

ピルの薬理と使用法について

国立公衆衛生院 保健統計人口学部 田中 千恵 林 謙治

はじめに

経口避妊薬は望まない妊娠を防止するための方法の1つであるが、厚生省においては承認すべきかどうかについて、議論が重ねられてきた。本研究では参考資料に供すべく、「ピルの薬理と使用法について」医学中央雑誌等を中心に主に 90 年代の文献を検索してまとめた。

ピル

経口避妊薬は、主に性ホルモンによる避妊法で下記のように分類でき、中でも混合型ピル（特に低用量ピル）は、estrogen と progestogen の排卵抑制、精子・卵運動抑制や胞胚の着床抑制作用により、避妊効果を現し避妊率や副作用の点からみても有効かつ有用性であると言われている。一般に“ピル”とは混合型ピルのことを意味し、低用量ピルは estrogen 50 μ g 以下（未満との意見もある）、progestin(norethisterone 系) 1.0mg 以下を示す。

(図 1 参照)

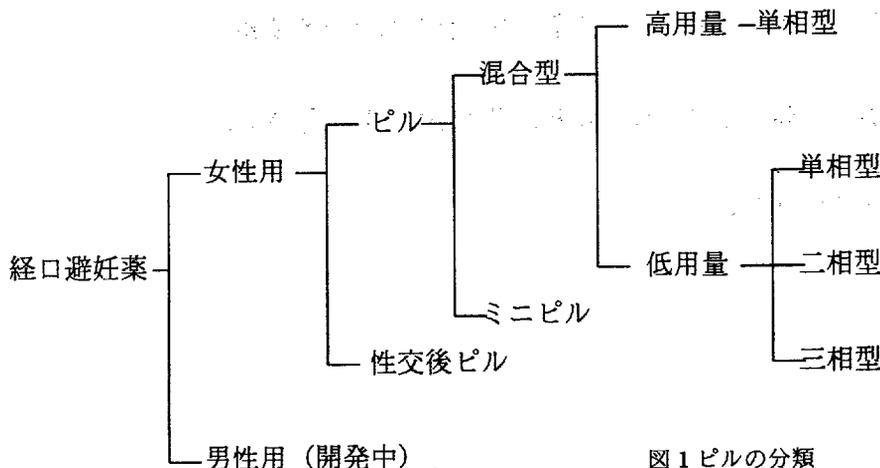


図 1 ピルの分類

I. 成分と化学構造式

ピルの成分は、性ホルモンである estrogen(卵胞ホルモン)と gestagen(黄体ホルモン様作用をもつ物質)である。

1) Estrogen

天然 estrogen の中では最も有効なものが estradiol であるが、天然のものに比べ合成 estrogen の方が経口投与時の生理活性が高いため、主に合成 estrogen が使われている。estradiol から ethinyl estradiol、更に mestranol が合成誘導されたが mestranol は生体内で生物活性が低いために、今では殆ど ethinyl estradiol が用いられている。

(図 2 参照)

