

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
全国の実態調査に基づいた人工妊娠中絶の減少に向けた包括的研究

平成 20 年度（総括・分担）研究報告書  
人工妊娠中絶の障害に関する研究

分担研究者 竹下 俊行 日本医科大学産婦人科学教室教授

研究要旨

人工妊娠中絶は女性の健康に少なからぬ影響を与える。本分担研究では人工妊娠中絶の影響、おもに身体的影響、その後の妊娠分娩転帰に与える影響について調査を行ってきた。本年度は人工妊娠中絶の障害のうち、妊娠分娩転帰に焦点を当て統計解析を行った。人工妊娠中絶歴が明らかな分娩症例を対象として、人工妊娠中絶歴の有無が、後の妊娠・分娩時の合併症発生リスクとなるか否かを後方視的に調査した。頸管無力症、妊娠高血圧症候群、切迫早産、前置胎盤、胎盤早期剥離、子宮内感染、前期破水、子宮破裂、頸管裂傷、胎盤遺残、IUGR など、日産婦周産期委員会登録の記載項目 30 項目について単変量・多変量解析を行った結果、中絶経験群では分娩時子宮内感染の発生率が高かった。

今回の分析結果は、大学病院という特殊な環境で分娩した、限られた例数をもとにした解析であり、より正確な結果を得るには様々な集団からより多くの症例を分析する必要がある。

合併症発生リスクの解析

2006 年 7 月～08 年 12 月に日本医科大学付属病院で分娩した 825 症例を対象とした。日本産科婦人科学会周産期委員会では、2001 年より登録施設で分娩した全症例について、個票調査を行っている。調査個票はファイルメーカー Pro を用い、各施設で直接入力することになっている。日本医科大学付属病院産婦人科では、このファイルメーカーの入力画面に若干の変更を行い、人工妊娠中絶歴の項目を追加した。対象とした 825 例はすべての項目についての情報が揃っているものである。

人工妊娠中絶歴の有無、機械的子宮内操作（流産手術、人工妊娠中絶術）既往の有無による以下の妊娠分娩合併症の発生リス

A. 研究目的

人工妊娠中絶の女性の健康に及ぼす影響のうち、その後の妊娠分娩転帰、すなわち妊娠中、分娩、産褥における合併症発生に与える影響を調査することを目的とした。また、昨年の本分担研究班による文献的調査から、人工妊娠中絶の既往がその後の妊娠で前置胎盤発生率を上昇させるという結果を得たが、本年度は過去の前置胎盤症例を後方視的に検討し、人工妊娠中絶などの流産手術の帝切時輸血リスクへの関与について分析した。

B. 研究方法

1. 人工妊娠中絶歴の有無による妊娠分娩

クについて、単変量解析および多重ロジスティック回帰分析を行った。統計解析にはJMP6.02(SAS Institute Japan)を使用した。

#### 解析項目

重症悪阻、頸管無力症、妊娠高血圧症候群、妊娠貧血、切迫早産、早産、子癇、前置胎盤、肺水腫、胎盤早期剥離、羊水過多、羊水過少、過強陣痛、分娩遷延、回旋異常、微弱陣痛、分娩停止、弛緩出血、胎児仮死（胎児機能不全）、DIC、CPD、子宮内感染、前期破水、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓、癒着胎盤、胎盤遺残、肺梗塞、IUGR

### C. 研究結果

#### 1. 人工妊娠中絶歴の有無による妊娠分娩合併症発生リスクの解析

人工妊娠中絶歴の明らかな症例は825例であった。そのうち、中絶歴あり148例(17.9%)、なし677(82.1%)例であった。

##### 1) 単変量解析結果(表1)

単変量解析では子宮内感染(odds ratio: 2.67, 95%CI [1.16-6.18], P=0.0168)、弛緩出血(odds ratio: 2.52, 95%CI [1.05-6.06], P=0.0327)が人工妊娠中絶歴との関連ありとして抽出された。子宮内感染の診断は破水後、母体発熱(38.0℃以上)、白血球数12,000/mm<sup>3</sup>以上、CRP陽性のいずれかを満たした場合とした。

##### 2) 多重ロジスティック解析結果(表2)

単変量解析のデータ項目のうち、症例数が5症例に満たないものを除外した頸管無力症、重症悪阻、前置胎盤、切迫早産、微弱陣痛、胎盤早期剥離、子宮内感染、早産、産道裂傷、弛緩出血の10項目について人工妊娠中絶歴の有無による多変量解析(多重ロジスティック解析)を行った。その結果、子宮内感染(adjusted OR:

1.724, 95%CI [1.029-2.848], P=0.039)のみが人工妊娠中絶既往により発症率が高まる因子として抽出された。

#### 3) 子宮内操作歴の有無による妊娠分娩合併症発生リスクの解析(表3)

さらに、人工妊娠中絶の医学的影響を頸管拡張、子宮内膜搔破などの機械的侵襲の影響という面から捉え、自然流産や人工妊娠中絶に際し、いわゆる Dilatation & Curettage を受けたことがある群とない群で妊娠分娩合併症の発生リスクを比較した。その結果、頸管無力症がリスクの高い合併症として抽出された(adjusted OR: 2.553, 95%CI [1.129-6.993], P=0.024)。人工妊娠中絶との関連で発症リスクが高いと目された子宮内感染は、この解析では抽出されなかった。

### D. 考察

人工妊娠中絶は女性の健康に少なからぬ影響を与える。機械的な子宮内容除去術は短期的には子宮穿孔、出血、感染、麻酔事故などの合併症を起こす可能性がある。中期的には術後の慢性感染、子宮内腔癒着、長期的には内腔癒着から不妊症、不育症・習慣流産の原因となり、妊娠予後としては、子宮外妊娠、前置胎盤などの発症要因と深く関連するといわれる。

