

2. 専門委員会報告—活動の軌跡—

1) 生殖・内分泌委員会

委員長 中村 幸雄

座長：慶應義塾大学教授
野澤 志朗

副委員長 本庄 英雄

委員 伊吹 令人、大濱 紘三、加藤 紘、相良 祐輔
田中 俊誠、野田 洋一、本庄 英雄、宮川 勇生
森 宏之

I. 卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) の診断基準設定と対策に関する小委員会 (小委員長：伊吹令人)
平成9年10月1日～平成10年3月31日までに全国9大学病院で施行された、ゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発治療周期及び体外受精・胚移植治療周期の全周期を対象に前方視的にアンケート調査を実施し、本邦における卵巢過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS) による入院例を詳細に検討することにより、OHSSによる入院の診断基準の設定を試みた。

II. 本邦における HRT の現状と副作用発現検討小委員会 (小委員長：本庄英雄)

本邦における低 HRT の事象解明、新しい更年期スコアの作成、子宮内膜癌発生に対するホルモン療法の影響、乳癌発生に対するホルモン療法の影響等の調査研究を行った。

III. 思春期における続発無月経の病態と治療に関する小委員会 (小委員長：宮川勇生)

思春期における続発無月経の原因、病態、分類、さらに治療にどのような方法が用いられているかなど、一定の指針を設けることを目的として、18歳以下の続発無月経に関するアンケート調査を実施、その内容を第1度無月経と第2度無月経の比較を中心に集計、解析した。

I. 卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) の診断基準設定と対策に関する小委員会

小委員長 伊吹令人

委員 荒木重雄、安藤一道、齋藤英和、田中俊誠、堤 治、星 和彦
宮崎康二、森 宏之、吉村泰典

本邦における卵巢過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome ; OHSS) による入院例を詳細に検討することにより、OHSSによる入院の診断基準の設定を試みた。

平成9年10月1日～平成10年3月31日までに全国9大学病院で施行された、ゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発治療周期及び体外受精・胚移植治療周期の全周期を対象に前方視的にアンケート調査を実施した。

結果は

1) 排卵誘発及び体外受精の適応と OHSS 入院管理周期

表1に排卵誘発及び体外受精の適応と OHSS 入院周期を示す。

2) 自覚症状及び他覚所見の関連

OHSS 入院周期では腹部膨満感が96.2%、悪心/嘔吐が61.5%に認められた。非入院周期例でも腹部膨満感が35.5%に認められた (表2)。

腹部膨満感と最も高い相関係数 (r) を示したのは最大卵巣径 ($r=0.675$, $p<0.01$) で、

また悪心/嘔吐と最も高い相関を示したのは白血球数 (WBC) ($r=0.470$, $p<0.01$) であった (表 3)。

3) OHSS 入院の有無別にみた自・他覚症状

最大卵巣径については, 50mm 以上になると中等度以上の腹部膨満感や悪心/嘔吐が出現し, 70mm 以上になると高度の腹部膨満感や中等度の悪心/嘔吐, 高度の腹水が出現し入院周期が増加している。ヘマトクリット (Ht) が45%以上, WBC が15,000/ μ L 以上, 総蛋白 (TP) が6.0g/dL 以下, アルブミン (Alb) が3.5g/dL 以下で (++) 以上の腹水貯留を示す頻度が増加していた。

(表 1) 排卵誘発及び体外受精の適応と OHSS 入院周期数

排卵障害例と適応	治療周期数
多嚢胞性卵巣症候群	62
高プロラクチン血症	24
無排卵周期症	16(2)
卵巣性無月症	10
下垂体性無月症	8
その他	10(2)
小計	130(4)
過排卵刺激の適応	治療周期数
男性因子	24
機能性不妊	14(1)
卵管性不妊	9
子宮内膜症	9
黄体機能不全	2
小計	58(1)
体外受精・胚移植の適応	治療周期数
卵管性不妊	79(8)
男性因子	73(4)
機能性不妊	43(5)
排卵障害	22(7)
その他	12
小計	229(24)
合計治療周期数	417(29)

() ; OHSS 入院周期

4) OHSS 入院周期の治療法について

治療法の内訳は, 電解質輸液が14周期, 水分制限が12周期, 利尿剤 (ラシックス・マンニトール) が9周期, 蛋白製剤が8周期, 腹水再灌流法が5周期であった。