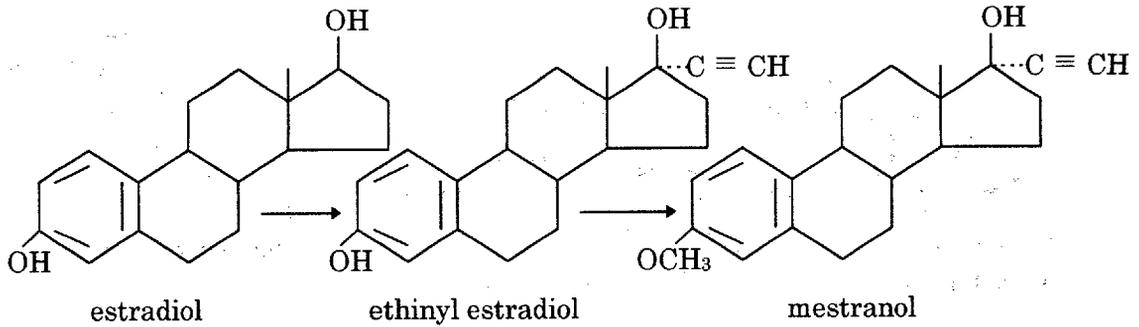


図2 estrogen

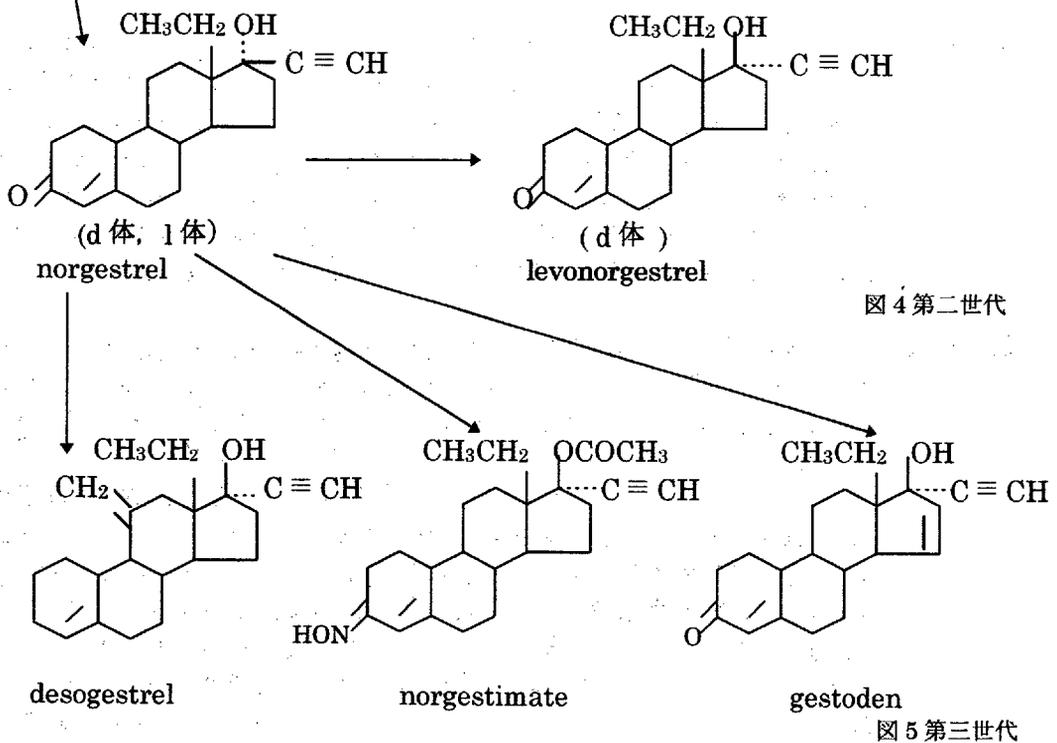
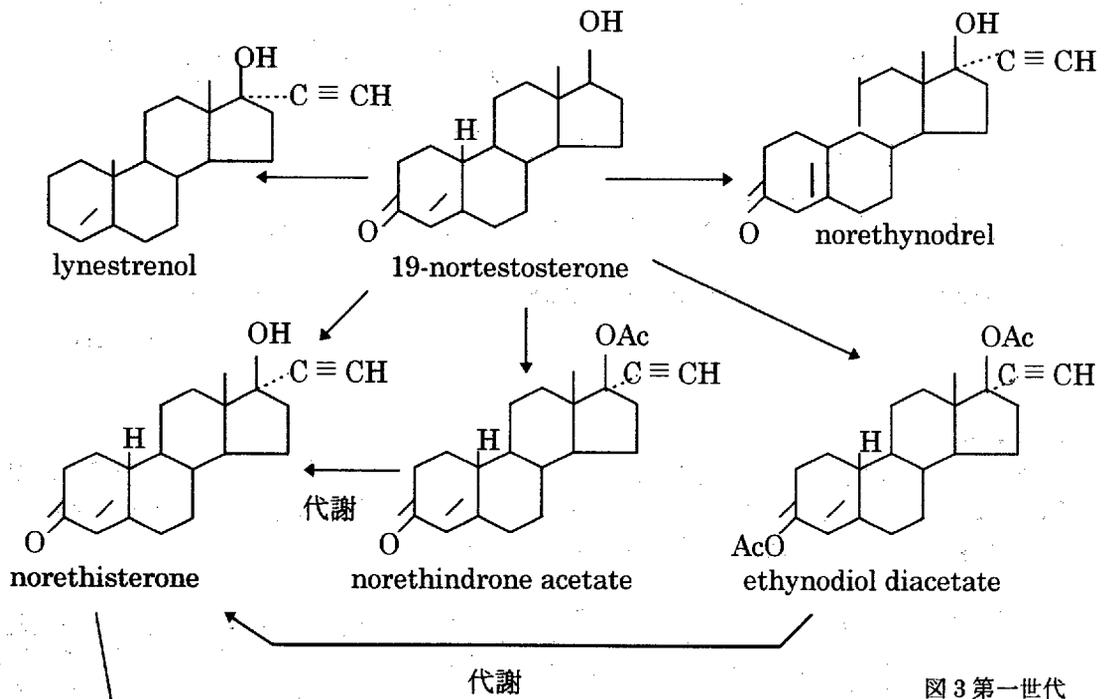
2) Gestagen

天然 progestin(黄体ホルモン)では、progesterone が最も重要であるが経口投与では殆ど吸収されないために、合成 progestin が使われている。合成 progestin は開発が繰り返され今は第一世代、第二世代、第三世代のものがある。

第一世代： testosterone から合成誘導された norethisterone, lynestrenol, norethynodrel, norethindrone acetate や ethynodiol diacetate であり、後二者は代謝されて norethisterone になるため半減期もより長くなると考えられているが、用いる量が微量のためか効果に有意差はないようである。(図3参照)

第二世代： norethisterone から合成誘導された norgestrel, levonorgestrel であり、前者は norethisterone より progesterone receptor との親和性が強化されるため、progesterone 活性が第一世代に比べて強いので norethisterone 1 mg に対し、norgestrel 0.5 mg で有効を示す、更に後者は norgestrel の光学異性体二種の中、活性を有する d 体(右旋体)だけを用いたので前者の半分の量で有効である。しかも両者とも血栓塞栓性疾患のリスクを増す estrogen 活性を有しないので副作用の点から見てもより有効になったと言える。(図4参照)

