

診療ガイドライン婦人科外来編 2023 年

第 3 回 コンセンサスミーティング用資料

<診療ガイドライン婦人科外来編 2023 (案)>

第3回「診療ガイドラインー婦人科外来編 2023」コンセンサスミーティング用資料
東京 (TKP 東京駅カンファレンスセンター)
2022年8月28日(日) 13:30~16:45

1. 本書の構成

この資料には2020年度版から改訂あるいは新規に作成された Clinical Question (CQ) のうちの13項目と、それに対する Answer が示されている。各 Answer 末尾には推奨レベル (A、B あるいは C) が記載されている。解説中には Answer 内容にいたった経緯等が文献番号とともに記載され、最後にそれら解説の根拠となる文献が示されている。各文献末尾にはそれら文献のエビデンスレベル (I、II あるいは III) が示されている。

2. 本書の目的

現時点でコンセンサスが得られ、適正と考えられる標準的婦人科外来での診断・治療法を示すことである。本書の浸透により、以下の5点が期待される。

- 1) 患者の健康維持のため
- 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

3. 本書の対象と利用法

日常、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・治療が可能な施設が多数存在しているからである。「自施設で対応困難な検査・治療等が推奨されている場合の解釈」で記載したように自施設では実施困難と考えられる検査・治療が推奨されている場合は「それらに対応できる施設に相談・紹介・搬送する」ことが推奨されていると解釈する。本書の解説では患者からの視点にも注意を払っており、しばしば患者及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、メディ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。

4. 責任の帰属

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

5. 作成の基本方針

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 回の作成委員会が開催され、原案作成を担当した。各 CQ/A に関しては、それぞれに関連するキーワードにより 2009 年 1 月から 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ない、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。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法・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だけでなく、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、これをもと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、コンセンサス会議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いて、本ガイドラインを完成させた。

従来のガイドラインでは、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。評価委員会は、各 Answer 末尾（ ）内には推奨レベル（A、B あるいは C）が記載されている。解説中には Answer 内容に至った経緯等が文献番号とともに記載され、最後にそれら解説の根拠となった文献が示されている。各文献末尾にはそれら文献の PMID（*PMID から論文にアクセスする方法を参照）とエビデンスレベル（I、II、あるいは III）が示されている。

6. 推奨レベルの解釈

Answer 末尾の（A、B、C）は推奨レベル（強度）を示している。これら推奨レベルは推奨されている検査法・治療法の臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済的観点等を総合的に勘案し、必ずしもエビデンスレベルとは一致していない。推奨レベルは以下のように解釈する。

A：（実施すること等を）強く勧める

B：（実施すること等が）勧められる

C：（実施すること等が）考慮される（考慮の対象となる、という意味）

Answer 末尾動詞が「〇〇〇を行う。（A）」となっている場合、「〇〇〇を行うことが強く勧められている」と解釈する。「〇〇〇を行う。（C）」となっている場合、「〇〇〇を行うことは考慮の対象となる」と解釈する。（B）は A と C の中間的な強さで勧められていると解釈する。

7. 自施設で対応困難な検査・治療等が推奨されている場合の解釈

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

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

B：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「勧める」

C：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「考慮する」

以下に解釈例を示す。

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

解釈：コルポスコピーを行うことが困難な施設では、必要が生じた際には対応可能な施設への相談・紹介が必要であり、それを勧められていると解釈する。
（新規 CQ に掲載されているのか確認が必要）

8. 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、又は権威者の意見

9. 適応外の薬剤の投与、医療機器を使用した検査・処置についての留意点

添付文書に記載されていない（医薬品医療機器等法〔旧薬事法〕で承認されていない）効能・効果を目的とした使用、用法・用量での薬剤の使用、すなわち適応外の医薬品あるいは医療機器の使用が本書中に記載してある箇所がある。それらは、内外の研究報告から有用であり、利益が不利益を相当程度上回るとの判断から、その使用法を記載している。しかしながら、適応外使用は、添付文書上の安全性、有効性が検討されていないものも含まれる。さらに医薬品の使用で健康被害が起こった場合、医薬品副作用被害救済制度が適用されない可能性もある。したがって、これら薬剤の投与、医療機器の使用、検査、処置が適応外である場合には、インフォームドコンセント後に行うことが望ましい。これら薬剤の使用法や検査・処置については、学会・医会としては今後、適応拡大について関係者に働きかけていくことになる。

10. 改訂

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

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023 版第 3 回コンセンサスミーティング候補案

N は新規 CQ

2023 版 CQ	タ イ ト ル	担 当
111	尿路感染症の診断と治療は？	田中京子
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？ ー子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除くー	有本貴英
228	家族性腫瘍について問われた場合の対応は？	中島彰俊
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？	梶山広明
312	体重減少性無月経の取り扱いは？	高橋俊文
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？	岩瀬明
327	卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症・重症化予防と管理は？	岩瀬明
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？	福原理恵
416	骨粗鬆症を予防するには？	五十嵐敏雄
417	閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？	五十嵐敏雄
418	閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？	五十嵐敏雄
421	閉経後の女性に膣・外陰部の不快症状の訴えがあったら？	篠原康一

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023 版第 3 回コンセンサス会議
CQ&A 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
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)
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い？ ー子宮鏡下や腔式の筋腫摘出術だけで対応できる症例を除くー	1	B		100 (29/29)	
		2	B		100 (29/29)	
		3	C			100 (29/29)
		4	C			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)	
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)
312	体重減少性無月経の取り扱いはい？	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)	
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い？	1	C			
		2	B			
327	卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症・重症化予防と管理はい？	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)	

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
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	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）
421	閉経後の女性に膣・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）	
		5	C	作成者から削除の提案		

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する。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 B-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) 妊娠中はセフェム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 B 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、感染の位別により下部尿路 (膀胱炎) と上部尿路 (腎盂腎炎) に分類され、単純性と複雑性では治療が異なる。通常、急性は単純性、慢性は複雑性であることから、実際的には急性単純性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症の 3 者に分類される¹⁾。また、症状はないが尿路に細菌が存在している状態は無症候性細菌尿 (asymptomatic bacteriuria : ASB) として定義される。診断には詳細な問診を行ったうえで膿尿と細菌尿を証明する²⁾³⁾。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 10^5 CFU/mL 以上の菌を認める場合、またはカテーテル尿で 1 回でも 10^2 CFU/mL 以上の菌を認める場合に定義される⁷⁾⁸⁾。ASB は治療しても、症候性の UTI を減らすことは証明されていないが、妊娠中は、ASB から腎盂腎炎を発症するリスクが非妊娠時に比べ高く、抗菌薬の投与は有用である⁹⁾。ASB を加療することで、早産のリスク因子の一つである腎盂腎炎や低出生体重児の発症率が減少するという報告があり¹⁰⁾¹¹⁾、海外では妊娠初期の積極的な ASB のスクリーニング検査と治療が推奨されている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 (*S.saprophyticus* など) が多く、大腸菌はセフェム系、キノロン系ともに 90%以上の感受性が認められるが、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⁾。

日本でも近年、ホスホマイシン 1g(ホスミシン®錠 250mg 1回4錠 または ホスミシン®錠 500mg 1回2錠)や¹⁸⁾、ファロペネム 200mg (ファロム®錠 200mg 1回1錠)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sporin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⁾。

妊婦 (または妊娠の可能性のある女性) の膀胱炎の場合は、ペニシリン系やセフェム系抗菌薬の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。

(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®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®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
クラブラン酸カリウム, アモキシシリン水和物	オーグメンチン®錠250mg	1回1錠1日3回7日間
セファクロル	ケフラール®250mg	1回1錠1日3回7日間
セフジニル	セフゾン®100mg	1回1錠1日3回5~7日間
セカボン・ピボキシル	フロモックス®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®100mg	1回1錠1日3回3~7日間
セフボドキシム・プロキセチル	パナン®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)

第一選択

一般名	商品名	使用方法
クラブラン酸カリウム, アモキシシリン水和物	オーグメンチン®錠250mg	1回1錠1日3回7日間
セファクロル	ケフラール®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®100mg	1回1錠1日3回5~7日間
セカボン・ピボキシル	フロモックス®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®100mg	1回1錠1日3回3~7日間
セフボドキシム・プロキセチル	パナン®100mg	1回1錠1日2回3~7日間

や

(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®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®150mg	1回1錠1日3回7～14日間

第二選択

セフトレンピボキシル	メイアクト®100mg	1回2錠1日3回14日間
セカボン・ピボキシル	フロモックス®75mg	1回1錠2日3回14日間
セフボドキシム・プロキセチル	バナン®100mg	1回2錠1日2回14日間

検索キーワード: PubMed で urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, ESBL, surveillance, pyelonephritis, guideline, pregnancy のキーワードで検索した。検索期間は 1990/01/01～2022/04/30 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: 尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第1版—. 日本化学療法学会雑誌 2009; 57: 511—525 医中誌: 2010064028
- 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.: Cnin Infect Dis 2019; 68(10): 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: 女性性器感染症. 3 尿路感染症, 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: 2010279108 (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

GL ガイドライン婦人科外来編案

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)

ガイドライン婦人科外来編案

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

Answer

1. 過多月経、月経困難症、圧迫症状、不妊などの症状を有する場合や、長径が 5～6cm を超えた場合は、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過ぎない。

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を考慮する⁴⁾。漿膜下子宮筋腫は不妊よりも流産との関連がいわれており⁵⁾、症例によっては筋腫核出術を考慮する。また、核出術の決定には、患者の年齢も重要な要素である。近年の晩婚化、晩産化の傾向は挙児希望の年齢と子宮筋腫の好発年齢の一致を来しており⁶⁾、高年齢の挙児希望者については、生殖補助医療 (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。子宮筋腫核出術後に必要とされる避妊期間を定めることは難しいが、術後の避妊期間を 3～6 か月としている場合が多い。この点からも、高年齢の挙児希望者については速やかに適切な判断が必要である。筋腫核出後の再発は 15～30%⁷⁾⁸⁾あるとされ、手術施行に際しては再発の可能性について

十分に説明し理解を得ておくことが重要である。術前の GnRH アゴニストあるいは GnRH アンタゴニストの使用は貧血の改善，筋腫核の縮小効果，子宮への血流の減少による術中出血の減少が期待されて用いられることが多いが，GnRH アゴニストあるいは 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，腹腔鏡下の子宮筋腫核出術がある。術式と子宮破裂の関係についての結論は得られていない。筋腫核出層が子宮筋全層にわたった場合，多数の筋腫を核出した場合，筋層内筋腫核出と既往帝王切開の既往がともにある場合⁹⁾等には，選択的帝王切開術を行う。

3. 4. 「産婦人科診療ガイドライン産科編」⁹⁾にもあるように，子宮筋腫は妊娠中に切迫流産，胎位異常，前置胎盤，常位胎盤早期剥離などさまざまな影響を及ぼす。さらに，分娩時には陣痛異常，異常出血など，産褥期にも腹痛や悪露排出障害を及ぼす可能性がある。前回妊娠・分娩時に筋腫による異常があった場合には筋腫核出術を勧める。また，婦人科手術時に子宮筋腫核出術を行うことも考慮されてよい。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 のキーワードを用いて検索した。また，医学中央雑誌で子宮筋腫，子宮筋腫核出術，治療のキーワードを用いて検索した。ともに検索期間は 1990/01/01～2022/04/30 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) 第 16 表母の年齢別，出産順位別，出生数の年次推移．母子保健の主なる統計—平成 22 年度刊行一，母体保健事業団，2010；51—52
- 7) 北出真理：産科と婦人科 2012; 3: 319—330 医中誌：2012150065 (III)
- 8) Candiani GB, et al.: Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 385—389 PMID: 2031897 (III)
- 9) 日本産科婦人科学会，他編：CQ403 帝王切開既往妊婦が経陰分娩 (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

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、少なくとも第 2 度近親者まで家族歴を聴取する。(C)
2. 家族性腫瘍を疑った場合は必要に応じて遺伝カウンセリング、遺伝学的検査の選択肢を提示し、対応可能な施設へ紹介する。(B)

Key words : 家族性腫瘍, 遺伝性乳癌卵巣癌, 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(一般の癌よりも若くして癌になる)、多重癌(一つの臓器にいくつも癌ができたり、いくつかの臓器に別々に癌ができたりする)あるいは、両側癌(乳腺などの両側性臓器では両方が癌になってしまう)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、遺伝性乳癌卵巣癌症候群(hereditary breast and ovarian cancer syndrome: 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、家系内に乳癌・卵巣癌(卵管癌・腹膜癌を含む)、膵癌、前立腺癌などが好発する。*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者では 70 歳までに、卵巣癌の累積発症率が約 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、大腸癌や子宮体癌(子宮内膜癌)、卵巣癌、胃癌、胆道癌、腎盂・尿管癌、小腸癌、脳腫瘍などの関連腫瘍が、Li-Fraumeni 症候群においては軟部組織肉腫、骨肉腫、脳腫瘍、副腎皮質癌、(閉経前)乳癌、Cowden 症候群(多発性過誤腫症候群)では乳癌、子宮体癌、甲状腺癌、大腸癌、腎細胞癌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癌予防に直結し、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癌予防法(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、「自分も癌になりやすいのではないか」または「すでに自分は癌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優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。また遺伝性腫瘍では非遺伝性腫瘍(散発性腫瘍)と比較して若年性発症、重複癌発症、また乳腺など左右両側性の臓器では両側の癌発症がみられるという特徴がある。そのため遺伝性腫瘍の発見にはまず詳細な家族歴の聴取が重要である。本邦においても、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⁾。

