptive * [tiab] or “Ethinyl Estradiol”[MeSH] or ethinyl estradiol[tiab] or “Progestins”[MeSH] or progestin * [tiab] or “Hormone Replacement Therapy”[MeSH] or hormone therapy[tiab] or “Estrogens”[MeSH] or estrogen * [tiab] or oestrogen * [tiab] or “Progesterone”[MeSH] or progesteron * [tiab] 319,314, #3 Search “therapy”[sh] or “therapeutic use”[sh] 8,818,206, #4 Search #1 and #2 and #3 798, #5 Search #4 Filters: English, Japanese, from 2011-2020.12.31．重要な文献をハンドサーチで追加した．

医中誌検索：2011/01/01～2020/12/31

#1 Search 月経前症候群/TH or 月経前症候群/TA or 月経前緊張症/TA or 月経前不快気分障害/TA or PMS/TA or PMDD/TA 3,324, #2 Search 月経前症候群/TH or 月経前症候群/TA or 月経前緊張症/TA or 月経前不快気分障害/TA or PMS/TA or PMDD/TA 53,717, #3 Search SH＝治療 or SH＝治療的利用 2,262,890, #4 Search #1 and #2 and #3 316, #5 Search (#4)

and (DT = 2011:2020 LA =日本語, 英語) 210. 重要な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；60―61
2）American College of Obstetricians and Gynecologists: Premenstrual Syndrome. Guidelines for Women's Health Care. A Resource Manual, Fourth Edition 2014; 607―613
3）American Psychiatric Association: Premenstrual Dysphoric Disorder. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Washington DC 2013; 171―175
4）日本精神神経学会（日本語版用語監修）：髙橋三郎，他監訳：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
5）Ismaili E, et al.: Arch Womens Ment Health 2016; 19: 953―958 PMID: 27378473
6）Bixo M, et al.: Psychoneuroendocrinology 2017; 80: 46―55 PMID: 2831 (II)
7）Marjoribanks J, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD001396 PMID: 23744611 (I)
8）Steiner M, et al.: Arch Womens Ment Health 2003; 6: 203―209 PMID: 12920618 (II)
9）Takeda T, et al.: Arch Womens Ment Health 2006; 9: 209―212 PMID: 16761114 (II)
10）Takeda T, et al.: Arch Womens Ment Health 2010; 13: 535―537 PMID: 20857152 (II)
11）Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: BJOG 2017; 124: e73-e105 PMID: 27900828
12）Kimberly AY, et al.: Am J Obstet Gynecol 2018; 218: 68―73 PMID: 28571724 (II)
13）Wyatt KM, et al.: Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. BMJ 1999; 22; 318:1375―1381 PMID: 10334745 (I)
14）Takeda T, et al.: BMJ Open 2018; 8: e023314 PMID: 30021756 (III)
15）Graham CA, et al.: J Psychosom Res 1992; 36: 257―266 PMID: 1564678 (II)
16）Lopez LM, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD 006586 PMID: 22336820 (I)
17）Pearlstein TB, et al.: Contraception 2005; 72: 414―442 PMID: 16307962 (I)
18）Marr J, et al.: Int J Gynaecol Obstet 2011; 113: 103―107 PMID: 21338987 (I)
19）Coffee AL, et al.: Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 1311―1319 PMID: 16796986 (III)
20）Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare: FSRH Clinical Guideline: Combined Hormonal Contraception: 2019; 24
21）Kornstein SG, et al.: J Clin Psychiatry 2006; 67: 1624―1632 PMID: 17107257 (I)

CQ406　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場合は，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は，エネルギー摂取量の増加と運動によるエネルギー消費量の減少を図る.（A）
3. Answer 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などに対する治療は，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. 処方に際しては，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，米国スポーツ医学会では，「利用可能エネルギー不足（low energy availability：LEA）」「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：FAT）と定義している[2]．このFAT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）成人では体格指数（body mass index：BMI）17.5 以下，2）思春期では標準体重の85%未満，3）1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，新体操などの審美系の競技や，陸上長距離などの持久系の競技で頻度が高い[3]．このLEAが続くと，黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：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-スコア −1 未満を低骨量と診断する[3)5]．とくに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，FAT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，たとえば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，具体的な食事を例に挙げて

（表 1）　利用可能エネルギー不足による無月経の治療指針

《アメリカスポーツ医学会の指針》
① 最近減少した体重をもとに戻す
② 正常月経が保てる体重に戻す
③ 成人はBMI 18.5 以上，思春期は標準体重の90％以上にする
④ エネルギー摂取量や体重は下記を目指す
・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．
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．
⑤ 利用可能エネルギーを 45kcal／kg 除脂肪量／日以上にする

《国際オリンピック委員会の指針》
① 最近のエネルギー摂取量に300 ～ 600kcal／日を加える
② トレーニング量を適正にする
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

（Health Management for Female Athletes ver. 3より引用）

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られやすい[10]．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，低骨量あるいは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は，経口避妊薬（oral contraceptives：OC）や低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（low dose estrogen progestin：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)11)]．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Answer 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[12]．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などの専門家を紹介する．

5．月経困難症や月経前症候群，無月経などのアスリート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や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．その際に使用する薬剤は，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）のホームページなどで確認する[13)]．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．

2021 年 1 月 1 日に新しい「世界アンチ・ドーピング規定」が発効されており，JADAのホームページから閲覧できる[13)]．

婦人科領域で使用される機会が多いOCやLEP，プロゲスチン製剤，経皮エストラ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は，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．たとえば，クロミフェンクエン酸塩は禁止物質を含むが，不妊症や多嚢胞性卵巣症候群などの治療目的で使用しなければならないといったケースである．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[13]．

検索キーワード：PubMedでfemale athlete triad，RED-S，amenorrhea，low bone mineral densityのキーワードで検索した．また，医中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のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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（III）
2）De Souza MJ, et al.: Br J Sports Med 2014; 48: 289 PMID: 24463911（III）
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，他：女性アスリートのヘルスケアに関する管理指針，東京：日本産科婦人科学会，2017；23―24
6）Nose-Ogura S, et al.: Clin J Sport Med 2020; 245―250 PMID: 32341292（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：若年女性スポーツ障害とその予防と治療．女性の健康の包括的支援実用化研究事業（III）
10）スポーツ庁委託事業　女性アスリートの育成・支援プロジェクト「女性アスリートの戦略的強化に向けた調査研究」：Health Management for Female Athletes Ver.3―女性アスリートのための月経対策ハンドブック―，東京：東京大学医学部附属病院女性診療科・産科，2018；140―165
11）Mountjoy M, et al.: Br J Sports Med 2018; 52: 687―697 PMID: 29773536（III）
12）Joy E, et al.: Br J Sports Med 2016; 50: 154―162 PMID: 26782763（I）
13）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 2023 年 2 月 13 日）

CQ407　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)
　1) 卵巣機能の低下
　2) 加齢に伴う身体的変化
　3) 精神・心理的な要因
　4) 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とくに注意をはらう．(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よび，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，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：E_2）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には表 2[6] のようなものがあるが，その中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．とくに甲状腺機能異常症では亢進症・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

（表 1）　日本人女性の更年期症状評価表

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

（文献 3 より引用）

（表 2）　更年期障害の除外診断として考慮すべき主な疾患・病態

■病状全般	うつ病 甲状腺機能異常（亢進・低下）
■倦怠感・意欲低下	肝機能障害 貧血
■動悸	貧血
■めまい	メニエール病 貧血
■指のこわばり	慢性関節リウマチ
■頭痛	脳腫瘍・薬剤誘発性頭痛
■腰痛	椎間板ヘルニア
■膝痛	変形性膝関節症
■ホットフラッシュ	カルシウム拮抗薬服用

（文献 6 より引用）

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[7]．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（CQ411 参照のこと）．

検索キーワード：PubMedで，menopausal symptoms，diagnosisなどのキーワードで文献を検索した．また，医中誌で更年期障害，診断などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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，東京：日本産科婦人科学会，2018
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―日本人女性の更年期症状評価表の作成―．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）髙松　潔：更年期症状･更年期障害の病態と診断．基礎からわかる女性内分泌，東京：診断と治療社，2016；206—209（III）
7）Schindler AE: Gynecol Endocrinol 2003; 17: 79—85 PMID: 12724022（III）

CQ408　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を傾聴する.（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HRTを行う.（B）
5. HRT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，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ひとつである．受容と共感を表出しながら患者の訴えを傾聴することは分野を問わず医療の基本であるが，とく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．解説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，心理療法の一種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治療法で，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と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2017年度版』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，投与法・投与量，薬物の相互作用，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．

2021年11月より，HRTに併用される黄体ホルモンに，天然型黄体ホルモンが上梓され，使用可能

（表 1）　HRT の禁忌症例と慎重投与症例

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）

（文献 4 より引用）

となっている．

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，これを不定愁訴とよぶことが多い[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（CQ412 を参照のこと）．

検索キーワード：PubMed で，menopausal symptoms，treatment のキーワードで検索した．また，医中誌で更年期障害，治療などのキーワードで検索した．ともに検索期間は 1990/01/01 ～ 2022/04/30 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，東京：日本産科婦人科学会，2018；75（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，他：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，2017
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：日本産科婦人科学会雑誌　2013；65：N196—N199　医中誌：2013337610（III）

CQ409　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）
   子宮出血，乳房痛・乳房緊満感，片頭痛
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患者には，『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．子宮出血は，有子宮者にエストロゲン・黄体ホルモン併用療法（estrogen progestogen therapy：EPT）を行った際にみられ，ホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）を中断する主な理由となりうる有害事象である[1]．周期的投与法を選択した場合には消退性出血が起きる．持続的投与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，治療継続ととも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に有意に増加したとするランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）がある[3]．片頭痛については使用者に増悪のリスクが高まるとする報告がある[4]．

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（coronary heart disease：CHD）のリスクは増加したが，エストロゲン単独療法（estrogen therapy：ET）では増加しなかった[5][6]．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く，2017年に報告された18年間の長期累積追跡期間における疾患別死亡率の解析でもCHDの死亡リスクとの関連は有意でないことが明らかにされた[7][8]．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[9]，そのことはCochrane reviewや，メタ解析によっても確認されている[10][11]．

WHI研究では，EPTとETのいずれにおいても虚血性脳卒中（ischemic stroke：IS）のリスクは増加するが出血性脳卒中（hemorrhagic stroke：HS）のリスクは増加しないことが示されており[12][13]，そのことはメタ解析でも確認されている[14]．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では脳卒中のリスクが増加するが，閉経後10年未満では増加しない[10]．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[15][16]，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[17]．

静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）に関しては，WHI研究によって，1）ET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

（表 1）　HRT の禁忌症例と慎重投与症例

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）

（文献 31 より引用）

の諸点が明らかにされた[18)19)]．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，観察研究やメタ解析により一貫して示されている[16)20)21)]．

WHI 研究によれば，乳がん発生のハザード比は EPT で 1.28（1.13 ～ 1.45）とわずかに増加したが[22)23)]，ET では 0.78（0.65 ～ 0.93）とむしろ減少した[23)24)]．しかし，最近のメタ解析では乳がん発生の相対リスクは EPT では 2.08（2.02～2.15）と明らかに増加し，ET においても 1.33（1.28 ～ 1.37）と EPT よりは小さいがリスクは増加した[25)]．このように ET におけるリスクは上昇しない，上昇する，の両方の報告がある．また，最近では天然型黄体ホルモンやジドロゲステロンを使用した場合[26)～28)]には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 年と 2019 年に発表されたメタ解析によれば，HRT 使用者では卵巣がんのリスク比が 1.37（1.27 ～ 1.48）と増加する[29)]．組織型による違いがあり，漿液性がんと類内膜がんのリスクは上昇するが，明細胞がんと粘液性がんのリスクは上昇しない[29)30)]．

3．『ホルモン補充療法ガイドライン2017 年度版』[31)]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，HRT について適切なインフォームドコンセントを行い，患者本人が自分で選択し受け入れられるように説明する．

検索キーワード：PubMed で menopausal hormone therapy，adverse events などのキーワードで検索した．また，医中誌でホルモン補充療法，有害事象などのキーワードで検索した．ともに検索期間は 1990/01/01 ～ 2022/04/30 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）Newton KM, et al.: J Womens Health 2014; 23: 382—388 PMID: 24443881 (III)
2）Pickar JH, et al.: Climacteric 2020; 23: 550—558 PMID: 32893694 (I)

3）AJ Welton, et al.: BMJ 2008; 337: a1190 PMID: 18719013 (I)
4）Ornello R, et ali.: Neuropsychiatr Dis Treat 2021; 17: 859—871 PMID: 33776441 (I)
5）Rossouw JE, et al.: JAMA 2002; 288: 321—333 PMID: 12117397 (I)
6）Anderson G, et al.: JAMA 2004; 291: 1701—1712 PMID: 15082697 (I)
7）Manson JE, et al.: JAMA 2013; 310: 1353—1368 PMID: 24084921 (I)
8）Manson JE, et al.: JAMA 2017; 318: 927—938 PMID: 28898378 (I)
9）Manson JE, et al.: N Engl J Med 2003; 349: 523—534 PMID: 12904517 (I)
10）Boardman HM, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2015; 3: CD002229 PMID: 25754617 (I)
11）Nudy M, et al.: Int J Cardiol Heart Vasc 2019; 22: 123—131 PMID: 30705938 (I)
12）Wassertheil-Smoller S, et al.: JAMA 2003; 289: 2673—2684 PMID: 12771114 (I)
13）Hendrix SL, et al.: Circulation 2006; 113: 2425—2434 PMID: 16702472 (I)
14）Bath PM, et al.: BMJ 2005; 330: 342 PMID: 15640250 (I)
15）Canonico M, et al.: Stroke 2016; 47: 1734—1741 PMID: 27256671 (II)
16）Oliver-Williams C, et al.: Hum Reprod Update 2019; 25: 257—271 PMID: 30508190 (I)
17）Grodstein F, et al.: Annals of Internal Medicine 2000; 133: 933—941 PMID: 11119394 (II)
18）Cushman M, et al.: JAMA 2004; 292: 1573—1580 PMID: 15467059 (I)
19）Curb JD, et al.: Arch Intern Med 2006; 166: 772—780 PMID: 16606815 (I)
20）Canonico M, et al.: BMJ 2008; 336: 1227—1231 PMID: 18495631 (I)
21）Vinogradova Y, et al.: BMJ 2019; 364: k4810 PMID: 30626577 (I) (II)
22）Chlebowski RT, et al.: JAMA 2010; 304: 1684—1692 PMID: 20959578 (I)
23）Chlebowski RT, et al.: JAMA 2020; 324: 369—380 PMID: 32721007 (I)
24）Anderson GL, et al.: Lancet Oncol 2012; 13: 476—486 PMID: 22401913 (I)
25）Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Lancet 2019; 394: 1159—1168 PMID: 31474332
26）Lyytinen H, et al.: Obstet Gynecol 2009; 113: 65—73 PMID: 19104361 (II)
27）Yana V, et al.: BMJ 2020; 28; 371: m3873 PMID: 33115755 (II)
28）Stute P, et al.: Climacteric 2018; 21: 111—122 PMID: 29384406 (I)
29）Beral V, et al.: Lancet 2015; 385: 1835—1842 PMID: 25684585 (I)
30）Liu Y, et al.: Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 801 PMID: 31849838 (I)
31）日本産科婦人科学会, 他：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, 2017

CQ410　SARS-CoV-2 感染者におけるHRTの使用の注意は？

Answer

1．重症または中等症ではHRTを中止する.（B）

2．軽症または無症状の場合はHRTは継続できる.（B）

＜OC・LEPについてはCQ402 参照のこと＞

Key words：COVID-19，ホルモン補充療法，経口エストロゲン製剤，過凝固

▷解　説

SARS-CoV-2による感染症をCOVID-19（感染症法では新型コロナウイルス感染症）とよぶ.

1．COVID-19では，全身炎症により凝固能が亢進する．閉経期の女性におけるホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）では，経口エストロゲン製剤により動静脈血栓のリスクがわずかに上昇することが知られており，これらを使用中の女性がCOVID-19に感染した場合は，血栓症リスクがさらに上昇することが懸念される.

COVID-19で入院した患者の肺，腎臓，心臓，その他の臓器では凝固の亢進が報告されている．動脈における大血管および微小血管の血栓症は，静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）とともに，高い頻度で発生する[1].

COVID-19 関連の凝固亢進の根本的なメカニズムのすべては明らかではないが，D-ダイマー，フィブリノーゲン，フィブリン，フィブリノーゲン分解産物，および血小板の減少など，凝固検査異常はCOVID-19 患者で発生するとされる.

スペインの関連学会は，HRTを中止し，軽症以外は低分子ヘパリンの投与を提案している[2]．さらに，いったん肺炎になった場合は，退院後であっても呼吸器症状が持続していればHRTを再開しないとしている[2]．医師と患者が十分に情報を共有して，個別に最適な治療法を選択することが重要である[1)2)].

男性から女性へのトランスジェンダー患者においても，経口エストロゲン療法によって血栓傾向が増加することが知られているため[1]，注意を要する.

2．COVID-19 軽症または無症状患者に関して，日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会，日本産婦人科感染症学会の3 学会では，2020 年 8 月に「OC・LEPやHRTなどのエストロゲン製剤使用に関する注意」[3] を発信している．その中で，COVID-19 軽症または無症状の場合は「OC・LEP，HRTの中止もしくは薬剤変更を検討する」という注意喚起をした．しかし，ウィズコロナの状況におけるエストロゲン製剤を含むホルモン製剤や経口避妊薬（oral contraceptives：OC）の服用に関する考え方が改められ，諸外国からも新しい見解が発信されている.

2022 年 10 月 24 日，日本産科婦人科学会から出された「エストロゲン製剤を含むホルモン剤や経口避妊薬を服用されている皆様へ」[4] の根拠としては，

1）2020 年 8 月段階では，スペイン[1]と米国[5]の学術団体からの推奨がもとになっていた．このうち，米国の Society for Family Planningは2022 年になって立場を修正している[6].