第三世代： norgestrel より合成誘導された、desogestrel, norgestimate, gestoden であり、それぞれ desogestrel は levonorgestrel より progesterone 活性は強く、androgen receptor との親和性は弱くなるため、冠動脈性心疾患の危険因子である LDL(低密度リポ蛋白)コレステロールを下げ、逆的作用がある HDL(高密度リポ蛋白)コレステロールを上げることによって、脂質代謝に好影響を与える。norgestimate は progesterone 活性は第二世代と同じだが、androgen receptor との親和性が desogestrel よりも弱くなる。gestoden は androgen receptor との親和性は第二世代と同じだが、progesterone 活性は倍強化され 0.04 mg で効果があらわれる。しかし、'95年の11月の新聞記事(朝日、日経)に記載されたが、英国にて第三世代のピルに血栓症発生率が高いという報告もある。(図5参照)



II. 用法(混合型ピル)

原則として月経周期の5日目より服用を開始し、21日間毎日服用を一周期とし7日間休薬または鉄剤やビタミン剤などのプラセボを投薬して、次の周期を開始する。現在は服用開始が月経周期1日目や月経発来日の最初の日曜日など服用の目安がわかりやすくなってきている。また副作用の発現をなるべく少なくするため、ほとんど低用量ピルが用いられており、組成により次の3型に分けられている。(図6参照)

- 1)单相型 一定比率の estrogen と progestin を含むもの。
- 2)二相型 estrogen は一定量で progestin だけ 1日目～10日目までを、11日目～21日目までの量より低用量にしたもの。
- 3)三相型 estrogen は一定量で progestin だけ三段階に分けて増量していくものや、progestin だけ二段階目のみ増量されているもの、estrogen が二段階目のみ増量し progestin が徐々に増量していくもの。三相型は性ホルモンのバランスを体の周期により近づけるために、さらに低用量になっているので飲み忘れに気を付けて確実に連用することが重要である。

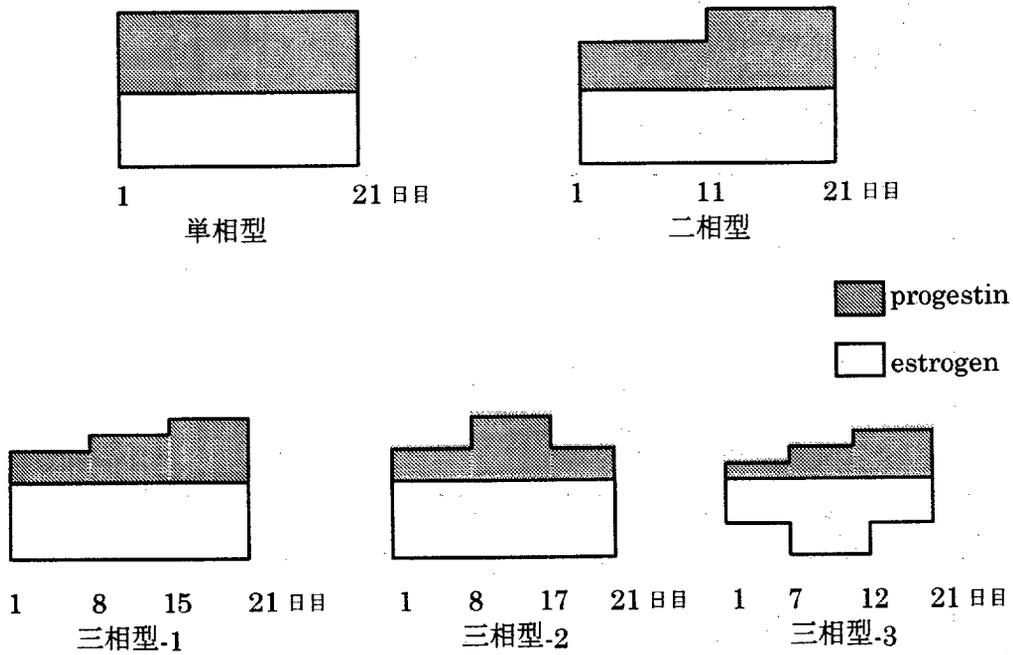


図6 混合型ピル

参考までに国内で使用又は申請中の低用量ピルと欧米で入手可能な低用量ピル（日本のメーカーと対応し易いもの）を表にまとめてみた。高用量ピルに関しては、治療目的の保険薬として発売されているもので国内では9品目ほどある。また estrogen が約 $50 \mu\text{g}$ の中用量ピルとも呼ぶものは国内で7品目、申請中の estrogen $50 \mu\text{g}$ 未満になる低用量ピルは12品目（单相型=4品目、二相型=1品目、三相型=7品目）で、三相型が多い。

（表1, 2, 3参照）

低用量ピル

EE:ethinyl estradiol ME:mestranol
 NET:norethisterone NRG:norgestrel
 LNG:levonorgestrel LYN:lynestrenol
 DSG:desogestrel NGM:norgestimate
 EDA:ethynodiol diacetate GSD:gestoden

