

5/10/2018

第70回日本産科婦人科学会学術講演会
専攻医教育プログラム 女性のヘルスケア

東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科
女性健康医学講座

寺内公一



避妊法

第70回日本産科婦人科学会学術講演会

利益相反状態の開示

演者氏名：寺内 公一

所属：東京医科歯科大学 女性健康医学講座

私の今回の演題に関連して開示すべき利益相反状態は以下の通りです。

寄附講座所属： キックマン株式会社

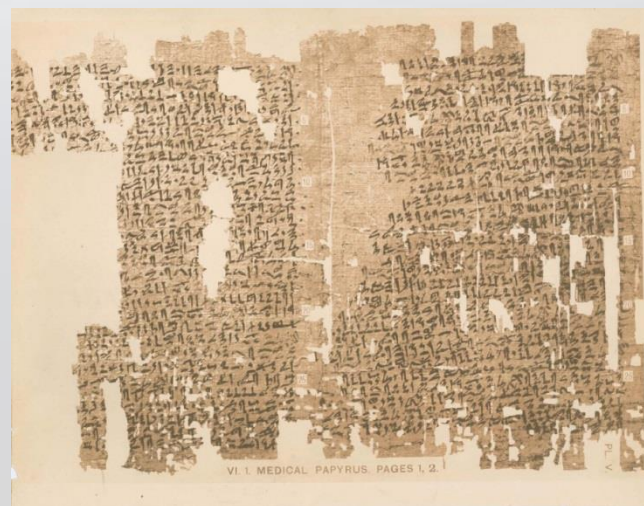
避妊の歴史



Margaret Sanger
(Jan 8, 1917)

避妊法に関する史上最古の記述

- 紀元前19世紀エジプトのカフーン「婦人科」パピルス
 - アカシアの樹脂（アラビアガム, 殺精子作用あり）によって子宮口を塞ぐ
 - 蜂蜜とソーダ灰の混合物を腔内に入れる
 - ワニの糞からできたペッサリーを腔内に入れる
 - 授乳を継続する
 - … etc.



Kahun Gynaecological Papyrus
(~1850 BC)

マルサスの「人口論」 (1798)

- 幾何級数的に増加する人口と算術級数的に増加する食糧との差により人口過剰、すなわち貧困が発生する
- 人口は「抑圧的に」 (= 飢餓・疾病・戦争など)、もしくは「予防的に」 (= 中絶・**避妊**・売春・晩婚・純潔など) 抑制されなければならない



Thomas Robert Malthus
(1766-1834)

サンガーの「産児制限」「家族計画」運動

1912年 産児制限活動を開始

…以後逮捕投獄を繰り返しながら

1916年 アメリカ初の家族計画診療所開設

1921年 アメリカ産児制限連盟設立

1937年 アメリカで産児制限合法化

1952年 国際家族計画連盟会長

**産児制限 (birth control) や
家族計画 (family planning
/planned parenthood) の
概念を広めた
＞ 女性の “reproductive
rights” 推進の先駆けとなった**



Margaret Sanger
(1879-1966)

避妊法の種類



産婦人科研修の必修知識 2016-2018 (p692-700)

E. 女性医学

2. 避妊法

1) 避妊法の種類と適応

- ① コンドーム
- ② ペッサリー
- ③ 殺精子剤
- ④ オギノ式 (周期法)
- ⑤ 子宮内避妊器具
- ⑥ 経口避妊薬
- ⑦ 緊急避妊



産婦人科研修の必修知識 2016-2018

(p692-700)

E. 女性医学

2. 避妊法

1) 避妊法の種類と適応

- ① **コンドーム** …避妊効果低い
- ② **ペッサリー** …現在入手不可
- ③ **殺精子剤** …避妊効果低く 現在入手不可
- ④ **オギノ式 (周期法)** …避妊効果低い
- ⑤ **子宮内避妊器具**
- ⑥ **経口避妊薬**
- ⑦ **緊急避妊**

産婦人科研修の必修知識 2016-2018

(p692-700)

E. 女性医学

2. 避妊法

1) 避妊法の種類と適応

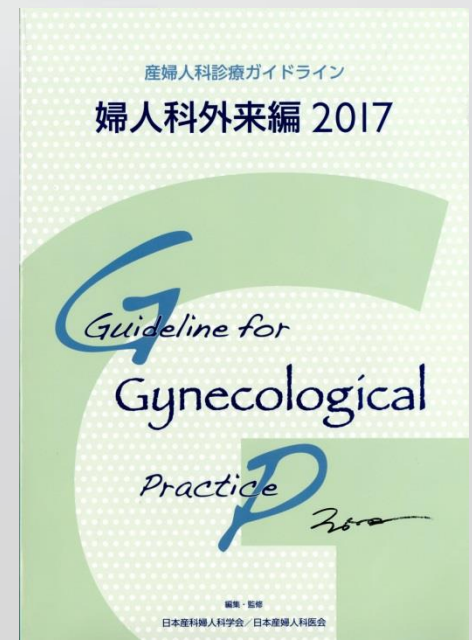
- ① コンドーム …避妊効果低い
- ② ペッサリー …現在入手不可
- ③ 殺精子剤 …避妊効果低く 現在入手不可
- ④ オギノ式 (周期法) …避妊効果低い
- ⑤ **子宮内避妊器具 (IUD)**
- ⑥ **経口避妊薬 (OC)**
- ⑦ **緊急避妊 (EC)**

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2017 (CQ404-406)

CQ404 緊急避妊法の実施法とその留意点は？(EC)

CQ405 経口避妊薬(OC)を処方するときの説明は？

CQ406 子宮内避妊用具(IUD)・レボノルゲストレル放出子宮内システム(LNG-IUS)を装着する時の説明は？





oral contraceptives (OC)

CQ405 経口避妊薬(OC)を処方するときの説明は？

Answer

「低用量経口避妊薬，低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン」(日本産科婦人科学会編，平成27年)を参考に，問診を行ったうえで，以下の情報を提供する。

1. 効果と安全性：可逆的避妊法の中で避妊効果において最も優れた方法であり，安全性も高い。(B)
2. 副効用：月経困難症，過多月経等の抑制効果等が期待できる。(B)
3. 性感染症：感染予防効果はない。(B)
4. 対象年齢：原則的にすべての生殖年齢の女性に処方可能である。(C)
5. 合併症：静脈血栓塞栓症は危険率が上昇する。警告徴候が現れたら直ちに内服を中止し受診する。脳卒中は高血圧，片頭痛を有する場合に，心筋梗塞は高血圧，喫煙者の場合にそれぞれリスクが上昇する。(B)
6. 悪性腫瘍のリスク：子宮頸がんは長期服用により増加する可能性がある。乳がんはわずかに増加する可能性がある。卵巣がん，子宮体がんは減少する。(C)
7. 副作用：消化器症状等の副作用が出現する可能性がある。体重増加には関与しない。(B)
8. 慎重投与と禁忌：高血圧，喫煙(1日15本以上)，肥満(BMI 30以上)，高年齢(40歳以上)等は慎重投与や投与禁忌の対象である。(B)

OC・LEPガイドライン 2015年度版

OC・LEP製剤の効用と 有害事象をわかりやすく説明

低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン

2015

11/5 発売
予定



総頁 115頁
Clinical Question (CQ) と
Answer 形式

税込み価格
4,000円



産婦人科系の書籍がネットで買えます!

日本産科婦人科学会ホームページ (<http://www.jsog.or.jp/>) から購入できます

※お支払方法はクレジットカード、またはコンビニ支払いをお選びいただけます

詳しくは学会ホームページをご覧ください

2017年以降に標準化された 産婦人科研修プログラム

IV. 領域別専門知識・技能の到達目標、経験目標症例数、ならびに専門医受験に必要な専門技能経験症例数

IV-4. 女性のヘルスケア領域

IV-4-5. 母性衛生に関する具体的な達成目標

(1) 思春期や更年期以降女性の腫瘍以外の問題に関する愁訴に対しての診断や治療を担当医あるいは助手として5例以上経験する

(2) 経口避妊薬や低用量エストロゲン・プロゲスチン薬の初回処方時の有害事象等の説明に関して、5例以上経験する

OC/LEPガイドライン2015年度版

CQ 001 OCとLEPはどこが違うか？

Answer

1. OCは避妊を，LEPは月経困難症や子宮内膜症など疾患の治療を目的として用いる。(A)

OC : 目的と作用

経口避妊薬

Oral Contraceptives, OC

目的

避妊

作用

- **下垂体 : positive feedback機構の欠如によるLH surgeの抑制**
- 卵巣 : 排卵前期卵胞の成熟抑制
- 子宮頸管粘液 : 精子通過能の低下
- 子宮内膜 : 胚盤胞受容性の低下

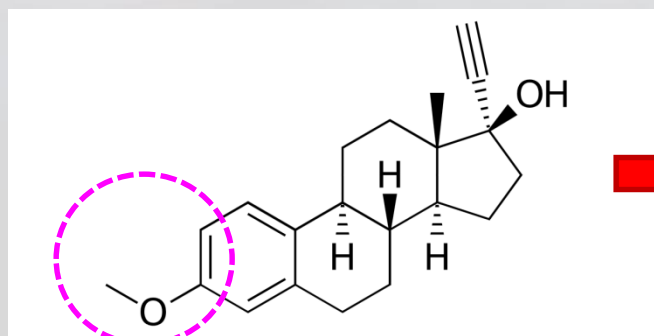
日本では1999年に発売開始

OCの歴史 (1)

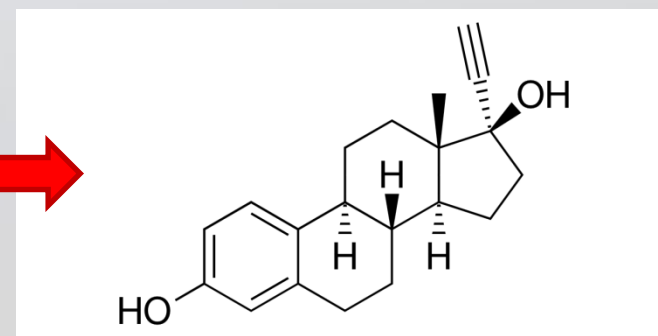
➤ Estynil™

(Schering, Germany, 1938~)

- 世界初の内服可能な合成estrogen [ethynilestadiol (EE)]
- 現在でもOCの主成分として広く使用



EE 3-methyl ether (mestranol, ME)



Ethinylestradiol (EE)

progestins = synthetic progestogens

group	members
# structurally related to progesterone	
<i>pregnane derivatives</i>	
<i>non-acetylated</i>	dydrogesterone (DYD)
<i>acetylated</i>	medroxyprogesterone acetate (MPA) cyproterone acetate (CPA)
<i>19-norpregnane derivatives</i>	nomegestrol acetate (NOMAC)
# structurally related to testosterone	
<i>ethinylated</i>	
<i>estrans</i>	norethisterone (NET) norethisterone acetate (NETA) tibolone (TIB)
<i>13-ethylgonanes</i>	levonorgestrel (LNG) desogestrel (DSG)
<i>non-ethinylated</i>	dienogest (DNG)
(# structurally related to spironolactone)	drospirenone (DRSP)

Progestinsの特性

Table 2
Biological activities of natural progesterone and synthetic progestins

Progestin	Progesto- genic	Anti-gonado- tropic	Anti- estrogenic	Estro- genic	Andro- genic	Anti-andro- genic	Gluco- corticoid	Anti- mineralo- corticoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
17 α -Hydroxy-derivatives								
Chlormadinone acetate	+	+	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol acetate	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroxy-progesterone-acetate	+	+	+	-	±	-	+	-
19-Nor-progesterone-derivatives								
Nomegestrol acetate	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
Spirolactone-derivatives								
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+
19-Nortestosterone derivatives								
Norethisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Norethinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-Keto-desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestoden	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

OCの歴史 (2)

➤ Enovid™ (Searle, US, 1957)

- 世界最初の経口避妊薬
- norethynodrel 9.85mg / mestranol 0.15mg
- 当初はnorethynodrel (P) 単剤として開発
- 製造過程で少量のmestranol (E) が混入
 - 破綻出血を防いでいることが明らかになる
 - "combined oral contraceptive (COC)"
- 1957年 月経異常に対する薬としてUS FDAにより認可
- 1960年 避妊薬として追加承認
- 1988年 販売中止 (VTEリスク : ME 150mcg ≈ EE 105mcg)



OCとHRT： 黄体ホルモン（P）の違い

	経口避妊薬 OC	ホルモン補充療法 HRT
目的	排卵抑制（主役）	子宮内膜癌リスク低下 （脇役）
種類	<ul style="list-style-type: none">➤ テストステロン類縁化合物• norethisterone, NET• levonorgestrel, LNG• desogestrel, DSG	<ul style="list-style-type: none">➤ プロジェステロン類縁化合物<ul style="list-style-type: none">• dydrogesterone, DYD• medroxyprogesterone acetate, MPA➤ テストステロン類縁化合物<ul style="list-style-type: none">• norethisterone acetate, NETA• levonorgestrel, LNG

OCとHRT： エストロジェン (E) の違い

	経口避妊薬 OC	ホルモン補充療法 HRT
種類	<ul style="list-style-type: none">➤ 合成エストロジェン (脇役)• ethinylestradiol, EE	<ul style="list-style-type: none">➤ 天然型エストロジェン (主役)• conjugated estrogen, CE• 17β-estradiol, E₂• estriol, E₃
量	<ul style="list-style-type: none">• EE 30-40μg/日	<ul style="list-style-type: none">• CE tab 0.625 mg/日• E₂ tab 0.5-1.0 mg/日• E₂ patch ~50μg/日• E₂ gel 0.54-1.08 mg/日• E₃ tab 1-2 mg/日• E₃ vag tab 0.5-1.0 mg/日

LEP : 目的と作用

低用量エストロゲン-プロジェステイン Low dose Estrogen-Progestin, LEP

目的 月経困難症の治療

- 作用**
- **下垂体** : positive feedback機構の欠如によるLH surgeの抑制
 - **卵巣** : 排卵前期卵胞の成熟抑制
 - **子宮頸管粘液** : 精子通過能の低下
 - **子宮内膜** : 胚盤胞受容性の低下

日本では2008年に発売開始

LEPとHRT： 黄体ホルモン（P）の違い

	低用量エストロジェンー プロジェスティン LEP	ホルモン補充療法 HRT
目的	排卵抑制（主役）	子宮内膜癌リスク低下 （脇役）
種類	<ul style="list-style-type: none">➤ テストステロン類縁化合物• norethisterone, NET➤ スピロラクトン類縁化合物• drospirenone, DRSP	<ul style="list-style-type: none">➤ プロジェステロン類縁化合物• dydrogesterone, DYD• medroxyprogesterone acetate, MPA➤ テストステロン類縁化合物• norethisterone acetate, NETA• levonorgestrel, LNG

LEPとHRT： エストロゲン (E) の違い

	低用量エストロゲン— プロジェスティン LEP	ホルモン補充療法 HRT
種類	<ul style="list-style-type: none">➤ 合成エストロゲン (脇役)• ethinylestradiol, EE	<ul style="list-style-type: none">➤ 天然型エストロゲン (主役)• conjugated estrogen, CE• 17β-estradiol, E₂• estriol, E₃
量	<ul style="list-style-type: none">• EE 20-35μg/日	<ul style="list-style-type: none">• CE tab 0.625 mg/日• E₂ tab 0.5-1.0 mg/日• E₂ patch ~50μg/日• E₂ gel 0.54-1.08 mg/日• E₃ tab 1-2 mg/日• E₃ vag tab 0.5-1.0 mg/日

