

## 生涯教育セミナー

## 避妊法の進歩—OC and IUD—

国立病院医療センター

国際医療協力部部长 我 妻 堯

Progress of Contraceptive Methods  
—OC and IUD—

Takashi WAGATSUMA

Department of International Cooperation, National Medical Center Hospital, Tokyo

## 1. 避妊法の分類

避妊法の分類法にはいろいろなものがあるがここでは便宜上、次のように分ける。

## 1) 言い伝えと経験による方法

妊娠成立の生理や機序が人類に知られていなかった時代にすでに言い伝えや経験で知られていた方法で、1) 膣外射精、2) 性交後洗浄法、3) 産褥長期授乳などがある。これらは避妊効果が低いばかりでなく母児の双方に有害な場合もあるので医学的に推奨はできない。

## 2) 精子と卵子の出会いを防ぐ方法

古典的又は伝統的方法とも呼ばれる。1) コンドーム、2) ペッサリー、3) スポンジなどの物理的手段や、4) 殺精子剤などの化学的手段で精子と卵子の出会いを防ぐ方法で、5) 月経の記録・オギノ式 (BBT) によつて排卵期を推定し、その間性行為を控える方法もこれに入る。ある程度の避妊効果が得られるが性行為の度に使用せねばならないためにムードを阻害するのが欠点である。

## 3) 医学的方法

## (1) 経口避妊薬 (OC)

## (2) 子宮内避妊器具 (IUD)

生殖生理学の進歩とともに開発された方法で欧米に限らず発展途上国においてもこの二つの方法が最も広く用いられているが、わが国では表1に示す如く伝統的方法を使用している夫婦が未だに大多数を占めており避妊実行率が高いにも拘らず、失敗妊娠が多いのはこの辺りに原因がある。

## 2. 経口避妊薬・ピル (OC)

## 1) 避妊機序

外部から合成のエストロゲンおよびプロジェスト

表1 日本の避妊法

	昭和59年	昭和61年
コンドーム	78.4%	82.1%
オギノ式	19.9	11.3
IUD	8.1	6.5
膣外射精	4.0	5.4
殺精子剤	1.5	1.9
ピル	3.5	1.9
ペッサリー	0.4	0.4
その他	3.5	4.1

(多項目選択)(毎日新聞人口問題研究所)

ジェンを経口投与することによつて間脳・下垂体から卵巣に対する排卵刺激を抑制、特に LH のサージをブロックすることによつて排卵を抑制する。それだけでも充分妊娠を防げるがその他に月経周期の初期からプロジェストジェンが子宮内膜に働くことによつて、子宮内膜に非定型的分泌期像の変化を来すために受精卵の着床が阻害される。また頸管腺にプロジェストジェンが作用して、頸管粘液消失・牽糸性低下を来し精子進入を阻止するために受精が妨げられる。このように二重、三重に避妊機序が働くためにピルの避妊効果は高い。

## 2) ピルの副作用

ピルの使用が普及するにつれて、含有されるエストロゲンによる吐き気や胃腸障害、乳房緊満感、さらに発生頻度は稀であるが使用者の間で血液凝固能の亢進による静脈血栓症、栓塞、脳梗塞などの発症頻度が高くなることが認められるようになった。また含有されるプロジェストジェンは体重増加を来し易く、服用者の間で糖代謝の変化、血液中の HDL コレステロールの低下、高血圧の頻度上昇を起しやすいことも疫学

的な調査で判明した。

### 3) ピルの利点と欠点

以上のような事実からピルには次のような利点とともに欠点もある。すなわち、1) 避妊効果が極めて確実で、2) 一日に一回錠剤を飲むだけで良いから使用法が簡単、3) オギノ式のように記録も計算も学習も不要、4) 性行為と無関係に避妊実行可能、5) 男性が協力しなくとも女性の意志のみで実行可能などの利点がある。一方、1) 毎日服用が必要なのは面倒であり、2) 避妊機序がわかり難いため副作用などに関して誤解され易くそのために普及が妨げられたり途中で中止する傾向が強い、3) 医師の処方と医学的な管理が必要なために町の薬局で簡単に入手するわけにはいかない、4) 禁忌・副作用の可能性があり、5) 比較的高価なもの問題である。