单相型 表1

商品名 又は 開発コード (日本)	メーカー	商品名 (欧米)	メーカー	estrogen	μg	progestin	mg
					50		
エデュレン	サール 大日本	Demulen 1/50	Searle	EE	50	EDA	1.0
ドオルトン プラノパール	日本シュering 日本ワイス	Orval	Wyeth	"	"	NRG	0.5
ソフィア A ノアルテン D ₁	帝国ソーキ 塩野義	Norinyl 1+50	Syntex	ME	"	NET	1.0
ビホープ A	富士製薬	Ortho-Novum 1/50	Ortho	"	"	"	"
ロ・リンデオール	日本オルガノン			"	48	LYN	1.6
					<50		
		Demulen 1/35	Searle	EE	35	EDA	1.0
		Norinyl 1+35	Syntex	"	"	NET	"
OJK-1/35 (オーソ M)	ヤンセン協和	Ortho-Novum 1/35	Ortho	"	"	"	"
NSD-1(ノリニール M・シンフェーズ M)	第一製薬 日本シテックス	Brevicon	Syntex	"	"	"	
		Modicon	Ortho	"	"	"	"
		Lo-Orval	Wyeth	"	30	NRG	0.3
		Nordette	"	"	"	LNG	0.15
Org 5187 (マーベロン)	日本オルガノン	Marvelon	Organon	"	"	DSG	"
		Cilest	Ortho	"	35	NGM	0.25
		Minulet	Wyeth	"	30	GSD	0.075
		Femovan	Schering	"	"	"	"

二相型 表2

ME 3501 (エリオット)	明治製薬	Ortho- Novum10/1	Ortho				
		(days 1~10)		EE	35	NET	0.5
		(days11~21)		"	"	"	1.0

三相型 表3

開発コード (商品名)	メーカー	商品名	メーカー	estrogen	μg	progestin	mg
OJK-7/7/7 (オーソ777)	ヤンセン協和	Ortho-Novum 7/7/7	Ortho				
		(days1~7)		EE	35	NET	0.5
		(days8~14)		"	"	"	0.75
		(days15~21)		"	"	"	1.0
NSD-3(ノリニール T・シンフェーズT)	第一製薬 日本シグマ	Tri-Norinyl	Syntex				
		(days1~7)		EE	35	NET	0.5
		(days8~16)		"	"	"	1.0
		(days17~21)		"	"	"	0.5
SH-B264(トリキュ ラー・リビアン)	日本シリング 山之内製薬	Triphasil Triquilar	Wyeth Schering				
LOC-31(トライディ オール・アンジェ)	ワイス・エーザイ 帝国ソーキ	(days1~6)		EE	30	LNG	0.05
		(days7~11)		"	40	"	0.075
		(days12~21)		"	30	"	0.125

Ⅲ. 副作用

1) 主な軽症

◎ estrogen が関与する症状：悪心・嘔吐，帯下，月経困難症，褐色斑。

悪心・嘔吐は第3周期頃まで発現しやすいが、続けて服用していくと減少してくる。また服用法を夕食後にすることも軽減される。月経困難症も服用を続けていくと減少してくる。帯下と褐色斑は服用の中止により回復する。

◎ progestogen が関与する症状：頭痛，乳房緊満感，腹部膨満感，ざ瘡，多毛。

頭痛，乳房緊満感，腹部膨満感も第3周期頃までに発現しやすく、やはり服用を続けていくと減少してくる。ざ瘡は progestogen の androgen 作用により悪化するが、estrogen は皮脂腺の活動を抑える作用があるので、progestogen と estrogen の配合比で良くも悪くもなるため調整が必要である。多毛は服用の中止により回復する。

- ◎ 両方が関与する症状：不正性器出血(点状出血，破綻出血)，体重増加，消退出血の欠如。

不正出血や消退出血の欠如は性ホルモンの量を、排卵を抑制できる最低の用量に抑えている低用量ピルに関して起こることがある。不正出血は第1周期に多くみられるが、周期が進むにつれて減少するので点状出血は心配ないが、破綻出血は estrogen 使用量を増やすことを検討する必要がある。

しかし第3周期よりも長く続く場合は、流産，子宮頸癌等の腫瘍や骨盤内の感染症の疑いがあるので、検診が必要である。

消退出血の欠如は progestogen の子宮内膜増殖作用を抑制するためであるが、頻繁に消退出血が起こらない場合は、やはり estrogen 使用量を増やすなど工夫してみる必要がある。

体重増加は2~3 kgの増加がよく見られ、多くても5 kgでこれ以上は稀であるが、食欲増進による食事摂取量増加が原因であることが多いのでこの場合は摂取量を減らすと良い。

参考までに estrogen と progestogen の配合比を調整する必要がある副作用と申請中の低用量ピルの臨床試験の副作用結果と臨床検査所見を示しておく。

(表4¹⁰⁾，表5^{3),18)} 参照)

estrogen と progestogen のバランスを調整する必要がある副作用。 表4¹⁰⁾

○estrogen 過剰

悪心・嘔吐
子宮頸ムコール症
頸管ポリープ症
過多月経
過度色素沈着
子宮あるいは下肢痙攣
高血圧
片頭痛
乳房圧痛
めまい・眩暈
周期的体重増加
類線維腫の成長
頸管外反

○progestogen 過剰

食欲増進
持続的体重増加
疲労
過少月経
ざ瘡，脂漏性頭皮
脱毛
抑うつ
多毛
乳房縮小
リビドー(性的願望)の変化

○estrogen 不足

被刺激性，神経質症
月経周期早期あるいは
中期の破綻出血
月経周期外小出血の増加
顔面紅潮
過少月経
無月経
性交疼痛

○progestogen 不足

月経周期終盤での破綻出血
無月経
過多出血
体重減少

低用量ピルの臨床試験の副作用結果および臨床検査所見 表5 (3,18)