2）世界保健機関（World Health Organization：WHO）[7]を含む海外の多くの学術団体[6)〜10)]からは，COVID-19パンデミック下においてもエストロゲン製剤を含むホルモン製剤やOCを中止または変更することを推奨しないことを発表した．その理由として，COVID-19による血栓症のリスクが有意に高くないとするメタ解析があること，COVID-19 患者のホルモン製剤使用が血栓症を増やすというエビデン

スがないことなどを挙げている[11)12)]．ただし，エストロゲン製剤を含むホルモン製剤やOCを継続するのか，中止するのか，薬剤変更するのかを明確にする科学的な研究はなく，専門家の意見に基づいている．

重症度分類は厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」[13)]を参考にする．

検索キーワード：PubMedで，COVID-19，coronavirus，hypercoagulability，estrogen therapy，HRTなどのキーワードで文献を検索した．また，医中誌でCOVID-19，ホルモン補充療法のキーワードで文献を検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2023/02/01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）Spratt DI, et al.: Endocrinology 2020; 161: bqaa121 PMID: 32725207（III）
2）Ramírez I, et al.: Maturitas 2020; 137: 57—62 PMID: 32498938（I）
3）日本産科婦人科学会：OC・LEPやHRTなどのエストロゲン製剤使用に関する注意：https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=147（最終アクセス2022年10月24日）（III）
4）日本産科婦人科学会：エストロゲン製剤を含むホルモン剤や経口避妊薬を服用されている皆様へ：https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20221024_COVID19_ippan.pdf（最終アクセス2022年10月24日）（III）
5）Benson LS, et al.: Society of Family Planning interim clinical recommendations: Contraceptive provision when healthcare access is restricted due to pandemic response: https://societyfp.org/wp-content/uploads/2020/05/SFP-Interim-Recommendations-Contraception-and-COVID-19_05.28.2020.pdf（最終アクセス2022年10月24日）（III）
6）Stifani BM, et al.: Contraception 2022; 113: 1—12 PMID: 35594989（III）
7）World Health Organization: Coronavirus disease (COVID-19): Contraception and family planning: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-contraception-and-family-planning（最終アクセス2022年10月24日）（III）
8）FSRH Clinical Effectiveness Unit: FSRH Clinical Effectiveness Unit Statement: Use of combined hormonal contraception during the Covid-19 pandemic, 2020: https://www.fsrh.org/documents/fsrh-clinical-effectiveness-unit-statement-use-of-combined/（最終アクセス2022年10月24日）（III）
9）Lete I: Eur J Contracept Reprod Health Care. 2021; 26: 128—131 PMID: 33475429（III）
10）Lee JH, et al.: Obstet Gynecol Sci 2022; 65: 125—132 PMID: 35081676（III）
11）LaVasseur C, et al.: Res Pract Thromb Haemost 2022; 6: e12763 PMID: 36032216（I）
12）Fidecicchi T, et al.: Eur J Contraception Reproduct Health Care 2022; 27: 67—74 PMID: 34842025（III）
13）厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き　第9.0版：https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf（最終アクセス2023年2月1日）（III）

CQ411　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，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オッズ比は，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)～4)]，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（hormone replacement therapy：HRT）の比較的小規模なランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）が3件あり，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[5)6)]，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[7)]．また，健康な周閉経期女性の発症予防効果を検討したRCTでは，重篤なうつ症状の発症を予防するのに有効であった[8)]．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は予防効果も含めて有効であるが，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．CQ408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[9)]．

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・催眠鎮静薬などの向精神薬の使用を考慮すべきである[10)]．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[11)]，漫然と長期投与すること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 inhibitor：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シュウ酸塩[12)13)]やSNRIであるデュロキセチン塩酸塩[14)]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塩酸塩水和物[15)～17)]やエスシタロプラムシュウ酸塩[18)]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との効果を比較したRCTは，少なくとも1件存在する[12)]．40～60歳の女性43名がエスシタロプラムシュウ酸塩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

プラムシュウ酸塩群で有意に大きく，寛解率もエスシタロプラムシュウ酸塩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，患者に不安を与えないように十分な説明を行ったうえで，精神科などの専門医に紹介すべきである[19)20)]．

検索キーワード：PubMedでmenopause，depressionなどのキーワードで検索した．また，医中誌で更年期，うつなどのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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）Bromberger JT, et al.: Psychol Med 2015; 45: 1653—1664 PMID: 25417760 (II)
5）Schmidt PJ, et al.: Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 414—420 PMID: 10942479 (I)
6）Soares CN, et al.: Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 529—534 PMID: 11386980 (I)
7）Morrison MF, et al.: Biol Psychiatry 2004; 55: 406—412 PMID: 14960294 (I)
8）Gordon JL, et al.: JAMA Psychiatry 2018; 75: 149—157 PMID: 29322164 (I)
9）Paulin M Maki,et al.: Menopause 2018 ; 25: 1069—1085 PMID: 30179986
10）Shifren JL, et al.: Menopause 2014; 21: 1038—1062 PMID: 25225714 (III)
11）Soyka M: New Engl J Med 2017; 376: 1147—1157 PMID: 28328330 (III)
12）Soares CN, et al.: Menopause 2006; 13: 780—786 PMID: 16894334 (I)
13）Sonia SM, et al.: J Midlife Health 2019; 10: 141—146 PMID: 31579188 (I)
14）Burt VK, et al.: Psychosomatics 2005; 46: 345—354 PMID: 16000678 (I)
15）Stearns V, et al.: JAMA 2003; 289: 2827—2834 PMID: 12783913 (I)
16）Stearns V, et al.: J Clin Oncol 2005; 23: 6919—6930 PMID: 16192581 (I)
17）Simon JA, et al.: Menopause 2013; 20: 1027—1035 PMID: 24045678 (I)
18）Freeman EW, et al.: JAMA 2011; 305: 267—274 PMID: 21245182 (I)
19）Alexander JL, et al.: Expert Rev Neurother 2007; 7: S59—S80 PMID: 18039069 (III)
20）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 2019 年度版，東京：金原出版，2019：166—170

CQ412　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，加味逍遙散，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，ブドウ種子ポリフェノール

▷解　説

1．漢方薬は保険診療において投与可能であり，日本における伝統代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ァイルとして一括して把握し，個々の患者にふさわ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，女性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さす「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」「加味逍遙散」「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，「加味逍遙散」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，evidence-based medicine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，メタ解析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注意が必要である．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[9]，ブタ

（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」
柴胡桂枝乾姜湯　当帰芍薬散　加味逍遙散　桂枝茯苓丸　温清飲　五積散　通導散　温経湯　三黄瀉心湯
「血の道症」
柴胡桂枝乾姜湯　黄連解毒湯　加味逍遙散　温清飲　女神散　四物湯　三黄瀉心湯　川芎茶調散　桂枝茯苓丸加薏苡仁

胎盤抽出物[10]，ブドウ種子ポリフェノール[11]など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．近年，生薬の山梔子が含まれる加味逍遙散長期投与による腸管膜静脈硬化症が報告されている[12]．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などのキーワードで検索した．また，医中誌で更年期障害，代替医療，漢方薬などのキーワードで検索した．ともに検索期間は2003/01/01 ～ 2022/04/30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 2022 年 11 月 15 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 2021 年 5 月 17 日）（III）
9）Aso T, et al.: J Womens Health (Larchmt) 2012; 21: 92―100 PMID: 21992596（I）
10）Koike K, et al.: Climacteric 2013; 16: 28―35 PMID: 22920723（I）
11）Terauchi M, et al.: Menopause 2014; 21: 990―996 PMID: 24518152（I）
12）Shimizu S, et al.: J Gastroenterol 2017; 21: 308―314 PMID: 27220772（III）

CQ413　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．性交痛および挿入障害のうち，器質的な原因やエストロゲン欠乏に対し，潤滑ゼリーの使用，エストロゲンの補充，その他原因に応じた治療を勧める．(C)
4．カウンセリングなど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さす．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[2]．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[3]．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，わが国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）[4]，Sexual Function Questionnaire（SFQ）[5]，Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire，IUGA-Revised（PISQ-IR）[6]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[7]．

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，とくに選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）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[1)8)]．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[8]．

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[8]．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[8]．女性がん患者の60%が性機能不全を訴えており，なか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[9]．

3．女性の性交痛や挿入障害の原因のうち，器質的な原因としては，エストロゲン欠乏による性交時の腟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がん治療でエストロゲンが欠乏することにより，腟・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腟の萎縮・狭小化を予防するために，あるいは造腟術の一助として，腟ダイレーターは有効である[10]．わが国では日本性科学会が中心となり製作している．

エストロゲン欠乏による性交痛や挿入障害では，エストロゲンの局所投与またはホルモン補充療法が有効である．投与法についてはCQ421を参照されたい．

4．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[11]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した際には，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[12]がある．

付記

女性の性的関心・興奮障害の改善薬としてflibanserinが米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）で認可され，海外で発売されている[13]．ただしわが国では未発売である．また，海外ではほかに，血中テストステロンを測定したうえでのテストステロン療法[14]なども未認可ではあるが使用されている[2)15)]．

検索キーワード：PubMedでsexual dysfunction, femaleなどのキーワードで検索した．また，医中誌で性機能不全，女性などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）Female Sexual Dysfunction: ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 213. Obstet Gynecol 2019; 134: e1—e18 PMID: 31241598
3）髙橋三郎，他監訳：DSM-5　精神疾患の診断・統計マニュアル，東京：医学書院，2014；415—441
4）高橋　都：日本性科学会雑誌　2011；29：21—35　医中誌：2011319903（III）
5）大川玲子，他：日本性科学会雑誌　2005；23：80—91　医中誌：2006036392（III）
6）巴ひかる，他：日本泌尿器科学会雑誌　2014；105：102—111　医中誌：2014391334（III）
7）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2022年11月25日）（III）
8）Buster JE.: Fertil Steril 2013; 100: 905—915 PMID: 24074537（III）
9）Maiorino MI, et al.: Endocrine 2016; 54: 329—341 PMID: 26643312（I）
10）高橋　都：日本性科学会雑誌　2003；21：75—80　医中誌：2004252182（III）
11）大川玲子：日本産科婦人科学会雑誌　2009；7：N232—N236　医中誌：2009284289（III）
12）日本性科学会：資格認定申請制度について：https://sexology.jp/license_instruction/（最終アクセス日2022年11月25日）（III）
13）Gellad WF, et al.: JAMA 2015; 314: 869—870 PMID: 26148201（II）
14）Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104: 4660—4666 PMID: 31498871
15）Kingsberg SA, et al.: J Sex Med 2017; 14: 1463—1491 PMID: 29198504（II）

CQ414　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（CQ415 参照のこと）.（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のうちひと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・職場検診などでの検査値異常，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]など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2022 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（CQ415 参照のこと）[5]．また，管理においては，女性に特化した動脈硬化性疾患の管理を目的とした『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』も参考にする[6].

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[7].

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

場合は，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[7]．

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，診断まで行い，適宜専門とする医師へ紹介する．とく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，生活の質（quality of life：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なかで，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[8]．

糖尿病の診断には，慢性高血糖を確認し，さらに症状，臨床所見，家族歴，体重歴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回は必ず血糖値で確認する）．なお，糖尿病型とは空腹時血糖≧ 126mg/dL，ブドウ糖負荷試験2時間値≧ 200mg/dL，随意血糖≧ 200mg/dL またはHbA1c ≧ 6.5%である．2）糖尿病型（血糖値に限る）を1回確認＋慢性高血糖症状の存在を確認する．慢性高血糖症状とは，糖尿病の典型的症状（口渇，多飲，多尿，体重減少）の存在や，確実な糖尿病網膜症の存在をさす．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，診断まで行い，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[9]．

1）CKDの診断基準：①尿検査，画像診断，血液検査，病理検査で腎障害の存在が明らかな場合で，とくに0.15g/gCr 以上の蛋白尿（30mg/gCr 以上のアルブミン尿）が存在する．②糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）が60mL/分/1.73m^2 未満である．①②のいずれか，または両方が3か月以上持続する場合にCKDと診断する．

2）専門とする医師への紹介：以下のいずれかがあれば専門とする医師へ紹介する．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），③ GFR 50mL/分/1.73m^2 未満（40 歳未満の若年者ではGFR 60mL/分/1.73m^2 未満，腎機能の安定した70 歳以上ではGFR 40mL/分/1.73m^2 未満）．

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．よって以上のうちひと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などのキーワードで検索した．また，医中誌で生活習慣病，女性などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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）厚生労働省公衆衛生審議会：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：

http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0812/1217-4.html（最終アクセス日 2022 年 11 月 23 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2022 年版，東京：日本動脈硬化学会，2022
6）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，東京：診断と治療社，2018
7）日本高血圧学会編：高血圧治療ガイドライン2019．東京：日本高血圧学会，2019
8）日本糖尿病学会編：糖尿病診療ガイドライン2019，東京：南江堂，2019
9）日本腎臓学会編：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン2018，東京：東京医学社，2018

CQ415　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2022 年版）に基づき診断する.（B）
2. 冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞既往のある患者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患者の場合には，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-C 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）血症にフィブラ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，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，フィブラート，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，とくに冠動脈疾患およびアテローム血栓性脳梗塞に関連が深い[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2022 年版』が発表され，脂質異常症への対応が示されている[3)]．動脈硬化性疾患の予防や治療においては性差を考慮し，一生を通じたリスク因子への対応が必要であり，これからの女性

（表 1）　脂質異常症診断基準

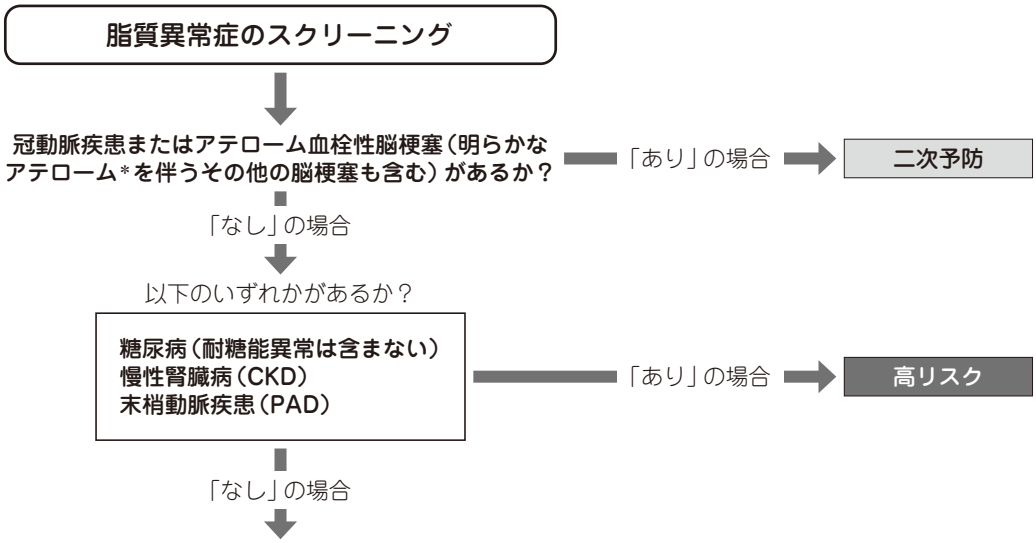
LDL コレステロール	140mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120 ～ 139mg/dL	境界域高 LDL コレステロール血症**
HDL コレステロール	40mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセリド	150mg/dL 以上（空腹時採血*）	高トリグリセリド血症
	175mg/dL 以上（随時採血*）	
Non-HDL コレステロール	170mg/dL 以上	高 non-HDL コレステロール血症
	150 ～ 169mg/dL	境界域高 non-HDL コレステロール血症**

* 基本的に 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．空腹時であることが確認できない場合を「随時」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，高リスク病態がないか検討し，治療の必要性を考慮する.

- LDL-C は Friedewald 式（TC－HDL-C－TG/5）で計算する（ただし空腹時採血の場合のみ）．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で non-HDL-C を用いる時は，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.
- TG の基準値は空腹時採血と随時採血により異なる.
- HDL-C は単独では薬物介入の対象とはならない.