OC/LEPガイドライン2015年度版

CQ 003 問診に際して留意すべき事項は？

Answer

1. 問診ではOCの**慎重投与例**に相当しないか、あるいは**禁忌**となる疾患や病態を有していないかを聴取する。(A)

動脈血栓塞栓症と静脈血栓塞栓症

動脈血栓塞栓症

Arterial
thromboembolism, **ATE**

静脈血栓塞栓症

Venous
thromboembolism, **VTE**

血栓の種類

血流の速い部位にできる
白色血栓 (血小板血栓)

血流の遅い部位にできる
赤色血栓 (フィブリン血栓)

疾患

- 脳梗塞
- 心筋梗塞
- 閉塞性動脈硬化症

- 深部静脈血栓症
- 肺塞栓症

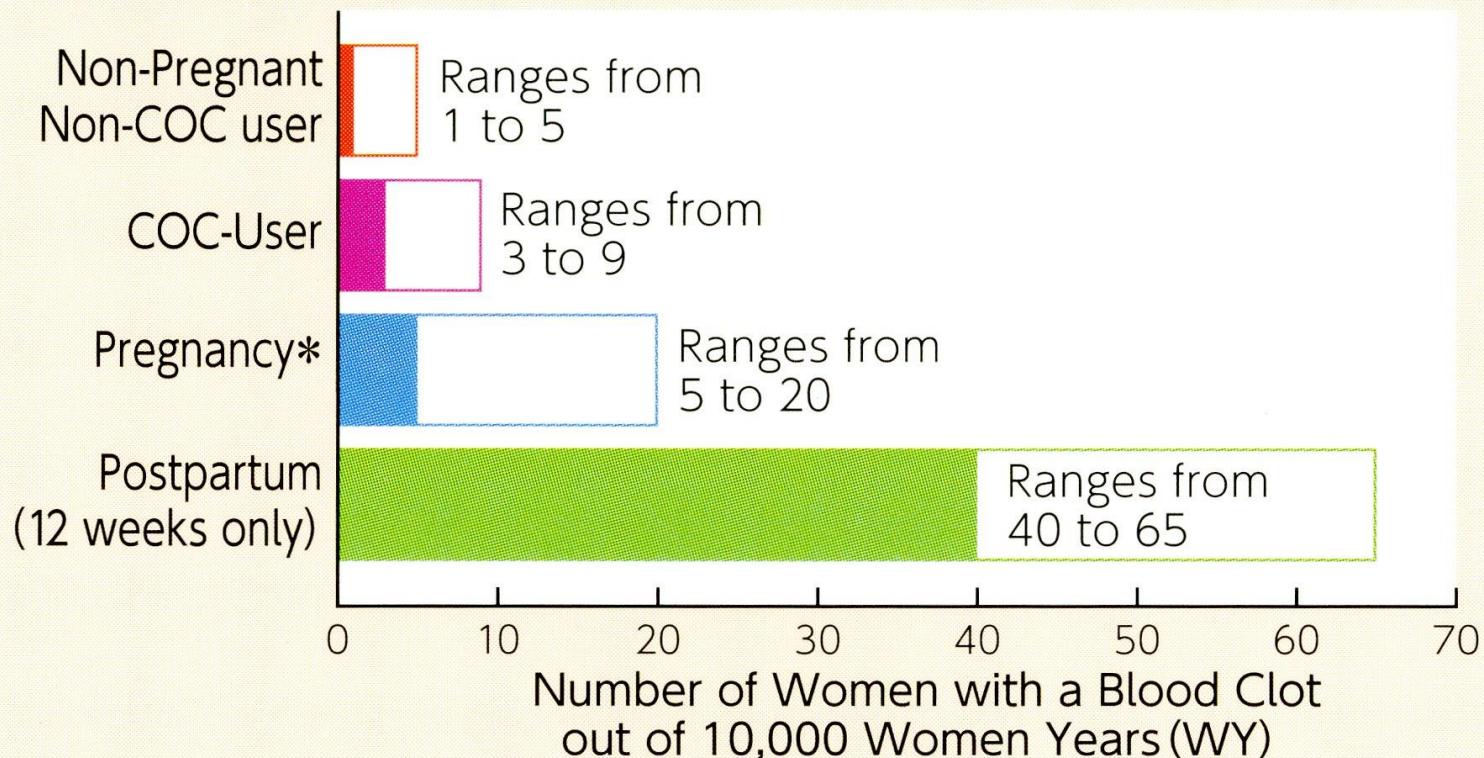
治療

血小板の粘着・凝集を抑制するための「**抗血小板療法**」

凝固活性化を抑制するための「**抗凝固療法**」

図3

LEP 製剤服用者のVTE発症率



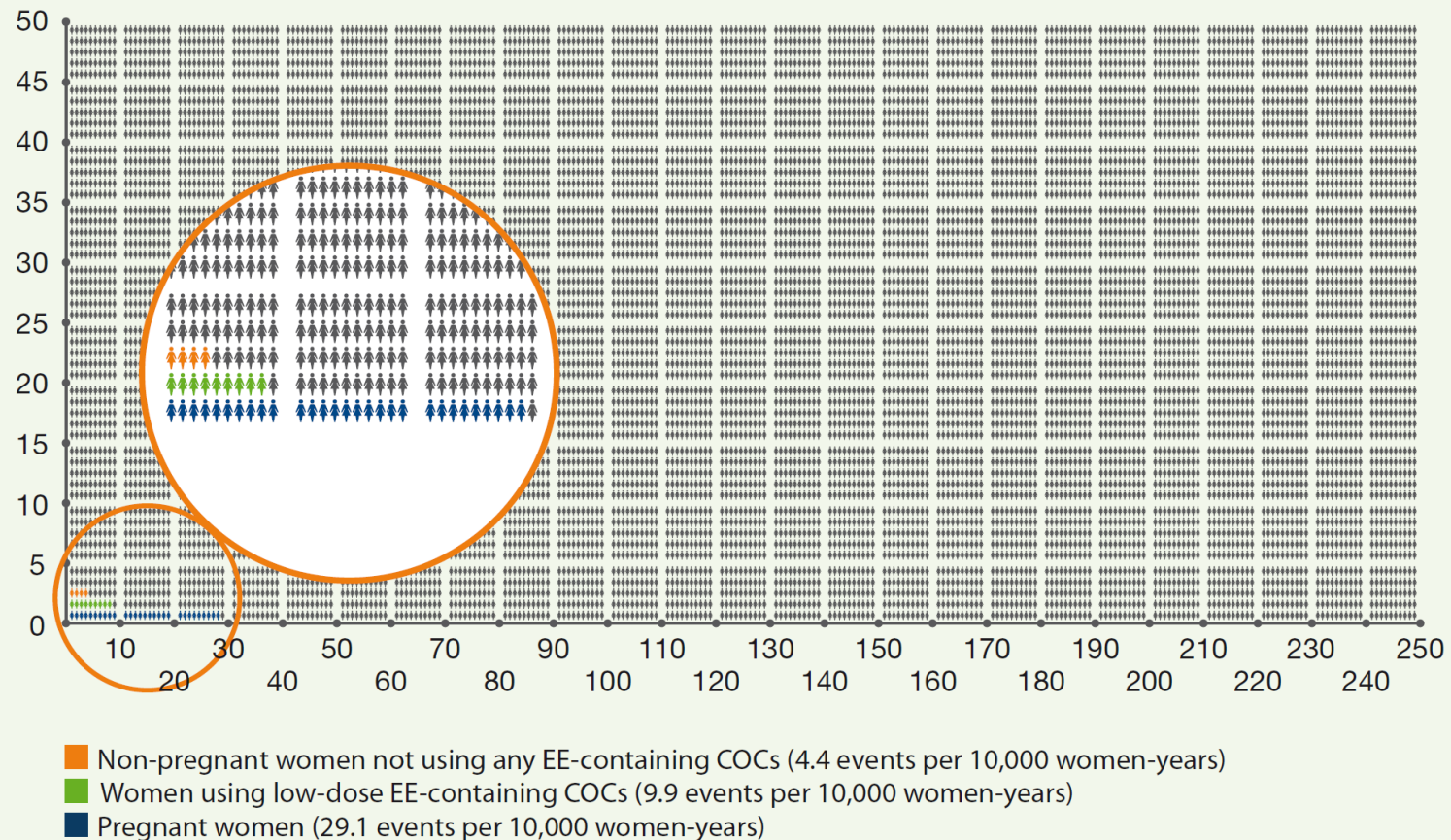
* Pregnancy data based on actual duration of pregnancy in the reference studies. Based on a model assumption that pregnancy duration is nine months, the rate is 7 to 27 per 10,000 WY.
COC=combination oral contraceptives or birth control pills

www.fda.gov/Drug_Safety/ucm299305.htm

OC使用者のVTEリスク

- Multinational Cohort Study [EURAS] (142,475 women years, 2000-2005)

FIGURE 4. Incidence of venous thromboembolism per 10,000 women-years.³⁵



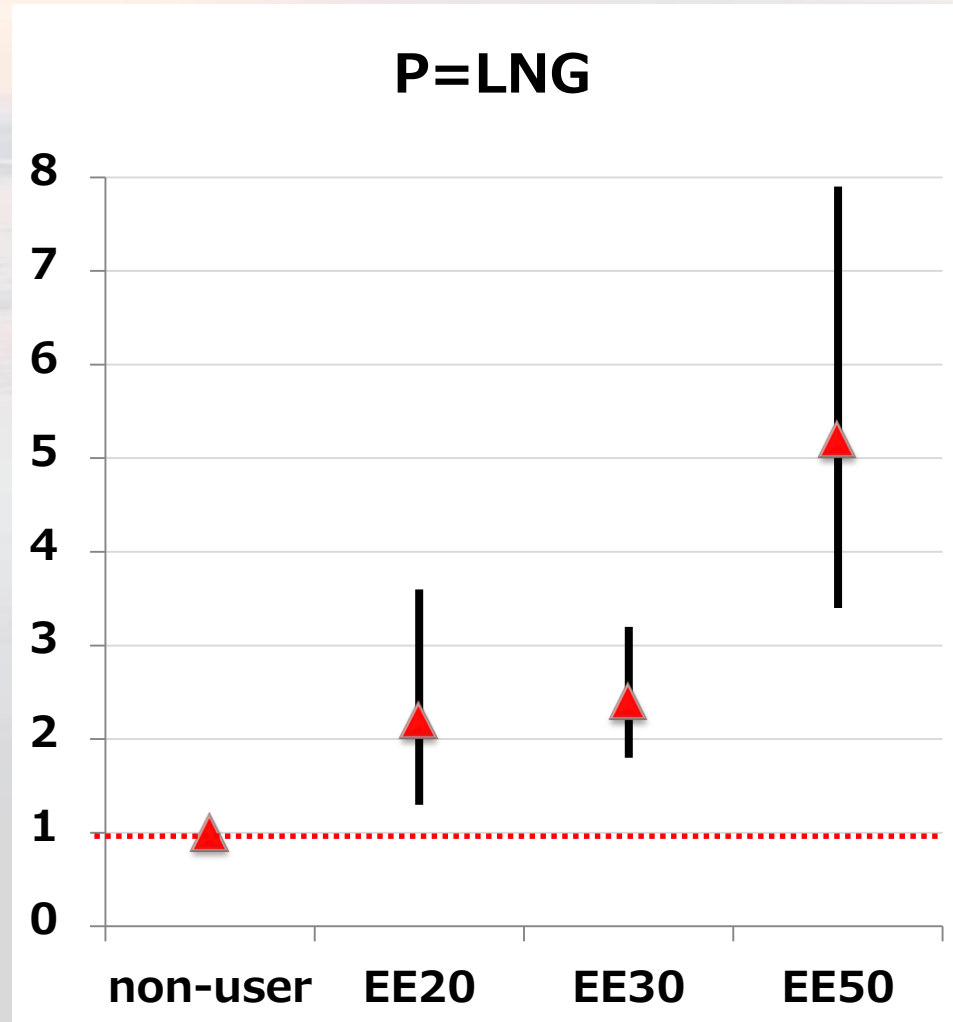
凝固線溶因子に対するE投与経路の影響

凝固線溶因子	経口	経皮
F1+2	↑	→
第VII因子	↑	→
第IX因子	↑	→
AT活性	↓	→
APC抵抗性	↑	→
plasminogen	↓	→
tPA	↓	→
PAI	↓	→
D-dimer	↑	→

経口E投与では、肝臓初回通過効果により
凝固と線溶が活性化する

OC使用者のEE用量別VTEリスク比

- metaanalysis (26 studies, 1995-2013)

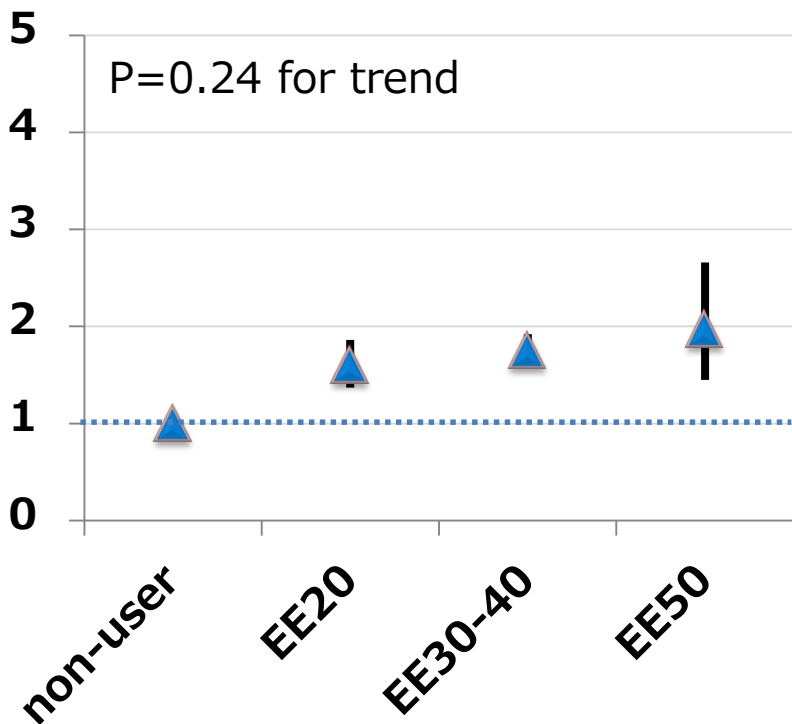


E用量 ↑ ⇒ VTEリスク ↑

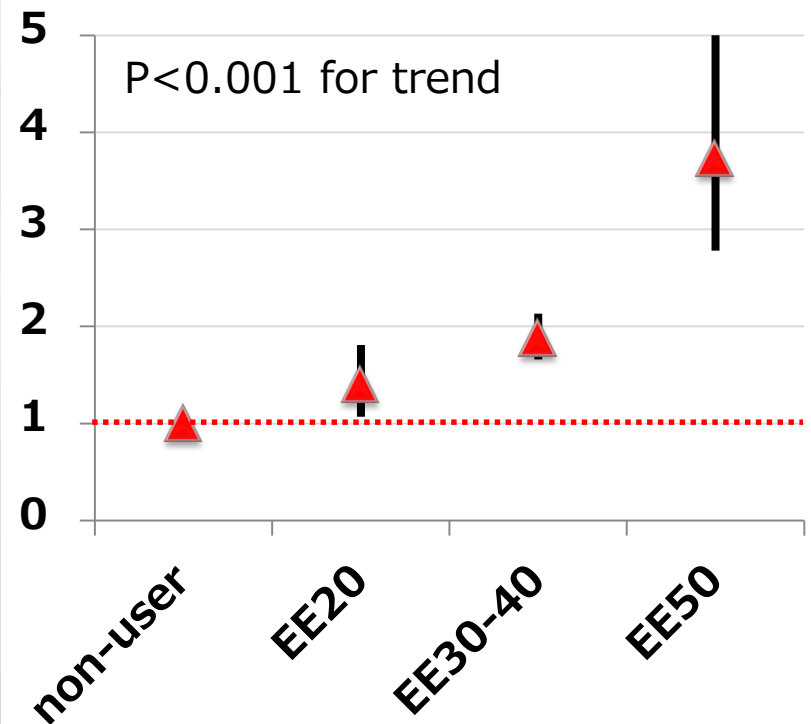
OC使用者のEE用量別ATEリスク比

- Danish Cohort Study (14,251,063 women years, 1995-2009)

