

低用量経口避妊薬の 最近の話題

バイエル薬品株式会社

本田 勝広

Contents

- 低用量ピルを服用している女性の背景
- 経口避妊薬の副効用について
(月経困難症、子宮内膜症、抗アンドロゲン作用、卵巣がん)
- アクティブセルフケアキャンペーン

経口避妊薬の副効用と副作用

副効用

(医学的サイド)

癌、腫瘍の予防
(卵巣がん・子宮体がん・
卵巣膿腫・良性乳腺腫瘍)

子宮筋腫など

炎症など症状の改善・
予防

骨盤内炎症・貧血症状・
慢性関節リウマチ・
月経前緊張症など

(患者サイド)

周期の調節

手軽さ

月経痛の緩和

月経血量の減少

アクネ・多毛症の
改善

副作用

(患者サイド)

悪心・嘔吐

体重増加

(医学的サイド)

血栓症・高血圧

心循環器疾患

低用量ピル服用者へのアンケート結果報告

Pill Report

低用量ピルを服用している女性の背景について

監修:しのざきクリニック院長 篠崎 百合子先生

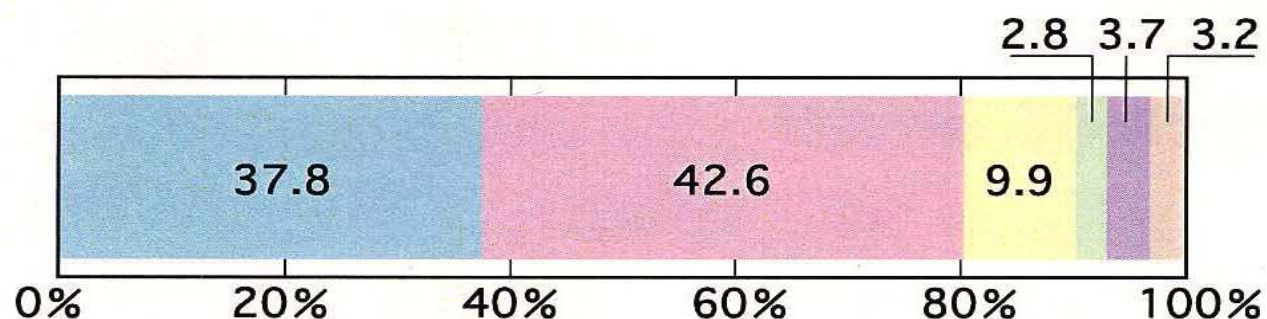
概要

- 調査名 : 低用量ピル服用者に対するアンケート
- 調査目的 : 低用量ピル服用者の現状を把握する
- 調査地域 : 日本全国
- 調査時期 : 2002年11月
- 調査方法 : インターネット調査
(日本LCA「わたしの病院」にて登録している低用量ピル服用者を対象)
- 有効回答 : 医療機関で処方を受けている低用量ピル服用者465名

低用量ピル服用者の属性

- 低用量ピル処方診療科目：
産婦人科263名(56.6%)、レディースクリニック・婦人科194名(41.7%)、
内科8名(1.7%)
- 年齢区分：
15～19歳13名(2.8%)、20～24歳82名(17.6%)、25～29歳120名(25.8%)、
30～34歳122名(26.2%)、35～39歳90名(19.4%)、40～44歳28名(6.0%)、
45歳以上10名(2.2%)
- 職業区分：
学生33名(7.1%)、専業主婦134名(28.8%)、パート・アルバイト92名
(19.8%)、会社員161名(34.6%)、自営業26名(5.6%)、自由業9名(1.9%)、
その他10名(2.2%)

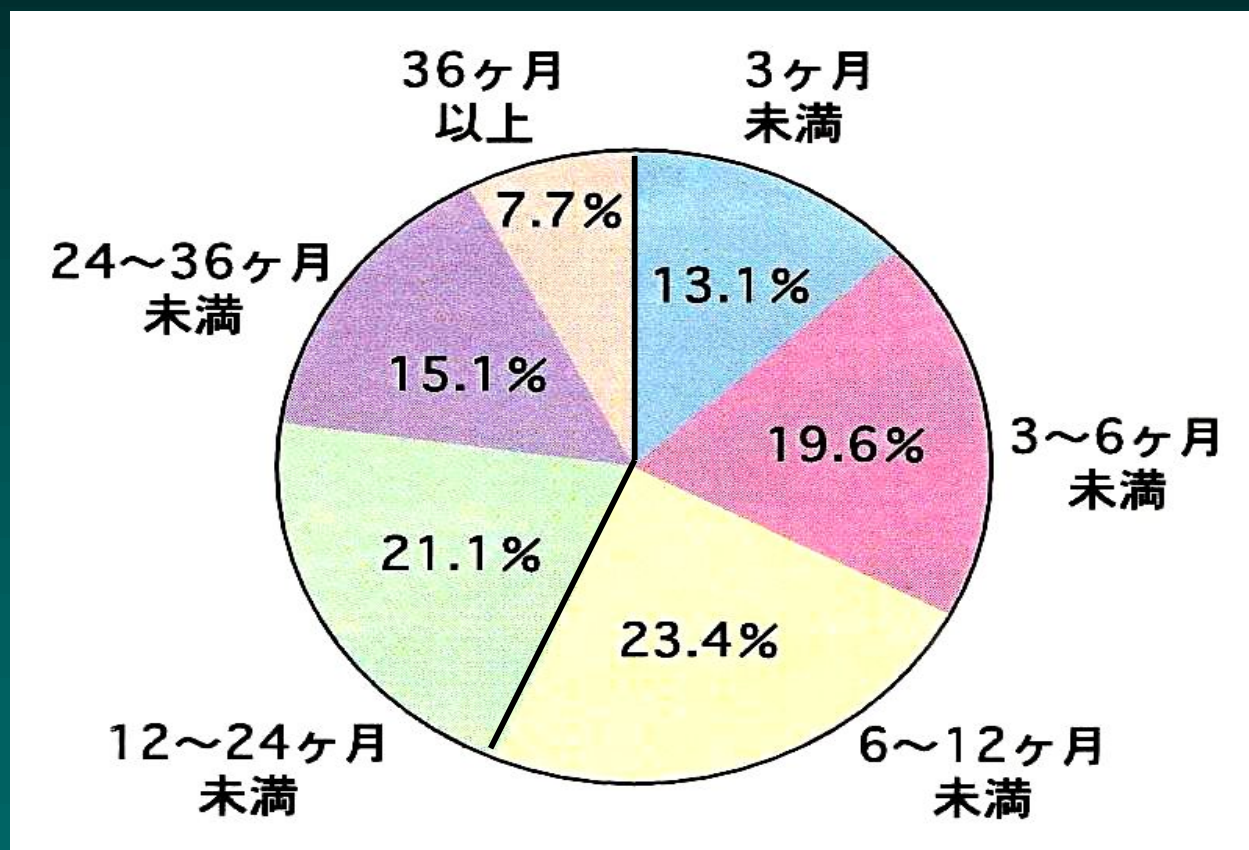
服用している低用量ピルの種類(465名)



