

Norethisterone, Ethinyl-estradiol-3methyl-ether

混合錠を用いる人の排卵抑制と避妊効果について

日本大学医学部産科婦人科学教室

沢崎 千秋 高木 繁夫
前田 勇 長倉 基

I はしがき

活性黄体が月経周期並びに妊娠時の新たな排卵を抑制する事実は古く Beard, Prénaut (1897), Frankel (1903) 以後注目され、又実験的にも Loeb (1910), Pearl, Surface (1914), Herman Stein (1916), Herberlandt (1919~23) 以来認められたところである。これらの問題はわが国に於ても古賀 (昭和11年), 小林 (昭和31年), 岩崎 (昭和32年) 等によつて検討され、活性黄体延いては Progesterone の排卵抑制作用とその機序が著しく明らかにせられた。今や活性黄体がその個体の排卵を抑制し、Progesterone の投与によつて人為的に排卵を阻止することは疑いのない事実とみなされるに至っているが、しかし、これを実際に人の排卵抑制に応用し、延いては避妊の目的にまで拡大しようとした試みは、周知のとおり Pincus (1955) による Progesterone の経口投与実験以来であり、これは又わが国に於ても石川等 (1957) によつて立証せられたところである。しかし Progesterone を用いる経口避妊作用は現実的な応用面でその価値が乏しく、その後の進展が危ぶまれたが、時を同じくして発展してきたステ

ロイド合成化学の進歩に伴い各種の強力な経口用 gestagen 剤が相次いで開発応用されるに至り、これらの物質に強力な排卵抑制のあることが立証された結果、まさに画期的な飛躍を遂げ、Pincus (1950~60) Tyler (1959~61) 欧米では既に実用化の段階に入っている。しかし、これらの問題に関しては、わが国に於ても全く独自の立場に立つて、その評価がなされるべきであり、且つ長期使用に対する副作用その他の面についても具体的に逐一明らかにする必要があるため、既に植田 (昭和37年) によつて全国調査も試みられているが、私どもも昭和35年以降 Norethisterone を主剤とし ethinyl-estradiol-3-methyl-ether を混合した S 3800 B錠の人の排卵抑制作用と避妊効果に関して臨床的観察を行ない、95例1112周期に亘つて検討を試みたので、以下それらの大要について報告する。

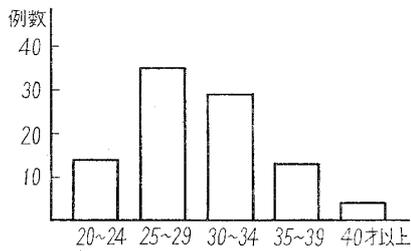
II 実験対象

実験には日大病院並びに東京都交通局病院産婦人科外来を訪れたもののうち、夫婦ともに健康で、健康な夫婦生活を営むため、特に避妊指導を希望したものの中から、月経周期が正順で、BB

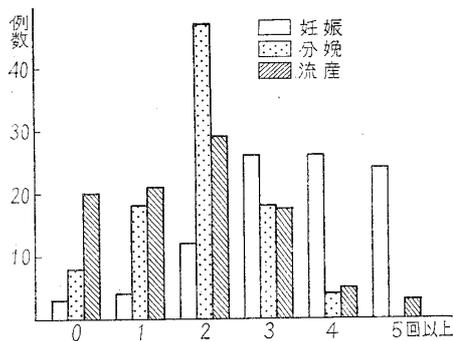
第1表 例数と実験周期数

周期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
例数	95	83	69	61	56	55	54	53	50	50	47	44	43	40	37
延周期数	95	178	247	308	364	419	473	526	576	626	673	717	760	800	837
周期	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
例数	31	29	25	24	24	22	21	21	19	17	15	14	8	4	1
延周期数	868	897	922	946	970	992	1013	1034	1053	1070	1085	1099	1107	1111	1112