脳梗塞



心筋梗塞



**EE dose ↑ ⇒ ATEリスク ↑
(特に心筋梗塞)**

「ピル」の種類 (2018年4月現在)

□ “中・高用量ピル” (EE/ME >50mcg) [効能効果：月経周期異常など]

- ルテジオン™ (あすか/武田, 1963-) CMA 2mg / ME 50mcg (~EE 35mcg)*
- ソフィア™C (あすか/武田, 1967-) NET 2mg / ME 100mcg (~EE 70mcg)*
- ソフィア™A (あすか/武田, 1974-) NET 1mg / ME 50mcg (~EE 35mcg)*
- プラノバル™ (あすか/武田, 1979-) NG 0.5mg / EE 50mcg

[* メストラノール入手困難のため2019年1月販売中止予定]

□ “低用量ピル” (EE 30~40mcg) = “OC”

➤ 1相性

- マーベロン™21/28 (MSD, 2005-) DSG 0.15mg / EE 30mcg
- = ファボワール™錠21/28 (富士, 2011-) DSG 0.15mg / EE 30mcg

➤ 3相性

- シンフェーズ™T28錠 (科研, 2008-) NET 0.5-1.0mg / EE 35mcg
- トリキュラー™錠21/28 (バイエル, 1999-) LNG 0.050-0.125mg / EE 30-40mcg
- = アンジュ™21/28錠 (あすか/武田, 1999-) LNG 0.050-0.125mg / EE 30-40mcg
- = ラベルフィーユ™21/28錠 (富士, 2012-) LNG 0.050-0.125mg / EE 30-40mcg

「ピル」の種類 (2018年4月現在)

□ “中・高用量ピル” (EE/ME >50mcg) [効能効果：月経周期異常など]

- ルテジオン™ (あすか/武田, 1963-) CMA 2mg / ME 50mcg (~EE 35mcg)*
- ソフィア™C (あすか/武田, 1967-) NET 2mg / ME 100mcg (~EE 70mcg)*
- ソフィア™A (あすか/武田, 1974-) NET 1mg / ME 50mcg (~EE 35mcg)*
- プラノバル™ (あすか/武田, 1979-) NG 0.5mg / EE 50mcg

[* メストラノール入手困難のため2019年1月販売中止予定]

□ “低用量ピル” (EE 30~40mcg) = “OC”

➤ 1相性

- マーベロン™21/28 (MSD, 2005-) DSG 0.15mg / EE 30mcg
- = ファボワール™錠21/28 (富士, 2011-) DSG 0.15mg / EE 30mcg

➤ 3相性

- シンフェーズ™T28錠 (科研, 2008-) NET 0.5-1.0mg / EE 35mcg
- トリキュラー™錠21/28 (バイエル, 1999-) LNG 0.050-0.125mg / EE 30-40mcg
- = アンジュ™21/28錠 (あすか/武田, 1999-) LNG 0.050-0.125mg / EE 30-40mcg
- = ラベルフィーユ™21/28錠 (富士, 2012-) LNG 0.050-0.125mg / EE 30-40mcg

- 1相性：マーベロン™21/28, ファボワール™錠21/28

EE 30mcg

DSG 150mcg

- 3相性：シンフェーズ™T28錠

EE 35mcg

7

9

5

NET 500mcg

1000mcg

500mcg

- 3相性：トリキュラー™錠21/28, アンジユ™21/28錠, ラベルフィーユ™21/28錠

EE 30mcg

6

40mcg

5

30mcg

10

LNG 50mcg

75mcg

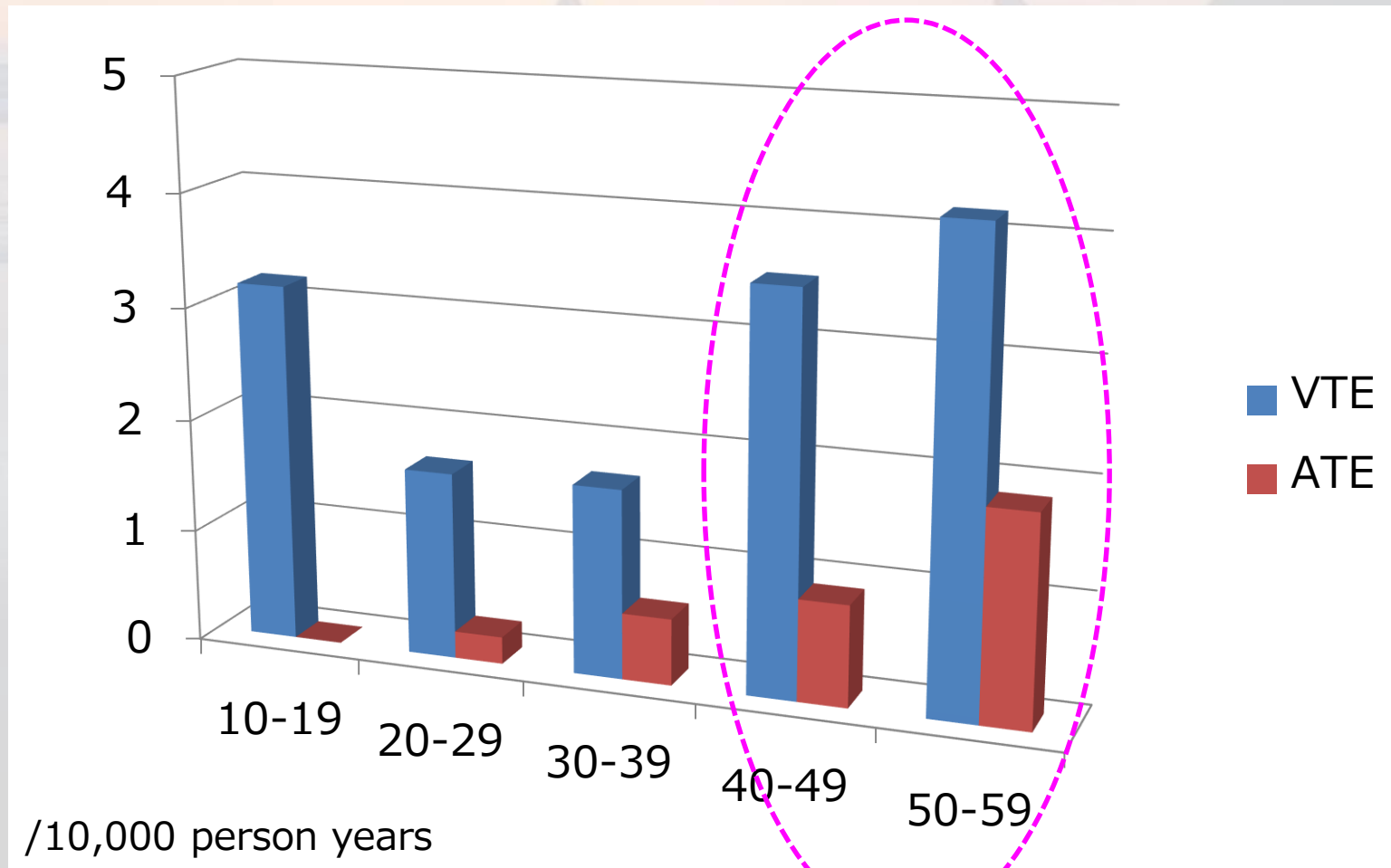
125mcg

OC: ATE/VTEの5大危険要因

1. 高年齢
2. 肥満
3. 高血圧
4. 喫煙
5. 不動

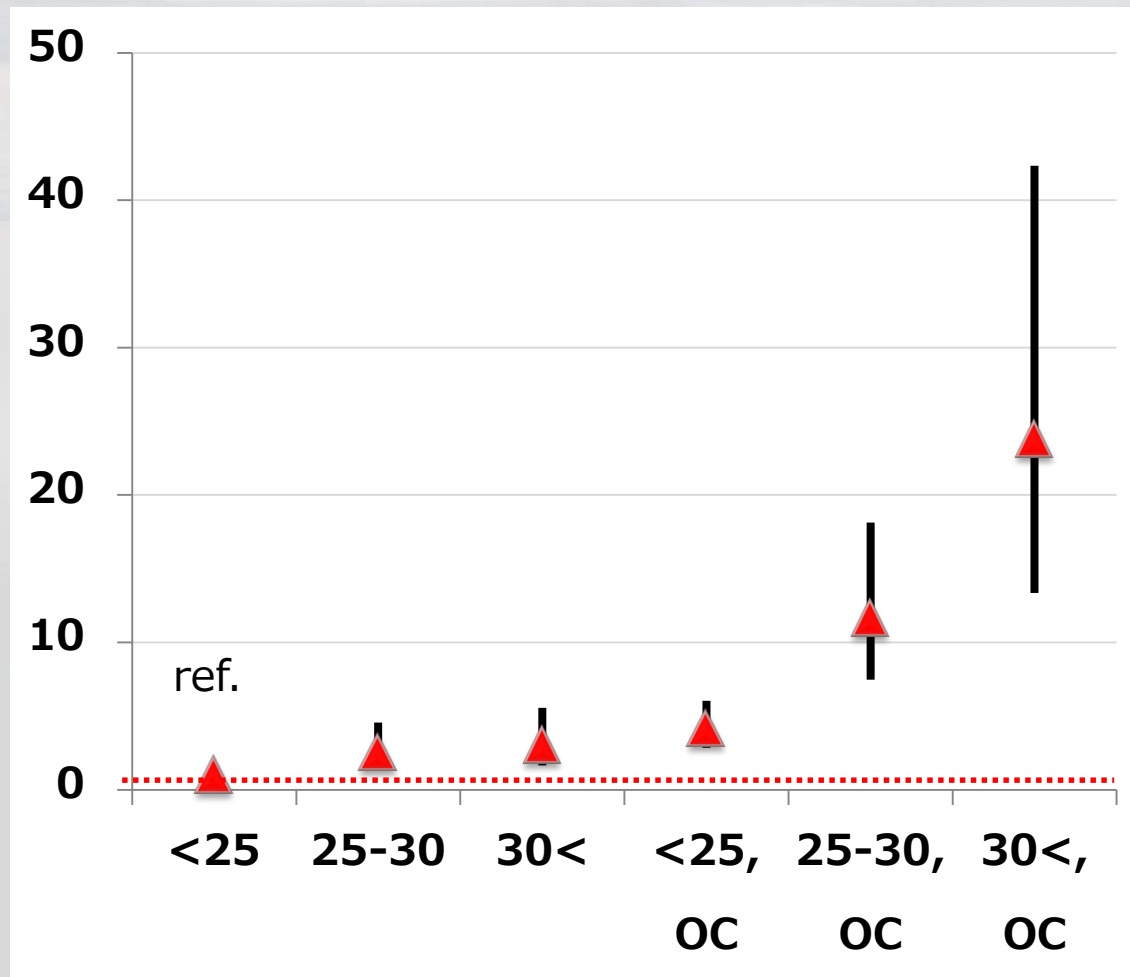
OC使用者の年齢別ATE/VTE発生率

- Japanese Case-Control Study (PMDA/NHNS, 2009-2013)



OC使用者のVTEリスク：肥満

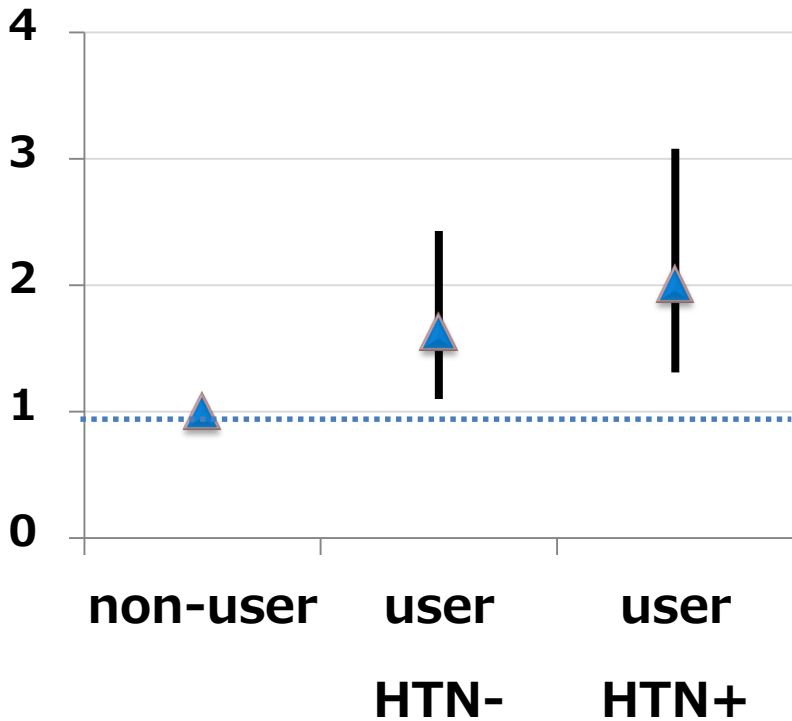
- Dutch Case-Control Study [MEGA] (3,834 VTE cases vs. 4,683 controls, 1999-2004)



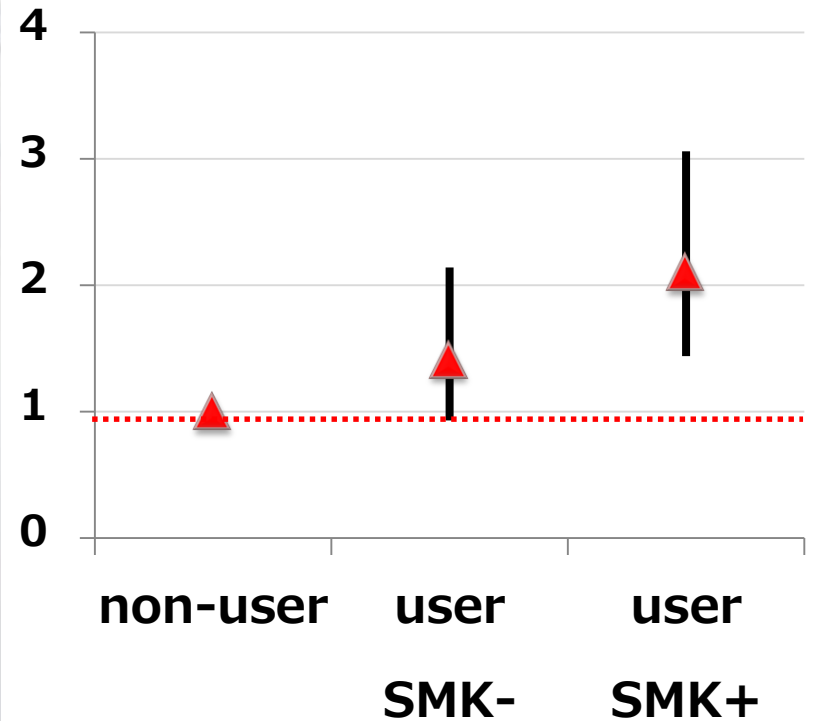
**OC&BMI>30で
23.8倍**

OC使用者の心筋梗塞リスク比 (metaanal.)