		単相型ピル			2相型ピル	3相型ピル			
開発コード		Org5187	NSD-1	OJK-1/35	ME3501	NSD-3	OJK-777	SHB264	LOC-31
会社名		日本オルガノン	第一製薬・ 日本シンテックス	ヤンセン協和	明治製菓	第一製薬・ 日本シンテックス	ヤンセン協和	日本シェーリング・ 山之内製薬	ワイス・ エーザイ・ 帝国ゾーキ
総投与症例数		952	385	519	685	435	624	821	627
総投与周期数		14,086	5,595	6,645	9,559	6,148	7,896	13,192	9,310
2年以上投与症例		167	136	84	120	125	106	292	147
パール指数*		0.08	0.22	0.19	0.00	0.59	0.00	0.40	0.29
有用度		93.7%	78.0%	93.7%	91.8%	83.5%	82.1%	92.7%	88.7%
不正出血	1周期	約 14.0%	42.3%	35.6%	39.0%	24.7%	33.5%	14.5%	11.6%
	3周期	8.1%	22.1%	19.7%	18.3%	12.8%	24.4%	6.8%	4.9%
消退出血 欠如例	1周期	1.28%	13.6%	4.9%	6.5%	11.5%	5.5%	—	0.7%
	3周期	1.32%	4.6%	5.0%	約 3.0%	4.3%	3.3%	—	0.4%
投与中止症例頻度		8.0%	16.1%	5.2%	9.1%	14.1%	5.3%	8.5%	9.6%
中止理由		1 吐き気	不正出血	肝機能障害	不正出血	不正出血	不正出血	悪心	悪心
		2 不正出血	悪心	抑鬱症状	体重増加	悪心	体重増加	嘔吐	嘔吐
		3 倦怠感	体重増加	血圧上昇	肝機能異常	破綻出血	湿疹	頭痛	頭痛
		4 嘔吐	浮腫		頭痛	食欲不振	頭痛	乳房緊満	不正出血
		5 頭痛	頭痛		倦怠感	倦怠感		肝機能異常	肝機能異常
副作用発生頻度		26.5%	46.2%	25.4%	30.4%	34.0%	42.0%	53.0%	30.3%
副作用出現率 (%)		吐き気 12	不正出血 16	悪心 11	悪心 17	不正出血 10	悪心 21	悪心 29	悪心 16
		乳房痛 8	点状出血 8	頭痛 7.7	頭痛 13	点状出血 6	頭痛 14	乳房緊満 20	頭痛 8
		頭痛 5	悪心 7	乳房痛 7	乳房痛 12	悪心 6	乳房痛 12	頭痛 15	嘔吐 5
		嘔吐 2	無月経 4	嘔吐 4	下腹痛 3	破綻出血 3	嘔吐 0.1	嘔吐 10	乳房痛 4
		倦怠感 1	体重増加 3	下腹部痛 3	浮腫 3	頭痛 3	下腹部痛 6	下腹部痛 6	不正出血 3
平均体重増 (kg)		1.2	-0.5	<0.5	<0.85	0.8	<0.65		<0.8
血圧		上昇傾向	僅かな上昇	上昇傾向	有意差なし	有意差なし	有意差なし		有意差なし
GOT		不変	不変	不変	不変	不変	不変	上昇	不変
GPT		低下傾向	不変	不変	不変	不変	不変	上昇	不変
フィブリノーゲン		上昇	不変	有意な上昇	上昇傾向	不変	有意な上昇	軽度低下	有意な上昇
アンチトロンピンⅢ		有意な低下						軽度低下	不変
プラスミノーゲン		有意な上昇	上昇			上昇		不変	有意な上昇
プロトロンピン時間			不変	短縮傾向	不変	不変	不変	不変	不変
活性化トロンボプラスチン時間			不変	短縮傾向	不変	不変	不変	不変	不変
総コレステロール		上昇傾向	上昇	不変	上昇傾向	上昇	上昇傾向	上昇傾向	不変
HDLコレステロール		有意な上昇	上昇	僅かな上昇	上昇傾向	上昇	上昇傾向	上昇	不変
LDHコレステロール		有意な低下	不変			不変			
トリグリセライド			上昇傾向	有意な上昇	上昇傾向	上昇	有意な上昇	上昇傾向	上昇

*パール指数：100人の婦人の1年間の性周期(1,300周期)に換算した場合の妊娠率
(1,300×妊娠例数/総投与周期)=Pearl index

2)主な重症

◎ estrogen が関与する症状：静脈血栓症，血栓塞栓症，虚血性心疾患，高血圧，脳卒中。

estrogen の血液凝固因子増加作用により、血小板凝固機能の亢進や血餅ができた場合にこれを溶解する線溶解性の低下に起因して、血栓症のリスクが増加する。FDA(米国食品薬剤局)のピルの禁忌 1~3(表 6 参照)は、この副作用によりリスクの増加または悪化が考えられるためである。しかし estrogen の低量化により、これらの副作用の発生率は低くなってきている。

