

黒瀬圭輔、竹下俊行	不妊診療・現在の課題と将来展望 不妊・不育の遺伝カウンセリング	臨床婦人科産科	Vol.61, No.12,	1478-1481	2007
可世木久幸、富山僚子、竹下俊行	生殖医学の新展開〔卵巣〕3.卵巣の加齢と活性酸素	産科と婦人科	Vol.74, No.12	1597-1601	2007
竹下俊行	産婦人科診療 Data Book 39.不育症	産婦人科の実際	Vol.56, No.11,	1793-1797	2007
磯崎 太一、石川源、竹下俊行	常位胎盤早期剥離に関する検討・早期診断のために-	産婦人科の実際	Vol.56 No.9	1381-1390	2007
稲川智子、竹下俊行	不育症における第 XII 因子活性と臨床背景の検討	日本生殖医学会雑誌	Vol.52, No.4,	243-243	2007
里見操緒、竹下俊行	夫リンパ免疫療法後の続発性不妊に関する検討	Reprod Immunol Biol	Vol.21, No.2,	PageS62	2007
竹下俊行	各領域の最新診療ガイドライン 不育症のガイドライン	産婦人科の世界	Vol.59 No.4,	299-308	2007
三宅秀彦、山田隆、高橋肇、奥田直貴、川端伊久乃、石川源、関口敦子、澤倫太郎、鈴木俊治、磯崎太一、横田明重、中井章人、竹下俊行、鈴木俊治	前置癒着胎盤に対する治療法としての modified cesarean hysterectomy	日本産婦人科・新生児血液学会誌	Vol.17 No.1	Page.S.15-S.16	2007
鈴木由美、渡邊淳、三宅秀彦、島田隆、西弥生、峯克也、石川源、竹下俊行	選択的流産のフォローアップ・羊水検査で Pallister-Killian syndrome が認められた 1 例を通して	日本遺伝カウンセリング学会誌	Vol.28 No.1	Page.50-50	2007

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-releasing 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 analysis.	J Nippon Med Sch	75(3)	146-51	2008
Miyake H, Nakai A,	Fetal heart rate monitoring as a	J Nippon Med Sch.	75(2):	106-10.	2008

Takeshita T.:	predictor of histopathologic chorioamnionitis in the third trimester.					
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-Ogasawara M, Aoki K, Fujii T, Fujita T, Kawaguchi R, Maruyama T, Ozawa N, Sugi	Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a	J Hum Genet.	53(7)	622-8.	2008	

T, Takeshita T, Saito S.	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 卷 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	(1881-00 98)53 卷 4 号	Page28 2	(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 卷 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 卷 2 号		2008

図1. 日本産科婦人科学会周産期登録調査個票入力画面

産科入力画面 施設名 施設名 ケース登録へ
 担当者 担当者
 整理番号 テキスト入力の部分は、項目をコンマ区切り。年月日は「yyyy/mm/dd」形式で入力

母氏名 母の氏名 母入院番号 母入院番号 分娩予定日 分娩予定日
 母体搬送 なし あり(緊急) あり(非緊急) 住所地(県名) 住所地
 入院理由 陣痛発来 PROM 管理入院 その他 妊娠中喫煙 妊 飲酒 妊

経妊 経産 (今回を含まない) 不妊治療 なし AIH 体外受精
 母身長 母身長 cm 非妊時体重 非妊時 kg 排卵誘発剤 その他

分娩 分娩日 分娩日 時 分 妊週 週 日 分娩時年齢 才
 分娩胎位 頭位 骨盤位 その他 分娩時体重 分娩時 kg
 分娩方法 自然経産 吸引 鉗子 予定室切 緊急室切 その他
 誘導・陣痛促進 なし 機械 PG・オキシトシン PG・オキシトシン
 オキシトシン 機械・オキシトシン 他の薬剤・オキシトシン
 PG 機械・PG 他の薬剤・PG
 他の薬剤 機械・PG・オキシトシン

分娩CTG異常 あり なし 不明 ED MVD LV Tachy その他
 LD SVD Brady

母体基礎疾患 中枢神経系(含む脳血管疾患) 骨・筋系統 精神疾患
 呼吸器 泌尿器 子宮 自己免疫疾患
 消化器 血液 付属器 本態性高血圧 感染症
 肝 心 外傷・中毒 糖尿病/GDM TORCH
 腎 甲状腺 血液型不適合 その他

妊娠合併症 重症悪阻 妊娠貧血 子癇 分娩遅延 癒着胎盤
 切迫流産 切迫早産 肺水腫 分娩停止 胎盤遺残
 頸管無力症 前置胎盤 胎盤早期剝離 CPD DIC
 妊娠高血圧症候群 Eo Lo S 前置胎盤 胎児仮死 羊水塞栓
 P H 羊水過多 前期破水 子宮内感染 肺梗塞
 D h 羊水過少 子宮破裂 他 分娩産道
 過強陣痛 頸管裂傷
 回旋異常 弛緩出血

母処置 酸素投与 胎盤用手剥離 血腫処置 縫合 他 処置名
 輸血 産道裂傷・縫合 尿管 膀胱 会陰
 子宮双手圧迫 会陰裂傷・縫合 III度 IV度 会陰切開

母転帰 生 死 転科 母死亡日時 母死亡日 時 分 母死因 母死因

児 胎数 多胎の場合の順位 多胎の種類 DD MD MM 不明
 出生体重 出生体重 g 性別 身長 身長 cm APGAR値1分 5分 臍帯動脈pH a/a/H
 児転帰 生 死 児診断 形態異常 胎児水腫 新生児仮死 他 児診断名
 転科 LFD (SGA) HFD (LGA)
 児処置 蘇生術 なし 酸素 マスク 挿管 不明 他 児処置名

コメント 妊週分娩異常

胎児治療例? 「yes」ならチェック →胎児治療画面 page 1 ~

死死亡のとき、下記記入!
 臨床死因分類 臨床死因
 剖検 なし あり 剖検所見 剖検所見
 死因となった病名 死因となった病名
 死亡時期 産前 早期新生児死亡 後期新生児死亡 その他

ケース登録へ ※ 部分は個人情報保護のため、集計時に削除されます。

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	1.84109	0.353738	9.582334	0.4616
頸管無力症	2	1.4	5	0.7	1.84109	0.353738	9.582334	0.4616
切迫早産	7	4.7	57	8.4	0.54000	0.241191	1.209014	0.1285
羊水過少	4	2.7	32	4.7	0.55989	0.194946	1.60805	0.2749
羊水過多	1	0.7	3	0.4	1.51834	0.15786	14.7969	0.7122
妊娠高血圧症候群	8	5.4	35	5.2	1.04816	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	0.70476	0.269911	1.840204	0.4728
前置胎盤	1	0.7	12	1.8	0.37698	0.048638	2.921943	0.3317
胎盤早期剥離	1	0.7	8	1.2	0.56887	0.070609	4.583294	0.5914
CPD	3	2.0	6	0.9	2.31379	0.572	9.35951	0.2261
回旋異常	3	2.0	5	0.7	2.78069	0.657119	11.7669	0.1473
前期破水	11	7.4	45	6.6	1.12765	0.568655	2.236167	0.7308
子宮内感染	9	6.1	16	2.4	2.67491	1.158396	6.176771	0.0168
胎児機能不全	7	4.7	15	2.2	2.19101	0.877189	5.47266	0.0855
微弱陣痛	7	4.7	37	5.5	0.85873	0.375139	1.965725	0.7183
分娩遅延	1	0.7	3	0.4	1.52834	0.15786	14.7969	0.7122
分娩停止	6	4.1	12	1.8	2.34154	0.864333	6.34345	0.0852
早産	9	6.1	53	7.8	0.76231	0.367317	1.582091	0.4651
産道裂傷	36	24.3	155	22.9	1.08248	0.714017	1.641112	0.7088
弛緩出血	8	5.4	15	2.2	2.52190	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	9.26027	0.834084	102.811	0.0275
IUGR	3	2.0	15	2.2	0.91310	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（子ども糧総合研究事業）
（総合・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

緊急避妊法の作用機序に関しては不明な点も多い。緊急避妊薬の今後の本邦での普及を考慮し、その作用機序についての臨床研究ならびに補助的な基礎研究を企画した。1年目は、文献収集とその解析により問題点を探索し、臨床研究のプロトコルを完成した。2、3年目はこのプロトコルに従って、レボノルゲストレルによる緊急避妊をした症例を対象として、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。

その作用機序については一般に排卵抑制が主たる作用であると言われているが、その詳細は不明である。さらに、排卵抑制以外の作用に関しては可能性が否定されていないにも関わらず、研究がなされていないのが現状である。はじめに我々は、これまでの緊急避妊法に関する文献を整理し、系統立てて総括した。その中で、作用機序に関する問題点を抽出して前向きに緊急避妊

法の作用機序をしるための臨床研究を企画した。その結果、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することとなった。

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

（1年目）

参考文献を抽出・分類し、総括した。ついで、緊急避妊の作用機序をみるための臨床研究のプロトコルを作製した。

（2, 3年目）

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)経膈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薬の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くとされている。

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/日で発育し、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。

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

これに基づくと、性交から服用まで最長 7 2 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、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

1 年目の結果は添付資料 1 のプロトコルの完成であった。

（2, 3 年目）

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 \pm SEM

- 年齢 26.3 \pm 0.3 歳（範囲 19-40）

- BMI 20.2 ± 0.3 (範囲 16-25.5)
- 月経周期 30.3 ± 0.4 日 (範囲 25-38)
- 投与日: 月経周期 18.1 ± 0.7 日目 (範囲 8-29)
- 性交から来院まで: 26.4 ± 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: $32-80\text{pg/ml}$ P4: $0.28-0.52\text{ng/ml}$
 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: $83-126\text{pg/ml}$ P: $0.35-0.66\text{ng/ml}$
 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: $91-130\text{pg/ml}$ P: $0.15-0.27\text{ng/ml}$
 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 $> 15\text{mIU/ml}$ 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 $14.2 \cdot 25.7\text{ng/ml}$ であった。

子宮内膜厚に及ぼす影響としては、投与前は $10.4 \pm 0.9\text{mm}$ であり、投与 1 週間後の $10.0 \pm 1.8\text{mm}$ と比較し、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 $10.3 \pm 0.3\text{mm}$ であり、投与 1 週間後の $11.5 \pm 1.7\text{mm}$ 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。通常の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 \pm 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 $<16\text{mm}$ 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 $0.13\sim 1.96\%$ 、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、健常女性における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、 $(3.57-1) \div 3.57 \times 100 = 72.0$

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 $<80\text{pg/ml}$ 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

文献的にこれまで緊急避妊の作用機序を検討したものは少なく、多くは明けらかなエビデンスのない推測によるものであった。そのような背景のもと行われた本研究は、前向き研究で、かつ、超音波による診断まで駆使した画期的なものである。この研究により緊急避妊法の作用機序について多くの新しい知見がもたらされた。

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。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) 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)

2) 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)

3) 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

4) 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 β stimulates migration and survival of first trimester villous cytotrophoblast cells through endometrial epithelial cell-derived IL-8.

Endocrinology 150:350-6, 2009

5) 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

6) 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

7) 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

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

9) 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

1 0) Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K, Yoshino O, Ito M, Hasegawa A, Takemura Y, Hirota Y, Nose E, Morimoto C, Harada M, Koga K, Tajima T, Saito S, Yano T, Taketani Y. Interleukin (IL)-17A Stimulates IL-8 Secretion, Cyclooxygenase-2 Expression, and Cell Proliferation of Endometriotic Stromal

Cells. *Endocrinology.* 149: 1260-1267, 2008.

1 1) Fu L, Osuga Y, Morimoto C, Hirata T, Hirota Y, Yano T, Taketani Y. Dienogest inhibits BrdU uptake with G(0)/G(1) arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril.* 89:1344-7, 2008

1 2) Hasegawa A, Yoshino O, Osuga Y, Hirata T, Yano T, Taketani Y. High soluble CD44 concentration in peritoneal fluid in endometriosis. *Fertil Steril.* 89:1267-8, 2008

1 3) Osuga Y, Koga K, Hirata T, Hiroi H, Taketani Y. A case of hydrosalpinx associated with the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 90:199, 2008

1 4) Hirota Y, Osuga Y, Nose E, Koga K, Yoshino O, Hirata T, Yano T, Tsutsumi O, Sakuma S, Muramatsu T, Taketani Y. The presence of midkine and its possible implication in human ovarian follicles. *Am J Reprod Immunol.* 58: 367-373, 2007.

1 5) Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hasegawa A, Hirata T, Hirota Y, Nose E, Morimoto C, Harada M, Koga K, Tajima T, Yano T, Taketani Y. Metformin suppresses interleukin (IL)-1beta-induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 3213-3218, 2007.

1 6) Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K, Hirota Y, Nose E, Morimoto C, Harada M, Takemura Y, Koga K, Yoshino O, Tajima T,

Hasegawa A, Yano T, Taketani Y. Expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle. *J Reprod Immunol.* 74:53-60, 2007

1 7) Takemura Y, Osuga Y, Koga K, Tajima T, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Yano T, Taketani Y. Selective increase in high molecular weight adiponectin concentration in serum of women with preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 73:60-5, 2007

1 8) Hirota Y, Osuga Y, Koga K, Yoshino O, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Takemura Y, Nose E, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. The expression and possible roles of chemokine CXCL11 and its receptor CXCR3 in the human endometrium. *J Immunol.* 177:8813-21, 2006

1 9) Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Yano T, Taketani Y. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod.* 21: 2171-2174, 2006.

2 0) Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, Morimoto C, Hirota Y, Yoshino O, Koga K, Yano T, Kadowaki T, Taketani Y. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology.* 147: 3203-3210, 2006.

2 1) Yoshino O, Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Ruimeng X, Na L,

Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. FR 167653, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, suppresses the development of endometriosis in a murine model. *J Reprod Immunol.* 72: 85-93, 2006.

2 2) Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Fujiwara T, Takai Y, Momoeda M, Yano T, Taketani Y. Elevated serum bisphenol A levels under hyperandrogenic conditions may be caused by decreased UDP-glucuronosyltransferase activity. *Endocr J.* 53: 485-491, 2006.

2. 学会発表

1) 田島敏樹, 廣田泰, 濱崎かほり, 長谷川亜希子, 平田哲也, 森本千恵子, 原田美由紀, 大須賀穰, 矢野哲, 武谷雄二, 婦人科腹腔鏡下手術における予防的抗生剤投与の効果についての検討, 第54回日本化学療法学会西日本支部総会

2) 原田美由紀, 大須賀穰, 竹村由里, 吉野修, 甲賀かをり, 廣田泰, 平田哲也, 森本千恵子, 矢野哲, 武谷雄二, 子宮筋の蠕動運動は、子宮内膜間質細胞の脱落膜化の制御を介して着床機序に関与している可能性がある, 第51回日本生殖医学会

3) 平田哲也, 大須賀穰, 廣田泰, 甲賀かをり, 吉野修, 原田美由紀, 森本千恵子, 竹村由里, 田島敏樹, 長谷川亜希子, 矢野哲, 武谷雄二, 子宮内膜におけるTLR2,3,4,9mRNAの発現と月経周期による局在の変化についての検討, 第51回日本生殖医学会

4) 北麻里子, 大須賀穰, 甲賀かをり,

廣田泰, 平田哲也, 森本千恵子, 原田美由紀, 竹村由里, 田島敏樹, 長谷川亜希子, 濱崎かほり, 子宮筋腫合併不妊症例に対する腹腔鏡(補助)下子宮筋腫核出の意義、第51回日本生殖医学会

5) 大須賀穰, 傅莉, 森本千恵子, 竹村由里, 原田美由紀, 平田哲也, 広田泰, 吉野修, 甲賀かをり, 矢野哲, 武谷雄二、新規子宮内膜症治療薬ジェノゲストの子宮内膜症細胞に対する直接効果、第51回日本生殖医学会

6) 広田泰, 大須賀穰, 甲賀かをり, 吉野修, 平田哲也, 森本千恵子, 原田美由紀, 竹村由里, 長谷川亜希子, 田島敏樹, 濱崎かほり, 矢野哲, 堤治, 武谷雄二、ケモカイン受容体CXCR3とそのリガンドがヒト胚の遊走・侵入に関与する、第51回日本生殖医学会

7) 竹村由里, 大須賀穰, 原田美由紀, 平田哲也, 森本千恵子, 広田泰, 田島敏樹, 長谷川亜希子, 矢野哲, 武谷雄二、子宮内膜症および子宮内膜におけるアディポネクチンの意義についての検討、第11回生殖内分泌学会

8) 平田哲也, 大須賀穰, 広田泰, 森本千恵子, 原田美由紀, 竹村由里, 矢野哲, 武谷雄二、子宮内膜症患者の腹水におけるCXCL16に関する検討、第27回炎症再生学会

9) 中澤学, 大石元, 福島寛子, 藤原敏博, 大須賀穰, 百枝幹雄, 久具宏司, 竹内亨, 矢野哲, 武谷雄二、低用量HRTとビタミンKまたはビスフォスフォネートの併用療法が骨代謝に及ぼす効果、第58回日本産科婦人科学会

10) 大須賀穰, 広田泰, 甲賀かをり,

吉野修, 平田哲也, 森本千恵子, 原田美由紀, 竹村由里, 矢野哲, 堤治, 武谷雄二、Protease-activated receptor-2(PAR2)が子宮内膜症の進展に関与する、第58回日本産科婦人科学会

11) 広田泰, 大須賀穰, 和田修, 藤原敏博, 甲賀かをり, 大石元, 矢野哲, 武谷雄二、子宮腺筋症がARTの成績に与える影響、第58回日本産科婦人科学会

12) 原田美由紀, 大須賀穰, 竹村由里, 吉野修, 甲賀かをり, 広田泰, 平田哲也, 森本千恵子, 矢野哲, 武谷雄二、生理的子宫収縮は子宮内膜の脱落膜化を調節している可能性がある:着床機序への関与、第58回日本産科婦人科学会

13) 平田哲也, 大須賀穰, 広田泰, 甲賀かをり, 吉野修, 原田美由紀, 森本千恵子, 矢野哲, 武谷雄二、子宮内膜における各種Toll-like Receptor(TLR)の発現についての検討、第58回日本産科婦人科学会

14) 竹村由里, 大須賀穰, 平田哲也, 原田美由紀, 甲賀かをり, 広田泰, 森本千恵子, 吉野修, 田島敏樹, 長谷川亜希子, 矢野哲, 武谷雄二、子宮内膜におけるadiponectin receptorの発現とその意義、第58回日本産科婦人科学会

15) 趙琳, 矢野哲, 中川俊介, 大須賀穰, 大石元, 和田修, 久具宏司, 武谷雄二、GnRH IIによるヒト子宮内膜癌細胞株におけるG2期停止に関する検討、第58回日本産科婦人科学会

16) 平田哲也, 大須賀穰, 広田泰, 吉野修, 森本千恵子, 原田美由紀, 竹村由里, 長谷川亜希子, 田島敏樹, 濱崎かほり, 矢野哲, 武谷雄二。子宮内膜間質細胞(ESC)におけるToll-like receptor(TLR)を介する

サイトカイン産生能とそのIFN γ による制御についての検討。第59回日本産科婦人科学会

17) 竹村由里, 大須賀穰, 平田哲也, 広田泰, 森本千恵子, 原田美由紀, 田島敏樹, 長谷川亜希子, 甲賀かをり, 吉野修, 矢野哲, 武谷雄二。Metforminは、子宮内膜症細胞において、IL-8産生、細胞増殖、aromatase発現を抑制する。第59回日本産科婦人科学会

18) 長谷川亜希子, 大須賀穰, 吉野修, 広田泰, 平田哲也, 原田美由紀, 竹村由里, 田島敏樹, 濱崎かほり, 児玉亜子, 矢野哲, 武谷雄二。子宮内膜および子宮内膜症細胞における小胞体ストレスマーカーsXBP1mRNAの発現。第12回日本生殖内分泌学会

19) 長谷川亜希子, 大須賀穰, 平田哲也, 濱崎かほり, 廣田泰, 森本千恵子, 原田美由紀, 竹村由里, 田島敏樹, 矢野哲, 武谷雄二。子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中における可溶性CD44についての検討。第52回日本生殖医学会

20) 児玉亜子, 大須賀穰, 吉野修, 濱崎かほり, 長谷川亜希子, 田島敏樹, 森本千恵子, 平田哲也, 矢野哲, 武谷雄二。ヒト子宮内膜におけるBMP7の発現および機能に関する検討。第12回日本生殖内分泌学会

21) 趙琳, 矢野哲, 大須賀穰, 中川俊介, 大石元, 和田修, 久具宏司, 武谷雄二。新規GHRH(growth hormone-releasing hormone)アンタゴニストMZ-5-156のヒト子宮内膜癌細胞株に対するアポトーシス誘導効果の検討。第59回日本産科婦人科学会

22) Yutaka Osuga. Implication of immunological and inflammatory

mediators in the development of endometriosis. The 10th Korea-Japan Joint Conference of Obstetrics and Gynecology

23) Yutaka Osuga. New aspects in the pathogenesis of endometriosis. International Symposium on Translational Research in Uterine Biology

24) 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

25) 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

26) 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, 斎藤滋, 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

27) 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

28) 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

29) 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, 斎藤滋, 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

30) 大須賀穰、子宮内膜症、第60回日本産科婦人科学会

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

32) 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)	25.6 ± 1.3	27.4 ± 1.6	26.8 ± 1.0	24.7 ± 1.1
BMI (kg/m ²)	19.6 ± 0.6	20.1 ± 0.4	20.9 ± 0.4	20.3 ± 0.6
通常の月経周期(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	—	—
早期の点滴出血例***	17	0	0	0
妊娠例	0	0	1	0

* 早期の点滴出血がなかった3例

(mean ± SEM)

** 妊娠した1例は除く

*** 投与5.6日後

* 早期の点滴出血がなかった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