

クリニカルカンファレンス(一般診療・その他) ; 2. OC と緊急避妊

3) 緊急避妊法

座長：鳥取大学教授
寺川 直樹

(社) 日本家族計画協会
常務理事・クリニック所長
北村 邦夫

東邦大学教授
森田 峰人

はじめに

緊急避妊法(Emergency Contraception, 以下「EC」)とは、避妊しなかった、避妊に失敗した、レイプされた等に引き続いて起こる可能性のある妊娠を回避するために利用する最後の避妊手段である。わが国ではモーニングアフターピル(morning-after pills)、性交後避妊(post-coital contraception)などの言葉が使われることが多いが、性交は必ずしも夜行われるとは限らず、その翌朝に使う薬剤を意味するモーニングアフターピルや性交直後である必要もないことから性交後避妊などの用語は不適當であるとの理由で緊急避妊法(EC)が一般化している。宗教的な背景の強い国々では、長年にわたって『The Nation's Best-Kept Secret』(筆者訳：国家機密)¹⁾とまでいわれてきた。認知度の高まりから最近では「知らないのは愚か、知らせないのは罪」とまで評価されており、2006年10月30日現在、国連加盟国192カ国中114カ国で既に承認されている。未承認国の中にはイラン、イラク、アフガニスタン、北朝鮮そして日本の名前が並んでいる。

その一方で、わが国の場合、長年にわたって月経困難症や月経周期異常の治療薬として使用されているドオルトン[®]あるいはプラノバル[®]がエストロゲン(E)とプロゲステロン(P)の配合剤を用いたEC、いわゆる Yuzpe(ヤツペ)法²⁾に準じて医師の判断と責任によって処方されてきたという経緯がある。最近では、EP 配合剤に比べて悪心や嘔吐などの副作用が極めて少ないことから WHO などは levonorgestrel(『以下 LNG と略』)単独剤の使用を推奨しているが、わが国では開発の緒についたばかりである。私どもは05年3月30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(NorLevo[®])の使用経験を重ねている。

Emergency Contraception

Kunio KITAMURA

Medical director of Japan Family Planning Association, Inc.

Key words : Emergency contraception · The Yuzpe regimen · LNG only EC ·
The mechanism of action

ECの処方経験³⁾

1999年1月から06年12月末までの8年間に656例がECを求めて私どもの外来を訪れているが、ECを行う必要がなかった82例、ECとして銅付加子宮内避妊具を使用した33例、緊急避妊ピル(Emergency Contraceptive Pills, 以下「ECP」)を服用したものの妊娠や副作用の有無を確認できなかった115例を除外した426例(ヤツペ法232例、LNG法194例)を比較検討した。

1) ECの適応

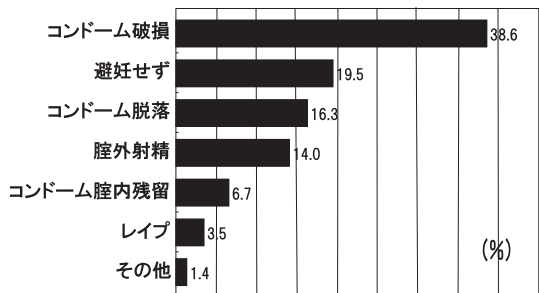
図1はEC外来を訪れた656例の理由についてまとめたが、コンドームの破損、脱落、腔内残留などコンドームにまつわる問題でECを必要とした女性が61.6%にも及んでいる。