高血圧



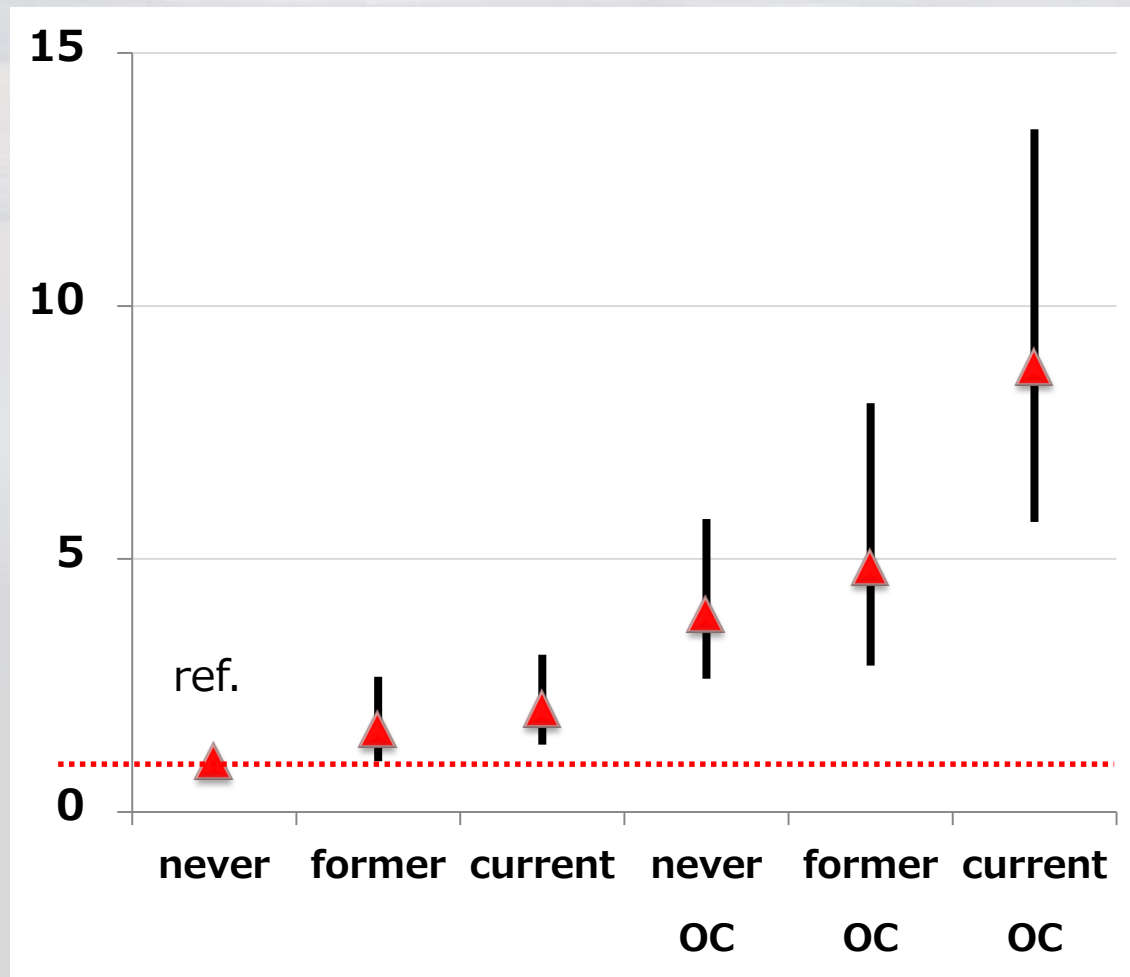
喫煙



**OC使用者の高血圧・喫煙は
心筋梗塞のリスク**

OC使用者のVTEリスク：喫煙

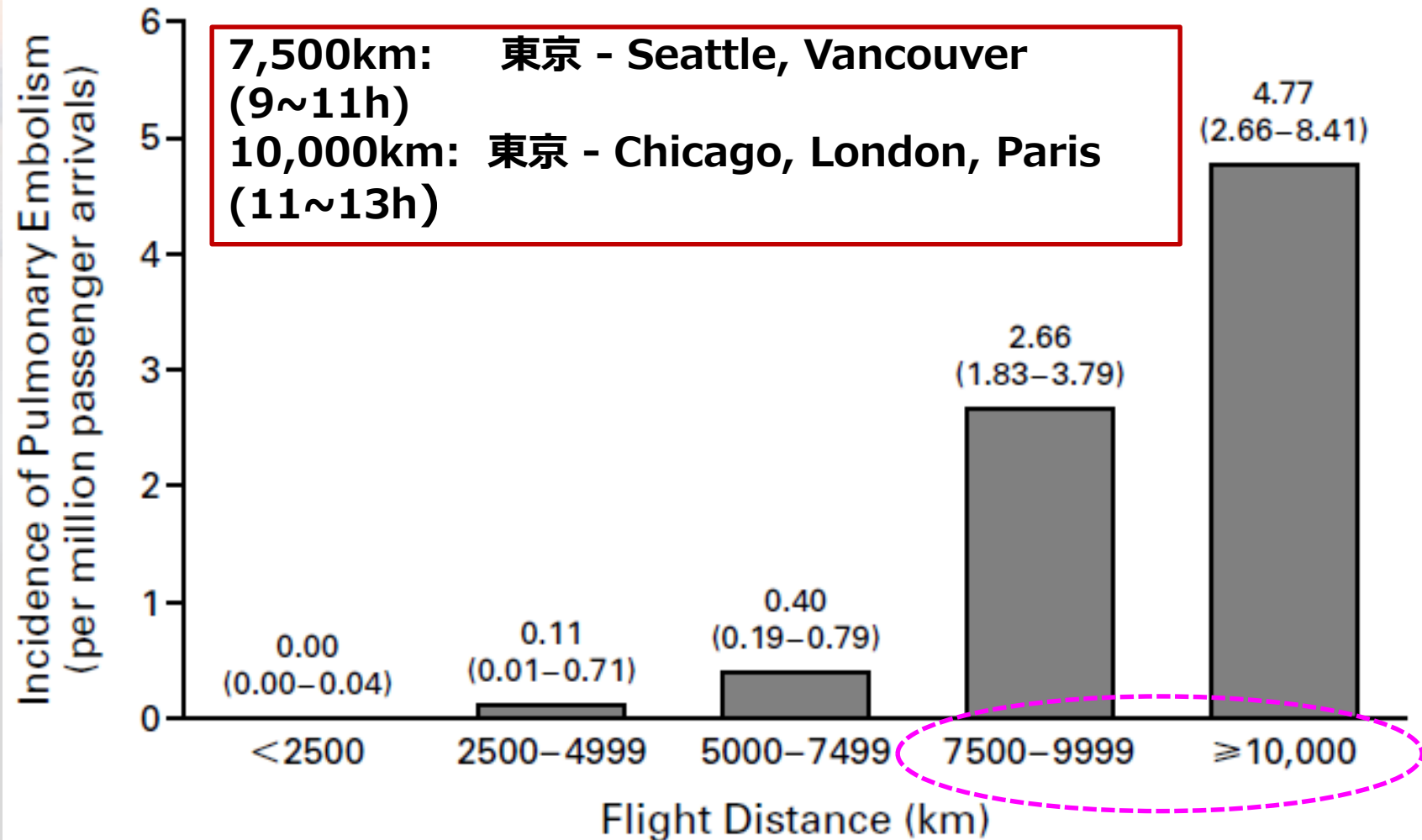
- Dutch Case-Control Study [MEGA] (3,989 VTE cases vs. 4,940 controls, 1999-2004)



**OC&現在の喫煙で
8.8倍**

飛行距離とPE発症率との関係

- French Retrospective Study (1993-2000)



CQ 105 周術期に際して、休薬と再開時期の説明は？

Answer

1. 30分を超える手術では、少なくとも手術の4週間前から中止する。(C)
2. 術後、不動状態が解除されるまでは再開を避ける。(C)

OC/LEPガイドライン2015年度版

CQ 004 処方前の検査は？

Answer

1. 身長・体重を測定する。(A)
2. 血圧測定を行なう。(A)
3. 月経困難症を持つ女性に対してはその原因の探索を行なう。(C)

OC処方前に血栓性素因に関するスクリーニングを行うべきか？

イギリス血液学会ガイドライン (2001)

“... There is widespread agreement that, on presently available evidence, **universal screening** of women for thrombophilic defects prior to the prescription of oestrogen in combined oral contraceptives or in hormone replacement therapies is **inappropriate and should be discouraged**. ...”

「OCやHRTを処方する前に一様に血栓性素因をスクリーニングすることは適切ではない」

OC/LEPガイドライン2015年度版

CQ 704 投与中何を検査すればよいか？

Answer

1. 受診時ごとの問診 (服薬状況, 効果, 副作用発現のチェック), 血圧測定, 1年毎の体重測定を行う.
(B)

OC・LEP処方の際して推奨される検査

表1 OC・LEP処方の際して推奨される検査

検査時期	必須検査	任意検査
OC処方前	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査²⁾ ・子宮頸部細胞診 ・性感染症検査 ・乳房検診³⁾ ・超音波検査⁴⁾
服用開始1か月後	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 	
服用開始2か月後	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 	
服用開始3か月後	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 	
服用開始6か月後 および以降6か月ごと	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 	<ul style="list-style-type: none"> ・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査⁵⁾ ・乳房検診³⁾
服用開始1年後 および以降1年ごと	<ul style="list-style-type: none"> ・体重測定 	<ul style="list-style-type: none"> ・子宮頸部細胞診 ・性感染症検査 ・超音波検査⁴⁾ ・血算、生化学検査

1) 身長、体重からBMIをチェックする

2) Dダイマー、プロテインS活性など

3) 処方開始時および開始後6か月ごとの自己検診でもよいが、乳癌の家族歴がある場合には1年ごとの、腫瘤を触れる場合には適宜、乳腺超音波検査またはマンモグラフィーによる画像診断が望ましい。

4) 器質的疾患を伴う月経困難症患者では、定期的に内診および超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認する。

5) Dダイマーなど

OC/LEPガイドライン2015年度版

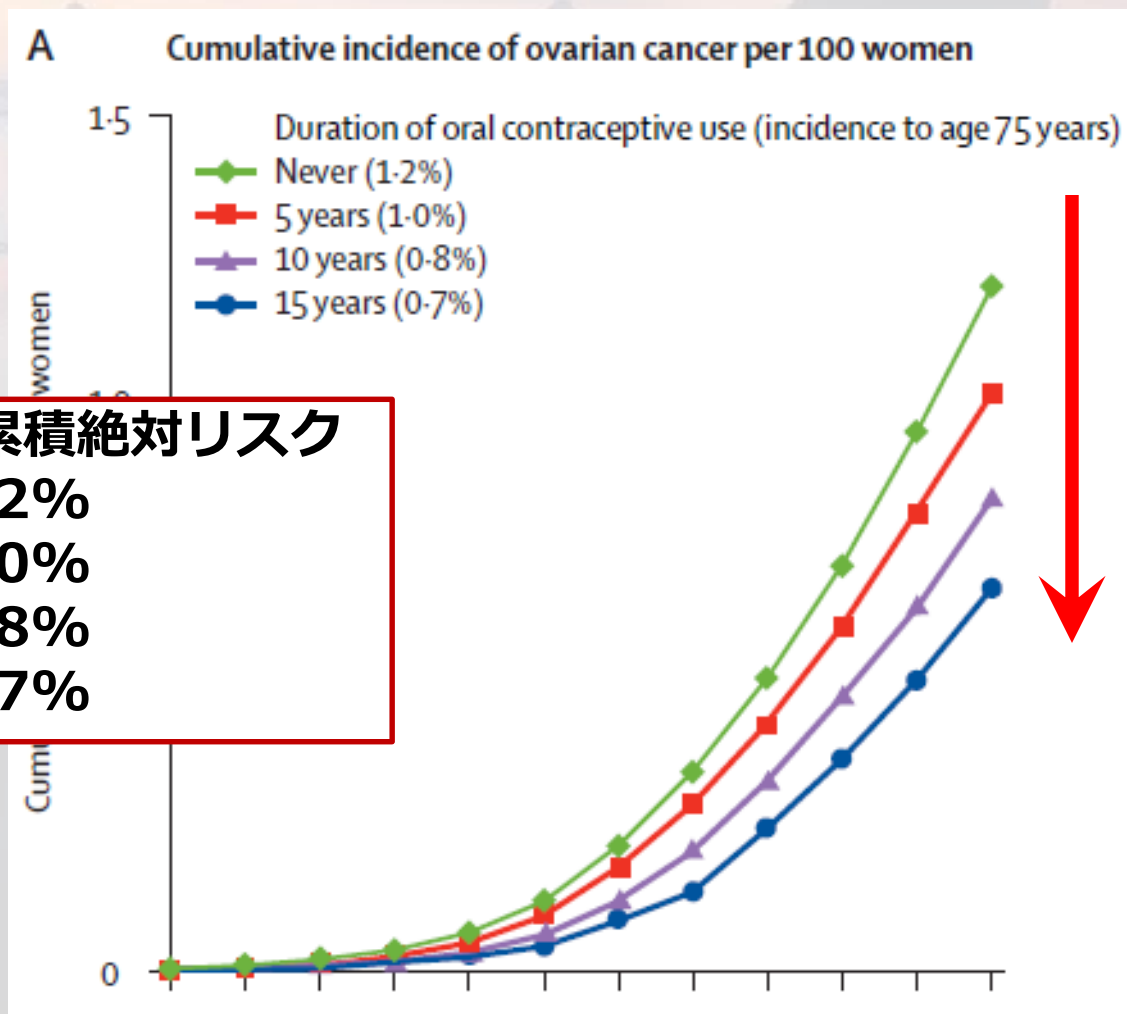
CQ 507 VTE予知にDダイマーなど凝固専用系検査が有用か？

Answer

1. Dダイマーを含む凝固線溶系検査でVTEの予知はできない。(B)

OCと卵巣癌リスク (metaanalysis)