以上のような理由から十歳代後半から三十歳代までの健康で未婚・未産の婦人にピルは最も適しているといえる。また仕事をしていたり、住宅事情のために避妊に失敗して妊娠した場合に中絶する可能性の非常に高い婦人、月経不順のために排卵期を推定することが不可能な場合、後述する IUD を使用できない場合、男性が避妊に非協力的な場合などにもピルの使用が適している。

反対に40歳以上の婦人では血圧上昇、肥満など成人病の発症する確率が高くなるのでピルによる避妊はあまり推奨出来ない。英国では35歳を越したらタバコをやめるかピルをやめること、40歳以上はピルもタバコもやめるべきであるとしているが、ピルの副作用と考えられていた疾患がタバコそのもの、あるいはピルとタバコの相乗作用によるという疑いがさまざまな疫学的調査で明らかにされて来たためである。乳汁分泌を減少させるので授乳中の婦人にも不適當である。肥満、高コレステロール血症、高血圧・心筋梗塞・血栓症・栓塞の既往を有する婦人もピル使用の禁忌とされている。

### 4) 新しいピルの開発

エストロゲンによる副作用を少なくするためには、一錠中に含まれる量をできるだけ減少させれば良いことが判明したため、現在は特別な理由が無い限り一錠中に50 $\mu$ g以下の製品を使用することになっている。わが国で現在市販されているピルは全て一錠中に50 $\mu$ gのエストロゲンを含有している(表2)。これらの製剤は月経困難症、子宮内膜症、機能性出血、卵巣機能不全などを適応として発売されているが諸外国では避妊薬として発売されている。わが国でも医師

表2 現在市販中のピル

製品名	エストロゲン	プロゲステロン
ソフィア A ノアルテン D1	メストラノール 50 $\mu$ g	ノルエチステロン 1 mg
ドールトン プラノバル	エチニル エストラジオール 50 $\mu$ g	dl ノルジェストリル 0.5 mg
エデュレン	エチニル エストラジオール 50 $\mu$ g	エチノジオール ダイアセタイト 1 mg
ロ・リンディオール	メストラノール 48 $\mu$ g	リネステレノール 1.6 mg

が避妊の目的で処方することはできる。しかしエストロゲンの含有量が50 $\mu$ g未満の新しいピルの入手は現在でも不可能である。

副作用対策としてエストロゲンの量を減少させる他に新しいプロゲステロンも開発された(図1)。これらは黄体ホルモン受容体と強く結合しアンドロゲン受容体と結合力が弱いので糖代謝への影響や HDL コレステロール減少作用、体重増加作用、血圧への影響も少ない。デソジェストリルは現在治験中のピルに含有されている。また従来のプロゲステロンは立体異性体が混合していたが薬理的活性を有する d 型のみを分離することが可能になったので半分の量ですむようになった(例:レボノルジェストレル)。このように含有されるステロイド量を減少させたピルを一般に低用量ピルと呼ぶ。これらは安全性が向上し副作用の頻度も減少したが破綻出血や服用後無月経の頻度が増加し服用を忘れた場合の排卵による妊娠率の上昇が問題になる。これを解決する手段として、新しいプロゲステロンを利用することの他にピルを内服する21日間を二つまたは三つにわけて、それぞれエストロゲンとプロゲステロンの混合比の異なる錠剤を服用させる二相性、三相性のピルが開発され、欧米諸国ではこれらが主流になりつつある(図2)。エストロゲンとプロゲステロンの量の変化が正常月経周期の婦人の体内におけるエストロゲンと黄体ホルモン濃度の変動に類似しており、そのために生理的にも適しているといわれる(図3)。従来の製剤ではプロゲステロンを500 $\mu$ g、エストロゲンを50 $\mu$ gそれぞれ21日間服用するとして総量で11.55mgのステロイドを内服することになるが低用量の三相性ピルの場合はエストロゲンが680 $\mu$ g、プロゲステロンは1,925 $\mu$ g、総量で2.605mgと約1/4に減少する。