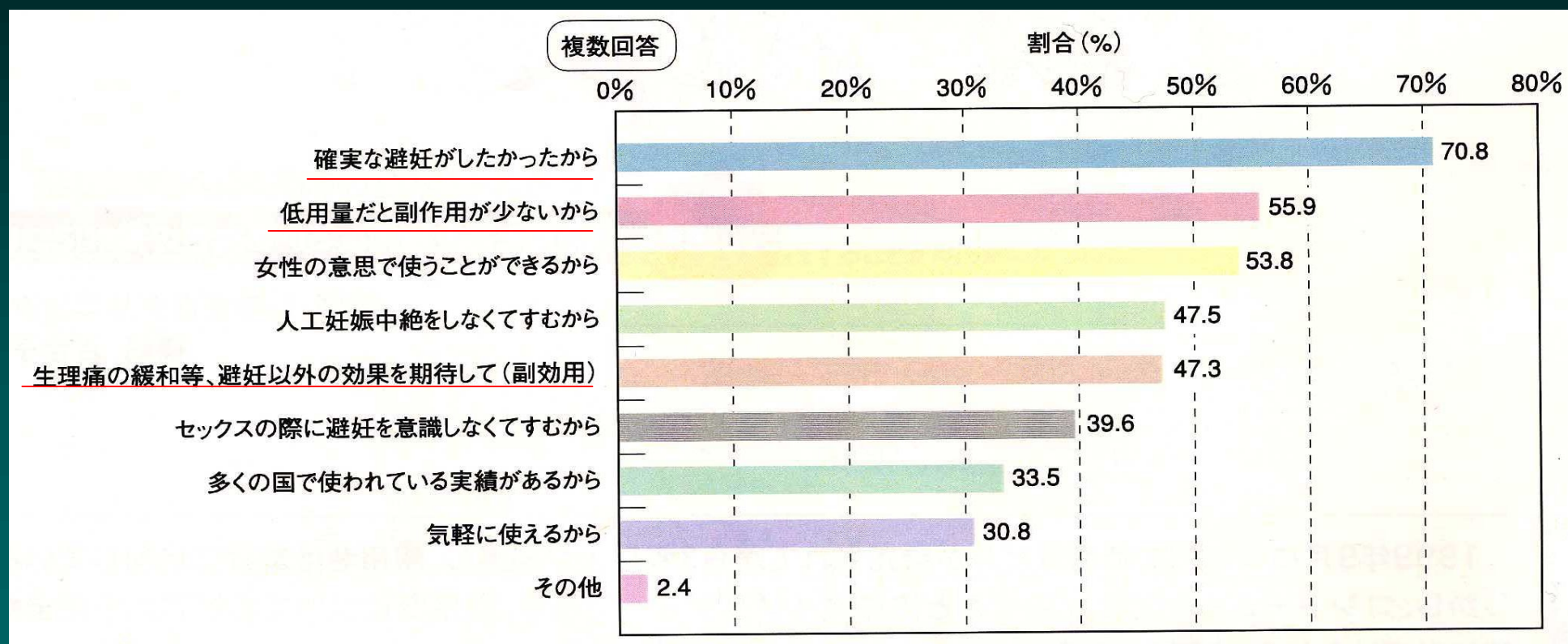
- 3相性レボノルゲストレル製剤 (21錠タイプ) :トリキュラー21・トライディオール21・アンジュ21
- 3相性レボノルゲストレル製剤 (28錠タイプ) :トリキュラー28・トライディオール28・アンジュ28・リビアン28
- 3相性ノルエチステロン製剤 (サンデーピル) :シンフェーズT・ノリニールT
- 3相性ノルエチステロン製剤 (Day1ピル) :オーソ777
- 2相性ピル:エリオット ■ 1相性ピル:オーソM

低用量ピルの服用期間(465名)

