平成19年度広島県産婦人科医会研究会

平成20年2月3日

①

更年期・閉経期における子宮内膜症の管理法について

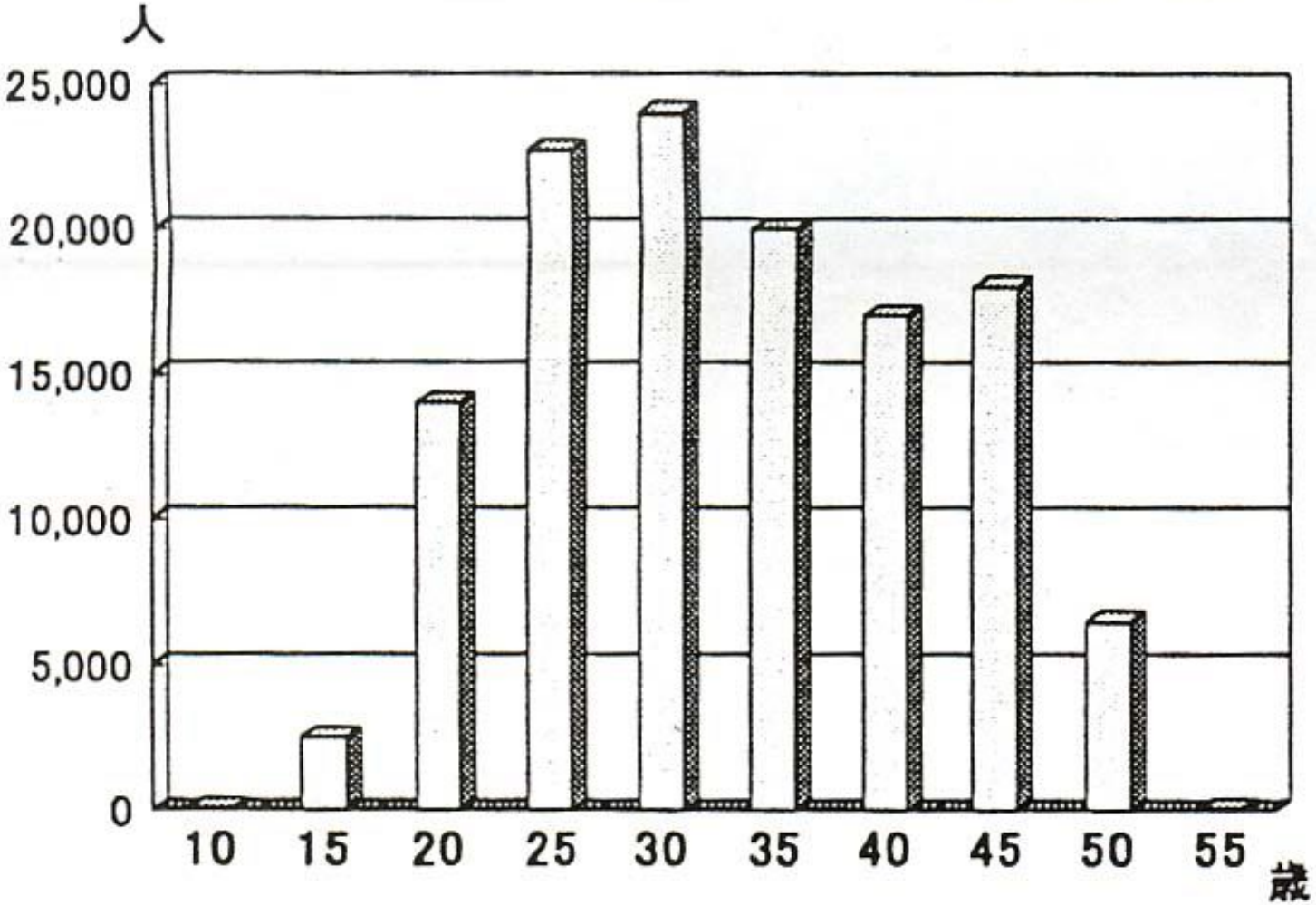
東京医科歯科大学大学院生殖機能協関学

久保田　俊郎

子宮内膜症の推定患者数（年代別）

②

平成9年度厚生省心身障害研究報告



③

閉経期子宮内膜症の実態

- 好発年齢は21～30歳がピークだが、閉経期においても患者数は決して少なくない
- 晩婚化、出生児数の減少など月経経験年数の増加により、閉経期での本症も増えると予想される
- 子宮内膜症が罹患したまま閉経期を迎える女性の数も増える（治療後の高い再発率）
- 月経時に増強する過多月経や月経痛、腰痛、下腹部痛と月経時以外の自覚症状（排便痛、性交痛）
- 閉経期周辺での再発例では、手術既往症例や重症例の頻度が高くなる

④

子宮内膜症発症の背景因子

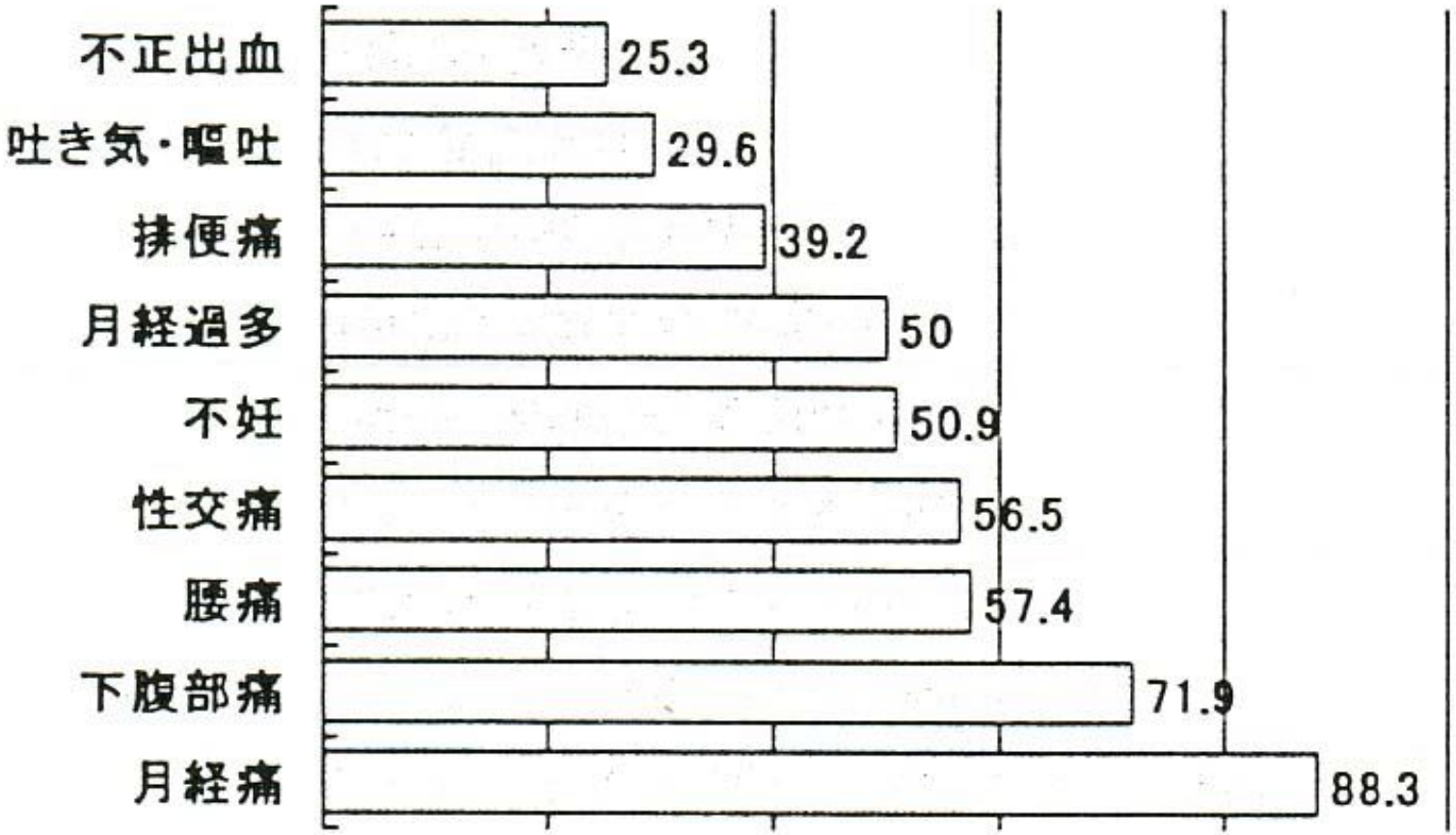
- エストロゲン依存性の疾患である
  - 初経前、閉経後に発症することは極めて稀
- 月経体験期間の長さと相関する
  - 月経周期の短い人、月経期間の長い人ほど、子宮内膜症を発症しやすい
- 未婚、不妊女性に多い
  - 妊娠・出産回数が少ないほど、子宮内膜症の頻度は上昇する

閉経期に子宮内膜症治療を受ける症例も増加している

⑤

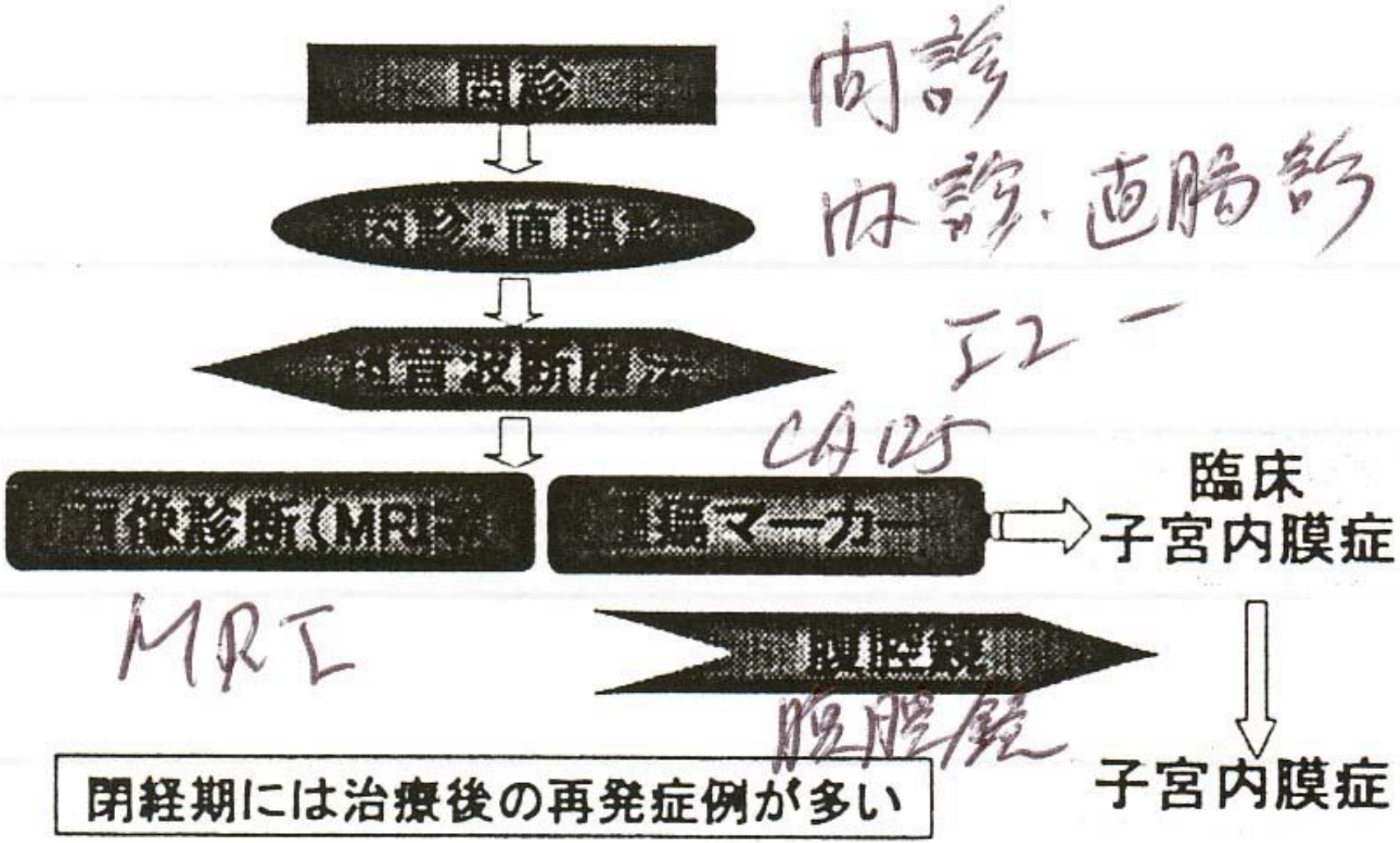
子宮内膜症の症状

日本子宮内膜症協会、1996年



⑥

子宮内膜症の診断



閉経期には治療後の再発症例が多い

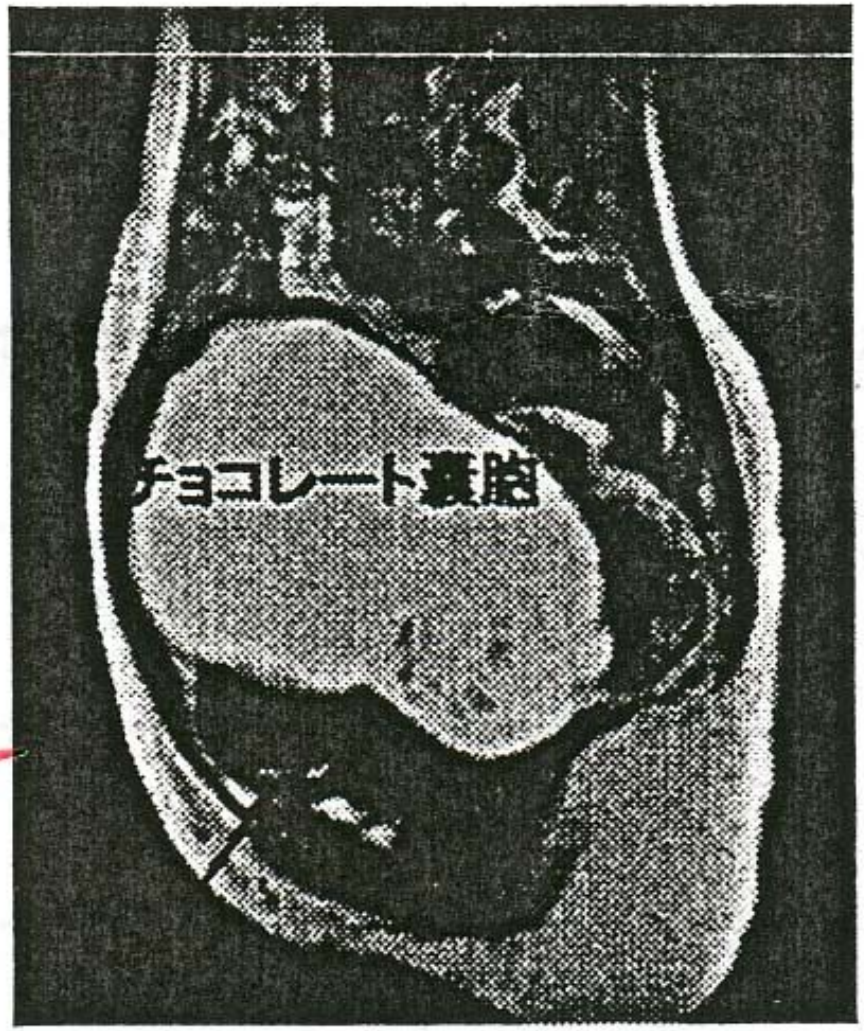
⑦

子宮内膜症の診断法

- 問診： 月経時疼痛（下腹部痛、腰痛）、月経時以外の疼痛（性交痛、排便痛）、原因不明不妊症
- 内診： 後屈子宮、子宮可動性の制限、ダグラス窩の硬結、チョコレート嚢胞の触知
- 超音波断層法： 卵巣チョコレート嚢胞の確認（び漫性で均一な内部エコー）
- MRI・CT: 卵巣チョコレート嚢胞の確認 (MRIが第一選択)
- 腫瘍マーカー： CA-125 (CA-199) の高値
- 腹腔鏡検査： 内膜症病変の確認と進行期の決定