これらの結果より, OHSS の病態は卵巣腫大と血管透過性亢進による著明な腹水産生増加に2分され, まず OHSS の前提条件として最大卵巣径を, また自覚症状として腹部膨満感, 悪心/嘔吐, 下痢及び呼吸障害, 他覚所見として腹水の程度や血算, 生化学検査, 電解質・腎機能検査結果を検討した。最大卵巣径については, 50mm 以上になると中等度以上の腹部膨満感や悪心/嘔吐が出現し, 70mm 以上になると高度の腹水が出現し入院頻度が有意に増加している。

以上の検討から, 自覚症状では腹部膨満感と悪心/嘔吐を, 他覚所見としては卵巣径の他に腹水の程度を, 血流濃縮の指標として Ht, 腹膜刺激所見として WBC, 低蛋白血症の指標として TP か Alb を指標として OHSS の入院の診断基準を設定した (表 4)。

その他の自覚症状 (下痢・呼吸障害など) や検査所見 (尿量, クレアチニンク

(表 2) 自覚症状の出現頻度

	OHSS 非入院周期	OHSS 入院周期
腹部膨満感	107/301(35.5%)	25/26(96.2%) **
悪心 / 嘔吐	13/301(4.3%)	16/26(61.5%) **
下痢	3/301(1.0%)	4/26(15.4%) **
呼吸障害	1/301(0.3%)	3/26(11.5%) **

** : $p<0.01$

(表3) 自覚症状と主な他覚所見の相関

	卵巣径 (n=247)	腹水 (n=305)	Ht (n=160)	WBC (n=162)	TP (n=152)	Alb (n=147)
腹部膨満感	0.675**	0.571**	-0.030	0.370**	-0.613**	-0.551**
悪心/嘔吐	0.358**	0.435**	0.283**	0.470**	-0.413**	-0.466**
下痢	0.196**	0.226**	0.104	0.126	-0.212**	-0.196**
呼吸障害	0.150*	0.168**	0.070	0.337** (151)	-0.095	-0.223**
卵巣径	—	0.355** (243)	-0.105 (128)	0.265** (130)	-0.455** (120)	-0.385** (115)
腹水		—	0.199* (149)	0.337** (151)	-0.482** (141)	-0.465** (136)

() : 治療周期数, *p<0.05, **p<0.01

(表4) 本邦におけるOHSSによる入院の診断基準

自覚症状及び他覚所見	入院の診断基準
腹部膨満感	(++)
悪心/嘔吐	(+)~(++)
卵巣径	≥70 mm
腹水の程度	(++)
Ht	>45%
WBC	≥15,000 / μL
TP	<6.0 g/dL
又は Alb	<3.5 g/dL

リアランス、肝機能検査、腎機能検査、凝固能検査、胸部レントゲン写真、動脈血ガス分析など)は、患者の病態を、より詳細に把握しOHSSの治療法の個別化を計るうえでは必要不可欠な検査項目であるが、OHSSによる入院の診断基準としては必ずしも必須項目とすべきではないと思われる。

《参考文献》

生殖・内分泌委員会報告. 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の診断基準設定と対策に関する小委員会. 日産婦誌 1999; 51: 487—492