（日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022 年版．日本動脈硬化学会，2022 より引用）



久山町研究によるスコア				予測される10年間の動脈硬化性疾患発症リスク	分類
40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳		
0～20	0～7	0～1	—	2%未満	低リスク
13以上	8～18	2～12	0～7	2 %～10%未満	中リスク
—	19以上	13以上	8以上	10%以上	高リスク

久山町研究のスコア（図1-2）に基づいて計算する．

*頭蓋骨内外動脈に50%以上の狭窄，または弓部大動脈粥腫（最大肥厚4mm以上）

注：家族性高コレステロール血症および家族性Ⅲ型格子血漿と診断された場合はこのチャートを用いずに第4章「家族性高コレステロール血症」，第5章「原発性脂質異常症」をそれぞれ参照すること．

（図1-1）　動脈硬化性疾患予防から見た脂質管理目標値設定のためのフローチャート

（日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版．日本動脈硬化学会，2022より引用）

① 性別	ポイント
女性	0
男性	7

② 収縮期血圧	ポイント
＜120 mmHg	0
120～129mmHg	1
130～139mmHg	2
140～159mmHg	3
160mmHg～	4

③ 糖代謝異常（糖尿病は含まない）	ポイント
なし	0
あり	1

④ 血清LDL-C	ポイント
＜120mg/dL	0
120～139mg/dL	1
140～159mg/dL	2
160mg/dL～	3

⑤ 血清HDL-C	ポイント
60mg/dL～	0
40～59mg/dL	1
＜40mg/dL	2

⑥ 喫煙	ポイント
なし	0
あり	2

注1：過去喫煙者は⑥喫煙はなしとする．

①～⑥のポイント合計	点

右表のポイント合計より年齢階級別の絶対リスクを推計する．

ポイント合計	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳
0	＜1.0%	＜1.0%	1.7%	3.4%
1	＜1.0%	＜1.0%	1.9%	3.9%
2	＜1.0%	＜1.0%	2.2%	4.5%
3	＜1.0%	1.1%	2.6%	5.2%
4	＜1.0%	1.3%	3.0%	6.0%
5	＜1.0%	1.4%	3.4%	6.9%
6	＜1.0%	1.7%	3.9%	7.9%
7	＜1.0%	1.9%	4.5%	9.1%
8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%
9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%
10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%
11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%
12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%
13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%
14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%
15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%
16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%
17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%
18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%
19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%

（図1-2）　久山町スコアによる動脈硬化性疾患発症予測モデル

（日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版．日本動脈硬化学会，2022より引用）

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もしばしば遭遇する疾患である．冠動脈疾患やアテローム血栓性脳梗塞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二つに分けられる．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2022 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．一次予防においても，家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia：FH）の存在に留意する．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，脂質異常症診断基準は薬物療法の開始基準値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2022 年版』では，脂質管理目標値設定のために，久山町スコアを用いた動脈硬化性疾患発症予測モデルが示されている（図 1）[3]．また，日本動脈硬化学会のウェブサイトでは，動脈硬化性疾患発症予測・脂質管理目標設定アプリケーションが公開されている（https://www.j-athero.org/jp/general/ge_tool2/）．

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．閉経前の女性における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有意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リスク因子でもある．

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．とく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，n-3 系多価不飽和脂肪酸，ニコチン酸誘導体，PCSK9 阻害薬，MTP 阻害薬，選択的 PPARα モジュレーターがある．

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 のランダム化比較試験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

（表２）　リスク区分脂質管理目標値

針の原則	管理区分	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（空腹時）** ＜175（随時）	≧40
	中リスク	＜140	＜170		
	高リスク	＜120 ＜100*	＜150 ＜130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテローム****を伴うその他の脳梗塞を含む）の既往	＜100 ＜70**	＜130 ＜100**		

- *糖尿病において、PAD、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。（第３章 5.2 参照）
- **「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）」の４病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
- 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、いずれの管理区分においてもLDL-Cが180mg/dL 以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。（第４章参照）
- まずLDL-Cの管理目標値を達成し、次にnon-HDL-Cの達成を目指す。LDL-Cの管理目標を達成してもnon-HDL-Cが高い場合は高 TG 血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低 HDL-Cについては基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防（低・中リスク）においてはLDL-C 低下率 20 ～ 30%も目標値としてなり得る。
- *** 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。それ以外の条件を「随時」とする。
- ****頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚 4mm 以上）
- 高齢者については第７章を参照。

（日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022 年版．日本動脈硬化学会，2022より引用）

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回の血中クレアチンキナーゼ（creatine kinase：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第一選択となる．

高トリグリセリド（triglyceride：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，TGが500mg/dL 以上の場合には急性膵炎の発症リスクが高いため，食事指導とともに薬物療法を考慮する．高TG血症には，主にフィブラート系薬または選択的PPARαモジュレーターが用いられる．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るので注意を要する．一方，選択的 PPARαモジュレーターは現在わが国で使用されているスタチンとの薬物間相互作用が少なく，また腎排泄性ではないため，フィブラート系薬に比べスタチンとの併用の安全性が高いと考えられる[11]．

スタチンやフィブラート系薬，選択的 PPARαモジュレーターによる効果が不十分の場合には，エイコサペント酸（eicosapentaenoic acid：EPA）や小腸コレステロールトランスポーター阻害薬など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ホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）が適応になるので，HRTが禁忌でない患者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[12]．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[12]．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などのキーワードで検索した．また，医中誌で脂質異常症，女性などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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2022年版，東京：日本動脈硬化学会，2022
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，東京：診断と治療社，2018
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）日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2018年版，東京：日本動脈硬化学会，2018；62—65
12）日本産科婦人科学会，他編：ホルモン補充療法ガイドライン2017年版，東京：日本産科婦人科学会，2017

CQ416　骨粗鬆症を予防するには？

Answer

1. 若年者には，最大骨密度獲得のために十分なカルシウム摂取と強度のある運動を推奨する.（B）
2. 中高年期の患者には，荷重負荷運動や散歩などを継続的に行うことを勧める.（B）
3. 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）
4. 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（過量のアルコール摂取，現在の喫煙，骨折の家族歴，ステロイドの使用など）を有する場合に骨密度検査を勧める.（B）
5. 長期の第 2 度無月経，早発卵巣不全，閉経前の両側卵巣切除術後では，ホルモン補充療法を行う.（B）
6. 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，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二つの要素からなり，閉経後骨粗鬆症では骨密度は骨強度の約 70%を説明するため[1]，その予防には骨密度の維持が不可欠である．骨密度は，日本人女性の年齢別骨密度の調査では，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には，18 歳頃までの若年期に高い最大骨密度を獲得しておくこと，および閉経後もその骨密度をできるだけ維持することの2 点が重要である[3]．体格指数（body mass index：BMI）の低値は骨折リスクを増加させるため，過度なダイエットには注意を促し，骨折危険因子として認識する必要がある．

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，健康増進法に基づく骨粗鬆症検診を通して骨密度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．最大骨密度に到達するまでの時期，すなわち18 歳頃までの若年期～思春期に適度な体重を維持し，1 日に食事との総量で800mg（アスリートでは 1,300mg）のカルシウムを摂取し，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]．

2．中高年期でも，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密度を増加させる[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．1 日 3 回 1 分間の開眼片足起立運動には転倒予防効果が認められている[8][9]．

3．閉経後骨粗鬆症の予防には，とくにカルシウムの十分な摂取が推奨されている[10]．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[11]．「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」[12]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812mg，15 ～ 69 歳ではおよそ660mg，70 歳以上では620mgである．

閉経後女性の骨粗鬆症の食事療法では，1 日の目標摂取量としてカルシウム800mg，ビタミンD400～800IU（10 ～ 20μg），ビタミンK250 ～ 300μgを積極的に摂取する[3]．

4．骨密度測定には骨粗鬆症検診を利用してもよい．骨粗鬆症検診の対象は「すべての65 歳以上の女

性」および「骨折危険因子を有する65歳未満の閉経後から閉経周辺期の女性」とされる．骨折危険因子は，1日3単位以上のアルコール摂取（1単位は5%ビールで中びん1本500mLに相当），現在の喫煙，大腿骨近位部骨折の家族歴，ステロイドの使用などである[3)13)]．骨折リスク評価ツールFRAX®は，骨折危険因子などから潜在的な骨折高リスク者の判別と薬物治療の必要性の評価に利用される[14)]．

5．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，早発卵巣不全，閉経前の両側卵巣摘出，長期間反復するゴナドトロピン放出ホルモン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，エストロゲン製剤の投与が骨粗鬆症発症の予防に有用である[15)]．

6．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骨代謝回転が亢進して急速に骨密度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ランダム化比較試験のメタ解析で，ホルモン補充療法によって骨折リスクが椎体で33%，非椎体で27%減少し[16)]，米国のWomen's Health Initiative（WHI）試験でも椎体・非椎体の骨折予防効果が得られている[17)]．このようにエストロゲン製剤は，更年期症状を有する骨粗鬆症患者の治療の第一選択薬であるが（CQ418参照のこと），更年期以後の健康な女性の骨粗鬆性骨折の予防にも有用である．エストロゲン製剤の具体的な使用法や投与期間についての注意は本書のCQ409や『ホルモン補充療法ガイドライン2017年版』[18)]を参照されたい．

検索キーワード：PubMedでOsteoporosis，Prevention，load-bearing exerciseのキーワードで検索した．また，医中誌で荷重負荷運動，ホルモン補充療法，FRAX®のキーワードで検索した．ともに検索期間は2009/01/01～2022/04/30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）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，2015：41，44—47，50，62
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）Sakamoto K, et al.: Clin Calcium 2008; 18:1594—1599 PMID: PMID: 18974448（II）
10）Hirota T, et al.: Osteoporos Int 2005; 16: 1057—1064 PMID: 15690108（II）
11）Welten DC, et al.: J Nutr 1995; 125: 2802—2813 PMID: 7472660（I）
12）厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書，2019：https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf（最終アクセス日2023年2月14日）
13）生活習慣病における骨折リスク評価委員会：生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド2019年版，東京：日本骨粗鬆症学会，2019；65
14）Fujiwara S, et al.: Osteoporos Int 2008; 19: 429—435 PMID: 18292977（III）
15）Obstet Gynecol 2017; 129: 134—141 PMID: 28426619（III）
16）Torgerson DJ, et al.: JAMA 2001; 285: 2891—2897 PMID: 11401611（I）
17）Cauley JA, et al.: JAMA 2003; 290: 1729—1738 PMID: 14519707（I）
18）日本産科婦人科学会，他編：ホルモン補充療法ガイドライン2017年版，東京：日本産科婦人科学会，2017

CQ417　閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？

Answer

1. 続発性骨粗鬆症および低骨密度を呈する骨粗鬆症以外の疾患の有無を確認する.（B）
2. 脊椎 X 線像などで確認した脆弱性骨折の有無とDXAなどによる骨密度値から診断する.（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. 骨折リスクは骨折リスク評価ツールFRAX®や，その他のリスク因子により総合的に評価する.（C）

Key words：骨密度，若年成人平均値，young adult mean，YAM，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]．低骨密度を呈する疾患[2]は原発性骨粗鬆症のほかに，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），早発卵巣不全，閉経前の卵巣摘出などは低骨密度を呈することが知られ，これらは性腺機能不全として一括され，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，原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

（表 1）　原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）

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を認めず，骨評価の結果が下記の条件を満たす場合，原発性骨粗鬆症と診断する．
Ⅰ．脆弱性骨折（注 1）あり
1．椎体骨折（注 2）または大腿骨近位部骨折あり
2．その他の脆弱性骨折（注 3）があり，骨密度（注 4）がYAMの80％未満
Ⅱ．脆弱性骨折なし
骨密度（注 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）

注 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．

注 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．

注 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．

注 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％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．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（totalproximal 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．表 3に日本人女性における骨密度のカットオフ値を示す．

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．

（文献 1 より転載）

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X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X線像で判定する方法には，定量的評価法（quantitative morphometry：QM法）[3]と半定量的評価法（semiquantitative method：SQ法）[4]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は，骨密度が若年成人平均値（young adult mean：YAM）の80%未満であれば原発性骨粗鬆症と診断する．

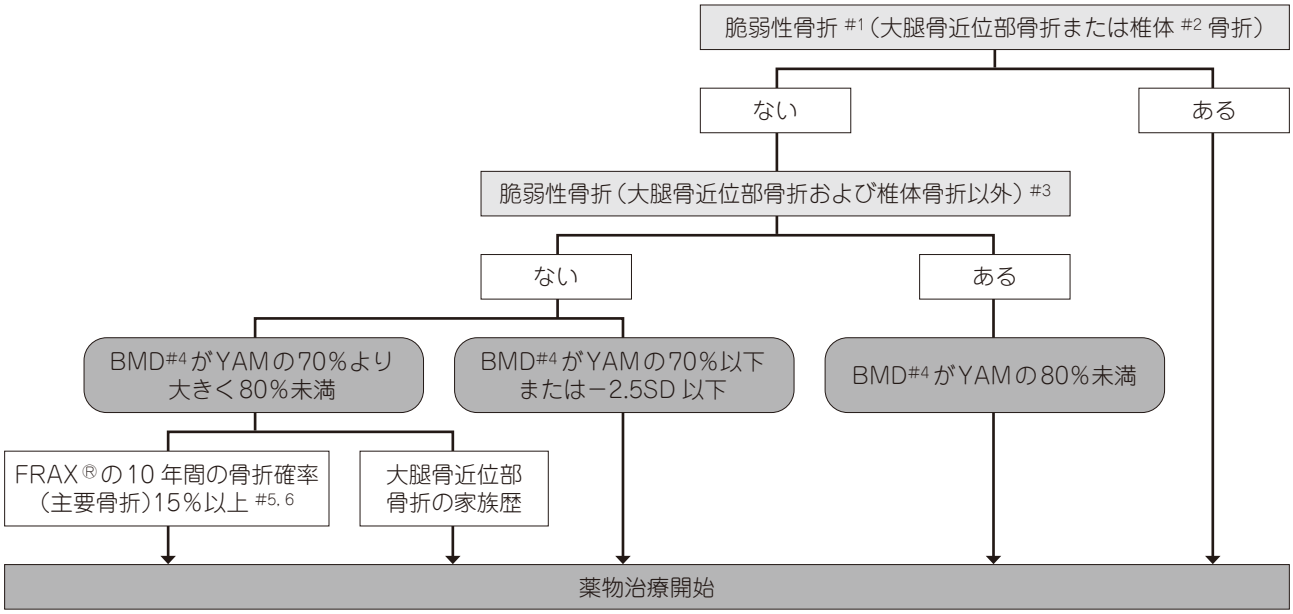
脆弱性骨折がなく，骨密度がYAMの70%以下または−2.5SD以下の場合も原発性骨粗鬆症と診断する．骨密度測定はX線を用いる二重X線吸収法（dual-energy X-ray absorptiometry：DXA）で行い，原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とし，両者を測定することが望ましく，両部位で測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用することとする[2]．腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする．これらの測定が困難な場合は橈骨，第二中手骨の骨密度とするが，この場合は%値のみを使用する．腰椎および大腿骨近位部測定が困難な場合の具体例として，両側股関節術後例，腰椎椎体骨折多発例，強度変形性脊椎症例，極度の肥満症例などが挙げられる．骨密度が−2.5SDより大きく−1.0SD未満の場合は骨量減少（骨減少）〔low bone mass（osteopenia）〕と定義されている[3]．−1.0SDは，YAMのほぼ88%に一致する．一方，踵骨定量的超音波法（quantitative ultrasound：QUS）はスクリーニングには有用であるものの，原発性骨粗鬆症の確定診断には用いられない．

診断時に骨代謝マーカーを測定して，現在の骨代謝状態を評価することが推奨される．骨代謝マーカーには骨形成マーカーと骨吸収マーカーがあり，骨形成マーカーはBAPやP1NP，骨吸収マーカーはTRACP-5bが代表的である．一般に骨吸収マーカーの高値は骨吸収亢進を示唆するため，薬物選択時に有用である．骨吸収抑制薬使用時は治療効果評価の有用な手段にもなり[5]，治療開始時と開始後6か月以内1回限りの測定が健康保険で適用となっている．

3．既存骨折は低骨密度とは独立した骨折リスクである．そのため，わが国の骨粗鬆症の診断基準には，脆弱性骨折の有無と骨密度が用いられている．実際の骨折は骨粗鬆症と診断されない骨量減少で多く発生することも知られている[6]．したがって，他の臨床的骨折リスク因子を把握し，薬物治療の対象者を抽出することが重要で，骨折リスク評価ツールFRAX®が年齢や過度なアルコール摂取，現在の喫煙など，骨折リスク因子の総合的な評価指標として有用である．骨量減少の状態でも骨折リスクが高いと判断される場合は骨粗鬆症の薬物治療の適用となる（図1）[2]．

4．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，骨密度がなくとも体格指数（body mass index：BMI）で代用して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[7]も作成されており，インターネットから利用することができる（https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=3）．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，ステロイド使用歴の有無，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に分けて算出する．

検索キーワード：PubMedでbone density，若年成人平均値，YAM，young adult mean，fracture risk assessment tool，FRAX®などのキーワードで検索した．また，医中誌で骨密度，脆弱性骨折などのキーワードで検索した．ともに検索期間は2009/01/01～2022/04/30とした．さらに関連文献をハンドサーチで追加した．



#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エックス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%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．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．
#5：75 歳未満で適用する．また，50 歳代を中心とする世代においては，より低いカットオフ値を用いた場合でも，現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている．
#6：この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため，FRAX®の項目のうち糖質コルチコイド，関節リウマチ，続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない．すなわち，これらの項目がすべて「なし」である症例に限って適用される．

（図 1）　原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

（文献 2 より転載）

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：日本骨粗鬆症学会雑誌 2013；21：9—21　医中誌：2013166799
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；26，36，62—63，126—127
3）日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会：日本骨代謝学会会誌　1997；14：219—233　医中誌：1997195785
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；22—39
6）Siris ES, et al.: Arch Intern Med 2004; 164:1108—1112. PMID: 15159268（II）
7）Fujiwara S, et al.: Osteoporos Int 2008; 19: 429—435 PMID: 18292977（III）

CQ418　閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？

Answer

1. ビスホスホネート製剤，選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM），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. デノスマブ中止後は椎体骨折を来すことがあるため，他の骨吸収抑制薬による逐次療法を行う．（B）
3. 骨折リスクの高い骨粗鬆症患者に対しては骨形成促進薬であるテリパラチドやロモソズマブも使用可能であるが，専門とする医師への紹介を検討する．（C）
4. 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．（B）
5. カルシウム製剤，活性型ビタミンD_3 製剤，ビタミンK_2 製剤は，病態に応じて主治療薬に併用することが可能である．（C）

Key words：ビスホスホネート，SERM，抗 RANKL 抗体，デノスマブ，ビタミンD，逐次療法

▷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2015 年版』では薬物の有効性の評価（A，B，C）が示されている[1]．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．ビスホスホネート製剤は骨吸収の際に破骨細胞に特異的に取り込まれてアポトーシスを誘導し，骨吸収を抑制して骨密度増加効果を示す．とくにアレンドロン酸，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ている[1]．経口のビスホスホネート製剤は消化管からの吸収率が低いため，早朝空腹時に服薬し，その後 30 分間以上飲食を避けなければならない．胃腸障害の発現も比較的多く，予防のために内服後 30 分以上は立位または座位を保たなければならない[1]．経口ビスホスホネート製剤の生体利用効率は 1%未満であり，経口製剤で治療効果が充分に得られない場合や内服できない患者では静脈投与製剤がよい適応となる[2)3)]．

これらビスホスホネート製剤では，まれではあるが，副作用として顎骨壊死に注意する[4]．侵襲的歯科治療のほか，ステロイド使用患者やがん患者においても注意が必要であり，歯科治療の際には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，ビスホスホネート製剤の長期間使用で，やはりまれではあるが，大腿骨転子下および骨幹部の骨折〔非定型大腿骨骨折（atypical femoral fractures：AFF）〕の発生が報告されており，注意が必要である[6]．

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．

（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				
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#1	A	A	A	A
	エストラジオール	A	B	B	C
活性型ビタミンD_3薬	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
	エルデカルシトール	A	A	B	C
ビタミンK_2薬	メナテトレノン	B	B	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロン酸	A	B	C	C
	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
SERM	ラロキシフェン	A	A	B	C
	バゼドキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン薬 #2	エルカルトニン	B	B	C	C
	サケカルシトニン	B	B	C	C
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド（遺伝子組換え）	A	A	A	C
	テリパラチド酢酸塩	A	A	C	C
抗 RANKL 抗体薬	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

#1：骨粗鬆症は保険適用外　　#2：疼痛に関して鎮痛作用を有し，疼痛を改善する（A）

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

（文献 1 より転載）

デノスマブは破骨細胞の成熟や活性化に必要なRANKL（receptor activator of NF-κB ligand）の働きを阻害して骨吸収を抑制するもので，6か月に一度，皮下注射で投与する．強力な骨吸収抑制作用のため投与初期に低カルシウム血症を来すことがあり，カルシウムおよびビタミンDの経口補充は予防に大切であり，カルシウム・天然型ビタミンD_3・マグネシウム配合薬（デノタスチュアブル®配合錠）などの併用や血清補正カルシウム値の測定が推奨されている．また，デノスマブでもビスホスホネート製剤とほぼ同じ頻度で顎骨壊死が発生するとされている[7)8)]．

エルデカルシトールは活性型ビタミンD_3の誘導体であり，従来型の活性型ビタミンD_3製剤が有するカルシウム代謝調節作用を保持しつつ，強い骨吸収抑制作用も発揮する．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[9)]．高カルシウム血症や尿管結石に注意し，定期的に血清カルシウム値をモニターしつつ投与する．

大腿骨近位部骨折のリスクがある患者には，2015 年以降に登場した薬剤も含めビスホスホネート製剤（アレンドロン酸，リセドロン酸，ゾレドロン酸）かデノスマブかロモソズマブを用いる[10)]．また，わが国では保険適用がない結合型エストロゲンも，海外の大規模臨床試験で大腿骨近位部骨折抑制に関し

てA 評価が与えられている[1].