2) 処方例

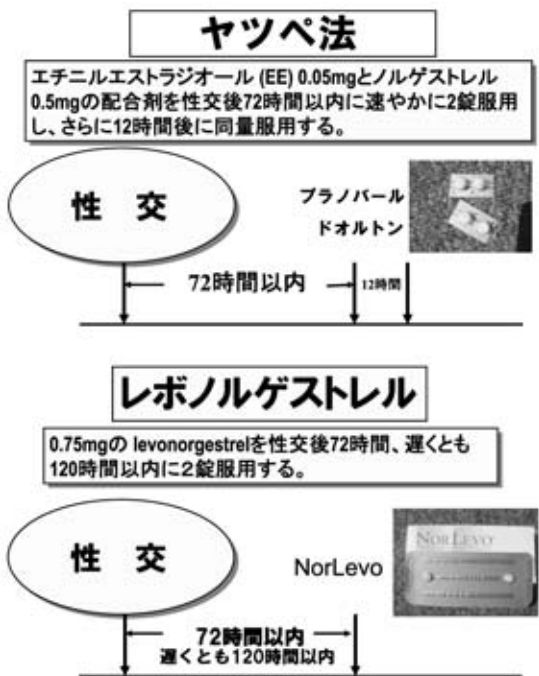
1970年代に開発されたヤツペ法とはエチニルエストラジオール(ethinylestradiol: EE)0.05mgとノルゲストレル(norgestrel: NGR)0.5mgの配合剤を性交後72時間以内に2錠、さらに12時間後に同量服用する方法である²⁾。わが国でこの投与条件を満たす薬剤としては中用量ホルモン剤と呼ばれているドオルトン[®]あるいはプラノパール[®]がある(図2)。最近では99年4月にフランスで承認されたLNG法が広く使われており、当外来では性交後120時間以内にLNG 0.75mgを2錠、医師の目の前で服用してもらう方法を試みている。この方法は2回に分けた服用方法よりもコンプライアンスが高いのは当然である。

3) 避妊効果と副作用

Sonya M. et al. は、ヤツペ法による妊娠率は3.2%と報告している⁴⁾。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1.1%であった。投与条件が異なっているので一概には



(図1) 緊急避妊を必要とした理由(N=656)
(1999年1月1日～2006年12月31日)



(図2) 緊急避妊法

(表 1) 副作用

(1 Jan. 1999 ~ 31 Dec. 2006)

	発症率 (%)		P
	Yuzpe (N = 232)	Levonorgestrel (N = 194)	
副作用なし*	40.1	93.3	< 0.01
悪心	53.9	3.6	< 0.01
嘔吐	12.9	0.0	< 0.01
下腹部痛	4.3	1.0	NS
頭痛	2.2	0.5	NS
だるい	1.7	0.0	NS
下痢	0.9	1.0	NS
むくみ	0.0	0.0	NS
その他	0.0	1.0	NS

Fisher's exact test

評価できないが、私どものクリニックでのヤツペ法による失敗率は232例中6例(2.6%)、LNG法では2.1%であった。

私どものクリニックでは、ヤツペ法による副作用で「特になかった」とする者が40.1%、LNG法では93.3%とLNG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)。以下、わが国で広く用いられているヤツペ法での副作用発現率と対処法について列挙した。

①悪心：53.9%。通常はこのような症状は24時間以上続くことはない。食事と共に服用するとか、就寝時に牛乳などと共に服用することで、悪心の発現率を減らすことができる。制吐剤は使用していない。

②嘔吐：12.9%。服用後2時間以内に嘔吐した場合、同量のピルを追加することがあるが、今まで2時間以内の嘔吐経験者は皆無である。重篤な嘔吐例であれば、ECの配合剤を腔内投与することも考慮する。

③その他の副作用：下腹痛4.3%、頭痛2.2%、だるい1.7%、下痢0.9%などの訴えがあったが特に対症療法には至らなかった。

4) ECの特徴

426人の年齢内訳をみると25歳未満が69.0%に達するほどに、ECは特に若い世代で使用されることが多い。また、妊娠しなかった症例では平均10日ほどで出血が起こっているが、指導上は概ね3週間後に再受診するように勧めている。ECを繰り返すことがないように、ほとんど全例に低用量経口避妊薬(OC)を服用するように薦めている。

ECPの作用機序

作用機序についてはいまだ定説は存在しないが、「ECPを月経周期のいつの時期に服用したか」と「妊娠が回避された結果としての出血の時期」との関係性を論じながら作用機序について推論したい⁵⁾。

1) エストロゲン(E)レベルが低い時期にECPを服用した。：この場合、子宮内膜が分泌内膜化し、ECP服用後の黄体ホルモンと卵胞ホルモンの急激な低下に伴う消退出血が認められる。服用翌日の出血をみた例もある。

2) Eレベルが上昇期にある時期にECPを服用した。: E分泌が徐々に上昇していくが、まだ排卵の準備が整わない時期にECPを服用すると、早発LHサージが引き起こされる場合がある。いわゆる黄体化非破裂卵胞の状態になる。この場合、黄体化の程度によって数日から正常黄体期に相当する日数(12日から16日)プロゲステロン(P)分泌が続くが、黄体の退行とともに月経様の出血をみる。また、ECP服用後の出血が24日と遅延する例があるが、これはECP中の外因性ホルモンの作用で本来ならば、消退出血が起こるはずのところ、内因性のEレベルが急激に増加し、そのために消退出血が抑制され、やがて通常のLHサージが誘起され、正常黄体期が形成されるものと考えられる。

3) Eレベルがピーク時にECPを服用した。: 卵胞も排卵の準備が整った時期にECPを服用すると、子宮内膜の成熟が促進されることがある。もちろん着床内膜の不規則な成熟があって、一部に着床可能な内膜が形成されていれば妊娠が成立する可能性も否定できない。

4) 排卵後にECPを服用した。: 子宮内膜の成熟が促進されることがある。着床には接着因子 integrin と子宮内膜表層部に形成される pinopode の存在が深く関与しているといわれている。着床は黄体期のごく短い時期だけに起こり、pinopode の形成はその implantation windows のマーカーであるとされている。しかも、pinopode 形成にはEは不要であり、Pのみが関与している⁶⁾。こう考えると、ECPの服用によって一時的にP量が高まることは、pinopode の形成を加速させることで着床を阻害する可能性を示唆するものである。世界で広く用いられている LNG 単独剤がECPとして活用できる根拠ともなっている。妊娠に至らない例では、月経予定日に近く出血が起こる。

以上のように、ECPの作用機序が結果として消退出血の発現時期に影響を及ぼすという興味深い結果が得られている。いずれにせよ3週間程度で出血をみるわけであるから、ECPの服用者はかなり早期に妊娠を回避できたか否について知ることができる。

おわりに

1970年代に開発されたECであるヤツペ法を医師の判断と責任で処方する国、日本。その一方で、世界では既にLNG単独剤がECの主流となっている。その理由は、有効性、安全性に対する高い評価である。1.5mgの一回投与も可能であることからコンプライアンスが高い、しかも無防備な性交後120時間以内での投与まで推奨されていること、などが挙げられる。あくまでもコンドーム避妊に固執するわが国の場合、コンドーム破損、脱落などコンドームのトラブルに遭遇したときに利用するECの意義は殊の外大きい。さらに、EC後、低用量経口避妊薬や銅付加子宮内避妊具のような確実な避妊法へと行動変容する姿を目の当たりにできることはEC処方の醍醐味でもある。

警察庁は犯罪被害者等基本法に基づく事業の一環として2006年度から「犯罪被害者への医療支援」をスタートさせた。これにはEC等に対する費用負担も含まれている。ECが救急時の措置としての市民権を得る第一歩を踏み出したとも言える。

低用量経口避妊薬の承認が米国に遅れること40年を要したことはよく知られているが、概ねすべての先進国で承認・発売されているEC。しかも、OTC(over the counter)薬あるいはBTC(beside the counter)薬として処方箋なしに薬局で入手できるまでになっている国がある一方、わが国でECが公に承認される日はいつ訪れるのだろうか。

《参考文献》

1. Hatcher RA, Trussel J, et al. Emergency Contraception—The Nation's Best-Kept Secret. Atlanta, Georgia, USA: BRIDGING THE GAP COMMUNICATIONS.

INC., 1995

2. Yuzpe AA, Lancee WJ. Ethinyl estradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertility and Sterility* 1977 ; 28 : 932—936
3. 北村邦夫. 緊急避妊法, 第59回日本産科婦人科学会学術講演会クリニカルカンファレンス, 京都, 2007年4月14日
4. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraception. *The Lancet* 1998 ; 353(August 8) : 428—433
5. 北村邦夫. 緊急避妊薬の作用機序・副作用. *日本医事新報* 2005 ; No. 4247 : 125—126
6. Stavreus-Evers A, Nikas G, et al. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertility and Sterility* 2001 ; 76 : 782—791