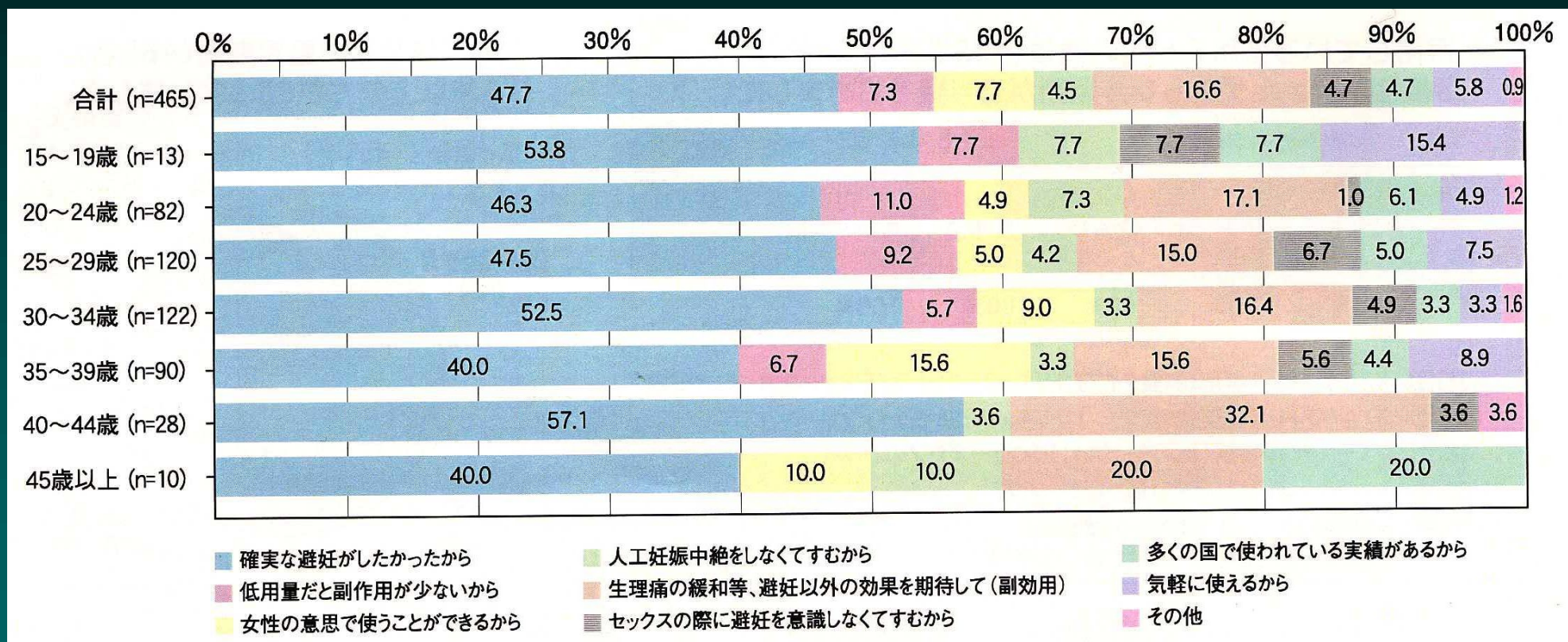
1年以上の方が43.9%いました。



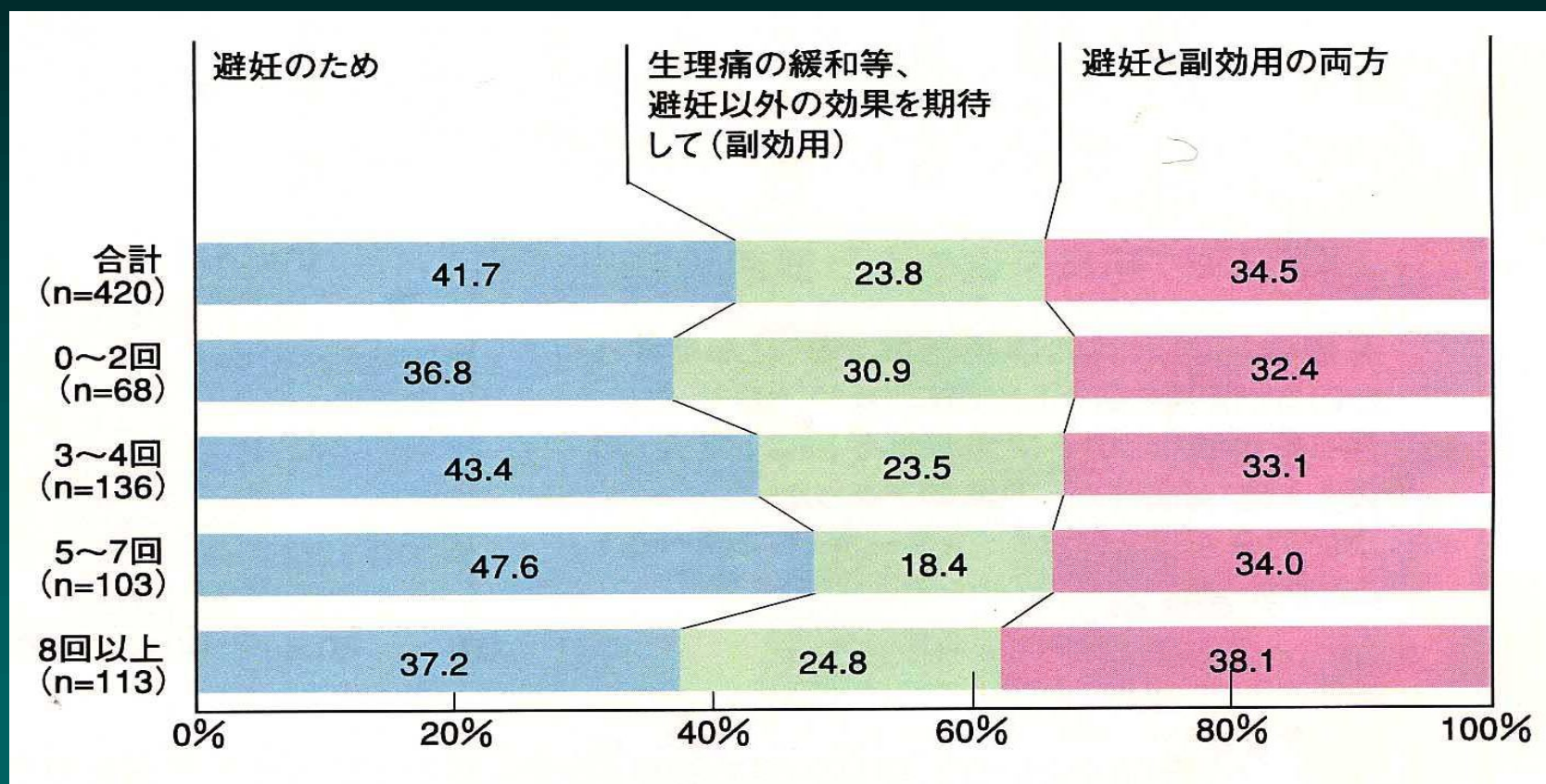
低用量ピルを使用したいと思った理由(465名)



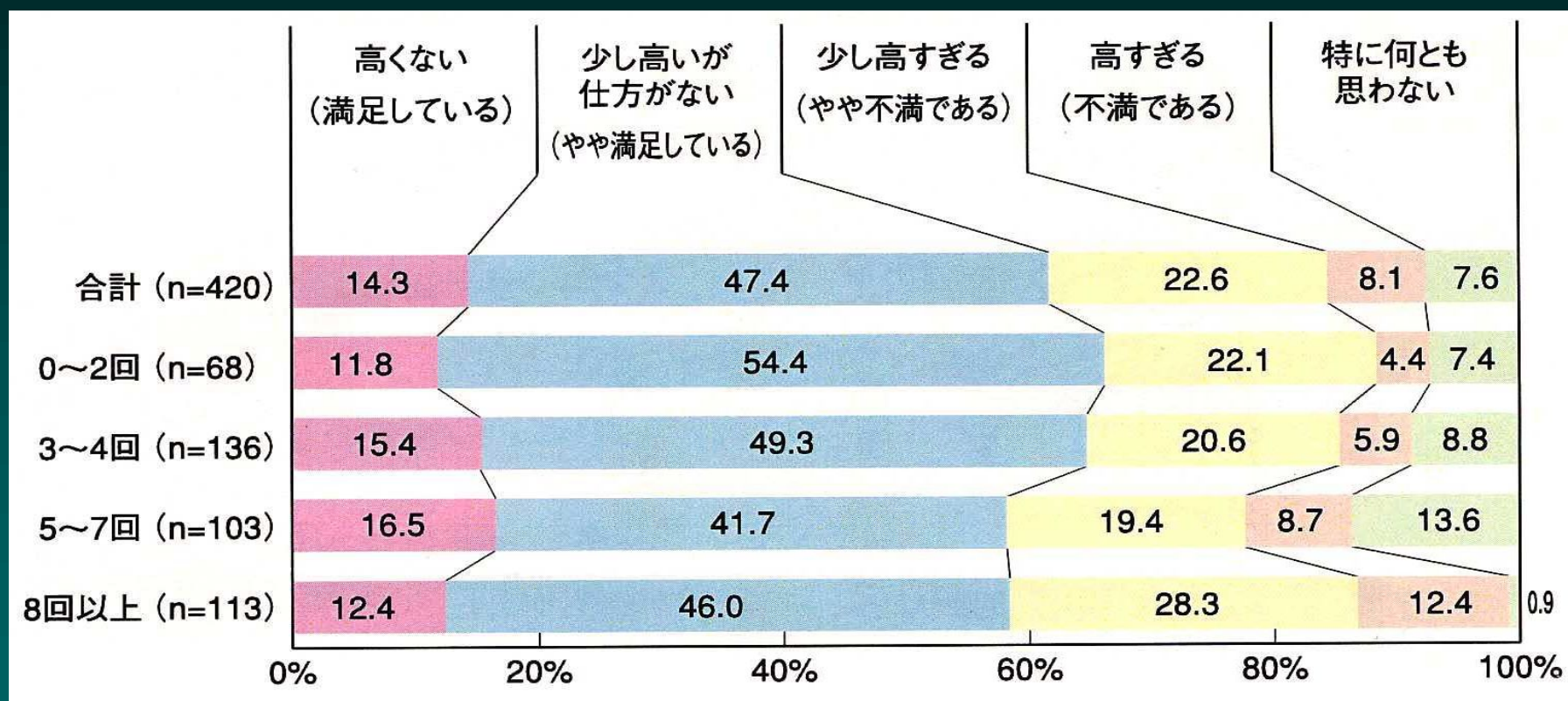
低用量ピルを使用したいと思った1番の理由と年齢分布について(465名)



低用量ピル服用目的と 1ヶ月あたりの性交頻度について(420名)