昨年の本分担研究班の分析では、子宮外妊娠で手術を受けた患者に人工妊娠中絶歴が有意に高かった。

本年度は、日本産科婦人科学会周産期委員会の個票調査に人工妊娠中絶歴の項目を追加したデータを基に、人工妊娠中絶歴の有無が妊娠分娩合併症発症に及ぼす影響を調査した。

単変量解析では子宮内感染、弛緩出血が

人工妊娠中絶歴との関連ありとして抽出された。さらに、症例数が5症例に満たないものなどを除外した10項目について人工妊娠中絶歴の有無による多変量解析(多重ロジスティック解析)を行った結果、子宮内感染のみが人工妊娠中絶既往により発症率が高まる合併症として残った。ここでの子宮内感染とは破水後、母体発熱(38.0℃以上)、白血球数12,000/mm<sup>3</sup>以上、CRP陽性のいずれかを満たした場合とした。当院では妊娠初期の細菌性陰症、末期にクラミジア感染症、GBS感染症のチェックを行い、適切な治療がなされているので、仮に人工妊娠中絶既往のある女性が潜在的な感染症保因者であると仮定しても、その状況が分娩時まで継続しているとは考えにくい。ただし、今回の分析では妊娠時の感染症検査結果との関連は検討されていない。

さらに、子宮内機械的操作既往の有無による検討では、頸管無力症が抽出された。この検討では子宮内感染と機械的操作既往の有無との関連は見いだされなかった。頸管無力症の診断は、通常妊娠16週までの内診で内診指が内子宮口に挿入できる場合としているが、16週以降28週で頸管長が25mm以下の場合も無力症の診断名を付けることがある。データベースからは詳細は判定できないため、この解釈は困難である。いずれにせよ、異なった母集団による大規模な調査が必要であることは言うまでもない。

昨年の本分担任研究班による文献的調査か

ら、人工妊娠中絶の既往がその後の妊娠で前置胎盤発生率を上昇させるという結果を得たが、昨年度の前置胎盤症例を後方視的に検討した結果では、母体年齢35歳以上、全前置胎盤とともに2回以上の流産手術が輸血のリスク因子であることが判明した。ここでいう流産手術は人工妊娠中絶のみでなく、不全流産や稽留流産の手術が含まれており、結果の解釈には注意を要する。

人工妊娠中絶を受ける女性の生活環境や社会的背景因子が複雑に交絡しており、どの因子が妊娠分娩の合併症に真に寄与しているかを判定するのは、限られた母集団の分析では不可能である。大規模な集団の分析が必要であることには異論がなからう。

## E. 結論

人工妊娠中絶の障害のうち、妊娠分娩転帰に焦点を当て統計解析を行った。人工妊娠中絶歴が明らかな分娩症例を対象として、人工妊娠中絶歴の有無が、後の妊娠・分娩時の合併症発生リスクとなるか否かを後方視的に調査した。多重ロジスティック解析の結果、人工妊娠中絶歴のある女性に分娩時子宮内感染が有意に多く発生していたことが明らかとなった。より適正な結果を得るためには、大規模集団を対象とした調査が必要である。

## F. 研究発表

論文発表(別紙4)



## 別紙 4

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Doi D, Boh Y, Konishi H, Asakura H, Takeshita T.:	Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy.	Arch Gynecol Obstet.	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2009
Akira S, Mine K, Kuwabara Y, Takeshita T.:	Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasin g hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis.	Med Sci Monit.	15(1):	CR1-4	2009
Akira S, Negishi Y, Abe T, Ichikawa M, Takeshita T.	Prophylactic intratubal injection of methotrexate after linear salpingostomy for prevention of persistent ectopic pregnancy.	J Obstet Gynaecol Res.	34(5)	885-9	2008
Oya A, Oikawa T, Nakai A, Takeshita T, Hanawa T.	Clinical efficacy of Kampo medicine (Japanese traditional herbal medicine) in the treatment of primary dysmenorrhea.	J Obstet Gynaecol Res	34(5):	898-908	2008
Oya A, Nakai A, Miyake H, Kawabata I, Takeshita T.	Risk factors for peripartum blood transfusion in women with placenta previa: a retrospective	J Nippon Med Sch	75(3)	146-51	2008

	analysis.				
Miyake H, Nakai A, Takeshita T.:	Fetal heart rate monitoring as a predictor of histopathologic chorioamnionitis in the third trimester.	J Nippon Med Sch.	75(2):	106-10.	2008
Chihara H, Kawase R, Otsubo Y, Hiraizumi Y, Takeshita T.	Effect of insulin resistance improvement due to lifestyle intervention on overweight perimenopausal Japanese women: a preliminary study.	J Nippon Med Sch.	75(1):	15-22	2008
Ishikawa A, Kudo M, Nakazawa N, Onda M, Ishiwata T, Takeshita T, Naito Z.:	Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in human endometrial cancer in cooperation with steroid hormones.	Int J Oncol.	32(3)	565-74.	2008
Kamoi S, Ohaki Y, Mori O, Kurose K, Fukunaga M, Takeshita T.:	Serial histologic observation of endometrial adenocarcinoma treated with high-dose progestin until complete disappearance of carcinomatous foci: review of more than 25 biopsies from five patients.	Int J Gynecol Cancer.	18(6)	1305-14	2008
Sugiura-Ogawara M, Aoki K,	Subsequent pregnancy outcomes	J Hum Genet.	53(7)	622-8.	2008