Ⅱ. 本邦におけるHRTの現状と副作用発現検討小委員会

小委員長 本庄英雄

委員 麻生武志, 卜部 諭, 太田博明, 大濱紘三, 小林俊三, 相良祐輔
土橋一慶, 野崎雅裕, 水沼英樹

1. 本邦における低HRTの事象解明

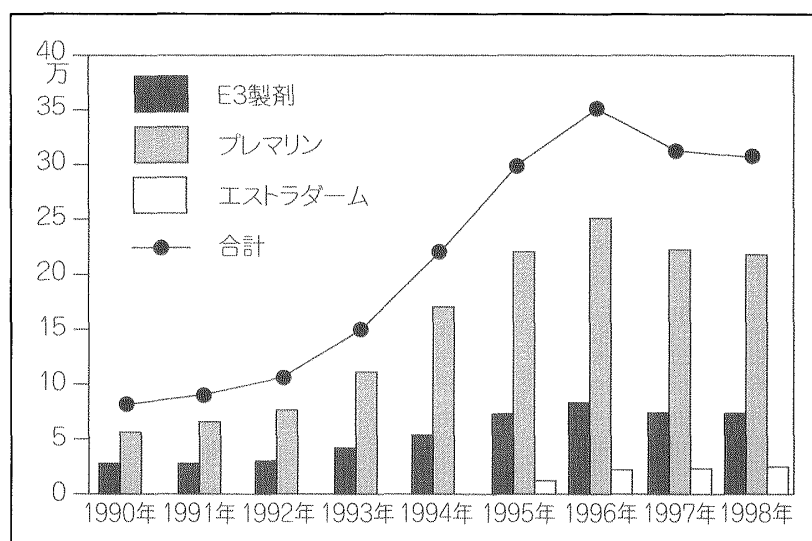
1) HRT施行患者数の推測と普及率の推移

本邦におけるHRTの普及率は欧米先進諸国に比し極めて低い。本邦におけるHRTの施行人数を1990年から1998年において、エストロゲン製剤の年間売り上げ高より推測を行った(図1)。

調査開始の1990年から1992年までは10万人前後で推移しているが、1993年頃より急速に患者数が増加し始め1993年の16万人は1995年までの2年間で30万人に倍増している。その後、HRT施行人数は1996年に35万人に達するが、1997年には31万人と減少した。HRT施行推計人数は、これらの対象となる女性の約1.71%で、欧米先進諸国のHRT普及率30~40%に比して、極めて低い。

2) ホルモン補充療法に関するアンケート結果

HRTに対する本邦女性の意識を調査する目的で、日産婦学会の公開講座において一般



(図1) HRT 療法患者の推移

女性向けにアンケート調査を行った。HRTを受けているのは10～11%で、そのうち更年期障害の治療を目的に受けているものが42～62%、骨粗鬆症や高脂血症などの退行性疾患の予防・治療を目的に受けているものが、それに続き多かった。また、現在HRTを受けていない理由については、発癌への危惧を示す女性が6～13%存在し、自然の老化に委ねたいことを希望している女性が24～38%おり、HRTを受けていない理由の一端を示していると思われた。

3) HRTの有用性に関する考察

骨折リスクが高い女性へのHRTの費用効率は非常に高いといわれているが、費用対効果の改善に関連する因子として、HRTによる治療期間、更年期症状の存在、プロゲステロゲンの最小限の副作用、子宮摘出後のエストロゲンの使用、ならびに心臓及び骨折の両者に対する利益であることが判明したと報告されている。また、費用対効果からいえばHRTは症候性女性において高く、無症候性女性においては心臓に対する利益の大きさ及びHRTの治療期間に依存するという。

HRTにより更年期障害や痴呆性疾患が改善することで期待されるQOLの向上をどのように評価するかといった問題もある。さらに、いわゆる寝たきりの状態がもたらす精神衛生上の問題に加えて、介護に要する医療費以外の関連経費をどのように試算するか、HRTによる寝たきり状態への移行阻止がどの程度期待されるかといった評価方法など、今後継続して検討されるべきであると考えられる。

2) 更年期スコアの作成

更年期症状の程度を表すものとして、1953年に米国のKuppermanらによる更年期指数が発表され、以後このスコアが多くの研究に用いられてきた(表5)。このKupperman指数は外国でのもので、更年期症状でも、肩こりなどの訴えなどが多い日本人女性へそのまま用いることについては問題も残る。

我々は今回、本邦婦人における更年期症状の実態を調査し、その高頻度出現症状を中心に各症状に重症度を設定し、更年期スコアの作成を試みた。

更年期スコアの目的としては

1) 病変の部位と性質を明らかにする

(表5) Kupperman の更年期指数

症 状	評価		
1. 血管運動神経障害 (vasomotor)	4	な し	評価×0
2. 知覚異常 (paresthesia)	2	軽 度	評価×1
3. 不眠 (insomnia)	2	中等度	評価×2
4. 神経質 (nervousness)	2	重 度	評価×3
5. ゆうつ (melancholia)	1		
6. めまい (vertigo)	1		
7. 全身倦怠 (weakness)	1		
8. 関節痛, 筋肉痛 (arthralgia, myalgia)	1		
9. 頭痛 (headache)	1		
10. 心悸亢進 (palpitation)	1		
11. 蟻走感 (formication)	1		
総 計			

重症：35 以上，中等度：21～34，軽度：15～20

2) 治療の設計の基礎を与える

3) 予後の推定と経過の観察

更年期スコアが必要な理由としては

- 1) 外来での問診が簡略化でき時間が短縮できる
- 2) 誰が行っても一定の評価が得やすい
- 3) 更年期障害の治療の効果判定に必要

等があげられる。

1) 更年期症状についての検討

更年期障害はエストロゲンの低下と加齢により起こるが，エストロゲン欠乏症状は図2に示したようにその欠乏期間により症状の出現時期が変わる。この更年期症状の程度，症状の判定を目的としたアンケート調査を行った。