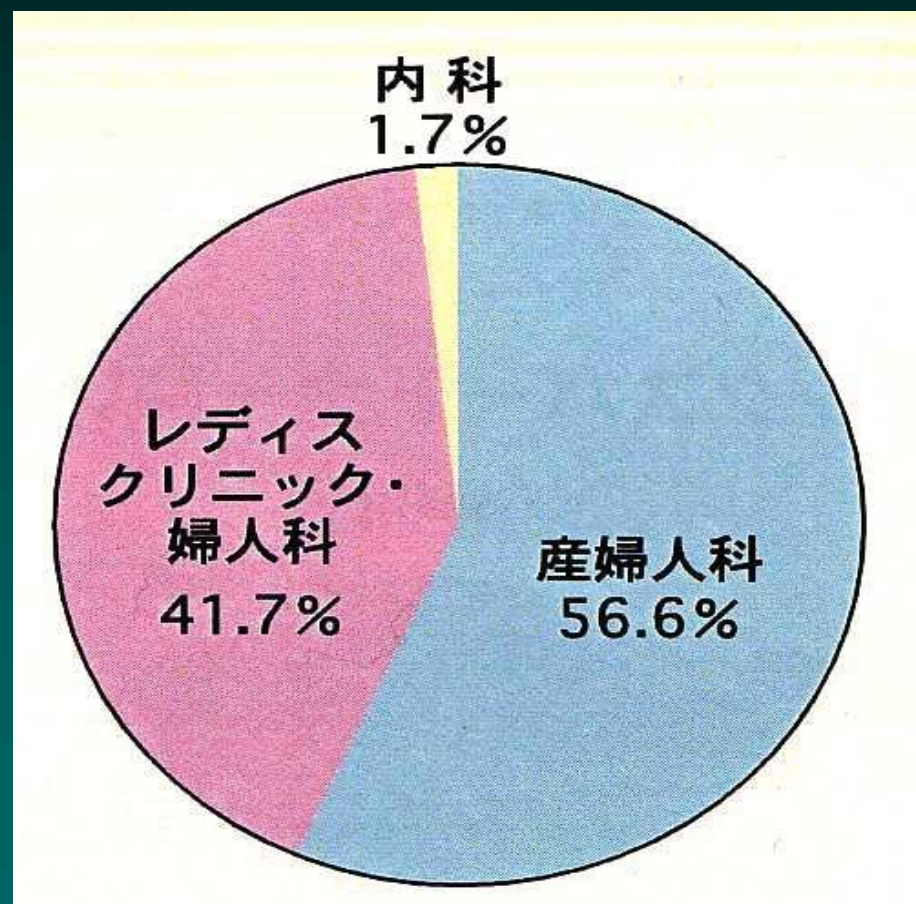


低用量ピルを服用するための価格（薬剤費+検査費等）は、 低用量ピルを服用するメリットと比べるとどうですか？（420名）

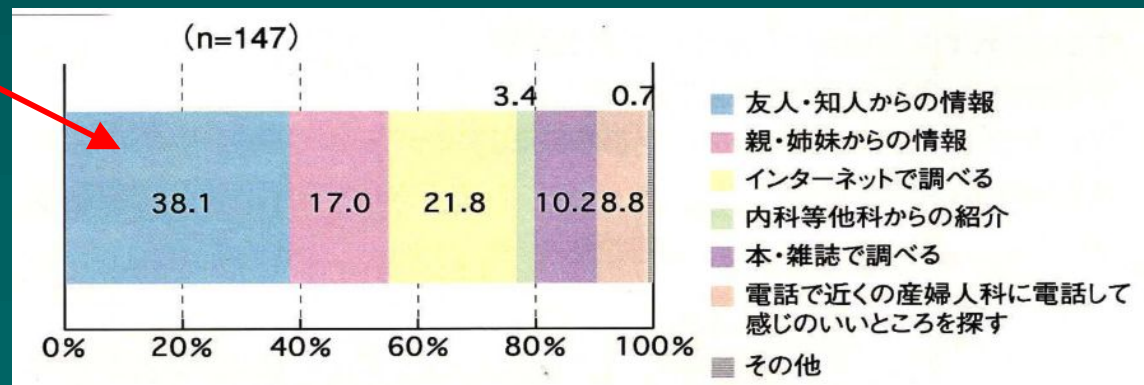
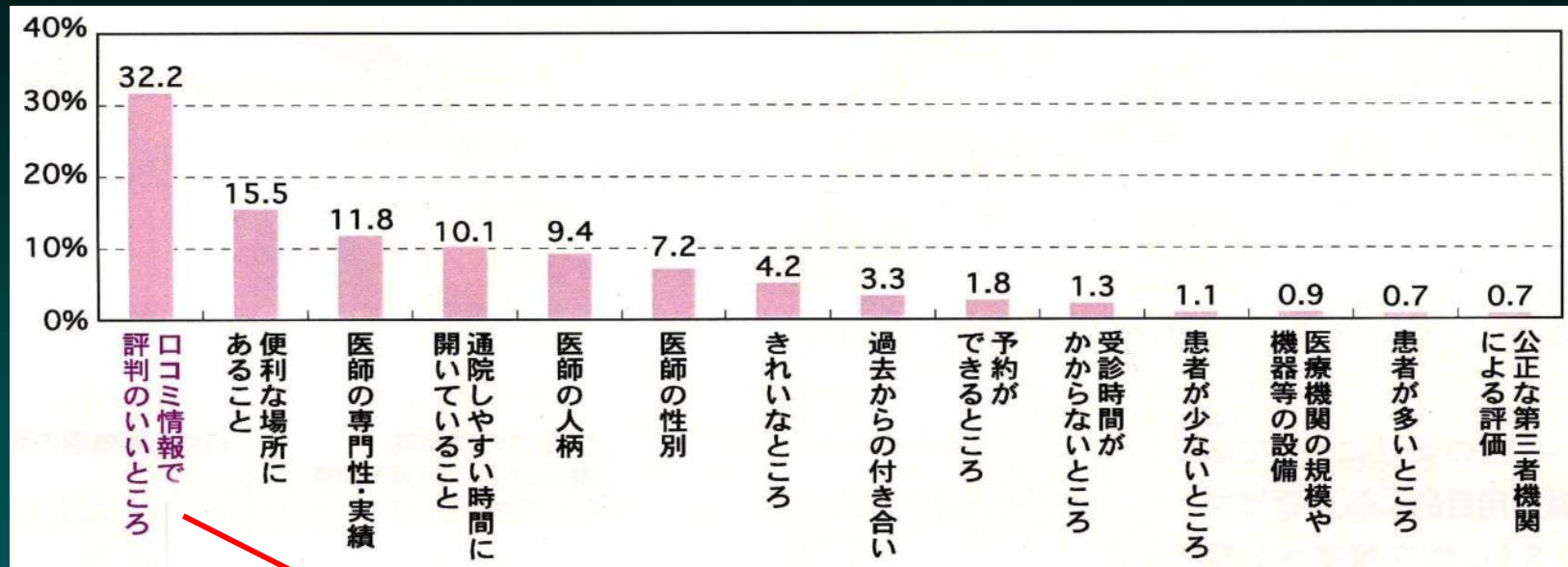


低用量ピルを処方してもらっている診療科目

(465名)



医療機関選択時の重視基準(457名)