- 45 studies
- 23 257 patients
- 87 303 controls



75歳までの卵巣癌発症累積絶対リスク

未使用者	1.2%
5年使用者	1.0%
10年使用者	0.8%
15年使用者	0.7%

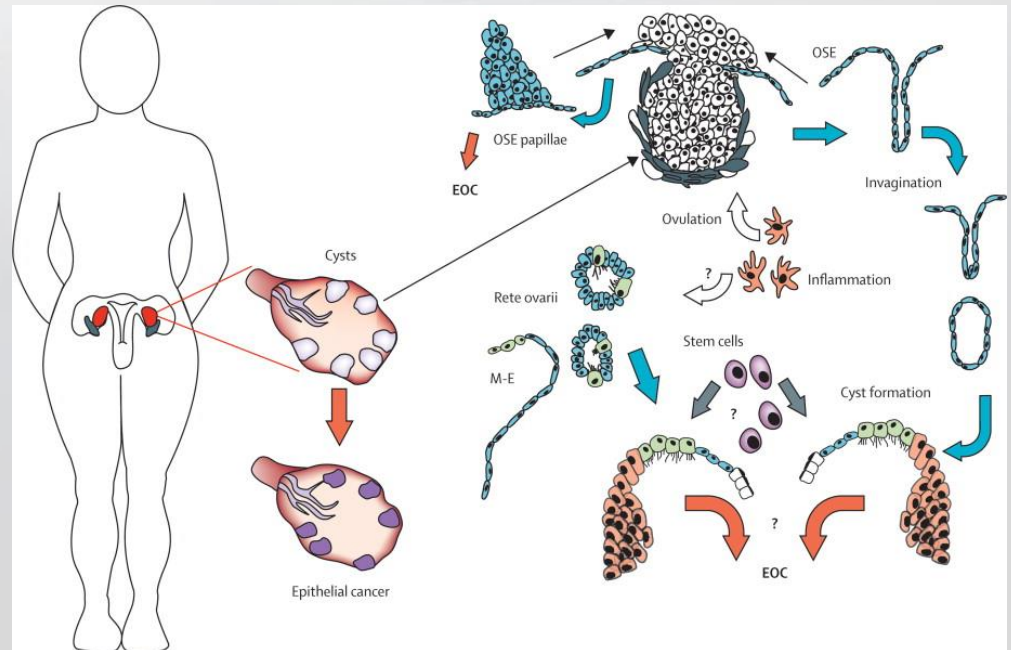
卵巣がんの危険因子

➤ リスクを上げる因子

- 生活の欧米化 (動物性脂肪摂取)
- 糖尿病
- 喫煙
- **晩婚・未妊未産・排卵誘発 … 「絶え間ない排卵」**

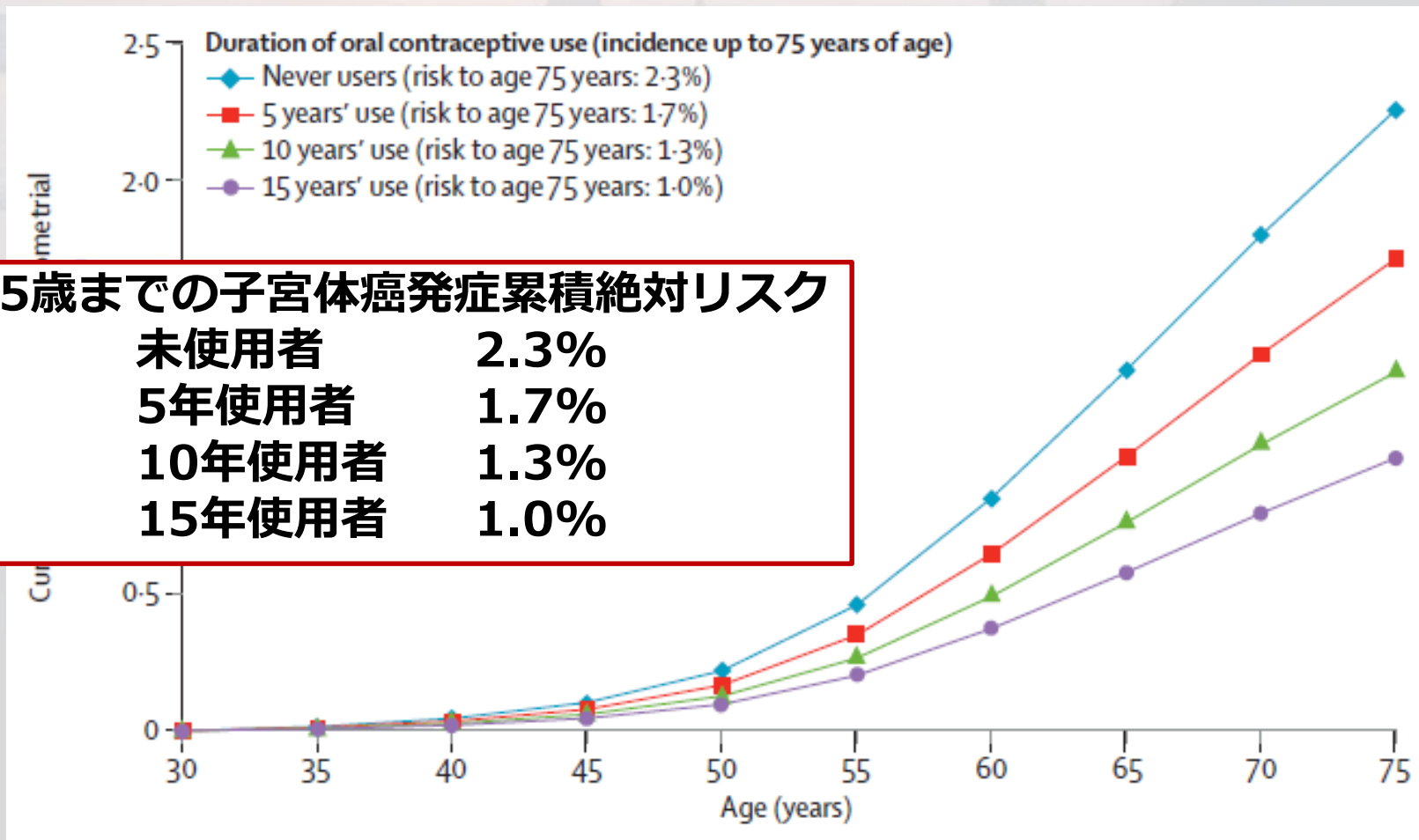
➤ リスクを下げる因子

- **多産**・授乳
- **OC**



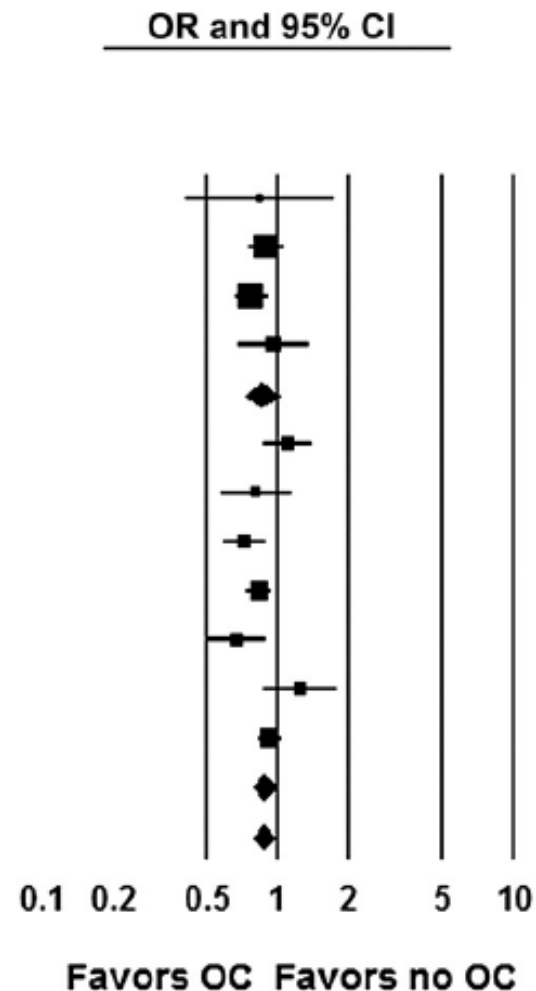
OCと子宮体癌リスク (metaanalysis)

- 36 studies, 27 276 patients, 115 743 controls



OCと大腸癌リスク (metaanalysis)

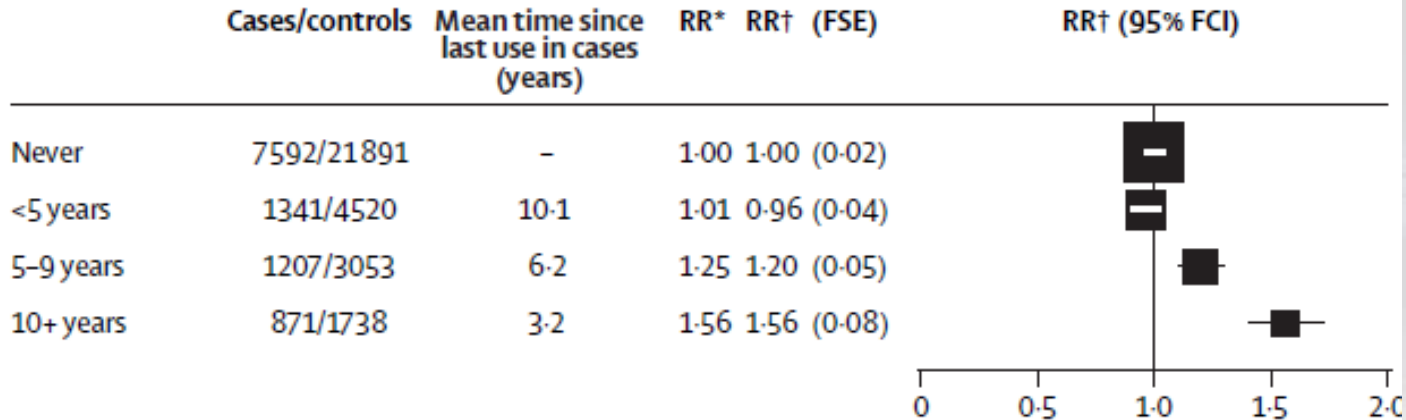
Group by Type	Study	OR	Lower limit	Upper limit
Case-control	Levi, 2003	0.830	0.403	1.711
Case-control	Nichols, 2005	0.890	0.749	1.058
Case-control	Campbell, 2007	0.770	0.651	0.911
Case-control	Long, 2010	0.950	0.672	1.344
Case-control		0.847	0.719	0.997
Cohort	Rosenblatt, 2004	1.090	0.864	1.376
Cohort	Vessey, 2006	0.800	0.568	1.126
Cohort	Hannaforde, 2007	0.720	0.578	0.897
Cohort	Kabat, 2007	0.830	0.731	0.942
Cohort	Lin, 2007	0.670	0.502	0.894
Cohort	Dorjgochoo, 2009	1.240	0.867	1.774
Cohort	Tsilidis, 2010	0.920	0.830	1.020
Cohort		0.870	0.778	0.972
Overall		0.862	0.787	0.945



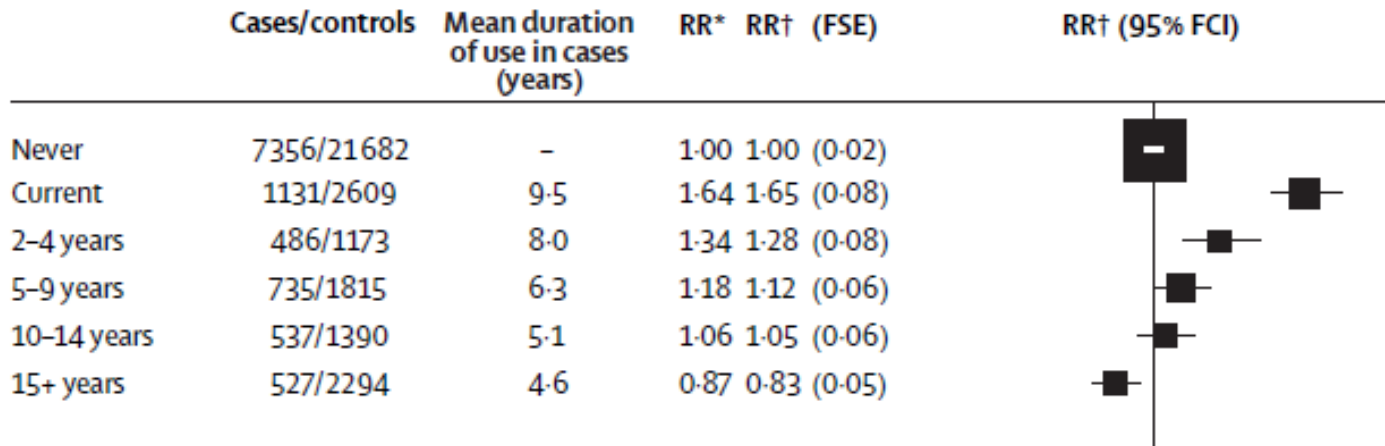
5件の症例対照研究 + 8件のコホート研究
OR 0.86 [0.79-0.95]

OCと子宮頸癌リスク (metaanalysis)

A By duration of use of combined oral contraceptives



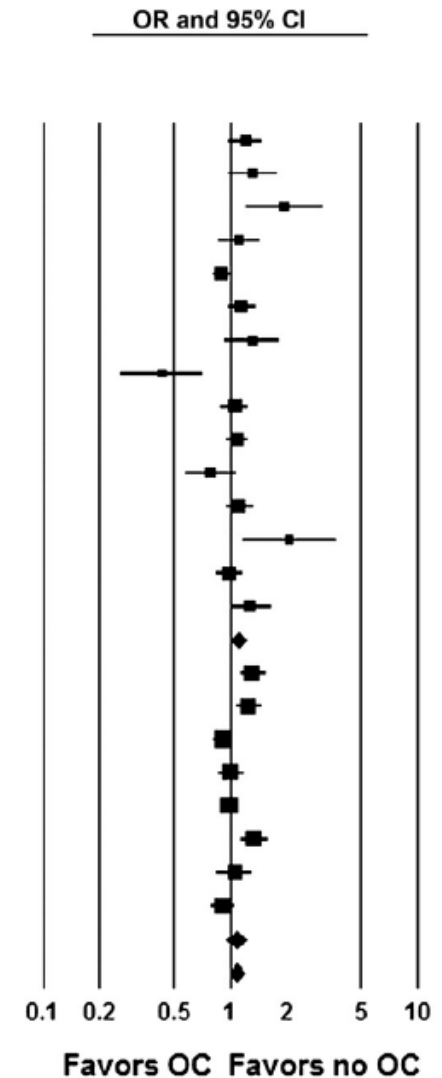
B By time since last use of combined oral contraceptives



- 5年以上のOC使用による浸潤子宮頸癌リスク : 1.90 [1.69-2.13]
- OC中止後5年で元に戻る

OCと乳癌リスク (metaanalysis)