更年期外来受診の外来患者の有症率の高かった項目は「疲れやすい」「肩こり」が何よりも高頻度であった。

「疲れやすい」「肩こり」は閉経前，後のどの時期でも高頻度にまた，重症度も高く現れる症状であり，一方血管運動神経症状である「のぼせ（ほてり）」「冷え」は閉経周辺に高頻度に現れ，FSH 値の上昇と共に出現した。

疼痛関連症状では，「関節痛」は閉経周辺及び FSH 値40～60mIU/mL のレベルでピークを示した。

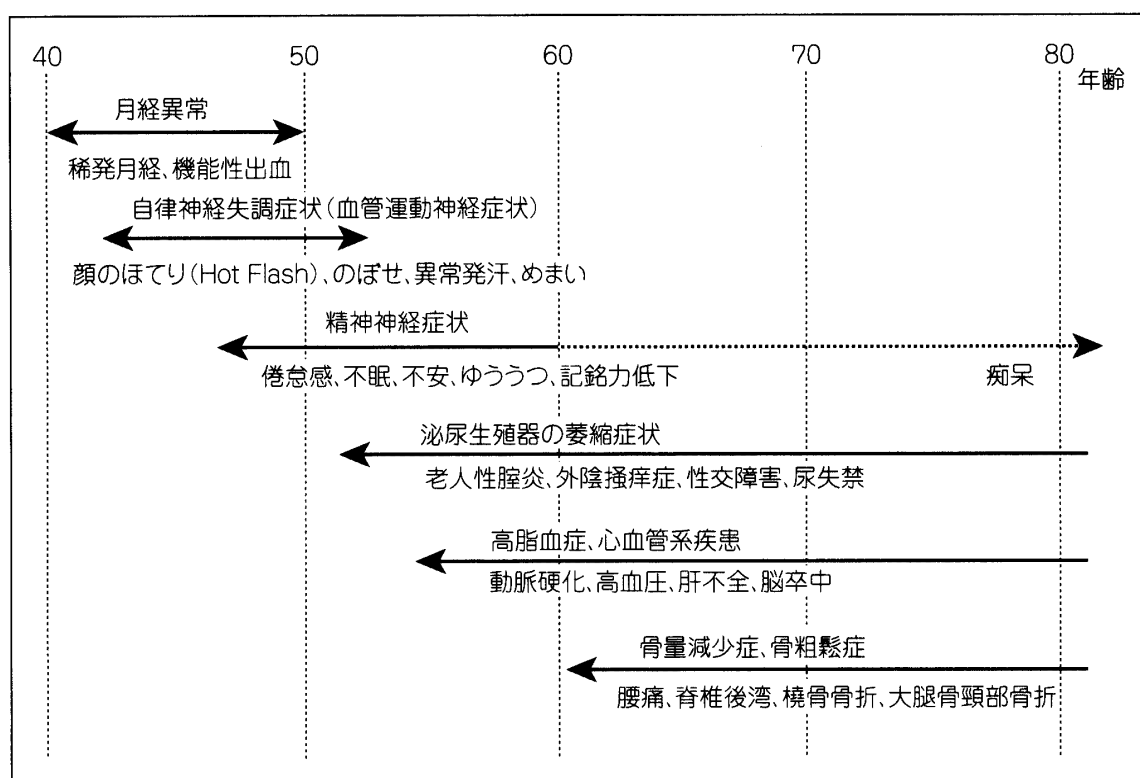
2) Kupperman スコアの再評価及び HRT の効果判定

本邦婦人における更年期症状としては Kupperman スコアが重視している「熱感」「冷感」はとくに高頻度ではなく，むしろ，「肩こり」「腰痛」「全身倦怠感」の頻度が高く，特に肩こりの頻度が高いのが本邦における更年期症状の特徴と思われる。また，睡眠障害も高率にみとめられた。その他には「頭痛」「いらいらする」「興奮しやすい」などの精神神経症状も多くみとめられた。

