



【特集】オフィスギネコロジーの実際

オフィスギネコロジーにおける避妊

北村 邦夫

社団法人日本家族計画協会家族計画研究センター所長

キーワード：緊急避妊法、ヤツベ法、レボノルゲストレル法、低用量経口避妊薬、適正使用

はじめに

悲願であった緊急避妊法(emergency contraception : EC)のひとつである『ノルレボ[®]錠』(成分 レボノルゲストレル : LNG)が2011年2月23日に正式に承認された。わが国では「医師の判断と責任」^(*)によって、ECとしてホルモン配合剤(ノルゲストレル+エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル+エチニルエストラジオール)あるいは銅付加子宮内避妊具(Copper-bearing Intrauterine Device : Cu-IUD)が長年にわたって利用されてきたが、私たち産婦人科医にとっては、新しく登場する緊急避妊ピル(emergency contraceptive pill : ECP)の特徴について適確な情報を入手する必要がある。

添付文書には⁽¹⁾、「性交後72時間以内にLNGとして1.5mgを1回経口投与する」「本剤を投与する際には、できる限り速やかに服用するよう指導すること」とあるが、服用禁忌は「過敏症」「重篤な肝障害」「妊娠」とごく限られており、使用しやすい薬剤となっている。日本産科婦人科学会のホームページには「緊急避妊法の適正使用に関する指針」⁽²⁾がアップされているので、それを座右に置かれることをお勧めしたい。

レイプ被害に遭われた女性、避妊できなかつた・避妊に失敗した女性が望まない妊娠に苦悩することがないように、「知らないのは愚か、知らせないのは罪」と言われるECの周知をさらに図るとともに、ECを契機としてその後は低用量経口避妊薬(oral contraceptives : OC)やIUDなど女性が主体的に取り組むことのできる確実な避妊法へと行動変容を促していくことが重要である。ここでは、ECとOCの適正使用についてまとめた。

^(*)昭和49年1月28日(1974年)参議院議員須原昭二氏が「家族計画の指導方法の改善と経口避妊薬の承認に関する質問主意書」を国会法第74条によって提出している。この時の質問とは、避妊法としての適応のないホルモン剤が婦人科医によって処方されている。これは違法ではないかというものであった。これについて当時の田中角栄内閣総理大臣が次のように答弁している。「安全性についてはなお疑問があるので、現段階では経口避妊薬を認める考えではなく、医薬品の製造販売業者が承認された以外の効能効果を標榜することは法の禁じるところであるが、使用者がその判断と責任とにおいて使用することは法の禁じるところではない」。

2011年5月

1269



図1 緊急避妊を必要とした理由(%)
(2000年4月～2010年3月末)

レボノルゲストレル(LNG)

無防備性交後72時間以内に750μgのレボノルゲストレル(LNG)2錠を服用。(遅くとも120時間以内に)

性交



72時間以内

図2 緊急避妊法 E 図
(末日 E 第010S～目次第000S)

I. 緊急避妊法の適正使用

1. 緊急避妊法とは何か

ECとは、避妊措置に失敗したまたは避妊措置を講じなかった性交(Unprotected Sexual Inter-course: UPSI)後に緊急的に用いる安全で最後の避妊手段であって、通常のOCのように計画的に妊娠を回避するものではない。「性交後避妊」あるいは「モーニングアフターピル」などの用語が使われることがあるが、ここでは緊急避妊法(EC)で統一した。

2. 緊急避妊法の作用機序³⁾

LNG-ECPの作用機序は十分に解明されているわけではない⁴⁾、着床の阻害よりも主に排卵の抑制あるいは排卵の遅延によるものと考えられている。ある無作為化試験によれば、LNGを卵胞期(排卵前)に使用することによって排卵過程を妨げることが明らかになっている⁵⁾。LHサージ前(卵胞サイズ15mm未満)にLNGが投与されると、約80パーセントの女性で投与後5日以内に卵胞破裂が阻害されるか、あるいは排卵障害(LHサージの消失、もしくは卵胞破裂後にLHサージが現れる)が起こる。したがってLNGを排卵前に投与することによって5~7日間排卵が抑制され、その期間に女性の性器内に進入しているすべての精子が受精能力を失うことになる。

Cu-IUDが銅イオンによる精子の運動性に対する

直接作用によって受精を阻害することは広く知られている。IUDの作用機序に関する系統的なレビューによれば、受精前および受精後での両方の効果が有効であることを示唆している⁶⁾。受精が起こったとしても、子宮内膜の異物による炎症反応が着床阻害作用を示す可能性があり、さらには子宮頸管粘液の銅含有量が変化することによって、精子の進入が阻害されることなども作用機序として考えられている。生殖医学の領域では、妊娠は受精の時点ではなく、着床の時点で成立すると規定されており、そのためECは早期人工妊娠中絶とは見なされていない⁷⁾。

3. EC処方の実際

当クリニックでは2005年3月30日と09年11月28日に「医薬品輸入報告書」を提出し、「医師個人使用」との目的で厚生労働省関東信越厚生局薬事監視員より承認を得て入手したLNG法(『Nor-Levo®錠』)の使用経験を重ねてきた。以下、その経験をまとめた。

1) ECの適応

2000年4月から2010年3月末までの10年間にEC外来を訪れたのは822例。その理由については、コンドームの破損、脱落、腔内残留などコンドームにまつわる問題が6割にも及んでいる(図1)。

2) 処方例

妊娠経験があり、その後も確実な避妊を望む女

1270

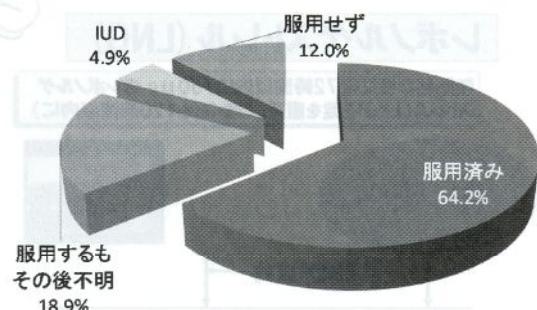


図3 緊急避妊外来、その後
(2000年4月～2010年3月末)

性には Cu-IUD の使用を推奨する。
ECP の服用については性交後 72 時間以内にブ
ラノバール配合錠を 2 錠、その 12 時間後に 2 錠服
用する方法がとられてきた。『NorLevo[®]錠』の場
合、性交後 72 時間以内に 750 μ g 錠を 2 錠、医師の
目の前で服用してもらう(図2)。
EC 外来受診者 822 例の内訳をみると(図3)、
EC を行う必要がなかった、EC として Cu-IUD
を使用した、ECP を服用したもののが妊娠や副作用
の有無を確認できなかったなどを除いて、結果が
判明した者は 528 例(ヤツペ法 210 例、LNG 法
318 例)であった。

3) 避妊効果

Sonya M. et al.は、ヤツペ法による妊娠率は 3.17 %と報告している⁸⁾。この報告は Lancet に掲載さ
れたもので、ヤツペ法(979 例)と LNG 法(976 例)
との無作為化比較試験の結果である。ちなみに
LNG 法での妊娠率は 1.13% であった。投与条件が
異なるので一概に比較できないが、当クリニック
でのヤツペ法による失敗率は 2.38%，LNG 法では
2.20% となっている(図4)。

4) マイナートラブル

マイナートラブルについて「特になかった」が
ヤツペ法 41.4%，LNG 法では 94.7% であり、LNG

日産婦誌63巻5号

3

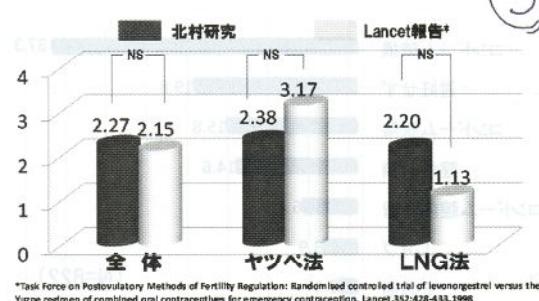


図4 ヤツペ法と LNG 法服用後の妊娠率
(末回を第 0108 以降を 0000)