骨粗鬆症治療薬を用いる場合，ビタミンD 充足状態の評価として血清 25- 水酸化ビタミンD〔以下，血清 25(OH)D〕を測定し，何らかのビタミンD 補充を適宜行う．2018 年から骨粗鬆症治療に対して血清 25(OH)Dの測定が保険適用となった．血清 25(OH)D　30ng/mL 以上が充足，20ng/mL 以上 30ng/mL 未満は不足，20ng/mL 未満は欠乏と定義される[11]．比較的軽度なビタミンD 不足も骨折リスクの増大をもたらし，血清 25(OH)D 濃度が低値の場合は骨粗鬆症治療薬に対する反応性が不良であることも報告されている[12][13]．骨粗鬆症治療薬の臨床試験はいずれも天然型ビタミンD_3とカルシウムの補充が併用されて行われており，骨粗鬆症治療時には血清 25(OH)Dを評価すべきであり，骨粗鬆症治療においてはサプリメントなどにより適宜補充することが望ましい[12][13].

治療効果の評価はおよそ半年から3 年ごとの二重 X 線吸収法（dual-energy X-ray absorptiometry：DXA）や半年以内の骨代謝マーカー値で評価する[1][14].

2．デノスマブ中止後には一過性に骨代謝が亢進し，骨吸収は治療前の状態を超えて上昇することが知られ，休薬後の比較的早期に多発椎体骨折を生じることが報告されている[15]．デノスマブの安易な休薬は慎むべきであり，ビスホスホネート製剤など他の骨吸収抑制薬への切り替えが必須である．骨形成促進薬であるテリパラチドへの切り替えは，避けたほうがよい[16].

3．テリパラチドは，副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone：PTH）のN 末端から34 番目までのアミノ酸鎖からなるポリペプチドで，骨形成促進作用により骨密度を増加させる．骨密度が著明に低下した患者（−3.5SD 以下）や既存多発椎体骨折，椎体骨折直後など重篤な骨粗鬆症に対して適応となり，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 週間と使用期間に制限があり[1]，使用には注意を要する.

ロモソズマブは骨形成抑制因子であるスクレロスチンに対する抗体で，Wntシグナル伝達を阻害し，骨形成を促進する．治療薬の中で最も強力な骨密度増加効果をもち，骨折抑制効果もあるが[17]，副作用として心血管関連死や非致死性の心筋梗塞，脳卒中などがあり，使用には注意を要する．テリパラチド[15]もロモソズマブ[17][18]も中止後は骨吸収抑制薬による逐次療法が必須である.

4．エストロゲンも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一選択薬といえる．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有効性を示すエビデンスが示されているが[19]，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が結合型エストロゲンに比し劣っているものの，骨密度増加効果のエビデンス[20]は明らかで，わが国でも保険適用がある.

5．カルシウム製剤には，わずかながら骨密度を上昇させる効果があると考えられているが[21]，骨折抑制効果は示されていない[22]．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．腎機能低下のある高齢者や活性型ビタミンD併用患者では高カルシウム血症に注意が必要である[1].

エルデカルシトール以外の活性型ビタミンD_3製剤は，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製剤よりは弱い[23]．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製剤との併用が推奨される[24]．また活性型ビタミンD_3製剤は，高齢者での転倒抑制効果も確認されており，骨格筋への直接作用と考えられ[25]，高齢の骨粗鬆症患者では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

ム値で経過観察することも重要である.

ビタミンK_2（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K_2製剤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[26].

検索キーワード：PubMedでSERM, denosumab, Teriparatide, Vitamin D, Sequential therapyで検索した．また，医中誌でビスホスホネート，抗RANKL抗体，デノスマブ，テリパラチド，ビタミンD，逐次療法のキーワードで検索した．ともに検索期間は2009/01/01～2022/04/30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）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；66―67，86，96，100―103，158
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：http://www.perio.jp/file/news/info_160926.pdf（最終アクセス日2023年2月14日）
6）Black DM, et al.: N Engl J Med 2010; 362: 1761―1771 PMID: 20335571（III）
7）Bone HG, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4483―4492 PMID: 23979955（II）
8）宗圓　聰：日本骨粗鬆症学会雑誌　2016；2：389―392　医中誌：2017084581（III）
9）Matsumoto T, et al.: Bone 2011; 49: 605―612 PMID: 21784190（I）
10）須藤啓広：日本整形外科学会雑誌　2020；94：391―405　医中誌：2020278897（III）
11）日本内分泌学会，他：日本内分泌学会雑誌　2017；93（Suppl）：1―10　医中誌：2017171485
12）生活習慣病における骨折リスク評価委員会：生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド2019年版，東京：日本骨粗鬆症学会，2019；61―63
13）Ishijima M, et al.: Calcif Tissue Int 2009; 85: 398―404 PMID: 19795092（III）
14）Eastell R, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 1595―1622 PMID: 30907953（I）
15）Sugimoto T, et al.: Curr Med Res Opin 2013; 29: 195―203 PMID: 23259702（I）
16）Leder BZ, et al.: Lancet 2015; 386: 1147―1155 PMID: 26144908（I）
17）Lewiecki EM, et al.: J Bone Miner Res 2019; 34: 419―428 PMID: 30508316（I）
18）Saag KG, et al.: N Engl J Med 2017; 377: 1417―1427 PMID: 28892457（I）
19）Anderson GL, et al.: JAMA 2004; 291: 1701―1712 PMID: 15082697（I）
20）Delmas PD, et al.: Osteoporos Int 2000; 11: 177―187 PMID: 10793878（I）
21）Tang BM, et al.: Lancet 2007; 370: 657―666 PMID: 17720017（I）
22）Bischoff-Ferrari HA, et al.: Am J Clin Nutr 2007; 86: 1780―1790 PMID: 18065599（I）
23）Papadimitroupoulos E, et al.: Endocr Rev 2002; 23: 560―569 PMID: 12202471（I）
24）Orimo H, et al.: Curr Med Res Opin 2011; 27: 1273―1284 PMID: 21554143（I）
25）Bischoff-Ferrari HA, et al.: BMJ 2009; 339: b3692 PMID: 19797342（I）
26）Shiraki M, et al.: J Bone Miner Res 2000; 15: 515―521 PMID: 10750566（II）

CQ419　婦人科がん治療後に生じる諸症状・疾患に対する予防・管理は？

Answer

1．自然閉経前に卵巣機能低下を来した場合は，
　1）高血圧，脂質異常症，糖尿病の発症に留意する．(C)
　2）骨粗鬆症予防のために日常生活の改善や早期からの薬物療法を行う．(B)
　3）根治性が期待される婦人科がん治療後のHRTは，がんの再発に影響せず長期継続が可能であることを説明する．(B)
2．高齢のがんサバイバーではロコモティブシンドロームやフレイルに留意する．(C)
3．女性下部尿路症状（FLUTS）と性器症状の有無を確認する．(C)
4．リンパ浮腫の発症および重症化予防に努める．(B)

Key words：婦人科がんサバイバー，ロコモティブシンドローム，フレイル，リンパ浮腫，FLUTS，メタボリックシンドローム

▷解　説

1．1）血管運動神経症状は外科的閉経では術後6か月から有意に増加し，骨密度は自然閉経の年間1～2%減少に比較し，外科的閉経では年間6.7%減少する[1]．Japan postoperative women's studyでは，外科的閉経者は術後2年間で高血圧発症，脂質異常発症が有意に多いことが示された[2]．良性疾患を対象とした予防的卵巣摘出患者のコホート研究では，45歳未満で両側卵巣摘出かつホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）を行わなかった患者の寿命は有意に短いことがわかっている[3]．上皮性卵巣がん患者における女性の卵巣摘出のリスクについては，メタボリック症候群のリスクがオッズ比：1.7（95%信頼区間：1.1～2.8）と有意に増加していた[4]．

2）婦人科がんサバイバーは，卵巣摘出術・化学療法・内分泌療法・放射線療法などによる骨粗鬆症のハイリスク患者である．日常生活改善・骨密度測定に加え，早期からの薬物療法（ビスホスホネート製剤・デノスマブ・選択的エストロゲン受容体モジュレータ・HRT）が有効である[1]．

3）婦人科がん治療後のHRTは総じて再発のリスクは増加させないため，両側卵巣摘出後の婦人科がん治療後のHRTは推奨される[1]（CQ224，225参照のこと）．

乳がんや血栓既往症例などのHRTの禁忌例には積極的に代替療法を検討する．ホットフラッシュなどの血管運動神経症状には選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）・桂枝茯苓丸など，精神症状にはSSRI・加味逍遙散，骨粗鬆症にはビスホスホネート製剤など，脂質異常症にはスタチンなどが有効である[1]（CQ412参照のこと）．

2．がんに罹患すると，がんによる障害に加え，治療に伴う障害・転移による疼痛・骨折・脳転移による運動麻痺など運動器の障害を生じる．1週間の臥床で10～15%の筋力が低下する．がんによってロコモティブシンドロームを生じる．これを「がんロコモ」という．フレイルとは「加齢によって生じる機能的な予備能力の低下により健康障害や自立機能障害を来しやすい状態」である．高齢がん患者では治療前から存在するフレイルが，術後合併症を増加させ，化学療法・放射線療法の完遂率の低下，退院時の介護必要度・死亡率と関連する．がんの治療前からフレイルの5項目（①体重減少，②著しい疲労感の自覚，③筋力の低下，④歩行速度の低下，⑤活動レベルの低下）を評価し，がんロコモを防ぐことが重要

である[1]．

3．婦人科がん治療後患者における女性下部尿路症状（female lower urinary tract symptoms：FLUTS）は，低コンプライアンス膀胱に加齢による変化，尿道括約筋の変化などの病態を形成する．とくに広汎子宮全摘術に伴う骨盤神経の損傷，放射線療法による末梢神経障害・膀胱粘膜損傷はFLUTSの主な要因であり，生活の質（quality of life：QOL）を低下させる[1]．がん治療直後では神経因性膀胱が主体だが，慢性化に従い蓄尿症状である低コンプライアンス膀胱と尿失禁となる．行動療法としての骨盤底筋訓練や，自己導尿も有効である[1]．広汎子宮全摘術に伴う骨盤神経の損傷には，膀胱の収縮を促し，かつ尿道抵抗を減弱させるα遮断薬を，また尿失禁などの蓄尿障害が出てきた場合には抗コリン薬の使用を開始する[1]．また婦人科がん治療後では，腟短縮による性交障害，卵巣摘出による腟の萎縮や乾燥が，放射線療法後では卵巣機能の廃絶，腟の癒着・硬化・乾燥による性交障害が起こりやすい（CQ413，421参照のこと）．

4．がん治療後の続発性リンパ浮腫は，全リンパ浮腫患者の80%を占める．発症の高危険群は子宮頸がん・子宮体がんで傍大動脈リンパ節郭清あるいは術後放射線療法を受けた患者である．リンパ浮腫に対する標準治療は，複合的理学療法（スキンケア・圧迫療法・圧迫下での運動・用手的リンパドレナージ）に日常生活指導を加えた複合的治療である[1]．日常生活では，長時間の立ち仕事や座位での仕事では脚を休める機会をつくり，就寝時や休憩時には患肢を心臓より15cmほど高い位置に保つことにより，患肢から体幹部へのリンパや静脈還流を促進させる．リンパ浮腫は発症早期から適切な治療を行えば，悪化を防止することができる．進行例であっても浮腫をある程度改善することができる[1)5)]．

検索キーワード：PubMedでGynecologic Cancer Survivors，HRT，Locomotive Syndrome，Frail，Lymphedemaのキーワードで検索した．また，医中誌で婦人科がんサバイバー，ホルモン補充療法，ロコモーティブシンドローム，フレイル，リンパ浮腫のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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，他編：婦人科がんサバイバーのヘルスケアガイドブック，東京：診断と治療社，2020；23—131（I）
2）Takamatsu K, et al.: J Obstet Gynaecol Res 2018; 44: 13—26 PMID: 29082573（III）
3）Rocca WA, et al.: Lancet Oncol 2006; 7: 821—828 PMID: 17012044（II）
4）Liavaag AH, et al.: Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 634—640 PMID: 19509562（II）
5）日本リンパ浮腫学会編：リンパ浮腫診療ガイドライン2018年版，東京：金原出版，2018（I）

CQ420　非感染性外陰掻痒症の診断と治療は？

Answer

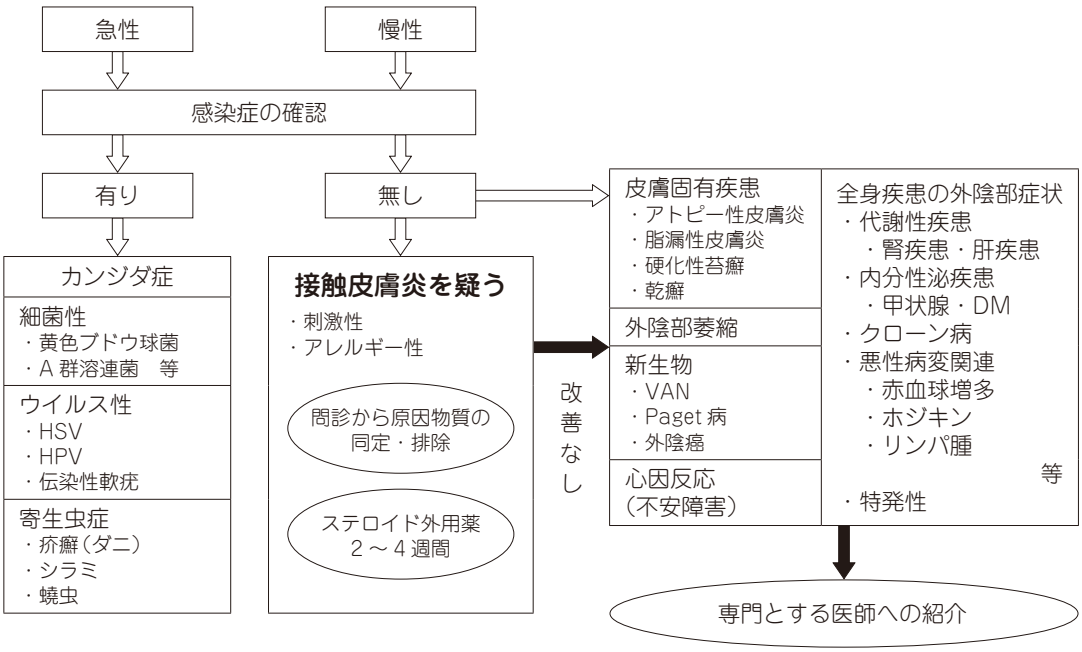
1. まず，急性か慢性か，および感染症の有無（CQ107，108 参照のこと）を確認する．感染症が否定的であれば，接触皮膚炎・萎縮性変化（CQ421 参照のこと）・皮膚固有疾患・新生物・全身性疾患・心因反応などを念頭に置き鑑別する．(B)
2. 接触皮膚炎の可能性があれば，問診より想定しうる刺激物やアレルゲンの除去を行う．(B)
3. 軽症に対しては皮膚保湿剤や非ステロイド抗炎症外用剤を用いる．(C)
4. 中等症，重症に対してはステロイド外用剤を用いる．(B)
5. 改善が認められない場合は他疾患を疑い，専門とする医師に紹介する．(B)

Key words：外陰掻痒症，接触皮膚炎，ステロイド外用剤

▷解　説

1．外陰掻痒症（vulvar pruritus，itching of the vulva）という言葉は，症状・病徴をさすものであって疾患名ではない[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（CQ107，108 参照のこと）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萎縮（CQ421 参照のこと）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）．

2．まず感染症を除外する．次に接触皮膚炎を疑い問診を進める．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って発症する湿疹性の炎症反応をさす[3]．外陰部では，コンドーム，外用



（図 1）　外陰掻痒症の診断過程

（文献 2 より改変）

（表 1）　接触性皮膚炎に対するステロイド外用剤処方例

薬剤名	強さ	用法	保険適用（抜粋）
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®軟膏	Strong	1日2回（単純塗布）	湿疹・皮膚炎群，皮膚掻痒群
ボアラ®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