癌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，新たな癌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）へ紹介する指針は複数存在する⁴⁾．その拾い上げ法には，「遺伝性乳がん卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン 2021 年版」における米国 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では，患者向け問診表を公表している（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，対応可能な施設へ紹介を行い専門家の遺伝カウンセリングを勧める．遺伝学的検査を受けるかについては自由意志に基づく選択とし，家族内の事情を考慮しつつ，家系内で関連腫瘍を発症した人から検査を開始することが望ましい．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．初発の進行卵巣癌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，卵巣癌患者の HBOC 診断を目的とした血液検査も適応される（2020 年 4 月）．米国 Preventive Services Task Force（USPSTF）はプライマリケア担当医に対して，HBOC 関連癌の家族歴を有する女性を診察した場合，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癌と卵管癌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 が卵巣癌および乳癌発症リスク低減するのみならず，乳癌関連死亡率，卵巣癌関連死亡率，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癌発症者に対する RRSO には保険適用がある（2020 年 4 月）．同様に，*BRCA* 陽性の乳癌・卵巣癌発症者にはリスク低減乳房切除術や，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，乳癌未発症者に対する RRSO には保険適用がなく，施行する場合は施設内倫理委員会などの承認を得た一部の施設で実施されている．加えて，乳癌未発症の *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基準 II（1999）（表 2）や改訂ベセスダガイドライン（2004）（表 3）が用いられている．

(表 1) HBOC の可能性がある方⁶⁾

- 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、病的バリエーション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* 遺伝子の病的バリエーション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。

(表 2) リンチ症候群のスクリーニング：アムステルダム基準Ⅱ（1999）¹¹⁾

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

(表 3) 改訂ベセスダガイドライン（2004）¹¹⁾

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

また遺伝子変異保持者に対しては癌予防の方法を伝える必要がある。*BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者で RRSO が実施されない場合、30～35歳から医師の判断で経膈超音波検査と CA125 採血を考慮しても良いとされる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、

GL ガイドライン婦人科外来編案

子宮内膜癌に対しては1年毎の内膜組織診（あるいは細胞診）と、卵巣癌に対しては経膈超音波検査とCA125採血が弱く推奨されている¹¹⁾。

検索キーワード：PubMed で Hereditary breast and ovarian cancer：HBOC, Lynch syndrome, mutation carrier のキーワードを用いて検索した。検索期間は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：http://johboc.jp/（最終アクセス日 2021年4月31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 2021年4月31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) 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

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無いことを確認する．（B）
2. 月経直後には 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，検診等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一つである．しかし，腫瘍マーカーの値は種々の生理的状态，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．また腫瘍マーカーは癌の進行や推移をみるための検査であり，必ずしも癌の有無を判断するためのものではない．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，卵巣癌で CA125，CA72-4，CA199，癌胎児性抗原（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癌（squamous cell carcinoma：SCC）抗原，STN，CEA，組織ポリペプチド抗原（tissue polypeptide antigen：TPA）などがある．腫瘍マーカーの中には多種類の腫瘍で出現するものと，比較的，限定された組織型にのみ出現するものがある．前者は汎用腫瘍マーカーと呼ばれているが，各細胞に共通の基本的性質に関与する物質で，正常組織でも産生される．すなわち非腫瘍性疾患，炎症，妊娠などにおいても上昇し，偽陽性の頻度が多くなる可能性がある．一方で実際には進行癌であっても，腫瘍マーカーは全く正常範囲内ということもある．実際にこれまで行われた前方視的臨床試験の結果，経膈超音波と CA125 用いて行われた卵巣癌のスクリーニングでは死亡率の低下は示されず，むしろ偽陽性時に不必要な外科的介入例が生じる可能性が指摘された¹⁾．すなわち現時点では，一般集団を対象に CA125 単独測定あるいは超音波検査との併用で卵巣癌検診を行うと死亡率が低下するという医学的根拠は存在しない²⁾．したがって，腫瘍マーカーがスクリーニング検査等でカットオフ値より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無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 は胎児のミューラー管，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．したがってミュー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．卵巣癌では 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によって低下するといわれる³⁾。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。月経注には CA125 値の一過性上昇が生じるため⁴⁾、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癌組織での発現が報告されている。血中 HE4 濃度は卵巣癌で高値を示し、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⁵⁾⁶⁾。

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。さらに、遺伝的に高値を示す健常者が一定頻度いることを念頭に置く必要がある。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多い。子宮頸癌の放射線治療後に続発する放射線腸炎でも高値となることがある。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⁷⁾。喫煙者ではやや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癌を除外しておく必要がある。子宮頸癌以外では原発性肺癌（扁平上皮癌）や食道癌、皮膚癌などの合併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⁸⁾。

3. このように腫瘍マーカーは悪性腫瘍の早期発見やフォローアップ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。検診等で腫瘍マーカーの高値を指摘されて受診してくる患者に遭遇した場合、悪性腫瘍に関連する器質的異常が無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、あるいは経膈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の存在する場合は、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, uterine cancer, CA125 など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。

CQ の特性

タイトル：日常外来において検診等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が少なくないため、保険診療上の注意点や偽陽性を意識しつつ、婦人科外来での対応に関する CQ を新たに設定した。

GL ガイドライン婦人科外来編案

Answer : 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こと, 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こと, 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医療機関に紹介するという三つの **Answer** を新規に設定した.

推奨レベル : 全ての **answer** を B とした.

文 献

- 1) Menon U, et al.: Lancet 2021; 397: 2182—2193 PMID: 33991479 (I)
- 2) Grossman DC, et al.: JAMA 2018; 319: 588—594 PMID: 29450531 (I)
- 3) Charkhchi P, et al.: Cancers (Basel) 2020; 12 PMID: 33322519 (III)
- 4) Pittaway DE, et al.: Am J Obstet Gynecol 1987; 156:75—76 PMID: 3467595 (III)
- 5) Moore RG, et al.: Gynecol Oncol 2008; 108:402—408 PMID: 18061248 (II)
- 6) Nolen B, et al.: Gynecol Oncol 2010; 117:440—445 PMID: 20334903 (III)
- 7) 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)
- 8) 長谷川清志, 他 : 腫瘍マーカーの測定に影響を与える因子. 産婦人科の実際, 2003 ; 52 : 1211—1227 (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%までの体重回復を目指す. (B)
5. 長期の低エストロゲン状態のときは、骨量を測定し、ホルモン療法を行う. (B)
6. 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か月から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」と言われ、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(CQ405 参照)。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ボディーマスインデックス(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日本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)が、15歳未満では実測値により求める(実測値は、<https://www.e-stat.go.jp/> で学校保健統計調査と検索)。

(表 1) 15 歳以上の標準体重の計算法 (平田法) ⁴⁾

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)

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 155 cm の女性の標準体重は 52 kg であるが、標準体重の 75%は 39.0 kg、70%は 36.4 kg、65%は 32.2 kg 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・やせ薬等の乱用の有無）、生活習慣、摂食行動の異常につき詳細な問診を行う。また、表 2 の診断基準をもとに神経性やせ症であるか判断し ⁴⁾、疑われる場合には、摂食障害を専門にしている心療内科、内科、精神科医に紹介する。重症度は BMI で分類されているが（表 3）、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。

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

(表 3) 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)

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 ）、プロゲステロン（progesterone : P_4 ）、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 : 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、 $freeT_3$ 低下、 $freeT_4$ 軽度低下、TSH 正常の傾向がある⁹⁾。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⁾。神経性やせ症の場合、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、骨量の減少をきたしうるため、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 の排卵障害をきたしている体重減少性無月経に対して排卵誘発を行う場合は、クロミフェンは無効であり、ゴナドトロピン製剤を用いる（CQ324）。

GL ガイドライン婦人科外来編案

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剤等の妊娠につながる治療を行う場合は慎重であることが望ましい。また、健常女性群と比較して、神経性やせ症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、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 のキーワードを用いて検索した。また、医学中央雑誌で体重減少性無月経, BMI, 神経性やせ症, 神経性無食欲症, 神経性食欲不振症を用いて検索した。ともに検索期間 1990/01/01～2022/04/30 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 (III)
- 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 (III)
- 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5月4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 (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 (III)
- 9) 榎野真美, 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)

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，不妊治療の方法等を総合的に判断し，必要に応じ $L\cdot T_4$ 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し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等¹⁾に鑑み，妊娠に先立ちレボチロキシン（ $L\cdot T_4$ ）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（ $TSH < 2.5$ vs. $2.5 \leq TSH \leq 5.0$ mIU/L，流産率 3.6% vs. 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・不妊既往等を含む甲状腺異常ハイリスク女性については，妊娠判明後直ちに TSH を測定し，TSH が 2.5 以上の場合，抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（anti-thyroid peroxidase 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 $L\cdot T_4$ 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）による妊娠を目指す女性には $TSH < 2.5$ mIU/L になるように $L\cdot T_4$ 補充を行うことを推奨し，非 ART 妊娠を目指す女性で甲状腺自己抗体陰性の場合には $L\cdot T_4$ 補充のエビデンスは十分でないとしている²⁾．2019 年のメタアナリシスでも，潜在性甲状腺機能低下症に対する $L\cdot T_4$ 補充は，ART 妊娠で有意な流産率の減少をみとめ，自然妊娠では効果がなかったと報告されている⁵⁾．

しかしながら，妊娠初期の基準として設定された TSH 2.5 mIU/L を，ART を受ける際の $L\cdot T_4$ 補充の基準とすることについては十分な根拠がない．前述のメタアナリシスにも，潜在性甲状腺機能低下症として非妊娠時 TSH 4.0 および 4.5 mIU/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，不妊治療の方法等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-T₄ 補充を行う、あるいは L-T₄ 補充は行わず一定期間の後、TSH、fT₄ を再検査するなどの方針を決定する。ヨーロッパ甲状腺学会のガイドラインでは、ART に先立ち、TSH 4.0 mIU/L を超える場合に L-T₄ 補充を行うこと、TSH 2.5～4.0 mIU/L で甲状腺自己抗体陽性の場合には、患者ごとに L-T₄ 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、甲状腺自己抗体をみとめる女性への L-T₄ 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-T₄ 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-T₄ 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 0/1～2/3～、TSH 2.5 mIU/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-T₄ 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 年のメタアナリシスでも、潜在性甲状腺機能低下症に対する L-T₄ 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-T₄ 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 の不育症女性に対する L-T₄ 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-T₄ 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 2.5 mIU/Lー基準値上限, 基準値上限を超える, で分類) により L-T₄ 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たとの報告があり、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⁾。fT₄ が正常範囲であつても、TSH が高値 (10 mIU/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-T₄ 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-T₄ 補充の判断に迷う場合も専門医との連携が考慮される。

検索のキーワード: 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。

PubMed で (infertility OR abortion OR pregnancy) AND (hypothyroidism OR thyroid diseases OR thyroxine) AND (drug therapy OR therapeutic use) AND ("randomized controlled trial" OR "meta-analysis" OR "systematic review") のキーワードで検索し、71 件が抽出された。また、医学中央雑誌で (甲状腺機能低下症 OR 低サイロキシン血症) AND (妊娠 OR 不妊 OR 妊孕性 OR 流産 OR 不育症 OR 習慣流産) のキーワードで検索し、166 件が抽出された。ともに検索期間は 2011/01/01～2020/12/31 とした。

文 献

- 1) Man EB, et al: Ann Clin Lab Sci 1991; 21: 227—239 PMID: 1859163 (II)

GL ガイドライン婦人科外来編案

- 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 6 月 3 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)

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 リスクの高い症例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 の代わりに GnRH アゴニストを用いる。（B）

3) hCG 投与を減量または延期（coasting 法）する。（B）

4) 全胚凍結する。（B）

5) プロゲステロ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. 軽症例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. 重症例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、肺水腫等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、妊娠成立があげられる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 などの卵巢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、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、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⁾。欧州ヒト生殖学会議（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巢刺激で 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⁷⁾⁹⁾。卵巢刺激中に血清エストジオール (E₂) の著しい高値や急な上昇を認めた場合、または発育卵胞数が著しく多い場合は、OHSS を発症するリスクが高いと判断し、血清 E₂ 値の低下を待って hCG を投与する方法 (coasting 法)¹⁰⁾、血清 E₂ 値に応じて hCG を 5,000IU 以下に減量する方法¹¹⁾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良い。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、プロゲステロ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、経膈・経腹超音波検査（卵巢径、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。

(表 1) OHSS 重症度分類²⁰⁾

	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*	≥ 6 cm	≥ 8 cm	≥ 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 < 6.0 g/dL または Alb < 3.5 g/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.

6. 中等症以上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.

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

PubMed で ovarian hyperstimulation, cabergoline のキーワードで検索し, 61 件が抽出された. また, 医学中央雑誌で卵巣過剰刺激症候群, カベルゴリンのキーワードで検索し, 19 件が抽出された. とともに検索期間は 2011/01/01~2020/12/31 とした.