副作用

月経困難症に対する 改善の報告

対象・方法

- 対象 : 中等度以上の月経困難症(機能性、器質性)を有する女性 31例
- 評価方法 :
 - 月経困難症の状態 : 月経時の疼痛の程度(5段階)、バーバルレイティングスケール
 - 月経時以外の骨盤痛
 - 観察期間 : 第1周期終了後時、中間来院時(第2~4周期終了時)、第6周期終了時

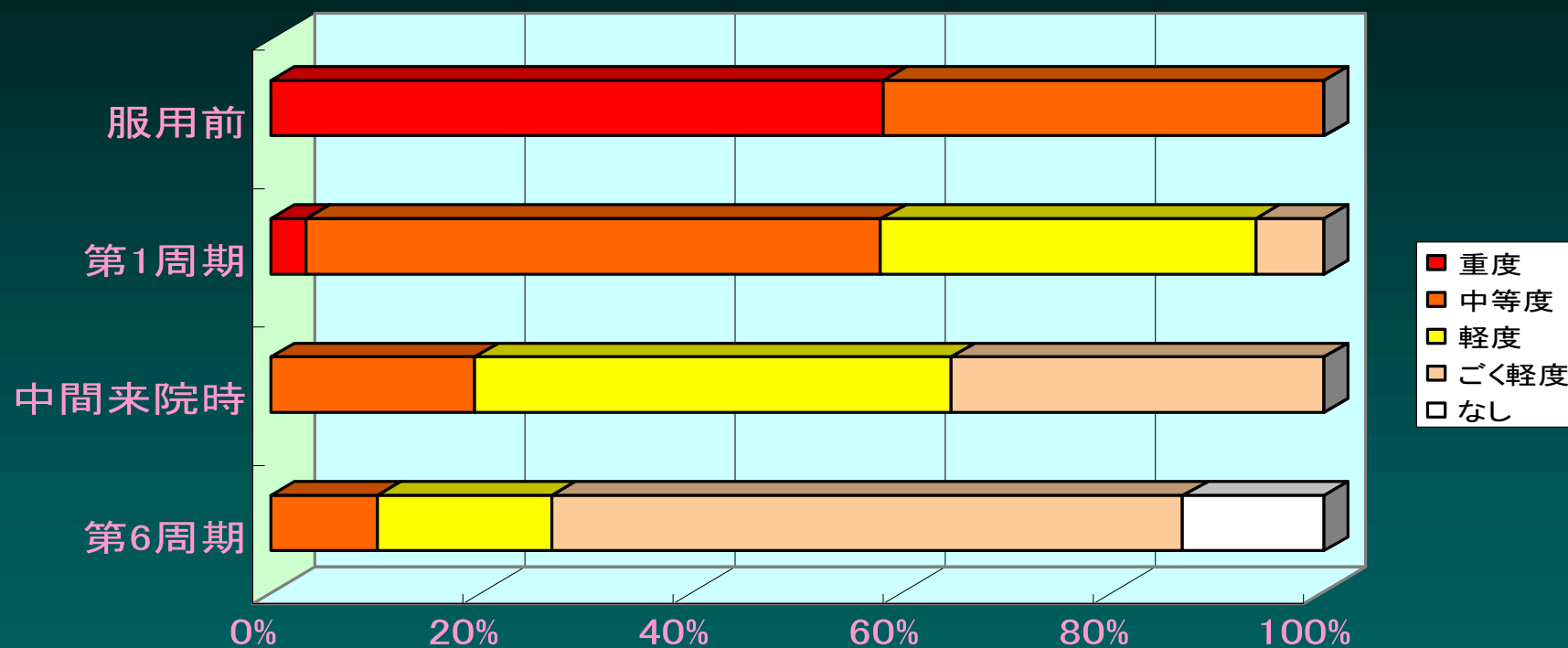
対象・方法

バーバルレイティングスケール（月経困難症の状態）

一番最近の月経時の状態について		スコア合計（ ）	
学業、家事、労働などへの支障	全くない 0	めったに支障はない 1	時々支障がある 2
痛み以外の全身性の症状（頭痛、疲労感、吐き気、嘔吐、下痢など）	全くない 0	ある 1	
鎮痛剤の使用	使用しない 0	時々使用する 1	常に使用している 2

結果

・ 月経時の疼痛



- ・ バーバルレイティングスケール: 投与前 6.4 ± 1.0 → 最終評価時 1.7 ± 1.4 (平均 \pm SD)

結 果

- 月経時以外の骨盤痛の状態
 - 中等度の症例が12.9%であったが、第1周期以降は見られなくなり、最終評価時まで継続。
 - バーバルレイティングスコア：第1周期以降有意に低下
- 中止例
 - 不正出血：1例
 - 6周期終了時点：2例が他剤に切替
 - 28例：継続服用

考 察

- 月経困難症の治療薬として満足すべき結果が得られた。
- ピルは長期に使用できることから、子宮内膜症の手術・閉経までの姑息的療法、GnRH療法後の維持療法、術後の再発予防への効果が期待できる。
- 中用量ピルとの比較は行っていないが、ほぼ同等の効果があるとの印象を得ており、総合的に判断するとむしろ低用量製剤の方が好ましい事が示唆された。
- 現在妊娠を希望していない月経困難症を有する女性には積極的に低用量ピルを使用していくべきものであると考える。

子宮内膜症に対する効果

子宮内膜症とは

- 子宮内膜が子宮の内腔ではない子宮筋層以外の場所(卵巣、卵管、子宮の外側をおおっている漿膜、子宮と直腸の間(ダグラス窩)など)で増殖する疾患
- 原因不明
- 疫学的に女性の5~10%が罹患
- 10代後半~50歳過ぎ
- 主な症状 : 月経痛、下腹部痛、レバー状の塊が出る、腰痛、性交痛、不妊、月経過多等
- 治療 : 薬物療法(対症療法、ホルモン療法)
外科的治療

子宮内膜症の治療(内科的)

- 対症療法
 - 鎮痛剤(解熱鎮痛剤、NSAID)
 - 漢方薬
 - その他(抗うつ剤、安定剤、神経ブロック等)
- ホルモン療法
 - GnRHアゴニスト剤(スプレキュア、リュープリン等)
 - 中用量経口避妊薬(ドオルトン等)
 - **低用量経口避妊薬**(黄体ホルモン活性が強い製剤が良い)
 - 黄体ホルモン剤
 - ダナゾール剤(ボンゾール錠)

ホルモン療法の現状

- 北米
 - 内膜症と確定診断された74%の女性が低用量ピルで治療（98年）
 - 残りの26%：鎮痛剤 → 手術治療（痛みが悪化した場合）
- 日本
 - 低用量ピル 17% 中用量ピル 10%（01年 日本子宮内膜症協会資料）
 - 大半がGnRHアゴニスト剤を使用している
- H14.12.18、日本子宮内膜症協会（JEMA）が『子宮内膜症の薬物治療に関する要望書』を厚生労働大臣に提出。
一相性低用量ピルの製造・輸入の新規導入、低用量ピルに子宮内膜症あるいは月経困難症の保険適応追加等を要望している。