Fujii T, Fujita T, Kawaguchi R, Maruyama T, Ozawa N, Sugi T, Takeshita T, Saito S.	in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement.				
稲川智子(日本医科大学 産婦人科), 竹下俊行	周産期臨床検査のポイント】産科編 不育症(習慣流産)に対する検査	周産期医学	38 巻増刊	Page16-21	(2008.12)
稲川智子(日本医科大学 産婦人科学教室), 阿部崇, 峯克也, 桑原慶充, 里見操緒, 富山僚子, 明楽重夫, 竹下俊行	弓状子宮は不育症の原因になりうるか?	日本生殖医学会雑誌	(1881-0098)53巻4号	Page282	(2008.10)
竹下俊行	習慣流産と母性について考える(解説)	日本産科婦人科学会神奈川地方部会誌	45 巻 1 号		2008
里見操緒(日本医科大学 産婦人科), 石川源, 米山剛一, 竹下俊行	人工妊娠中絶がその後の妊娠分娩転帰に与える影響	日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌	45 巻 2 号		2008

表1. 人工妊娠中絶歴の有無による妊娠分娩合併症発生リスクー単変量解析結果

	中絶歴あり (148)	%	中絶歴なし (677)	%	オッズ比	下側 95%	上側 95%	p 値
重症悪阻	2	1.4	5	0.7	<b>1.84109</b>	0.353738	9.582334	0.4616
頭管無力症	2	1.4	5	0.7	<b>1.84109</b>	0.353738	9.582334	0.4616
切迫早産	7	4.7	57	8.4	<b>0.54000</b>	0.241191	1.209014	0.1285
羊水過少	4	2.7	32	4.7	<b>0.55989</b>	0.194946	1.60805	0.2749
羊水過多	1	0.7	3	0.4	<b>1.51834</b>	0.15786	14.7969	0.7122
妊娠高血圧症候群	8	5.4	35	5.2	<b>1.04816</b>	0.475926	2.308439	0.9070
子癇	1	0.7	0	0.0				
肺水腫	0	0.0	1	0.1				
肺梗塞	0	0.0	1	0.1				
妊娠貧血	5	3.4	32	4.7	<b>0.70476</b>	0.269911	1.840204	0.4728
前置胎盤	1	0.7	12	1.8	<b>0.37698</b>	0.048638	2.921943	0.3317
胎盤早期剥離	1	0.7	8	1.2	<b>0.56887</b>	0.070609	4.583294	0.5914
CPD	3	2.0	6	0.9	<b>2.31379</b>	0.572	9.35951	0.2261
回旋異常	3	2.0	5	0.7	<b>2.78069</b>	0.657119	11.7669	0.1473
前期破水	11	7.4	45	6.6	<b>1.12765</b>	0.568655	2.236167	0.7308
子宮内感染	9	6.1	16	2.4	<b>2.67491</b>	1.158396	6.176771	0.0168
胎児機能不全	7	4.7	15	2.2	<b>2.19101</b>	0.877189	5.47266	0.0855
微弱陣痛	7	4.7	37	5.5	<b>0.85873</b>	0.375139	1.965725	0.7183
分娩遷延	1	0.7	3	0.4	<b>1.52834</b>	0.15786	14.7969	0.7122
分娩停止	6	4.1	12	1.8	<b>2.34154</b>	0.864333	6.34345	0.0852
早産	9	6.1	53	7.8	<b>0.76231</b>	0.367317	1.582091	0.4651
産道裂傷	36	24.3	155	22.9	<b>1.08248</b>	0.714017	1.641112	0.7088
弛緩出血	8	5.4	15	2.2	<b>2.52190</b>	1.048951	6.063203	0.0327
DIC	1	0.7	0	0.0				
癒着胎盤	0	0.0	1	0.1				
胎盤遺残	2	1.4	1	0.1	<b>9.26027</b>	0.834084	102.811	0.0275
IUGR	3	2.0	15	2.2	<b>0.91310</b>	0.260937	3.19525	0.8868

表2. 人工妊娠中絶歴が妊娠分娩合併症発生に及ぼす影響—多重ロジスティック解析結果

	オッズ比	95%信頼区間	カイ二乗	p値
頸管無力症	1.861	(0.672-4.408)	1.604	0.205
重症悪阻	1.524	(0.569-3.376)	0.850	0.356
前置胎盤	0.616	(0.143-1.411)	1.103	0.294
切迫早産	0.694	(0.425-1.043)	3.033	0.082
微弱陣痛	0.760	(0.460-1.166)	1.502	0.220
胎盤早期剥離	0.767	(0.177-1.821)	0.278	0.598
子宮内感染*	1.724	(1.029-2.848)	4.265	0.039
早産	0.921	(0.608-1.324)	0.183	0.669
産道裂傷	1.049	(0.844-1.292)	0.190	0.663
弛緩出血	1.602	(0.999-2.481)	3.830	0.050

(\*p<0.05)

表3. 子宮内操作歴（自然流産、人工妊娠中絶）の有無による妊娠分娩合併症発生リスク—多重ロジスティック解析結果

	オッズ比	95%信頼区間	カイ二乗	p値
頸管無力症*	2.556	(1.129-6.993)	5.087	0.024
重症悪阻	2.176	(0.999-5.791)	3.833	0.050
前置胎盤	0.854	(0.439-1.520)	0.272	0.602
切迫早産	0.952	(0.705-1.267)	0.108	0.742
微弱陣痛	0.843	(0.583-1.186)	0.930	0.335
胎盤早期剥離	1.163	(0.572-2.284)	0.192	0.662
子宮内感染	1.411	(0.881-2.260)	2.072	0.150
早産	0.947	(0.698-1.268)	0.128	0.720
産道裂傷	0.901	(0.754-1.073)	1.354	0.245
弛緩出血	1.233	(0.793-1.891)	0.897	0.344

(\* p<0.05)



厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)  
(総括・分担)研究報告書

緊急避妊の作用機序解明に関する研究

分担研究者 武谷 雄二 (東京大学医学部教授)  
研究協力者 矢野哲 (東京大学大学院 医学系研究科産科婦人科准教授)  
大須賀穰 (東京大学大学院 医学系研究科産科婦人科講師)  
北村邦夫 (社団法人日本家族計画協会常務理事/クリニック所長)  
矢野直美 (池下レディースクリニック広小路副院長)