### 5) ピルの将来

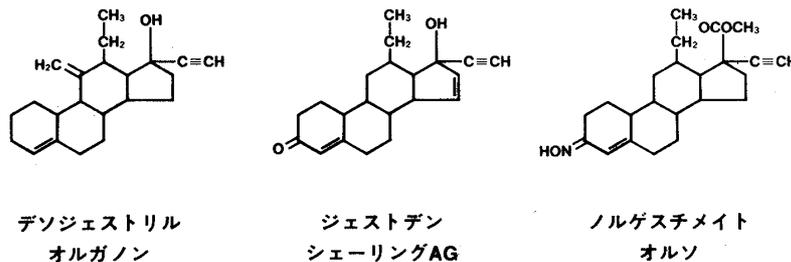


図1 新しいプロジェストジェン

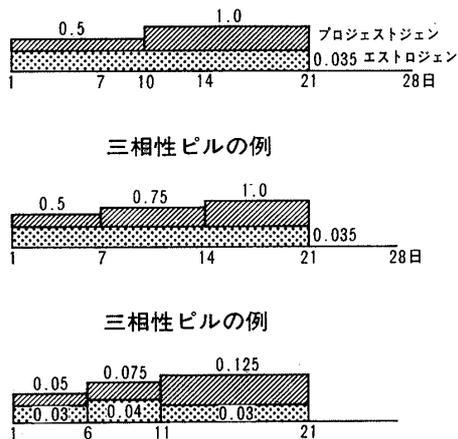


図2 二相性・三相性ピル

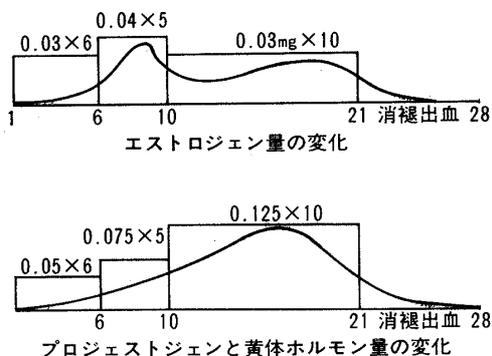


図3 三相性ピルのホルモン量の変化

厚生省は長い間、副作用を理由にステロイド製剤の避妊への適用を許可しなかつたが、低用量製剤の出現によつて昭和62年に方針を変更し、治験の実施を認めることとした。現在約6種類の低用量ピルの治験が進行中であるから、近い将来にはこれらの製剤の販売が許可されわが国の女性もピルを避妊法の一つとして選択し得る時代が来るであろう。

6) ピルの副効用

わが国ではピルの副作用について迷信ともいふべき誤つた偏見を持つ人が多いが最近では広範な疫学的な研究によりピル服用者の間では次の疾患の頻度が低下

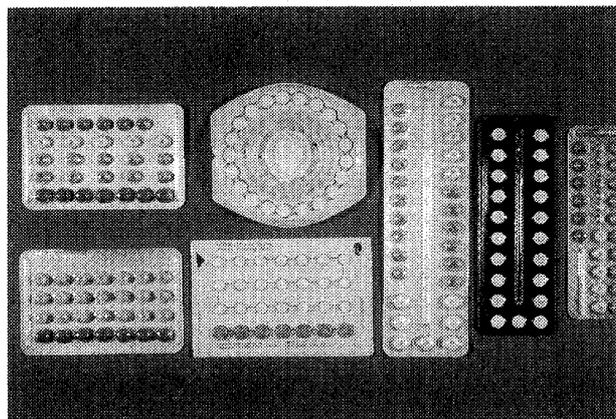


写真1 低用量ピル

するという良い副効用があることも明らかにされている、すなわち月経困難症、子宮内膜症、骨盤内炎症性疾患、子宮外妊娠、子宮内膜癌、卵巣癌、良性乳房腫瘍、鉄欠乏性貧血、リウマチ性関節炎などである。

3. 子宮内避妊器具 (IUD)

わが国では1930年代に太田が世界に先駆けてリング型のIUDの臨床研究を行つたが、製造販売が正式に許可されたのは1970年代になつてからである。

1) 避妊機序

世界各国で研究されているが避妊機序はピルの場合のように明確でない。受精卵の子宮内膜への着床を阻止することによつて妊娠を防ぐことは、多くの動物実験や使用中の婦人にhCGや妊娠蛋白が検出されないことから一般に認められており、実用化した当初に一部の学者が主張したように一度着床した受精卵を流産させるものではない。IUDが挿入された内膜は間質内に多数の食細胞の浸潤があり、着床に係る酵素系の活性変化も認められている。特に最近では後述する銅附加IUDの場合、子宮内膜の酵素系には亜鉛イオンが補酵素として重要であるがこの活性が銅イオンによつて阻害されるとの説も有力である。卵管内の受精卵輸送機序に変化がおこるとの説は否定されたが、最

近では卵管内液体成分の変化が受精卵に影響を及ぼし着床阻止を来すという説もある。

### 2) IUD の副作用

IUD の副作用としては、月経出血量 (MBL) の増加による鉄欠乏性貧血が問題になる。これは後述する銅附加 IUD の使用によつてかなり防ぐことが出来る。その他に骨盤内炎症性疾患や子宮外妊娠との関係も一時間問題にされたが、IUD によつてこれらの疾患の頻度が増大するという確証は無い。後述の禁忌に注意して対象を選択することは必要である。ピルのような全身的副作用は貧血以外に認められていない。

### 3) IUD の利点と欠点

IUD は、1) 性行為と無関係に避妊実行可能、2) 一度医師を訪れるのみで継続的な避妊の実行意志不要、3) 避妊効果・安全性が高い、4) 全身的影響少ない、5) 女性の意志のみで実行可能などの利点を有する。但し欠点としては、1) 医師に挿入を依頼する必要がある、2) その際に多少の不快感・疼痛がある、3) 自然に脱出したり、入つたままで妊娠する可能性がある、4) 出血・疼痛などの副作用の可能性があり、5) 未妊婦には適当でないなどが挙げられる。

したがつて経産婦で授乳中の婦人や出産間隔をあけたい場合、すでに希望するだけの子どもを産み終つた場合、男性が避妊に非協力、全身の疾患があつて他の避妊法特にピルが不適當の場合などは IUD が適しているといえよう。

### 4) 新しい IUD、薬物附加 IUD

現在わが国で使用されている IUD は体内で変化しないポリエチレン、酢酸ビニールなどで作られており非薬物附加 IUD と呼ぶ。これらの IUD の避妊効果を高めるためには子宮内膜に接触する表面積を大にする必要がある。しかし表面積が増大すると出血や疼痛などの副作用による中止率も増大する。また材質を柔らかくすると副作用は減少するが自然脱出率も上昇する。理想的な IUD は避妊効果が100%で副作用による除去中止率が0%であることが望ましいが、これらの事実から非薬物附加 IUD の改良には限界のあることが認識されるようになった。

一方自然脱出率を低下させるためには IUD の形態に工夫をこらす必要がある。T 字型の IUD は子宮底の左右に横軸がひつかかるとともに子宮の収縮によつて全体が上方に押し上げられるので脱出率が低いことが認められている。しかし Tatum が最初に開発した T 字型 IUD は全体に細いために副作用率は低いが子宮

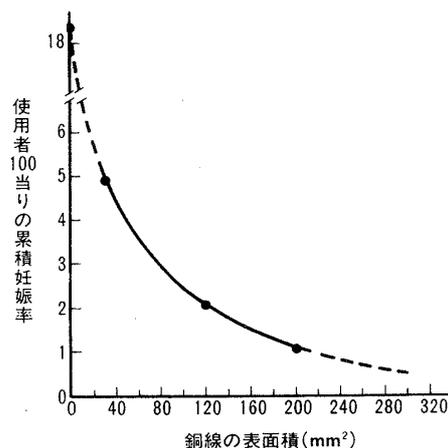


図4 銅の避妊効果

内膜に接触する表面積が小さいために妊娠率が高く実用にならなかった。

1968年に Zipper および Chang et al. は動物の子宮内に各種の金属を挿入してその避妊効果を比較し銅に高い避妊効果のあることを発見した。従来のプラスチック製 T 字型の IUD に銅線を巻きつけその表面積を増大させると妊娠率が低下すること、銅の表面積が 200mm<sup>2</sup>以上になると十分な避妊効果が得られることを発見した(図4)。その後銅線は2~3年で細くなつたり切れたりするために銅のパイプを使用したり、形にさまざまな改良を加えた銅附加 IUD が欧米を始め先進諸国に普及し、現在は発展途上国でも銅附加 IUD が従来の非薬物附加 IUD にとつてかわりつつある。

わが国でもすでに銅附加 IUD の治験が行われ非薬物附加 IUD に比して高い避妊効果と低い副作用率が証明されている(表3)(表4)が、未だに厚生省からは輸入販売の許可は得られていない。

### 5) IUD の禁忌 (表5)

表5に示すような場合には IUD 挿入の禁忌で特に骨盤内炎症性疾患などの発症を防ぐためには、性行為の相手が複数の場合を避ける必要がある。その点で婦人の性行動にも立入つて問診する必要がある。

### 6) IUD の研究

現在世界保健機関 (WHO) を始め国際機関や欧米の研究所では IUD の安全性と避妊効果を向上させるためにさまざまな研究が行われている。新たな薬物附加 IUD の開発としては銅附加 IUD の他に、T 字型の IUD の縦軸を特殊なポリマーで筒状に作成し内部にステロイドを含有させるアイデアがある。黄体ホルモンの結晶をシリコンオイルに浮遊させた製品は既に米

表3 非薬物附加 IUD の臨床効果

100婦人当りの累積中止率 (12ヵ月後)

IUDの種類	Lippes		FD-I	Saf-T-Coil
	I	II		
妊娠	3.1	3.0	3.7	2.4
自然脱出	9.3	7.3	1.7	2.8
除去				
出血/疼痛	5.7	6.9	2.7	5.6
他の医学的理由	0	0.8	0.7	0.2
妊娠希望	2.4	5.9	1.3	2.8
他の個人的理由	2.6	1.4	0.3	0.4
全中止率	23.1	25.3	10.4	14.2
挿入数	395	568	671	700

1988-1

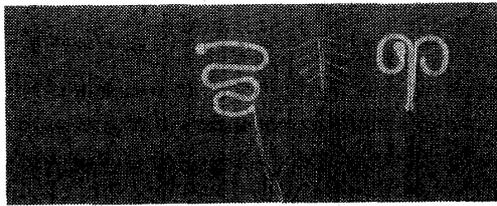


表4 薬物附加 IUD の臨床効果

100婦人当りの累積中止率 (12ヵ月後)

IUDの種類	Cu-7 (Gravigard)		T-Cu-200	ML-250-Cu	Nova-T	Progestasert
	I	II				
妊娠	1.9	2.8	0.5	0.6	1.7	0.8
自然脱出	5.2	2.9	1.6	1.8	1.5	1.2
除去						
出血/疼痛	2.4	2.8	3.4	1.3	0.6	4.3
他の医学的理由	2.2	0.5	0.3	0.3	0.4	0.3
妊娠希望	3.2	2.4	1.5	0.9	1.7	1.1
他の個人的理由	0.9	2.4	0.3	0	0.6	1.1
全中止率	15.8	13.8	7.6	4.9	6.5	8.8
挿入数	346	667	954	693	543	570

1988-1



表5 IUD の使用禁忌

(1) 子宮体部・頸部の悪性疾患	(8) 骨盤内感染症の既往
(2) 原因不明の性器出血	(9) 子宮腔の変形(筋腫や先天異常)
(3) 妊娠の疑い	(10) 子宮頸部の反復感染症
(4) 急性骨盤内感染症	(11) 性交相手が複数の場合
(5) 子宮外妊娠の既往	(12) リューマチ性心疾患
(6) 貧血	(13) 免疫抑制療法
(7) 月経過多症	(14) ウイルソン氏病(銅附加 IUD)