文 献

- 1) 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 6 月 3 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 e91—e98 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)

GL ガイドライン婦人科外来編案

- 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)

ガイドライン婦人科外来編案

CQ401 低用量経口避妊薬（OC），低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP）を処方するときの説明は？

Answer

「OC・LEP ガイドライン」（日本産科婦人科学会/日本女性医学学会編，2020 年度版）に準拠し，チェックシート（解説：図 1 参照）を利用して問診を行い，禁忌および慎重投与例（解説：表 1 参照）を除外・考慮後，以下の情報を提供する。

1. OC は可逆的避妊法の中で避妊効果において最も優れた方法のひとつであり，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）．（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）．（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等の副作用が出現する可能性がある．体重増加には関与しない．（B）
8. VTE の発生頻度は，非使用者に比しわずかに増加するが，妊産婦・褥婦における発生頻度より低い．VTE 発生関連症状の ACHES（解説参照）を認めた場合，直ちに内服を中止し，処方医などの医療機関を受診する．脳卒中は高血圧，片頭痛を有する場合に，心筋梗塞は高血圧，喫煙者の場合にそれぞれリスクが上昇する．（B）
9. 卵巣癌，子宮体癌，大腸癌の発生頻度は減少する．（B）
子宮頸癌，乳癌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．（C）

Key words：低用量経口避妊薬（OC），OC・LEP ガイドライン，パール指数，副作用，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（飲み忘れるリスク等も加味）の場合は 9 である²⁾．わが国の臨床試験でも 0～0.59³⁾⁴⁾であり，コンドーム，殺精子剤，リズム法等の避妊法と比較すると避妊効果は高く，避妊手術（男性・女性）や薬物添加子宮内避妊器具

(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⁶⁾ことが証明されており⁶⁾、安全性の面でも OC はよい選択肢である。

OC・LEP 初回処方時間診チェックシート

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、☐血栓性素因、☐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。 (____)

表1 OC服用の慎重投与と禁忌（文献1による）

	慎重投与	禁忌
年齢	40歳以上（*1）	初経発来前，50歳以上（*2）または閉経後
肥満	BMI 30 以上	
喫煙	喫煙者（禁忌の対象者以外）	35歳以上で1日15本以上（*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，肝腫瘍（*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，BRCA1/BRCA2変異等（*13），診断未確定の乳癌腫瘍	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 限局性結節性過形成 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

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、コクランレビューにおいて、ドロスピレノン 3mg/EE20μg 配合薬は PMDD の治療として有効であるかもしれないが、3 周期を超える有効性、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、英国王立産婦人科医協会 (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)。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等の装着が必要である。

7. 国内で実施された長期投与臨床試験で、さまざまな副作用 (マイナートラブル) が報告されている³⁾。多くのマイナートラブルは 3 周期程度服用を続行させることで軽減し、またホルモン組成や含有量の異なる他薬剤に変更することでも解決することが多い。一方、OC を服用すると太りやすいという思いこみがあるが、この事実がないことが疫学的に証明されている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・年間であるが、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・年間とさらに高く¹⁶⁾、相対危険度が数倍となっても、絶対的危険度が妊娠中より低いことを説明する。VTE 発生関連症状の「ACHES」、すなわち A : abdominal pain (激しい腹痛)、C : chest pain (激しい胸痛、呼吸困難)、H : headache (激しい頭痛)、E : eye/speech problems (視野の障害、言語障害、意識障害)、S : severe leg pain (ふくらはぎの痛み、熱感増加や皮膚の発赤) の徴候が現れたら直ちに内服を中止し、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一方¹⁸⁾、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)¹⁸⁾。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 倍程度にとどまり、併用するプロゲステンの種類による差も小さいとされる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癌発生リスクを下げると推察される。メタ解析で卵巣癌の相対リスクは 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テロンは子宮内膜に分化抑制的に作用するため、OC 服用により子宮体癌リスクはオッズ比 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癌リスクを低下させることが知られており、OC により大腸癌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⁾。

子宮頸癌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癌のリスクは増加する²⁴⁾。このため OC 服用者には子宮頸癌検診を受けるよう指導する必要がある。乳癌に関してはオッズ比 1.08 (95%信頼区間 1.00～1.17) とわずかながら有意な上昇を認めている²³⁾。

10. 下肢の疼痛や腫脹などの症状を自覚した場合、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、お薬手帳」等を提示し、OC・LEP 服用中であることを担当医に告げるよう指導し、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 のキーワードを用いて検索した。また、医学中央雑誌で低用量経口避妊薬, OC, LEP, 静脈血栓塞栓症, ACHES, パール指数, 副作用を用いて検索した。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
- 11) Momoeda M, et al.: Int J Womens Health 2017; 9: 295—305 PMID: 28496369 (I)

GL ガイドライン婦人科外来編案

- 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 (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) 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 5 月 7 日）

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診を勧める。 (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，骨粗鬆症検診，ホルモン補充療法（HRT），FRAX[®]

解説

骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折リスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義されている。骨強度は骨密度と骨質の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⁾。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、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. 骨粗鬆症検診として骨密度測定を行う。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、骨折危険因子等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将来の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アナリシスで、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)、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：荷重負荷運動、骨粗鬆症検診、ホルモン補充療法、FRAX[®]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) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1—45 PMID: 11525451 (III)
- 2) Orito S, et al.: J Bone Miner Metab 2009; 27: 698—704 PMID: 19430964 (II)
- 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版，東京：ライフサイエンス出版，2015：44—47，50，41，62
- 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」策定検討会報告書。日本人の食事摂取基準 2020 年版，2020：
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>（最終アクセス日 2021 年 6 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)

GL ガイドライン婦人科外来編案

- 15) Committee Opinion No.698: 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

日本人、婦人科外来編案

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，YAM（若年成人平均値：young adult mean），Fracture Risk Assessment Tool（FRAX），脆弱性骨折

解説

1. 閉経後骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症に分類され、「原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）」（表 1）に従い診断する¹⁾。低骨密度を呈する疾患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）、早発卵巢不全、閉経前の卵巢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に一括され、続発性骨粗鬆症に分類されている。続発性骨粗鬆症では原因を把握し除去、治療することが、原疾患のみならず骨脆弱性の管理にも役立つ。

2. 原発性骨粗鬆症の診断は、脆弱性骨折の有無と骨密度から診断する¹⁾。脆弱性骨折とは、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折と定義され、軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。脆弱性骨折のうち椎体骨折または大腿骨近位部骨折がある場合は、骨密度によらず原発性骨粗鬆症と診断する。

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（quantitative morphometry：QM 法）³⁾と半定量的評価法（semiquantitative method：SQ 法）⁴⁾とがある。椎体および大腿骨近位部以外の脆弱性骨折が、肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨に認められた場合、骨密度が若年成人平均値（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あげられる。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、踵骨定量的超音波測定法 (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。

骨代謝マーカーを測定して、診断時に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、骨形成マーカーは骨型アルカリフォスファターゼ (bone specific alkaline phosphatase : BAP) や I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (total type I procollagen-N-propeptide : P1NP) 、骨吸収マーカーは骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase 5b : 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。

(表 1) 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012 年度改訂版)

原発性骨粗鬆症の診断は、低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患、または続発性骨粗鬆症の原因を認めないことを前提とし下記の診断基準を適用して行う。
I. 脆弱性骨折 #1 あり
1. 椎体骨折 #2 または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折 #3 あり、骨密度 #4 が YAM の 80% 未満
II. 脆弱性骨折 #1 なし
骨密度 #4 が YAM の 70% 以下または $-2.5SD$ 以下

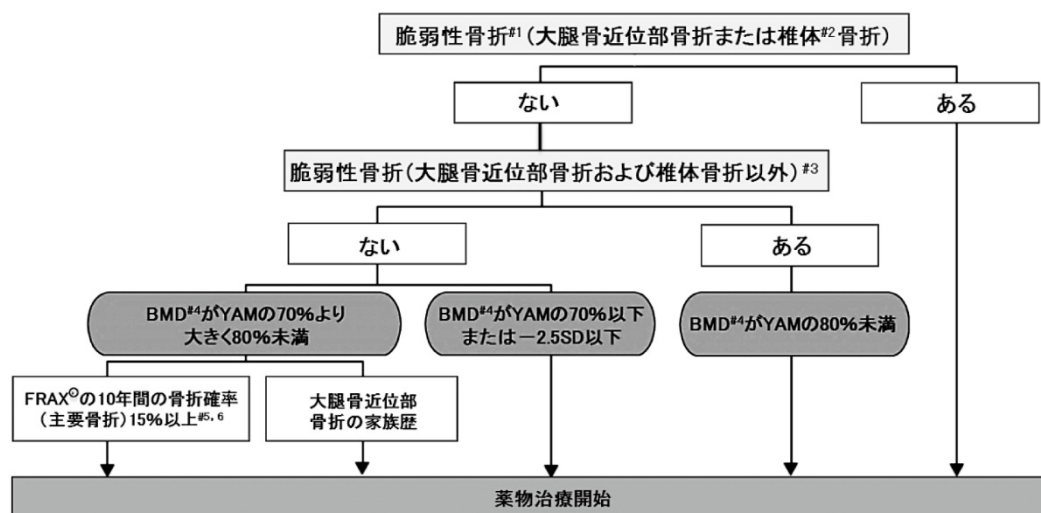
YAM : 若年成人平均値 (腰椎では 20 ~ 44 歳、大腿骨近位部では 20 ~ 29 歳)

#1 : 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。
#2 : 形態椎体骨折のうち、3 分の 2 は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎 X 線像を確認することが望ましい。

#3 : その他の脆弱性骨折 : 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤 (恥骨、坐骨、仙骨を含む)、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。

#4 : 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い % または SD 値を採用することとする。腰椎においては L1 ~ L4 または L2 ~ L4 を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部または total hip (total proximal femur) を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は % のみ使用する (付表の日本人における骨密度のカットオフ値)。

付記 : 骨量減少 (骨減少) [low bone mass (osteopenia)] : 骨密度が $-2.5SD$ より大きく $-1.0SD$ 未満の場合を骨量減少とする。



#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、遠隔診断の観点からも骨髄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、骨椎実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

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、国内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、骨密度がなくともボディマスインデックス (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、インターネットで <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=3> から利用することができる。入力する項目は、年齢、性別、体重、身長、50歳以降の骨折歴、両親の大腿骨近位部骨折歴、現在の喫煙、ステロイドの使用歴の有無、関節リウマチの有無、続発性骨粗鬆症の有無、アルコール摂取（1日3単位以上）、大腿骨頸部骨密度の12項目である。これら情報から各個人の将来10年間の骨折発生確率(%)を、主要な骨粗鬆症性骨折と大腿骨近位部骨折とに分けて算出する。

検索キーワード：骨密度、YAM（若年成人平均値：young adult mean）、Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)、脆弱性骨折で、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：Osteoporosis Jpn 2013；21：9—21 医中誌：2013166799

GL ガイドライン婦人科外来編案

- 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；126—127，26，36，62—63
- 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(10): 1108—1112 PMID: 15159268 (II)
- 7) Fujiwara S, et al.: Osteoporos Int 2008; 19: 429—435 PMID: 18292977 (III)

ガイドライン婦人科外来編案

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, 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きたすことがあるため, 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に対しては骨形成促進薬であるテリパラチドやロモソゾ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 D₃ 製剤, ビタミン K₂ 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」に薬物の有効性の評価 (A, B, C) が示されている¹⁾。表 1 に国内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ナトリウム, リセドロン酸ナトリウムには, 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十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²³⁾。

これらビスホスホネート製剤では, 稀ではあるが, 副作用として顎骨壊死に注意する⁴⁾。侵襲的歯科治療の他, ステロイド使用例や癌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, やはり稀ではあるが, 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。

デノスマブは破骨細胞の成熟や活性化に必要な破骨細胞分化誘導因子（receptor activator of NF-kappa B ligand : RANKL）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きたすことがあり、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 D₃・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 D₃の誘導体であり、従来型の活性型ビタミン D₃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（アレンドロン酸ナトリウム、リセドロロン酸ナトリウム、ゾレドロロン酸ナトリウム）かデノスマブかロモソズマブを用いる¹⁰⁾。また、国内では保険適応がない結合型エストロゲンも、海外の大規模臨床試験では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¹¹⁾。

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 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-水酸化ビタミン D の測定が保険適応となった。血清 25-水酸化ビタミン 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-水酸化ビタミン 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 D₃とカルシウムの補充が併用されて行われてきており、骨粗鬆症治療時には血清 25-水酸化ビタミン 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およそ半年から 3 年ごとの二重 X 線吸収法や半年以内の骨代謝マーカー値で評価する¹¹⁾¹⁴⁾。

(表 1) 骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨 近位部骨折
カルシウム薬	L アスパラギン酸カルシウム	B	B	B	C
	リン酸水素カルシウム	B	B	B	C
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン	A	A	A	A
	エストラジオール	A	B	B	C
活性型ビタミン D3 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 K2 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	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

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

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持ち、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⁾、国内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、国内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 併用例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 D₃ 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ナトリウム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 D₃ 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フォローすることも重要である。

ビタミン K₂ (メナテトレノン) は骨基質内のオステオカルシン量を調節しており、その不足は骨質の強度の低下から骨折リスクを増大させることが知られている。ビタミン K₂ 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：ビスホスホネート、SERM、抗 RANKL 抗体 (デノスマブ)、テリパラチド、ビタミン D、逐次療法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) 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；158，100—103，96，66—67，86
- 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：2021 年 6 月 20 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：「顎骨壊死改訂ポジションペーパー2016」の主要な変更点。日本骨粗鬆症学会雑誌，2016；2：389—392 (III)
- 9) Matsumoto T, et al.: Bone 2011; 49: 605—612 PMID: 21784190 (I)

GL ガイドライン婦人科外来編案

- 10) 須藤啓広：骨粗鬆症診療 2019. 日本整形外科学会誌 J.Jpn.Orthop.Assoc, 2020 ; 94 : 391—405 (III)
- 11) 日本内分泌学会, 他：ビタミン D 不足・欠乏の判定指針, 日本内分泌学会雑誌, 2017 ; 93(Suppl) : 1—10
- 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, 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) Papadimitropoulos 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)

CQ421 閉経後の女性に膣・外陰部の不快症状の訴えがあったら？

Answer

1. 感染・炎症，腫瘍性病変，骨盤臓器脱がないか確認する．（A）
2. 女性下部尿路症状（female lower urinary tract syndrome : 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：外陰膣萎縮，閉経関連泌尿生殖器症候群，低用量エストロゲン局所療法，ホルモン補充療法（HRT），膣・外陰部レーザー治療

解説

周閉経期から閉経後の女性では，エストロゲンの低下に伴い膣および外陰部の乾燥，痒み，灼熱感，性交痛などの不快症状の訴えが多くなり，ときに性交痛などの性機能障害や排尿の障害を伴う．局所の所見としては外陰膣萎縮（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）が原因で膣・外陰部の不快症状が生じている場合がある．残尿測定と尿検査を行い，FLUTSの有無をみる（CQ422 参照）．膣・膣前庭は排泄物，体液などによる刺激を受けやすい領域であり，外陰部の清潔に関する衛生指導も重要である．

3. 膣・外陰部の不快症状を訴える女性に対し，局所に保湿剤，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，膣上皮の成長・成熟，乳酸桿菌再育成，血流の改善，pHの閉経前レベルへの低下，膣上皮厚と弾性の改善に効果を有する³⁾⁴⁾．閉経後の女性の性器萎縮症状に対してエストロゲン製剤の全身または局所投与の効果をみた 9 件のランダム化比較試験（randomized controlled trial : RCT）を含む 58 文献によるメタアナリシス⁵⁾では，全身投与，膣内投与ともに同等に有効であったが，患者の評価では膣内投与の方がより症状改善に効果を認めた．わが国ではエストリオールの膣錠（エストリール[®]膣錠 0.5mg やホーリン[®]V 膣用錠 1mg）が使用できる．低用量エストロゲン局所療法では黄体ホルモンの併用は必要ないとされている．全身投与のホルモン補充療法（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，CQ409 参照）．

（付記）近年，膣および外陰部に炭酸ガスフラクショナルレーザーを照射する治療が行われている．これにより，膣粘膜の栄養状態改善，上皮細胞のグリコーゲン増加，コラーゲン線維の増加，線維芽細胞活性化，膣内細菌叢の改善などの効果がみられる⁶⁾．閉経後の女性のみではなく，乳癌等で化学療法やホルモン療法を受けた女性に生じた膣・外陰部の不快症状の治療としても有効との報告がある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, メタアナリシス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, 膣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膣の症状, 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⁾.

シドニーの三次病院で行われた, 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, 膣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, 閉経後の膣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 か月後の膣症状は有意に改善しなかった報告¹¹⁾がある.

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 のメタアナリシス¹²⁾では 164 人の解析を行っている. 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, 満足度を改善させたことより, 炭酸ガスレーザー治療は, GSM 管理の有望な代替手段と報告されている.

今後有効性を確認するには, さらに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とされている¹²⁾.

検索用キーワード: PubMed にて FLUTS/vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause のキーワードで検索を行うとともに, 医学中央雑誌で外陰膣萎縮, 閉経関連泌尿生殖器症候群, 低用量エストロゲン局所療法, ホルモン補充療法 (HRT), 膣・外陰部レーザー治療のキーワードで検索した. とともに検索期間は 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(11): 362—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(3): 371—376 PMID: 30523374 (I)

GL ガイドライン婦人科外来編案

11) Li FG, et al.: JAMA. 2021; 326(14): 1381—1389 PMID:34636862

12) Khamis Y, et al.: Menopause. 2021; 28(11): 1316—1322 PMID:34374686

ガイドライン婦人科外来編案

参考

診療ガイドライン婦人科外来編 2023 年

第 3 回 コンセンサスミーティング用資料

<診療ガイドライン婦人科外来編 2020>

CQ111 尿路感染症の診断と治療は？*Answer*

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

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

▷ 解 説

ここでは、婦人科外来で診断・治療を行う機会の多い、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、感染の位別により下部尿路 (膀胱炎) と上部尿路 (腎盂腎炎) に分類され単純性と複雑性では治療が異なる。通常、急性は単純性、慢性は複雑性であることから、実際的には急性単純性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症の3者に分類される¹⁾。また、症状はないが尿路に細菌が存在している状態は無症候性細菌尿 (asymptomatic bacteriuria : ASB) として定義される。診断には詳細な問診を行ったうえで膿尿と細菌尿を証明する²⁾³⁾。尿培養検査は必須とは考えられていない。

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

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

2. 尿路感染症 (urinary tract infection : UTI) の感染経路は経尿道的に外部から菌が侵入する上行性感染がほとんどである。原因菌は大腸菌が最も多く、次いでブドウ球菌、連鎖球菌などである。急性単純性膀胱炎の治療は、キノロン系またはセフェム系抗菌薬を用いる^{12)~14)} (表1)。大腸菌において、キノロン耐性や基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生株が増加傾向にあり^{15)~17)}、キノロン系薬の使用は抑制していくべきと考えられている¹⁸⁾。閉経前の女性ではグラム陽性球菌 (*S.saprophyticus*) などが多く大腸菌はセフェム系、キノロン系ともに90%以上の感受性が認めら

(表 1) 推奨される内服薬の例：急性単純性膀胱炎

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

※原則として妊婦への投与を避ける。

(表 2) 推奨される内服薬の例：急性単純性腎盂腎炎（軽症の場合）

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

※原則として妊婦への投与を避ける。

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

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

妊婦（または妊娠の可能性のある女性）の膀胱炎の場合は、セフェム系の7日間の投与が推奨される¹²⁾。キノロン系抗菌薬は、原則禁忌である。妊娠中は特に腎盂腎炎へ進展することを防ぐことが重要であるので、内服の必要性を説明し、自己判断で服薬を中止することのないように指導する。

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

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

文 献

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

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

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

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

Key words：子宮筋腫，子宮筋腫核出術

▷ 解 説

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

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

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

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

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

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

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

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

文 献

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

CQ228 家族性腫瘍について問われた場合の対応は？*Answer*

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

Key words：家族性腫瘍，遺伝性乳癌卵巣癌，リンチ症候群

▷ 解説

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

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

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

(表 1)

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

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

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

(表 3) 改訂ベセスダガイドライン（2004）¹¹⁾

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

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

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

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

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

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

文 献

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

CQ312 体重減少性無月経の取り扱いとは？*Answer*

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

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

▷ 解説

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

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

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

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

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

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

(表 1)

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

(表 2) 神経性やせ症/神経性無食欲症の診断基準

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

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

(表 3) 神経性やせ症/神経性無食欲症の診断基準（DSM-5）

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

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

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

▶いずれかを特定せよ

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

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

▶該当すれば特定せよ

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

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

▶現在の重症度を特定せよ

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

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

（DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアルより引用）

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

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

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

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

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

6. 妊娠希望があり WHO の性機能障害の分類 Group1 の排卵障害をきたしている体重減少性無月経に対して排卵誘発を行う場合は、クロミフェンは無効であり、ゴナドトロピン製剤を用いる (CQ324)。軽症例や回復期である Group2 では、クロミフェンでも排卵しうる。ただし、栄養障害が改善しないまま妊娠に至ると母児のリスクが高いため、標準体重の80%未満のときには排卵誘発剤等の妊娠につなげる治療を行う場合は慎重であることが望ましい。また、健常女性群と比較して、神経性やせ症（神経性無食欲症）の患者では計画外の妊娠や人工妊娠中絶が多いことが報告されており、妊娠の補助だけではなく、避妊の指導も必要である⁷⁾。体重減少性無月経、特に神経性やせ症（神経性無食欲症）の患者が妊娠した場合、母体の妊娠中の体重増加が乏しいと、胎児発育不全、低出生体重児、早産、器械分娩や帝王切開となる率の上昇など、母児のさまざまなリスクが上昇すると報告されている⁸⁾⁹⁾。したがって、妊娠が判明した場合には、産婦人科医は心療内科医・精神科医・心理士・栄養士などの専門職とチームを組み、妊娠中に適正な体重増加が得られるようサポートしていく必要がある⁷⁾。

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

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

文 献

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

CQ327 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症や重症化の予防は？*Answer*

1. 軽症例には水分を十分に摂取させ、激しい運動や性交を控えさせる。(C)
2. 中等症以上ならびに妊娠例は厳重に管理し、症状や検査結果が改善しない場合は高次医療機関での管理を考慮する。(B)
3. 重症例では原則的に入院管理を勧める。(B)
4. PCOS 症例と OHSS 既往症例に対してゴナドトロピン療法を行う際は、低用量で緩徐に刺激する。(B)
5. 一般不妊治療の排卵誘発中に OHSS のリスクが高いと判断したら、hCG 投与を中止する。(B)
6. 生殖補助医療を施行する場合に OHSS のリスクが高いと判断したら、以下のいずれかまたは複数の対策を施行する。

卵巣刺激前

- 1) GnRH アンタゴニスト法または低卵巣刺激法で排卵誘発する。(B)

卵巣刺激中

- 2) hCG の代わりに GnRH アゴニストを用いる。(B)
- 3) hCG 投与を減量または延期 (coasting) する。(B)
- 4) hCG 投与を中止する。(B)

採卵後

- 5) 胚移植をキャンセルして全胚凍結する。(B)
- 6) カベルゴリンを投与する。(B)
- 7) ルテアルサポートに hCG を使用しない。(A)

Key words：卵巣過剰刺激症候群，多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）

▷ 解 説

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

1. OHSS の管理は臨床症状、経腔・経腹超音波検査（卵巣径、腹水）、血算・生化学検査による重症度分類（表 1）をもとに決定する²⁾³⁾。ただし、ART 周期の卵巣は採卵による縮小や出血による増大があるため、卵巣腫大が必ずしも重症度と相関しない点に留意する。軽症 OHSS は、生活指導を行ったうえで外来管理が可能である。血液濃縮による動脈血栓症の予防のため、軽度の活動を保ちつつ 1 日 1,000mL 程度の水分を摂取させ、卵巣捻転や卵巣破裂を防ぐため、不用意な内診は避け、激しい運

(表 1) OHSS 重症度分類 (日本産科婦人科学会, 2009 年)

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

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

動や性交を控えさせる⁴⁾. 夜間などの急変にも対応できるように手配しておき, 体重増加 (1kg/日以上), 排尿回数の減少, 食欲低下など自覚症状が増悪した場合は連絡するよう指導する.

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

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

4. 発症予防にはリスク因子の認識が重要である⁵⁾. 特に多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome ; PCOS) は最大のリスク因子であり, 卵巣の多嚢胞所見があれば内分泌学的に PCOS ではなくても OHSS のリスクが高まるとの報告もある⁵⁾. PCOS や OHSS 既往のある症例に対してゴナドトロピン療法を行う際には, リコンビナントまたは尿由来 FSH 製剤を用い, 低用量長期漸増法や隔日投与法などの低用量で緩徐に刺激する投与法を選択する.

5. リスク因子の有無にかかわらず, 一般不妊治療における排卵誘発中に 16mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合, OHSS だけでなく多胎妊娠のリスクも高まるため, その周期の hCG 投与を中止する (CQ324 参照). 排卵誘発を開始する前に, 途中で排卵誘発を中止する可能性について了解を得る必要がある.

6. 生殖補助医療 (ART) を施行する場合, 卵巣刺激前に OHSS のリスクが高いと判断したら, GnRH アゴニストを用いた調節性卵巣刺激では OHSS が起こりやすいため, GnRH アンタゴニストを用いたプロトコル⁶⁾⁷⁾ やクロミフェンを用いた低卵巣刺激法⁷⁾⁸⁾ が推奨される. また, メトホルミンの併用が OHSS 発症率を有意に下げるとする報告がある⁷⁾⁹⁾. 卵巣刺激中に血清エストラジオール (E₂) の著しい高値や急な上昇を認めた場合, または発育卵胞数が著しく多い場合は, OHSS を発症するリスクが高いと判断し, LH サージの代用としての hCG 投与を血清 E₂ 値が 2,500pg/mL 未満になるまで延期する (coasting 法)⁷⁾¹⁰⁾ か, hCG を 5,000IU 以下に減量するか¹¹⁾, hCG 投与を中止して採卵をキャンセルする. GnRH アゴニストによる内因性 LH サージを利用して排卵誘発する方法は, GnRH アンタゴニスト法や低卵巣刺激法などで推奨される⁷⁾¹²⁾. 採卵後に OHSS のリスクが高いと判断したら, 妊娠すると内因性 hCG により重症化して遷延しやすい¹³⁾ ため, 妊娠が成立しないよう胚移植をキャンセルし全胚凍結することが望ましい⁷⁾¹⁴⁾. 採卵時のアルブミン製剤投与も OHSS の発症予防に有効だが⁷⁾¹⁵⁾, 近年高プロラクチン血症治療薬として知られるカベルゴリンの OHSS 予防効果が立証された⁷⁾¹⁶⁾. いずれも保険適用はないが, カベルゴリンはアルブミン製剤より有効で, 経済的負担が少ないとされてい

る¹⁷⁾。新鮮胚移植を行った場合は、ルテアルサポートに hCG を用いずプロゲステロンのみを投与することが推奨される⁷⁾¹⁸⁾。

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

Pubmed で ovarian hyperstimulation, cabergoline のキーワードで検索し、59 件が抽出された。また、医学中央雑誌で卵巣過剰刺激症候群、カベルゴリンのキーワードで検索し、14 件が抽出された。ともに検索期間は 2009/01/01～2017/12/31 とした。

文 献

- 1) 生殖・内分泌委員会報告：日産婦誌 2002；54：860—868 (III)
 - 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS).
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1104011.pdf> (最終アクセス日 2018 年 4 月 4 日)
(Guideline)
 - 3) 生殖・内分泌委員会報告：日産婦誌 2009；61：1138—1145 医中誌：2009199975
(Guideline)
 - 4) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2016; 106: 1634—1647 PMID: 27678032 (Guideline)
 - 5) 日本生殖医学会：生殖医療の必修知識 2017, 東京：杏林舎, 2017；378—386 (III)
 - 6) Wang R, et al.: PLoS One 2017; 12: e0175985 PMID: 28437434 (I)
 - 7) Mourad S, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: Cd012103 PMID: 28111738 (I)
 - 8) Zhang JJ, et al.: Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 96 e91—e98 PMID: 26259908 (I)
 - 9) Tso LO, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 11: CD006105 PMID: 25406011 (I)
 - 10) D'Angelo A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; 5: Cd002811 PMID: 28535578
(I)
 - 11) Gunnala V, et al.: PLoS One 2017; 12: e0176019 PMID: 28441461 (I)
 - 12) Youssef MA, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; CD008046 PMID: 25358904
 - 13) Mathur RS, et al.: Fertil Steril 2000; 73: 901—907 PMID: 10785214 (II)
 - 14) D'Angelo A, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2007; 3: CD002806 PMID: 17636707
(I)
 - 15) Youssef MA, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2016; CD001302 PMID: 27577848 (I)
 - 16) Tang H, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2016; 11: Cd008605 PMID: 27901279 (I)
 - 17) Leitao VM, et al.: Fertil Steril 2014; 101: 664—675 PMID: 24360566 (I)
 - 18) van der Linden M, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2011; 10: CD009154 PMID: 21975790 (I)
-

CQ401 低用量経口避妊薬（OC）、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP）を処方するときの説明は？*Answer*

「OC・LEP ガイドライン」（日本産科婦人科学会編，平成 27 年）に準拠し，チェックシート（解説：図 1 参照）を利用して問診を行い，禁忌および慎重投与例（解説：表 1 参照）を除外・考慮後，以下の情報を提供する。

1. OC は可逆的避妊法の中で避妊効果において最も優れた方法の 1 つであり，安全性も高い。(B)
2. 月経困難症，過多月経の改善効果がある。(B)
3. ドロスピレノン含有の LEP は月経前不快気分障害（PMDD）に有効である。月経前症候群（PMS）への効果も期待できる（CQ404 参照）。(B)
4. 性感染症の予防効果はない。(B)
5. 嘔気などの消化器症状等の副作用が出現する可能性がある。体重増加には関与しない。(B)
6. 静脈血栓塞栓症（VTE）の発生頻度は，非使用者に比しわずかに増加するが，妊産婦・褥婦における発生頻度より低い。VTE 発生関連症状の ACHES（解説参照）を認めた場合，直ちに内服を中止し，処方医などの医療機関を受診する。脳卒中は高血圧，片頭痛を有する場合に，心筋梗塞は高血圧，喫煙者の場合にそれぞれリスクが上昇する。(B)
7. 卵巣がん，子宮体がん，大腸がんの発生頻度は減少する。(B)
子宮頸がん，乳がんはわずかに増加する可能性がある。(C)
8. 他科受診時には，OC・LEP 服用中であることを担当医に告げるように指導する。(B)

Key words：低用量経口避妊薬（OC），OC・LEP ガイドライン，パール指数，副効果，静脈血栓塞栓症（VTE），ACHES

▷解 説

OC・LEP の処方にあたっては，平成 27 年に発刊された「低用量経口避妊薬，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン（OC・LEP ガイドライン）」¹⁾に準拠して，図 1 のチェックシートを用いた問診を行い，表 1 に示す禁忌および慎重投与例を除外・考慮し，必要な情報を提供のうえ，月経周期 5 日までに服用を開始する。

1. 100 人の女性がある避妊法を 1 年間用いた場合に，避妊に失敗する確率を示す指数としてパール指数がある。OC を理想的に使用した場合のパール指数は 0.3，一般的な服用（飲み忘れるリスク等も加味）の場合 9 である²⁾。わが国の臨床試験でも 0～0.59³⁾⁴⁾であり，コンドーム，殺精子剤，リズム法等の避妊法と比較すると避妊効果は高く，避妊手術（男性・女性）や薬物添加 IUD に匹敵した避妊効

OC・LEP 初回処方時間診チェックシート

記入日：西暦 20 年 月 日

氏名 年齢 歳 身長 cm 体重 kg
血圧 / mmHg (測定してお待ち下さい) BMI (:こちらで計算します)

- 最後に月経があったのはいつですか？ H 年 月 日 から 日間
- 不正性器出血がありますか？ ☐ はい ☐ いいえ
- 妊娠中または妊娠している可能性がありますか？ ☐ はい ☐ いいえ
- 現在授乳中ですか？ ☐ はい ☐ いいえ
- 喫煙しますか？ ☐ はい ☐ いいえ
はい (喫煙する) とお答えの方にお尋ねします。 1 日 本
- 激しい頭痛や片頭痛、目がかすむことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ
はいとお答えの方に ☐ 前兆を伴わない ☐ 前兆 (目がチカチカする等) を伴う
- ふくらはぎの痛み、むくみ、突然の息切れ、胸の痛み、激しい頭痛、失神、目のかすみ、舌のもつれなどがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ
- 現在、医師の治療を受けていますか？ ☐ はい ☐ いいえ
「はい」の場合 病名は何ですか？ ()
- 今までに入院や手術などを要する大きな病気にかかったことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ
「はい」の場合 それは何の病気ですか？ ()
- 以下の病気といわれたことがありますか？
☐ 深部静脈血栓、☐ 肺塞栓症、☐ 抗リン脂質抗体症候群、
☐ 脳血管障害、☐ 冠動脈疾患、☐ 心臓弁膜症、
☐ 高血圧、☐ 糖尿病、☐ 脂質代謝異常 (高脂血症)、☐ 胆嚢疾患、
☐ 子宮頸癌、☐ 子宮体癌、☐ 乳癌、
☐ 耳硬化症、☐ ポルフィリン症、☐ てんかん、☐ テタニー、
☐ クローン病、☐ 潰瘍性大腸炎
- 流産・死産を繰り返したことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ
- 妊娠中に妊娠高血圧症候群、あるいは妊娠中毒症といわれたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ
- 現在、お薬やサプリメントなどを服用していますか？ ☐ はい ☐ いいえ
「はい」の場合 それは何というお薬ですか？ ()
- 今までに OC または LEP を服用した経験はありますか？ ☐ はい ☐ いいえ
「はい」の場合 それは何というお薬ですか？ ()
- 今まで薬を使用してアレルギー症状 (じんましん等) が現れたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ
「はい」の場合 それは何というお薬ですか？ ()
- 過去 2 週間以内に大きな手術を受けましたか？ 今後 4 週間以内に手術の予定がありますか？ ☐ はい ☐ いいえ
- ご家族に血栓症にかかったことのある方はいますか？ ☐ はい ☐ いいえ
- ご家族に乳がんにかかったことのある方はいますか？ ☐ はい ☐ いいえ
- その他、自分の身体のこと、あるいは OC または LEP について心配なことや何か知りたいことなどがありましたらご記入ください。 ()

(図 1) 「初回処方時間診チェックシート」(文献 1 による)

果が得られ、その簡便さ、手軽さから OC は優れている。また、大規模なコホート研究により、OC の長期服用で死亡率に変化がない⁵⁾、あるいは低くなることが証明されており⁶⁾、安全性の面でも OC はよい選択肢である。

(表 1) OC 服用の慎重投与と禁忌 (文献 1 による)

	慎重投与	禁忌
年齢	40 歳以上	初経発来前, 50 歳以上 (*1) または閉経後
肥満	BMI 30 以上	
喫煙	喫煙者 (禁忌の対象者以外)	35 歳以上で 1 日 15 本以上 (*2)
高血圧	軽症の高血圧症 (*3) (妊娠中の高血圧の既往も含む)	重症の高血圧症 (*4)
糖尿病	耐糖能の低下 (*5)	血管病変を伴う糖尿病 (*6)
妊娠		妊娠または妊娠している可能性
産褥 (非授乳)		産後 4 週以内 (WHOMEC では産褥 21 日未満)
産褥 (授乳中)		授乳中 (WHOMEC では 6 か月未満)
手術等		手術前 4 週以内 術後 2 週以内 (*7), および長期 間安静状態
心疾患	心臓弁膜症, 心疾患	肺高血圧症または心房細動を合併する心臓弁膜症, 亜急性細菌性心内膜炎の既往のある心臓弁膜症
肝臓・胆嚢疾患	肝障害, 肝腫瘍 (*8), 胆石症	重篤な肝障害 (*9), 肝腫瘍 (*10)
片頭痛	前兆を伴わない片頭痛	前兆 (閃輝暗点, 星型閃光等) を伴う片頭痛
乳腺疾患	乳癌の既往 (*11), 乳癌の家族歴または乳房に結節	乳癌
血栓症	血栓症の家族歴, 表在性血栓性静脈炎	血栓性素因 深部静脈血栓症, 血栓性静脈炎, 肺塞栓症, 脳血管 障害, 冠動脈疾患またはその既往歴
自己免疫性疾患		抗リン脂質抗体症候群
生殖器疾患	子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN), 子宮頸癌 (*12)	診断の確定していない異常性器出血
その他	ポルフィリン症 テタニー てんかん 腎疾患またはその既往歴 脂質代謝異常 (*13) 炎症性腸疾患 (クローン病, 潰瘍性大腸炎) 有症状で治療を必要とする子宮筋腫	過敏性素因 耳硬化症 妊娠中に黄疸, 持続性掻痒症または妊娠ヘルペスの 既往歴

*1 「50 歳以上禁忌」について WHOMEC や添付文書には記載されていない

*2 WHOMEC では, 35 歳以上で 1 日 15 本未満の習慣的喫煙者はカテゴリー 3, 1 日 15 本以上の習慣的喫煙者はカテゴリー 4
である

*3 収縮期血圧 140 ~ 159mmHg または拡張期血圧 90 ~ 99mmHg, コントロールされた高血圧症も含む

*4 収縮期 160mmHg 以上または拡張期 100mmHg 以上, または血管病変を伴う高血圧

*5 血管病変を伴わない糖尿病または耐糖能異常

*6 糖尿病性腎症, 糖尿病性網膜症など

*7 30 分以上の手術

*8 限局性結節性過形成など

*9 急性ウイルス性肝炎, 重症肝硬変など

*10 肝細胞癌, 肝細胞腺腫など

*11 発症後 5 年以上再発がない

*12 添付文書で子宮頸癌およびその疑いは禁忌に入っているが, 慎重投与に移動

*13 添付文書で脂質代謝異常は禁忌に入っているが, 慎重投与に移動

2. 機能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. スピロラクトン誘導体であるドロスピレノンを含む LEP は, 二重盲検試験にて月経前不快気分障害 (PMDD) を改善することが確認されている⁸⁾. わが国の OC・LEP ガイドラインには, コクランレビューにおいて, ドロスピレノン 3mg/EE20μg 配合薬は PMDD の治療として有効であるかもしれないが, 3 周期を超える有効性, PMS と診断されるような軽症例に対する有効性, および他の OC・LEP に対する優位性についてはいまだ不明であると記述されている⁹⁾. 一方, RCOG (Royal College

of Obstetricians and Gynaecologists) の Green-top Guideline では、推奨レベル B として first-line の薬剤として考慮すべきとしている¹⁰⁾。