研究要旨

緊急避妊薬の作用機序を明らかにする目的で、レボノルゲストレルによる緊急避妊をした患者を対象として、臨床研究を行った。薬剤投与前と投与後に、血液検査によりホルモン値測定を、超音波検査により子宮内膜と卵胞ないし黄体の画像による評価を行った。薬剤の投与時期を月経周期における時期でわけて緊急避妊の機序を解析したところ、卵胞期前期(n=20)では卵胞発育抑制や消退出血が主たる避妊機序であると考えられた。卵胞期後期(n=9)および黄体期前期(n=21)においては黄体機能への影響が示唆された。fecundity windowに入らない黄体期後期(n=18)の症例も相当数存在した。妊娠例は妊娠確立の高い黄体期前期にのみ1例存在したが、その群においても計算上72%の避妊効果が認められていた。今回の検討により緊急避妊の有効性が確認され、黄体機能への影響など多様な機序の存在が示唆された。

A. 研究目的

緊急避妊薬はこれまで、その作用機序よりもむしろ経験的な使用による効果に依存して普及してきた。その効果が100%でないことは知られているが、作用機序からの研究が乏しいため効果が発揮されない場合の問題点が明確となっていない。内閣府や警察庁では性犯罪被害者に対する緊急避妊薬の提供などを具体的な行政施策に挙げているが、作用機序が解明されないままの利用には専門家として躊躇せざるを得ない。

そこで、本研究では緊急避妊薬(レボノルゲストレル)の作用機序解明を目的として臨床研究を実施した。今回の研究におい

ては産婦人科の外来において一般的に行われる手技を可及的有効に活用すべく研究計画のなかに設定している。具体的には、緊急避妊を必要とする日本人女性に対してレボノルゲストレル(Norlevo®)0.75mg錠2錠を性交後72時間以内に1回投与し、血液ホルモン値測定及び経膈超音波断層検査等を実施する。その結果から、レボノルゲストレル単独療法による緊急避妊の作用機序が、排卵抑制、着床阻害又はその他の作用(受精卵の卵管輸送抑制など)によるかを検討した。

## B. 研究方法

緊急避妊を必要として来院した日本人女性に対して、文書による同意を取得後、性交後 72 時間以内に Norlevo® (1錠中にレボノルゲストレル 0.75mg を含有) を 2錠 1回投与する。投与日以外に 1週間後、2週間後、3週間後と次の月経が来るまで 1週ごとに外来を受診していただき、以下の項目について評価した。(1)血液ホルモン測定 (LH、FSH、エストラジオール (E2)、プロゲステロン (P4) を測定。(2)経腔超音波断層検査で子宮内膜性状、厚さ及び卵胞又は黄体様エコー 2 方向を計測。詳細は別紙に記した (資料 1)。

結果の解析のため以下の点を考慮した。これまでの緊急避妊ピル有効性に関する文献は排卵日と投与日の関係に関わりなく妊娠率を検討したものも多い。しかし、性交日が月経周期中のどの時期にあたるかによって、1回の性交による妊娠率は異なる。よって、性交時期により分類し、緊急避妊薬を服用しなかった場合の推定妊娠数と緊急避妊薬を服用した場合の実際の妊娠数との比較で考えるべきである。そのために、対象を妊娠の可能性の程度により群別に分類する必要がある。Wilcox らは、妊娠の可能性が高い時期 (fecundity window) は排卵日の 5 日前から排卵日までとし、排卵日までの日数による推定妊娠率を算出している。これによると、排卵 2 日前から排卵日までが特に妊娠率が高く、性交毎の妊娠率は 34-36%、排卵 5 日前から 3 日前までの性交毎の妊娠率は 8-17% とされている。これに基づき諸家が種々の手法により有効性を検討している。

Dixon らの報告における有効性の検討方

法は、①通常の月経周期日数であった場合の月経周期最終日の 14 日前を排卵日と推定する。②この推定排卵日から性交日まで遡った日数を算出する。③さらに、Wilcox らによる排卵日 5 日前から排卵日までの特定の日における性交毎の妊娠率をもちいて、各症例の緊急避妊薬を服用しなかった場合の妊娠率を推定する。④その群全体で緊急避妊薬を服用しなかった場合に予想される妊娠数を算出する。⑤その群の緊急避妊薬を服用した場合の実際の妊娠数と④を比較し、緊急避妊薬の有効性を検討する⑥この方法の問題点は、実際には月経周期毎の排卵日の変動がしばしば認められることによるバイアスである。

Trussel らの報告における有効性の検討方法は、①正常女性における妊孕性と初期流産に関する North Carolina study の手法を採用し、尿中ホルモン代謝物の測定により排卵日を推定する。②以下は上記の Dixon らの手法と同様である。

Rafael らの報告における有効性の検討方法は、①125 症例の 725 周期 (非妊娠周期) について、頸管粘液のピーク日を排卵日とする。②③は上記の 2 件と同様。その結果、妊娠率が 0.1% 未満を除外すると、fecundity window は予定月経の 10-23 日前 (妊娠率: 1.3~12.15%) となった。④、⑤は上記の 2 件と同様。⑥この方法は緊急避妊ピルの有効性を検証する際に、Dixon らの方法および Trussel らの方法と比較して、特に薬剤の有効性が低い場合に過大評価するバイアスが少ないとされている。

また Rafael らは、主席卵胞の卵胞径と排卵日の関係を報告している。これによると、主席卵胞の卵胞径は 1.5mm/日で发育し、排

卵時の卵胞径は  $21.7 \pm 2.8 \text{ mm}$  であり、卵胞径から下記の式で排卵日が推定される。

$$\text{Follicular diameter(mm)} = 21.6747 \cdot 1.5032 \times (\text{days to ovulation}) \pm 2.755$$