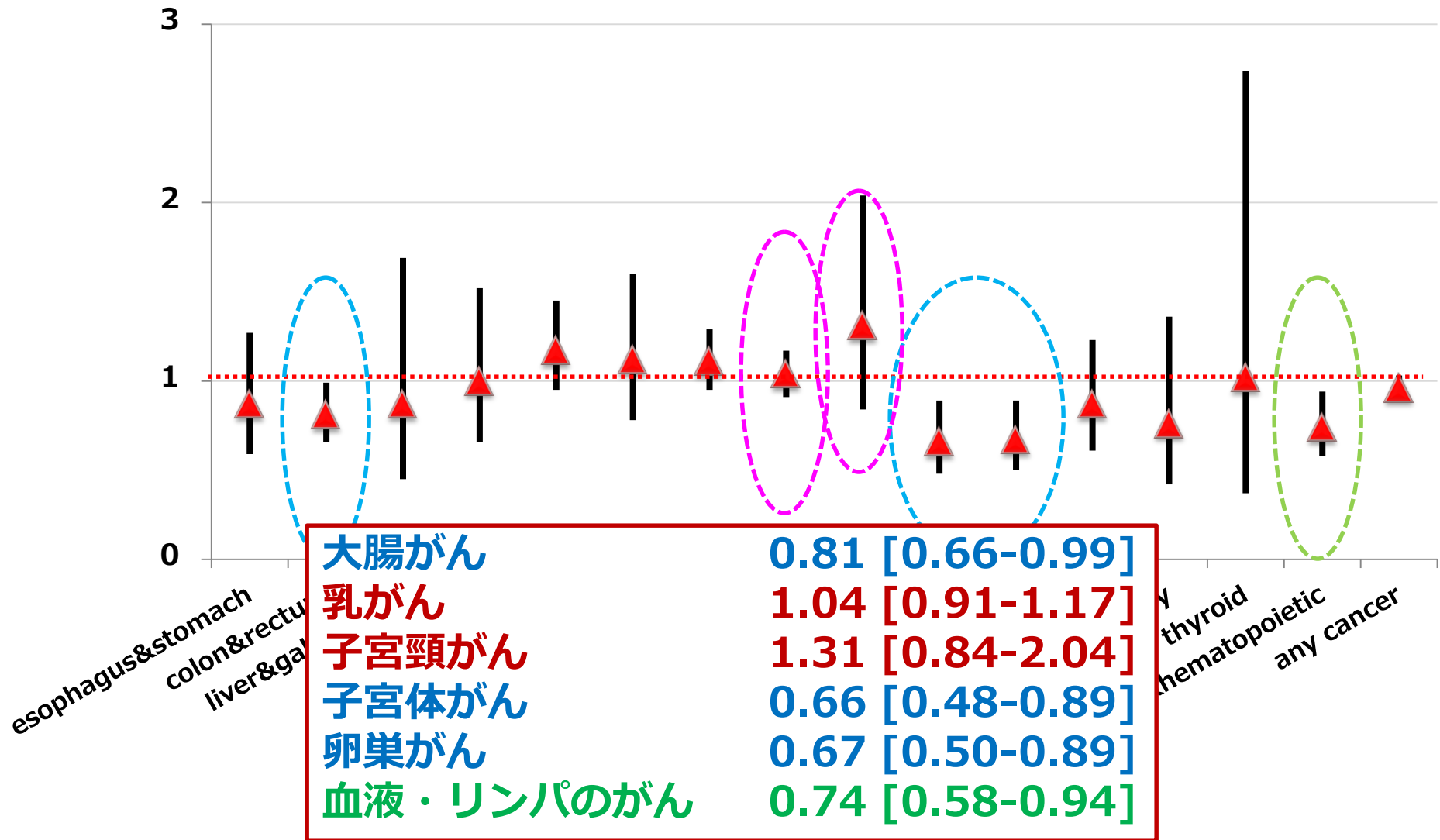
Group by Type	Study	OR	Lower limit	Upper limit
Case-control	Shapiro, 2000	1.200	0.980	1.470
Case-control	Van Hoftin, 2000	1.310	0.959	1.789
Case-control	Gomes, 2001	1.930	1.194	3.120
Case-control	Moorman, 2001	1.110	0.858	1.436
Case-control	Marchbanks, 2002	0.900	0.801	1.011
Case-control	Althuis, 2003	1.140	0.958	1.357
Case-control	Suter, 2003	1.300	0.919	1.838
Case-control	Wrensch, 2003	0.430	0.258	0.716
Case-control	Shantakumar, 2007	1.050	0.890	1.239
Case-control	Sweeney, 2007	1.080	0.940	1.240
Case-control	Lee, 2008	0.780	0.569	1.069
Case-control	Phillips, 2009	1.110	0.937	1.315
Case-control	Lumachi, 2010	2.060	1.143	3.711
Case-control	Xu, 2011	0.980	0.833	1.154
Case-control	Urban, 2012	1.280	1.000	1.639
Case-control		1.088	0.986	1.201
Cohort	Kumle, 2002	1.300	1.111	1.521
Cohort	Dumeaux, 2003	1.250	1.070	1.460
Cohort	Dumeaux, 2005	0.910	0.807	1.026
Cohort	Vessey, 2006	1.000	0.852	1.173
Cohort	Hannaford, 2007	0.980	0.872	1.102
Cohort	Lund, 2007	1.330	1.111	1.592
Cohort	Dorjgochoo, 2009	1.050	0.841	1.311
Cohort	Rosenblatt, 2009	0.900	0.783	1.034
Cohort		1.072	0.955	1.203
Cohort		1.081	1.003	1.165



15件の症例対照研究 + 8件のコホート研究
OR 1.081 [1.003-1.165]

OC使用と様々な癌の発生率比

- UK Cohort Study (UKRCGPOCS, 46 022 women, 1968-, **44 yrs**)





**intrauterine device (IUD)
levonorgestrel intrauterine system
(LNG-IUS)**

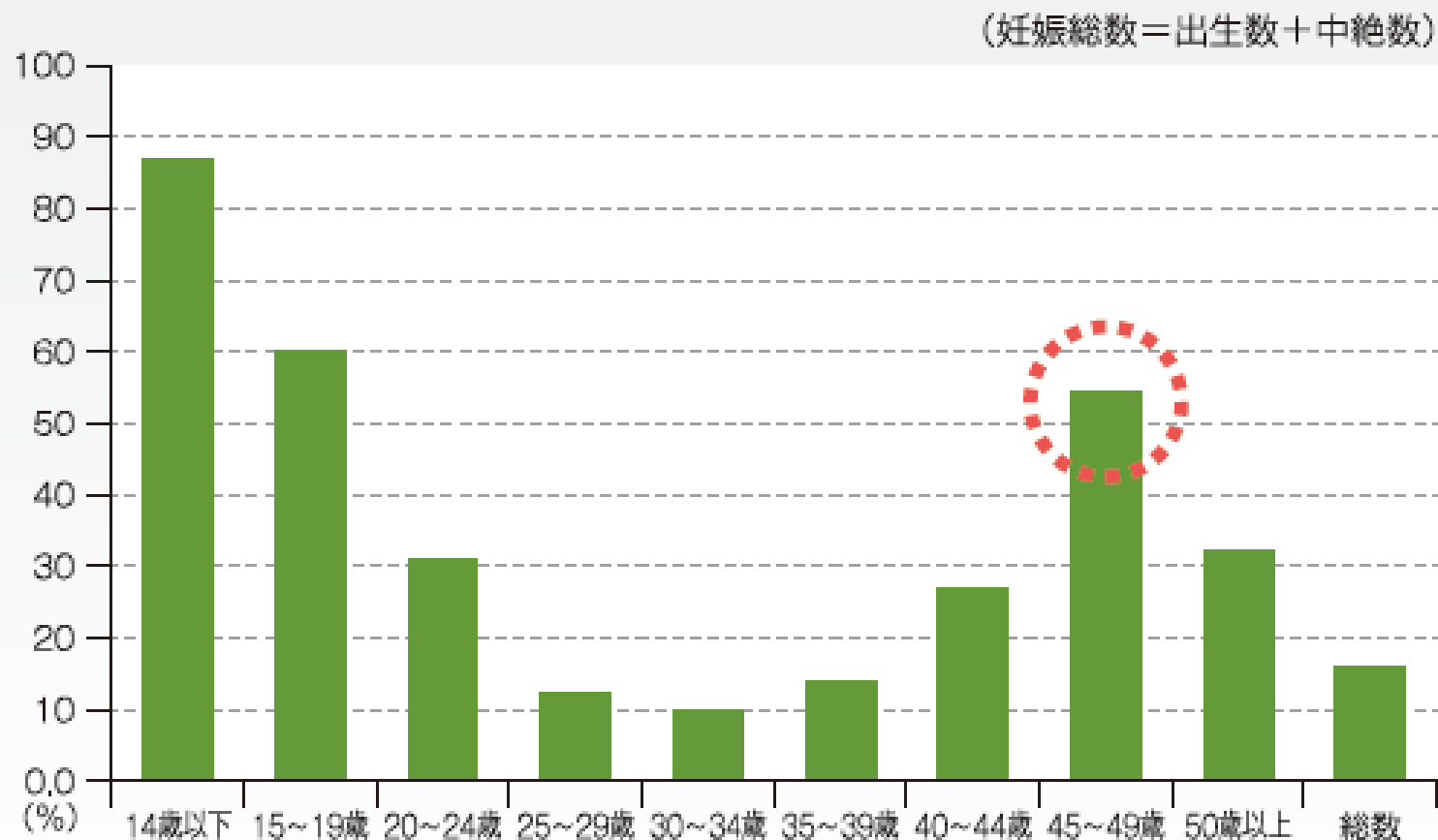
CQ406 子宮内避妊用具(IUD)・レボノルゲストレル放出子宮内システム(LNG-IUS)を装着する時の説明は？

Answer

以下のことを説明する。

1. 避妊を目的とする場合，完全な避妊はできないこと。
(A)
2. 妊娠の疑いがある場合にはただちに受診すること。
(A)
3. 位置の確認と交換のため定期的に受診すること。
(B)
4. 出血，感染，穿孔などの有害事象および自然脱落が起こりえること。(B)

周閉経期の避妊の重要性



妊娠総数100に占める中絶の割合(%)

CQ 117 何歳まで服用可能か？

Answer

1. 健常女性では閉経移行期まで服用することができるが、**40歳以上の未閉経者では慎重投与とし、閉経以降あるいは50歳以降は投与しない。** (C)
2. 習慣的喫煙者は35歳以上で服用を原則不可とする。
(B)

AGE*

a) Menarche to < 40 years

b) \geq 40 years

1

2

周閉経期に使用可能な避妊法（1）

➤ バリア法（コンドーム）

メリット	✓ 簡便である（医師による装着や除去を必要としない）
デメリット	✓ OCやIUS・IUDに比べると、避妊効果が劣る

➤ 子宮内避妊器具（銅付加IUDなど）

- 子宮内に異物を挿入することにより、異物反応を起こす
 - 精子の運動を阻害する
 - 精子・卵子の受精を阻害する

メリット	<ul style="list-style-type: none">✓ 一度の装着で数年にわたる長期の避妊が可能✓ 毎日避妊のことを考える必要がない✓ 授乳中でも使用できる*1
デメリット	<ul style="list-style-type: none">✓ 月経血量が増えることがある✓ 医師による装着・除去が必要である

ノバT™380



* 1：ただし、授乳中の女性は子宮穿孔の可能性が高くなるので注意すること

周閉経期に使用可能な避妊法（2）

➤ 黄体ホルモン付加型子宮内システム（LNG-IUS）

- 黄体ホルモン（LNG）が子宮内膜に作用する
 - 子宮内膜を萎縮させ、受精卵の着床を阻害する
 - 子宮頸管粘液を粘調化させ、精子の進入を阻害する

ミレーナ™52mg

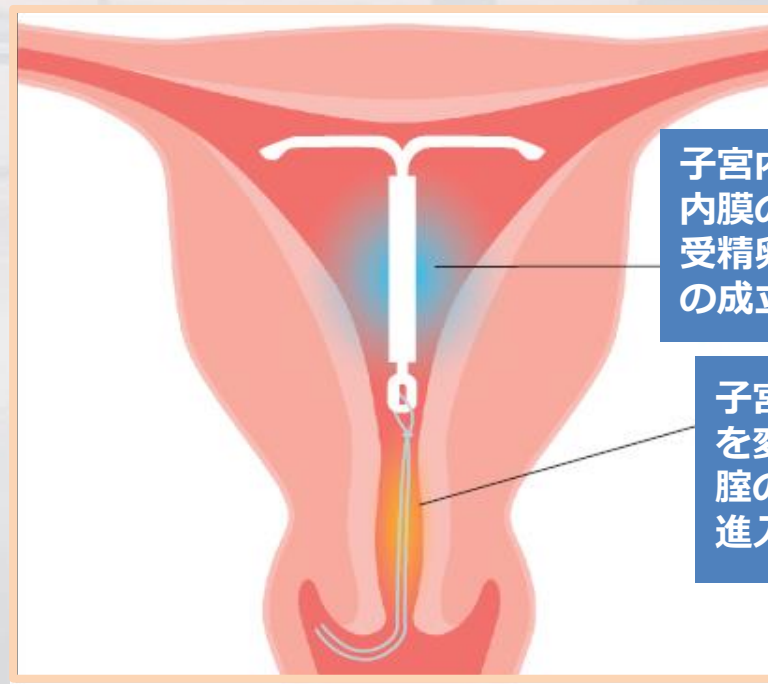
メリット	<ul style="list-style-type: none">✓ 一度の装着で数年にわたる長期の避妊が可能✓ 毎日避妊のことを考える必要がない✓ 月経血量が減少する
デメリット	<ul style="list-style-type: none">✓ 装着後初期に月経時期以外の出血が続くことがある✓ 医師による装着・除去が必要である