薬，避妊用薬品が主な接触源である．密封される部位で，かつ皮膚が薄く，刺激を受けやすい部位である．男性が使用したコンドームでゴム成分に過敏な女性が皮膚炎を生じることもある．受診前に自己治療を行っている場合が多いので，外用薬による接触皮膚炎も考慮する[3]．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位よりも敏感に反応し影響を受けやすく，とくに思春期前の子ども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萎縮による掻痒症は萎縮性腟炎（CQ421 参照のこと）に準じた治療が奏効する場合がある．

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や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．ステロイド外用剤や抗真菌薬軟膏を含め多くの軟膏も原因となる．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．ステロイド外用剤を必要としない程度の炎症性病巣，あるいは，ステロイド外用剤による副作用を考慮し，非ステロイド抗炎症外用剤がわが国では適用を有している．しかし，皮膚刺激，発赤，掻痒，過敏症などの副作用により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剤が主流となる．ステロイド外用剤は，表 1 のように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[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剤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），悪性腫瘍なども考慮し専門医（皮膚科医，婦人科腫瘍専門医）に紹介する．精神医学的なアプローチが奏効する場合があり，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した．また，医中誌で接触皮膚炎，外陰掻痒症，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1990/01/01～2022/04/30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：臨床婦人科産科　2014；68：978―981　医中誌：2015011842（III）

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2020．日本皮膚科学会雑誌, 2020；523―567：https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/130_523contact_dermatitis2020.pdf（最終アクセス2022 年 12 月 15 日）
4）Welsh B, et al.: Aust Fam Physician 2004; 33: 505―510 PMID: 15301167
5）ACOG Practice Bulletin No.93: Diagnosis and management of vulvar skin disorders. Obstet Gynecol：https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/07/diagnosis-and-management-of-vulvar-skin-disorders（最終アクセス2022 年 12 月 15 日）
6）Weichert GE: Dermatol Ther 2004; 17: 129―133 PMID: 14756897（III）
7）西岡　清：皮膚外用薬の選び方と使い方　改訂第 4 版，東京：南江堂，2012（III）
8）清水　宏：あたらしい皮膚科学　第 3 版，東京：中山書店，2018；94（III）
9）Feldman RJ, et al.: J Invest Dermatol 1967; 48: 181―183 PMID: 6020682（II）
10）海老原全：接触皮膚炎．今日の治療指針 2021 年版，東京；医学書院，2021；1269―1271（III）

CQ421　閉経後の女性に腟・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（FLUTS）の有無をみる．(B)
3．局所に保湿剤，潤滑ゼリーを使用する．(B)
4．局所あるいは全身的にエストロゲンを使用する．(B)

Key words：外陰腟萎縮，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），腟・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腟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腟萎縮（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（female lower urinary tract syndrome：FLUTS）が原因で腟・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（CQ422 参照のこと）．腟・腟前庭は排泄物，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．腟･外陰部の不快症状を訴える女性に対し，局所に保湿剤（白色ワセリンなど），潤滑ゼリー（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，腟上皮の成長・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，腟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をみた9 件のランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を含む58 文献によるメタ解析[5]では，全身投与，腟内投与ともに同等に有効であったが，患者の評価では腟内投与のほう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腟錠（エストリール®腟錠 0.5mg やホーリン®V 腟用錠 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（hormone replacement therapy：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（CQ408，409 参照のこと）．

【付記：2020 年度版の Answer 5：腟・外陰部レーザー治療を行う（C）を削除した経緯】

近年，腟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，腟粘膜の栄養状態改善，上皮細胞のグリコーゲン増加，コラーゲン線維の増加，線維芽細胞活性化，腟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，乳がんなどで化学療法やHRT を受けた女性に生じた腟・外陰部の不快症状の治療としても有効との報告がある[7]．

一方2017年5月，GSMの症状を緩和するためのレーザー治療の系統的レビューとして，短期的には効果的であるが，長期フォローアップがないこと，サンプルサイズの問題，アクティブコンパレータの欠如など，長期的な影響に関する十分な証拠が不足しているとしている[8]．RCTの数も不足しており，メタ解析も困難だとしている[8]．またエネルギーデバイスの安全性の研究が不足している．これらより2018年7月米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）は，腟の若返りや美容のためのレーザー治療に対し警告を発している[9]．加えて国際的な専門学会の声明では，更年期障害に関連する腟の症状，尿失禁治療，または性機能に対し効果が証明できないとしている[9]．手技に関連する痛み・しびれ・灼熱感・性交疼痛症・膀胱障害・症状の悪化，瘢痕化などの合併症も報告されている．このためレーザー治療は推奨されるべきではなく，さらなる研究が必要とされている[9]．

International Urogynecological Association（IUGA）committee opinionでは，GSM症状の治療に炭酸ガスフラクショナルレーザーを用いる場合は，有効性と潜在的な害をさらに調査するため，長期的で大きなRCTが必要であるとしている[10]．シドニーで行われた12か月の追跡調査を伴う二重盲検･ランダム化･偽対照試験では，腟症状を有する閉経後の女性232人の参加者のうち，85人を無作為化した．結果は，閉経後の腟症状のある女性における炭酸ガスレーザーによる治療と偽治療の比較では，12か月後の腟症状は有意に改善しなかった[11]．一方，GSM管理のためのフラクショナル炭酸ガスレーザー療法と偽療法を比較したRCTのメタ解析[12]では，164人の解析を行い，炭酸ガスレーザーは女性の性機能指数スコアの有意な改善と苦痛の軽減，満足度の改善により，GSM管理の有望な代替手段であると報告している．さらに，今後有効性を確認するには，より大きなサンプルサイズでランダム化された試験が必要であるとしている[12]．

検索キーワード：PubMedにてFLUTS，vulvovaginal atrophy，genitourinary syndrome of menopauseのキーワードで検索した．また，医中誌で外陰腟萎縮，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），腟・外陰部レーザー治療のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）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2019年度版，東京：金原出版，2019；196—199
3）North American Menopause Society: Menopause 2018; 25: 1362—1387 PMID: 30358733
4）Santen RJ, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: S1—S66 PMID: 20566620
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）
8）Arunkalaivanan A, et al.: Int Urogynecol J 2017; 28: 681—685 PMID: 28154914（I）
9）Da Silva AS, et al.: Faculty Reviews 2021; 10: 25 PMID: 33718942（I）
10）Shobeiri SA, et al.: Int Urogynecol J 2019; 30: 371—376 PMID: 30523374（I）
11）Li FG, et al.: JAMA 2021; 326: 1381—1389 PMID: 34636862（I）
12）Khamis Y, et al.: Menopause 2021; 28: 1316—1322 PMID: 34374686（I）

CQ422　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．症状と病歴を聴取し，身体所見をとり，尿検査を行う．（A）
2．残尿を疑う場合は残尿測定を行う．（B）
3．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）
4．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）
5．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，400mL 以下や 3,000mL 以上は異常（乏尿，多尿）である．

下部尿路症状（lower urinary tract symptoms：LUTS）は国際禁制学会（International Continence Society：ICS）において，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使用されている[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，とくに女性下部尿路症状（female lower urinary tract symptoms：FLUTS）とよぶ．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．『女性下部尿路症状診療ガイドライン』は 2013 年に刊行され，第 2 版が 2019 年に改訂・発刊されている[2]．FLUTS は成人女性を対象とした用語であり，未成年女性や要介護高齢女性は対象としていない．蓄尿症状のうち，尿失禁については CQ423，424 を，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 CQ425 を参照されたい．

1．婦人科医は FLUTS を訴える女性が受診した場合には，症状と病歴を聴取し，身体所見をとり，尿検査を行い，専門医へ紹介すべきか判定する．脳血管障害，神経疾患，糖尿病，骨盤内手術の既往，脊椎疾患，骨盤臓器脱は FLUTS の原因となる可能性がある．FLUTS を起こす可能性がある薬剤の服用がないかを確かめることも必要である[2]．

2．症例を選択して行う評価として，症状・生活の質（quality of life：QOL）の質問票による評価，残尿測定，尿細胞診，尿培養，血清クレアチニン測定，超音波検査などがある．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 ≒ 1/2 × abc である．排尿直後の残尿量が 100mL（75 歳以上の高齢者は 50mL）を超える場合は，専門的診療を考慮する．

3．専門とする医師へ紹介すべき基準（表 1）を示す．「専門とする医師」とは泌尿器科領域，とく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さす．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勧める．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

（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100mL 以上（75 歳以上では50mL 以上）
9. 神経疾患

可能性があるので，専門とする医師を受診することを勧める．

4．婦人科診察で卵巣・子宮・腟・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CQ426，427に従い診断・管理を行う．

5．排尿記録は排尿状態を前向きに記録するものであり，症状の頻度，程度，生活への影響などの正確な評価が可能である．排尿時刻や排尿量，尿失禁，水分摂取量などを記録する排尿日誌はFLUTSの病態診断に有用である．とくに夜間頻尿を有する場合には夜間多尿の有無が判るため，行うことが推奨される．夜間多尿とは，夜間尿量が1 日の尿量の1/3 以上あることをさす．その原因には水分・アルコールの過剰摂取のほかに高血圧・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．疾患特異的 QOL 質問票には各種の下部尿路症状や疾患を対象としたさまざまなものがある．初診を含めた診断の確定していない段階での基本評価では，主要下部尿路症状スコア（core lower urinary tract symptom score：CLSS）が有用である[2)～4)]．

検索キーワード：PubMed でfemale, lower urinary tract symptoms, pelvic organ prolapse, postvoid residualのキーワードで検索した．また，医中誌で女性下部尿路症状，頻尿，尿意切迫感，尿失禁，排尿困難のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～2022/04/30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）Abrams P, et al.: Urology 2003; 61: 37—49 PMID: 12559262（III）
2）日本排尿機能学会，他編：女性下部尿路症状診療ガイドライン　第 2 版，東京：リッチヒルメディカル，2019：2—3，43—44，99—100，102—103
3）Homma Y, et al.: Int J Urol 2008; 15: 816—820 PMID: 18657204（II）
4）Fujimura T, et al.: Int J Urol 2011; 18: 778—784 PMID: 21951201（II）

CQ423　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，ストレステスト，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，ストレステスト，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）が挙げられる．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)]．

このほかに，尿管や膀胱と腟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来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（female lower urinary tract symptoms：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の基本評価として症状と病歴を聴取し，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，子宮筋腫や子宮がん，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（CQ422 参照のこと）．経腹超音波検査が簡便で汎用されるが，骨盤臓器下垂の有無や腹圧負荷時の下垂程度の評価には，経会陰的超音波検査も有効である．

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)4)]．

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，腹圧性尿失禁の場合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)5)]．

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）	
□ なし	[0]
□ おおよそ1 週間に1 回あるいはそれ以下	[1]
□ 1 週間に2 ～ 3 回	[2]
□ おおよそ1 日に1 回	[3]
□ 1 日に数回	[4]
□ 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？ （あ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？）	
□ なし	[0]
□ 少量	[2]
□ 中等量	[4]
□ 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こなわれていますか？

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）
□ なし：尿漏れはない
□ トイレにたどりつく前に漏れる
□ 咳やくしゃみをした時に漏れる
□ 眠っている間に漏れる
□ 体を動かしている時や運動している時に漏れる
□ 排尿を終えて服を着た時に漏れる
□ 理由がわからずに漏れる
□ 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QOL 質問票

（文献 3，4より引用）

study：UDS）や鎖骨膀尿道造影（chain cystourethrography：CUG）を行う．UDSには尿流測定（uroflowmetry），内圧尿流検査（pressure-flow study）がある[4)6)7)]．

検索キーワード：PubMedでurinary incontinenceなどのキーワードで検索した．また，医中誌で腹圧性尿失禁，切迫性尿失禁，パッドテスト，ストレステスト，尿流動態検査などのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）Abrams P, et al.: Neurourol Urodyn 2002; 21: 167—178 PMID: 12559262（III）
2）本間之夫，他：日本排尿機能学会誌　2003；14：278—289　医中誌：2005259438（III）
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）日本排尿機能学会，他編：女性下部尿路症状診療ガイドライン　第 2 版，東京：リッチヒルメディカル，2019：105，115—118
5）Pregazzi R, et al.: BJOG 2002; 109: 821—827 PMID: 12135220（II）
6）Lose G, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 981—985 PMID: 11703192（II）
7）Drutz HP, et al.: Am J Obstet Gynecol 1978; 130: 516—520 PMID: 564607（II）

CQ424　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．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（CQ425 参照のこと）．(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（CQ425 参照のこと）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[1)2)]．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[1)]（ただし，現時点で指導に関しては保険適用がない）．

2．腹圧性尿失禁に対しクレンブテロール塩酸塩（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)]．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[4)]．

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[5)]．腟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[6)7)]．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〔trans obturator tape（TOT），tension-free vaginal tape（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[8)9)]，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[10)]．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，合併症の可能性も含めた十分なインフォームドコンセントが必要である[11)]．

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．

検索キーワード：PubMedでstress urinary incontinence, mixed urinary incontinence, clenbuterolのキーワードで検索した．また，医中誌で腹圧性尿失禁，混合性尿失禁，骨盤底筋訓練，電気・磁気刺激療法のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）Hay-Smith EJ, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2011; 12: CD009508 PMID: 22161451（I）
2）Dumoulin C, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2018; 10: CD005654 PMID: 30288727（I）
3）Alhasso A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD001842 PMID: 16034867（I）
4）Cody JD, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD001405 PMID: 23076892（I）
5）Herderschee R, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2011; 7: CD009252 PMID: 21735442（I）
6）安田耕作，他：泌尿器外科　1994；7：297—324　医中誌：1994241010（I）
7）山西友典，他：日本排尿機能学会誌　2012；23：87　医中誌：2012348417（I）
8）Tan PF, et al.: Saudi Med J 2014; 35: 20—32 PMID: 24445886（I）
9）Nambiar A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 7: CD008709 PMID: 28746980（I）
10）Ohkawa A, et al.: Int J Urol 2006; 13: 738—742 PMID: 16834653（II）
11）日本排尿機能学会，他編：女性下部尿路症状診療ガイドライン　第2版，東京：リッチヒルメディカル，2019：186—197

CQ425　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β_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，β_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症状であり，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とよぶ[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さす用語である．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（female lower urinary tract symptoms：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（CQ422参照のこと）．子宮頸がん，子宮体がん，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β_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．β_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®）は酒石酸トルテロジン（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，コハク酸ソリフェナシン（ベシケア®）とミラベグロンの併用療法も推奨される[7]．フラボキサート塩酸塩（ブラダロン®）やイミプラミン塩酸塩（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解析がある[8]．腟内投与で

【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までに、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	3回以上
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
		3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
		5	1日5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	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［第2版］より引用）

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），A型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が保険収載されている[10)～12)]．

検索キーワード：PubMedでoveractive bladder，antimuscarinics，β_3-adrenoceptor agonistのキーワードで検索した．また，医中誌で過活動膀胱，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のキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30とした．さらに関連文献をハンドサーチで追加した．

（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
プロピベリン	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
フェソテロジン	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 7.5g 2 ～ 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［第 2 版］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：リッチヒルメディカル，2015
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 Obset 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）
12）日本排尿機能学会過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボツリヌス療法適正使用指針作成委員会：過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボツリヌス療法適正使用指針：http://japanese-continence-society.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20210412175051-A77C5635487F5038C1A2E5939CE5604151BD17C1128DB274AC89A450C62FDA7E.pdf（最終アクセス日 2022 年 11 月 18 日）

CQ426　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(CQ422 参照のこと)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の進行度はPOP-Q 法により評価する[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は，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 法では最下垂点で評価したstage 分類が有用である．1,912 名を対象として，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)]．したがって，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．最下垂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．必要に応じて腟の前後壁を腟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．

腟壁の下垂部位が必ずしもひと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，前腟部や後腟部 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の治療目標は主に生活の質（quality of life：QOL）の回復であり，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prolapse quality of life questionnaire（P-QOL）がある[6)7)]．またより簡易的なpelvic floor distress inventory-short form 20（PFDI-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prolapse/urinary incontinence sexual questionnaire，IUGA-revised（PISQ-IR）[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 種類であるが，わが国の関連学

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磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）や超音波検査は肛門挙筋の損傷を診断でき[11]，なか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変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，医中誌で骨盤臓器脱，診断，QOLのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01 ～ 2022/04/30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：日本泌尿器科学会雑誌　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）

CQ427　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，その効果と有害事象の有無を確認する.（B）
4. ペッサリー療法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腟壁びらんに対しては，エストリオール腟剤を投与する.（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，ペッサリー療法

▷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, ペッサリー療法, 手術療法がある. 患者の状態や希望，POPの程度により治療法を選択する.

1．骨盤底筋訓練は排尿障害や排便障害に対して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pelvic organ prolapse quantification（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が示唆されている[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．体格指数（body mass index：BMI）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分かれる[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への治療的介入の必要性は，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)]. ただし米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists：ACOG）のガイドライン[8]ではstageにかかわらず「将来妊娠を希望する症候性POPの女性にはペッサリー療法を検討すべき」としており，stage Ⅰでも患者の希望があれば使用できる．ペッサリー療法中も骨盤底筋訓練を実施することが患者の症状や生活の質（quality of life：QOL）の改善に重要である[9]．

手術療法には機能温存をするかどうか，腟式か腹式か，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．ペッサリーの初回装着にあたり，腟壁の損傷・潰瘍，出血，腸への圧迫・貫通，感染などの有害事象が発生する可能性があること，定期的な診察の必要性について十分に説明する．自然脱出や出血がなければ最初の1年間は1～3か月ごと，その後は1～6か月ごとに診察し，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[10]．ペッサリー療法によりPOPのコントロールが良好な場合は，長期的には腟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．また，患者の日常生活動作（activities of daily living：ADL）低下や未受診など，長期間放置のリスクが高い場合には抜去を検討する.