これに基づくと、性交から服用まで最長72時間(3日間)であるが、LNG投与時に主席卵胞が16mm以上であれば、2日後には主席卵胞が約19mmに達して排卵する可能性があり、fecundity window(排卵日の5日前～排卵日)の範囲内に入ると考えられる。投与時の主席卵胞が16mm未満であれば、性交直後に来院しても、性交が排卵2日前(妊娠率34-36%)に入る可能性は低いが、排卵3から5日間以内(妊娠率8-17%)に入る可能性はある

以上のことを考慮し、本研究では対象を以下の4群に分けた。まず、卵胞期は、主席卵胞16mm未満の卵胞期前期(fecundity windowに入らない、あるいはfecundity windowに入っている)、性交日が排卵より3日間以上前となり妊娠率が低いと主席卵胞16mm以上の卵胞期後期(fecundity windowに入る)に分類した。

次に、黄体期に関しては、来院時に既に黄体ホルモン値が上昇し排卵後であった場合、排卵があった時期と性交時期の関係によって、fecundity windowに該当するかどうかを検討しなくてはならない。上記のRafaelらの報告によると、fecundity windowに入るものは予定月経の10～23日前となる。よって、 $P4 > 1.0 \text{ ng/ml}$  かつ性交日から予定月経日まで10日間以上の症例はfecundity windowに入る可能性が高いと推定され、これを黄体期前期とした。ま

た、 $P4 > 1.0 \text{ ng/ml}$  かつ性交日から予定月経日まで10日間未満の症例はfecundity windowに入る可能性が低いと推定され、これを黄体期後期とした。

### C. 研究結果

昨年度の症例とあわせると、合計82例に施行した。脱落例を除き68例より有効なデータを得た。症例の背景は以下のとおりである。

【症例背景】 mean±SEM

- 年齢  $26.3 \pm 0.3$  歳 (範囲 19-40)
- BMI  $20.2 \pm 0.3$  (範囲 16-25.5)
- 月経周期  $30.3 \pm 0.4$  日 (範囲 25-38)
- 投与日: 月経周期  $18.1 \pm 0.7$  日目 (範囲 8-29)
- 性交から来院まで:  $26.4 \pm 2.0$  時間 (範囲 1-72)

全症例は以下の4群に分類され、各群の症例数は()内のとおりである。

- 卵胞期前期(n=20): 主席卵胞径が16mm未満かつ $P4 < 1.0 \text{ ng/ml}$
- 卵胞期後期(n=9): 主席卵胞径が16mm以上
- 黄体期前期(n=21): 発育卵胞は認めず、 $P4 > 1.0 \text{ ng/ml}$  かつ性交日から予定月経日まで10日間以上
- 黄体期後期(n=18): 発育卵胞は認めず、 $P4 > 1.0 \text{ ng/ml}$  かつ性交日から予定月経日まで10日間未満

投与時期別の患者背景、月経周期の長さへの影響、排卵抑制効果、妊娠数を表1に、投与前および1週間後の血中ホルモン値および子宮内膜厚を表2に示した。次に、各



群の特長について記す。

### 1. 卵胞期前期 (n=20)

卵胞期前期に LNG を投与した際の卵胞発育および、消退出血の有無により3群に分け、それぞれについて投与時の血中ホルモン値、卵胞径、子宮内膜の厚さを比較した。

1. 卵胞発育が抑制され、5-6日後に消退出血開始(n=11)

E2:32-80pg/ml P4:0.28-0.52ng/ml

最大卵胞径: 7-11mm

子宮内膜: 5.0-10.4mm

2. 5-6日後に消退出血開始するが、卵胞発育・排卵は継続(n=6)

E2: 83-126pg/ml P:0.35-0.66ng/ml

最大卵胞径: 9-14mm

子宮内膜: 5.7-8.4mm

3. 卵胞発育・排卵は抑制されず、通常の予定時期に月経開始(n=3)

E2: 91-130pg/ml P:0.15-0.27ng/ml

最大卵胞径: 13-14mm

子宮内膜: 7.1-10.2mm

以上より、血清 E2 値が 80pg/ml 以下、最大卵胞径が 11mm 以下では、卵胞発育が抑制され 5-6 日後に消退出血が開始した。一方、E2 値・最大卵胞径がこのレベル以上では、卵胞発育が継続し、排卵した。

### 2. 卵胞期後期 (n=9)

投与時に 16mm 以上の発育卵胞を認めたものは 9 例あり、そのうち 6 例は LH > 15mIU/ml であり LH サージ開始後と考えられた。1 週間後の来院時に全例卵胞の破裂が確認され、P4 値の上昇が認められた。9 例中 3 例は投与 1 週間後には P4 値が 10ng/ml 未満であり、黄体機能不全が疑われた。その他の 6 例の P4 値は 14.2 - 25.7

ng/ml であった。

子宮内膜厚に及ぼす影響としては、投与前は 10.4±0.9mm であり、投与 1 週間後の 10.0±1.8mm 比較し、LNG 投与前後で子宮内膜の厚さに著明な変化はなかった。また、予定月経開始日と実際の月経開始日の差は 2 日間以内であった。

### 3. 黄体期前期 (n=21)

子宮内膜厚に及ぼす影響としては、投与前は 10.3±0.3mm であり、投与 1 週間後の 11.5±1.7mm と比較して LNG 投与前後で子宮内膜の厚さに著明な変化はなかった。

19 例は予定月経開始日と実際の月経開始日の差が 3 日間以内であったが、2 例は予定より 5 日間早く月経が開始した。

### 4. 黄体期後期 (n=18)

この群は、fecundity window に含まれない可能性が高い。通常周期から予想される月経開始日と、実際の投薬後の月経開始日との差は 1.5±0.7 日(mean±SEM)であり、著明な影響は認められなかった。