◎ progestogen が関与する症状：虚血性心疾患(心筋梗塞), 高血圧, 脳卒中。

progestogen のもつ androgen 作用により脂質代謝に影響を与え、血中の HDL コレステロールを減少させ LDL コレステロールを増加させたり、HDL コレステロールの末梢血管に沈着したコレステロールを肝臓に移送する逆送を阻害し、動脈硬化を進行させる。FDA のピル禁忌 3 はこの副作用にも悪化が考えられるためである。しかし androgen レセプターとの親和性を弱くした progestogen の開発により、脂質代謝への影響を最小限に抑えていると言える。

これらの循環器系の副作用は、英国王立一般医協会の報告(表 7 参照)により喫煙と年齢に高い相関性を示し、35 歳以上の喫煙者ではリスクが高く特に 45 歳以上は著名に増加することが知られている。高血圧も加齢と服用期間が長ければ長いほどリスクが増し上昇率が明確になるのは、35 歳以上とされているが服用を中止すると下降してくることが多い。

ピルの禁忌(FDA) 表 6

1. 血栓性静脈炎または血栓性障害のあるもの。
2. 深在性血栓性静脈炎または血栓性塞栓性障害の 既応歴のあるもの。
3. 脳血管または冠動脈の疾患のあるもの。
4. 乳房癌腫の判明しているもの、またはその疑いの あるもの。
5. estrogen 依存性腫瘍の判明しているもの、 またはその疑いのあるもの。
6. 診断されていない性器異常出血のあるもの。
7. 妊娠の判明しているもの、またはその疑いのあるもの。

年齢別、喫煙別の循環器系疾患による死亡率とピル服用の危険率(10 万婦人 1 年当たりの死亡率)
*P<0.05, RCGP, 1981. 表 7

年齢	喫煙状態	ピル使用者	非使用者	相対危険率	10 万婦人 1 年当たりの過剰危険性
15~24	非喫煙者	0	0	-	0
	喫煙者	10.5	0	-	10.5
25~34	非喫煙者	4.4	2.7	1.6	1.7
	喫煙者	14.2	4.2	3.4	10.0
35~44	非喫煙者	21.5	6.4	3.3	15.1
	喫煙者	63.4	15.2	4.2*	48.2*
45 歳以上	非喫煙者	52.4	11.4	4.6*	40.9*
	喫煙者	206.7	27.9	7.4*	178.8*

◎ 発癌性について

乳癌：estrogen が癌の増殖を促進する可能性があることから、すでに存在している乳癌が悪化する可能性はあるため、FDA のピル禁忌(表 6)の 4~6 は必要である。しかし乳癌の発生については、増加の報告も減少の報告もあり関連について認められていない。

子宮頸癌：わずかに相対危険率の増加が報告されているが、子宮頸癌の発生が性行動に関連していることや、ピル服用による定期検診での早期発見も増加の要因と考えられるため、今のところ因果関係は不明である。

良性肝腫瘍：主に単状小結節過形成と肝細胞腺腫であるが、前者については頻度は非常に少ないがピルの服用のより、肝腫瘍が柔らかくなり破裂しやすくなるため、突然の肝破裂と大出血をおこすことがある。後者の年間発生率は、10万人当たりピル非服用者0.1人に対し、ピル服用者(低用量ピル2年以上)3.4人でわずかだが増加している。肝細胞腺腫の発生はestrogen(mestranol, ethinyl estradiol)との関与が知られている。長期服用の場合はこのことを念頭に入れて検診が必要である。

その他：糖耐性の悪化、抑うつ、胆嚢疾患の発生や母乳減少等があるが、糖耐性は両ホルモンの作用が関与し、胆嚢疾患の発生や母乳減少はestrogenが関与するが、ピルの低用量化やミニピルの使用によって、これらの副作用への影響はほとんど心配なくなっている。抑うつについては明らかではないが、progestogenの関与が考えられている。対処としてビタミンB₆を投与することにより症状は緩和されることが報告されている。

◎ 副効用について

子宮内膜癌：estrogenにより子宮内膜増殖が促進されるが、progestogenによってその作用が抑えられることにより子宮内膜癌の予防効果があると言われている。

卵巣癌：ピルが排卵を抑制するために、組織の修復・増殖の機会が減少することから卵巣癌の予防になるとも言われている。

月経異常：ピルの服用により規則的に月経がくるようになり、経血量も少なくなるため過多月経や月経困難症、貧血も改善される。

その他：progestogenが頸管粘液を濃厚かつ粘調にして、精子の運動を抑え生存率を下げることも避妊効果の1つになっているが、この頸管粘液が細菌を防ぐことにより、骨盤内炎症性疾患の防止にもなっている。他に子宮外妊娠の防止やestrogenとprogestogenの配合比の調節による脂漏性にきびへの好影響など。

以上のことを踏まえて、絶対的禁忌、相対的禁忌(慎重投与)が考えられているので示しておく。(表8¹⁹⁾参照)