4. OC・LEP は STD の感染予防には効果がなく、STD 対策としては別にコンドーム等の装着が必要である。

5. 国内で実施された長期投与臨床試験でさまざまな副作用（マイナートラブル）が報告されている³⁾。多くのマイナートラブルは 3 周期程度服用を続行させることで軽減し、またホルモン組成や含有量の異なる他薬剤に変更することでも解決することが多い。一方、OC を服用すると太りやすいという思いこみがあるが、この事実がないことが疫学的に証明されている¹¹⁾。

6. OC の重篤なリスクとしては静脈血栓塞栓症（VTE）があげられる。生殖可能年齢女性において OC 非使用の場合の VTE 発症頻度は 1～5/10,000 婦人・年間であるが、OC 使用で 3～9/10,000 婦人・年と増加する¹²⁾。一方、妊娠中の女性では 5～20/10,000 婦人・年、褥婦（12 週間）は 40～65/10,000 婦人・年間とさらに高く¹²⁾、相対危険度が数倍となっても、絶対的危険度が妊娠中より低いことを説明する。VTE 発生関連症状の「ACHES」、すなわち A：abdominal pain（激しい腹痛）、C：chest pain（激しい胸痛、呼吸困難）、H：headache（激しい頭痛）、E：eye/speech problems（視野の障害、言語障害、意識障害）、S：severe leg pain（ふくらはぎの痛み、熱感増加や皮膚の発赤）の徴候が現れたらただちに内服を中止し、処方医などの医療機関受診を勧める¹⁾。また OC 服用中の VTE リスクの増加は使用開始後 4 か月以内に多く認められ、中止後 3 か月以内に非服用者のレベルまで戻るといわれている¹³⁾。脳卒中に関しては、OC 服用により虚血性脳卒中のリスクが 2 倍増加したという報告がある一方¹⁴⁾、脳卒中リスクに有意な増加を認めなかったという報告がある¹⁵⁾。また、OC 服用者の心筋梗塞のリスクは非喫煙者においては増加を認めないという報告がある（RR 0.9：95% CI 0.3～2.7）¹⁶⁾。最近の報告によると、心筋梗塞のリスクはエチニルエストラジオール（EE）含量が 20μg では 0.9～1.7 倍、30～40μg では 1.3～2.3 倍程度にとどまり、併用するプロゲステンの種類による差も小さいとされる¹⁷⁾。OC・LEP ガイドラインでは、高血圧、片頭痛を有する女性の服用は脳卒中リスクを上昇させ、高血圧、喫煙女性の服用は心筋梗塞リスクを上昇させるとして注意を喚起している¹⁾。

7. OC の使用中の排卵抑制により、排卵に伴う卵巣上皮の損傷の回避や、ゴナドトロピン曝露の軽減が卵巣がん発生リスクを下げると推察される。メタ解析で卵巣がんの RR は 0.73（95% CI 0.66～0.81）でありリスク低下を示した¹⁸⁾。OC に含有される P は子宮内膜に分化抑制的に作用するため、OC 服用により子宮体癌リスクは OR 0.57（95% CI 0.43～0.77）と低下すると報告されている¹⁹⁾。明確な機序は不明であるが、E 投与が大腸がんリスクを低下させることが知られており、OC により大腸がんリスクの OR は 0.86（95% CI 0.79～0.95）と低下した¹⁹⁾。

子宮頸がんのリスクは OR 1.21（95% CI 0.91～1.61）で有意な上昇を示さなかった¹⁹⁾。しかし、OC の服用期間の長期化とともに子宮頸がんのリスクは増加する²⁰⁾。このため OC 服用者には子宮頸がん検診を受けるよう指導する必要がある。乳がんに関しては OR 1.08（95% CI 1.00～1.17）とわずかながら有意な上昇を認めている¹⁹⁾。

8. 下肢の疼痛や腫脹などの症状を自覚した場合、産婦人科以外の診療科を受診することも少なくない。この場合、OC・LEP の内服中であることがわからなければ、VTE の診断は極めて困難である。また、他科受診に伴い、OC・LEP の禁忌や慎重投与に該当する疾患の判明、OC・LEP の作用減弱や抗てんかん薬の作用減弱などの薬剤相互作用の問題、周術期の休薬の必要性などが発生する。したがって、他科受診時には「患者携帯カード、お薬手帳」等を提示し、OC・LEP 服用中であることを担当医に告げるよう指導することが重要である。

追記

従来の OC・LEP 周期投与，すなわち 1 か月に 1 回の休薬期間を設ける服用方法では，その間の消退出血とそれに伴う骨盤痛等の発現が問題になっていた²¹⁾．これに対し海外では以前より休薬期間を置かない連続投与が試みられ²²⁾²³⁾，ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) の子宮内膜症に対するガイドライン²⁴⁾等でも OC の連続投与が考慮されると記述されている．わが国でも連続投与を用法とする LEP が上市され，疼痛に対する有用性が認められつつある²⁵⁾²⁶⁾(CQ222 参照)．

検索キーワード：Pubmed で oral contraceptive, cancer risk, mortality, low dose estrogen progesterone, thromboembolism のキーワードを用いて検索した．また，医学中央雑誌で低用量経口避妊薬，OC，LEP，脈血栓塞栓症，ACHES，パール指数，副効用を用いて検索した．ともに検索期間は 1990/01/01～2019/06/02 とした．さらに関連文献をハンドサーチで追加した．

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：低用量経口避妊薬，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン．東京：日本産科婦人科学会，2015 (Guideline)
- 2) Hatcher RA, et al.: Contraceptive Technology: Twentieth Revised Edition. New York: Ardent Media, 2011; 779—861
- 3) 水野正彦，他：基礎と臨床 1990; 24: 7647—7676 医中誌：1991115897 (II)
- 4) 谷澤 修，他：臨床医薬 1990; 6: 2167—2202 医中誌：1991177884 (II)
- 5) Charlton BM, et al.: BMJ 2014; 349: g6356 PMID: 25361731 (II)
- 6) Hannaford PC, et al.: BMJ 2007; 335: 651 PMID: 17855280 (II)
- 7) Fraser I, et al.: Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991; 31: 66—70 PMID: 1872778 (II)
- 8) Marr J, et al.: Contraception 2011; 84: 81—86 PMID: 21664515 (II)
- 9) Lopez LM, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD006586 PMID: 22336820 (I)
- 10) RCOG Green-top Guideline BJOG 2017; 124: e73—e105 doi: 10.1111/1471-0528.14260 <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.14260> (最終アクセス日 2019 年 6 月 2 日)
- 11) Gallo MF, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: CD003987 PMID: 24477630 (I)
- 12) ACOG Committee Opinion Number 540: Committee on Gynecologic Practice. Obstet Gynecol 2012; 120: 1239—1242 PMID: 23090561 (IV)
- 13) World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1995; 346: 1582—1588 PMID: 7500749 (I)
- 14) World Health Organization (WHO): WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1996; 348: 498—505 PMID: 8757151 (II)
- 15) Yang L, et al.: Stroke 2009; 40: 1050—1058 PMID: 19211494 (III)
- 16) Croft P, et al.: BMJ 1989; 298: 165—168 PMID: 2493841 (II)
- 17) Lidegaard Ø, et al.: N Engl J Med 2012; 366: 2257—2266 PMID: 22693997 (II)
- 18) Havrilesky LJ, et al.: Obstet Gynecol 2013; 122: 139—147 PMID: 23743450 (II)
- 19) Gierisch JM, et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22: 1931—1943 PMID: 24014598 (II)
- 20) Smith JS, et al.: Lancet 2003; 361: 1159—1167 PMID: 12686037 (II)
- 21) Sulak PJ, et al.: Obstet Gynecol 2000; 95: 261—266 PMID: 10674591 (III)
- 22) Vercellini P, et al.: Fertil Steril 2003; 80: 560—563 PMID: 12969698 (III)

-
- 23) Coffee AL, et al.: Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 1311—1319 PMID: 16796986 (III)
 - 24) ESHRE guideline: management of women with endometriosis.2013 <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx> (最終アクセス日2019年6月2日)
 - 25) Momoeda M, et al.: Int J Womens Health 2017; 9: 295—305 PMID: 28496369 (II)
 - 26) Harada T, et al.: Fertil Steril 2017; 108: 798—805 PMID: 28911925 (II)
-

CQ414 骨粗鬆症を予防するには？*Answer*

1. 荷重負荷運動や散歩，開眼片足起立運動などを継続的に行うことを勧める。(B)
2. カルシウム，ビタミン D，ビタミン K を豊富に含む食品の摂取を勧める。(B)
3. 65 歳以上の場合，および周閉経期以降 65 歳未満で骨折危険因子（多量のアルコール摂取，喫煙，家族歴）を有する場合に骨密度検診を勧める。(B)
4. 長期の第 2 度無月経，早発閉経，閉経前の両側卵巣切除術後では，ホルモン補充療法を行う。(B)
5. 更年期以降ではホルモン補充療法を行う。(C)

Key words：荷重負荷運動，骨粗鬆症検診，ホルモン補充療法（HRT），FRAX[®]

▶ 解説

骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし，骨折リスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義されている。骨強度は骨密度と骨質の 2 つの要素からなり，骨密度は骨強度のほぼ 70% を説明するため¹⁾，骨粗鬆症の予防には骨密度の維持が不可欠である。骨密度は，日本人女性での年齢別骨量の調査から 20 歳頃にほぼ最大値に達し，閉経前後から急速に減少する²⁾。したがって骨粗鬆症の発症予防では，若年期に高い最大骨量を獲得しておくこと，および閉経後もその骨量をできるだけ維持することの 2 点が要点である。また BMI の低値は骨粗鬆症による骨折リスクを増加させるため，注意を促す必要がある。

骨粗鬆症の一次予防は，発症危険因子のうち除去可能なものを早期に取り除くことであり，カルシウム摂取などの栄養，継続的な運動，喫煙・飲酒に対する指導を行う。二次予防としては，骨粗鬆症検診を通して骨量減少を早期に発見し，適切な指導や治療的介入を行う³⁾。

1. 最大骨量に到達するまでの時期，すなわち思春期にバスケットボールなど垂直荷重系の運動を継続的に行うことが，高い骨密度獲得に効果的である⁴⁾。中高年期の女性でも，衝撃荷重運動や抵抗荷重運動が椎体や大腿骨近位部の骨量を増加させる⁵⁾。高齢者に関しても散歩⁶⁾や背筋を鍛えるような動作⁷⁾を積極的行うことが推奨される。なお，1 日 3 回 1 分間の開眼片足起立運動は，大腿骨骨密度の改善と転倒予防効果が認められており，骨粗鬆症による大腿骨近位部骨折の予防に有用である⁸⁾。

2. 閉経後骨粗鬆症の予防には，特にカルシウムの十分な摂取が推奨されている⁹⁾。カルシウム摂取と骨密度増加との関連は若年女性ではより強く，閉経後女性ではより弱い傾向がある¹⁰⁾。「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」¹¹⁾には健康女性のカルシウム摂取推奨量が示されており，1 日の推奨量は 12～14 歳では 800mg，15～69 歳では 650mg，70 歳以上では 600mg である。

閉経後女性の骨粗鬆症の食事療法では，カルシウム（800mg 以上，食事で十分に摂取できない場合には 1,000mg のサプリメントを用いる），ビタミン D（400～800IU（10～20μg）），ビタミン K（250～300μg）を積極的に摂取する（括弧内は 1 日の目標摂取量）³⁾。

3. 骨粗鬆症検診として骨密度測定を行う。加えて，骨粗鬆症検診の対象を“すべての 65 歳以上の女性”および“骨折危険因子を有する 65 歳未満の閉経後から閉経周辺期の女性”としている。骨折危険因子とは，過度のアルコール摂取，現在の喫煙，大腿骨近位部骨折の家族歴である³⁾。最近では，骨折危険因子等から骨折リスクを評価する FRAX[®]（fracture risk assessment tool）が，骨粗鬆症検

診対象者の検出や薬物治療の必要性の評価に利用されつつある¹²⁾。

4. 産婦人科外来診療では、各種婦人科疾患に伴う続発性骨粗鬆症に対する予防と早期診断・治療を行う必要があり、原発性無月経、体重減少性無月経、早発閉経、閉経前の両側卵巣摘出、長期間反復する GnRH アゴニスト治療などの患者が対象となる。これらの患者では、エストロゲン薬の投与が将来の骨粗鬆症発症の予防に有用である。

5. 女性では閉経以後に、血中エストロゲン濃度の低下とともに急速に骨量減少が進行するため、更年期からのホルモン補充療法により骨粗鬆症予防効果が期待される。健常女性を対象とした RCT のメタアナリシスで、ホルモン補充療法によって非椎体骨骨折が 27% 減少し¹³⁾、WHI 試験でも椎体骨・非椎体骨の骨折予防効果が得られている¹⁴⁾。このようにエストロゲンは、更年期症状を有する骨粗鬆症患者の治療の第 1 選択薬であるが (CQ416)、更年期以後の健康な女性の骨粗鬆症骨折の予防にも有用である。エストロゲン薬の具体的な使用法や投与期間についての注意は他の CQ を参照されたい。