4．ペッサリーの自己着脱は腟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[11][12]．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，腟粘膜のトーヌス・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．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[13]．しかし，ペッサリー療法時の腟壁びらんなど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，腟に一部が埋没した場合は，肋骨剪刀などでペッサリーを分断して除去し，腟粘膜が正常化するまでエストリオールを投与する．長期にエストリオールを使用する場合は子宮内膜がんのリスクに留意する.

6．外来管理は，ペッサリーを装着したものの容易に自然脱出する場合や，ペッサリー装着により発生した腟壁びらんからの性器出血が持続する場合には困難となる．また，患者が手術療法を希望する場合もある．その際は，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.

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，医中誌で骨盤臓器脱，治療，ペッサリーのキーワードで検索した．ともに検索期間は1990/01/01～2022/04/30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）ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology and American Urogynecologic Society: ACOG Practice Bulletin No. 214: Pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol 2019; 134: e126—e142(e136) PMID: 31651832（最終アクセス日2022年11月8日）
9）Bugge C, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2020; 11: CD004010 PMID: 33207004 (I)
10）Wu V, 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)

CQ428　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，分娩歴，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]．また，「便失禁とガス失禁を合わせて肛門失禁」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，既往症（手術歴，分娩時外傷を含む），併存疾患（糖尿病，神経・筋疾患，認知症，尿失禁など）について詳しく病歴を聴取する．分娩回数，分娩形式，鉗子分娩などの産科的条件が便失禁のリスク因子として知られている．約370万人を対象としたスウェーデンの研究では，帝王切開を受けた女性と比較して，経腟分娩女性で肛門失禁の割合が増加したことが報告されている[5]．

2．初回経腟分娩後の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[6][7]．視診で肛門の性状，周囲皮膚の状態，瘢痕の有無をみる．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，肛門管超音波検査など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[8]．

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[9]．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[10]．

5．便失禁の症状はFecal Incontinence Severity Index（FISI），便失禁特異的QOLは日本語版Faecal Incontinence Quality of Life Scale（FIQL）など質問票を用いて評価する．生活の質（quality of life：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[11][12]．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．

検索キーワード：PubMedでanal incontinence，sacral neuromodulation（SNM）などのキーワー

ドで検索した．また，医中誌で更ガス失禁，便失禁，肛門括約筋断裂，仙骨神経刺激療法（SNM）などのキーワードで検索した．ともに検索期間は2003/01/01 ～ 2022/04/30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
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
5）Larsson C, et al.: Lancet 2019; 393: 1233—1239 PMID: 30799061（II）
6）Ditah I, et al.: Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 636—643 PMID: 23906873（III）
7）味村俊樹，他：日本大腸肛門病会誌　2003；56：325—332　医中誌：2003309318（II）
8）Norton C, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2012; 7: CD002111 PMID: 22786479（I）
9）Bliss DZ, et al.: Res Nur health 2014; 37: 367—378 PMID: 25155992（II）
10）Omar MI, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD002116 PMID: 23757096（I）
11）Ratto C, et al.: Colorectal Dis 2012; 14: e297—e304 PMID: 22356165（I）
12）山名哲郎，他：日本大腸肛門病会誌　2014；67：371—379　医中誌：2014244449（II）

CQ429　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．
　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．(A)
　2) 配偶者暴力相談支援センターや警察，カウンセリングに関する情報を提供する．(A)
　3) 安全確保が必要と判断した場合は，配偶者暴力相談支援センターか警察への相談を促す．(A)
　4) 生殖可能年齢で妊娠を希望しない場合は，確実な避妊法に関する情報を提供し，必要に応じて緊急避妊を行う．(B)

Key words：ドメスティック・バイオレンス，DV 防止法，司法，外傷，妊娠

▷解　説

ドメスティック・バイオレンス（domestic violence：DV）は，配偶者などの親密な関係にあるパートナーからの身体的・精神的・性的暴力である．DV 防止法により，被害者支援の専門機関である配偶者暴力相談支援センターが都道府県に 1 か所以上整備され，被害者の安全確保のために加害者の接近を禁止するなどの保護命令が発令できるようになっている．精神的暴力や性的暴力も相談の対象であるが，保護命令は身体に対する暴力または生命などに対する脅迫（法改正により，2024 年 4 月より生命，身体，自由，名誉もしくは財産への加害の告知による脅迫に対象を拡大）がある場合に発令される．

配偶者暴力相談支援センターなどへの相談件数は年間 182,188 件であるが[1]，身体的暴力や生命への脅迫のため警察に相談された件数は年間 83,042 件，刑法犯などによる検挙は 8,703 件（殺人 2 件，殺人未遂 108 件，傷害致死 2 件，暴行 5,230 件，傷害 2,509 件）である[2]．一方，内閣府の無作為抽出による調査では，20 歳以上の女性の 25.9%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．

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，被害を過小評価する傾向があるため，被害を開示しなかったり，扼頸など生命にかかわる暴力を受けたりしても DV と認識していないことがある．しかし，慢性的な暴力による解離・心的外傷後ストレス障害（post-traumatic stress disorder：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は多い[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，妊娠中の腹部殴打などの暴力により，産婦人科医に DV 被害が開示されることもある．

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などの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と加害者が気付いた場合は，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．また被害者がDVに気付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こともある．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．暴力により心身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などによる対応を望んだ場合は，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，法改正後は1年）と退去命令（2か月，法改正後は条件により6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など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，後日保護命令の申し立てや警察での刑事事件化に際して診療録をもとに身体的・性的暴力や暴力による心身の不調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」で括るなど，語られた言葉をそのまま記載する[3]．

2）外傷がある場合は，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CQ430を参照のこと）．

DVにより長期間支配を受けていると，解離や抑うつ，PTSDによる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]．心身の不調の発症時期や状況からDV被害によるPTSDの可能性がある場合は，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などに関する情報を提供する努力義務がある（表3）．しかしDV相談窓口の情報を記載したパンフレットなど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する．

DV被害者は，マインドコントロールによる認知の歪みなどにより，専門機関に相談すること自体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などの専門機関などでのカウンセリングに関する情報を提供する．DV相談ナビ（全国共通#8008）から，各都道府県の配偶者暴力相談支援センターに転送される．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などでも実施しており，相談機関の一覧は内閣府ホームページで確認できる[8]．

DV被害者は希死念慮のリスクが2.9倍，自殺企図のリスクが3.8倍高い[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などを通じて，可能な限りメンタルケアにつなげることが望ましい．

3）暴力の間隔の短縮，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，凶器の使用，首を絞められたなどの場合は，生命の危険が高まっている状況であるため[5]，配偶者暴力相談支援センターや警察，DV相談を行う民間シェルターなどの専門機関への相談を促し安全を確保する．また，身体的暴力を受けているか生命の危険が迫っている場合，DV防止法の定める保護命令を申し立てることができることから，その相談窓口である配偶者暴力相談支援センターなどの利用を勧めるとよい．一方，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があるため，慎重に対応する．被害者が避難または避難を計画している場合は，親族を含め加害者とつながる可能性がある者に連絡す

（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の消化器症状
- 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

（文献 3 より作成）

（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」 「なぜ早く言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	「それくらいのことはよくあることです」

（文献 7 より作成）

（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	医師その他の医療関係者は，その業務を行うに当たり，配偶者からの暴力によって負傷し又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又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	刑法の秘密漏示罪の規定その他の守秘義務に関する法律の規定は，前 2 項の規定により通報することを妨げるものと解釈してはならない．
第 6 条　4	医師その他の医療関係者は，その業務を行うに当たり，配偶者からの暴力によって負傷し又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するよう努めなければならない．

（医師その他の医療関係者の責務に関する部分の抜粋）

ることによって，加害者に居場所が突きとめられることのないように十分留意する．

4）DV で性的暴力を伴う場合は，とくに抑うつや身体症状の重症度，および自殺企図のリスクが高くなる[10]．また DV 被害者における流産，人工妊娠中絶，低出生体重児の出産，早産，周産期死亡のオッズ比はそれぞれ 2.38，2.16[11]，2.11，1.91[12]，3.18[13] と高い．経済的理由などで逃げる選択ができず家にとどまる被害者は少なくなく，予期せぬ出産に至ると暴力から逃げる選択をさらに困難にする．DV 被害者における避妊の実行率，とくにコンドーム使用のオッズ比は 0.48 で有意に低いことから[14]，パートナーとの交渉を要する避妊法に依存している場合は，必要に応じて緊急避妊を提供する．一方，逃げる選択は容易でなく，性的暴力は慢性的に繰り返されることから，暴力から逃れる方法に関する情報を提供しながら，パートナーとの交渉が不要で効果が確実な経口避妊薬や子宮内避妊具などの避妊法を提案すべきである[15]．

なお，わが国では刑法堕胎罪により中絶は違法であるが，妊娠の継続により母体の健康を著しく害する恐れがある場合や性暴力により妊娠し中絶を希望する場合は，母体保護法により違法性が阻却され，母体保護法指定医師は本人および婚姻関係（事実婚を含む）にある配偶者の同意を得て，中絶を行うことがで

きる．しかしDVにより夫婦の関係がすでに破綻しており配偶者の中絶同意を得ることが事実上困難と判断される場合は，母体保護法第 14 条 2 項に該当するものとして，本人の同意のみで中絶を行うことができる[16)17)]．この場合，本人からの聞き取りで開示されたDVの暴力の内容（身体的暴力のみならず，精神的，性的，経済的暴力も含む），抑うつやDV 被害に起因すると思われる心身の症状など，DVがあったと判断した状況を診療録に記録する．なお，DV 防止法第 6 条（表 3）で医師にはDV 被害を発見した場合に守秘義務を超えて通報する権限が認められていることから，DVの判断に迷う場合や，被害者または医療機関に対する加害者からの攻撃が予測される場合などは，医師が配偶者暴力相談支援センターや警察，DV 相談を行う民間シェルターなどの第三者機関などに相談することは差し支えない．

検索キーワード：PubMed でintimate partner violence, legal, medical, trauma, mortality, pregnancy, contraceptionのキーワードで検索した．また，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，妊娠，中絶のキーワードで検索した．ともに検索期間は2000/01/01 ～2022/04/30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：配偶者暴力相談支援センターにおける相談件数等（令和２年度分）（2022 年 3 月 31 日）：https://www.gender.go.jp/policy/no_violence/e-vaw/data/pdf/2020soudan.pdf（最終アクセス日 2023 年 2 月 20 日）（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：令和３年におけるストーカー事案及び配偶者からの暴力事案等への対応状況について（2022 年 3 月 3 日発行）：https://www.npa.go.jp/bureau/safetylife/stalker/R3_STDVRPkouhousiryou.pdf（最終アクセス日 2023 年 2 月 20 日）（III）
3）World Health Organization: Responding to Intimate Partner Violence and Sexual Violence Against Women: WHO Clinical and Policy Guidelines 2013 PMID: 24354041（I）
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）World Health Organization: Health care for women subjected to intimate partner violence or sexual violence: a clinical handbook: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136101/WHO_RHR_14.26_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y（最終アクセス日 2023 年 2 月 20 日）（III）
7）富山県（2016 年 2 月発行）：医療関係者向けDV 被害者対応マニュアル：https://www.pref.toyama.jp/documents/9394/01494238.pdf（最終アクセス日 2023 年 2 月 20 日）（III）
8）内閣府男女共同参画局：相談機関一覧：http://www.gender.go.jp/policy/no_violence/e-vaw/soudankikan/index.html（最終アクセス日 2023 年 2 月 20 日）（III）
9）Ellsberg M, et al.: Lancet 2008; 371: 1165—1172 PMID: 18395577（II）
10）Honda T, et al.: J Womens Health 2018; 27: 716—723 PMID: 28880713（III）
11）World Health Organization: Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85239/9789241564625_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y（最終アクセス日 2023 年 2 月 20 日）（I）
12）Donovan BM, et al.: BJOG 2017; 123: 1289—1299 PMID: 26956568（I）
13）Pastor-Moreno G, et al.: Am J Obstet Gynecol 2020; 222: 123—133 PMID: 31394067（I）
14）Maxwell L, et al.: PLoS One 2015; 18: e0118234 PMID: 25693056（I）
15）ACOG Committee opinion no. 554: Obstet Gynecol 2013; 121: 411—415 PMID: 23344307（III）
16）日本医師会（健Ⅱ 529　2021 年 3 月 3 日）（III）
17）厚生労働省子ども家庭局母子保健課長通知（子母発 0310 第 1 号　2021 年 3 月 10 日）（III）

CQ430　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，警察への相談を勧める.（A）
3. ワンストップ支援センターや警察からの依頼で診察や証拠保全を求められた場合は，その必要性等について十分な説明を行い，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，とくに腟，肛門，口腔およびその周囲の損傷の確認を行い，画像での記録を含め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，とくに腟，肛門，口腔およびその周囲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. 生殖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などでのカウンセリングを勧める.（C）

Key words：性暴力，強制性交等罪，外傷，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，刑事裁判では刑法の構成要件を満たさなければ加害者を処罰できない．強制性交等罪の構成要件は，腟性交に加え肛門性交または口腔性交（強制性交など）が行われたこと，被害者が13歳未満であるか，暴行・脅迫・抗拒不能の状況下での性暴力であることであり，加害者の処罰を求める場合は，性交など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の根拠となる外傷や薬物使用の医学的評価が求められる〔なお，2023年5月現在，暴行などがなくても処罰対象となる年齢（性交同意年齢）を13歳未満から16歳未満へ引き上げるなど，刑法改正が審議中であり，留意されたい〕.

内閣府の調査[2]によると，女性の6.9%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11.2%に過ぎず，ほとんどが家族など親密な関係にある者や学校・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や仕返しを恐れ，警察への被害届提出を望まないことも多い．しかし，後日加害者の処罰を望む場合もあるため，緊急避妊や性感染症検査，妊娠の診断や人工妊娠中絶などの目的で来院し，性暴力被害が開示された場合は，刑事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]．2018年にすべての都道府県に性犯罪・性暴力被害者のためのワンストップ支援センターが設置され，カウンセリングなどによる被害届提出の意思決定の支援や警察などへの同行支援に対応している．2021年より全国共通ダイヤル#8891から最寄りのワンストップ支援センターにつながるようになった．内閣府ホームページで一覧が公開されている[4]．

2．強制性交などの客観的証明および加害者特定のため，被害者の体に残された加害者のデオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid：DNA）が証拠として有用である．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．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紹介する．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は，警察官など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などの手順（表1）[1)5)]を参考に，警察官と相談しながら，被害状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り，また警察などで性器を含む診察や証拠保全を行うことなどについて十分説明されていない場合もあるため，証拠保全について説明を受けたかどうか確認する．また診察や写真での記録などの必要性を説明したう

（表1）　診察および証拠資料採取などの手順（被害状況により選択して実施）

手順		留意事項
① 診察準備	帽子・マスク・手袋の着用.	診察者のDNA混入の回避する.
② 着衣などの証拠保全 （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，提出する.
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ら全身の外傷の確認を行う. 写真を撮る場合は，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する．スケールを入れた写真と入れていない写真を撮影．角度や明るさなどを変えて数枚撮影する.
④ 体表などの証拠採取	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する.
	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する.
	爪間	爪の間から専用器具などを用いて採取する.
⑤ 外陰部・腟の損傷の診断・記録	大陰唇，小陰唇，舟状窩，処女膜，腟壁の損傷などの確認	発赤，腫脹，擦過傷，裂傷，皮下出血，腟内異物などの所見を診療録に記載する．処女膜の断裂や欠損がある場合はその位置も記載する．同意が得られればコルポスコープで記録を残す.
⑥ 外陰部などからの証拠採取	陰毛など	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する.
	外陰部	体表に準じ，腟前庭などから専用綿棒で採取する.
	腟・頸管内	腟内，頸管内からそれぞれ綿棒を用いて採取する. 顕微鏡検査用に，別途腟・頸管内分泌物を採取する.
	肛門・直腸内	肛門，直腸内からそれぞれ綿棒を用いて採取する.
	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する．資料提出まで時間がかかるようであれば，凍結保管し提出する. ホルマリン固定は行わない.
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	被害直後に実施する．さらに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，凍結し提出する（血液は全血で凍結）.