法の安全性、特に悪心、嘔吐発現率に際立った違
いを認めた(表1)。

当クリニックでは、前述したように EC 目的で
40人がCu-IUDを使用しているが妊娠例は皆無
であった。Cu-IUDはECP以上に避妊効果が高い
だけでなく、ECの目的を達成した後には通常の
避妊法として継続できることが最大の利点であ
る。ただし、Cu-IUD挿入に伴う一般的な副作用で
ある骨盤内炎症性疾患、穿孔、出血、腹痛などが
起こる可能性について事前に助言しておく必要が
ある。

4. EC から確実な避妊法へ

EC として Cu-IUD が用いられる際の利点は、性
交後 120 時間以内まで避妊効果を期待できること、
EC 後の避妊法として継続できる点にある。しかし、
ECP を服用した場合には、その後に確実な
避妊法選択を薦めることが大切である。

ECP には排卵時期を遅延させる作用機序があ
るので、ECP を服用したからといって、その後、
数日あるいは数週間にわたって性交が行われるな
らば、新たな妊娠不安の危険性が高まるこ
とに知らせておく⁹⁾(表2)。したがって、次の月經
が再来するまでの間の性交では、必ずコンドーム
などをバックアップとして使うように勧める。時
には ECP 服用翌日から低用量経口避妊薬(oral
contraceptives : OC)の服用を薦めることもある。
OC の実薬 21 錠を服用するのであれば、服用終了

表1 緊急避妊ピル服用に伴うマイナー・トラブル（ヤツベ法 vs. LNG 単独剤）

	全体		ヤツベ法		LNG 法		p =	Odds 比	95% 信頼区間
合計	528	100.0	210	100.0	318	100.0			
なし	388	73.5	87	41.4	301	94.7	< 0.001	0.04	0.02 ~ 0.07
悪心	125	23.7	116	55.2	9	2.8	< 0.001	42.37	26.70 ~ 86.73
嘔吐	28	5.3	28	13.3	0	0.0	< 0.001	—	—
腹痛	11	2.1	7	3.3	4	1.3	0.186	2.71	0.78 ~ 9.36
頭痛	6	1.1	5	2.4	1	0.3	0.076	7.73	0.90 ~ 66.66
下痢	4	0.8	2	1.0	2	0.6	0.926	1.52	0.21 ~ 10.87
だるい	4	0.8	4	1.9	0	0.0	0.050	—	—
その他	4	0.8	0	0.0	4	1.3	0.263	—	—

表2 緊急避妊薬の有効性は、LNG 投与後に性行為が行われたか否かに影響される

1.5mg の LNG を 1 回服用した後に性行為が行われたか否かと緊急避妊薬の有効性

緊急避妊薬を服用した後の性行為	対象数	妊娠数 (失敗数)	実際の有効率 (%)	回避された 妊娠率(%) (95% 信頼区間)
性行為なし	952	13	98.6	83(69-91)
性行為あり	388	12	96.9	64(36-80)

WHO, Lancet 2002; 360: 1803-10

後2,3日で出血があることを説明しておく。ECP服用後の出血は通常3週間程度が見込まれることから、早めに妊娠を否定するために実薬の服用を14錠とする場合もある。いずれにせよ、仮に妊娠を阻止できないことがあっても、ECPあるいはOCの服用によって妊娠や胎児に悪影響が及ぶことはないことをあらかじめ説明しておく(図5)。そのためにも、ECと合わせてOCの適正使用に努めることが求められている。

II. 低用量経口避妊薬の適正使用

1. OC の処方手順

OC は日本産科婦人科学会編の「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」(改訂版)に基づいて初回時の処方が行われることとなった¹⁰⁾。このガイドラインには、「問診を重視し血圧測定を必須とする」と書かれており、服用前の煩雑な諸

検査を必要とはしていない。とはいっても、OC服用の有無にかかわらず、定期的な子宮頸部細胞診や乳房検診は重要であるし、性交相手が替わる場合には性感染症の検査を積極的に勧めることは言うまでもない。

以下、処方手順についてまとめた。

1) 問診票に服用希望者が記入(問診チェックリスト)

別紙(表3)、「OC 初回処方時 問診チェックシート」を用いて問診を正確に行う。ここにまとめたものは、WHO 医学適用基準のうち分類3(利益を上回るリスク)と分類4(容認できない健康上のリスク)に該当するものであり¹¹⁾、「はい」にチェックが入った箇所については、注意深く問診を進め、OC を処方するかどうかを判断する。ただし、OC は健康な女性に処方する薬剤であるという発想ではなく、何らかの疾患があると健康な女

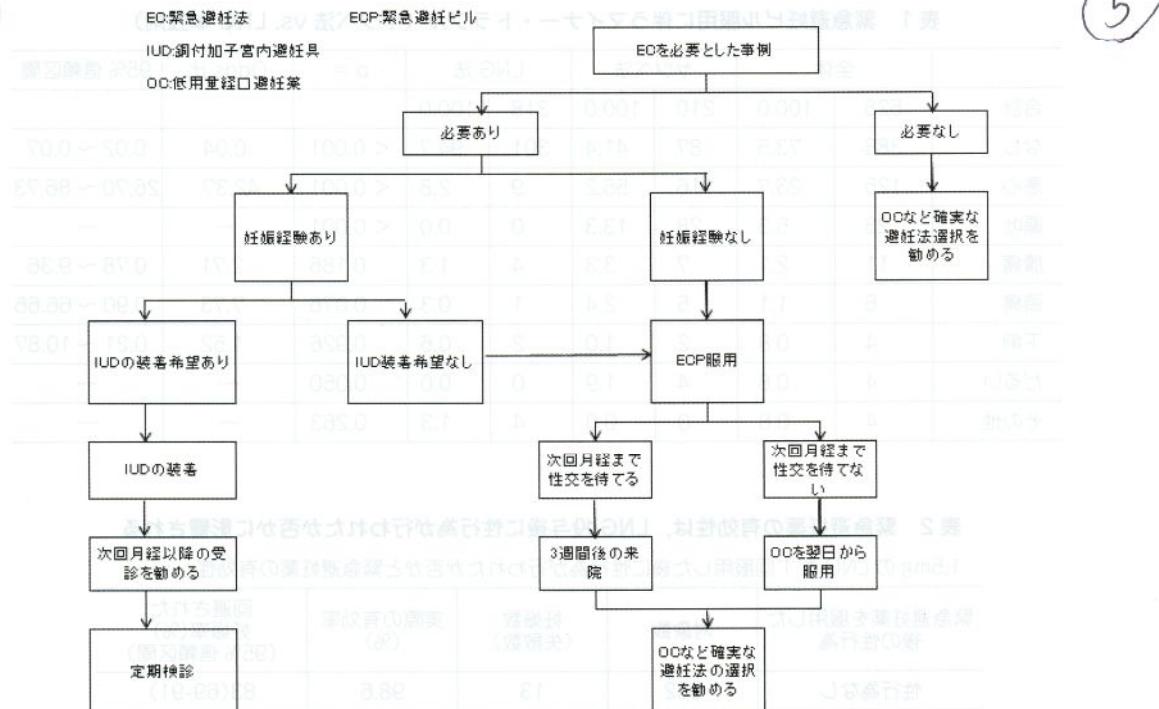


図5 緊急避妊法選択のアルゴリズム

性以上に確実な避妊が必要であるという立場から処方基準を考慮する必要がある。例えば、35歳以上で1日15本を超える喫煙者は禁忌となっているが、この場合、「OCを処方できない」と決め付けるのではなく、「減煙することでOCの服用が可能になる」と勧め、その後の関わりを通して、女性の健康の保持・増進に寄与すると考えるべきである。