検索キーワード：荷重負荷運動、骨粗鬆症検診、ホルモン補充療法、FRAX[®] (いずれも文献多数)

文 献

- 1) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1—45 PMID: 11525451 (III)
 - 2) Orito S, et al.: J Bone Miner Metab 2009; 27: 698—704 PMID: 19430964 (II)
 - 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版，東京：ライフサイエンス出版，2015 (Guideline)
 - 4) Miyabara Y, et al.: J Bone Miner Metab 2007; 25: 414—418 PMID: 17968494 (II)
 - 5) Wallace BA, et al.: Calcif Tissue Int 2000; 67: 10—18 PMID: 10908406 (I)
 - 6) Martyn-St James M, et al.: Bone 2008; 43: 521—531 PMID: 18602880 (I)
 - 7) Hongo M, et al.: Osteoporos Int 2007; 18: 1389—1395 PMID: 17572835 (I)
 - 8) Sakamoto K, et al.: J Orthop Sci 2006; 11: 467—472 PMID: 17013734 (I)
 - 9) Hirota T, et al.: Osteoporos Int 2005; 16: 1057—1064 PMID: 15690108 (II)
 - 10) Welten DC, et al.: J Nutr 1995; 125: 2802—2813 PMID: 7472660 (I)
 - 11) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書。日本人の食事摂取基準 2010 年版，東京：第一出版，2009 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html> (Guideline)
 - 12) Fujiwara S, et al.: Osteoporos Int 2008; 19: 429—435 PMID: 18292977 (III)
 - 13) Torgerson DJ, et al.: JAMA 2001; 285: 2891—2897 PMID: 11401611 (I)
 - 14) Cauley JA, et al.: JAMA 2003; 290: 1729—1738 PMID: 14519707 (I)
-

CQ415 閉経後骨粗鬆症の診断と治療開始は？*Answer*

1. 続発性骨粗鬆症を含む，他の低骨量を呈する疾患の有無を確認する. (B)
2. 骨密度測定値や脊椎エックス線像から診断する. (B)
3. 薬物療法は薬物治療開始基準を満たせば，骨粗鬆症の診断基準を満たさなくとも開始できる. (B)
4. 骨折危険性は WHO 骨折リスク評価ツール：FRAX[®]，家族歴から評価する. (C)

Key words：骨密度測定，YAM（若年成人平均値；young adult mean），Fracture Risk Assessment Tool（FRAX），脆弱性骨折

▷ 解説

1. 閉経後骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症に分類され，原発性骨粗鬆症の診断基準 2012 年度改訂版（表 1）に従い診断する¹⁾。低骨量を呈する疾患²⁾は原発性のほかに，続発性骨粗鬆症およびその他の疾患があり，これらをまず除外する。婦人科でよく遭遇する原発性および続発性無月経（神経性食欲不振症を除く），早期卵巣機能不全，早発閉経，早期閉経，閉経前の卵巣摘出などは低骨量を呈することが知られているが，これらは性腺機能不全に一括され続発性骨粗鬆症に分類されている。続発性骨粗鬆症では原因を把握し除去，治療することが，現疾患のみならず骨脆弱性の管理にも役立つ。

2. 原発性骨粗鬆症の診断は，脆弱性骨折の有無と骨密度から診断する¹⁾。脆弱性骨折とは，軽微な外力によって発生した非外傷性骨折と定義され，軽微な外力とは，立った姿勢からの転倒か，それ以下の外力をさす。脆弱性骨折のうち椎体骨折または大腿骨近位部骨折がある場合は骨密度によらず原発性骨

（表 1） 原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）

原発性骨粗鬆症の診断は，低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患，または続発性骨粗鬆症の原因を認めないことを前提とし下記の診断基準を適用して行う。	
Ⅰ．脆弱性骨折 #1 あり	
1. 椎体骨折 #2 または大腿骨近位部骨折あり	
2. その他の脆弱性骨折 #3 あり，骨密度 #4 が YAM の 80% 未満	
Ⅱ．脆弱性骨折 #1 なし	
骨密度 #4 が YAM の 70% 以下または $-2.5SD$ 以下	

YAM：若年成人平均値（腰椎では 20～44 歳，大腿骨近位部では 20～29 歳）

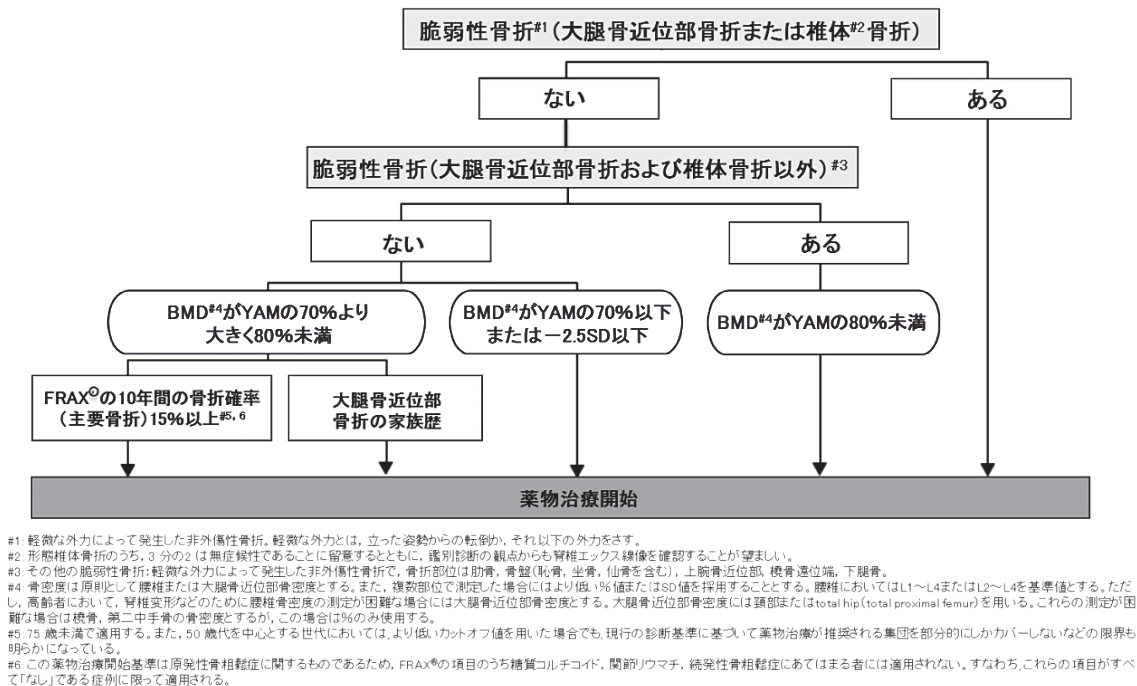
#1：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは，立った姿勢からの転倒か，それ以下の外力をさす。

#2：形態椎体骨折のうち，3 分の 2 は無症候性であることに留意するとともに，鑑別診断の観点からも脊椎 X 線像を確認することが望ましい。

#3：その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で，骨折部位は肋骨，骨盤（恥骨，坐骨，仙骨を含む），上腕骨近位部，橈骨遠位端，下腿骨。

#4：骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また，複数部位で測定した場合にはより低い % または SD 値を採用することとする。腰椎においては L1～L4 または L2～L4 を基準値とする。ただし，高齢者において，脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸骨または total hip（total proximal femur）を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨，第二中手骨の骨密度とするが，この場合は % のみ使用する（付表の日本人における骨密度のカットオフ値）。

付記：骨量減少（骨減少）[low bone mass (osteopenia)]：骨密度が $-2.5SD$ より大きく $-1.0SD$ 未満の場合を骨量減少とする。



(図1) 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

粗鬆症と診断する。

椎体骨折の有無は、腰背部痛などの明らかな症状を示さない無症候性の骨折が全体の3分の2を占めるため脊椎エックス線像から確認することが望ましい。椎体骨折により生じる椎体変形を胸椎・腰椎側面エックス線像で判定する方法には、定量的評価 (quantitative morphometry : QM法)³⁾と半定量的評価法 (semiquantitative method : SQ法)⁴⁾とがある。椎体および大腿骨近位部以外の脆弱性骨折が、肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨に認められた場合、骨密度がYAM（若年成人平均値；young adult mean）の80%未満であれば原発性骨粗鬆症と診断する。

脆弱性骨折がなく、骨密度がYAMの70%以下または-2.5SD以下の場合も原発性骨粗鬆症と診断する。骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみを使用する。腰椎および大腿骨近位部測定が困難な場合の具体例として、両側股関節術後例、腰椎椎体骨折多発例、強度変形性脊椎症例、極度の肥満症例などがあげられる。現時点では、踵骨QUS (quantitative ultrasound)法はスクリーニングには有用であるものの原発性骨粗鬆症の診断には用いることはできない。なお、骨量減少（骨減少）[low bone mass (osteopenia)]は、骨密度が-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合と定義された。-1.0SDは、YAMのほぼ88%に一致する。

骨代謝マーカーを測定して診断時の骨代謝状態を評価することは推奨されるが、閉経後骨粗鬆症の診断自体には必ずしも必要ではない。適用上は診断確定後の薬物治療方針の選択時に1回、その後6か月以内の薬物効果判定時に1回限り、また薬物治療方針を変更したときは変更後6か月以内に1回に限り算定できる。骨吸収抑制薬使用時は薬物の有効性評価の有用な手段となる⁵⁾。

3. わが国では脆弱性骨折の有無が診断基準に入っているが、骨密度と独立した新たな骨折リスクを示す重要なリスク因子であるからである。また同じ骨密度を有していても年齢が高いほど骨折リスクは

高まる。これら骨密度以外の臨床的骨折危険因子が多く存在し、危険因子を加味しないと真の治療対象者を選別できないことが世界的にも問題とされた。そのため骨粗鬆症診断基準とは別に骨折を予防するための薬物治療開始基準²⁾が提唱されている（図 1）。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版では WHO の定めた骨折危険因子評価が採用され、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版においても継承されている²⁾。

4. WHO 骨折リスク評価ツール (Fracture Risk Assessment Tool : FRAX[®]) は、危険因子によって個人の骨折絶対リスクを評価し、薬物治療開始のカットオフ値として使用されることを目的として作成されたツールであり、骨密度測定がなくとも評価できるという利点を有している。国や地域の特性を踏まえて、各リスクの重みと平均余命を考慮したアルゴリズムで骨折絶対リスクを算定している。日本版⁶⁾も作成されており、インターネットで <http://www.shef.ac.uk/FAX/> から利用することができる。入力する項目は、年齢、性別、体重、身長、50 歳以降の骨折歴、両親の大腿骨近位部骨折歴、現在の喫煙、糖質コルチコイドの使用歴の有無、関節リウマチの有無、続発性骨粗鬆症の有無、アルコール摂取（1 日 3 単位以上）、大腿骨頸部骨密度の 12 項目である。これら情報から各個人の将来 10 年間の骨折発生確率（%）を、主要な骨粗鬆症性骨折と大腿骨近位部骨折とに分けて算出する。

検索キーワード：骨密度測定、YAM（若年成人平均値：young adult mean）、Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)、脆弱性骨折（文献多数）

文 献

- 1) 日本骨代謝学会，日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会：原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）. Osteoporosis Jpn 2013; 21: 9—21 医中誌：2013166799 (Guideline)（診断基準）
 - 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版，東京：ライフサイエンス出版，2015 (Guideline)
 - 3) 原発性骨粗鬆症診断基準（1996 年度版）. 日本骨代謝学会会誌 1997; 14: 219—233 医中誌：1997195785（診断基準）
 - 4) Genant HK, et al.: J Bone Miner Res 1993; 8: 1137—1148 PMID: 8237484 (III)
 - 5) 日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイド 2018 年版，東京：ライフサイエンス出版，2018 (Guideline)
 - 6) Fujiwara S, et al.: Osteoporos Int 2008; 19: 429—435 PMID: 18292977 (III)
-

CQ416 閉経後骨粗鬆症の薬物治療は？*Answer*

1. ビスホスホネート薬、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)、デノスマブ (抗 RANKL 抗体)、エルデカルシトールのいずれかを第一選択とする. (A)
2. テリパラチドは重症骨粗鬆症に対し、期間限定で使用する. (B)
3. 更年期障害を伴う女性ではエストロゲン (結合型エストロゲン, 17β エストラジオール) を用いたホルモン補充療法を行う (CQ408, 409 参照). (B)
4. カルシウム薬, 活性型ビタミン D3 薬, ビタミン K2 薬は, 病態に応じて主治療薬に併用する. (C)

Key words : ビスホスホネート, SERM, 抗 RANKL 抗体 (デノスマブ), テリパラチド, ビタミン D

▷ 解 説

骨粗鬆症の治療薬にはさまざまな種類があり, 骨粗鬆症の多様な病態と薬剤の特性を熟知して治療にあたる必要がある.

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」では各薬物についての「評価と推奨」の項目があったが, 海外の骨粗鬆症治療のガイドライン, 国内の他の疾患ガイドラインでは薬物の「推奨」は記載されていないことから, 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版」¹⁾では薬物の効果についてはこれまでの「推奨」に変えて「有効性の評価 (A, B, C)」とすることとなった. 表 1 にわが国における骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧を示す.