また，HRT 8週後の症状改善率は「肩こり」「腰痛」「頭痛」は悪いが，それ以外では改善を認め，血管運動神経症状のみに重点を置くべきでないと推測された。

3) 新しい更年期スコア

日本人の更年期の特徴を環境，歴史，生活習慣など多方面から再検討し，更年期アンケー



(図2) エストロゲン欠乏症

トに検討を重ね、更年期スコアを作成した(表6)。

日本においては心理的、精神的な因子がかなり更年期症状に影響を及ぼす。特に、日本女性における生理的な嫌悪感(性的な因子:性交障害などの訴え)などの影響も考慮する必要がある、エストロゲンの症状のみを中心と考えたスコアでは問題が残ると思われる。精神障害の項目が日本においては重要である。

3. 子宮内膜癌発生に対するホルモン療法の影響

調査用紙を全国80の大学病院産婦人科に郵送、平成7年1月1日～平成9年12月31日までの3年間に内膜癌と診断され治療を受けた症例について、ホルモン剤の影響を調査した(表7)。47施設から1,495例の内膜癌についての回答を得た。進行期分類では0期:23例、1期:945例、2期:133例、3期:311例、4期:69例、不明:14例であった。0期を除く1,472例について以下を検討した。①分化度については、G1:784例、G2:375例、G3:199例、不明:114例であった。②未閉経のものは419例、閉経後のものは1,014例であった。③ホルモン剤使用の既往は128例(8.7%)でみられた。閉経後に発生した内膜癌での服用理由は、いわゆるHRTに相当するものは約半数で、その他では乳癌術後のタモキシフェンの投与が目立った。服用期間は3カ月以内が最も多く、半数は6カ月以内であった。多くはホルモン剤を使用したことで潜在していた癌が顕在化し発見されたと考えられた。

4. 乳癌発生に対するホルモン療法の影響

全国12の乳癌を扱っている外科あるいは産婦人科にアンケート用紙を郵送、外来を受診した患者のなかで過去2年間に乳癌と診断された症例について、ホルモン療法の既往の有無などを患者本人に調査し、1,558例の回答を得た。このうち、ホルモン剤投与を受けたことがあると答えたものが202例(13.0%)であった。これらに対し、再度各施設の

(表6) 更年期スコア

	症 状	症状の程度		
		強	弱	無
熱 感	1. 顔がほてる			
	2. 上半身がほてる			
	3. のぼせる			
	4. 汗をかきやすい			
不 眠	5. 夜なかなか寝付かれない			
	6. 夜眠っても目をさましやすい			
神経質, ゆううつ	7. 興奮しやすく、イライラすることが多い			
	8. いつも不安感がある			
	9. 神経質である			
	10. くよくよし、ゆううつになることが多い			
倦 怠 感	11. 疲れやすい			
	12. 眼が疲れる			
記憶障害	13. ものごとが覚えにくくなったり、もの忘れが多い			
胸部症状	14. 胸がときどきする			
	15. 胸がしめつけられる			
疼痛症状	16. 頭が重かったり、頭痛がよくする			
	17. 肩や首がこる			
	18. 背中や腰が痛む			
	19. 手足の節々(関節)の痛みがある			
知覚異常	20. 腰や手足が冷える			
	21. 手足(指)がしびれる			
	22. 最近音に敏感である			

乳癌担当医に症例の詳細につき問い合わせ、乳癌に対するホルモン療法などを除外した195例につき検討した。表8に背景因子をホルモン療法の有無で分けて示す。“ホルモン療法あり”のうち、いわゆるHRTに相当するものは52例で、全体の3.3%であった。

HRT群とホルモン療法全体とを比較したところ(表9)、HRT群では、乳癌が発見された年齢が57.0歳(50.0歳)と高く、検診で発見されたものが17.0%(8.2%)と多かった。また原発巣をみると、単発のものが89.4%(83.5%)と多く、非浸潤癌が2.1%(4.8%)と少なく、乳頭腺管癌が45.8%(35.5%)と多かった。リンパ節転移が0個のものは61.7%(65.0%)と少なかった。

Ⅲ. 思春期における続発無月経の病態と治療に関する小委員会

小委員長 宮川勇生

委 員 石丸忠之, 加藤 紘, 木下勝之, 黒島淳子, 小辻文和, 玉舎輝彦,
中村幸雄, 樫原久司, 野田洋一

性成熟の過程は、第二性徴の発現、初経の初来、排卵周期の確立、第二性徴の完成

(表 7) 閉経後に発生した内膜癌でホルモン剤服用の既往がある症例における内訳

ホルモン剤投与理由(重複あり)

	症例数	%
更年期障害	23	28.4
萎縮性膣炎	14	17.3
乳癌術後	11	13.6
性器出血	9	11.1
月経不順	7	8.6
不妊症(無月経を含む)	6	7.4
その他	5	6.2
不明	6	7.4
計	81	