（文献1，5より作成）

えで，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，CQ431 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．

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は，暴行・脅迫の客観的証明となる．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）といった評価は，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)]．

挿入による急激な腟入口の進展により処女膜に損傷を来すことがあり，とくに性交経験のない女性の場合は，性暴力（腟性交）を裏付ける証拠となりうる[6)]．処女膜後方に先天的な欠損が存在することはないことから（CQ431 参照のこと），処女膜後方を中心に必要に応じてコルポスコープを用いて観察する．クスコ式腟鏡を使用せずに陰唇を軽く開大し，処女膜起始部が確認できる状態で，必要に応じて処女膜内側に綿棒を当て，処女膜を腟壁から起こしてその辺縁の連続性や形態を観察し，可能であれば写真で記録する[1)]．処女膜の断裂や欠損を認める場合は，その位置を含め，文章で診療録に記録する．なお，性交経験があっても処女膜に軽度の陥凹を認めるのみであるものが3.9%あったという報告があり，断裂などの所見がないことが挿入がなかったことを意味するものではない[6)]．

写真や動画で外傷の記録を残すことにより，のちに法医学の専門家などによるレビューが可能になる．しかし，写真を撮影し残すことは，被害者にとっては苦痛を伴う場合もあるため，必ずその意義を説明し同意を得てから行う[1)]．写真は不特定のスタッフの目に触れる電子カルテなどではなく，プライバシーに配慮して保管する．その場合は証拠の信頼性を確保するために，患者番号など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は，人工妊娠中絶や出産後に絨毛などを証拠として提出する．

（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	

（文献 1，5より作成）

3）性感染症に関しては，性暴力により感染したものかどう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，ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：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（CQ101，102，105，106，112 参照のこと）．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などは，薬物を使用され性暴力を受けた可能性がある[7]．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うる．後日，被害届提出の意思決定に至り，供述を求められる場合もあるため，診察所見を詳記する．

1）解説 3．1）を参照されたい．

2）解説 3．3）を参照されたい．

5．緊急避妊の方法はCQ404を参照されたい．被害後 120 時間を超えている場合，72 時間以上 120 時間以内であっても銅付加子宮内避妊具挿入が困難な場合，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．性暴力被害後は心的外傷後ストレス障害（post traumatic stress disorder：PTSD）を発症するリスクが非常に高い[8][9]．早期からメンタルケアを受け認知行動療法などを行ったほうが，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，forensic，medical，injury，traumaのキーワードで検索した．また，医中誌で性暴力，性的暴力，強姦，医療，司法のキーワードで検索した．ともに検索期間は2000/01/01 ～ 2022/04/30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（I）

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（令和 2 年度調査）. 内閣府男女共同参画局（2021 年 3 月発行）: https://www.gender.go.jp/policy/no_violence/e-vaw/chousa/pdf/r02/r02danjokan-7.pdf（最終アクセス日 2023 年 2 月 20 日）（III）

3）World Health Organization: WHO guidelines approved by the guidelines review committee 2013 PMID: 24354041（I）

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：https://www.gender.go.jp/policy/no_violence/seibouryoku/consult.html（最終アクセス日 2023 年 2 月 20 日）（III）

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（III）

6）Joki-Erkkilä M, et al.: Forensic Sci Int 2018; 292: 204—211 PMID: 30326366（II）

7）清水恵子，他：法医病理　2017；23：11—19　医中誌：2017393994（III）

8）Kessler RC, et al.: Eur J Psychotraumatol 2017; 8: 1353383 PMID: 29075426（II）

9）Maercker A, et al.: J Nerv Ment Dis 2018; 206: 270—276 PMID: 29377849（II）

CQ431　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・腟・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) 腟内の異物
2．急性期の場合は，体表・腟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．Answer 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：性虐待，監護者性交等罪，法医学，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・脅迫がなくても強制性交等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．本稿では性虐待またはその疑いが開示され，監護者性交等罪または強制性交等罪を見据えて警察などより診察を求められた場合，または性暴力被害者のための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．

Answer 1～3に関しては，女児への性虐待への対応，とくに腟への指や陰茎など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．性虐待裁判の起訴率・有罪率を検討した海外の2件のコホート研究では，挿入などの性的接触があったとする被害児本人の供述に加え，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く[1)2)]，性虐待被害対応において公正・中立な姿勢で正確に所見を評価し記録を残すことは極めて重要である．とくに処女膜など外陰部の微細な損傷所見は，時間の経過とともに治癒し確認されなくなったり[3)]，また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[4)]．診察経験や診療の状況により十分な対応ができない場合は，レビューを求めることができるよう，コルポスコープを用いて観察し，診療録への詳述とともに写真や動画で記録を残す[5)]．

1．性虐待が疑われる女児の医学的評価に関する海外のシステマティックレビューおよび専門家によるコンセンサスを経て定期的にアップデートされたガイドラインでは，正常外性器所見とそのバリエーション，および性虐待（腟への挿入）を裏付ける外傷や性感染症などの医学的所見がリストアップされ，

臨床利用されている[4)5)].

司法面接や妊娠などにより腟性交があったことが確定されたケースで，性器（とくに処女膜）の異常所見を検討した最近の2件の観察研究において，有所見率は4.8～7%であったが，被害後急性期の有所見率は14.2～21.4%であり，被害から診察までの時間が開くほど有所見率は低下する[6)7)]．性虐待は被害から時間が経過してから打ち明けられることが多く，本稿で述べる陰茎などの挿入を示唆する医学的所見がないものも少なくないことから，医学的所見がないことが腟への挿入を伴う性虐待の事実がないことを意味するものではないことを念頭に置き対応する必要がある．

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は，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，世界保健機関（World Health Organization：WHO）のガイドラインでは“top-to-toe”の検索を推奨している[8)]（具体的な外傷の観察および記録方法に関してはCQ430を参照のこと）．

2）腟入口径を上回る大きさのものが急速に挿入されると，処女膜・腟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．1件のシステマ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），腟入口を開大（処女膜後部を伸展）させるように大陰唇から会陰に緊張を加え，処女膜（とくに処女膜後部）を起始部から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[9)]．腟鏡は使用しない．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は，処女膜開口部の形態には環状や三日月状などのバリエーションがあり（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

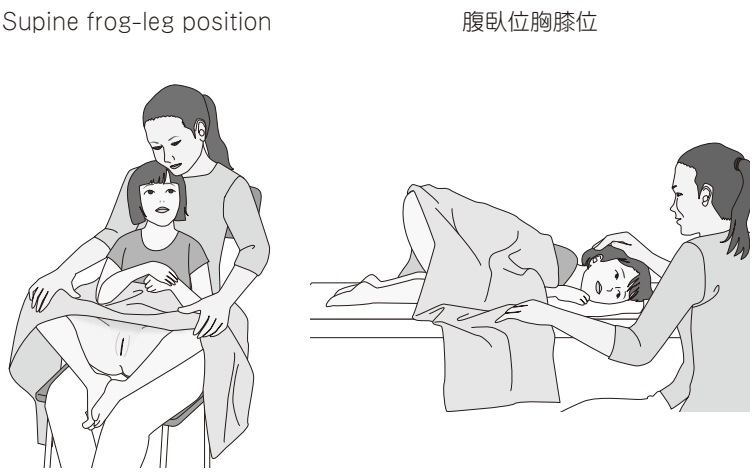
（表1）　性虐待を裏付ける医学的所見[4)5)12)～14)17)]

A．腟性交を確定する所見[4)5)]
　1．腟内の精子
　2．妊娠
B．腟への挿入に伴う損傷による所見（適切な体位と手技による観察を要する）
　1．処女膜・腟等外性器の急性期の損傷（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[4)5)]
　　・処女膜後部，とくに4～8時方向の断裂
　　・処女膜後部，とくに4～8時方向の欠損
C．性的接触による性感染（母子感染および医原性感染を除外）[4)5)14)]
　1．性器および咽頭の淋菌感染症
　2．性器および咽頭のクラミジア感染症
　3．梅毒
　4．HIV感染症
D．性虐待を強く疑う所見（司法面接等により子どもから被害が開示された場合には，性虐待を裏付ける所見）
　1．腟への挿入に伴う損傷の治癒後であることに矛盾しない所見
　　・処女膜辺縁の不整な陥凹*[4)5)]
　　・処女膜進展時に痛みを訴えない腟入口の開大*[12)13)]
　2．性感染（腟トリコモナス症，HSV感染症，尖圭コンジローマ）[4)5)14)]
　3．腟内異物*[12)13)17)]
*過去の国内の裁判で認められた所見

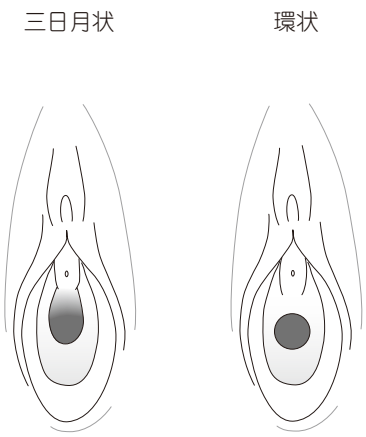
天的に処女膜後部（4 ～ 8 時方向）が欠損しているものは 0 例 [10]，同部に深い切れ込み（断裂）を認めるものも 0 例である [11]．よって，米国のガイドラインでは，急性期の損傷（裂傷・裂創，皮下出血，表皮剥奪），および損傷の治癒後に認められる処女膜後部，とくに 4 ～ 8 時の断裂（処女膜起始部に達する深い切れ込み，図 3 b・c）または欠損（処女膜組織が退縮し確認できない状態，図 3 d）は，挿入を確定する所見と位置づけ，100%のコンセンサスが得られている [5]．したがって，処女膜後部の断裂または欠損を認めた場合は，被害が語られていない場合であっても挿入があったことを医学的に証明しうる．一方，わが国の裁判に関する 2 件の会議録で，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 3 a），および処女膜伸展時に痛みを訴えない腟入口の開大が，挿入を裏付ける所見として法廷で意見採用されている [12][13]．米国のガイドラインでも処女膜起始部に達しない陥凹は挿入を示唆する所見として矛盾しないという位置づけであり，処女膜後部における辺縁の不整な陥凹は，性虐待の開示を医学的に裏付けるものである [5]．

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，ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染症の有無を評価する．

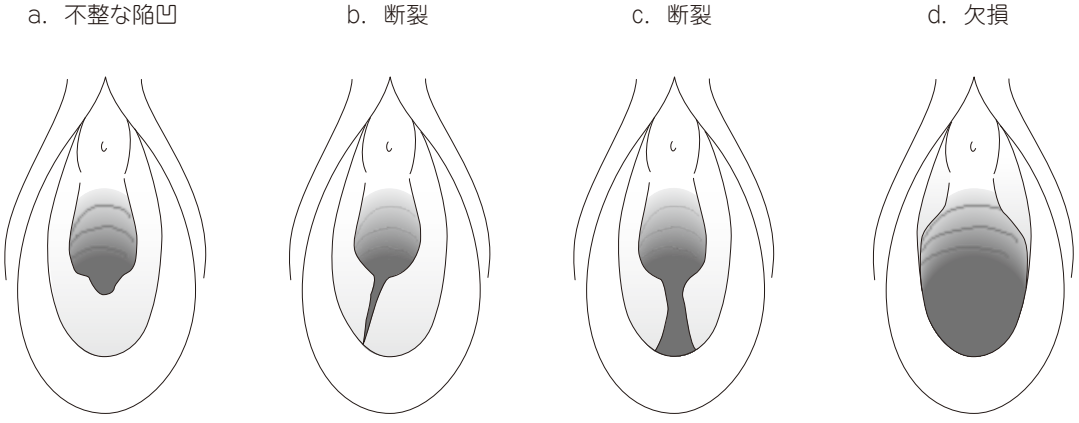
小児の性感染症と性虐待に関する多数の海外報告のうち，1 件のシステマティックレビュー [14] および米国のガイドライン [5] では，母子感染が否定された性感染症のうち，淋菌およびクラミジア感染症，医原



（図 1）　女児の外性器診察時の体位



（図 2）　女児の正常処女膜開口部の形態



（図 3）　処女膜の損傷の治癒後に認められる所見

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年以降のわが国の文献には小児の淋菌感染に関する27 件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などで取り扱われた報告が5 件ある．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 件あるが，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[15]，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考察するこれらの報告にはエビデンスがない．一方，淋菌はジェノタイプによる菌株の同定が可能であり（CQ102 参照のこと），米国の観察研究において全ゲノム解析により加害者を特定しうることが報告されている[16]．わが国でも警察においてゲノム解析が試行段階に入っており，帯下などの主訴で受診した小児で淋菌感染を認めた場合は，司法面接の実施およびゲノム解析や医学的所見の評価を含めて，速やかに児童相談所および警察と対応について協議する．

一方，性虐待と性感染症に関する文献レビューでは，小児の腟トリコモナス症，HSV 感染，HPV 感染はその多くが性虐待によるものであるとしているが[14]，非性的接触での感染が否定できない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，不適切な腟内への異物挿入は性虐待である．海外では，異常帯下や出血などにより受診した小児に腟内異物を認めた例の多くが性虐待であったとする観察研究があり[17]，わが国でも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報告がある[13]．

2．被害児の体表・腟内などから採取された資料からのデオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid：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][8]．あわせて腟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，警察官などの指示に従い，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わが国の症例報告がある[13]．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録する．

4．医療機関には児童相談所への通告義務がある．医療機関を受診し偶発的に被害が語られた場合や，外傷や異常帯下を主訴に受診し，表 1 の医学的所見により性虐待を疑った場合で，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．繰り返し話を聞くことは被害児の心理的負担になり，また供述の信頼性が低下することから，まず警察・検察・児童相談所による司法面接の実施を優先する．また被害児は加害者から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 検索：2011/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search “Child Abuse, Sexual”[majr] or ((“sexually abused”[ti] or “sexual abuse”[ti])

AND (child * [ti] or girl * [ti]))　8,597，#2 Search “Physical Examination”[mesh] or “physical examination”[tiab] or “physical findings”[tiab] or “physical signs”[tiab] 1,464,881，#3 Search #1 and #2 534，#4 Search “Child Abuse, Sexual/diagnosis”[majr] 1,118，#5 Search　#3 or #4 1,370，#6 Search “Colposcopy”[mesh] or “Genitalia, Female”[mesh] or “Anal Canal”[mesh] or genital[tiab] or anogenital[tiab] or anal[tiab] or hymen * [tiab] 373,411，#7 Search “Sexually Transmitted Diseases”[mesh] or sexually-transmi * [tiab] or HIV[tiab] or Chlamydia[tiab] or Gonorrhea[tiab] or Condyloma * [tiab] 484,645，#8 Search “Forensic Medicine”[mesh] or “legislation and jurisprudence”[sh] or forensic[tiab] or legal[tiab] 432,129，#9 Search #6 or #7 or #8 1,249,087，#10 Search #5 and #9 753，#11 Search #5 Filters: English, Japanese, from 2011-2020 148．重要な文献をハンドサーチで追加した．

医中誌検索：1964/01/01 ～ 2020/12/31

#1 Search 性的児童虐待/MTH or 性的児童虐待/TA 372，#2 Search 性虐待/TA or 性的虐待/TA 535，#3 Search 小児/TA or 児童/TA or 子供/TA or 子ども/TA or 少女/TA or 若年/TA 437,651，#4 Search #2 and #3 321，#5 Search #1 or #4 546，#6 Search 理学的検査/TH 354,774，#7 Search SH =診断 1,373,693，#8 Search 診察/TA or 診断/TA or 所見/TA or 検査/TA or 観察/TA 1,630,209，#9 Search 診断/TH　3,125,256，#10 Search #6 or #7 or #8 or #9 4,343,719，#11 Search #5 and #10 138，#12 Search (#11) and (DT = 1964:2020 LA =日本語 , 英語) 138．小児の淋菌感染症および性器クラミジア感染症に関しては，医中誌で検索可能な期間（1964/01/01 ～ 2022/04/30）で「小児」「淋菌感染症」「クラミジア」のキーワードで検索を追加した．

文　献

1）Sugue-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）Christian C, et al.: Pediatrics 2000; 100: 100—104 PMID:10878156 (II)
4）Adams JA, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2016; 29: 81—87 PMID: 26220352 (I)
5）Adams JA, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2018: 31: 225—231 PMID: 29294380 (I)
6）Gallion HR, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2016: 29: 604—611 PMID: 27184537 (II)
7）Smith TD, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2018: 31: 79—83 PMID: 29111300 (II)
8）World Health Organization: Guidelines for medico-legal care of victims of sexual violence, Geneva: World Health Organization, 2003 (I)
9）Berkoff MC, et al.: JAMA 2008; 300: 2779—2792 PMID: 19088355 (I)
10）Pillai M: J Pediatr Adolesc Gynecol 2008; 21: 177—185 PMID: 18656071 (II)
11）Heger AH, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2002; 15: 27—35 PMID: 11888807 (II)
12）高瀬　泉, 他：山口医学　2017；65：197—198　医中誌：2017048147 (III)
13）高瀬　泉, 他：日本法医学雑誌　2015；69：167　医中誌：2016106793 (III)
14）Hammerschlag MR, et al.: Clin Microbiol Rev 2010; 23: 493—506 PMID: 20610820 (II)
15）Benia LR, et al.: J Child Sex Abus 2015; 24: 259—279 PMID: 25942285 (I)
16）Francés-Cuesta C, et al.: Forensic Sci Int Genet 2019: 42: 141—146 PMID: 31319352 (III)
17）Herman-Giddens ME.: Acta Pediatr Adolesc Med 1994: 148: 195—200 PMID: 8118540 (III)

CQ432　性別不合（性同一性障害）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. 期待される効果と限界，有害事象およびその予防・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，トランス男性）に対してはアンドロゲン製剤を用いる.（B）
4. male-to-female（MTF，トランス女性）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は，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. ホルモン療法などにより見た目と戸籍の性の不一致がある段階においては，社会生活上の困難に対して，必要に応じて意見書の記載などの支援を行う.（C）

Key words：性同一性障害, 性別不合, 性別違和, ホルモン療法, 第２次性徴抑制治療, 望む性での生活

▷解　説

性別不合（gender incongruence：GI）は，出生時に割り当てられた性（assigned sex，通常，身体の性に基づき指定される）と実感する性（experienced gender），あるいは性自認（gender identity）とが一致しないために，出生時に指定された性に持続的な違和感をもつものであり，出生時に割り当てられた性が女性で，実感する性（性自認）が男性であるFTM（female-to-male，トランス男性，トランスジェンダー男性，assigned female at birth：AFAB）と，出生時に割り当てられた性が男性で，実感する性（性自認）が女性であるMTF（male-to-female，トランス女性，トランスジェンダー女性，assigned male at birth：AMAB）などがある.

DSM-5[1]では，“gender identity disorder”を“gender dysphoria”に改め，これに対応する病名を日本精神神経学会は「性別違和」とする用語翻訳ガイドラインを発表した[2]．また，性分化疾患（disorder of sex development：DSD）の場合も，出生時に割り当てられた性と実感する性（性自認）とが一致しないために違和感をもつ例が含まれるため，「性別違和」と診断することが可能となった．ICD-11[3]では，“gender identity disorder”（性同一性障害）が“gender incongruence”と改称され，厚生労働省は対応する新病名を「性別不合」とする予定である（2023年４月１日時点では未発表）．なお，2018年４月の診療報酬改定により性別適合手術が保険収載されたが，適用病名は性同一性障害である.