有効性に関しては以下の通りであった。

### 1. 卵胞期前期群の 20 例には妊娠例はなかった。

この群は、投与時の卵胞径 < 16mm であり、投与日から排卵まで 2 日間以上かかる可能性が高く、性交日から排卵が 2 日間以内にはおきないが、性交日から 3~5 日間以内に排卵する症例はある。Rafael らが報告した性交日から月経開始予定日までの日数毎の妊娠率を当てはめると、月経予定日より性交日までが 24 日間以上(4 例)の妊娠率 < 0.13%、月経予定日より性交日までが 19~23 日間(8 例)の妊娠率 0.13-1.96%、月経予定日より性交日までが 18 日間(8



例)の妊娠率 > 3.25%となる。

2. 卵胞期後期群の9例には妊娠例はなかった。黄体期前期群は21例中1例に(4.5%)に妊娠が確認された。

Wilcoxらの報告による、健康女性における1回の性交による妊娠率は、排卵2日前から排卵日は34.36%、排卵3-5日前は8-17%とされている。卵胞期後期群は性交日が排卵5日間前から排卵日の間に当たると推定されるため、LNG投与が有効であったと考えられる。また、Rafaelらによる性交日から月経開始予定日までの日数毎の妊娠率を用いて算出される推定妊娠率は、LNGを服用しなかった場合に卵胞期後期群および黄体期前期群においてそれぞれ、卵胞期後期群：9例中0.78例  
黄体期前期群：21例中3.57例  
となり、妊娠例が認められた黄体期前期群でも72.0%の避妊効果があったと考えられた。計算式は、 $(3.57-1) \div 3.57 \times 100 = 72.0$

妊娠症例は以下の通り

21歳、月経周期32日、月経周期22日目に性交、12時間後に来院。性交日は予定月経日の13日前。投与時の超音波検査にて発育卵胞はなく、子宮内膜厚は10mm、Douglas窩に貯留液を認め、排卵直後の時期と考えられた。投与時のホルモン値は、LH: 16.5 mIU/ml, FSH: 9.4 mIU/ml, E2: 144.4 pg/ml, P4: 2.45 ng/ml。

3. 黄体期後期群の18例はfecundity windowに入っていなかったと考えられるが、事実、妊娠例はなかった。

## D. 考察

今回の研究において、投与日が卵胞期前期でE2値が低い症例では早期の消退出血を来すものが多かった。さらに、E2 < 80pg/mlの症例では卵胞発育も抑制され、「月経周期がリセット」された。投与日が卵胞期後期の場合、卵胞発育や排卵の阻害は認められなかった。LHサージのピーク値が抑制されるとの報告もあるが、今回は週1回の観察であったため、LHのピーク値について評価することはできなかった。卵胞期後期群と黄体期前期に投与した症例の緊急避妊の作用機序としては次のように考えられた。①黄体機能の抑制：卵胞期後期群9例中、3例に黄体機能不全が認められた。月経開始時期には有意な差は認められなかった。②子宮内膜への影響：子宮内膜の厚さには明らかな影響は認められなかったが、受精・着床環境への阻害作用を有する可能性もある。文献的にはLNG投与後に子宮内液pHがアルカリ性に変化するとの報告もある。③精子の輸送：LNG投与後に頸管粘液の性状の変化や精子進入率に変化が認められるとの報告もあるが、性交後平均1日以上経過してから投与する緊急避妊ピルでは、このことが避妊に寄与しているとは考えにくい。④精子機能：文献的には精子の受精能に及ぼす効果については否定的な報告が多い。

## E. 結論

LNGによる緊急避妊は、卵胞期前期の場合、卵胞発育の抑制や消退出血を来すことが主な作用機序であると考えられた。卵胞期後期における避妊機序には不明な点も残るが、黄体機能不全の関与が示唆された。

黄体期前期群においては、この群にのみ21例中1例の妊娠が認められ、避妊効果は約72%と計算された。黄体期の短縮を示す症例が存在したことより、黄体機能不全の関与が示唆された。また、上記のように良好な避妊効果が認められたことにより、避妊機序として、今回の検討項目では評価不能な受精・着床環境への影響も考えられた。緊急避妊を希望して来院した症例の半数以上は黄体期であり、その約半数は fecundity window に入らない黄体期後期であった。

以上、緊急避妊薬は月経周期の時期ごとに多様な作用機序で作用していることが推測された。妊娠の確立の高い排卵周辺期においても緊急避妊薬の十分な効果が期待される結果であった。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) OuYang Z, Hirota Y, Osuga Y, Hamasaki K, Hasegawa A, Tajima T, Hirata T, Koga K, Yoshino O, Harada M, Takemura Y, Nose E, Yano T, Taketani Y. Interleukin-4 stimulates proliferation of endometriotic stromal cells. *Am J Pathol.* 173: 463-9, 2008

2) Yanai Y, Hiroi H, Osuga Y, Fujimoto A, Momoeda M, Yano T, Taketani Y. Androgen insensitivity syndrome with serous gonadal cyst. *Fertil Steril* 90:2018, 2008

3) Hirota Y, Tranguch S, Daikoku T, Hasegawa A, Osuga Y, Taketani Y, Dey

SK. Deficiency of Immunophilin FKBP52 Promotes Endometriosis. *Am J Pathol* 173:1747-57, 2008

4) Osuga Y. Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective. *Gynecol Obstet Invest.* 66 Suppl 1:3-9, 2008

5) Osuga Y, Hirota Y, Taketani Y. Basic and translational research on proteinase-activated receptors: proteinase-activated receptors in female reproductive tissues and endometriosis. *J Pharmacol Sci.* 108:422-5, 2008

6) Hasegawa A, Osuga Y, Hirota Y, Hamasaki K, Kodama A, Harada M, Tajima T, Takemura Y, Hirata T, Yoshino O, Koga K, Yano T, Taketani Y. Tunicamycin enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand (TRAIL)-induced apoptosis in endometriotic stromal cells. *Hum Reprod* 24:408-14, 2009