ホルモン剤服用期間

	症例数	%
3 カ月未満	29	39.2
3～6 カ月	11	14.9
6 カ月～1 年以内	10	13.5
1 年～1 年 6 カ月以内	2	2.7
1 年 6 カ月～2 年以内	3	4.1
2 年～3 年以内	2	2.7
3 年～4 年以内	2	2.7
4 年～5 年以内	3	4.1
5 年以上	6	8.1
不明	6	8.1
計	74	

(表 8) 乳癌症例における背景因子(ホルモン療法の有無別)

	全体	ホルモン療法なし	ホルモン療法あり (HRT を含む)
有効回答数	1,558	1,363	195
アンケート回答時年齢(歳)	55.3	55.5	53.8
平均妊娠回数(回)	2.4	2.4	2.3
平均分娩回数(回)	1.7	1.7	1.6
初産年齢(歳)	26.3	26.2	26.3
乳癌治療時の月経状況			
整 / 順 (%)	38.5	39.3	32.1
不順 (%)	7.6	6.8	12.8
自然閉経 (%)	35.6	35.2	36.2
手術閉経 (%)	14.1	13.5	18.4
不明 (%)	0.8	0.5	0.5
未回答 (%)	3.4	4.3	0.0

(表 9) 乳癌症例における背景因子(HRT, ホルモン療法の有無別)

	HRT (52 例)	ホルモン療法全体 (195 例)
乳癌発見年齢	57.0 歳	50.0 歳
検診で発見	17.0%	8.2%
単発	89.4%	83.5%
非浸潤癌	2.1%	4.8%
乳頭腺管癌	45.8%	35.5%
リンパ節転移が 0 個のもの	61.7%	65.0%

へと移行する段階的な過程であるため、月経異常が思春期に生じた際に必要な観点、それが正常な性成熟過程の個人差による一側面なのか、病的なもので治療を要するものなのかを見分けることである。しかし、一般的には、その区別は困難であることが多く、病的であると判断される場合でも、その治療方法の選択に一定の見解が得られていないのが実状である。

思春期における続発無月経の原因、病態、分類、さらに治療にどのような方法が用いられているかなど、一定の指針を

設けることを目的として、18歳以下の続発性無月経に関するアンケート調査を実施した。今回は、その内容を第1度無月経と第2度無月経の比較を中心に集計、解析した。

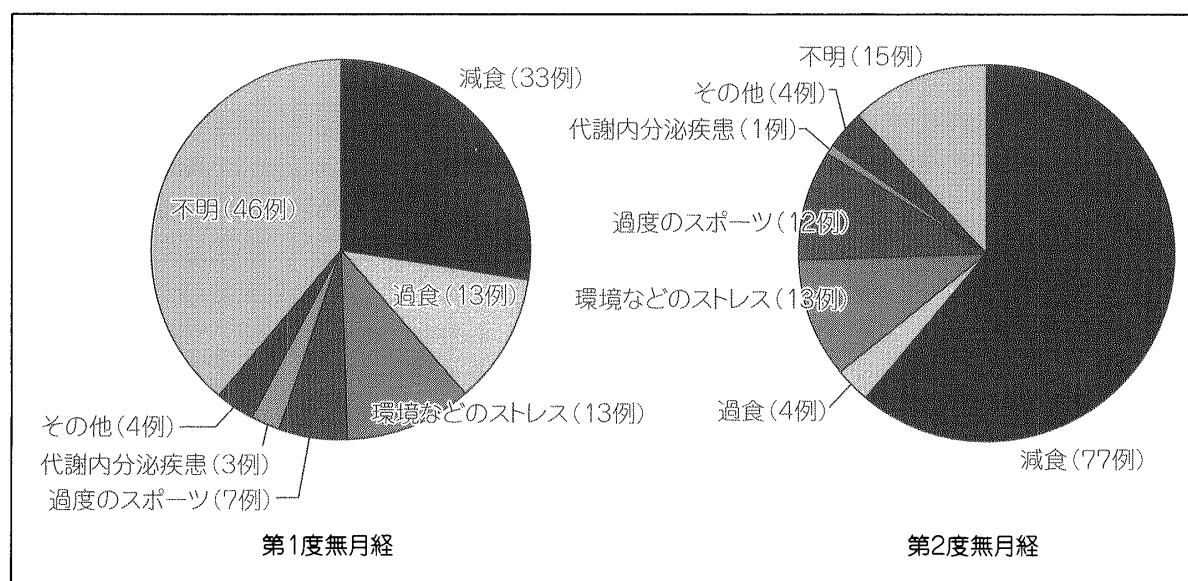
依頼した90施設のうち53施設（回収率59%）より288例（有効症例280例）の回答を得た。無月経に至った誘因としては、減食による体重減少が44%を占めた（表10）。第1度無月経の誘因は、不明（38.3%）が最も多く、減食（27.5%）がこれに次いだ（図3）。第2度無月経の誘因は、減食が最も多く、61%を占めた（図3）。第1度無月経では初診時までの体重減少が $-7.5 \pm 3.7\text{kg}$ であるのに対し、第2度無月経では $-10.4 \pm 7.0\text{kg}$ であり、減食が誘因の第2度無月経では同誘因の第1度無月経に比較して初診時までの体重減少が有意に著しかった（ $p < 0.02$ ）。一方、過食の指標としての初診時までの体重増加には、減食にみられたような有意な差は認められなかった（ $p = 0.329$ ）。第1度無月経では無月経の期間が 9.0 ± 8.7 カ月、第2度無月経では 13.2 ± 10.6 カ月であり、第2度無月経では第1度無月経に比較して有意に無月経の期間が長かった（ $p < 0.001$ ）。

エストラジオール（ E_2 ）において、第2度無月経（ $20.8 \pm 16.8\text{pg/mL}$ ）の方が第1度無月経（ $64.3 \pm 78.5\text{pg/mL}$ ）に比較して有意に低値を示した（ $p < 0.0001$ ）。第1度無月経と第2度無月経の境界となる E_2 のcut off値は、ROCCにより 28.2pg/mL となった（sensitivity 78%, specificity 79%）（図4）。LHの基礎値は、減食や過度のスポーツによる第2度無月経では低値を、一方、多嚢胞性卵巣症候群や卵巣性無月経では高値を示し、広範に分布した。

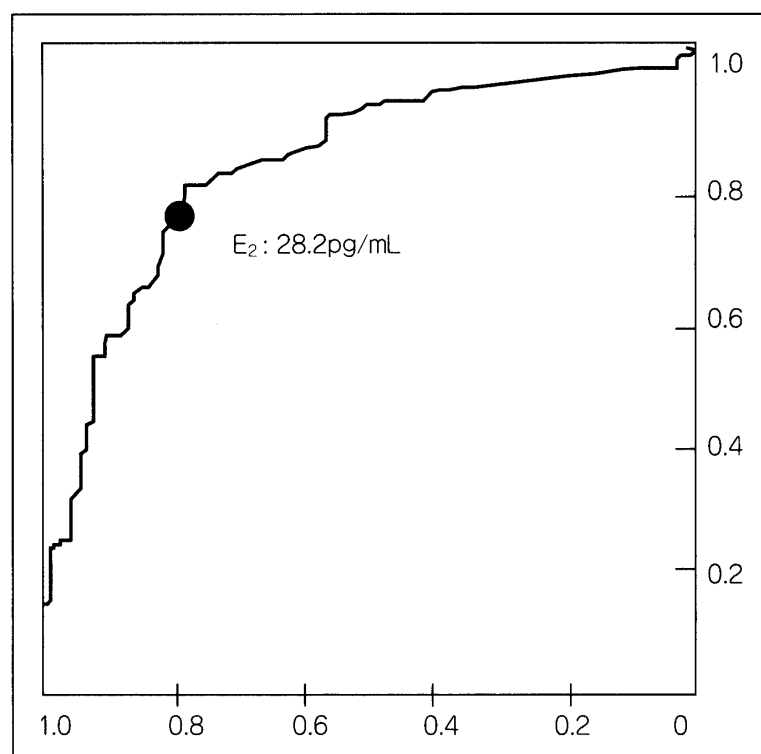
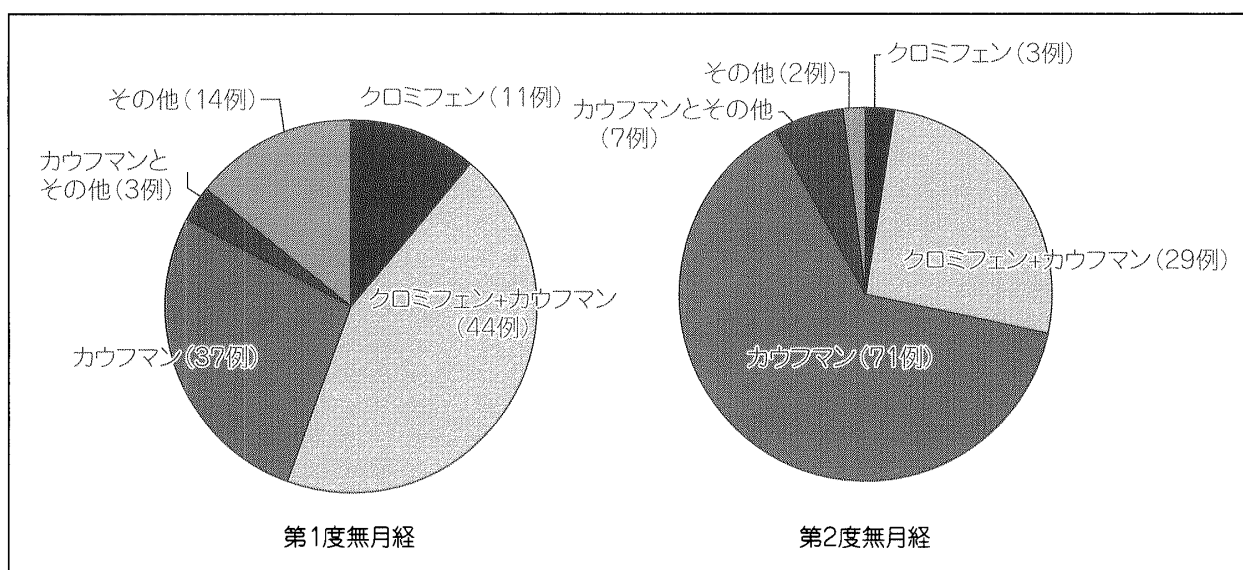
（表 10） 無月経の誘因（重複あり）