１．GI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，産婦人科医，泌尿器科医のほか，心理専門家，ソーシャルワーカーなどからなる医療チームによって診断・治療方針の決定を行うことが望ましい[4]．本稿ではGI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，出生時に指定された性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，性別違和感による苦悩を軽減し，望む性での生活（real life experience）を

容易に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，さらに家族関係や職場での適応への影響も配慮したうえで，治療の適否を判断する[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]．ホルモン療法の対象は原則的に 18 歳以上であるが，1 年以上医療チームで経過を観察し，とく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[4]．

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，いったん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）．将来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 6 を参照のこと）を含めて説明し，同意を得て治療を行う[6][7]．

わが国では，法律上，性別適合手術などにより生殖能力を欠くことが戸籍上の性別変更の条件となって

（表 1a）　男性ホルモンの作用と効果が予測される期間 A

作用	効果が現れ始める時期	効果が最大になる時期 B
脂肌／ニキビ	1-6 ヶ月	1-2 年
顔／体毛の増加	3-6 ヶ月	3-5 年
頭皮の抜け毛	＞ 12 ヶ月 C	個人差が大きい
筋量／筋力の増加	6-12 ヶ月	2-5 年 D
体脂肪の再分布	3-6 ヶ月	2-5 年
月経停止	2-6 ヶ月	n/a
陰核肥大	3-6 ヶ月	1-2 年
膣の萎縮	3-6 ヶ月	1-2 年
声の低音化	3-12 ヶ月	1-2 年

A．Hembree et al.（2009）を許可をえて引用。
B．推定値には公開あるいは非公開情報である臨床知見を使用。
C．年齢に大きく依存し、遺伝形質の影響は極めて少ないと思われる。
D．運動量に大きく既存する。

（表 1b）　女性ホルモンの作用と効果が予測される期間 A

作用	効果が現れ始める時期 B	効果が最大になる時期 B
体脂肪の再分布	3-6 ヶ月	2-5 年
筋量／筋力の減少	3-6 ヶ月	1-2 年 C
皮膚の軟化／皮脂の減少	3-6 ヶ月	不明
性欲減退	1-3	1-2 年
勃起力の低下	1-3	3-6 ヶ月
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 ヶ月	2-3 年
精巣重量の減少	3-6 ヶ月	2-3 年
精子形成の減少	個人差が大きい	個人差が大きい
体毛および顔の毛の脱毛と低成長	6-12 ヶ月	＞ 3 年 D
男性型脱毛症（禿げ）	再発毛なし、1-3 ヶ月脱毛停止	1-2 年

A．Hembree et al.（2009）を許可をえて引用。
B．推定値には公開あるいは非公開情報である臨床知見を使用。
C．年齢に大きく依存し、遺伝形質の影響は極めて少ないと思われる。
D．男性の顔の毛や体毛の完全脱毛には、電気脱毛、レーザー脱毛、あるいはその療法が必要になる。

（文献 6，p37－38，WPATHの許諾を得て掲載）

いること，同性婚が認められていないこと，また，日本産科婦人科学会らは代理懐胎を認めていないことから，異性愛（性自認をもとに考える）の場合，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困難である．

海外では，自身の凍結精子や卵子，提供された精子や卵子，代理懐胎などで挙児に至る例がある．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例の報告がある．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[6]．わが国でも，ホルモン療法開始前に精子凍結や卵子凍結を行う例も知られており，同性愛の例で，戸籍の性別を男性から女性に変更したMTFが性別適合手術前に凍結保存していた精子を使用し，その女性パートナーが出産した例も知られている．

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のレジメン（国内承認薬を用いる場合）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[5)7)8)]．

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のレジメン（国内承認薬を用いる場合）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[5)7)9)]．

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）などの抗アンドロゲン薬かゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：GnRH）アナログの併用を検討する[5)7)9)]．

5．思春期（タナー分類2期以上）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当事者に対して，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[4)10)]．

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（ヘマトクリット値＞ 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[5)7)]．

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ほうが，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[5)]．

7．GI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GI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，ホルモン療法など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・職域などの生活環境での摩擦が発生しやすい．このような背景のもと，長期のホルモン療法によっても総死亡率およびがんによる死亡率は一般人口と同等であるとされるものの[11)]，

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%高いことが知られている[12]．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，職域など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[4)6)]．具体的な支援の方法については，WPATHのケア基準第7版[6)]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．また，医中誌で性同一性障害，性別違和，ホルモン療法のキーワードで検索した．ともに検索期間は2000/01/01～2022/04/30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, 5 Edition, DSM-5. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013
2）日本精神神経学会・精神科用語検討委員会：精神神経学雑誌　2014；116：429―457　医中誌：2014296067
3）World Health Organization: ICD-11(International Classification of Diseases 11th Revision): https://icd.who.int/en（最終アクセス日 2022年12月14日）
4）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版改），2018年1月20日発行：https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/gid_guideline_no4_20180120.pdf（最終アクセス日 2022年12月14日）
5）Hembree WC, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 3869―3903 PMID: 28945902
6）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 2022年12月14日）
7）T'Sjoen G, et al.: Endocr Rev 2019; 40: 97―117 PMID: 30307546
8）Irwig MS: Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 301―311 PMID: 27084565
9）Tangpricha V, den Heijer M: Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 291―300 PMID: 27916515
10）Mahfouda S, et al.: Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 484―498 PMID: 30528161
11）Meriggiola MC, et al.: Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83: 597―606 PMID: 25692791
12）Meriggiola MC, et al.: Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83: 607―615 PMID: 25692882

索引

［あ］
悪性化…… CQ221
アロマターゼ阻害薬…… CQ326
アンチ・ドーピング…… CQ406
アンドロゲン不応症候群…… CQ315

［い］
医学的評価…… CQ431
異形乳管過形成…… CQ227
異常子宮出血…… CQ301
一次予防…… CQ415
遺伝性乳がん卵巣がん…… 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…… CQ411
うつ病…… CQ407, CQ411

［え］
エストロゲン・プロゲスチン配合薬…… CQ304
エストロゲン・プロゲスチン療法…… CQ310
エストロゲン補充療法…… CQ225

［お］
温存治療…… CQ204

［か］
外陰掻痒症…… CQ420
外陰腟萎縮…… CQ421
外傷…… CQ429, CQ430
外来患者…… CQ229
カウンセリング…… CQ408
過活動膀胱…… CQ425
過活動膀胱症状質問票…… CQ425
過凝固…… CQ410
荷重負荷運動…… CQ416
ガス失禁…… CQ428
家族性腫瘍…… CQ228
過多月経…… CQ215, CQ218, CQ306
合併症…… CQ314
カベルゴリン…… CQ323
監護者性交等罪…… CQ431
がん・生殖医療…… CQ328
カンジダ外陰腟炎…… CQ107
冠動脈疾患…… CQ409
漢方薬…… CQ412
漢方療法…… CQ408
管理…… CQ204

［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
偽陽性…… CQ230
強制性交等罪…… CQ430
緊急避妊法…… CQ404

［く］
クラミジア子宮頸管炎…… CQ101
クロミフェン…… CQ320
クロミフェンクエン酸塩…… CQ326

［け］
経過観察…… CQ224
頸管因子検査…… CQ318
頸管ポリープ切除術…… CQ206
経口エストロゲン製剤…… CQ410
経口抗菌薬…… CQ229
経口避妊薬…… CQ402
経腟超音波断層法…… CQ212
茎捻転…… CQ219
月経困難症…… CQ309, CQ310
月経周期異常…… CQ309
月経前症候群…… CQ405
月経前不快気分症候群…… CQ405
原因不明不妊…… CQ320
嫌気性菌…… CQ108
検出率…… CQ210
原発性無月経…… CQ311

［こ］
抗 RANKL 抗体 …… CQ418
抗うつ薬…… CQ411
抗菌薬の選択…… CQ110
高血圧…… CQ414
高ゴナドトロピン値…… CQ313
抗コリン薬…… CQ425
甲状腺自己抗体…… CQ319
甲状腺疾患…… CQ407
更年期…… CQ407
更年期障害…… CQ407, CQ408
更年期症状…… CQ407, CQ408

高年女性…… CQ320
抗不安薬…… CQ411
抗ミュラー管ホルモン…… CQ318
肛門括約筋断裂…… CQ428
骨粗鬆症…… CQ406
骨盤臓器脱…… CQ426, CQ427
骨盤底筋訓練…… CQ424
骨盤内炎症性疾患…… CQ109, CQ110
骨密度…… CQ417
ゴナドトロピン製剤…… CQ324
ゴナドトロピン療法…… CQ320
コルポスコピー…… CQ202
混合性尿失禁…… CQ424
コンディション…… CQ406

［さ］
細菌性腟症…… 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…… CQ411

［し］
ジエノゲスト…… 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…… CQ207, CQ208, 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…… CQ215, CQ308
子宮内避妊用具…… CQ403
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
子宮内膜ポリープ切除術…… CQ212
子宮内留置バルーンタンポナーデ…… CQ308
子宮卵管造影…… CQ322
脂質異常症…… CQ414, CQ415
思春期…… CQ309
視床下部性無月経…… CQ406
視触診…… CQ226
司法…… CQ429, CQ430
若年成人平均値…… CQ417
手術療法…… CQ221, CQ427
出血性黄体嚢胞…… CQ220
腫瘍マーカー…… CQ230
潤滑ゼリー…… CQ413
消退出血…… CQ304
静脈血栓塞栓症…… CQ401, CQ409
初経遅延…… CQ311
女性アスリートの三主徴…… CQ406
女性下部尿路症状…… CQ422
女性性機能不全…… CQ413
初発型性器ヘルペス…… CQ103
腎盂腎炎…… CQ111
神経性やせ症…… CQ312
人工授精…… CQ320, CQ325
診断…… CQ106, CQ426
心理療法…… CQ408

［す］
スクリーニング…… CQ112
スタチン…… CQ415
ステロイド外用剤…… CQ420
ストレステスト…… CQ423

［せ］
精液検査…… CQ318
生活習慣…… CQ415
生活習慣病…… CQ414
性感染症…… CQ112, CQ431
性虐待…… CQ431
精子無力症…… CQ321
脆弱性骨折…… CQ417
生殖補助医療…… CQ325
性腺異形成…… CQ315
性的虐待…… CQ102
性同一性障害…… CQ432
性分化疾患…… CQ315
性別違和…… CQ432
性別不合…… CQ432
性暴力…… CQ430
セックス・セラピスト…… CQ413
接触皮膚炎…… CQ420
切迫性尿失禁…… CQ423
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
…… CQ411
尖圭コンジローマ…… CQ104
仙骨神経刺激療法…… CQ428
潜在性甲状腺機能低下症…… CQ319

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
…… CQ405, CQ411
先天異常…… CQ317

［そ］
双角子宮…… CQ316
相互転座…… CQ329
造腟術…… CQ317
続発性無月経…… CQ302, CQ313

［た］
ターナー症候群…… CQ314
体外受精…… CQ322
体重減少性無月経……CQ303, CQ310, CQ312
大豆イソフラボン…… CQ412
第 2 次性徴 …… CQ311
第 2 次性徴抑制治療 …… CQ432
多胎妊娠…… CQ324
多嚢胞性卵巣症候群…… CQ302, CQ303,
CQ326, CQ327
単純ヘルペスウイルス…… CQ103
男性不妊…… CQ321

［ち］
逐次療法…… CQ418
腟・外陰部レーザー治療…… CQ421
血の道症…… CQ412
遅発思春期…… CQ311
遅発初経…… CQ311
着床前遺伝学的検査…… CQ329
中隔子宮…… CQ316
治療……CQ106, CQ204, CQ427

［て］
低エストロゲン値…… CQ313
提供精子を用いた人工授精…… CQ321
低骨密度…… CQ310
低侵襲代用法…… CQ205
低用量エストロゲン局所療法…… CQ421
低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬
……CQ221, CQ222, CQ305,
CQ306, CQ405
低用量経口避妊薬…… CQ401
低用量漸増法…… CQ324
デノスマブ…… CQ418
テルグリド…… CQ323
電気・磁気刺激療法…… CQ424

［と］
糖尿病…… CQ414
銅付加子宮内避妊具…… CQ404
届出…… CQ105
ドパミン作動薬…… CQ323
ドメスティック・バイオレンス…… CQ429
トラネキサム酸…… CQ306, CQ307
トリコモナス感染症…… CQ106

［に］
乳がん…… CQ409
乳がん検診…… CQ226
乳腺症…… CQ227
尿意切迫感…… CQ422
尿失禁…… CQ422
尿流動態検査…… CQ423
尿路感染症…… CQ111
妊娠…… CQ314, CQ429
認知行動療法…… CQ408
妊孕性温存…… CQ328

［ね］
年齢…… CQ320

［の］
脳卒中…… CQ409
嚢胞…… CQ219
望む性での生活…… CQ432
ノルエチステロン…… CQ304

［は］
パール指数…… CQ401
バイオフィードバック法…… CQ424
梅毒…… CQ105
排尿困難…… CQ422
排卵障害……CQ302, CQ307, CQ324
排卵誘発…… CQ303
排卵誘発周期…… CQ325
ハイリスクHPV …… CQ203
破綻出血…… CQ304
パッドテスト…… CQ423
発熱性好中球減少症…… CQ229
バルトリン腺…… CQ223

［ひ］
ビスホスホネート…… CQ418
ビタミンD…… CQ418
避妊…… CQ403
標準体重…… CQ312
頻尿…… CQ422
頻発月経…… CQ302

［ふ］
不育症…… CQ316, CQ329
フィブラート…… CQ415
腹圧性尿失禁…… CQ423, CQ424
腹腔鏡…… CQ322
腹腔内出血…… CQ220
副効用…… CQ401
副反応…… CQ208
婦人科悪性腫瘍…… CQ225
婦人科がん…… CQ224
婦人科がんサバイバー…… CQ419
不定愁訴…… CQ408
ブドウ種子ポリフェノール…… CQ412
不妊症…… CQ316
フルコナゾール…… CQ107
フレイル…… CQ419
プロゲスチン…… CQ221, CQ222
プロゲスチン療法…… CQ310
ブロモクリプチン…… CQ323

［へ］
閉経関連泌尿生殖器症候群…… CQ421
ペッサリー療法…… CQ427
便失禁…… CQ428

［ほ］
法医学…… CQ431
膀胱炎…… CQ111
膀胱痛…… CQ422
乏精子症…… CQ321
ホルモン補充療法…… CQ225, CQ315, CQ408, CQ409, CQ410, CQ411, CQ415, CQ416, CQ421
ホルモン療法…… CQ307, CQ314, CQ432

［ま］
マイクロ波子宮内膜アブレーション…… CQ218
慢性異常子宮出血…… CQ306
慢性腎臓病…… CQ414
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…… CQ321
無排卵性月経…… CQ303

［め］
メタボリックシンドローム…… CQ419
メトホルミン…… CQ326

［や］
夜間頻尿…… CQ422

［ゆ］
有害事象…… CQ409

［ら］
卵管鏡…… CQ322
卵管形成術…… CQ322
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, CQ409
卵巣機能…… CQ221
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…… CQ406
良性腫瘍…… CQ219
淋菌感染症…… CQ102
リンパ浮腫…… CQ419

［れ］
レーザー蒸散術…… CQ205
レトロゾール…… CQ320
レボチロキシン…… CQ319
レボノルゲストレル…… CQ404
レボノルゲストレル放出子宮内システム…… CQ211, CQ215, CQ217, CQ222, CQ305, CQ306, CQ403

［ろ］
ロコモティブシンドローム…… CQ419

［わ］
ワクチン接種…… CQ209
ワンストップ支援センター…… CQ430

［数字］
40 歳未満 …… CQ313
46,XY 性分化疾患 …… CQ315

4価HPVワクチン …… CQ104
9価HPVワクチン …… CQ104

[A]
ACHES …… CQ401
AUB …… CQ301

[B]
Bartholin gland abscess …… CQ223
Bartholin gland cyst …… CQ223
BMI …… CQ312
BV …… CQ108
β_3アドレナリン受容体作動薬 …… CQ425

[C]
CA125 …… CQ230
CIN1 …… CQ204
CIN2 …… CQ204
CKD …… CQ414
COVID-19 …… CQ402, CQ410

[D]
DSM-5 …… CQ413
DV防止法 …… CQ429

[E]
EP配合薬 …… CQ304
ET …… CQ225

[F]
FLUTS …… CQ419, CQ422
Fracture Risk Assessment Tool …… CQ417
FRAX …… CQ416, CQ417

[G]
GnRHアゴニスト …… CQ215, CQ216
GnRHアンタゴニスト …… CQ215, CQ216

[H]
Hardy手術 …… CQ323
HIV …… CQ105
HMG-CoA還元酵素阻害薬 …… CQ415
HPV …… CQ207, CQ208, CQ209
HPV検査 …… CQ202, CQ203
HPVジェノタイプ …… CQ204
HPVワクチン …… CQ207, CQ208, CQ209
HRT …… CQ225, CQ315, CQ408, CQ409, CQ410, CQ411, CQ415, CQ416, CQ421

[I]
IUD …… CQ403

[L]
LEEP …… CQ205
LEP …… CQ221, CQ222, CQ305, CQ306, CQ405
liquid-based cytology …… CQ201
LNG-IUS …… CQ211, CQ215, CQ217, CQ222, CQ305, CQ306, CQ403
Lynch症候群 …… CQ228

[M]
MEA …… CQ218
medroxyprogesterone acetate …… CQ211
micro TESE …… CQ321
microwave endometrial ablation …… CQ218
MMG …… CQ226
MPA …… CQ211

[N]
NSAIDs …… CQ305
Nugent score …… CQ108

[O]
OABSS …… CQ425
OC …… CQ401
OC・LEP …… CQ402
OC・LEPガイドライン …… CQ401

[P]
PALM-COEIN分類 …… CQ301
PCOS …… CQ302, CQ303, CQ326, CQ327
PID …… CQ109, CQ110
PMDD …… CQ405
PMS …… CQ405
POF …… CQ313
POI …… CQ313
POP-Q法 …… CQ426
P-QOL …… CQ426

[R]
Robertson転座 …… CQ329
RPR …… CQ105

[S]
SERM …… CQ418
SNM …… CQ428
SNRI …… CQ411
SSRI …… CQ405, CQ411
swim up法 …… CQ325

S-エクオール …… CQ412

[T]

TESE …… CQ321
TPHA …… CQ105
TSH …… CQ319

[U]

UAE …… CQ215
UDS …… CQ423
UTI …… CQ111

[V]

VTE …… CQ401, CQ409
VVC …… CQ107

[X]

XY 女性 …… CQ315

[Y]

YAM …… CQ417
young adult mean …… CQ417