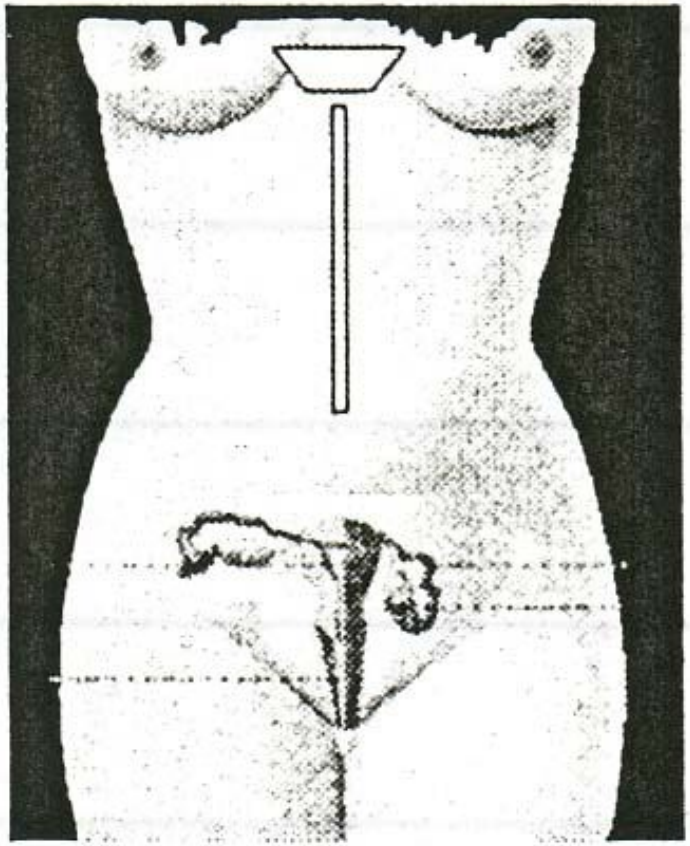
子宮内膜症の画像診断

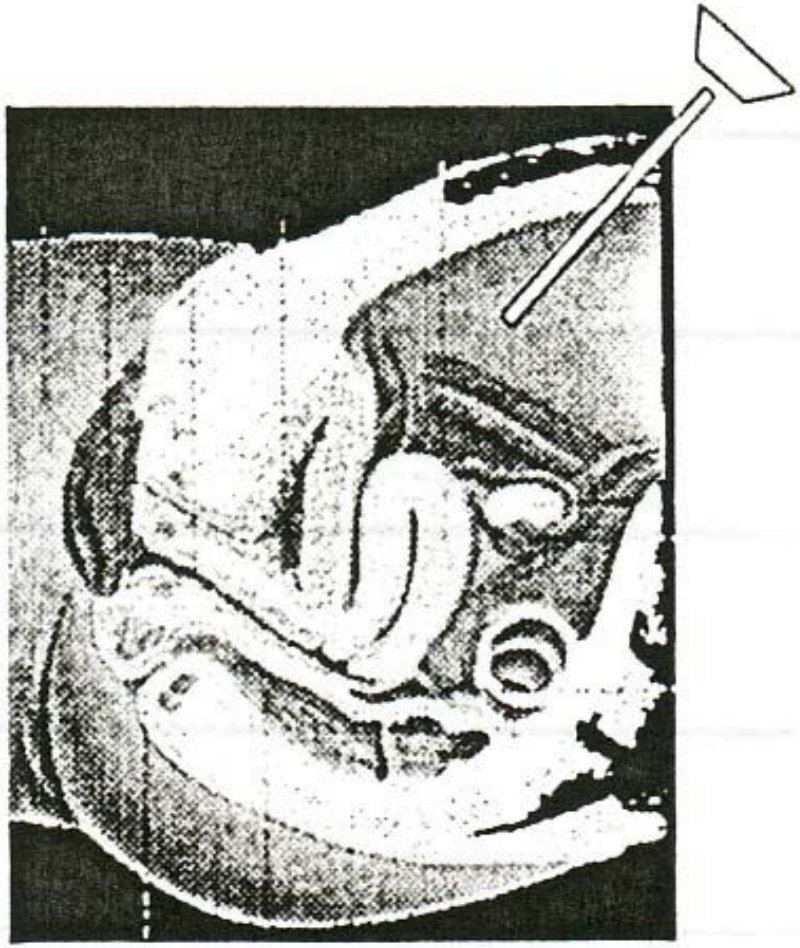
- 超音波検査
- CT
- MRI
  - チョコレート嚢胞の診断に有用
  - T1強調画像にて強い高信号



⑨

診断・・・腹腔鏡

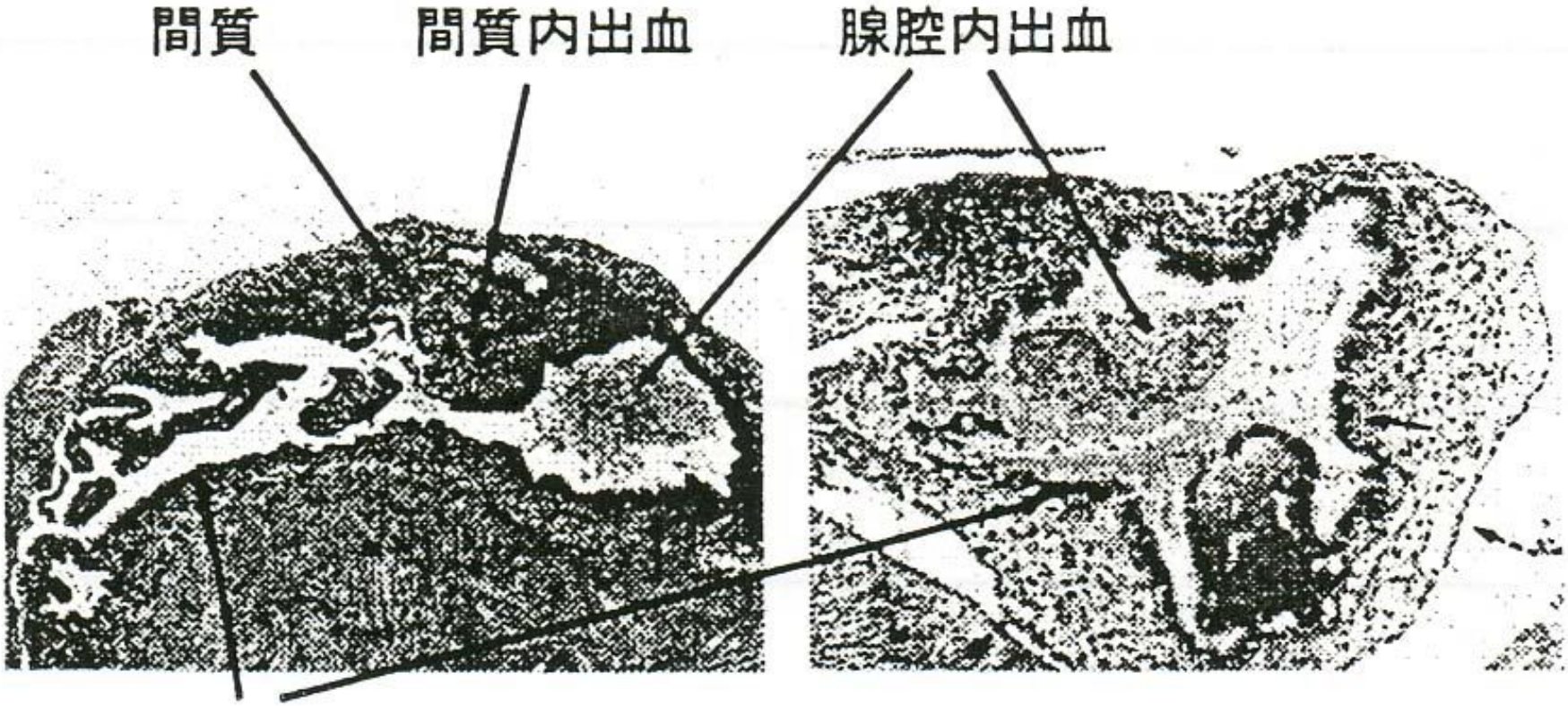




子宮内膜症の病変

10

組織所見



子宮内膜症取り扱い規約　第1部より

閉経期周辺の子宮内膜症の外科的治療法

⑪

- 手術既往症例や重症例の頻度が高くなる
- 骨盤内癒着など、腹腔鏡下手術が難しい症例も想定される
- 最終的には、安全で最も治療効果の高い根治手術が必要
- 重症例では、開腹による癒着剥離術や付属器摘出術及び子宮全摘術が推奨される
- チョコレート嚢胞は、なるべく摘出する

⑫

閉経期周辺の子宮内膜症の薬物療法

リュープリン、スプレキュア

- GnRHアゴニストの逃げ込み療法は効果的だが、更年期症状や骨粗鬆症に注意する
- ダナゾール少量投与法の有効性も報告されているが、肝機能障害や男化作用に注意する
- ホルモン(補充)療法も、選択肢の一つと考える
- 特に根治手術後のホルモン療法は、ベネフィットとリスクを十分考慮して行う
- リスクの高い症例では、漢方療法が有効である
- アロマターゼ阻害剤の使用も報告されている

13

GnRHアゴニストによる治療法

- Buserelin (スプレキュア)： 皮下注(1.8mg)、点鼻
- Nafarelin (ナサニール)： 点鼻
- Leuprorelin (リュープリン)： 皮下注(1.88mg, 3.75mg)
- Goserelin (ゾラデックス)： 皮下注(1.8mg)

⑭

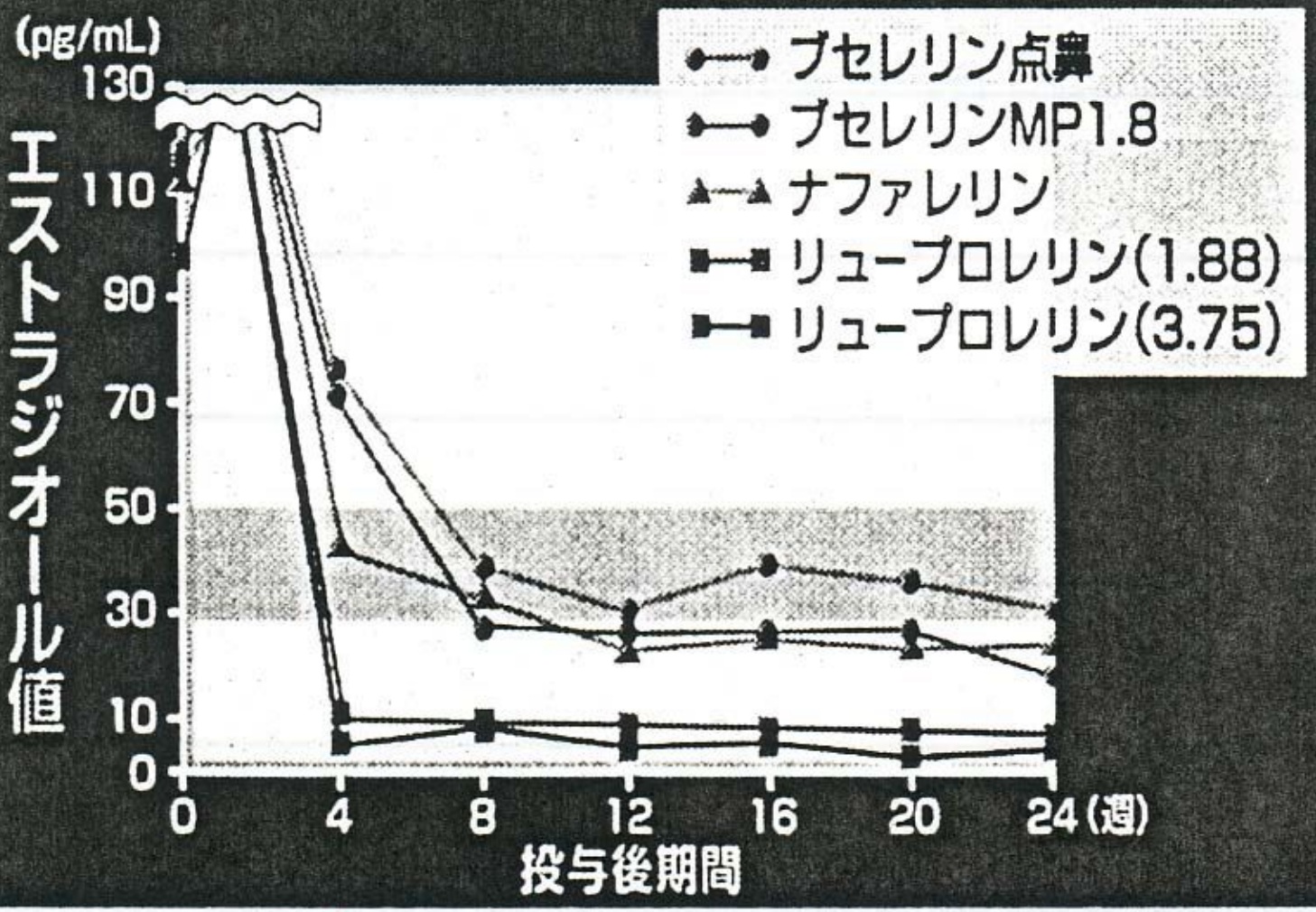
GnRHアゴニストとダナゾールの副作用

	GnRHアゴニスト	ダナゾール
更年期症状	＋	－
男性化	－	＋
体重増加	－	＋
肝機能障害	－	＋
脂質代謝異常	－	＋
骨量減少	＋	－

閉経期での使用には注意を要する

15

血中エストラジオール値の推移

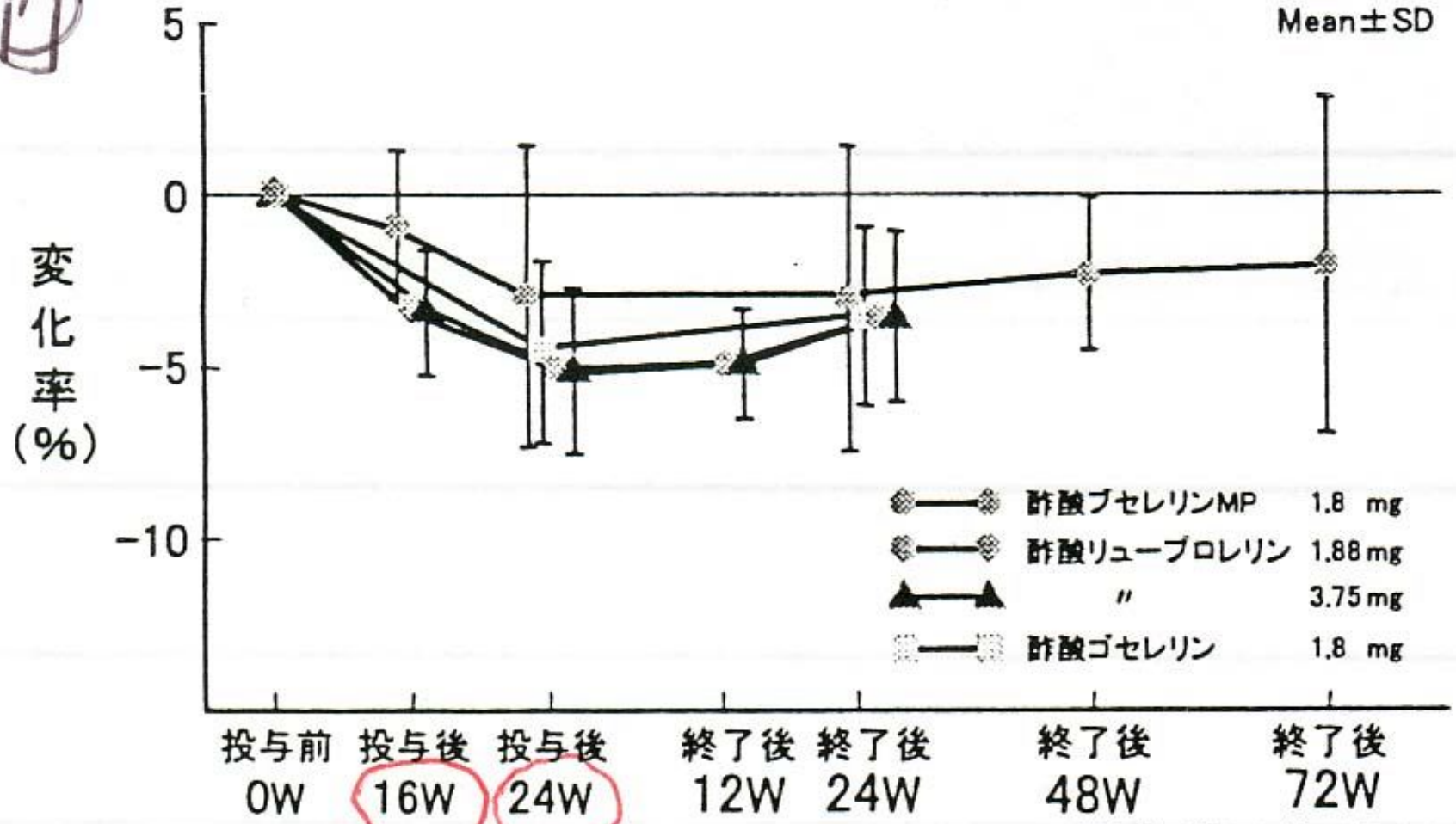


16

GnRH アゴニスト投与による副作用

- 自律神経失調（ほてり、のぼせ）　56.6%
- 精神神経症状（頭重感、不眠）　7.3%
- 骨粗鬆症（腰痛、易骨折性）　2.4%
- 月経異常（希発月経、機能性出血）　1.5%
- 泌尿生殖器の委縮症状　0.2%
- 心血管系疾患（高血圧、動脈硬化）　0.2%

各種GnRHa投与終了後の腰椎L2-4 BMD推移



産婦人科の世界, 51(4) : 367, 1999
産婦人科の世界, 47(9) : 729, 1995
産婦人科の世界, 46(12) : 947, 1994
(一部改変)

18

GnRH アゴニスト 療法時の併用療法

1. Add-back療法
   ①結合型エストロゲン
   ②エストリオール製剤
   ③エストロゲンパッチ製剤
   ④低用量pill

2. 漢方薬
   当帰芍薬散・桂枝茯苓丸・芍薬甘草湯・補中益気湯

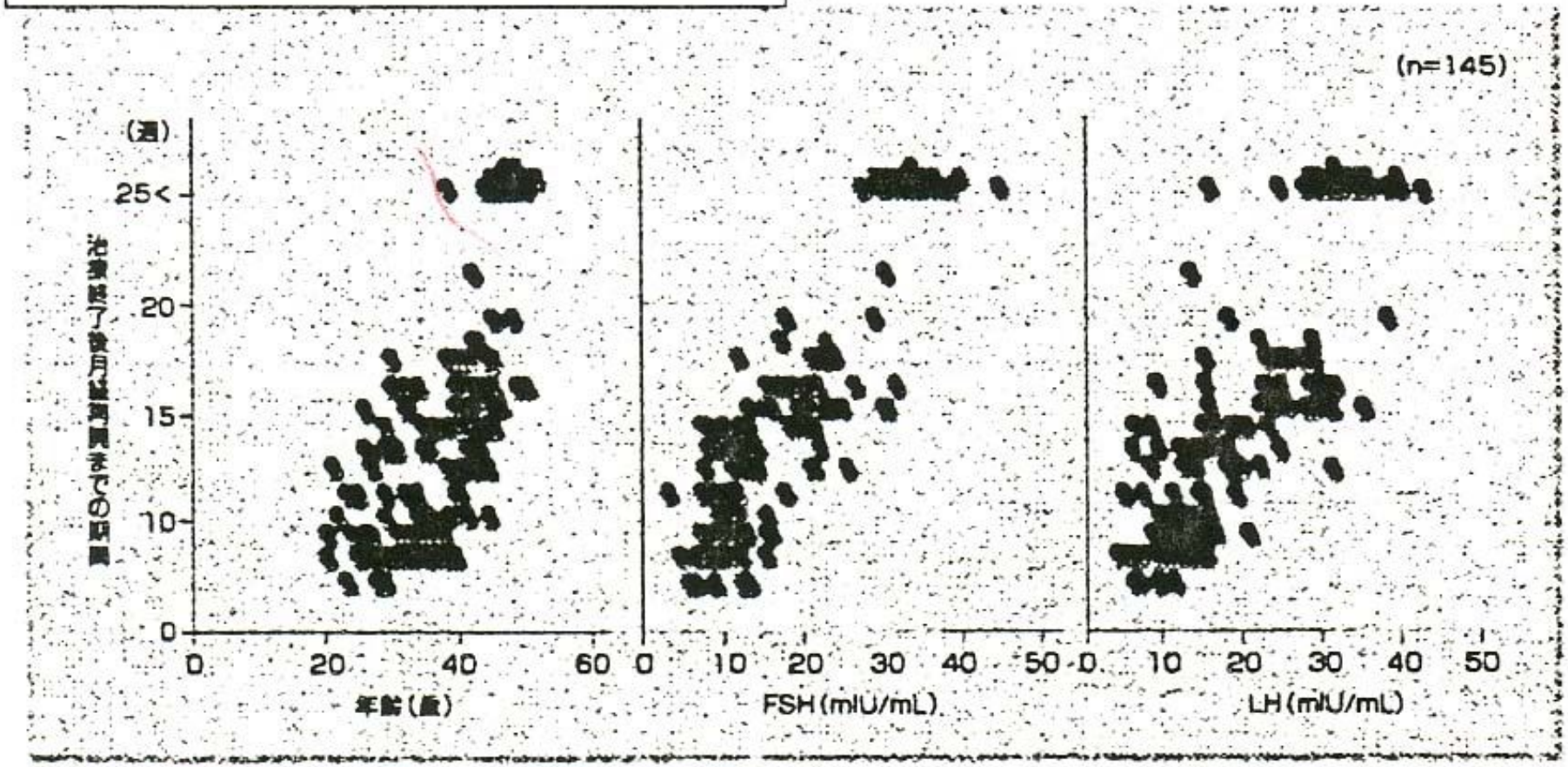
3. ビタミンD 製剤、ラロキシフェン、Bisphosphonate製剤

これらの併用療法にて、GnRH製剤を長期間使用することが可能となっている

19

GnRHアゴニスト療法終了後月経再開までの期間

年齢、FSH値、LH値との関係



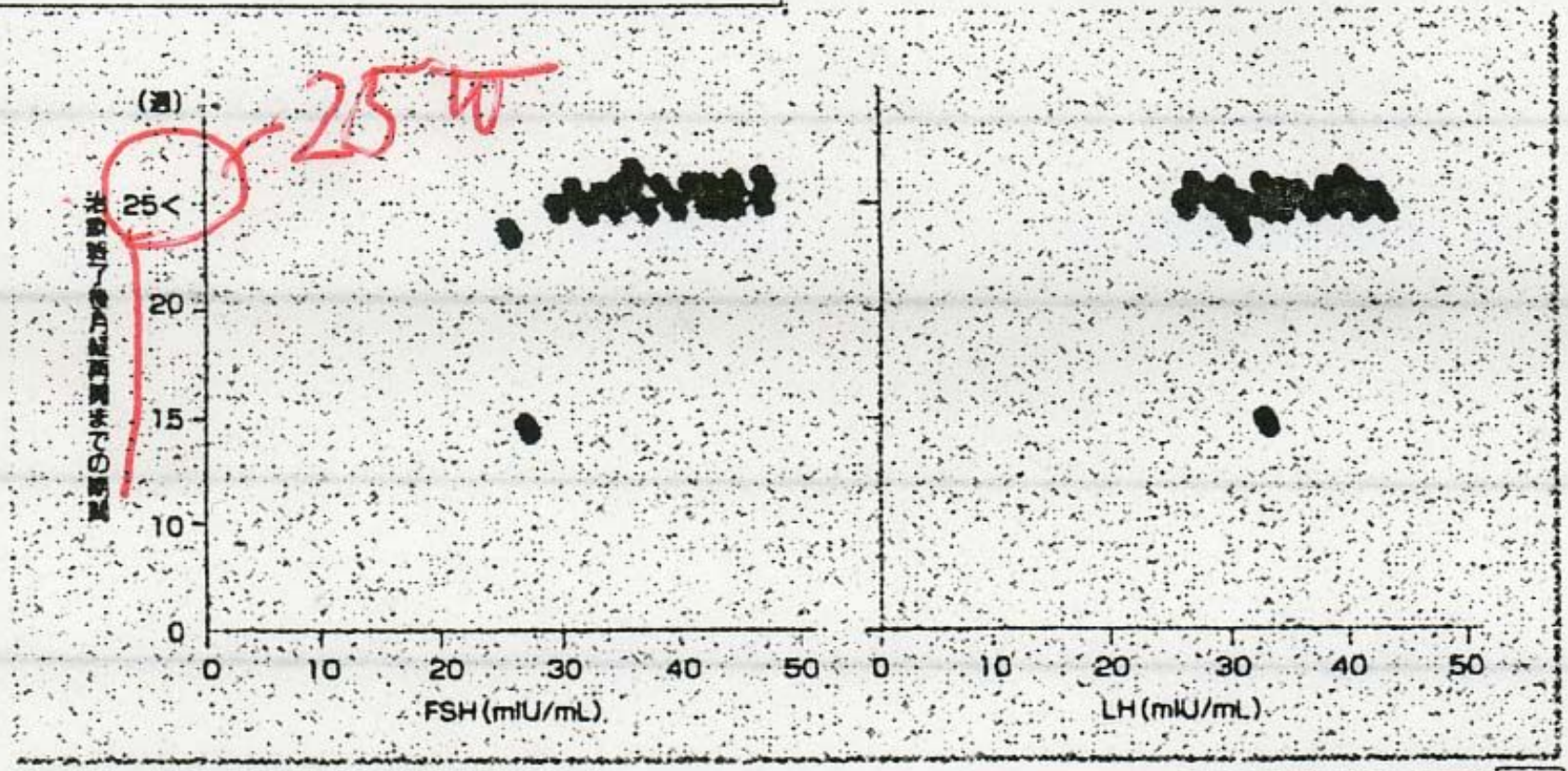
注）点鼻薬は最終投与2週後を、注射剤については最終投与4週後を治療終了とした。

Imai et al. J Obstet Gynaecol 2003; in press

年齢45歳以上、FSH>25mIU/ml（月経周期3～5日目）LH>25mIU/ml（月経周期3～5日目）治療開始時に以上の条件を満たす症例では、90%の確率で自然閉経に導くことができる　(A.Imai *et.al.*:J.Obstet Gynaecol,2003)

20

GnRHアゴニスト療法終了後月経再開までの期間



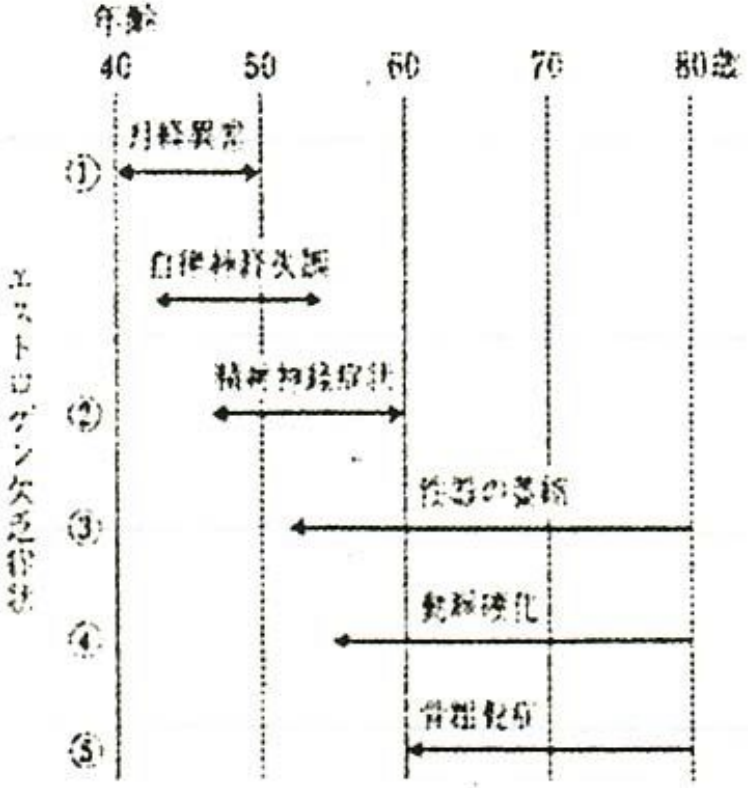
注：酢酸リュープロレリンの長時持与4週持を治療終了とした。

Imai et al. J Obstet Gynaecol 2003.

年齢45歳 以上、FSH>25mIU/ml（月経周期3～5日目）LH>25mIU/ml（月経周期3～5日目）治療開始時に以上の条件を満たす症例では、90%の確率で自然閉経に導くことができる (A.Imai *et.al.*:J.Obstet Gynaecol,2003)

21

HRTの適応と禁忌



婦人の加齢に伴うエストロゲン欠乏症状の出現（岸野ら，1977）

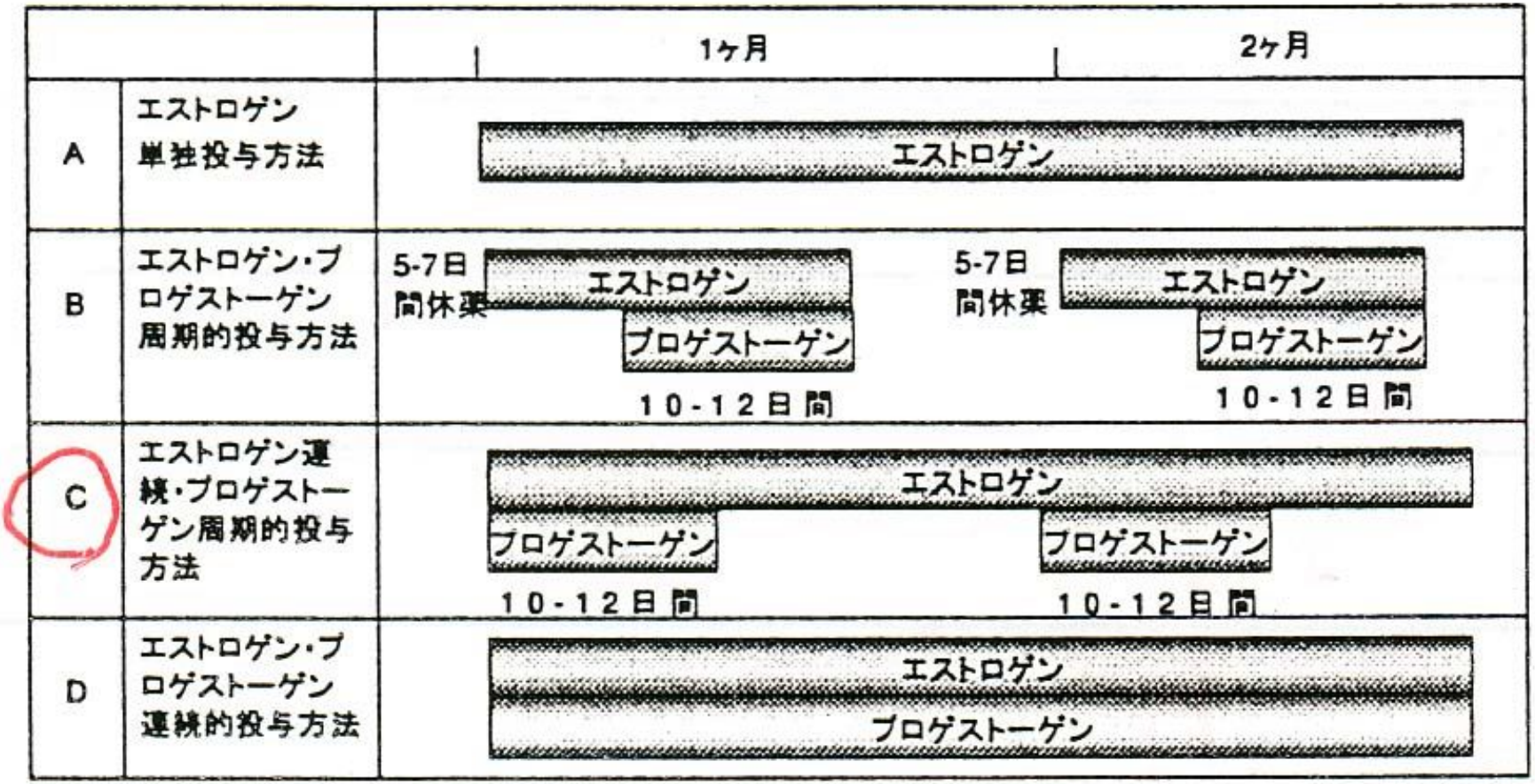
表60　ホルモン補充療法の禁忌

1）絶対禁忌
　1．エストロゲン依存性腫瘍（疑いも含む）
　2．原因不明の不正性器出血
　3．血栓性疾患
　4．肝疾患
2）比較的禁忌
　1．血栓性動脈疾患の既往
　2．子宮筋腫
　3．高血圧
　4．胆嚢病
　5．脂質代謝障害

更年期では、主に子宮内膜症手術療法後、出現した更年期障害の適応や、骨粗鬆症の予防などに適応がある

22

HRTの投与方法



大内尉義ほか編集：高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン，
メディカルレビュー社，2004より改変

23

Women's Health Inisiative(WHI)

米国のNational Institute of Health(NIH)が1991年から2005年までの15年計画で、無作為化試験を行った

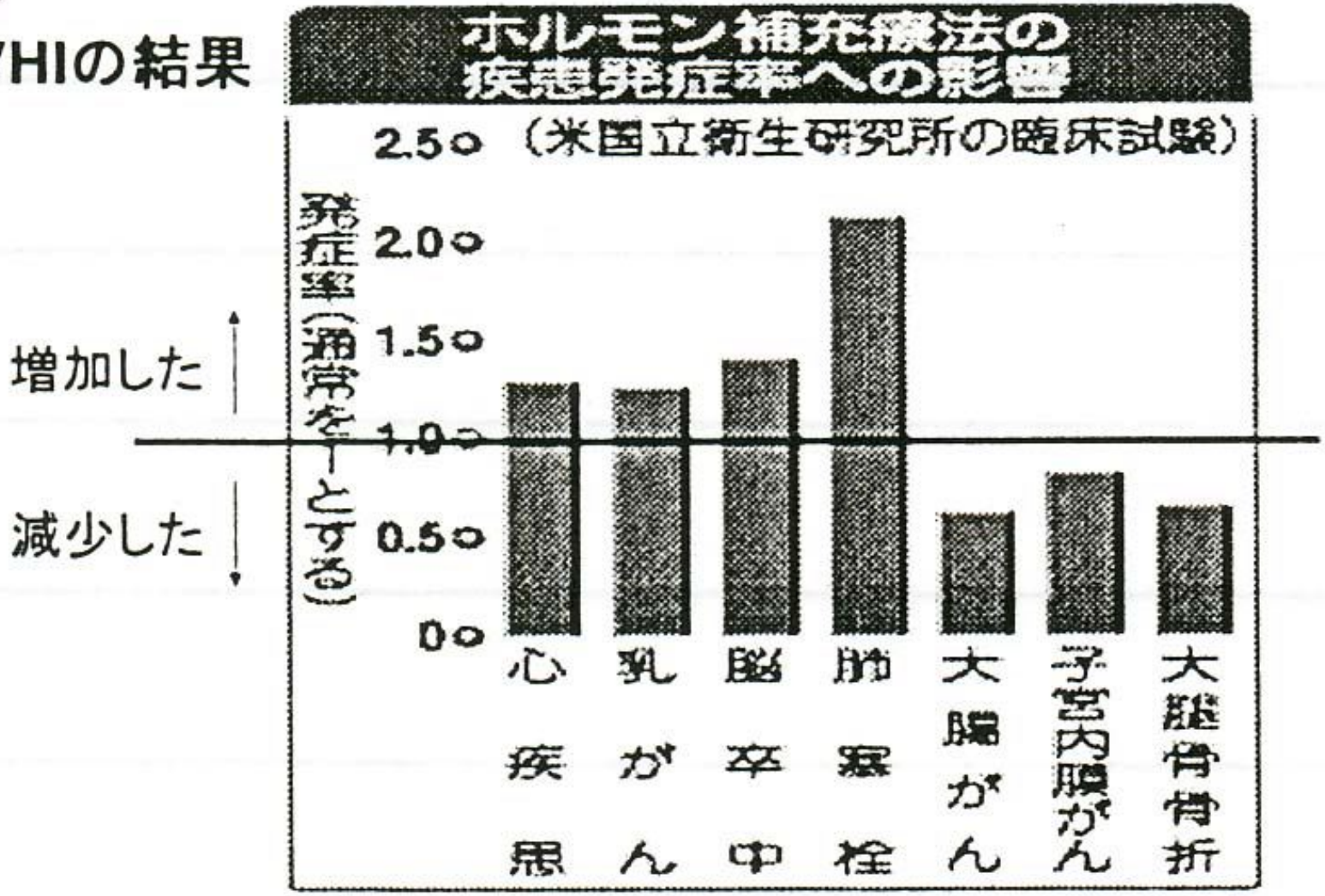
その目的は、癌、心疾患、骨粗鬆症などを対象に、HRTの有用性と副作用を調べることであった

子宮のある、閉経女性、HRT群8,506名、対照群8102名、総勢16,608名を対象とした

結合型エストロゲン 0.625mg/day＋酢酸メトロキシプロゲステロン 2.5mg/dayを使用し、冠動脈疾患、浸潤乳がん、大腿骨頸部骨折 などの項目を評価した

24

WHIの結果



2002年5月、総合評価でリスクがベネフィットを上回る可能性があると判断し、安全性確保のためこの臨床研究は中止された

23

WHI 報告の問題点

- 対象の平均年齢が高く(63歳)、閉経初期の比較的若い女性には適応できない
- アジア系対象者は、約2%と少ない。
- 対象者のBMI 28.5%と高く、BMI 30%以上が34%を示す。
- 喫煙中または喫煙経験者が50%である。

20

現時点におけるHRT対するコンセンサス

日本更年期医学会 (2006)

1) HRTは閉経後女性の健康管理に有用かつ必要な治療法である。

2) WHI (中間報告) の結果は、欧米人と疾病構造の異なる日本人に当てはまらない。

3) HRTのリスクとベネフィットは、対象者の背景因子(年齢など)により異なる。

4) エストロゲン、プロゲストーゲンの種類や投与様式、投与量により、効果やリスクは異なる。

5) HRTは閉経女性の血管運動神経症状、腟萎縮症状、骨粗鬆症、精神症状、心血管障害などの予防や治療に有用である。

6) 使用の決定にあたっては、そのリスクとベネフィットを対象者の背景因子を考慮して個別的に評価する。

7) 乳癌、脳卒中、静脈血栓症、心血管障害などに対するリスク因子を持つグループに対し、より適切な管理を行う。

27

わが国女性における
自然閉経年齢に影響を及ぼす要因の検討

日本ナースヘルス研究のベースライン調査（2001−2004）

わが国に在住する30歳以上の女性看護職の方を対象

自記式調査票を用いた郵送による調査

女性看護職の募集への協力機関：日本看護協会、日本更年期医学会 etc

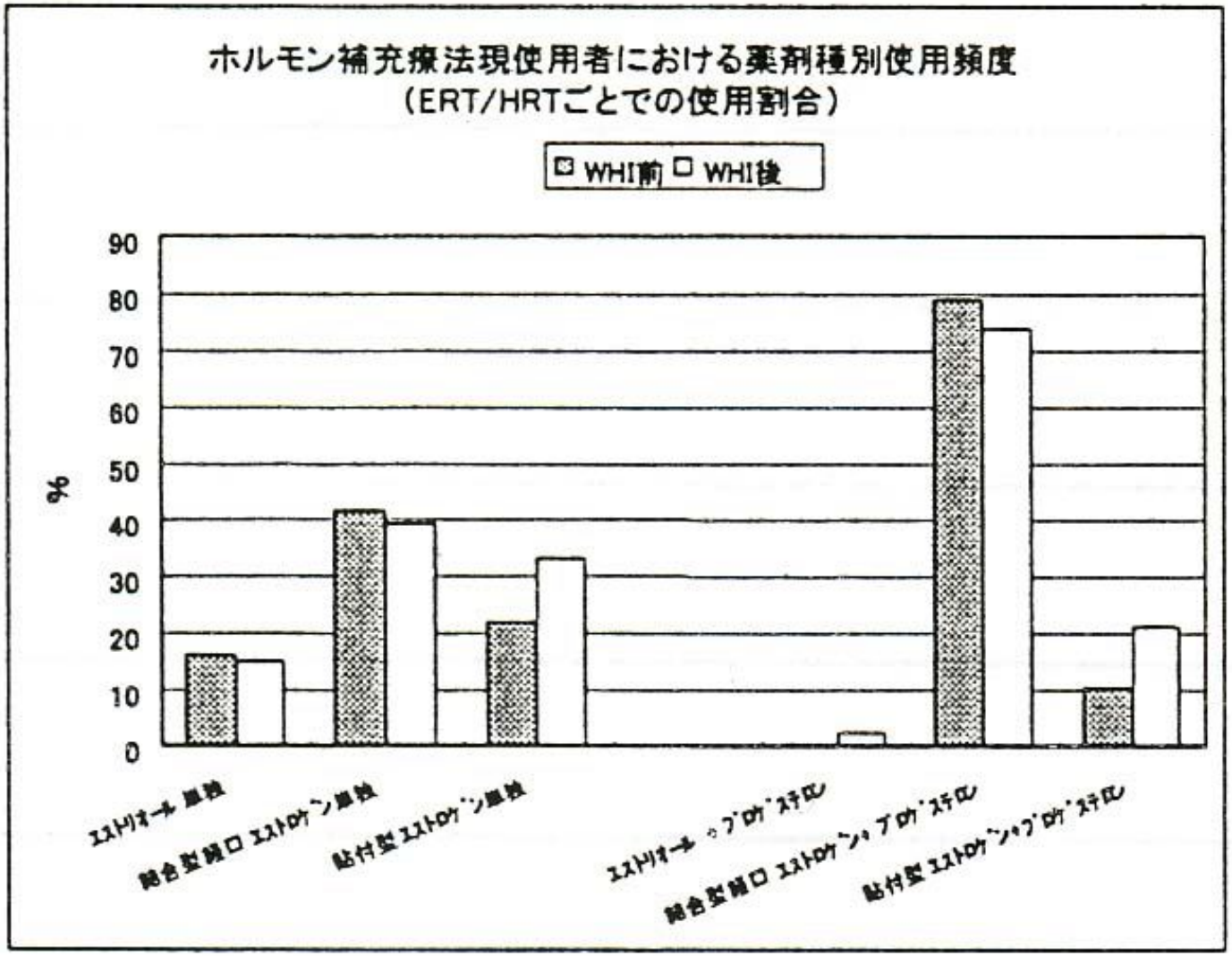
解析対象

- 調査時年齢が40〜59歳
- 閉経状態が「閉経前」もしくは「自然閉経後」の女性

21373例を解析対象とした。

28

JNHS（45-64歳）における薬剤種類ごとの使用割合（ERT／HRT別）



29

経口剤/貼付剤/ゲル剤の比較

	経口剤	貼付剤	ゲル剤
メリット	長年の使用経験 臨床データが多い* 骨密度増加に関するデータが多い* HDL増加に関するデータが多い*	胃を通らないので胃腸障害のある患者にも使用できる 肝初回通過効果を受けない ↓TG低下，降圧作用 耐糖能に影響を与えない エストロゲン用量の調節が容易である	胃を通らないので胃腸障害のある患者にも使用できる 肝初回通過効果を受けない ↓TG低下，降圧作用 耐糖能に影響を与えない エストロゲン用量の調節が容易である 皮膚刺激症状が少ない 薬剤の視覚的認知がない 毎日塗布するので塗布忘れの心配が少ない
デメリット	肝初回通過効果を受ける ↑TG増加，AT-III低下 耐糖能が低下することがある* 胃腸障害を起こすことがある エストロゲンの用量調節が不便である	貼付部位の皮膚刺激症状がある 入浴時に邪魔になる 偶発的な薬剤の剥がれが起こることがある 2～3日に1回の貼替えなので、貼付忘れの心配がある 経口剤(プロゲストーゲン)との併用が煩雑である	経口剤(プロゲストーゲン)との併用が煩雑である

*結合型エストロゲン(CEE)のみに認められる

30

HRTに用いられる主なエストロゲン製剤

成分	製品名	販売会社	標準用量	剤形	平均用量での薬価(円)
結合型エストロゲン(CEE)	プレマリン錠	ワイス	1錠/0.625mg	錠剤	13.1 1錠
エストラジオール E_2	エストラダームM	キッセイ	1シート/0.72mg	貼付	64.5 1シート/2日
	エストラーナ	久光	1シート/0.72mg	貼付	64.5 1シート/2日
	フェミエスト	ヤクルト/あすか	1シート/4.33mg	貼付	56.9 2シート/7日
	ル・エストロジェル*	バイエル	1プッシュ(0.9g gel)/0.54mg(E_2)	ゲル	450円/2w
エストリオール E_3	エストリール	持田	1錠/1mg	錠剤	35 2錠
	ホーリン	あすか	1錠/1mg	錠剤	35 2錠
	エストリオール	富士	1錠/1mg	錠剤	30.2 2錠

*ル・エストロジェル:薬価未収載

31

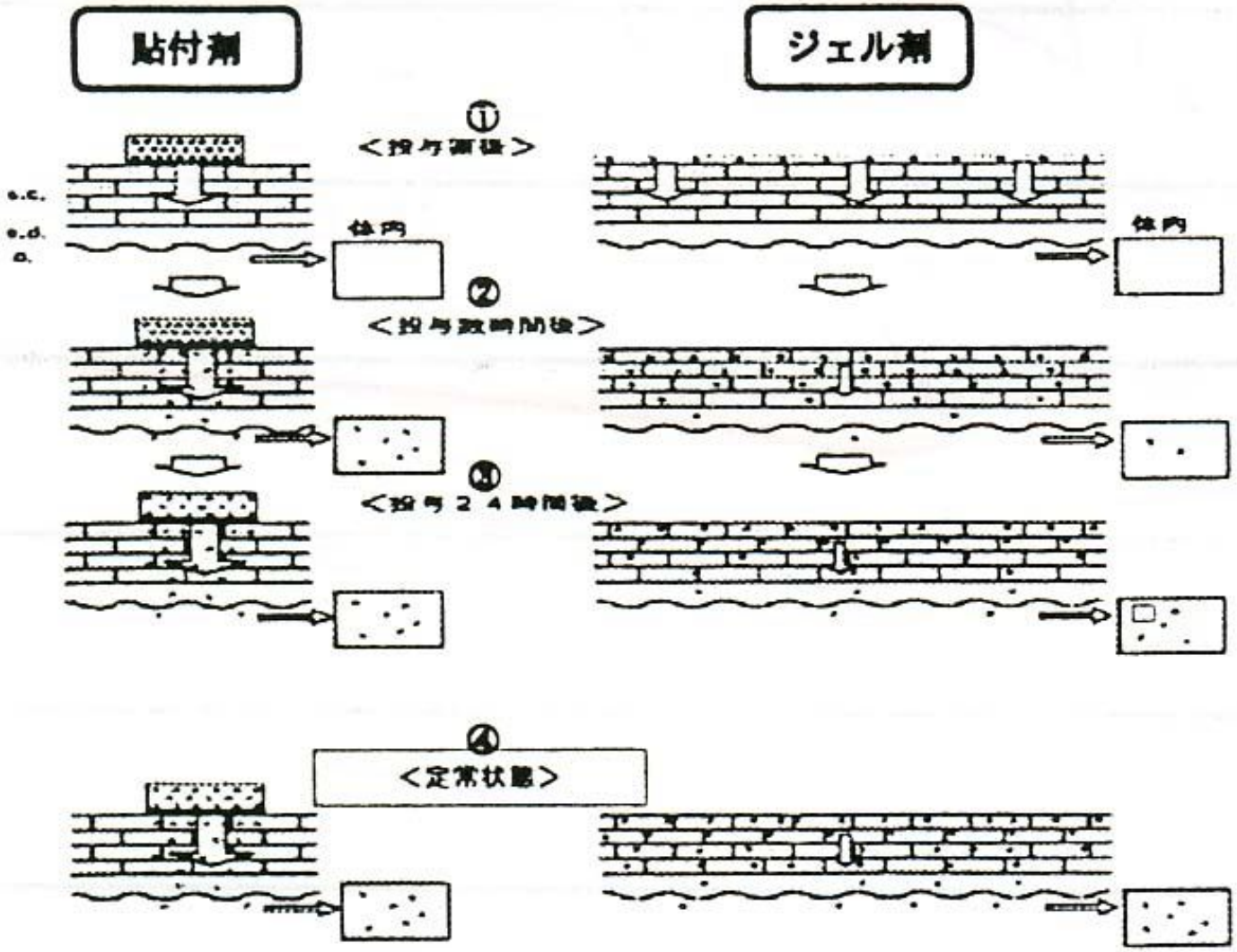
製品の概要

商品名	ル・エストロジェル 0.06%
成分・含量	エストラジオール 0.54mg （1プッシュ0.9g中）
剤形	外用ゲル剤
効能・効果	更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）
既承認国	フランス，カナダ，イギリス，ドイツ，アメリカ等101ヵ国・地域

フランスでは，HRTの50%がルエストロジェル使用

32

貼付剤とジェル剤の吸収過程の違い



s.c.:角質層, e.d.:表皮, d.:真皮

33

ル・エストロジェルの特徴

経口剤と比較して

①胃を通らないため、胃腸障害で経口剤の使用を躊躇する患者にも使用できる

②肝臓を通らないため、肝初回通過効果を回避できる

貼付剤と比較して

①皮膚刺激性が少ない

②偶発的な薬剤の剥がれによる投与中断のリスクが少ない

③肌の上に基材が残らず、他人からの視覚認知がない

④毎日塗布することから塗布忘れしにくい（1日1回塗布）

さらなる特徴として

①海外で30年以上の使用実績がある（101ヵ国・地域で承認・販売）

②定量吐出式のポンプ容器を採用し、使用が簡便である

③「ジェル剤」という新たな選択肢を提供できる

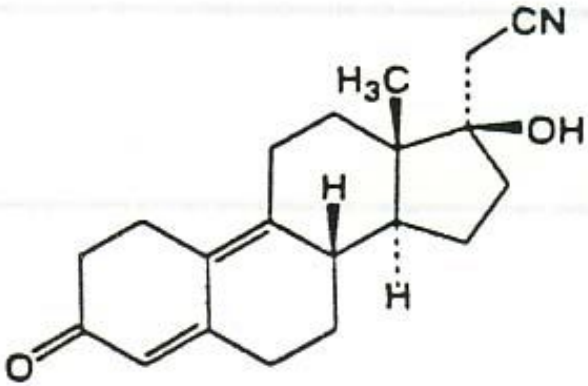
34

経口避妊薬（低用量ピル）

- 継続的な服用により、内因性のホルモン分泌が抑制され、子宮内膜の増殖の抑制だけでなく、子宮内膜症病巣の増殖も抑制されると考えられている
- 低用量一層性ピルを休薬期間を取らずに3～6周期連続して服用を続ける長期療法が、月経困難症や子宮内膜症に好影響を及ぼす
- 低用量一層性ピルとGnRHaの比較臨床調査では、月経困難症の改善効果はやや劣るものの、性交痛、月経時以外の疼痛の改善効果は差がないと報告されている（オーソM21®、マーベロン21®）*Vercellini P et al. Fertil Steril, 1993*
- 二相性、三相性ピルに関する臨床調査の報告はまだない

35

ジエノゲスト（MJR-35）



17-hydroxy-3-oxo-19-nor-17α-pregna-4,9-diene-21-nitrile (INN: dienogest)

19-nortestosterone 誘導体（第4世代プロゲスチン[1]）でゲスターゲン作用を有する

- プロゲステロン受容体選択的アゴニスト
- 生物学的利用率が高い
- 肝機能異常が少ない

→ 末梢で高い活性を持つ
卵巣機能抑制作用と
子宮内膜症細胞の増殖抑制作用

1) Regine Sitruk-Ware. Drugs Aging2004;21(13)865-883

36

Dienogest と他のプロゲストーゲン製剤との薬理学的効果の比較

	Progestogenic／estrogenic activity	Glucocorticoid activity	Androgenic activity	Anti-androgenic activity	Anti-mineralocorticoid activity
Endogenous progesterone	+	−	−	(+)	+
Drospirenone	+	−	−	+	+
Levonorgestrel	+	−	(+)	−	−
Gestodene	+	−	(+)	−	(+)
Norgestimate	+	−	(+)	−	−
Desogestrel	+	−	(+)	−	−
Dienogest	+	−	−	+	−
Cyproterone acetate	+	(+)	−	+	−

+ : indicates activity 、(+) : indicates negligible activity at therapeutic dosages

− : indicates no activity

S.J.Keam & A.J.Wagstaff. Treat Endocrinol. 2003;2(1)

ジエノゲストの子宮内膜症患者における用量反応試験（後期第2相試験）

37

●治験デザイン：ランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験

●対象患者：子宮内膜症と診断※された患者のうち、月経時の自覚症状、月経時以外の自覚症状、および他覚所見のそれぞれ少なくとも1つ以上の症状を有する20歳以上の患者

●用量群：ジエノゲスト1、2および4mg/日の3用量
1日2回に分け24週間経口投与

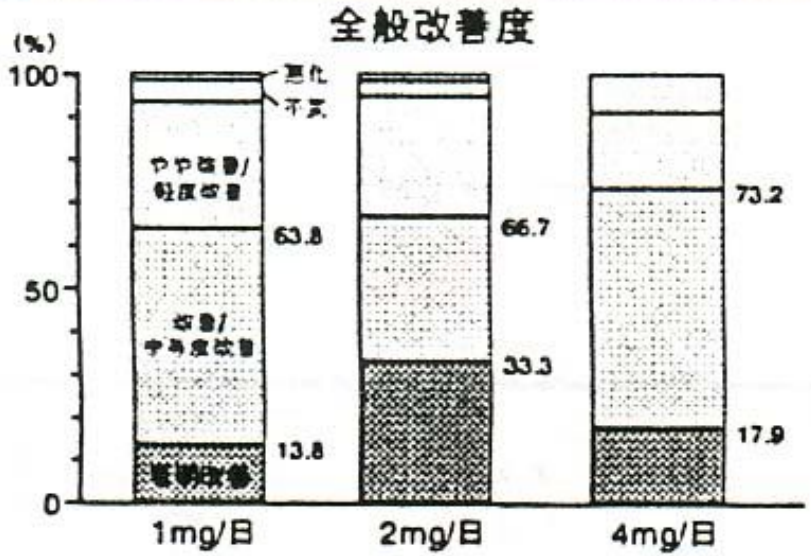
●症例数：187例（全国49施設）
1mg/日群：61例、2mg/日群：61例、4mg/日群：65例

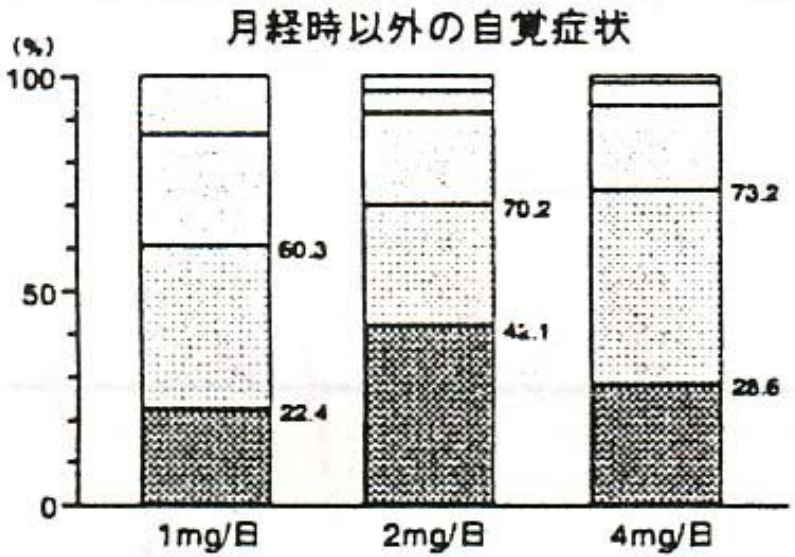
※：開腹手術、ラパロスコピー、あるいは子宮内膜症性嚢胞の画像診断により診断

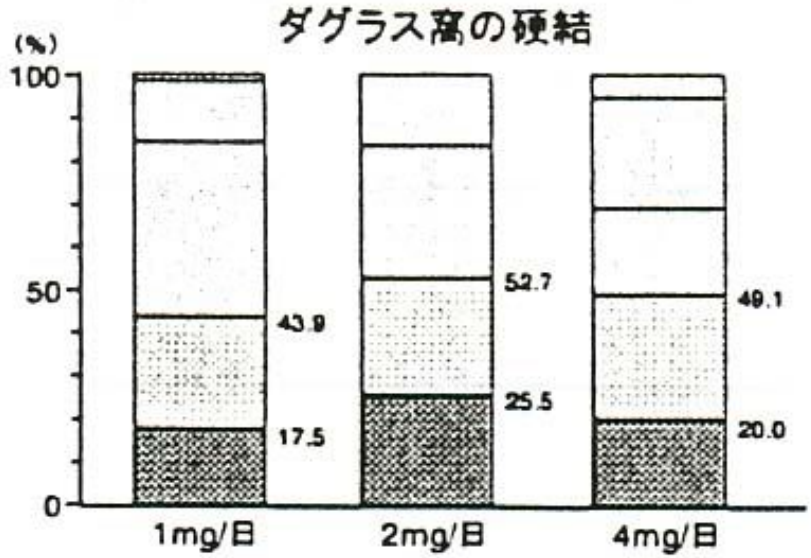
薬理と治療2007；35(7)：769-783

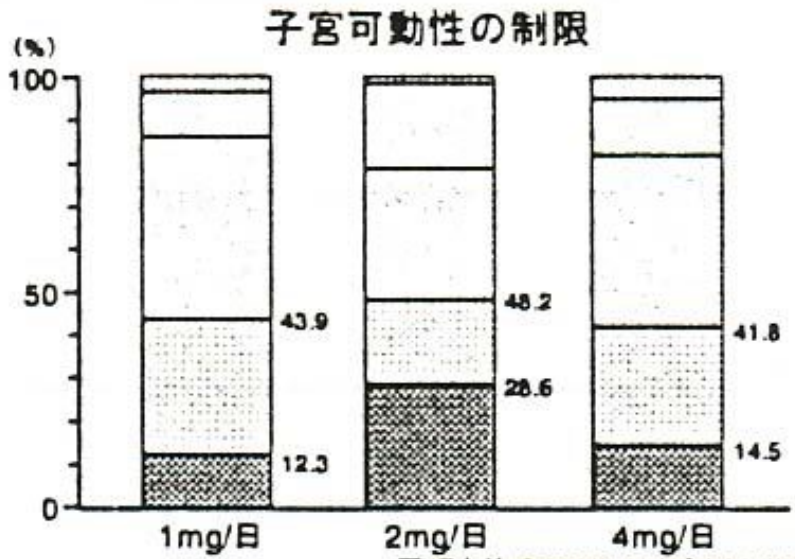
38

全般改善度，月経時以外の自覚症状，ダグラス窩の硬結および子宮可動性の制限の改善度





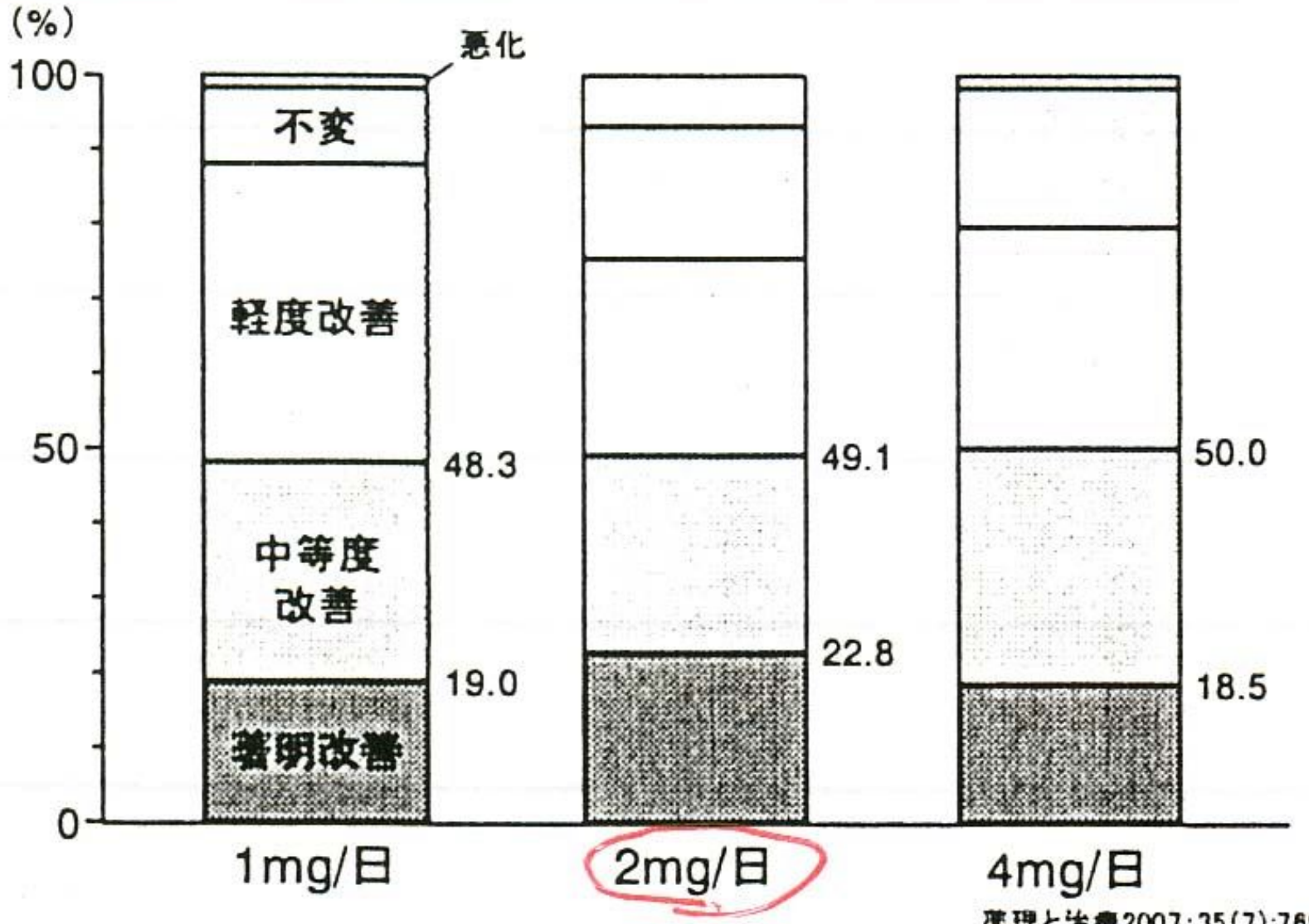




薬理と治療2007;35(7):769-783

39

月経時の自覚症状の改善度

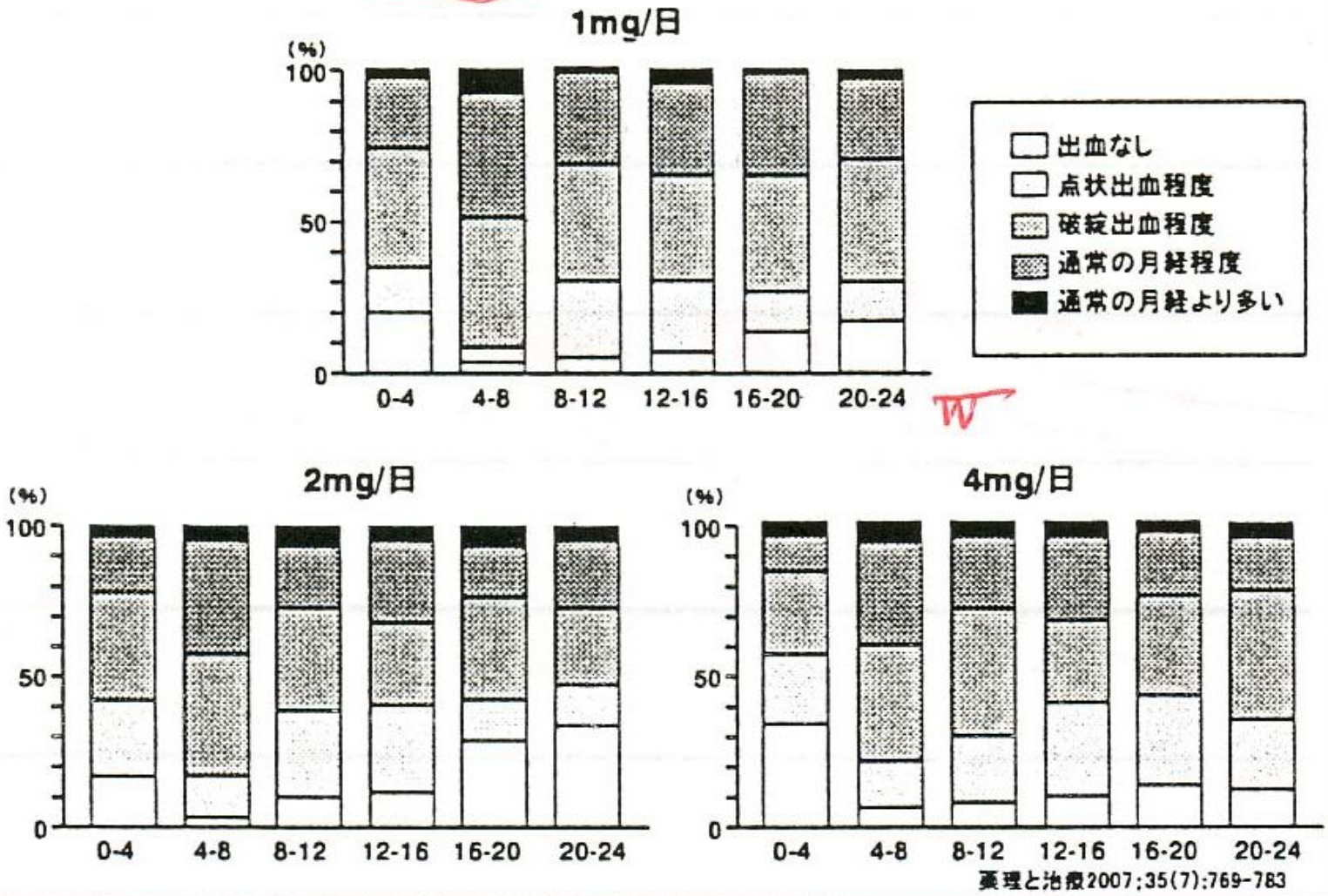


薬理と治療2007;35(7):769-783

不正出血が多いのが欠点（最初の2か月）

40

性器出血の程度の推移

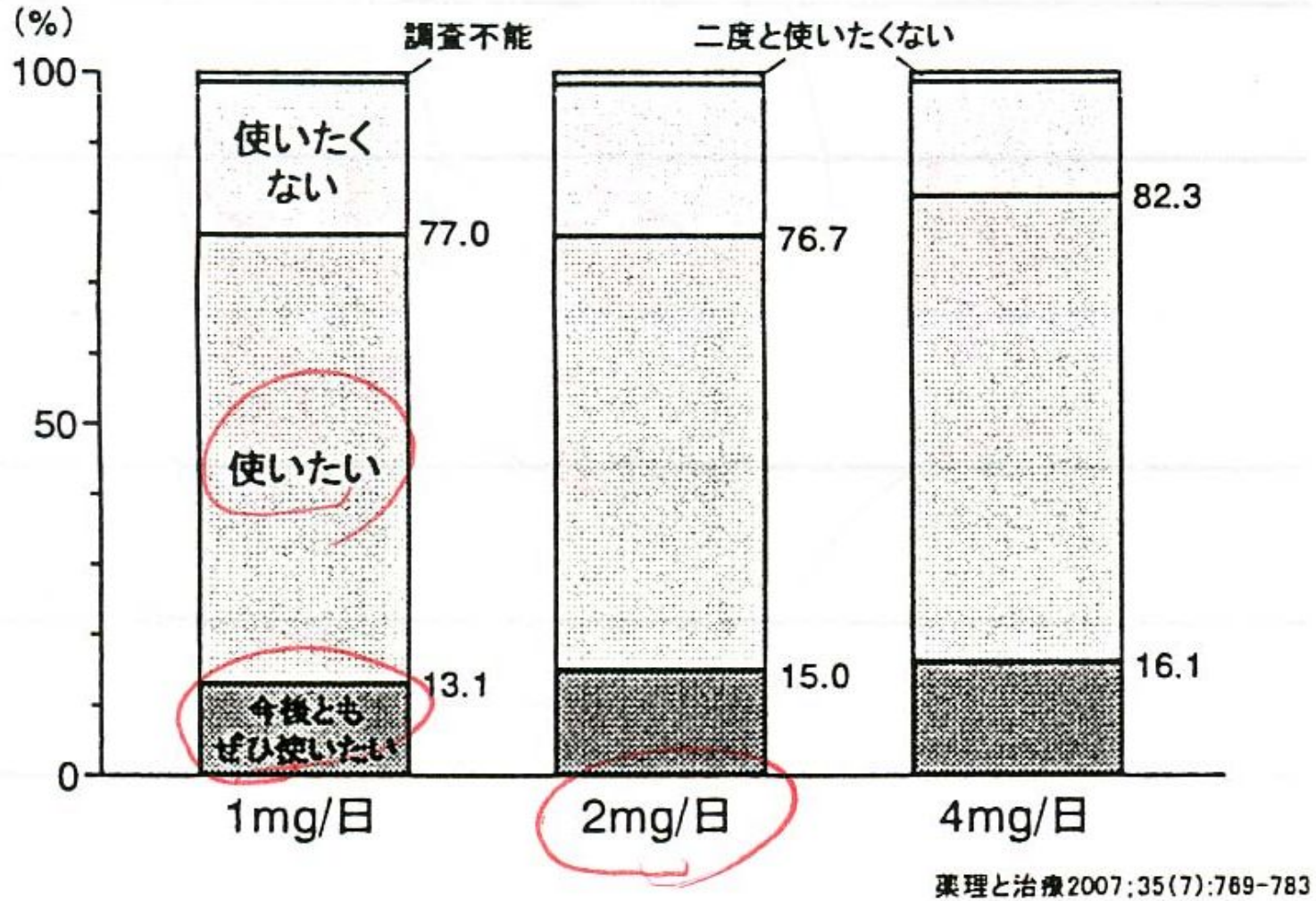


薬理と治療2007;35(7):769-783

80%の人がまた使いたいと

41

患者の印象



薬理と治療2007;35(7):769-783

42

アロマターゼ阻害剤の子宮内膜症への応用

- 子宮内膜症病変では、アロマターゼの活性・発現が亢進している。
- チョコレート嚢胞の間質細胞には、強いアロマターゼ活性が検出される。
- 子宮内膜症の間質細胞で産生されるエストロゲンが、病巣の増殖・進展に関与している。
- 増殖した子宮内膜症上皮がPGE2を産生し、それが間質でのアロマターゼ発現を再誘導する。
- 再発性難治性子宮内膜症にアロマターゼ阻害剤が著効を示した症例が報告された。(Takayama K, Fertil Steril, 1998)
- アロマターゼ阻害剤 (アナストロゾール 1mg/日) が、内膜症局所でのエストロゲン産生を抑制することにより奏効した。

43

アロマターゼ阻害剤による子宮内膜症治療

症例　53歳

主訴:　骨盤痛

家族歴:特記すべきことなし。

既往歴:腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術(35歳)

現病歴:20歳頃から重症の慢性骨盤痛。

35歳で子宮内膜症のため、上記手術施行。その後、経口結合型エストロゲン(0.625mg/日)によるERTを受けていた。

重症骨盤痛は持続し、53歳で子宮内膜症により尿閉となる。

内膜症病変除去手術、尿管膀胱移植術を施行したが、重度骨盤痛持続。

56歳で、腟断端に30x20x20mmのポリープ様内膜症病変を認める。ERTを中止し、経口プロゲスチン(megestrol acetate 80mg/日)4ヶ月投与するも、改善みられず。麻薬性鎮痛剤使用、

E2は45.8 pg/ml、FSHは61 mIU/ml。

(Takayama K et al., Fertil Steril, 1998)

44

アロマターゼ阻害剤による子宮内膜症治療

アナストロゾール（アロマターゼ阻害剤）1mg/日、カルシウム・ビタミンD・ビスフォスフォネート剤を9ヶ月間服用。（骨粗鬆症マ防

投与開始1ヶ月で、骨盤痛は劇的に軽快し、2ヶ月で完全に消失

6ヶ月目に、6x5x5 mmに縮小。

腟壁内膜症病変で検出されたアロマターゼ mRNA は、アナストロゾール投与6ヶ月前には検出されず。

アナストロゾールは、内膜症病巣のエストロゲン合成を抑制することで、効果を発揮したと推察される。

(Takayama K et al, Fertil Steril, 1998)

45

アロマターゼ阻害剤による子宮内膜症治療

	治療前	アロマターゼ阻害剤投与6ヶ月
症状	重症骨盤痛	消失
腟壁腫瘤	30x20x20 mm	6 x 5 x 5 mm
腫瘤色調	赤色	灰色
腫瘤アロマターゼ発現（mRNA）	あり	なし
E2	45.8 pg/ml	26.5 pg/ml
FSH	61 IU/ml	ND
骨量（腰椎）	1.325 g/cm^2(110%)	1.242 g/cm^2(103%)

(Takayama K et al. Fertil Steril, 1998)

46

アロマターゼ阻害剤による子宮内膜症治療

子宮内膜症根治手術（子宮全摘、付属器摘出）後の治療抵抗性の内膜症症例に対し、アロマターゼ阻害剤(レトロゾール 2.5mg/日）投与により、疼痛は改善した3症例が報告されている。(Razzi S et al, 2004; Fatemi HM et al, 2005; Mousa NA et al, 2007)

閉経前の内膜症患者の投与にあたっては、ゴナドトロピン分泌を抑制する必要あり。重症子宮内膜症2例に対し、アナストロゾールとプロゲスチンの併用投与を行い、投与6ヶ月間で症状が消失。(Sippen ER et al, Fertil Steril, 2004)

47

閉経期周辺の子宮内膜症の漢方療法

頑健型（実）

桃核承気湯(61)

桂枝茯苓丸(25)

寒がり

加味逍遥散(24)

熱がり

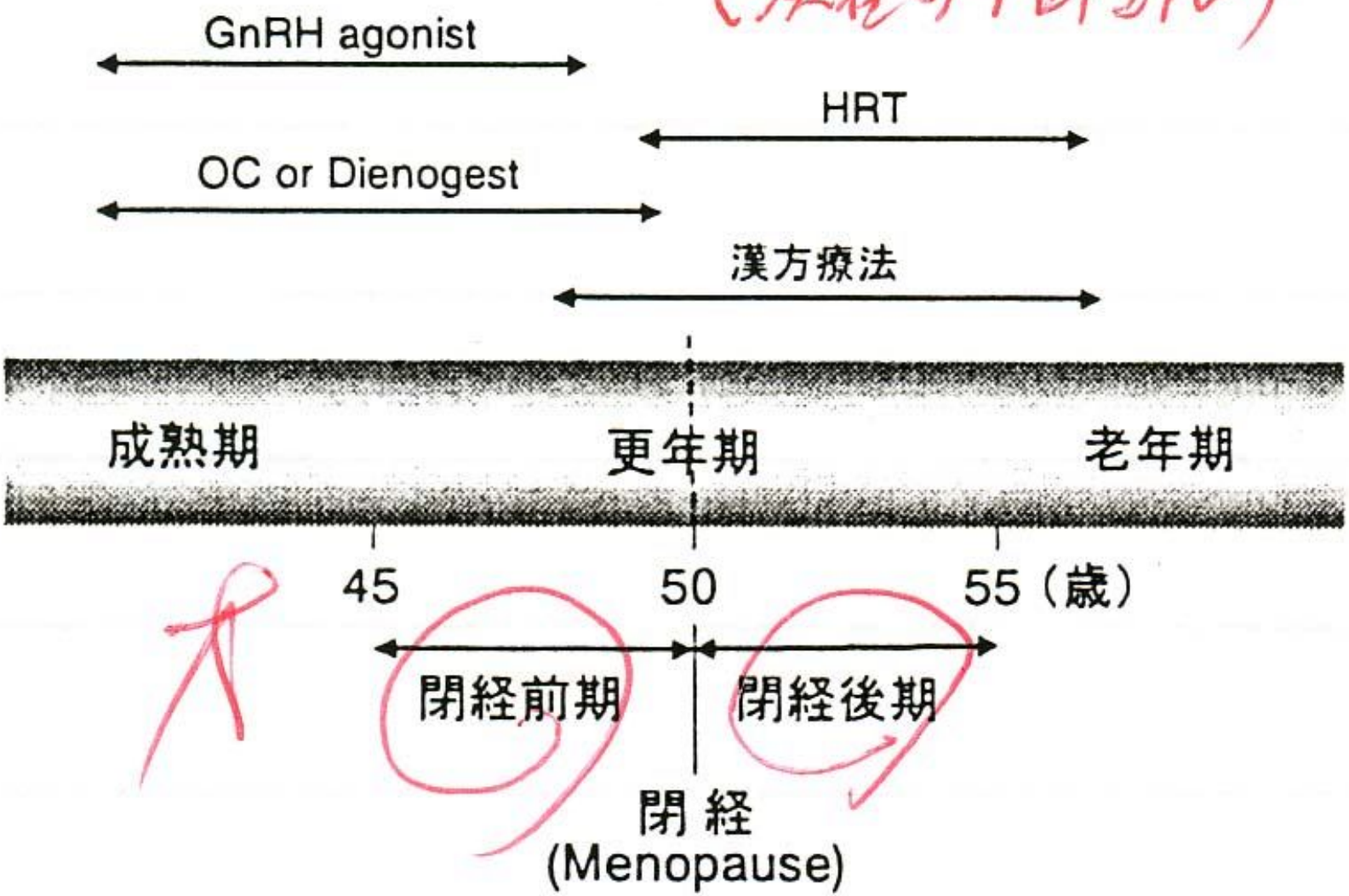
当帰芍薬散(23)

当帰建中湯(123)

華奢型（虚）

※芍薬甘草湯(68)証にかかわらず月経痛が激しい場合頓服で用いる

更年期・閉経期の子宮内膜症薬物療法



49

閉経期での子宮内膜症の問題点

- 子宮内膜症治療と閉経年齢の問題
- 子宮内膜症性嚢胞の悪性変化

30

わが国女性における
自然閉経年齢に影響を及ぼす要因の検討

日本ナースヘルス研究のベースライン調査（2001−2004）
わが国に在住する30歳以上の女性看護職の方を対象
自記式調査票を用いた郵送による調査
女性看護職の募集への協力機関：日本看護協会、日本更年期医学会 etc

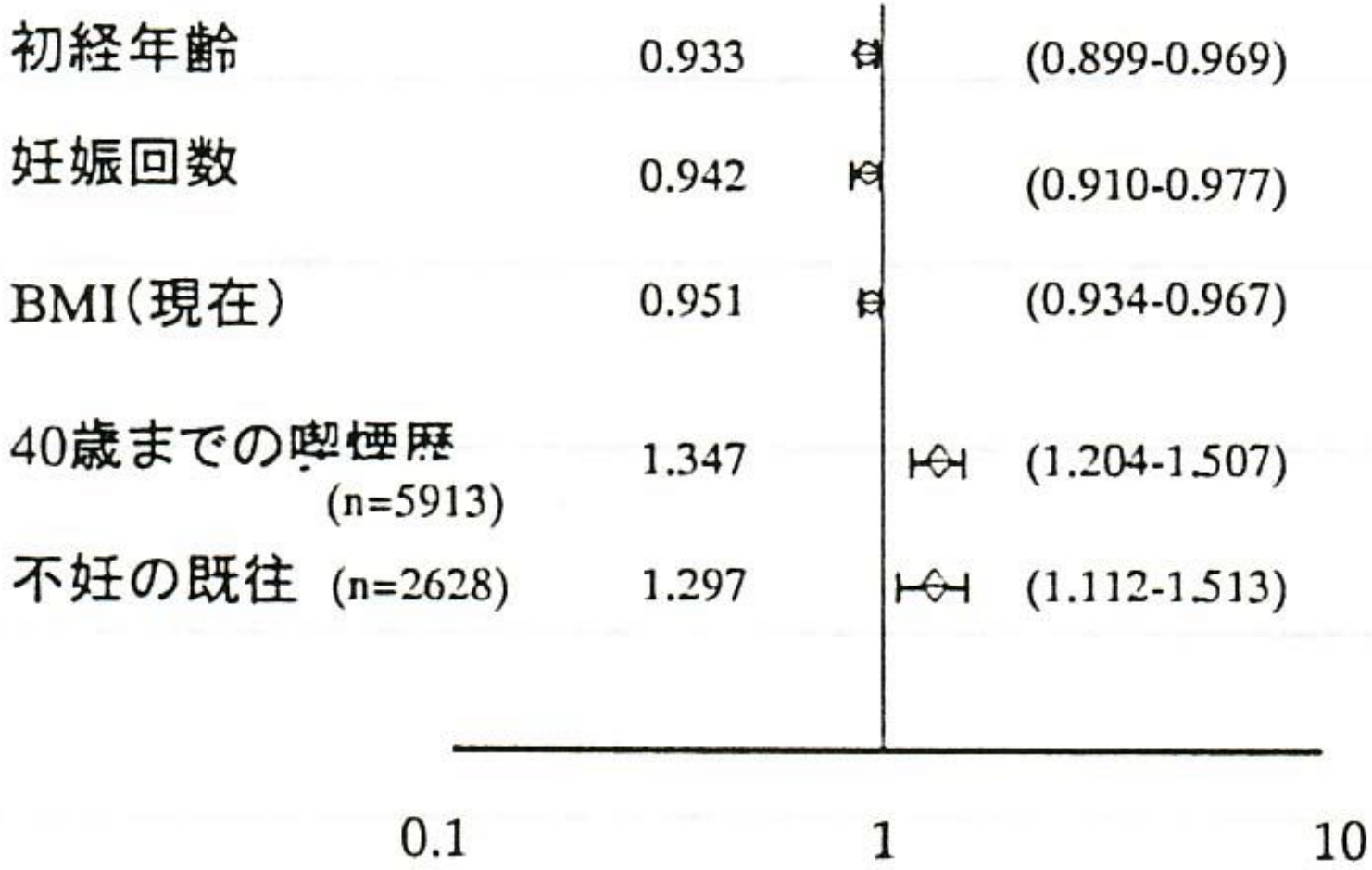
解析対象

- 調査時年齢が40〜59歳
- 閉経状態が「閉経前」もしくは「自然閉経後」の女性

21373例を解析対象とした。

51

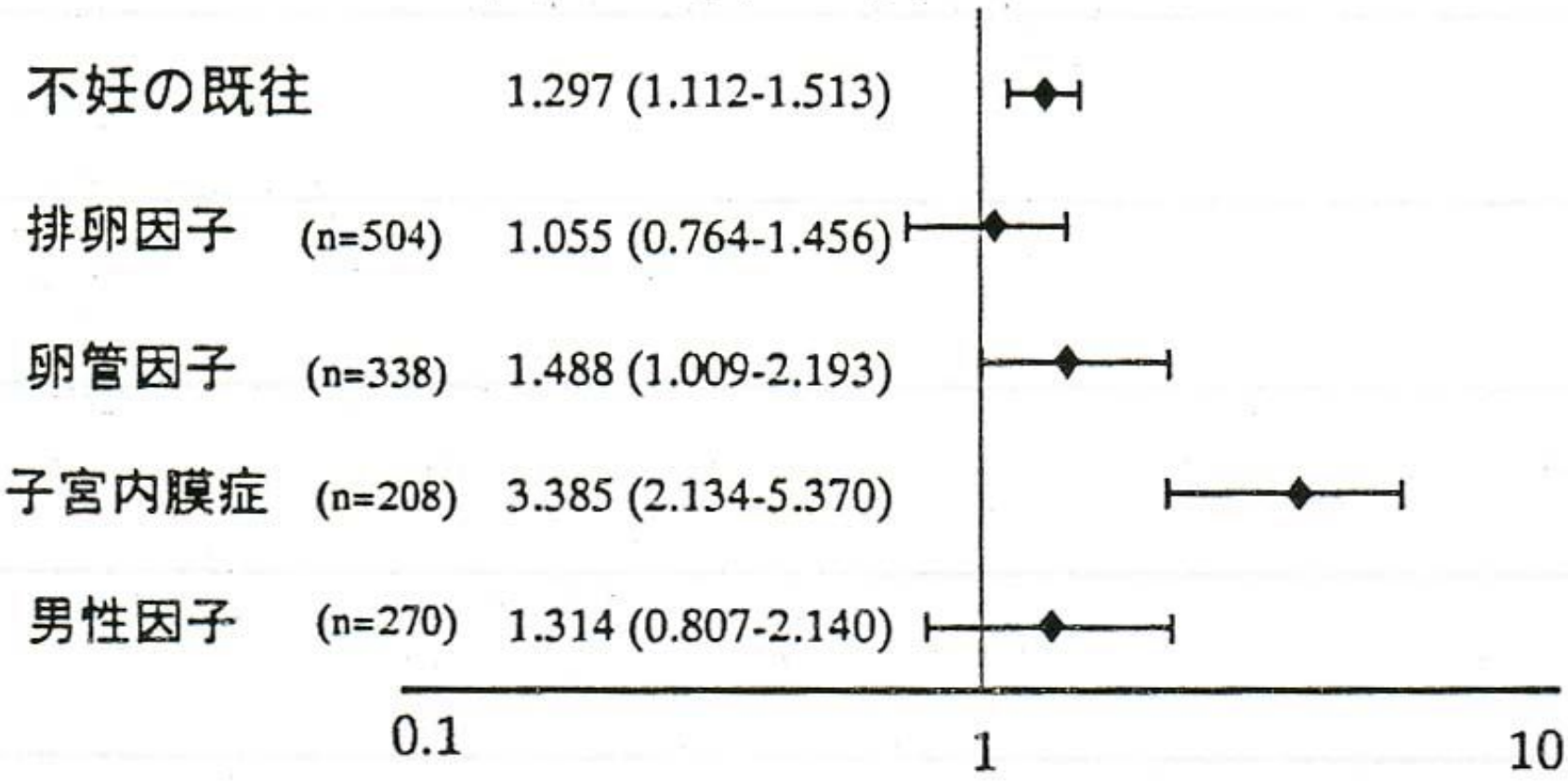
自然閉経に影響する要因の検討（1）



52

自然閉経に影響する要因の検討(2)

不妊の既往に関して



53

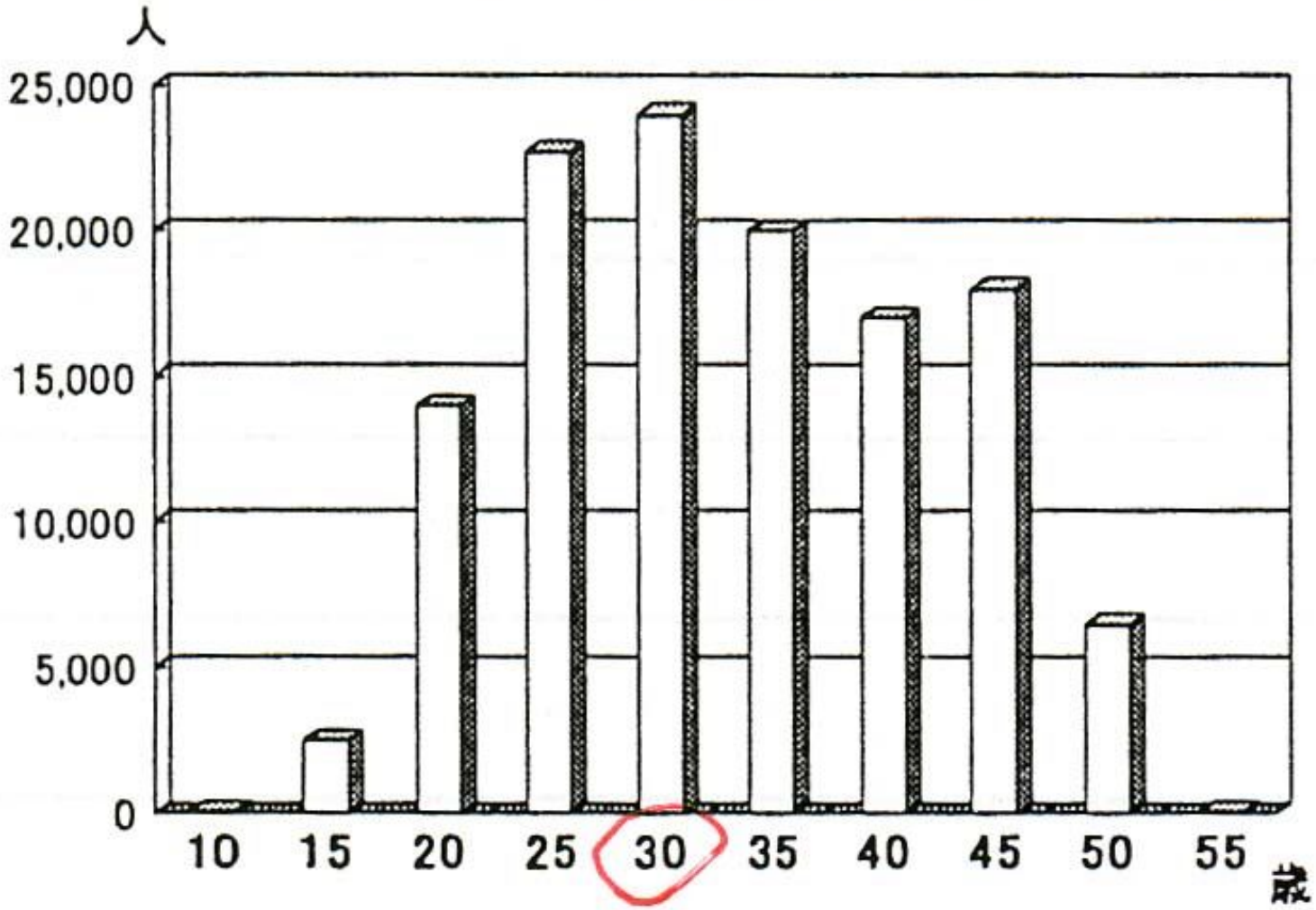
結　論

- 本邦女性における自然閉経に影響する因子として、不妊の既往や喫煙習慣が確認された。
- 不妊因子の中で子宮内膜症がある女性では、自然閉経が有意に早まっていた。

54

子宮内膜症の推定患者数(年代別)

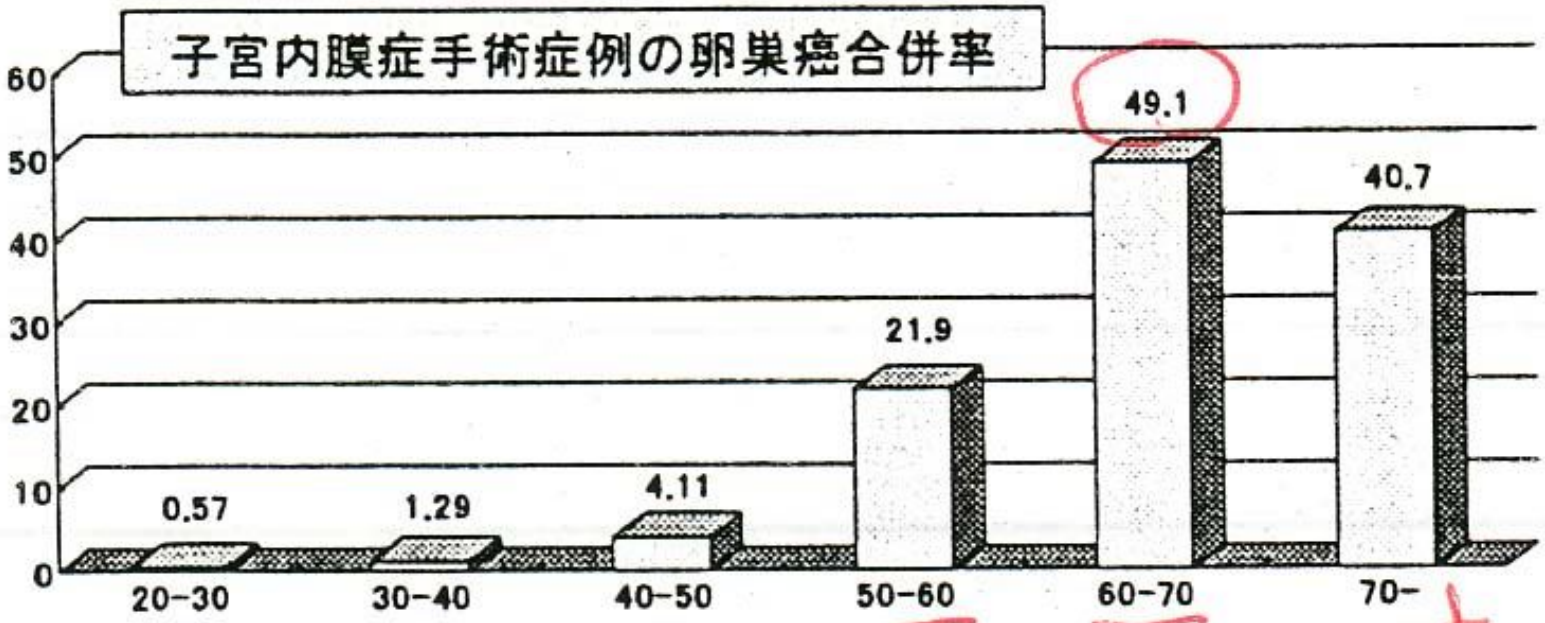
平成9年度厚生省心身障害研究報告



55

卵巣チョコレート嚢胞の悪性化

- 卵巣チョコレート嚢胞は、卵巣明細胞腺癌、卵巣類内膜腺癌の発生母地となる
- 手術摘出した卵巣チョコレート嚢胞の3.41%に卵巣癌の合併が認められた（日産婦アンケート調査）