2) 診療録の作成

OC処方は自費診療であるので、診療録、会計明細についても保険診療とは別にしておく。

2. OCの服薬指導

1) OCの服用開始のタイミング
妊娠していないことが確実であれば月経周期のいつから服用を開始させてもよいが、初回服用開始7日間はコンドームなどによるバックアップが必要であると指導する。月経周期が確立している

女性であれば、月経開始5日以内であればバックアップの必要はない。月経後と常識的出血や卵巣嚢腫改訂ガイドラインでは、授乳中の女性がOCを服用する場合には、出産後6週間未満はWHO分類4で、6週間以上6カ月未満では分類3と判断され6カ月を超えるとOCを勧めることができるとなっている。授乳をしていない女性に対しては、分娩後21日以上経過してからOCを開始するように指導するとしているのは、分娩直後の場合、凝固線溶系が亢進していることが原因している。流産・中絶後の服用に関しては、ただちに開始することができる。敗血症の既往があるような場合でも、特に禁止する理由にはならない。

2) OCの飲み忘れへの対応

現添付文書においては、「万一飲み忘れた場合には、翌日までに気付いたならばただちに飲み忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおり服用する」と記載されている。

2011年5月 順番日

1273

表3 OC初回処方時間診チェックシート¹⁰⁾

記入日：年 月 日

氏名	[略]		
年齢	歳	OC服用経験	有・無
1. 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□	
2. 現在授乳中ですか。		はい□ いいえ□	
3. 喫煙しますか。 はい(喫煙する)とお答えの方にお尋ねします。喫煙年数		はい□ いいえ□ ()年	
喫煙本数		1日()本	
4. 高血圧と言われたことがありますか。		はい□ いいえ□	
5. 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患、心臓弁膜症などの心血管系疾患またはその既往がありますか。		はい□ いいえ□	
6. 過去2週間以内に大きな手術を受けましたか、または今後4週間以内に手術の予定がありますか。		はい□ いいえ□	
7. 脂質代謝異常(高脂血症)と言われたことがありますか。		はい□ いいえ□	
8. 激しい頭痛や片頭痛があったり、目がかすむことがありますか。		はい□ いいえ□	
9. 不正性器出血がありますか。		はい□ いいえ□	
10. 乳癌や子宮癌と診断されたことはありますか。		はい□ いいえ□	
11. 糖尿病と言われたことがありますか。		はい□ いいえ□	
12. 胆道疾患や肝障害と診断されたことはありますか。		はい□ いいえ□	
13. 現在服用中の薬剤やサプリメントがありますか。		はい□ いいえ□	
はいとお答えの方は()内に記入してください。()			

表4 OCの飲み忘れへの対応¹⁰⁾

「OC飲み忘れ」の状況	OC使用に対する指導	ECの適応
実薬1~2錠飲み忘れた場合、あるいは1~2日飲み始めるのが遅れた場合	できる限り速やかに1錠の実薬*を服用し、その後1日に1錠OCを服用し続ける。他の避妊法を用いる必要はない。	ECは不要
実薬を3錠以上飲み忘れた場合、あるいは飲み始めるのが3日以上遅れた場合	できる限り速やかに1錠の実薬を服用し、その後1日に1錠OCを服用し続ける。続く7日間実薬を7錠服用するまでの間、コンドームを併用するか、性交を控える。	ECは不要
偽薬を飲み忘れた場合	1週目に飲み忘れ、コンドームなどの避妊が行われずに性交が行われた場合。	ECの適応
	3週目に飲み忘れた場合には、実薬は最後まで飲み終える。休薬(偽薬の服用)をしないで、次のシートを開始する。	ECは不要
	飲み忘れた偽薬を捨てて、1日1錠飲み続ける。	ECは不要

*実薬を1錠以上飲み忘れた場合には、飲み忘れた最初のOCを服用し、飲み忘れたOCの残りを服用し続けるか、月经予定日を変更しないために、それらを捨ててもよい。

り服用させる。2日以上連続して飲み忘れがあつた場合には服用を中止させ、次の月経を待ち投与

を再開させること。なお、飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法

表5 服用を中止すべき症状又は状態¹⁰⁾

	服用を中止すべき症状	疑われる疾患
1	片側または両側の下肢(ことに「ふくらはぎ」)の痛みと浮腫	血栓性靜脈炎
2	胸痛、胸内苦悶、左腕、頸部等の激痛	心筋梗塞
3	突然の激しい頭痛、持続性の頭痛(偏頭痛)、失神、片麻痺、言語のものれ、意識障害	出血性・血栓性脳卒中
4	呼吸困難(突然の息切れ)、胸痛、喀血	肺塞栓
5	視野の消失、眼瞼下垂、二重視、乳頭浮腫	網膜動脈血栓症
6	黄疸の出現、そう痒感、疲労、食欲不振	うっ滯性黄疸、肝障害
7	長期の恶心、嘔吐	ホルモン依存性副作用、消化器系疾患
8	原因不明の異常性器出血	性器癌
9	肝臓の腫大、疼痛	肝腫瘍
10	体を動かせない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等	静脈血栓症への注意

表6 OCの避妊以外の利点¹⁰⁾

	発生頻度
月経困難症	↓
過多月経	↓
子宮内膜症	↓
貧血	↓
良性乳房疾患	↓
子宮外妊娠	↓
機能性卵巣嚢胞	↓
良性卵巣腫瘍	↓
子宮体癌	↓
卵巣癌	↓
大腸癌	↓
骨粗鬆症	↓
尋常性ざ瘡(にきび)	↓
関節リウマチ	↓

を使用させること」としている。筆者は当初からこの方法について疑問視していた。というのは、次回月経を待つまでの性交で妊娠に至った例を経験しているからである。

ある研究によれば、実薬服用中のいずれの時期でも4錠の飲み忘れにより排卵は起こらなかったという報告¹²⁾がある一方、シートの最初の3日間を飲み忘れた場合、排卵が起きたとする報告もある¹³⁾。したがって、実際には添付文書に記載されているよりも余裕がある。こうした過去の研究成果を見直した結果、WHOの飲み忘れに関する勧告¹⁴⁾では、エストロゲン含有量が30以上50μg未満の

OCに関しては表4のように改めている。

- 3) OCの服用を中止すべき症状または状態(表5)
- 4) 抗生物質をはじめとするOCと他剤との相互作用について

改訂ガイドラインでは「過去と現在の服薬状況では、市販薬および要指示薬のいずれについても尋ねる必要がある」とし、さらに、「肝酵素誘導薬を服用中の女性に対しては、効果が減弱するリスクがあると説明する」「肝酵素誘導薬を服用中で、他の避妊法を考慮した後もOCの使用を希望している女性に対しては、50μgのEEまたはメストラノールを含有する薬剤(筆者注:いわゆる中用量ピル)を処方する。肝酵素誘導薬中止後4週間までコンドームをはじめとするバリア避妊法を併用する」「これまで非酵素誘導性の抗生物質を(3週を超えて)使用している女性は、OC開始時に他の避妊法を併用する必要はない」としている。

とりわけ肝酵素誘導薬については、これがエストラジオールおよびプロゲストーベンの代謝を促進し、OCの効果を減弱させることがあること、肝酵素誘導薬を服用している女性のOC使用によるリスクは、利益を上回ると勧告されているからである。また、医薬品安全性委員会(CSM)は、OCを服用するならセイヨウオトギリソウ(セント・

2011年5月

ジョーンズ・ワート)含有食品を中止するように指導している¹⁵⁾。ある種の抗レトロウイルス製剤も強い肝酵素誘導を示している。

一般には、テトラサイクリンやエリスロマイシンのような典型的な抗生物質とOCとの相互作用はない。わが国にあっては、①添付文書記載の肝酵素誘導薬に関しては服用中及び服用後28日は他の避妊法を併用する。②肝酵素非誘導型の抗生物質(日本ではリファンピシン及びグリセオフルビンを除くすべて)については、服用中及び服用後7日は他の避妊法を併用することを勧める。

4) OCの避妊以外の利点の説明を適切に(表6)

OCには月経困難症の緩和や周期調節など、避妊以外の利点が高く評価され、女性のQOLの向上に重要な役割を果たしていることをOCの服用が可能な女性に適切に伝える必要がある。

おわりに

平成22年12月24日、厚生労働省の薬事分科会がECP『ノルレボ[®]錠』(成分 レボノルゲスト렐)の承認の可否を審議し、国が承認することを了承した。長年にわたって、ECPの正式承認を求めてきた私どもとしては、やっと世界の仲間入りができた安堵とともに、大きな責任を感じずにはおれない。というのは、国は審議に先立って承認について国民の声(パブリックコメント)を求めるという、異例の措置がとられたからである。

このパブリックコメントの結果によれば、1)女性にだけ責任を負わせ、健康を害する恐れがある、2)極早期の妊娠中絶作用がある、3)環境ホルモンとして次世代に影響を及ぼす、4)子供たちの安易な性を助長する、5)妊娠中絶の減少には繋がらない、などの反対意見が寄せられたという。科学的根拠に乏しい内容もあることを十分承知しているが、社会的に注目されている『ノルレボ[®]錠』を適正に使用することが医師の責務として求められている。幸いなことに、日本産科婦人科学会では、

会員各位が安心してしかも適正に緊急避妊法を使用できるようにと指針を作成した。これによれば、ECをきっかけにOCなどより確実な避妊法選択ができるように指導を徹底することが求められている。この指針と合わせて「低用量経口避妊薬(OC)使用に関するガイドライン」(改訂版)¹⁰⁾を熟読されるようお勧めしたい。

文献

- 1) 厚生労働省パブリックコメント「ノルレボ錠0.75mg」の医薬品製造販売承認について、<http://searach.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495100233&Mode=0> <2011年1月31日>
- 2) (社)日本産科婦人科学会. 緊急避妊法の適正使用に関する指針、<http://www.jsog.or.jp/news/pdf/guiding-principle.pdf> <2011年4月4日>
- 3) 北村邦夫. 緊急避妊法とプロゲスチン. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 2010; 17(2): 44-53
- 4) International Planned Parenthood Federation. Emergency contraception pills: how do they work? IPPF Med Bull 2002; 36 (6)
- 5) Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, et al. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. Contraception 2004; 70: 442-450
- 6) Stanford JB, Mikolajczyk RT. Mechanisms of action of intrauterine devices: update and estimation of post fertilization effects. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 1699-1708
- 7) Department of Health. Judicial Review of Emergency Contraception. London: Department of Health; 2002
- 8) Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contra-

- 9) von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. Lancet 2002; 360 (9348): 1803—1810
- 10) (社)日本産科婦人科学会. 低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(改訂版). http://www.jsog.or.jp/kaiin/html/announce_01feb2006.html <2011年1月31日>
- 11) World Health Organization (WHO). Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Geneva, Switzerland: WHO; 2004
- 12) Letterie GS, et al. Effect of "missed" pills on oral contraceptives. Contraception 2001; 63: 115—120

- 13) Landgren BM. The effect on follicular growth and luteal function of "missing the pill" A comparison between a monophasic and a triphasic combined oral contraceptive. Contraception 1991; 43 (2): 149—159
- 14) WHO. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. Second Edition. Geneva: 2004.
- 15) Committee on Safety of Medicines (CSM) Reminder. St John's Wort (Hypericum perforatum) interactions. Current Problems in Pharmacovigilance 26 (May), 6—8. London, UK: Medicines Control Agency; 2000

From Emergency Contraception to Oral Contraceptives

Kunio Kitamura

Director of Family Planning Research Center, Japan Family Planning Association, Inc.

Keyword: Emergency contraception, Yuzpe regimen, Levonorgestrel regimen, Oral contraceptives, Recommendations for contraceptive use