LNG-IUS : 避妊

黄体ホルモン (LNG) が子宮内膜に直接作用することにより：

- 子宮内膜の肥厚を抑制して受精卵の着床を妨げる
- 子宮の入口の粘液を変化させて精子の進入を妨げる

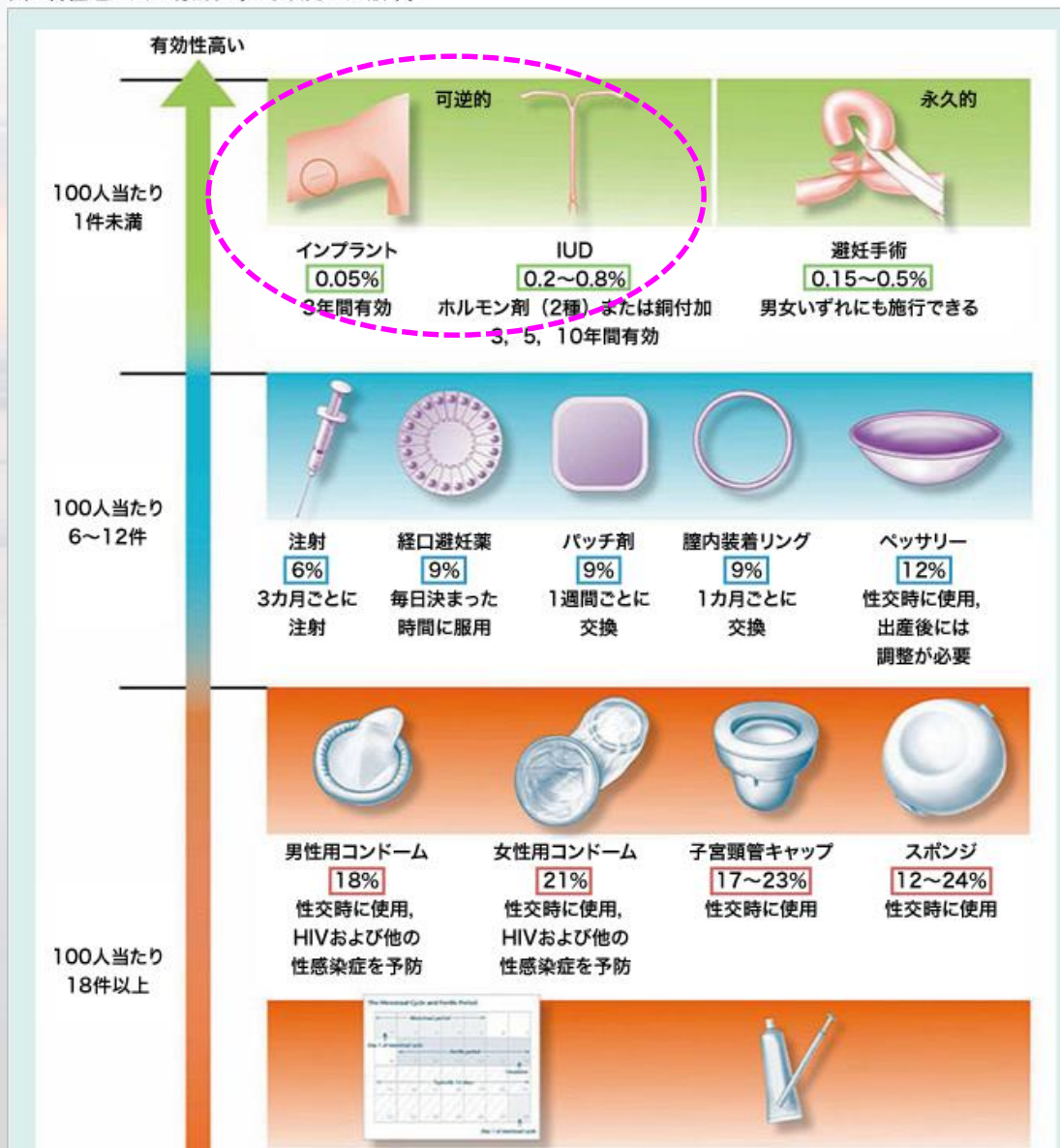


子宮内膜に作用して内膜の肥厚が抑制され受精卵の着床 (妊娠の成立) を妨げる

子宮の入口の粘液を変化させて精子が腔の中から子宮内へ進入するのを妨げる

日本では2007年に「避妊」を適応として発売開始

図．各種避妊法の有効性（1年以内の妊娠率）



**Long-Acting Reversible Contraception (LARC)
= IUD + implant**

避妊法：効果の比較

Table 1

Percentage of women experiencing an unintended pregnancy during the first year of typical use and the first year of perfect use of contraception and the percentage continuing use at the end of the first year.

Method column (1)

		理想的使用	一般的使用
No method ^d			
Spermicides ^e			
Fertility awareness-based methods			
Standard Days method ^f			
TwoDay method ^f			
Ovulation method ^f			
Symptothermal method ^f			
Withdrawal			
Sponge			
Parous women			
Nulliparous women			
Condom ^g			
Female (fc)	21	5	41
Male	18	2	43
Diaphragm ^h	12	6	57
Combined pill and progestin-only pill	9	0.3	67
Evra patch	9	0.3	67
NuvaRing	9	0.3	67
Depo-Provera	6	0.2	56
IUCs			
ParaGard (copper T)	0.8	0.6	78
Mirena (LNG)	0.2	0.2	80
Implanon	0.05	0.05	84
Female sterilization	0.5	0.5	100
Male sterilization	0.15	0.10	100

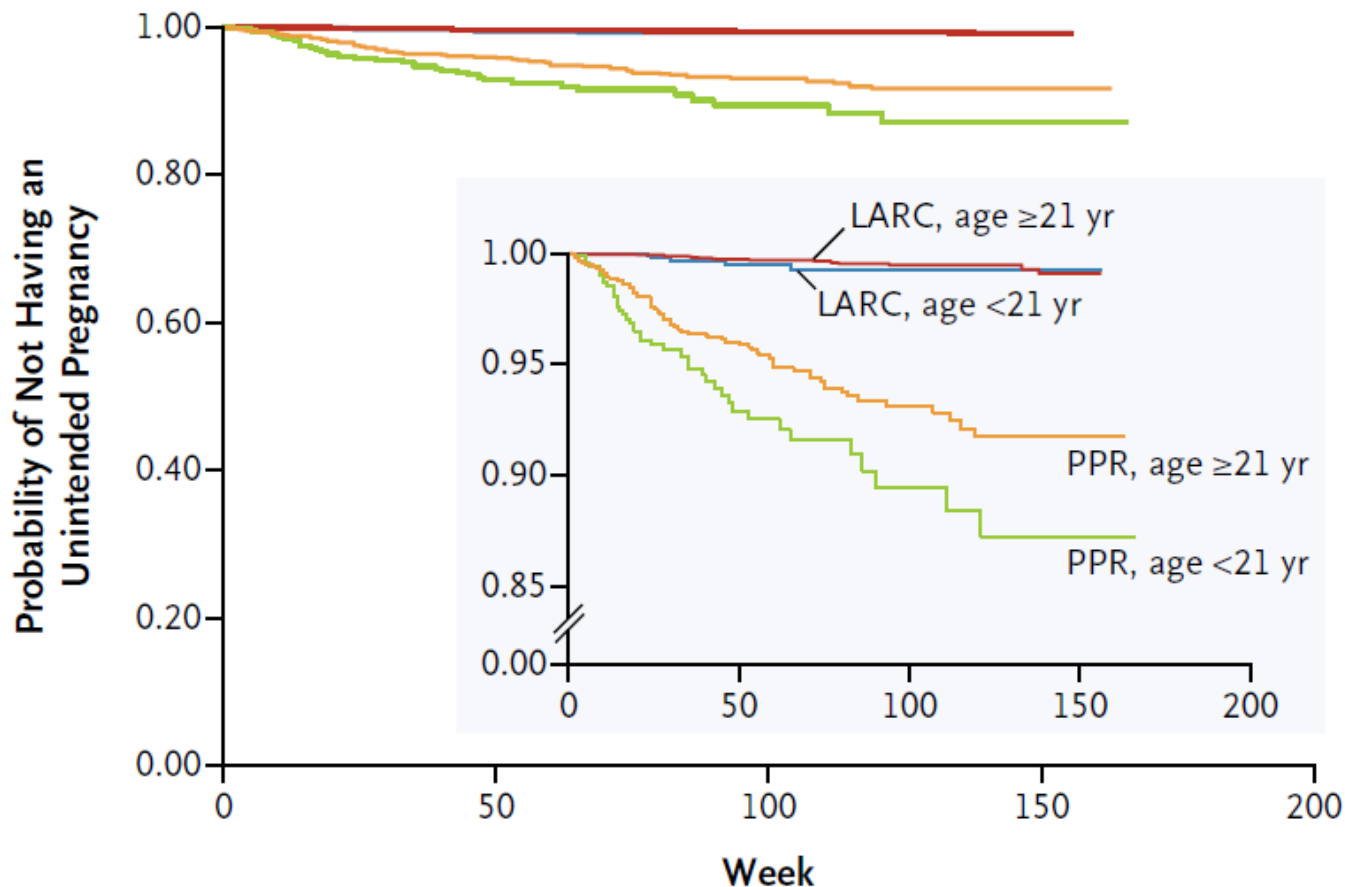
➤ パール指数 (1年間の避妊失敗率[%])

	理想的使用	一般的使用
コンドーム	2	18
OC	0.3	9
銅付加IUD	0.8	0.6
LNG-IUS	0.2	0.2

LAM is a highly effective, temporary method of contraception.ⁱ

PPR (pills, patch, ring) vs. LARC

- prospective cohort study (Contraceptive CHOICE, 2007-2011)
- reversible contraception of choice at no cost
- 7,486 participants, 334 unintended pregnancies



ACOG Practice Bulletin #186: Clinical Management Guideline 2017



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

ACOG PRACTICE BULLETIN

Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists

NUMBER 186, NOVEMBER 2017

(Replaces Practice Bulletin Number 121, July 2011)

Committee on Practice Bulletins—Gynecology. This Practice Bulletin was developed by the Committee on Practice Bulletins—Gynecology and the Long-Acting Reversible Contraception Work Group in collaboration with Eve Espey, MD, MPH; and Lisa Hofler, MD, MPH, MBA.

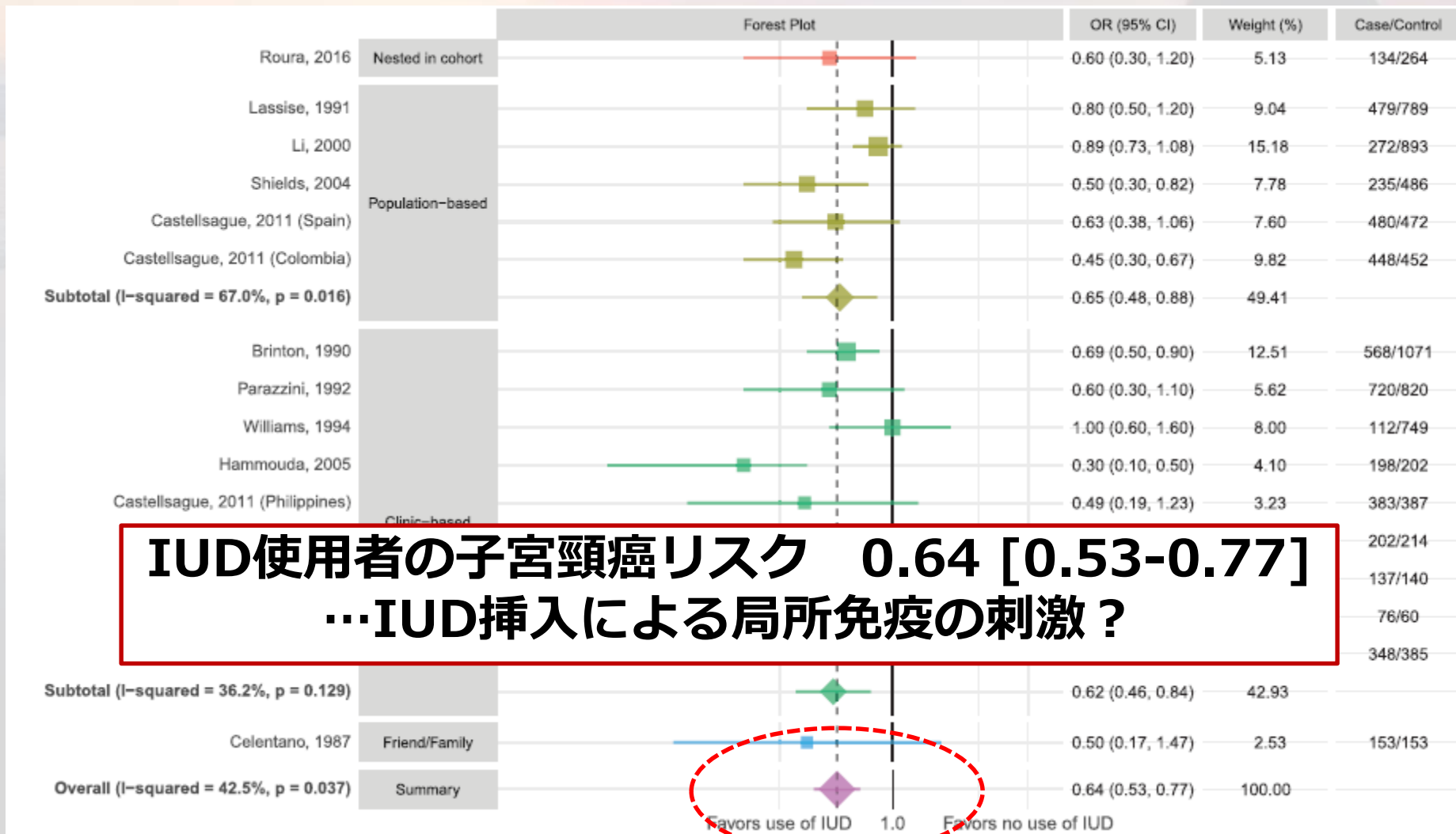
Long-Acting Reversible Contraception:

Long-Acting Reversible Contraception(LARC)の推奨:

- 妊娠初期人工妊娠中絶術直後のIUD挿入 [推奨度A]
- 経膣/帝王切開分娩直後(胎盤娩出10分以内)のIUD挿入 [推奨度B]

IUDと子宮頸癌リスク

- metaanalysis (16 studies)



IUD使用者の子宮頸癌リスク 0.64 [0.53-0.77]
…IUD挿入による局所免疫の刺激？



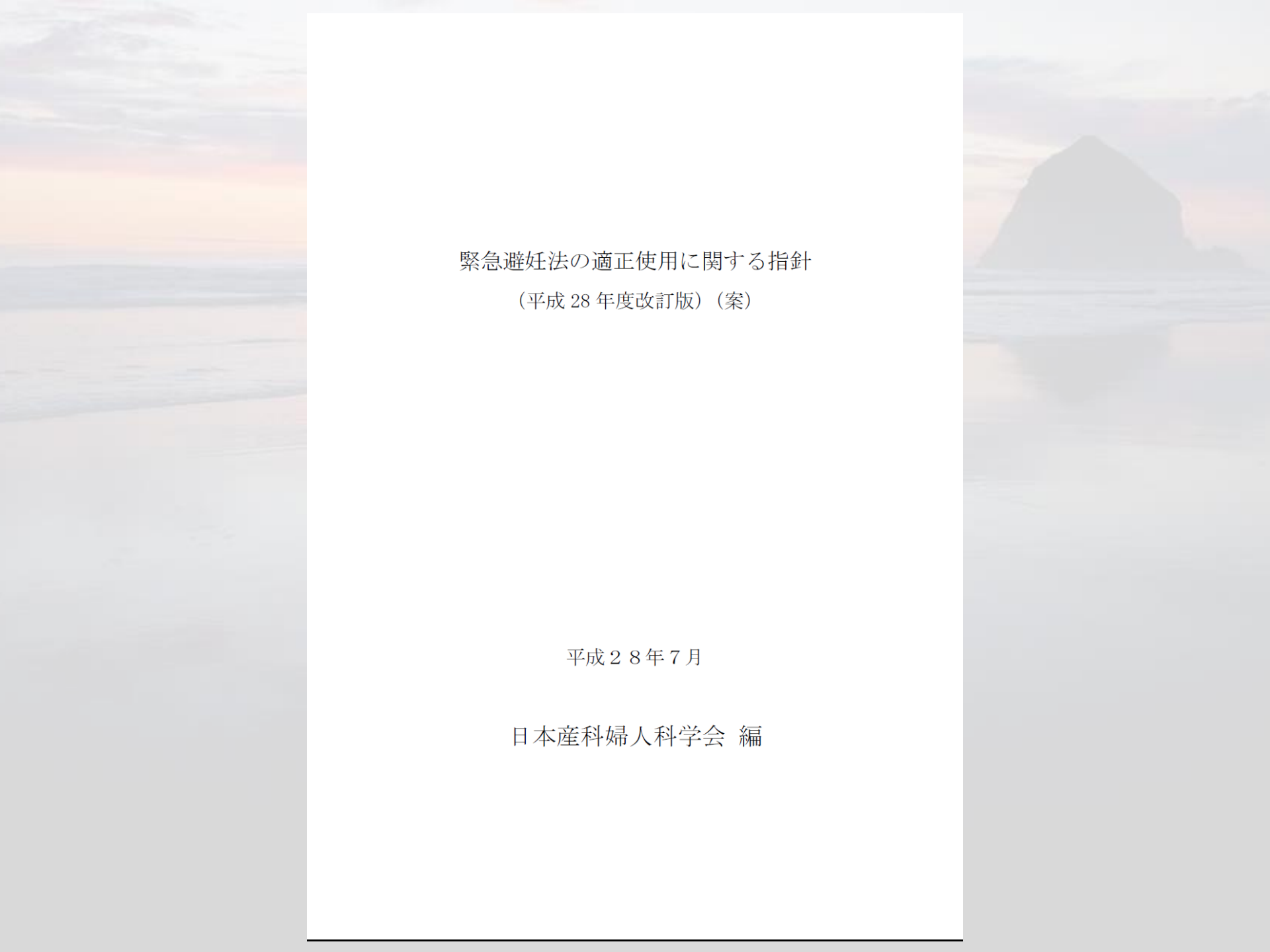
Emergency Contraception (EC)

CQ404 緊急避妊法の実施法とその留意点は？

Answer

「緊急避妊法の適正使用に関する指針」(日本産科婦人科学会編, 平成28年度改訂版)を参考に, 緊急避妊法(emergency contraception ; EC)について情報を提供し, 必要に応じて実施する.