56

症　例

56歳　2経妊2経産　　既往歴:2歳小児結核

現病歴:

1983年(35歳)子宮内膜症(チョコレート嚢腫)に対し
ダナゾール療法3ヶ月施行。

1992年(44歳)より近医にて両側卵巣腫瘍3~4cm大を
follow(~2000年まで)。腫瘍マーカーは正常範囲内。

2004年8月　区の検診にて卵巣腫瘍8cm大を指摘。

2004年(56歳) 9月1日当科受診。経腟超音波断層法にて
左: 9.0x6.3x6.0cm大(内部不整)
右: 3.3x3.4x3.7cm大(内部均一)
腫瘍マーカー: CA125: 27　CA19-9: <0.1
CEA: 1.3　CA72-4: <3.0

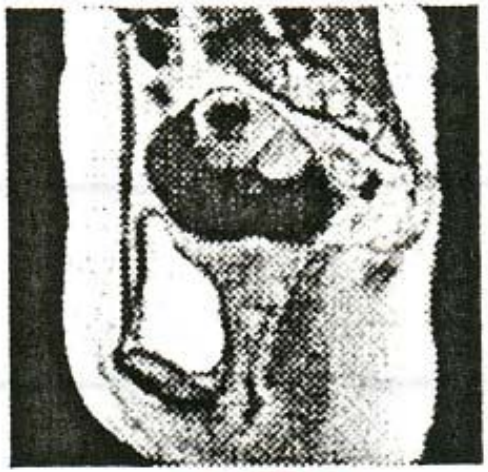
57

術前MRI

左卵巣腫瘍

T1強調

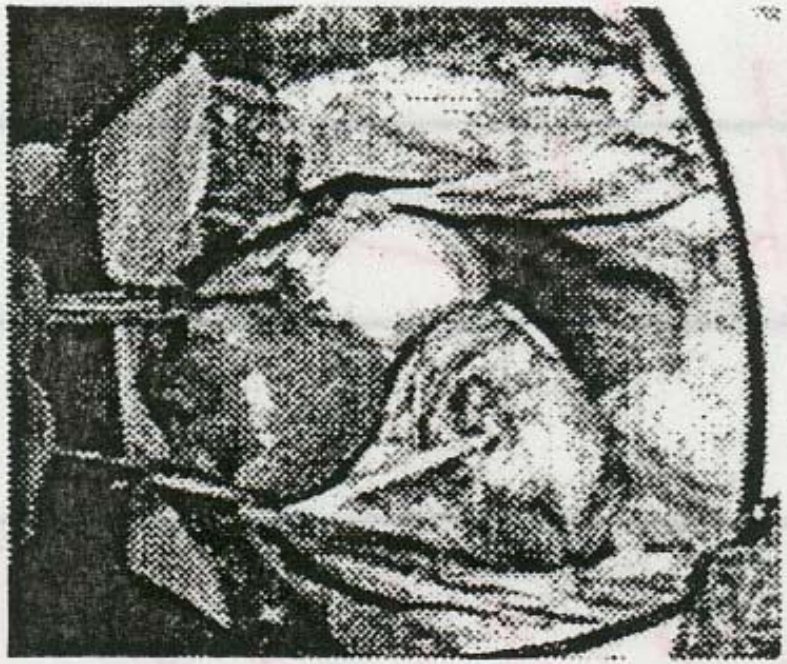
T2強調

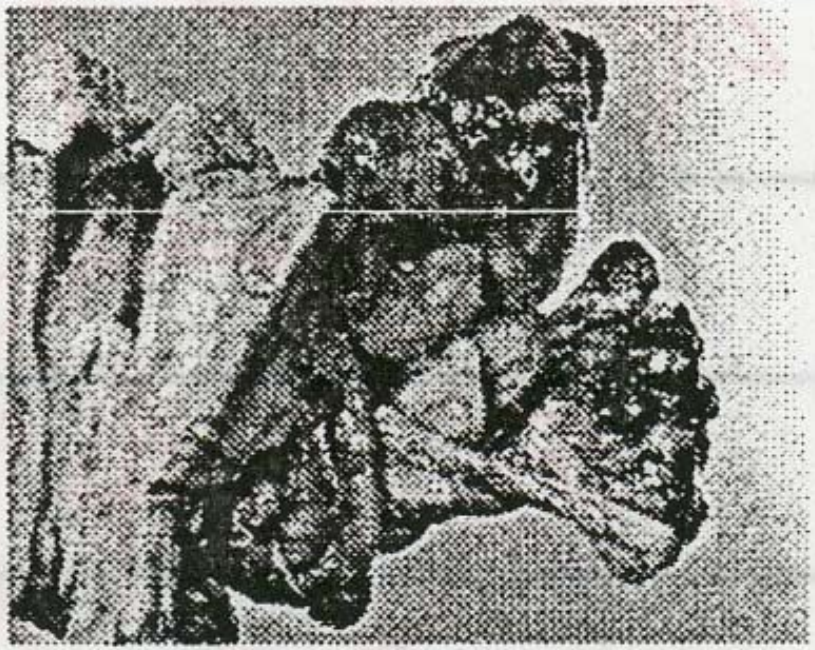


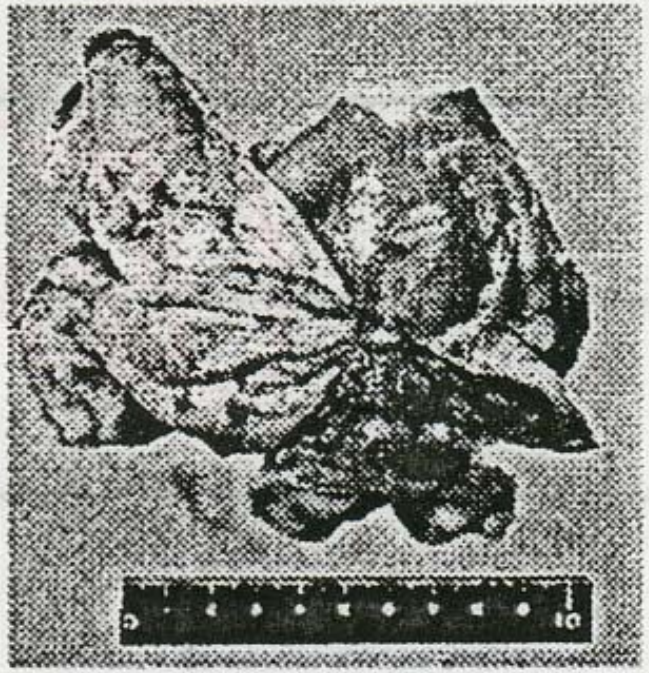
T1造影

右卵巣腫瘍

手術所見





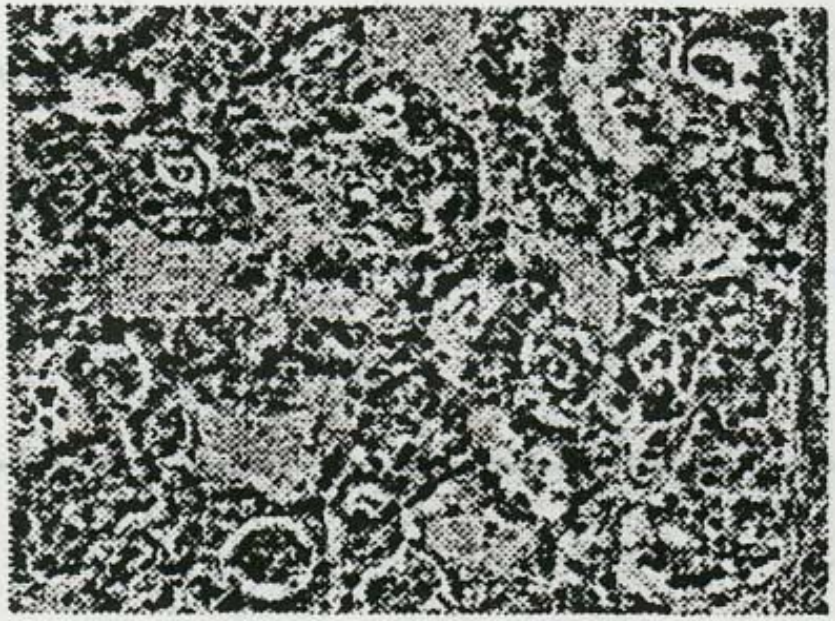


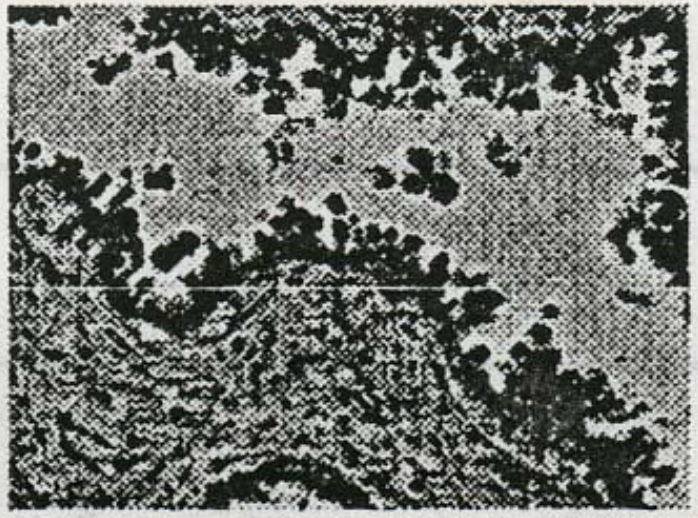
- TAH+BSO+pOMT+PLA+PALA

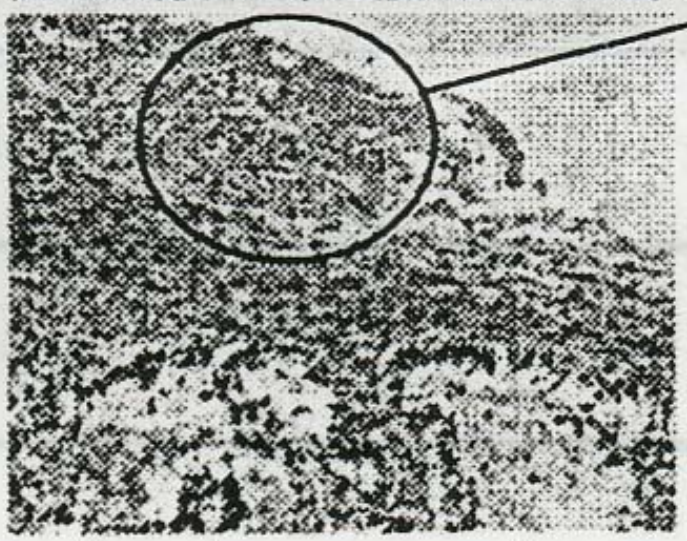
術中迅速診：clear cell adenoca.

59

病理所見







endom
etriosis

- Ova.Ca.1c期 clear cell adenocarcinoma of the left ovary ,pT1c(b)N0M0

60

子宮内膜症性嚢胞と診断され明細胞腺癌であった3例

（東京医歯大）

		エコー： papillary部 出現		
		エコー： papillary部 出現 卵巣腫瘍増大		

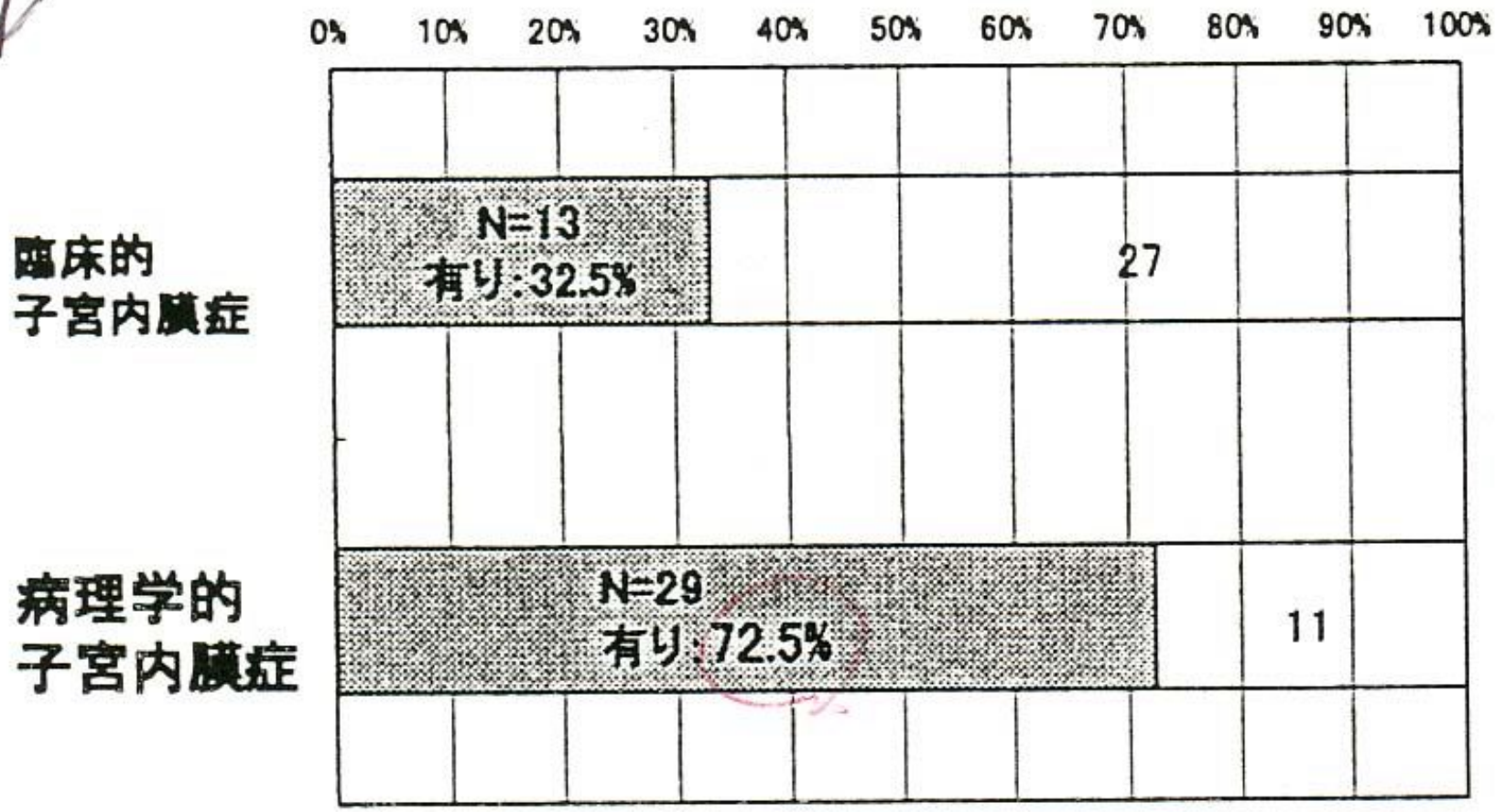
[redacted]

のは3例(7.5%)（1996～2004）

- 子宮内膜症性嚢胞と診断し手術した162例中卵巣癌合併は14例（9%）（2000～2004）

明細胞腺癌40症例における子宮内膜症の合併率

(1996年～2004年)



明細胞腺癌40例中、臨床的子宮内膜症は13例に認められた。
病理学的子宮内膜症は29例に存在した。

62

中高年女性の子宮内膜症性嚢胞の外来管理

- 閉経後も定期的に経過観察を継続することが必要である。
- 経腟超音波断層法での、腫瘍の増大や乳頭状増殖病変や充実成分の出現に注意する。
- 必要な場合には、卵巣腫瘍を摘出する
- 腹水の貯留や、腫瘍マーカーの上昇などを伴わない場合も多いので注意する。

(悪性変化に注意!)