減食	131 例	(43.6%)
過食	19 例	(6.3%)
環境などのストレス	32 例	(10.7%)
過度のスポーツ	21 例	(7.0%)
代謝内分泌疾患	8 例	(2.7%)
その他	18 例	(6.0%)
不明	71 例	(23.7%)

治療法は、主としてクロミフェンまたはカウフマン療法が行われ、hMG-hCG療法はほとんど行われていなかった。図5から参照できるように、ホルモン療法施行例のうち、第1度無月経では、カウフマン療法が77.1%、クロミフェン療法が50.5%の症例で施行され、第2度無月経ではカウフマン療法が95.5%、クロミフェン療



（図 3） 第1度、第2度無月経の誘因

(図4) 第1度, 第2度無月経における E_2 の cut off 値

(図5) 第1, 第2度無月経のホルモン療法

法が28.5%の症例で施行されていた。回答が得られた症例のうち、第1度無月経では、治療により61%の症例でBBTにおいて二相性が認められたのに対し、第2度無月経では、二相性が少なくとも1回でも確認されたのは33%に留まり、両者の間には有意差 ($p < 0.0001$) が認められた。

今回のアンケート調査において、思春期の続発無月経の誘因では、減食によるものが約

半数を占め、第2度無月経では、61%に及び、減食が最も警戒すべき誘因であることが改めて浮き彫りとなった。また、減食が誘因の第2度無月経では同誘因の第1度無月経に比較して初診時までの体重減少が著しく、BMIが低かったことは、減食による一定限度以上の痩せが第2度無月経の危険因子であることを示している。第2度無月経では第1度無月経に比較して有意に無月経の期間が長かったことから、無月経の期間が長期に及ばないように、排卵または消退出血を起こすなどの加療が必要であるとともに、思春期女性または患者に対して無月経を長期間放置しないように啓発または指導することが望まれる。ROCCによって第1度無月経と第2度無月経の E_2 値の境界基準値を求めると、28.2 pg/mLとなり、この値以下の E_2 では第2度無月経である可能性が高いことが示唆される。思春期の続発無月経は、その後の妊孕性や骨粗鬆症の発生にも重大な影響を与えることから、今後、prospectiveな検討をもとにした有効な治療法の確立が必要であるとともに、減食を中心とした誘因がいかにして除去できるかが重要であると考えられた。

《参考文献》

生殖・内分泌委員会報告. 18歳以下の続発性無月経に関するアンケート調査—第1度無月経と第2度無月経の比較を中心として—. 日産婦誌 1999; 51: 755—761