ピルの禁忌

表8¹⁹⁾

絶対的禁忌	相対的禁忌(慎重投与)
1. 静脈血栓症, 肺塞栓症, 及びその既往のある者	1. 高血圧の患者(特に拡張期が90 mm Hg以上の者)
2. 脳血管, 心血管系異常のある者及びその既往のある者	2. 45歳以上の女性
3. estrogen依存性腫瘍(乳癌, 子宮内膜癌など)の者, 及びその疑いのある者	3. 35歳以上の喫煙女性
4. 妊娠中の者, 及びその疑いのある者	4. 糖尿病患者
5. 診断の確定していない異常性器出血のある者	5. 腎疾患のある者
6. 重症の肝疾患があり, 回復していない者	6. 肝疾患のある者, 及びその既往のある者
7. 大手術の前後(術前4週間, 術後2週間)	7. 授乳中
	8. 思春期以前の若年女性
	9. 偏頭痛のある者
	10. 抑鬱症, てんかんのある者
	11. 喘息のある者
	12. ピルの効果に影響を与える薬剤を内服中の者

Ⅳ. 相互作用 (表 9.10 を参照)

1) 腸肝循環(再吸収)における相互作用

性ステロイドは、肝臓で代謝・抱合され、胆汁に排泄され腸に分泌され、そこで腸内細菌により作用部位で効果を現す遊離型ステロイドになり、腸管から再吸収され循環する。抗生物質はこの腸内細菌の成長を妨げ、嘔吐または下痢を引き起こし、遊離型ステロイドの量を減らすことにより血中レベルを低下させ、ピルの避妊効果を減少する。

2) 血漿蛋白結合における相互作用

性ステロイドは血液中では固有の比率をもって血漿蛋白と結合し、結合しないものが遊離型ステロイドとして作用する。他の医薬品を併用した場合、性ステロイドと他の医薬品が競合して血漿蛋白と結合することにより、二者の遊離型血中レベルが増減し各々の効果に影響がある。血漿蛋白との親和性が関与すると思われる。また腎臓で遊離型のものが糸球体濾過をうけるため排泄に関しても影響がある。

3) 代謝における相互作用

肝ミクロソームの薬物代謝酵素 (P-450) を誘導することによって、他の医薬品の代謝を促進させ効果を減少させる作用と、薬物代謝酵素を阻害することによって、他の医薬品の代謝を遅らせ効果を増加させる作用がある。現在、P-450 の分子種 CYP 3A 酵素を ethinyl estradiol が阻害してその酵素により代謝される薬物の効果に影響を与えることがわかってきている。

4) 拮抗作用

経口抗凝固薬：estrogen には血液凝固因子増加作用があるため。
 糖尿病治療薬：高用量のピルには糖耐性を悪化する作用があるため。
 高血圧治療薬：ピルには血圧の上昇がみられるため。

薬効別薬物のピルとの相互作用-1

表 9^(9),12)

薬効別	一般名	ピルの効果	医薬品の効果	備考
抗生物質	ペニシリン アンピシリン セファロスポリン テトラサイクリン系 クロラムヘニコール トリアセチルオレアンドマイシン	減少 減少 減少 減少 減少 増加		肝臓中毒・黄疸のリスクの増大
抗結核薬	リファンピシン イソニアジド	減少		ピル代謝酵素誘導 ピル代謝酵素阻害
抗真菌薬	グリセオフルビン	減少		
抗原虫薬	メトロニダゾール	減少	増加	
抗てんかん薬	フェニトイン バルビツール酸塩 プリミドン エトスクシミド カルバマゼピン	減少 減少 減少 減少 減少	増加 増加	フェニトイン毒性リスクの増大
催眠鎮静薬	ニトラゼパム トリアゾラム	減少 減少	増加 増加	

薬効別薬物とピルとの相互作用-2

表 10^{9),12)}

薬効別	薬剤名	ピルの効果	医薬品の効果	備考
精神・神経用薬	アルプラゾラム	減少	増加	
	ジアゼパム		増加	
	ロラゼパム		減少	
	テマゼパム	減少	減少	
	オキサゼパム		減少	
	クロルジアゼポキシド		増加	
	イミプラミン		増加	
	アミトリプチン		増加	
	クロミプラミン		増加	
鎮痛薬	アセトアミノフェン	減少	減少	
	アスピリン	減少	増加	
	フェニルブタゾン	減少		
テオフィリン製剤(喘息用)	アミノフィリン(テオフィリン)		増加	中毒リスクの増大
血圧降下薬	メチルドーパ		減少	
	グアネチジン		減少	
	β -遮断薬		増加	
抗ヒスタミン薬	シメチジン	増加		
副腎皮質ホルモン剤	プレドニゾロン		増加	
	プレドニン		増加	
	ヒドロコルチゾン		増加	
ビタミン剤	葉酸	増加	減少	
	ビタミンB ₁₂		減少	
	ビタミンC			
抗糖尿病薬	スルホニル尿素系製剤		減少	
	ビグアナイド系製剤		減少	
	インシュリン		減少	
抗凝固薬	ワーファリン		減少	
その他	エチルアルコール	減少	減少	

V. その他の経口避妊薬

1) ミニピル

progestinのみを含み、28日間毎日服用する。progestinの量は混合型より少ないため効果も小さいが、授乳中の場合やestrogenの摂取を避けなければならない人(例えばestrogenの副作用症状の強い人など)には適している。

2) 性交後ピル

- ◎ Morning-After-Pills: 高用量のestrogenを用いて胞胚の着床を抑制するため、日常の避妊薬としては不適であるが、やむを得ない性交がなされた場合は72時間以内にこの避妊法を始めることが重要である。一般的には、estradiol 100 μ g + norgestrel 1 mgを12時間毎に服用すると、10日以内に消退出血が起こるとされている。

- ◎ RU486(ミフェプリストン): 抗 progesterone 剤で prostaglandin と併用して妊娠7週未満に使用するが、初期中絶法の1つと考えられている。

3) 男性用ピル

中国で開発中の綿実油から精製された gossypol などがあるが、妊孕力回復の不可逆性等の副作用の問題があり臨床応用には至っていない。

おわりに

主に混合型ピルについてまとめてきたが、副作用などから服用に適しているのは、排卵周期確立後~35歳未満又は35~44歳の非喫煙者であり、片頭痛など血栓が疑われる症状が現れた場合には中止するべきである。また投薬前、投薬中も次のような各種の検査を行い投薬管理を続ける必要がある。

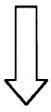
投薬前: 問診・血圧・尿・肝・内診・smear 診・乳房検診など。

投薬中: 約6ヶ月ごとに、体重・血圧・尿(糖)・内診(子宮筋腫や癌)・乳房の触診・肝・血液など。

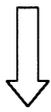
服用者の飲み忘れや副作用を予防したり、服用を続けさせるために医師は服用者とよく話し合っ、て、投薬を決めるべきである。また今後の課題としては、第三世代 progestin 使用ピルの副作用発現の動向と、経済面において長期使用を前提とした場合、例えばピルや投薬に必要な検査が保険適用か、自費扱いかなど、コンドームと比較しての国と服用者の経済的負担のバランスが考えられる。

参考文献

- 1) 水口弘司: 経口避妊薬のメリット, デメリット
日本医師会雑誌, 108(4), 581-586(1992).
- 2) 谷澤 修: 最近の経口避妊薬の種類と投与の実際
日本医師会雑誌, 108(4), 587-590(1992).
- 3) 桑原慶紀: 経口避妊薬の沿革と将来
日本医師会雑誌, 108(4), 573-576(1992).
- 4) 水口弘司, 我妻 堯: 経口避妊薬の現況と展望
日本医師会雑誌, 110(10), 1273-1285(1993).
- 5) 青野敏博, 苛原 稔: 経口避妊薬の副作用と対策
医薬ジャーナル, 25(6), 1239-1242 (1989).
- 6) 本庄英雄: 新薬展望 1994. 経口避妊薬
医薬ジャーナル, 30 増刊, 209-213(1994).
- 7) 千石一雄, 高岡康男: 新薬展望 1995. 経口避妊薬
医薬ジャーナル, 31 増刊, 209-212(1995).
- 8) 押尾 茂, 内山利満: 男性側からの避妊法とくに男性経口避妊薬の現状について
ペリネイタルケア, 9(7), 623-632(1990).
- 9) 本庄英雄: 経口避妊薬 薬物相互作用
日本不妊学会雑誌, 37(3), 541-552(1992).
- 10) Jannet M. Carmichael, Pham. D.: 避妊と不妊症 (Clinical Pharmacy and Therapeutics/Eric T. Herfindal, Dick R. Gourley, Linda Lloyd Hart. 1988) "クリニカルファーマシーのための疾病解析" 福地坦 監訳 医薬ジャーナル社, 977-989, 1992 初版/1994 初版第4刷.
- 11) 松本清一, 松山栄吉: ピル開発の変遷とわが国の状況. メディカルファイル, 6(4), 2-12(1991).
- 12) Marcia Angle, M. P. H., Pasty S. Huff, B. S. Pharm., and James W. Lea, Ph. D.: ピルの薬物相互作用 (OUT LOOK 9(1), 1991) メディカルファイル, 8(3), 2-8(1992).
- 13) Jhon Guillebaud, Margaret Pyke Centre: 低用量経口避妊薬の实地臨床
メディカルファイル, 8(1), 2-8(1992).
- 14) Kathryn Kost, Jacqueline Darroch Forrest and Susan Harlap: 避妊法選択の健康上のリスクと利点の比較 (Family Planning Perspectives, 23(2), 6-15(1993).
- 15) Phyllis T. Piotrow: ピルのカウンセリング
メディカルファイル, 9(3), 2-9(1993).
- 16) 佐藤恒治: ピル-臨床の実際
メディカルファイル, 8(4), 2-9(1993).
- 17) Ann L. Coker, Susan Harlap and Judith A. Fortney: 経口避妊薬と生殖器癌: リスクと利点の比較 (Family Planning Perspectives, 25(1), 1993), メディカルファイル, 10(2), 4-13(1994).
- 18) 植村次雄: ピルの副作用
臨産婦, 46(9), 1104-1106(1992).
- 19) 青野敏博編著: 産婦人科におけるホルモン療法の実際, 永井書店, 大阪, 181-200(1994).
- 20) 廣井正彦: 低用量ピルとは
Perinatal Care, 15(3), 9-14(1996)
- 21) 鈴木明, 矢内原巧: 低用量ピルの副作用と禁忌
Perinatal Care, 15(3), 15-20(1996).



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

経口避妊薬は望まない妊娠を防止するための方法の 1 つであるが、厚生省においては承認すべきかどうか、について、議論が重ねられてきた。本研究では参考資料に供すべく、「ピルの薬理と使用方法について」医学中央雑誌等を中心に主に 90 年代の文献を検索してまとめた。