

# 避妊とホルモン

(社)日本家族計画協会クリニック  
所長  
北村 邦夫

## ホルモン避妊の歴史

ホルモン避妊法の代表格である経口避妊薬・ピルは、1950年代の半ば頃、Marker, Djerassi, Rock, Pincus, Garcia など多数の生化学者や臨床医によって開発された。ピルが世界で初めて認可されたのは1960年。米国食品医薬品局 (FDA) によってである。以来、副作用の改善と避妊効果を初めとした効用を高めるために、より用量の低い estrogen と progestogen の配合剤の開発が急がれてきた。

たとえば、1960年初めにはピルといえば50~150 $\mu$ g の estrogen と 1~10mg の progestogen からなる配合剤であったが、1960年代後半になると、estrogen 由来の重篤な副作用や多くのマイナートラブルが明らかとなり、estrogen の減量化が図られた。今日では estrogen 量が30~50 $\mu$ g 未満、progestogen では1mg 以下のいわゆる低用量ピルが一般化している。

## 避妊剤としてのestrogen (図1)

estradiol からは ethinyl estradiol (EE), さらに mestranol (ME) が合成誘導されたが、ME は生体内での生物活性が低いこともあって、ほとんどのピルでは20~35 $\mu$ g まで減量された EE が用いられている。

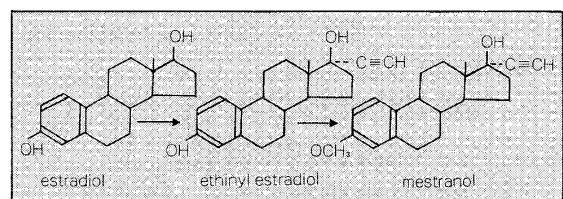
## 避妊剤としてのprogestogen (図2, 表1)

ピルとして主として用いられている合成 progestogen は、19-nortestosterone の誘導体である。estrogen の低用量化にともない、progestogen も第一世代、第二世代、第三世代と改善の歴史をたどってきた。

**第一世代:** testosterone から合成誘導されたものとしては norethisterone (NET), lynestrenol, norethynodrel, norethindrone acetate, ethynodiol diacetate がある。とくに NET は1960年当初よりピルに用いられており、長期間にわたる経験からその安全性が高く評価されている。

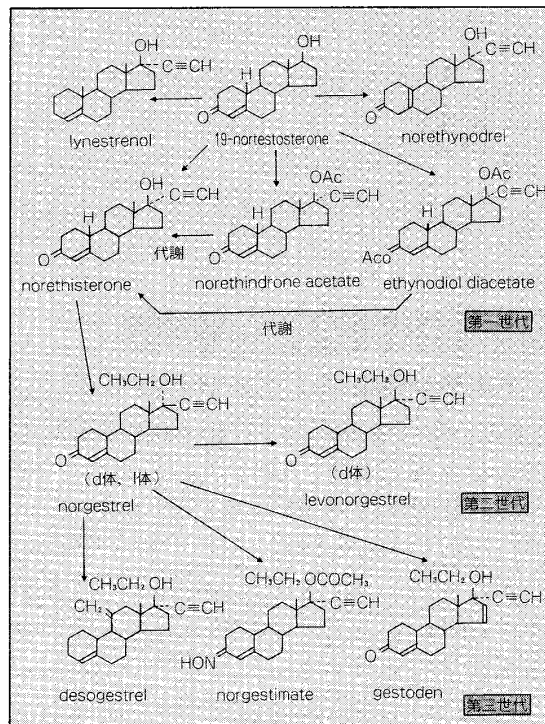
**第二世代:** NET から合成誘導された norgestrel (NRG) と levonorgestrel (LNG) がある。前者は NET より progesterone receptor との親和性が強く、NET の2分の1量で有効。後者は NRG の光学異性体二種のうち、活性を有する d 体 (右旋体) だけを用いたことにより減量化を図ることに成功した。しかも、これらは estrogen 活性を有しないことから血栓塞栓症のリスクを減少させることにも貢献している。

**第三世代:** NRG から合成誘導された desogestrel (DSG), norgestimate (NGM), gestoden (GSD) を第三世代の progestogen と呼ぶ。DSG は LNG より



(図1) OCに用いられるestrogen

progesterone 活性は強く, androgen receptor との親和性が弱くなるために, 冠動脈性心疾患の危険因子である LDL コレステロールを低下させ, HDL コレステロールを上昇させることによって, 脂質代謝に好影響を与えることになった. NGM は progesterone 活性は第二世代と同じであるが androgen receptor との親和性が DSG より弱く, GSD は androgen receptor との親和性は第二世代と同じであるが, progesterone 活性は倍加され 0.04mg で効果が現れる. いずれも estrogen 活性はない. しかし, 1995年10月にヨーロッパにおいて, 第三世代のピルでの血栓塞栓症発生率が高いとの疫学調査の結果が報告され物議をかもした.



(図2) OCに用いられるprogestogen

(表1) progestogenの生物活性

progestogen	黄体ホルモン活性	卵胞ホルモン活性	男性ホルモン活性	子宮内膜活性
norethisterone	1.0	1.0	1.0	1.0
norethynodrel	0.3	8.3	0.0	0.0
levonorgestrel	5.3	0.0	8.3	5.1
desogestrel	9.0	0.0	3.4	8.7
norgestimate	1.3	0.0	1.9	1.2
gestoden	12.6	0.0	8.6	12.6

(Dickey RP. Managing Contraceptive Pill Patients, Creative Informatics, Inc., Fifth Edition, 1994)

## ホルモン避妊法の種類

### (I. 配合剤経口避妊薬 (表2))

一般にピルと呼ばれている. 合成 estrogen と合成 progestogen からなる配合剤であり, 排卵の抑制, 頸管粘液の性状や子宮内膜の変化など複合的な作用機序によって避妊を確実なものにしている (失敗率0.1%). しかし, estrogen によるものと思われる悪心, 嘔吐, 頭痛, 下痢, 血圧上昇, progestogen による倦怠感, 抑鬱感, 乳房緊満感, 月経血量の減少, androgen による体重増加, にきび, 男性化症状などのマイナートラブルだけでなく, 血栓塞栓症, 心血管障害, 脳血管障害, 子宮頸癌など重篤な副作用が問題視され, ホルモン剤の低用量化, progestogen 剤の改良, 段階型ピルの開発など, 種々の改善が計られ現在に至っている. 一方, 子宮内膜癌や卵巣癌, 乳房の良性腫瘍の予防, 子宮外妊娠の防止など副効用も認められている.

### (II. progestogen 単独ピル)

progestogen 単独ピルは, 別名ミニピルと呼ばれており, estrogen を含有せず, norethindrone か levonorgestrel からなる低用量 progestogen 剤をいう. ミニピル

は1969年に初めて紹介されたもので、避妊効果は配合剤ピルよりも低い（失敗率0.3~5.0%）が、配合剤ピル服用禁忌の女性、estrogen由来の副作用を患う女性に向けてだけでなく、40歳を超える女性や、授乳中の女性に適している。

〔Ⅲ. 緊急（性交後）避妊法〕

薬剤を用いた性交後避妊としては Yuzpe 法が広く用いられている。これは ethinyl estradiol 0.05mg と norgestrel 0.5mg を、性交後72時間以内に2錠投与し、その12時間後に同量投与するという方法である。当初は diethylstilbestrol など estrogen の大量投与が行われていたが、これに匹敵する効果があるといわれ、失敗率は1.4%。この投与条件を満たす薬剤としては、ドオルトンとプラノバルがある。

最近注目されている性交後避妊法としては RU486（Roussel-Uclaf 社、仏）がある。RU486は、抗 progestogen 剤であり、子宮細胞レベルで progesterone レセプターに結合し、progesterone と競合することで抗 progesterone 作用を現すものと考えられる。予定月経開始の数日前から投与すると、黄体の退縮を起こして月経を誘発させる。また、妊娠9週までであれば、prostaglandin との併用で安全に妊娠を中絶できる。

（表2）わが国のピルと認可予定のピル

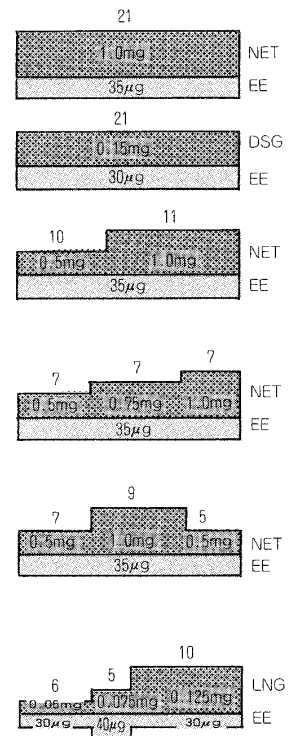
わが国で使用できるピル

商品名	製薬会社名	estrogen (μg)	progestogen (mg)
エデュレン	サール 大日本	EE 50	EDA 1.0
ドオルトン プラノバル	日本シエーリング 日本ワイス	EE 50	NRG 0.5
ソフィアA ノアルテン	帝國臓器 塩野義	ME 50	NET 1.0
ピホーパA	富士製薬	ME 50	NET 1.0
ロ・リンデオール	日本オルガノン	ME 48	LYN 1.6

わが国で認可を待つ低用量ピル

相性	開発コードあるいは商品名	申請製薬会社名	estrogen (μg)	progestogen (mg)	
	OJK-1/35	オーソム	ヤンセン協和	EE 35	NET 1.0
ORG5187	マーベロン	日本オルガノン	EE 30	DSG 0.15	
二相性	開発コードあるいは商品名	申請製薬会社名	estrogen (μg)	progestogen (mg)	
	ME3501	エリオット	明治製薬 (1日から10日) (11日から21日)	EE 35 35	NET 0.5 1.0
二相性	開発コードあるいは商品名	申請製薬会社名	estrogen (μg)	progestogen (mg)	
	OJK-7/2/7	オーソ777	ヤンセン協和 (1日から7日) (8日から14日) (15日から21日)	EE 35 35 35	NET 0.5 0.75 1.0
	NSD-3	ノリニールT シンフェースT	第一製薬 日本モンサント (1日から7日) (8日から16日) (17日から21日)	EE 35 35 35	NET 0.5 1.0 0.5
	SH-B264 LOC-3	トリキュラー リビアン トライディオール アンジェ	日本シエーリング 山之内製薬 日本ワイス 帝國臓器 (1日から6日) (7日から11日) (12日から21日)	EE 30 40 30	LNG 0.05 0.075 0.125

EE : ethinyl estradiol, ME : mestranol, EDA : ethynodiol diacetate, NET : norethisterone, NRG : norgestrel, LNG : levonorgestrel, LYN : lynestrenol, DSG : desogestrel.



〔Ⅳ. 長期間作用するホルモン避妊法〕

経口的に避妊薬を服用して、腸管からステロイドが吸収される場合には、門脈から肝臓を通過するが、非経口投与では肝臓への負担が軽減される。経口避妊薬、注射法、皮下埋

没法，腔リングの四者を比較したものを表3に示した。

(表3) 経口避妊薬，注射法，皮下埋没法，腔リングの比較

		経口		注射法		皮下埋没法	腔リング
		配合剤ピル	ミニピル	NET-EN	DMPA	Norplant	LNGリング
服用法	頻度	毎日	毎日	2ヵ月ごと	3ヵ月ごと	5年ごと	3ヵ月ごと
	プロゲステロン量	低い	低い	高い	高い	極めて低い	極めて低い
	血中レベル	急激に変動		最初高くその後漸減		一定	一定
主要な作用機序等	卵巣：排卵抑制	+++	+	++	+++	++	+
	頸管粘液：精子進入阻止	あり	あり	あり	あり	あり	あり
	子宮内膜：着床不全	あり	あり	あり	あり	あり	あり
	使用妊娠率	0.2~1.0	0.3~5.0	<2.0	<1.0	<0.5	<3.0
	月経パターン	正順	時に不順	正順	極めて正順	正順	正順
	使用中の無月経	まれ	時折	ふつつ	極めてふつつ	ふつつ	ふつつ
可逆性	中止後すぐに回復	はい	はい	いいえ	いいえ	はい	いいえ
	止めたいときはいつでも	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	はい
	中止から妊娠までの期間	3ヵ月	<3ヵ月	約2~3ヵ月	6ヵ月	約1ヵ月	約1ヵ月

NET-EN : norethisterone enanthate DMPA : depot medroxyprogesterone acetate LNG : levonorgestrel  
(John Gulleaud : Contraception ; Your Questions Answered, Churchill Livingstone, 1986)

### 1. 注射法

通常使用されている注射法には，比較的高用量の medroxyprogesterone acetate (150mg, DMPA, Depo-Provera) を注射し3ヵ月間の避妊効果を維持する方法がある。Depo-Proveraは失敗率が極めて低い(1%以下)が，最後の注射をした後に，ホルモンの影響が消失するまでの時間が長くなり，妊娠しづらいことが多い。注射法の禁忌は，高血圧，糖尿病，子宮筋腫など，不正性器出血，無月経，排卵の回復遅延，高血圧，炭水化物代謝の変化などの副作用を認める。estrogenを含有していないので，心臓血管系への悪影響はない。

### 2. 皮下埋没法 (NORPLANT)

これは，結晶化した各種 progestogen をカプセルの中に詰め込んだものであり，一定量のステロイドを放出できるような生物分解性のポリマーの開発がなされている。Population Councilが開発し，5年間の避妊効果を維持することのできるNORPLANT (levonorgestrel含有) が多くの国で使用されている。

## おわりに

副作用が少なく避妊効果が確実な避妊法の開発が諸外国では積極的に行われてきた。現在取り組んでいるホルモン避妊研究<sup>1)</sup>としては男性避妊法に加えて，抗estrogen剤，抗gonadotropin剤，HCGワクチン，抗GnRHワクチンなどである。いまだ低用量ピルでさえも認可されていないわが国にあっては，夢のまた夢のような話題であるが，避妊後進国の汚名を返上するために，これら避妊研究に積極的に参画されることを期待したい。

### 《参考文献》

1) Anand Kumar T C. The value and use of different contraceptive methods. Human Reproduction 1994 ; 9 : 1-9