子宮内膜症と患者QOL

妊娠は考えていないが低用量ピルを使用

- 25歳、未婚、妊娠経験なし。
- 主訴 : 月経痛
- 原病歴 : 1999.2. 月経痛、ダグラス窩に圧痛。
- 経過 : 患者がホルモン療法を希望せず、鎮痛薬ロキソプロフェンナトリウムを処方(月経痛時)し、疼痛緩和。避妊必要性の為、1999.10.から三相性レボノルゲストレル製剤服用。含有量変わる度、嘔気などの副作用。3ヶ月継続で副作用が取れ、鎮痛薬も不要になった。

子宮内膜症と患者QOL

妊娠は考えていないが低用量ピルを使用

- 28歳、未婚、妊娠経験なし。
- 主訴 : 過多月経、強い月経痛。
- 原病歴 : 1999.12. ダグラス窩圧痛。
- 経過 : 臨床的子宮内膜症と診断し、酢酸ブセレリン(スプレキュア)6ヶ月間処方(異所性子宮内膜の萎縮)。その3ヶ月後、月経痛強く、鎮痛薬ほとんど無効。避妊必要のため三相性レボノルゲストレル製剤投与。消退出血は量減少、疼痛ほとんど無し。患者もピル継続を希望。

子宮内膜症と患者QOL

妊娠は考えていないが低用量ピルを使用

- 29歳、未婚、妊娠経験なし。
- 主訴 : 過多月経、貧血(検診で指摘)
- 原病歴 : 1998.12. 過多月経で受診。子宮内膜症によるチョコレート嚢瘍疑う。CA125は軽度上昇。
- 経過 : 鉄剤で貧血回復。チョコレート嚢瘍を開腹摘出。術後、6ヶ月GnRHアゴニスト(スプレキュア点鼻)で断続的に不正出血。リュープリン皮下注するも不正出血。三相性レボノルゲストレル製剤処方にて消退出血は著明に軽減。

まとめ

- 三相性レボノルゲストレル製剤で出血・疼痛の軽減が確認されました。
- 一相性の低用量経口避妊薬の使用法として、休薬期間を設けずに連続使用(3～4シート)する方法があります。
- 低用量経口避妊薬においても子宮内膜症の治療に有用性が確認されました。

抗アンドロゲン作用による影響

— ざ瘡の改善 —

各プロゲステロゲンのアンドロゲン作用

- ノルエチステロン 1. 0 とすると
- レボノルゲストレル 8. 3
- デソゲストレル 3. 4

(ラット前立腺腹部法・経口)

Dickey, R.P. Managing contraceptive pill patients 8th edition 130(1994)
; Biological activity of oral contraceptive components

経口避妊剤のアンドロゲン作用

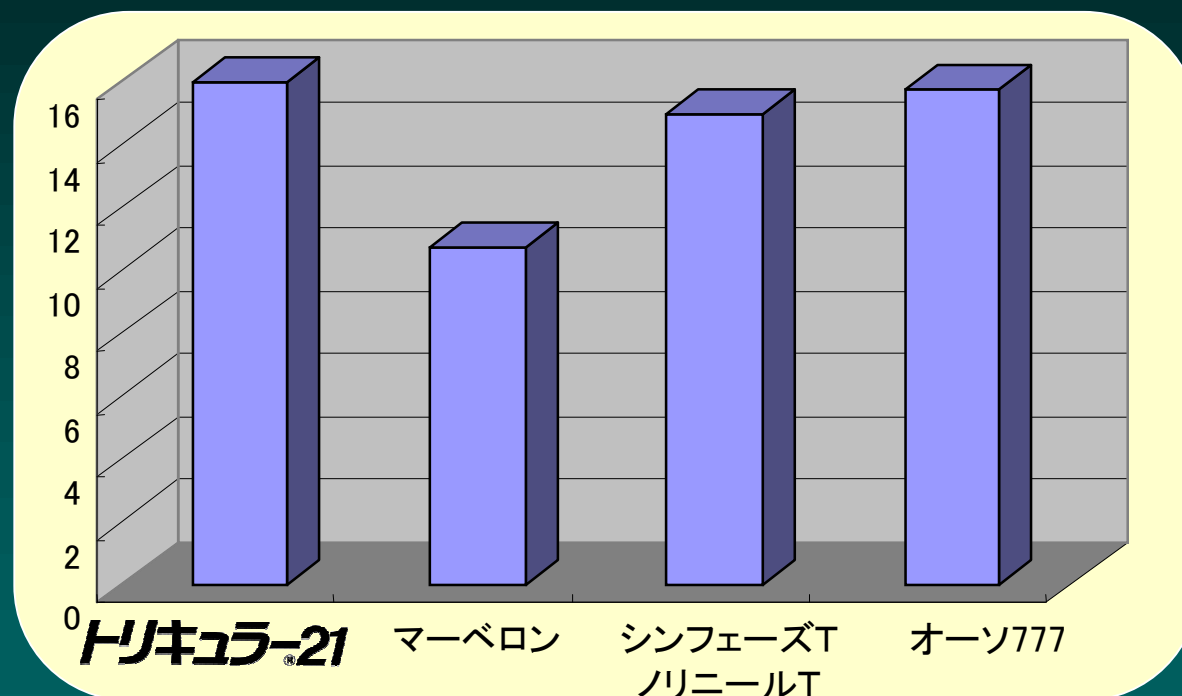
経口避妊剤としての男性ホルモン(アンドロゲン)作用については以下の点を考慮する必要がある。

- 通常、排卵抑制に必要な用量では男性ホルモン作用を示さない。
- 経口避妊剤に配合されるエストロゲンは抗アンドロゲン作用を有し、配合により薬剤としてのホルモン作用は変化する。
- 経口避妊剤の服用により内因性アンドロゲンの産生が抑制され、この作用はプロゲステロゲンの男性ホルモン作用よりも本質的に重要である。

Goldzieher, J. W. Hormonal Contraception 3rd edition EMIS-CANADA 1994

製剤中のプロゲステロゲンによる アンドロゲン活性—配合量との関係

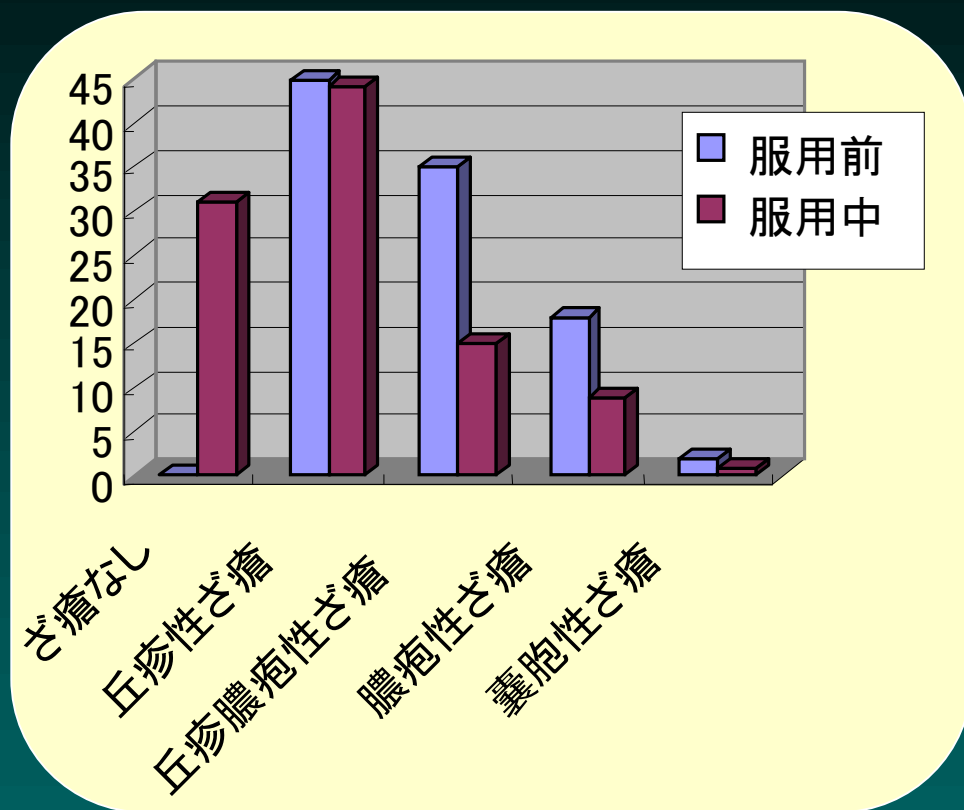
Dickey, R.P. Managin contraceptive pill patients 8th edition 130(1994)の各プロゲステロゲンのアンドロゲン活性と各製剤の1週期中の総プロゲステロゲン量より単純計算にて算出



- 製剤間で大きな差が見られない。
- 特にノルエチステロン含有製剤とトリキュラーでは計算値が近似している。

プロゲステロゲン自身のアンドロゲン活性の比較は、配合量の異なる製剤間で臨床的な意味があるとは考えにくい。

三相性レボノルゲストレル製剤の ざ瘡への影響



- 三相性レボノルゲストレル製剤をざ瘡を有する271例に最大11ヶ月投与。
- 医師の評価では服用前に比べ服用中のざ瘡の頻度は減少し、服用者の31%で完全に消失。

- 患者の評価では

改善	76%
不変	22%
悪化	2%

三相性避妊薬は避妊効果と同様ざ瘡にも有益な作用があることが示された。
避妊を希望し、かつこの皮膚症状のある若い女性の避妊法の選択肢となるようである。

経口避妊薬による卵巣がんの リスクの軽減

Oral contraceptive use characteristics, including estrogen and progestin dose, among ovarian cancer cases and controls

	Cases (n = 767)	Control (n = 1,367)	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval
Oral contraceptive use				
Never	341	426	1.0	0.5 – 0.8
Ever	426	940	0.6	0.5 – 0.8
Oral contraceptive duration (years)				
Never	341	426	1.0	
< 1	141	266	0.7	0.6 – 1.0
1–4	162	362	0.7	0.5 – 0.9
5–9	88	189	0.6	0.5 – 0.9
≥ 10	32	120	0.3	0.2 – 0.5

Oral contraceptive use characteristics, including estrogen and progestin dose, among ovarian cancer cases and controls

	Cases (n = 767)	Control (n = 1,367)	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval
Time since last oral contraceptive use (years)				
Never	341	426	1.0	
< 10	82	231	0.4	0.3 – 0.6
10–19	110	248	0.6	0.4 – 0.8
20–29	181	382	0.6	0.5 – 0.8
≥ 30	50	76	1.0	0.6 – 1.4
Age at first oral contraceptive use (years)				
Never	341	426	1.0	
< 20	119	311	0.6	0.4 – 0.8
20–24	180	364	0.6	0.5 – 0.8
25–29	61	146	0.5	0.4 – 0.8
30–34	37	70	0.8	0.5 – 1.2
≥ 35	26	48	0.8	0.4 – 1.3

Oral contraceptive use characteristics, including estrogen and progestin dose, among ovarian cancer cases and controls

	Cases (n = 767)	Control (n = 1,367)	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval
Calendar year of oral contraceptive Initiation				
Never	341	426	1.0	
Before 1972	264	533	0.7	0.5 – 0.8
1972–1980	106	277	0.5	0.4 – 0.7
After 1980	56	130	0.6	0.4 – 0.9
Estrogen / progestin dose				
Never	341	426	1.0	
High estrogen/high progestin	49	135	0.5	0.3 – 0.7
High estrogen/low progestin	8	14	0.7	0.3 – 1.8
Low estrogen/high progestin	9	24	0.6	0.3 – 1.3
Low estrogen/low progestin	140	377	0.5	0.3 – 0.6

日本シエーリングの啓蒙活動

アクティブセルフケアキャンペーン 2ndステージ

『産婦人科医をパートナードクターに持つライフスタイル』の提案をコンセプト

active selfcare : 女性が「前向き(アクティブ)に、自分自身の健康管理(セルフケア)」
をすることの大切さを伝えていきたいという想いを込めた造語

- 主 催 : アクティブ・セルフケアキャンペーン実行委員会
- サポーター : 低用量ピルの服用経験がある23歳から38歳までの一般女性
- チーフアドバイザー : 矢内原 巧先生(昭和大学名誉教授)矢内原医院院長/神奈川
- アドバイザー : 加藤 礼子先生(久野マインズタワークリニック 産婦人科)/東京
河野 圭子先生(東京都職員共済組合 青山病院 婦人科医長)/東京
甲村 弘子先生(大阪樟蔭女子大学教授)/大阪
早乙女 智子先生(NTT東日本関東病院)/東京
篠崎 百合子先生(しのぎクリニック院長)/東京
種部 恭子先生(富山医科薬科大学産科婦人科助手)/富山
三宅 侃先生(三宅婦人科内科医院院長)/大阪 <50音順>
- 協 賛 : 日本シエーリング、日本ワイスレダリー、帝国臓器
- 運 営 : アクティブ・セルフケアキャンペーン事務局(株式会社プラップジャパン内)

アクティブセルフケアキャンペーン 2ndステージ

主な活動

◇イベント◇

低用量ピルの情報発信基地“active selfcare station Tokyo”

低用量ピルに関する啓発ビデオの上映

低用量ピルに関するセミナーや座談会の実施と駅構内でのモニター上映

低用量ピルに関するパネル、広告ポスターの設置

質問BOXの設置

昨年から使用しているマスコット「OCちゃんズ」でのアンケート

低用量ピルに関する小冊子「self 2003」の無料配布

産婦人科の情報提供

飲料の提供(無料)

※JR大阪駅でも同様のイベント開催が決定しています。(6月下旬より)

◇大学・企業セミナー◇

低用量ピルに関する小冊子「self 2003」の頒布をきっかけに、大学や企業で産婦人科医によるセミナーやサポーターによる座談会を実施。

◇PR活動◇

上記イベント、大学・企業セミナーを基点とし、マスメディアに対する記事掲載促進活動を積極的に行う。

今後の製品ポートフォリオ

1999

2000

2001

2002

2003

2004

2005

経口避妊薬、子宮内避妊具(IUD)および子宮内避妊システム(IUS)
という多様な製品ポートフォリオを持っております

(IUS=子宮内避妊
システム)

NOVA T380
(IUD:子宮内避妊具)

トリキュラー-28
(経口避妊薬)

トリキュラー-21
(経口避妊薬)

Schering Group はfemale-health領域に貢献します

経口避妊薬のエストロゲン用量別の 深在静脈血栓塞栓症発生率

エストロゲン用量	発生率 (/ 10 万女性・年)	相対危険度 (95% 信頼区間)
< 50 μ g	42	1.0 (referent)
50 μ g	70	1.5 (1.0 - 2.1)
> 50 μ g	100	1.7 (0.9 - 3.0)

静脈血栓塞栓症発症件数

経口避妊薬服用女性	2～4件 / 10,000 人 / 年
妊娠女性	6～7件 / 10,000 人 / 年
経口避妊薬非服用・非妊娠女性	1件 / 10,000 人 / 年

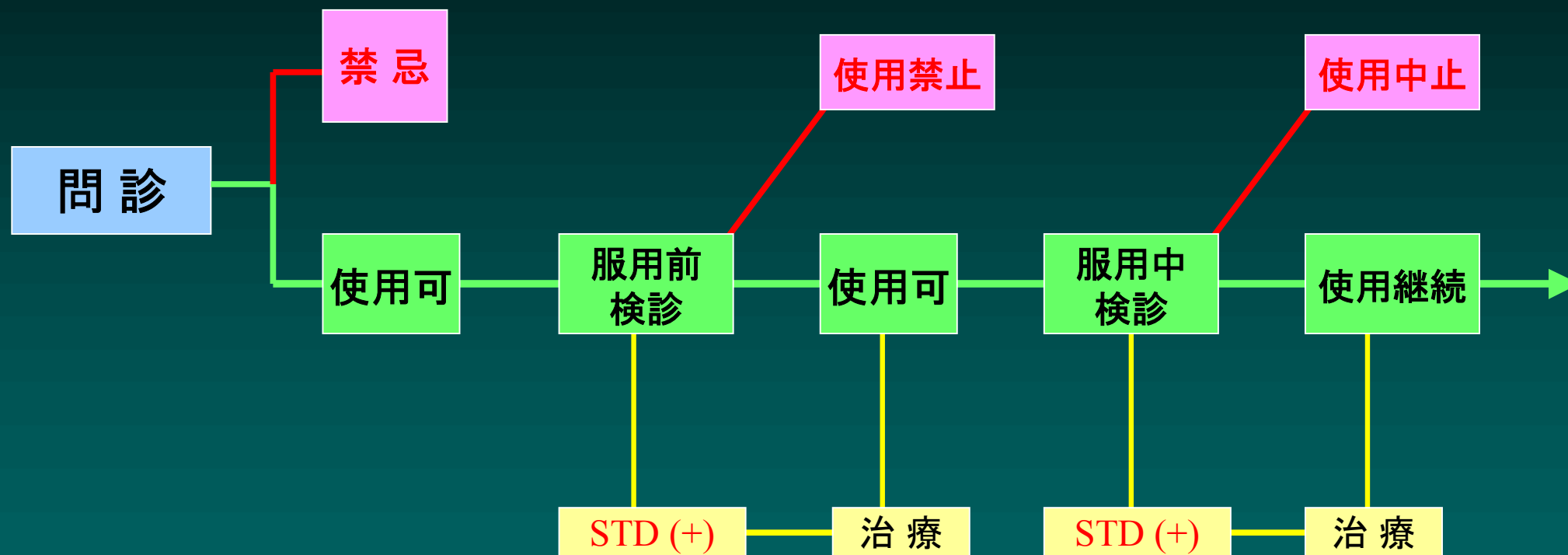
OC処方前の screening 検査例

- 一般検査
 - 血圧測定
 - 身長・体重測定
 - 身体的診察(特に甲状腺腫、心肥大、心雑音、肝腫大の有無)
 - 検尿(蛋白、糖、ウロビリノーゲン)
 - 血液生化学検査(AST,ALT、コレステロール、中性脂肪等)
 - 血液学的検査(赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板)
 - 血液凝固系検査(血栓症のリスクが高い時)
- 婦人科的検査
 - 内診(妊娠、子宮筋腫、子宮内膜症などの有無)
 - 子宮癌細胞診
 - 乳房検診(触診)
- 性感染症検査
 - クラミジア(重要)、梅毒、淋病、B型肝炎、HIVなど

ピル服用中の定期検査

検診時期			臨床検査
服用開始 1 ヶ月後	保健指導及び 服用状況のチェック	問診、血圧測定、体重測定	
服用開始 3 ヶ月後	保健指導及び 服用状況のチェック	問診、血圧測定、体重測定	
服用開始 6 ヶ月後 及び以後 6 ヶ月毎	保健指導及び 服用状況のチェック	問診、血圧測定、体重測定、 身体的診察、婦人科的診察、 乳房検診	血液学的検査 血液生化学検査 STD 検査(クラミジアなど) 血液凝固系検査(血栓症 のリスクが高いとき)
服用開始 1 年後及び 以後 1 年毎	保健指導及び 服用状況のチェック		子宮頸部細胞診

経口避妊薬の処方



ピルとHIV感染の疫学的調査

調査国	対象	結果
ナイロビ	売春婦追跡調査 1985年から2年間	HIV感染者のピル服用相対リスク 2.1
イタリア・アメリカ	HIV陽性男性で固定した パートナーがいる	ピルの服用はHIV感染のリスクは増大 させなかった
アメリカ	売春婦	同上
ルワンダ・ザンビア・ザイ ール	売春婦	同上
アメリカ・欧州・アフリカ・東 南アジア・オーストラリア	ピル普及率とHIVの感染 率比較	両者は並行せず、むしろ逆行している

ナイロビの調査は調査対象者に脱落が多かったこと、標本抽出に偏りがあったこと、他者がこのデータを再分析すると異なった結果が得られた事などから今日では批判を受けている

参 考

オープンハウスには「思春期・FPホットライン」と「不妊ホットライン」の電話相談があります。
平成12年4月から、「ピルダイヤル」を開始しました。

◇思春期・FPホットライン

思春期のからだ、心の悩み、性のこと。

避妊に関する相談を家族計画協会が養成した思春期保健相談員が受けています。

問題解決のための参考になる情報、知識を活かしながら相談に応じています。

受付時間 月～金曜日10:00～16:00（祝祭日は休みです）

電話番号 03-3235-2638

◇不妊ホットライン

生涯を通じた女性の健康支援事業として東京都からの委託を受けて行っています。

このホットラインの特徴は、不妊の当事者が相談を受けていることです。

医療に関することからよりも、経験者ならではの共感、認識のもとでお話をうかがっています。

受付時間 火曜日10:00～16:00（祝祭日は休みです）

電話番号 03-3235-7455

◇ピルダイヤル

ピルを中心とした避妊全般の相談を受け付けています。

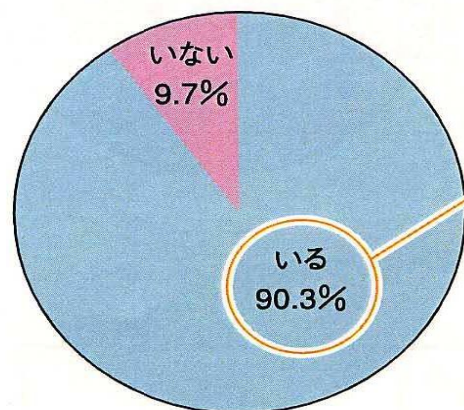
受付時間 月～金曜日10:00～16:00（祝祭日は休みです）

電話番号 03-3267-7776

セックスパートナーの有無と性交頻度

現在セックスパートナーはいますか？

(465名)



性交渉の頻度(月あたり回数)

(420名)