7) Hirota Y, Osuga Y, Hasegawa A, Kodama A, Tajima T, Hamasaki K, Koga K, Yoshino O, Hirata T, Harada M, Takemura Y, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. IL-1 $\beta$  stimulates migration and survival of first trimester villous cytotrophoblast cells through endometrial epithelial cell-derived IL-8. *Endocrinology* 150:350-6, 2009

8) Hirata T, Osuga Y, Fujimoto A, Oishi H, Hiroi H, Fujiwara T, Yano T, Taketani Y. Conjoined twins in a triplet pregnancy after ICSI and blastocyst transfer: Case report and review of the literature. *Fertil*

Steril (in press)

9) Fu L, Osuga Y, Yano T, Takemura Y, Morimoto C, Hirota Y, Schally AV, Taketani Y. Expression and possible implication of GHRH receptor splice variant 1 (SV1) in endometriosis. Fertil Steril (in press)

## 2. 学会発表

1) 矢野直美, 大須賀穰, 矢野哲, 藤本晃久, 藤原敏博, 北村邦夫, 武谷雄二、レボノルゲストレル(LNG)単独療法による緊急避妊の作用機序 厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)中間報告、第53回日本生殖医学会

2) 欧陽卓, 廣田泰, 大須賀穰, 濱崎かほり, 長谷川亜希子, 田島敏樹, 平田哲也, 甲賀かをり, 吉野修, 原田美由紀, 竹村由里, 矢野哲, 武谷雄二、子宮内膜症におけるTh2細胞とIL-4の意義について、第53回日本生殖医学会

3) 藤本晃久, 大石元, 平田哲也, 原田美由紀, 廣井久彦, 大須賀穰, 矢野哲, 武谷雄二、40歳以上で不妊治療を開始した症例の成績と治療方針に関する検討、第53回日本生殖医学会

4) 平田哲也, 大須賀穰, 濱崎かほり, 吉野修, 伊藤実香, 長谷川亜希子, 竹村由里, 廣田泰, 能瀬栄美, 森本千恵子, 原田美由紀, 甲賀かをり, 齋藤滋, 矢野哲, 武谷雄二、子宮内膜症の発症、進展におけるIL-17の意義、第53回日本生殖医学会

5) 吉野修, 施佳, 大須賀穰, 矢野哲, 西井修, 武谷雄二、ヒト卵巣におけるbone morphogenetic protein(BMP)-6の発現と機能に関する検討、第53回日本生殖医学会

6) 大須賀穰、子宮内膜症の診断・治療における腹腔鏡の意義 子宮内膜症合併不妊における腹腔鏡の適応と意義についての諸問題、第48回日本産科婦人科内視鏡学会

7) 平田哲也, 大須賀穰, 濱崎かほり, 吉野修, 原田美由紀, 長谷川亜希子, 田島敏樹, 児玉亜子, 伊藤実香, 齋藤滋, 矢野哲, 武谷雄二、子宮内膜症におけるTh17の発現とその意義、第60回日本産科婦人科学会

8) 大須賀穰、子宮内膜症、第60回日本産科婦人科学会

9) Osuga Y, Current understanding of the pathogenesis of endometriosis, 13th Seoul International Symposium

10) Osuga Y, Progress in the management of endometriosis, 94th Annual Meeting of the Korean Society of Obstetrics and Gynecology

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



表 1.

### 投与時期別の患者背景、月経周期の長さへの影響 排卵抑制効果、妊娠数

	卵胞期前期	卵胞期後期	黄体期前期	黄体期後期
症例数	20	9	21	18
年齢(歳)	25.5 ± 1.3	27.4 ± 1.6	26.9 ± 1.0	24.7 ± 1.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.6 ± 0.6	20.1 ± 0.4	20.9 ± 0.4	20.3 ± 0.6
通常月経周期(日)	31.7 ± 0.8	30.0 ± 1.0	29.8 ± 0.6	29.6 ± 0.7
投与日	12.8 ± 1.0	16.0 ± 1.1	18.0 ± 0.7	25.1 ± 0.9
性交～投与(時間)	23.0 ± 3.5	32.0 ± 7.5	28.0 ± 3.0	27. ± 24.6
服用周期の月経周期(日)	33.0 ± 0.8*	29.0 ± 1.1	29.3 ± 0.9**	32.1 ± 0.7
予定月経開始からの遅れ(日)	0 ± 0.8*	0.8 ± 0.9	0.1 ± 0.6**	1.5 ± 0.7
排卵抑制例	11	0	-	-
早期の消退出血例***	17	0	0	0
妊娠例	0	0	1	0

\* 早期の消退出血がなかった3例

(mean ± SEM)

\*\* 妊娠した1例は除く

\*\*\* 投与5.6日後

\* 早期の消退出血がなかった3例

(mean ± SEM)

\*\* 妊娠した1例は除く

\*\*\* 投与5.6日後

表 2.