1. ビスホスホネート薬のうちアレンドロン酸, リセドロン酸には, 骨密度増加, 椎体骨折予防, 非椎体骨折予防の各効果に関して十分なエビデンス (A 評価) があり, 治療薬として推奨される¹⁾. 経口のビスホスホネート薬は早朝空腹時に服薬する必要がある, その後の 30 分間以上食事ができず, その間臥床できない. さらに生体利用効率が 1% 以下と低値であることから, 静脈投与製剤の開発が進められ, アレンドロン酸とイバンドロ酸製剤が臨床現場で使用可能となった²⁾³⁾.

これらビスホスホネート薬では, 副作用として顎骨壊死に注意する⁴⁾. 侵襲的歯科治療は顎骨壊死の誘因とされ, 3 か月間のビスホスホネート休薬が推奨されていたが, その後のエビデンスの集積により, ビスホスホネート休薬を積極的に支持する根拠に欠けることが判明している. 一方で, 顎骨壊死発生予防のためには, 口腔清掃の実施が重要であり, 医師と歯科医師の緊密な連携は不可欠である⁵⁾. また, ビスホスホネート薬の長期間服用者で大腿骨転子下および骨幹部の骨折の発生が報告されており, 長期の投与では注意が必要である⁶⁾. 加えて顎骨壊死に比べ非常にまれではあるが, 慢性の耳感染症あるいは真珠腫が疑われる場合には, 外耳道骨壊死の可能性を考慮する⁷⁾.

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator : SERM) は, 骨格系をはじめ組織特異的にエストロゲン作動薬として作用する. 閉経後早期での骨吸収亢進に対しては, 長期間の投薬となることを考慮すると SERM が第一選択として推奨される.

デノスマブは破骨細胞の成熟や活性化に必要な RANKL の働きを阻害して骨吸収を抑制する. 6 か月に一度, 皮下注射で投与するが, 強力な骨吸収抑制作用のため低カルシウム血症を生じる可能性があるため, 毎日カルシウムおよびビタミン D の経口補充のもとに投与するよう添付文書に記載されており,

(表 1) 骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨 近位部骨折
カルシウム薬	Ｌアスパラギン酸カルシウム	B	B	B	C
	リン酸水素カルシウム	B	B	B	C
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン	A	A	A	A
	エストラジオール	A	B	B	C
活性型ビタミン D3 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 K2 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	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	イブリフラボン	C	C	C	C
	ナンドロロン	C	C	C	C

薬剤に関する「有効性の評価（A, B, C）」

骨密度上昇効果

A：上昇効果がある

B：上昇するとの報告がある

C：上昇するとの報告はない

骨折発生抑制効果（椎体、非椎体、大腿骨近位部それぞれについて）

A：抑制する

B：抑制するとの報告がある

C：抑制するとの報告はない

血清補正カルシウム値によるモニタリングが必要である。また、デノスマブでもビスホスホネートとほぼ同じ頻度で顎骨壊死が発生するとされている⁸⁾⁹⁾。

エルデカルシトールは活性型ビタミン D3 の誘導体であり、従来型の活性型ビタミン D3 薬が有する Ca 代謝調節作用を保持しつつ強い骨吸収抑制作用をも発揮する。アルファカルシドールとの比較試験で骨密度上昇効果および椎体骨折抑制効果のいずれもアルファカルシドールを有意に上回る成績が得られている¹⁰⁾。高カルシウム血症に注意し、臨床検査を適宜実施しつつ投与する。

2. テリパラチドは、副甲状腺ホルモンの N 末端 1-34 アミノ酸で、骨密度低下の強い骨粗鬆症（ $-3.5SD$ 以下）や、すでに骨折を生じている重篤な骨粗鬆症に用いられる唯一の骨形成促進薬である。

テリパラチドの使用期間は、遺伝子組換えテリパラチドが 24 か月間、テリパラチド酢酸塩が 72 週間に限定されている。これは生涯を通じての制限であり、中断したのちに再投与する場合には投与日数の合計が制限を超えないようにしなければならない。使用終了後には適切な骨吸収抑制剤を用いて、骨強度の維持に努める必要がある。有害事象の主なものとして、眩暈、下肢痙攣が多い。ラットへの長期投与で骨肉腫の発生がみられ、このことが使用期間の制限の一因だが、ヒトでの臨床利用開始後に骨肉腫発生とテリパラチドに関連は認められていない。

3. エストロゲンは強力な骨粗鬆症治療効果を有し、閉経後比較的早期で更年期症状を伴う女性の骨粗鬆症の治療では第1選択薬といえる。エストロゲンは骨代謝以外に多種の生理および薬理作用を有するため、そのリスクとベネフィットを十分に考慮して用いなければならない。

結合型エストロゲンは骨密度増加、椎体骨折予防、非椎体骨折予防いずれの効果に関しても国外でエビデンスが示されているが¹¹⁾、わが国では骨粗鬆症に対する保険適用がないことに留意する。一方、17βエストラジオールは骨折抑制に関する有効性の評価は結合型エストロゲンに比し劣っているが、骨密度増加効果のエビデンス¹²⁾は明らかでわが国においても保険適用がある。

4. カルシウム薬は、骨折危険性を低下させる効果は他の薬物に比べて弱いものの、わずかながら骨密度上昇効果が認められている¹³⁾。主治療薬としては勧められないが、日本人のカルシウム摂取量が少ないことを考慮すると、他の治療薬の効果を十分に発揮させるためにカルシウム摂取不足例での併用が推奨される。

エルデカルシトール以外の活性型ビタミンD3薬は、単独でも骨密度上昇効果、骨折抑制効果ともに認められているが、その効果はビスホスホネート薬よりは弱い¹⁴⁾。しかし高度の椎体骨折を有する患者を対象とした臨床試験でアレンドロン酸との併用効果が認められており、骨折危険性の高い患者ではビスホスホネート薬との併用が推奨される¹⁵⁾。また活性型ビタミンD3薬は、高齢者での転倒抑制効果が確認されており、骨格筋への直接作用と考えられている¹⁶⁾。高齢の骨粗鬆症患者では、骨折予防のために主治療薬と併用することが推奨される。腎機能低下のある高齢者では、高カルシウム血症を防ぐために、補正血清カルシウム値でフォローすることも重要である。

ビタミンK2（メナテトレノン）は骨基質内のオステオカルシン量を調節しており、その不足は骨質の強度の低下から骨折リスクを増大させることが知られている。ビタミンK2薬の骨密度上昇効果はわずかであるが、骨折抑制効果が報告されている¹⁷⁾。

検索キーワード：ビスホスホネート、SERM、抗RANKL抗体（デノスマブ）、テリパラチド、ビタミンD（文献多数）

文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版，東京：ライフサイエンス出版，2015（Guideline）
- 2) Shiraki M, et al.: Curr Med Res Opin 2012; 28: 1357—1367 PMID: 22769235 (II)
- 3) Nakamura T, et al.: Calcif Tissue Int 2013; 93: 137—146 PMID: 23644930 (II)
- 4) Yoneda T, et al.: J Bone Miner Metab 2010; 28: 365—383 PMID: 20333419 (III)
- 5) 顎骨壊死検討委員会：骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016。Available from : http://www.perio.jp/file/news/info_160926.pdf
- 6) Black DM, et al.: N Engl J Med 2010; 362: 1761—1771 PMID: 20335571 (III)
- 7) Salzmn R, et al.: Otol Neurotol 2013; 34: 209—213 PMID: 23444468 (III)
- 8) Bone HG, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4483—4492 PMID: 23979955 (II)
- 9) 宗圓 聰：「顎骨壊死改訂ポジションペーパー2016」の主要な変更点。日本骨粗鬆症学会雑誌 2016; 2: 389—392
- 10) Matsumoto T, et al.: Bone 2011; 49: 605—612 PMID: 21784190 (I)
- 11) Anderson GL, et al.: JAMA 2004; 291: 1701—1712 PMID: 15082697 (I)
- 12) Delmas PD, et al.: Osteoporos Int 2000; 11: 177—187 PMID: 10793878 (I)
- 13) Tang BM, et al.: Lancet 2007; 370: 657—666 PMID: 17720017 (I)
- 14) Papadimitropoulos E, et al.: Endocr Rev 2002; 23: 560—569 PMID: 12202471 (I)
- 15) Orimo H, et al.: Curr Med Res Opin 2011; 27: 1273—1284 PMID: 21554143 (I)
- 16) Bischoff-Ferrari HA, et al.: BMJ 2009; 339: b3692 PMID: 19797342 (I)
- 17) Shiraki M, et al.: J Bone Miner Res 2000; 15: 515—521 PMID: 10750566 (II)

CQ418 閉経後の女性に膣・外陰部の不快症状の訴えがあったら？*Answer*

1. 感染・炎症，腫瘍性病変，骨盤臓器脱がないか確認する。(A)
2. 女性下部尿路症状（female low urinary tract syndrome：FLUTS）の有無をみる。(B)
3. 局所に保湿剤（moisturizers），潤滑ゼリー（lubricants）を使用する。(B)
4. 局所あるいは全身的にエストロゲンを使用する。(B)
5. 膣・外陰部レーザー治療を行う。(C)

Key words：外陰腔萎縮，閉経関連泌尿生殖器症候群，低用量エストロゲン局所療法，ホルモン補充療法（HRT），膣・外陰部レーザー治療

▷ 解 説

周閉経期から閉経後の女性では，エストロゲンの低下に伴い膣および外陰部の乾燥，痒み，灼熱感，性交痛などの不快症状の訴えが多くなり，ときに性交痛などの性機能障害や排尿の障害を伴う。局所の所見としては外陰腔萎縮（vulvovaginal atrophy：VVA），全身的な症状症候群としては閉経関連泌尿生殖器症候群（genitourinary syndrome of menopause：GSM）という概念で捉えられている¹⁾。

1. これらの症状を訴える女性に対し，初期対応として感染・炎症，腫瘍性病変，骨盤臓器脱がないか確認する。皮膚腫瘍，硬化性苔癬，小陰唇癒着症などを疑う場合には，皮膚科に紹介する。

2. 女性下部尿路症状（FLUTS）が原因で膣・外陰部の不快症状が生じている場合がある。残尿測定と尿検査を行い，FLUTSの有無をみる（CQ419 参照）。膣・膣前庭は排泄物，体液などによる刺激を受けやすい領域であり，外陰部の清潔に関する衛生指導も重要である。

3. 膣・外陰部の不快症状を訴える女性に対し，局所に保湿剤（moisturizers），潤滑ゼリー（lubricants：リューブゼリー[®]，KY ゼリー[®]など）を使用する対症療法が行われてきた²⁾。潤滑ゼリーはオイル，シリコン，ヒアルロン酸などがベースとなっており，性交痛に対し適宜使用される。ただし，かえって刺激・炎症を引き起こすことがある。

4. 局所あるいは全身的エストロゲン療法は膣上皮の成長・成熟，乳酸桿菌再育成，血流の改善，pHの閉経前レベルへの低下，膣上皮厚と弾性の改善に効果を有する³⁾⁴⁾。閉経後の女性の性器萎縮症状に対してエストロゲン製剤の全身または局所投与の効果をみた9つのRCTを含む58文献によるメタアナリシス⁵⁾では，全身投与，膣内投与ともに同等に有効であったが，患者の評価では膣内投与の方がより症状改善に効果を認めた。わが国ではエストリオールの膣錠（エストリール[®]膣錠 0.5mg やホーリン[®]V 膣用錠 1mg）が使用できる。低用量エストロゲン局所療法では黄体ホルモンの併用は必要ないとされている。全身投与のホルモン補充療法（HRT）を行う場合は患者ごとにリスクとベネフィットのバランスを勘案し投与を決める（CQ407，CQ408 参照）。

5. 近年，膣および外陰部に炭酸ガスフラクショナルレーザーを照射する治療が行われている。これにより，膣粘膜の栄養状態改善，上皮細胞のグリコゲン増加，コラーゲン繊維の増加，線維芽細胞活性化，膣内細菌叢の改善などの効果がみられる⁶⁾。閉経後の女性のみではなく，乳がん等で化学療法やホルモン療法を受けた女性に生じた膣・外陰部の不快症状の治療としても有効である⁷⁾。

検索用キーワード：外陰腔萎縮，閉経関連泌尿生殖器症候群，低用量エストロゲン局所療法，ホルモン補充療法（HRT），腔・外陰部レーザー治療

文 献

- 1) Portman DJ, et al.: Maturitas 2014; 79: 349—354 PMID: 25179577 (III)
 - 2) 日本女性医学学会編：女性医学ガイドブック更年期医療編 2014 年度版，東京：金原出版，2014; 160—162 (III)
 - 3) North American Menopause Society: Menopause 2012; 19: 257—271 PMID: 22367731 (Position Statement)
 - 4) Santen RJ, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: S1—S66 PMID: 20566620 (Scientific Statement)
 - 5) Cardozo L, et al.: Obstet Gynecol 1998; 92: 722—727 PMID: 9764689 (I)
 - 6) Athanasiou S, et al.: Climacteric 2016; 19: 512—518 PMID: 27558459 (III)
 - 7) Pagano T, et al.: Menopause 2016; 23: 1108—1113 PMID: 29286986 (III)
-