国で市販されており、高濃度の黄体ホルモンが内膜表面に徐々に放出されるために本来の IUD による避妊効果の他に子宮内膜の非定型的分泌期像により着床阻

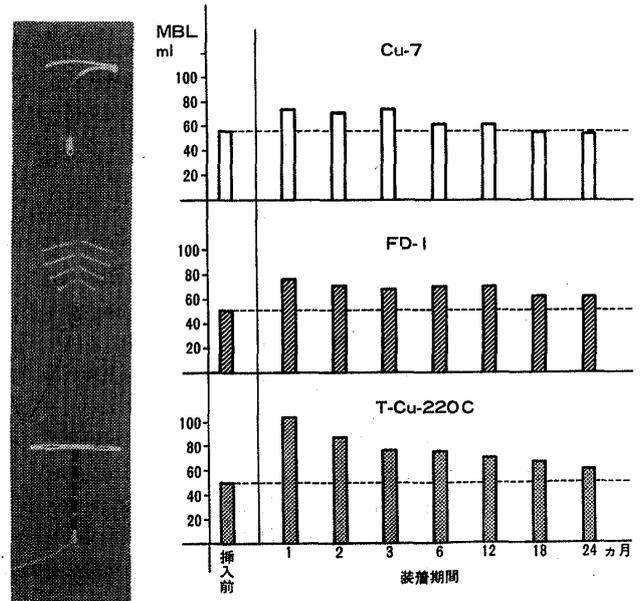


図5 IUD による月経出血量 (MBL) の変化

止効果が高くなる。IUD の欠点の一つである月経出血量の増加もこの IUD のみはむしろ減少させるので月経過多症の治療にも用いられる。黄体ホルモンは一年間で消費されてしまうために、プロゲステロゲンを内部に入れたものが治験段階にある。

その他に副作用対策としては各種の IUD 挿入前後の月経出血量の変化と貧血の調査があり、図5に3種類の IUD による月経出血量の変化の自験例を示す(図5)。いずれも一時的に出血量は増加したが、血液中の血色素量は有意の低下を示さなかつた。血清中フェリチンのみは IUD 挿入によつて一部低下を認めた。その他に対策として PG 合成阻止剤投与の有効性の研究なども行われている。

IUD と骨盤内感染症や子宮外妊娠との関係についても世界各国共同の調査研究が行われたが、有意の関係を示すデータは得られていない。

#### 4. おわりに

低用量ピルの治験終了後、なるべく速やかに販売許可が得られ、さらにすでに治験が終了している銅附加 IUD の輸入販売が速やかに許可になり、わが国の女性が進歩した避妊法を広く選択使用出来る日が一日も早く来る事が期待される。

#### 謝 辞

稿を終るに当たり、生涯教育セミナー講演の機会をお与え下さつた第40回日本産科婦人科学会会長須川 信教授、司会の労をお取り下さつた帝京大学教授、小林拓郎教授に深甚の謝意を表す。

**Synopsis**

In Japan, most couples use traditional methods, with about 80% relying on the condom and a further significant proportion on the rhythm method. In fact a combination of both methods is common among married couples. The oral contraceptives have the following advantages: Reversibility, simple and easy to use, coitally independent, no skill or knowledge required for its use, high acceptability, no pain or discomfort at use, self-administration, while they have the following disadvantages: Inadequate during lactation, sustained motivation in the female side required, clinical contraindication exists, possible side-effects such as nausea, vomiting, breast tenderness, weight gain, questionable possibility of serious side effects such as hypertension, thromboembolic diseases etc., medical supervision and follow up required, expensive cost. The use of the steroidal preparations for contraceptive purpose in Japan awaits official approval. Under present regulations, it is not illegal for the physicians to prescribe the pill, and currently six preparations are available and all contain 50 microgram of estrogen. The reduction in the estrogen and progestogen content of the pill did not appreciably compromise contraceptive potential while untoward effects were considerably lowered. The development and use of the new progestogen also contributed to minimize the possible side effects. Efforts are now being directed at a pill which minimizes metabolic change, decreases the incidence of breakthrough bleeding or spotting, without compromising efficacy. It is with these goals in mind that the multi-phasic pills have been developed in the belief that many of the undesirable side-effects can be circumvented while maintaining almost 100% conception control.

The IUD has the following advantages: High effectiveness, long term duration, reversibility, suitable during lactation, coitally independent, no serious effect on general health, relatively low cost, while it has the following disadvantages: Possibility of pregnancy with IUD in situ, pain or discomfort at insertion, presence of contraindication, side-effects such as bleeding, hypermenorrhea, uterine cramps, anemia, infection, medical personnel and clinics are required for follow up.

In spite of the pioneering use of the IUD by Ohta in 1930, it was not until 1974 that the Government formally approved its manufacture, import, and distribution after its effectiveness and safety were recognized abroad. Zipper has shown that copper and other metals in low concentration can be very effective as antifertility agents when included in IUD. Since then various types of copper-impregnated IUD have been developed and utilized with high effectiveness and low side effects as well as high continuation rates. The Government's formal approval of manufacture, import and sale of the new generation low-dosage pills and the medicated IUDs is strongly recommended.

---