第1図 年齢分布



第2図 妊娠歴

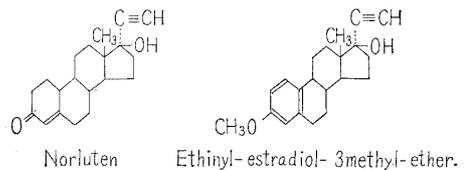


T曲線も2相性を示す等、明らかに夫婦間の妊孕性が認められたもののみを選んで本実験の目的について説明し、夫婦間の賛同が得られたもの95例を対象とした。従つて対象例の内訳は平均年齢30.7才、平均妊娠回数3.5回、平均分娩回数1.9回、自然並びに人工妊娠中絶回数1.6回である。

III 実験方法

実験には17 α -ethinyl-19 nortestosterone, norgluton 5mgとEthinyl-estradiol-3 methyl-ether 50 γ を含む混合錠剤をPincusの投与方法に倣つて、月経周期の5~7日目より連続20日間経口投与し、これを周期的に繰り返した。この期間、総

ての避妊方法を禁止し、又1周期当り最低1回以上の来院を求めた上、避妊効果の点についてはもとより、内診所見、月経の周期及び性状(無月経、破綻出血等)、基礎体温曲線、子宮内膜、子宮頸管粘液、腔内容塗抹像等にみられる影響と副作用についても反復追求し、併せて実験中止後みられるこれらの所見の回復状態についても検討した。



IV 実験成績

以下主なる実験成績を述べると次のごとくである。

(1) 月経周期及び月経の性状について

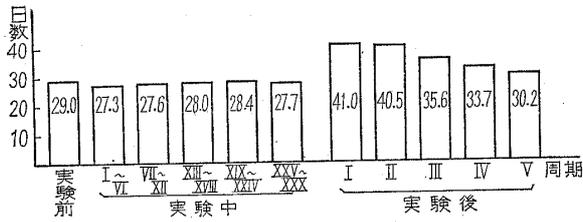
月経周期日数は人により、時によつて変動することがあるため、その値は必ずしも一定するものではないが、第2表及び第3図に示したごとく、実験すなわち服用を開始する前の固有周期日数が平均29日で、実験中は概ね27.3~28.4日となるため、両者の間に著しい相違は認められなかつた。しかし実験を中止した場合には、中止後1周期目が41.0日、2周期目が40.5日となるため、実験の開始前及び実験期間のそれに比しかなりの延長を認めることになつたが、その後は3周期目で35.6日、4周期目で33.7日となり漸次回復するとき傾向が窺われた。

次に周期別にみた服用終了後月経発来までに要

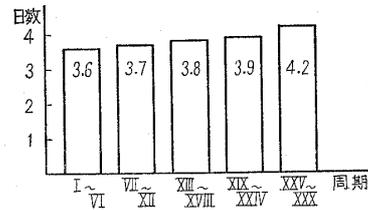
第2表 月経周期 (1)

	実験前	実 験 中					実 験 中 止 後				
		I~VI 周期	VII~XII	XIII ~ XVIII	XIX ~ XXIV	XXV ~ XXX	I 周期	II	III	IV	V
実験周期数	95	419	298	205	131	59	31	21	15	9	8
観察周期数	87	389	212	132	99	49	19	14	7	6	6
観察周期数で見られた周期日数の中	27~34	22~35	24~34	24~33	24~35	24~32	27~55	28~58	34~37	29~37	27~36
平均周期日数	29.0	27.3	27.6	28.0	28.4	27.7	41.0	40.5	35.6	33.7	30.2

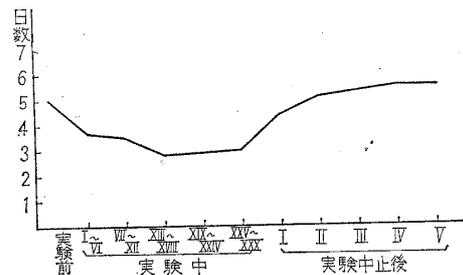
第3図 月経周期 (2)



第4図 内服終了後月経発来迄の日数 (2)



第5図 月経持続日数 (2)



する日数は、第3表及び第4図に示したごとくである。すなわちこの場合の成績も前述した月経周期日数とほぼ同様、実験すなわち服用周期数の増加に伴って若干延長するとき傾向が認められた。従つて前述した実験中の月経周期日数の延長は内服終了後、月経発来迄に要した日数の延長に基づくことも明らかである。次に実験中の月経持続期間を求めると、第4表及び第5図に示したごとく、概ね3日前後である。又その場合の経血量も当初からその大半は減少し、且つほぼ1年間は漸次減少していくような傾向を続けた後、ほぼ一定した。しかし実験を全く終了した場合には速かに回復を示し、実験終了後ほぼ2周期目で実験開始前の経血量並びに持続期間に戻つた。次に実験中の月経について詳細に検討すると、いずれの場

合にも実験開始前に認められた月経時の各種随伴症状は全く認められなかつた。従つて以上の成績から、この種の薬剤を用いる排卵抑制法が頑固な月経痛又は月経困難症等各種の月経随伴症状に対する治療面で実際に臨床的に応用し得られる可能性と、又それによる治療効果も推定されることになるため、この種の障害例に対しても今後の応用価値が示唆されることになり、興味ある問題であろうと思われる。

第3表 内服終了後月経発来迄の日数 (1)

実験周期	I~VI	VII~XII	XIII ~ XVIII	XIX ~ XXIV	XXV ~ XXX
実験周期数	419	298	205	131	59
観察周期数	377	211	132	99	49
発来日数の巾	0~7	0~7	0~7	1~7	0~7
平均日数	3.6	3.7	3.8	3.9	4.2

(2) 無月経 (Silent menstruation) 並びに破綻出血 (Break through bleeding) について

実験中、服用休止期に無月経を認めたもの、また、服用中破綻出血を認めたものの頻度は第5表に示したごとくである。ところで前項では、服用終了後月経発来迄の日数が実験周期数の増加に伴

第4表 月経持続日数 (1)

実験周期	実験前	実験中					実験中止後				
		I~VI	VII~XII	XIII ~ XVIII	XIX ~ XXIV	XXV ~ XXX	I	II	III	IV	V
実験周期数	95	324	298	205	131	59	31	21	15	9	8
観察周期数	87	290	212	132	99	49	19	14	7	6	6
月経持続日数	3~7	0~7	0~7	1~5	1~5	1~5	2~7	3~7	3~7	3~7	4~7
平均日数	5.0	3.7	3.3	2.8	2.9	3.0	4.4	5.1	5.3	5.5	5.5

第5表 破綻出血と無月経の出現頻度

周 期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
例 数	95	83	69	61	56	55	54	53	50	50	47	44	43	40	37
破綻出血	3	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
%	3.1	2.4	1.4	1.6	0	0	0	1.9	0	0	0	0	0	0	0
無 月 経	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
%	2.1	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

周 期	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
例 数	31	29	25	24	24	22	21	21	19	17	15	14	8	4	1
破綻出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無 月 経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

つて若干延長して行くごとき傾向が認められたが、第5表の成績では無月経の発来はわずかに実験を開始した当初の1～2%にすぎないため、無月経と実験周期数との間に一定の相関関係が認められず、又連続無月経を来したのも認められなかった。次に破綻出血の発生頻度を求めると、実験の開始後1～2カ月以内では2～3%に認められたが、実験周期数の増加に伴って減少し、1年後1%以下となり、出血量も全例 Spotting 程度に止まり、連続或は反復して発生したのも認められないため、臨床的には問題となることがなかった。しかし実験の終了後観察された52周期では、2周期 3.8%に軽度の不正出血を認めている。すなわち1例では13周期投与の後5周期目に、他の1例では18周期投与の後3周期目にそれぞれ微量の子宮出血を認めているが、いずれも少量の estrogen 投与によつて止血をみた。次に実験中本錠剤の服用を忘れた場合、不正出血との関係を求めると、これには実験対象の個人差や服用日数等も関与し、両者の間に、必ずしも一定の傾向を求めることはできないが、一般には第6表に示したごとくであり、休薬期間が3日或いはそれ以上におよぶと、消退出血が開始し不正出血が訴えられるようである。また20日間の服用後、月経すなわち消退出血発来迄の期間に延長を認めたものでは、前述した服用を忘れた場合の不正出血例が極めて少ない。

第6表 内服忘失と出血の関係

		内服忘失日数	1	2	3	4
出	+	例数	2	4	2	1
		%	5.0	23.5	66.7	100
血	-	例数	38	13	1	0
		%	95.0	76.5	33.3	0

(3) B.B.T 曲線に及ぼす影響

B.B.T 曲線は実験開始前いずれも2相性を示していたが、実験中すなわち服用を開始すると2～3日以内に1℃内外上昇し、大部分2相性を示したが、実験前の2相性曲線とはかなりその趣を異にしているためこれらの曲線を第7表に示したとき5型に分類し、それぞれの出現頻度を求めたところ、その大部分で高温持続型が観察された。しかし実験を終了した場合には、やゝ低温相が延長し、また前述したような月経周期の延長が認められた。なお少数例では不定型の高温相が認められたが、概ね5周期程度で回復し、いずれも実験前の固有 Pattern を示した。子宮内膜、頸管粘液所見、腔内容塗抹像等についての成績は省略したが、この問題は改めて報告する予定である。

(4) 避妊効果

実験中すなわち本錠剤の服用中に妊娠の成立をみた症例はない。従つて本錠剤の避妊効果はきわ

第7表 基礎体温曲線

実験周期	実験前	実 験 中					実 験 中 止 後					
		I~VI	VII~XII	XIII~XVIII	XIX~XXIV	XXV~XXX	I	II	III	IV	V	
周期数	95	419	298	205	131	59	31	21	15	9	8	
観察周期数	87	385	212	132	99	49	12	10	5	2	1	
基礎体温曲線	高温持続型	87 (100)	245 (63.6)	124 (58.5)	79 (60.1)	57 (57.6)	30 (61.2)	8 (66.6)	10 (100)	5 (100)	2 (100)	1 (100)
	高温不定型	0	98 (25.5)	59 (27.8)	32 (24.2)	20 (20.2)	4 (8.2)	2 (16.7)	0	0	0	0
	低温持続型	0	9 (2.2)	4 (2.1)	6 (4.5)	11 (11.1)	5 (10.2)	0	0	0	0	0
	低温不定型	0	8 (2.2)	5 (2.2)	6 (4.5)	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0
	不定型	0	25 (6.5)	20 (9.4)	9 (6.7)	11 (11.1)	10 (20.4)	0	0	0	0	0

第8表 副作用

発現時の周期		I~VI	VII~XII	XIII~XVIII	XIX~XXIV	XXV~XXX	計	
精神・経状	いらいらする					1		1
	のぼせる			1				1
	疲労感	9 (2.1)	3	3 (1.0)	7 (3.4)		1 (1.7)	20 (1.8)
	不眠		1					1
	頭痛		5		1			13
	肩こり					6		1
消化器症状	悪心・嘔吐		12		2	1		16
	胃部異和感及び胃痛	15 (3.6)	1	4 (1.3)	2 (1.0)	1	1 (1.7)	23 (2.1)
	食欲不振						1	1
	下痢		2					2
皮膚症状	にきび							
	じんま疹							
循環器症状	浮腫	5 (1.2)		1 (0.3)	2 (1.0)			9
	体重増加2kg以上		5		2 (0.7)	1		9
性器症状	下腹痛及腰痛		5		3	2		10
	乳房痛	11 (2.6)		8 (2.7)	2 (1.0)			21
	帯下感							2
	外陰部搔痒感		2		1			3
	性欲変化		4		2			6
計(%)		40 (9.5)	16 (5.4)	18 (8.4)	5 (3.8)	2 (3.4)	81 (7.3)	
周期数		419	298	205	131	59	1112	

註：()内は%

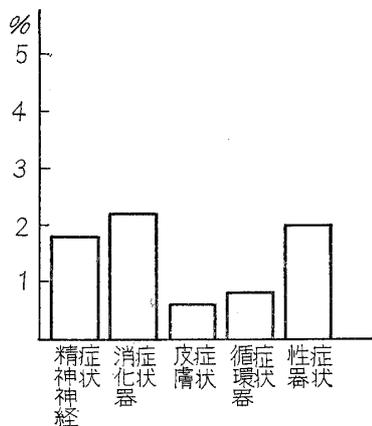
めて満足すべきものである。

(5) 副作用

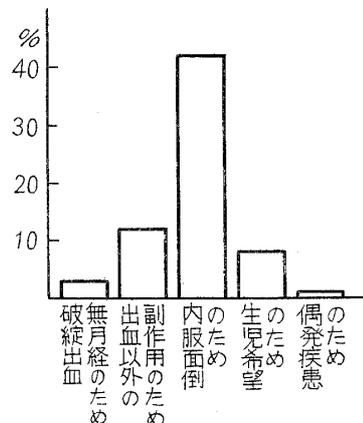
まず副作用の種類を第8表及び第6図のごとく分類し、それぞれの発現頻度を求めると軽度の悪心、胃部異和感、食欲不振等の消化器症状の発現率が最も多くて、全体の2.1%を占め、その他腰

痛、帯下感、その他の訴えを含んだ性器に関する訴え、または症状が1.9%に認められて、その他のものを含めると、その発現率は7.3%であるが、このためやむなく服用を中止した症例は認められなかつた。次に副作用の周期別発現率を求めると第7図のごとくである。すなわち副作用は、

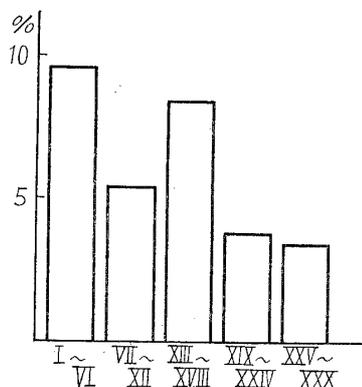
第6図 症状別副作用発現率



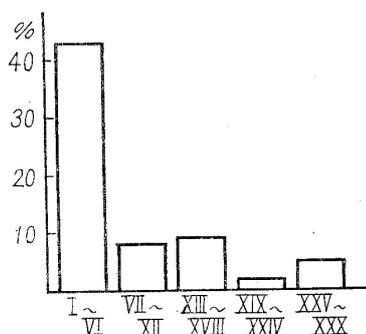
第8図 服用中止の原因



第7図 周期別副作用発現率



第9図 服用中止の周期別発生頻度



実験周期の増加に伴い、かえって減少を示している。性感、性欲についても概ね特記すべき影響は認められず、わずかに少数例で低下、又は亢進を訴える程度にすぎない。

(6) 服用中止例

実験対象95例中、現在までに服用を中止したものが65例であるから、その頻度は68.5%である。しかしそれらの原因別並びに周期別頻度は第9表、第8図及び第9図に示したごとくである。従って服用中止の理由は、服用中やがて生児を希望し、そのため服用の必要を認めなくなったか、或

第9表 服用中止の原因と頻度

実験周期	I~VI	VII~XII	XIII~XVIII	XIX~XXIV	XXV~XXX	計
服用中止の理由						
破綻出血 無月経のため	2	1	0	0	0	3/95 (3.1)
出血以外の 副作用のため	7	1	2	1	1	12/95 (12.6)
内服面倒のため	30	4	6	0	1	41/95 (43.3)
生児希望のため	2	2	1	1	2	8/95 (8.4)
偶発疾患のため (腎炎)	0	0	0	0	1	1/95 (1.1)
計	41/95 (43.2)	8/95 (8.4)	9/95 (9.5)	2/95 (2.1)	5/95 (5.3)	65/95 (68.5)

註：()内は%

昭和39年9月1日

沢崎他

875—79

第10表 実験中止後の妊娠、分娩例

症例 番号	氏 名	投与期間 (周期)	投与中止 の 理 由	妊娠時期, 投与中止後 の 月 経 周 期	分 娩			新生児異 常の有無
					分 娩	自然流産	人工流産	
1	佐〇〇子	3	生児を希望	3	骨盤位分娩 43W			♂2900g 異常なし
2	大〇〇代	12	"	1	骨盤位分娩 43W			♀2750g 異常なし
3	石〇〇な	27	"	1	後頭位分娩 38W			♂3150g 異常なし
4	田〇〇子	13	"	3				妊娠9ヵ月 (S39. 3)
5	小〇〇子	28	"	1				妊娠7ヵ月 (S39. 3)
6	斎〇〇子	31	内服面倒	1			妊娠3ヵ月	
7	内〇〇江	7	"	6			妊娠2ヵ月	
8	嶋〇〇イ	29	"	1			妊娠3ヵ月	
9	〇松〇子	15	"	7		左卵管流産		
10	波〇〇子	3	"	2			妊娠2ヵ月	

いは本錠剤の服用が面倒なため、やむなく服用を中止するに至ったものが最も多く、これらが全体の51.7%を占め、副作用に基づくものゝ頻度は、わずかに15.7%にすぎなかつた。

(7) 実験中止後の妊娠、分娩、新生児に及ぼす影響について。

児を希望し、服用を中止した8例の中、その後の調査成績が現在明らかなものは5例であるが、このうち3例は妊娠中も全く異常なく経過し、満期出産した。児は2750gの女児及び2900、3150gの男児で、性器を始めその他にも全く異常が認められなかつた。その他の2例も目下妊娠7ヵ月及び9ヵ月で、ともに異常が認められていない。又服用が面倒なためやむなく実験を中止したが、以後その他の避妊方法が不完全なために妊娠した症例は、現在5例であるが、うち4例は経済的理由によつて中絶が実施され、残りの1例は妊娠2ヵ月で卵管流産をした。以上の症例の内訳を示すと第10表のごとくである。而してこれらの症例が服用を中止した後妊娠に至る迄の期間は、概ね3周期以内であるが、この場合内服が面倒なため、服用を中止したものの中、その後何等かの避妊方法が講ぜられたものはこの調査より除外した。

V 総括並びに考案

前述したごとく progesterone や合成 gestagens

の投与によつて人の排卵が阻止されるため、これが人の避妊に対して応用され得る事実は、その機序に関する問題を別として、まことに画期的な業績であり、現在欧米その他の諸外国では既に実用化の段階にまで到達している。目下のところ使用製剤は Enavid, Norluten, 及びその acetate, megestrol acetate, Lynesterol 等であるが、この中 Enavid, Norluten 等の 19-norsteroids を用いる排卵抑制と避妊作用については Pincus (1956), Pincus 他 (1956), Rock 他, (1956) 等によつて開拓された。わが国では木下他(1958)が Norluten, 松本 (1958), 根本 (1958), 唐沢等 (1958) により, Lutenin, Norluten 等を用いる人の排卵抑制が検討され、同年, Garcia, Pincus, Rock (1958) は各種の 19-norsteroid 剤を用いて、子宮内膜、腔内容塗抹像, Pregnane-diol 並びに開腹所見等から、これを確認し、実験中止後の月経並びに性機能に対しても全く有害な影響が認められなかつたと述べた。続いて Rock & Garcia (1960) は 830名の正常婦人に、norluten を1日10~20mg宛周期的に投与した場合、妊娠例は、わずかに1例であり、又開腹所見からは、卵胞の成熟並びに黄体形成の抑制が認められる反面、原始卵胞に対しては全く影響が認め

がたいことを報じた。松本(1960)もほぼ同様、正常成熟婦人の月経第5～10周日より投与を開始し、1日4mg以上連続経口投与するか、或いは norluten-enanthate を50mg以上1回筋注した場合には、その周期の排卵がほぼ確実に抑制されることを尿中 Pregnanediol 並びに開腹所見により証明し、飯塚(1960)も norluten acetate を正常成熟婦人の34周期に投与した場合、うち29周期で排卵抑制を認めた。従つて以上の報告から、19-norsteroids によつて人の排卵が抑制されるということはまず疑いのない事実であろうと思われるが、この問題に関しては私どもも亦広く動物及び臨床実験によつて検討を試み、既にそれらの大要について学会報告を試みたが、その詳細については改めて行なう予定である。従つて今回は B.B.T. 曲線を中心に考察したのであるが、服用中の B.B.T. 曲線には服用前の二相性曲線が認められず、服用を中止すると速かに回復する一面、中には低温相の延長も認められるため、恐らく投与ホルモンの影響によつて服用中の排卵が抑制されたであろうと推定されるが、前述した諸家の見解や、私どもの行なつた基礎実験の成績から見てもまず問題とする余地はなからうと思われる。

次に本剤の避妊応用とその価値については既に Pincus, Rock, Tyler, 小林(1963), 松本(1963)等により指摘されたとおりであるが、問題はこれらの薬剤が効果と副作用の両面で果して満足するものであるか否かということにあらうと思う。よつて前述した実験成績をこのような観点から逐一検討すると、まず95例、1112周期の観察成績では月経周期の7日以内に本錠剤の服用を開始し、これを周期的に続けて行けば、ほぼ正常の月経周期に匹敵する人工周期が得られて月経様出血が繰り返されることが明らかとなつた。すなわちいずれの実験周期に於ても実験中は本錠剤の服用を中止すると、3～4日以内に1～7日程度の月経様出血が認められ、27～28日型周期で反復する。しかしこの場合月経様出血の量並びに持続期間は服用開始以前のそれに比し終始減少している。次に私どもはこの種のホルモン剤の服用中認められる破綻

出血(Break through bleeding)と服用休止期間中の無月経(Silent menstruation)の発現頻度が用いられたホルモン剤の種類と服用量によつて異なることを認めているが(沢崎, 高木, 前田1962), その場合それらの出現頻度が高いと製剤の実用価値が半減することは明らかである。ところで私どもの成績では、まず破綻出血の頻度が実験6周期, 12周期, 18周期, 24週期, 30周期に至る各期間を通じて著しい相違が認められず、又その程度は Spotting 程度の少量に止まり、その頻度も全期を通じてわずか2～3%にすぎない。また服用休止期間中の無月経例についても実験開始当初のわずか1～2%程度にすぎないため、これらの2点に関して実用面で支障があると思われず、事実私どもの経験例でもこれによる服用中止例は全く認められなかつた。しかしながらそれ以外の副作用として従来胃腸障害、体重増加、精神・神経症状、性器症状等が注目されたが、この中胃腸障害については norethynodrel が最も強く、このため服用を止むなく中止したものが27%(Pincus 1958), 或いは22%(Cook 1961)といわれている。これに反して norethisterone 或いはその acetate では少なく、わずかに1%程度にすぎぬといわれている(Tyler, Olson 1961)。次に Rice-Wray (1962), Goldzieher (1962)によればこのものゝ副作用も亦消化器症状が最も多く、全体の2.1%程度を占めたというが、その内訳をみると、軽度の悪心、胃部違和感、食欲不振程度に止まり、腰痛帯下感等は1.9%程度に認められたにすぎない。体重増加については Norethisterone を用いた Tyler 他(1961)が570例中120例に、その acetate を用いた Pincus, Gront (1962)が全体の45%に認めているが、私どもも実験開始当初は幾分このような傾向を肯定すべき事実遭遇したのであるが、全例全期間に亘つて仔細に検討すると明らかに体重増加が証明されたものはわずか0.8%にすぎなかつた。

次に実験すなわち服用をすべて中止した場合にみられるその後の性周期と受胎能力について考察すると、一般に本ホルモンの作用機序が上位の間脳下垂体系を介した中枢性の抑制作用に求められ

るため、長期に亙つて服用を続けた場合には、当然上の2点に問題が生ずる。しかし馬場(1962)は Norethynodrel を5~10周期服用した場合、中止後の排卵は遅延しても、中止後1~4周期で妊娠が成立したものが34例中4例認められたことより、Norethynodrel による性機能系の抑制は比較的速やかに回復するものと推定した。私どもの成績でも服用の中止直後には、B.B.T. の低温相がやゝ延長し、延いては月経周期の延長するとき傾向を認めているが、この傾向は概ね5周期以内で回復し、又生児を希望して服用を中止した8例でも、その中5例が3周期以内で妊娠し、中3例は既に生児を出生し、また残りの2例も目下妊娠を継続しているため一応服用を中止すればその後の性機能は比較的短期間に回復を示すものと思われた。しかしこれらの問題に関しては、尙今後の研究成果について慎重な考察が払われることが必要であろうと思う。又生児には性器奇形その他の異常が認められなかつた。

その他、私どもの現在までの検討例では、諸外国に於て認められた血栓静脈炎、血液凝固因子の促進等も認められなかつたが、この種の問題についても今後一層の検討を要するところであろう。

VI むすび

以上 Norethisterone 並びに Ethinyl-estradiol-methyl-ether の混合錠を用いる人の排卵抑制と避妊効果について検討し、次のごとき成績を取めた。

(1) この錠剤の服用中、妊娠の成立をみた例はない。従つて服用方法を正しくすれば、これらの避妊効果はきわめて確実であろうと思われる。またこれらの避妊作用の成立には中枢性或いは末梢性機序の関与が推定されるが、B.B.T. 曲線を中心とした2, 3の内分泌学的観察所見からは、一応中枢性の排卵抑制が推定される。この様な推定の根拠については後日再び詳細に報告する予定である。

(2) 服用中の破綻出血 (Break through bleeding) は実験6周期, 12周期, 18周期, 24周期, 30周期に至る各期間を通じて著しい相違が認められず、その頻度も亦、全期間を通じてわずかに2~3%にすぎなかつた。又服用休止期間に認められる無月経は実験開始当初の1~2周期以

内であり、その頻度も亦1%以内に止まつている。実験中の月経周期は開始以前のそれに比し、著しい相違を認めたいが、実験中の月経持続日数並びに経血量は、いずれも減少した。

(3) 月経の性状は、実験中止後比較的短期間で回復し、概ね2周期程度で、月経持続日数は実験前に復したが、この場合の卵胞期は延長し、排卵期が遅れているため、月経周期にも若干の延長が認められた。5周期程度で固有周期に復帰する。

(4) B.B.T. 曲線は、実験開始以前のそれとは全く趣きを異にした2相性曲線を認める場合が多いが、中にはI~VI周期で4.4%, VII~XII周期で4.3%, XIII~XVIII周期で9%, XIX~XXIV周期で11.1%, XXV~XXX周期で10.2%に低温或いは低温不定型を認めた。しかしながら実験を中止した場合2周期で全例2相性排卵曲線に回復した。服用中の破綻出血及び服用中止後みられる無月経の頻度はきわめて少なく、本錠の臨床応用に対する妨げとならなかつたが、その他の副作用は7.3%となり、その大部分は消化器障害であつたが、その程度は軽度で、又服用周期数の増加に伴つて却つて減少するとき傾向が認められた。

(5) 服用を全く中止した場合には3周期以内に再び妊孕性を獲得するものが多く、実験中止後出産された新生児には、いずれも身体的異常は全く認められなかつた。

本研究に対する塩野義製薬の御援助を深く感謝する。

文 献

- 1) 小林：日産婦宿題報告, 昭31. —2) G. Pincus: proceedings of Symp. on 19norsteroids 1957. —3) E. Rice-Wray: proceedings of Symp. on 19 norsteroids —4) J. Rock: control of ovulation 1960. —5) H.H. Cook: Am. J. Obst. gynecol. 82 (2), 437, 1961. —6) J.A. Morris: Am. J. Obst. gynecol. 82 (2), 428, 1961. —7) G. Pincus: Acta Endocrinol. suppl. 28: 18, 1956. —8) U. Hermaum usw: Gynecologia 148: 334, 1959. —9) E. Mears: Brit. med. J. 18: 1318, 1963. Am J. obst. gynecol, 84 (11) 1474, 1962. —10) J. Goldzieher: JAMA. 180: 359, 1962. —11) E. Rice-Wray: JAMA. 87: 429, 1963. —12) D.L. Reed: new Engl. J.E. 19: 622, 1963. —13) 植田: 日内分誌, 38 (5): 459, 1962. —14) 石川: 日不妊会誌, 2: 51, 1957. —15) 根本: 日産婦誌, 12: 523, 1960. —16) 松本: 産と婦, 26: 691, 1959. —17) 飯塚: 日独医報, 5: 125, 1960. (No. 1766 昭39・8・10受付)