### 投与前および1週間後の 血中ホルモン値および子宮内膜厚

	卵胞期前期	卵胞期後期	黄体期前期	黄体期後期
投与前				
E2 (pg/ml)	77.0 ± 6.4	255 ± 33	108 ± 9	154 ± 14
P4 (ng/ml)	0.38 ± 0.03	1.0 ± 0.2	6.1 ± 1.2	13.3 ± 0.5
LH (IU/L)	9.2 ± 1.1	26.0 ± 5.8	8.4 ± 1.4	3.1 ± 0.5
FSH (IU/L)	7.7 ± 0.4	9.3 ± 1.2	6.1 ± 0.5	3.4 ± 0.3
子宮内膜厚(mm)	7.0 ± 0.4	10.4 ± 1.9	10.3 ± 0.3	11.6 ± 0.5
1週間後				
E2 (pg/ml)	141 ± 29	151 ± 13	168 ± 26	75.1 ± 3.7
P4 (ng/ml)	0.77 ± 1.7	15.3 ± 2.6	11.5 ± 1.7	1.5 ± 2.3
LH (IU/L)	10.1 ± 2.5	4.4 ± 1.1	4.3 ± 0.6	4.2 ± 0.4
FSH (IU/L)	7.0 ± 0.6	3.9 ± 0.6	3.8 ± 0.6	6.6 ± 0.7
子宮内膜厚(mm)	4.9 ± 2.0	10.0 ± 0.6	9.1 ± 0.7	7.6 ± 1.0



平成20年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

「全国の実態調査に基づいた人工妊娠中絶の減少に向けた包括的研究」

## 第4回 男女の生活と意識に関する調査

# 報告書

平成20年12月

## はじめに

私どもは、平成 20 年の日本における、性や妊娠・避妊・中絶などに関する男女の意識と行動がいかなるものかを、さまざまな側面から分析することを目的として、平成 14 年度、16 年度、18 年度に引き続いて「第 4 回男女の生活と意識に関する調査」を実施いたしました。

この調査は、全国の 16 歳から 49 歳の男女 3,000 人の方を対象とし、層化二段無作為抽出法という調査手法をもって実施したものであり、調査員による訪問留置回収という作業がとられました。

質問の内容を以下に列挙いたしました。

- (1) これまでの日常生活や考え方について
- (2) 男女の関係性についての意識
- (3) 性の意識や知識について
- (4) 対象者自身の性行動について
- (5) 初めてのセックス（性交渉）について
- (6) 現在の避妊の状況について
- (7) 予期しない妊娠の防止について

2007 年度の保健・衛生行政業務報告によりますと、人工妊娠中絶実施件数は 1955 年の 1,170,143 件をピークに以降漸減し 256,672 件、20 歳未満の中絶実施率についても 2001 年の 13.0 から 12.8、11.9、10.5、9.4、8.7 と毎年減少を続け 7.8 となっています。厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「全国の実態調査に基づいた人工妊娠中絶の減少に向けた包括的研究」班では 2006 年度から 2008 年度まで 3 年間にわたって研究を進めており、中絶減少の要因は何か、今後さらに中絶を減少させるには如何なる取り組みが有効かを検討する貴重な資料を得ることができました。今後は私たちの研究にとどまらず、本調査報告書を手にとられる皆様方に十分ご活用いただけますれば幸いです。

また、答えにくい内容が多かったにもかかわらず有効回収率が 54.1% に達したことは、調査にご協力を賜りました市区町村の関係者ならびに国民の皆様のおかげと心からお礼申し上げます。

平成 20 年 12 月

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究

「全国の実態調査に基づいた人工妊娠中絶の減少に向けた包括的研究」

主任研究者

東京大学医学部教授 武谷 雄二

分担研究者

(社) 日本家族計画協会常務理事 北村 邦夫

## 目次

I 調査の概要	1
1 調査の目的	3
2 調査項目	3
3 調査対象	3
4 調査期間	3
5 調査方法	3
6 調査実施機関	3
7 回収結果	4
8 回答者の属性	4
9 この報告書を読む際の注意	7
II 調査結果の概要	9
第1章 これまでの日常生活や考え方	11
1 10歳くらいの頃までの同性の友人との関わり	11
2 10歳くらいの頃までの他の年代の人たちとの関わり	13
3 行動や考え方で最も影響を受けた人等	15
4 中学校の頃の家庭に対する意識	17
5 中学生の頃の親との会話	19
6 中学生の頃の朝食の習慣	21
7 母親に対する気持ち	23
8 父親に対する気持ち	25
9 自傷行為の経験	27
10 子育てに対する意識	29
11 性に関する事柄を知るべき時期	31
第2章 男女の関係性についての意識	52
1 これまでに付き合っていた相手の有無	52
2 はじめて異性と付き合った年齢やその関係が終わった年齢	54
第3章 性の意識や知識について	59
1 避妊方法の主な情報源	59
2 中学生のセックス(性交渉)について	61
3 セックス(性交渉)することへの関心の有無	63
4 異性と関わることの意識	65
5 コンドーム利用促進策	67
6 低用量ピル(経口避妊薬)の周知	69
7 「緊急避妊法」「モーニングアフターピル」「性交後避妊」の周知	71
8 現時点で適切と判断する避妊法	74

第4章 自分自身の性行動	76
1 これまでのセックス（性交渉）経験の有無	76
2 この1年間にセックス（性交渉）をした相手の人数	78
3 決まった交際相手以外でセックス（性交渉）する人数	80
4 この1ヶ月間のセックス（性交渉）回数	82
5 セックスに積極的になれない理由	84
第5章 初めてのセックス（性交渉）について	85
1 最初にセックス（性交渉）をした年齢	85
2 「初めてのセックス（性交渉）」のとらえ方	87
3 初めてセックス（性交渉）をした相手との知り合い方	89
4 初めてのセックス（性交渉）をするきっかけ	91
5 初めてのセックス（性交渉）した後の気持ち	93
6 初めてのセックス（性交渉）した相手とのセックスするまでの交際期間	95
7 初めてのセックス（性交渉）の後の交際期間	97
8 初めてのセックス（性交渉）の時の避妊	99
第6章 現在の避妊の状況	103
1 ふだんのセックス（性交渉）の頻度	103
2 避妊についての相談	105
3 この1年間の避妊	107
第7章 予期しない妊娠の防止について	117
1 低用量ピル（経口避妊薬）の利用意向	117
2 人工妊娠中絶についての意識	124
3 人工妊娠中絶の手術を受けた経験	126

## 調査票

### 第4回「男女の生活と意識に関する調査」実行委員会名簿