1. 性交後72時間以内にレボノルゲストレル(levonorgestrel ; LNG)単剤1.5mg錠を確実に1錠服用する. (B)
2. 内服以外の方法として性交後120時間以内に銅付加子宮内避妊具を使用する. (C)
3. ECを行っても妊娠する可能性があることを説明し, 必要に応じて来院させ妊娠の確認を行う. (B)
4. 以後, より確実な避妊法の選択を勧める. (B)



緊急避妊法の適正使用に関する指針
(平成 28 年度改訂版) (案)

平成 2 8 年 7 月

日本産科婦人科学会 編

緊急避妊法の適正使用に関する指針 (平成28年度改訂版)

第一章 緊急避妊法(EC)とは

第二章 緊急避妊薬 (レボノルゲストレル単剤)

第三章 緊急避妊薬 (銅付加子宮内避妊具)

外来ガイドラインCQ404 Answer1

内服以外の方法として**性交後120時間以内に銅付加子宮内避妊具を使用する。(C)**

第四章

緊

➤ ECにおける銅付加IUDの利点：

- 1) ECとしての効果高い
- 2) 120時間後まで挿入可能
- 3) EC後に継続的に使用可能

緊急避妊法の適正使用に関する指針 (平成28年度改訂版)

第一章 緊急避妊法(EC)とは

第二章 緊急避妊薬 (レボノルゲストレル単剤)

外来ガイドラインCQ404 Answer1

性交後72時間以内にレボノルゲストレル (levonorgestrel ; LNG)単剤1.5mg錠を確実に1錠服用する。(B)

第三章 緊急避妊薬 (銅付加子宮内避妊具)

第四章 緊急避妊法に関する追加事項

緊急避妊法の適正使用に関する指針 (平成28年度改訂版)

第一章 緊急避妊法(EC)とは

第二章 緊急避妊薬 (レボノルゲストレル単剤)

外来ガイドラインCQ404 Answer1

性交後72時間以内にレボノルゲストレル (levonorgestrel ; LNG)単剤1.5mg錠を確実に1錠服用する。(B)



2011年5月
ノルレボ™錠 0.75mg 販売開始
2016年4月
ノルレボ™錠 1.5mg 販売開始

Yuzpe regimen (1974)

- 無防備な性交の72時間以内とその12時間後に、合計200mcgのEEと2.0mgのnorgestrel (NG) を2回に分けて服用する方法
- A. Albert Yuzpe (1936-) はカナダの産婦人科医



Abraham Albert Yuzpe
(1936-)

「ピル」の種類 (2018年4月現在)

□ “中・高用量ピル” (EE/ME >50mcg) [効能効果：月経周期異常など]

- ルテジオン™ (あすか/武田, 1963-) CMA 2mg / ME 50mcg (~EE 35mcg)*
- ソフィア™C (あすか/武田, 1967-) NET 2mg / ME 100mcg (~EE 70mcg)*
- ソフィア™A (あすか/武田, 1974-) NET 1mg / ME 50mcg (~EE 35mcg)*
- **プラノバル™ (あすか/武田, 1979-) NG 0.5mg / EE 50mcg**

[* メストラノール入手困難のため2019年1月販売中止予定]

□ “低用量ピル” (EE 30~40mcg) = “OC”

➤ 1相性

- マーベロン™21/28 (MSD, 2005-) DSG 0.15mg / EE 30mcg
- = ファボワール™錠21/28 (富士, 2011-) DSG 0.15mg / EE 30mcg

➤ 3相性

- シンフェーズ™ (MSD, 2005-) DSG 0.15mg / EE 30-40mcg
- トリキュラー™ (MSD, 2005-) DSG 0.15mg / EE 30-40mcg
- = アンジュ™21/ (MSD, 2005-) DSG 0.15mg / EE 30-40mcg
- = ラベルフィーユ™ (MSD, 2005-) DSG 0.15mg / EE 30-40mcg

日本におけるYuzpe法：

**プラノバル™錠
72時間以内に2錠内服
その12時間後にさらに2錠内服**

Cochrane Review (2017): Levonorgestrel (LNG) vs. Yuzpe

□ 115 trials, 60 479 women

➤ LNG vs. Yuzpe

- **pregnancy: RR 0.57 (0.39-0.84)**
- nausea: RR 0.40 (0.36-0.44)
- vomiting: RR 0.29 (0.24-0.35)

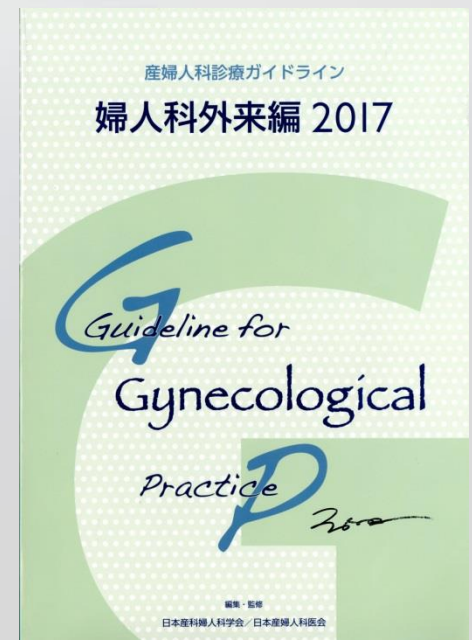
- 海外では以下の薬剤もECとして使用されている
- mifepristone/RU-486 (PR antagonist)
 - ulipristal (SPRM)

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2017 (CQ404-406)

CQ404 緊急避妊法の実施法とその留意点は？(EC)

CQ405 経口避妊薬(OC)を処方するときの説明は？

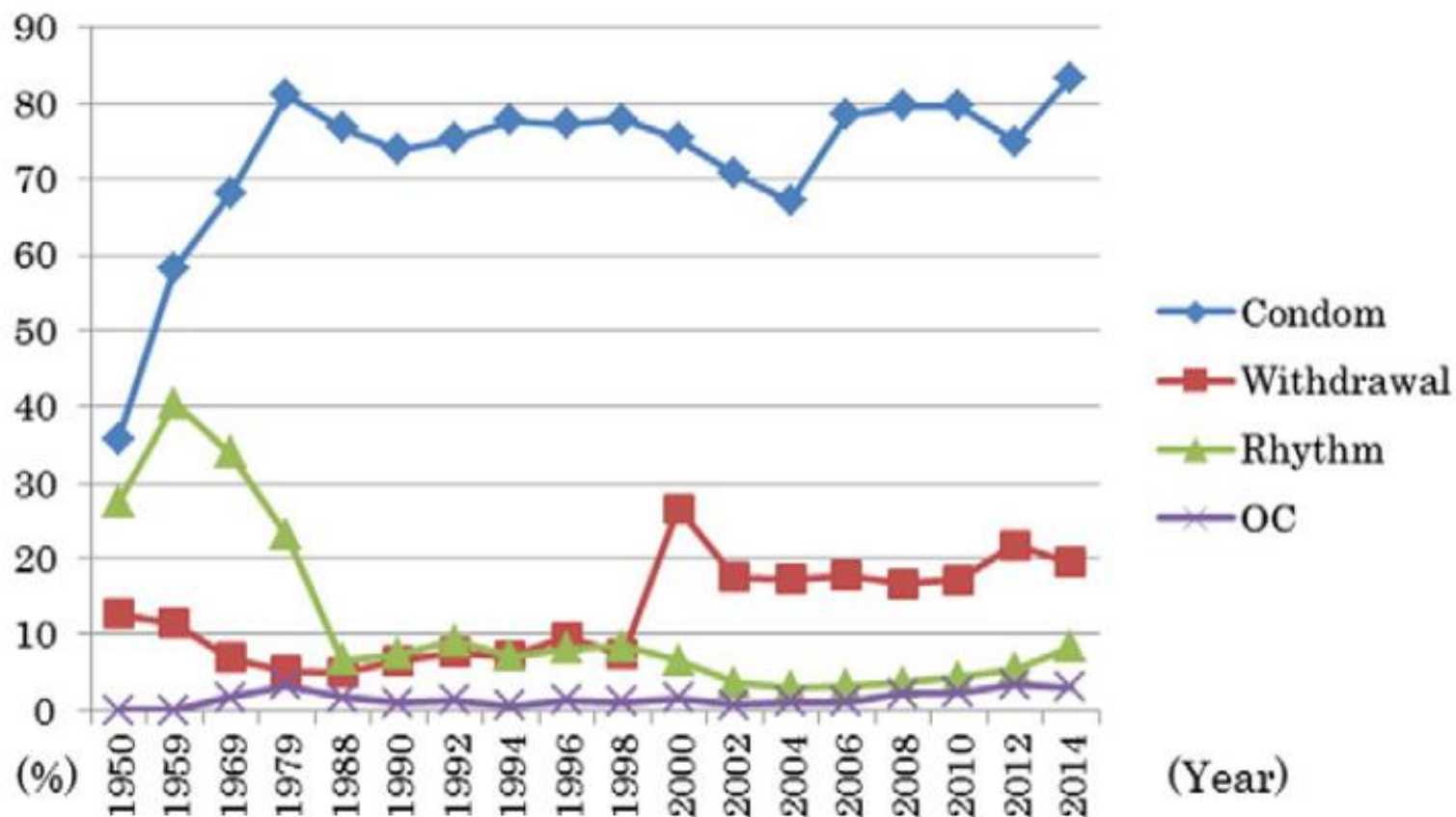
CQ406 子宮内避妊用具(IUD)・レボノルゲストレル放出子宮内システム(LNG-IUS)を装着する時の説明は？



日本における避妊法選択の

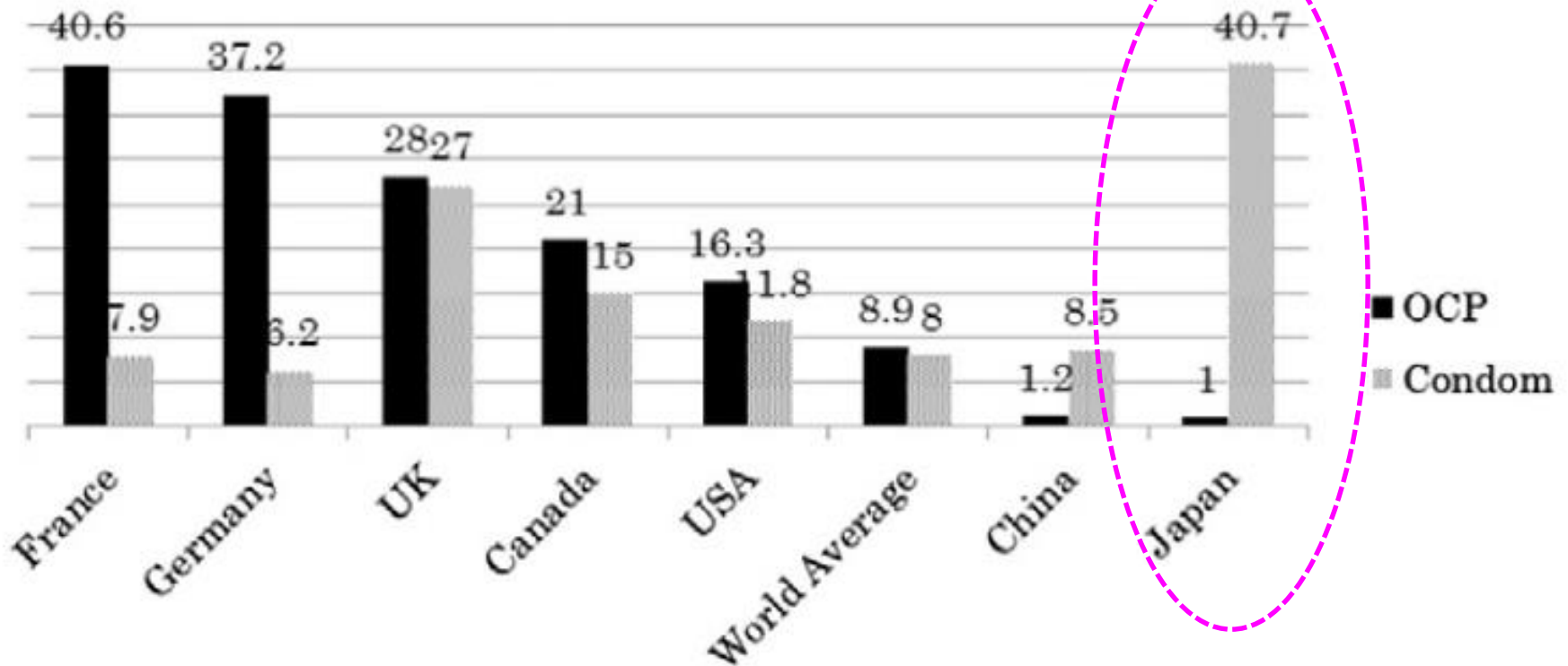
第1位	コンドーム	83.4%
第2位	膣外射精	19.5%
第3位	オギノ式	8.3%
第4位	OC	3.0%

- 16-49歳の全女性における避妊法の使用
- 毎日新聞社「全国家族計画世論調査」(1950-2000) & 日本家族計画協会「男女の生活と意識に関する調査」(2002-2014)



日本における避妊法選択の現状 (2)

- 16-49歳の既婚女性における避妊法の使用割合 (2011年)
- UN World Contraceptive Patterns 2013



謝辞

ご清聴いただきありがとうございました。

発表の機会をお与えいただいた八重樫伸生先生、また座長の労をお執りいただいた武田卓先生に御礼申し上げます。

東都名所 御茶ノ水之図
昇亭北寿 (1830)



TMDU

TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY