

オンライン診療における緊急避妊薬に関する講習会
 -調剤する薬剤師さんへ向けての指導講習-
 2019年12月14日 (土)13:00~15:30
 TKP市ヶ谷カンファレンスセンター ホール6A

オンライン診療と処方について

公益社団法人日本産婦人科医会理事
 日本オンライン診療研究会監事
 田村秀子



オンライン診療システムベンダーM社のHPより

オンライン診療とは



- ▶ スマートフォン、パソコン、タブレットなど(ビデオ通話)を活用して、インターネット経由で診療を行う
- ▶ 初診は不可
- ▶ 6か月毎月同一の医師により対面診療を行った場合に限り可能
- ▶ 緊急時に概ね30分以内に当該保険医療機関が対面による診察が可能な体制を有していること

ひと、暮らし、みらいのために
 厚生労働省
 Ministry of Health, Labour and Welfare

用語の定義

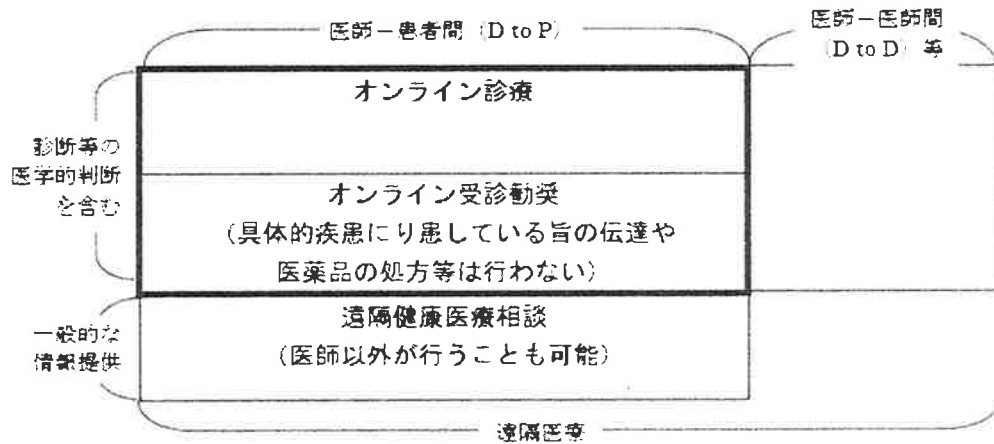
遠隔医療

情報通信機器を活用した健康増進、医療に関する行為

オンライン診療

遠隔医療のうち、医師一患者間において、情報通信機器を通して、患者の診察及び診断を行い診断結果の伝達や処方等の診療行為を、リアルタイムにより行う行為。

遠隔医療、オンライン診療、オンライン受診勧奨 遠隔健康医療相談の関連



厚労省:「オンライン診療の適切な実施に関する指針」より

	本指針の適用	具体例
オンライン診療	適用	・高血圧患者の血圧コントロールの確認 ・聴島の患者を骨折疑いと診断し、ギブス固定などの処置の説明等を実施
オンライン受診勧奨	V 1 (1)②iv、(2)、(3)及び(5)を除き適用	・医師が患者に対し詳しく問診を行い、医師が患者個人の心身の状態に応じた医学的な判断を行ったうえで、適切な診療科への受診勧奨を実施（発疹に対し問診を行い、「あなたはこの発疹の形状や色ですと麻疹が疑われるので、皮膚科を受診してください」と勧奨する等）
遠隔健康医療相談	適用なし	・小児救急電話相談事業（#8000）応答マニュアルに沿って小児科医師・看護師等が電話により相談対応 ・相談者個別の状態に応じた医師の判断を伴わない、医療に関する一般的な情報提供や受診勧奨（発疹がある場合は皮膚科を受診してください）と勧奨する等 ・教員が学校医に複数生徒が嘔吐した場合の一般的対応方法を相談

厚労省:「オンライン診療の適切な実施に関する指針」より

別添: オンライン診療・オンライン受診勧奨・遠隔健康医療相談で実施可能な行為（対応表）

	オンライン診療	オンライン受診勧奨	遠隔健康医療相談 (医師)	遠隔健康医療相談 (医師以外)
指針の適用	○	○（一部適用外）	×	×
情報通信機器を通じた診療行為	○	○	×	×
情報通信手段のリアルタイム・同時性 (視覚・聴覚情報を含む。)	○ (文字等のみ不可)	○ (文字等のみ不可)	- (必須ではない)	- (必須ではない)
初診	×（例外あり）	○	-	-
処方	○	×	-	-
受診不要の指示・助言	-	○	○	○
一般的な症状に対する可能性のある疾患名の列挙	-	-	○	○
患者個人の状態に対する可能性のある疾患名の列挙	○	○	×	×
一般用医薬品の使用に関する助言	○	○	○	○
患者個人の心身の状態に応じた医学的助言	○	○	○	×
特定の医療機関の紹介	○	○	○	○

厚労省:「オンライン診療の適切な実施に関する指針新旧対照表」より

適用対象(考え方)

オンライン診療では、

・得られる情報が視覚及び聴覚に限られる中で、可能な限り、疾病の見落としや誤診を防ぐ

必要があること

・医師が、患者から心身の状態に関する適切な情報を得るために、日頃より直接の対面診療を

重ねるなど、医師—患者間で信頼関係を築いておく必要があること

から、初診については原則直接の対面で行うべきである。

また、オンライン診療の開始後であっても、オンライン診療の実施が望ましくないと判断される場合については対面による診療を行うべきである。

厚労省:「オンライン診療の適切な実施に関する指針」より

適用対象(最低限遵守する事項)

- i. 直接の対面診療と同等でないにしても、これに代替し得る程度の患者の心身の状態に関する有用な情報を、オンライン診療により得ること。
- ii. 初診は、原則として直接の対面による診療を行うこと。
- iii. 急病急変患者については、原則として直接の対面による診療を行うこと。なお、急病急変患者であっても、直接の対面による診療を行った後、患者の容態が安定した段階に至った際は、オンライン診療の適用を検討してもよい。
- iv. ii 及び iii の例外として、患者がすぐに適切な医療を受けられない状況にある場合などにおいて、患者のために速やかにオンライン診療による診療を行う必要性が認められるときは、オンライン診療を行う必要性・有効性とそのリスクを踏まえた上で、医師の判断の下、初診であってもオンライン診療を行うことは許容され得る。ただし、この場合であっても、オンライン診療の後に、原則、直接の対面による診療を行うこと。

厚生省:「オンライン診療の適切な実施に関する指針」より

適用対象(最低限遵守する事項)

- v. 原則として、オンライン診療を行う全ての医師は、直接の対面診療を経た上でオンライン診療を行うこと。
(中略)
また、オンライン診療を行う予定であった医師の病欠、勤務の変更等により、診療計画において予定されていない代診医がオンライン診療を行わなければならない場合は、患者の同意を得たうえで、診療録記載を含む十分な引継ぎを行ってれば、実施することとして差し支えない。
- 注 禁煙外来など定期的な健康診断等が行われる等により疾病を見落とすリスクが排除されている場合であって、治療によるリスクが極めて低いものに限っては、患者側の利益と不利益を十分に勘案した上で、直接の対面診療を組み合わせないオンライン診療を行うことが許容され得る。

厚生省:「オンライン診療の適切な実施に関する指針」より

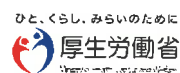
背景・事務局提案

オンライン診療においては、患者の状態について医師が得られる情報が対面診療に比べ限定的であるため、主に診断等の判断が必要となる初診は対面診療が原則である。
ただし、オンライン診療を用いて得られた患者の心身の状態に関する情報のみであっても、診断や治療方針の決定が可能であり、かつリスクが極めて低い場合においては、例外として対面診療を組み合わせないこと(初診からのオンライン診療)を可能としている。
現行の指針においては、対面診療を組み合わせずオンライン診療が可能なものとして禁煙外来のみ明示されているが、これ以外に例示できるものがないか議論・検討してはどうか。

(指針の抜粋)
②最低限遵守する事項
i. 直接の対面診療と同等でないにしても、これに代替し得る程度の患者の心身の状態に関する有用な情報を、オンライン診療により得ること。
ii. 初診は、原則として直接の対面による診療を行うこと。
iii. 急病急変患者については、原則として直接の対面による診療を行うこと。なお、急病急変患者であっても、直接の対面による診療を行った後、患者の容態が安定した段階に至った際は、オンライン診療の適用を検討してもよい。(中略)
注 禁煙外来など定期的な健康診断等が行われる等により疾病を見落とすリスクが排除されている場合であって、治療によるリスクが極めて低いものに限っては、患者側の利益と不利益を十分に勘案した上で、直接の対面診療を組み合わせないオンライン診療を行うことが許容され得る。

○ これまで初診対面診療の原則の例外として提案・要望等があった事例

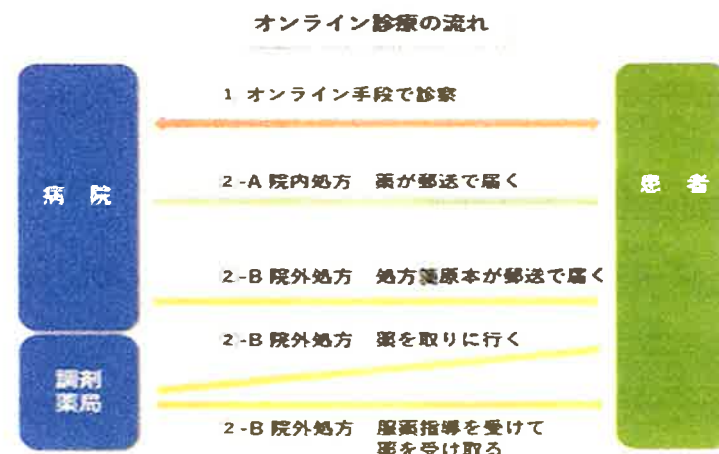
- ・男性型脱毛症(AGA)
 - ・勃起不全症(ED)
 - ・季節性アレルギー性鼻炎
 - ・性感染症
 - ・緊急避妊(薬)
- 等 厚生省:「オンライン診療の提供(診療行為)に関する事項」の見直し案



オンライン診療の適切な実施に関する指針の見直しに関する検討会

第3回	2019年3月29日 (平成31年3月29日)	・新指針上の「初診」の定義等 ・初診対面診療の必要性 ・初診対面診療に関する事項の見直し案について ・その他	第7回	2019年6月26日 (令和元年6月26日)	・オンライン診療の適切な実施に関する指針の見直し案について ・「オンライン診療の適切な実施に関する指針」に関する見直し案について ・その他
第2回	2019年2月6日 (平成31年2月6日)	・「オンライン診療の提供(診療行為)に関する事項」の見直し案について ・「その他」について ・「その他」について	第6回	2019年6月10日 (令和元年6月10日)	・オンライン診療の適切な実施に関する指針の見直し案について ・その他
第1回	2019年1月23日 (平成31年1月23日)	・座長の報告について ・「オンライン診療の適切な実施に関する指針」見直しの概要と検討会の目的等について ・「指針の対応」の見直し案について	第5回	2019年5月31日 (令和元年5月31日)	・「オンライン診療で処方される処方箋」について ・「その他」について
			第4回	2019年4月24日 (平成31年4月24日)	・「オンライン診療」を行う医師の役割等について ・「その他」について ・「その他」について ・「その他」について

処方について



<https://kafunq.com/telemedicine-1/>より

院内処方の場合

対面診療では

診察を受けた後に医療機関の中で薬を受け取って帰る

オンラインでの診察では

医師による診察をオンラインで受けた後に薬が患者の自宅に送られる



一部の毒劇物などを除き

「処方薬を郵送などの方法で送ってはならない」という規制はない

運送規約で問題なければ、薬を医師から患者に郵送(配送)することには法的な問題がない。

従って、

院内処方を行っている医療機関でオンライン診療を行った場合は、診療後直接薬を自宅に送る。

院外処方(対面診療)の場合

医師法第22条

医師は患者または看護者に対して
処方せんの「原本」を渡さなければならない。

一つの処方せんがコピー等で繰り返し使われて
しまう(=医師の処方量を超える薬が手に入ってしまう)
リスクを避けるため。

緊急避妊薬処方の場合



院外処方(オンライン診療)の場合

- ①患者が病院から処方せんを郵送にて受け取る
- ②患者が処方せんを調剤薬局に渡す
- ③患者が調剤薬局から薬を受け取る
- ④患者が調剤薬局から薬の飲み方について
指導を受ける

オンライン診療を実施しても患者
は処方せんを持って調剤薬局に
足を運ぶ点は変わらず不便に
感じる可能性もある。

従って院外処方実施医療機関で
あってもオンライン診療実施の際
は実薬を配送する場合もある
(近隣に調剤薬局がない場合等)

- ①②:「処方せんの電子化」と「電子化された処方せんの
オンラインでの送信」という2つの規制緩和の可能性
- ④ :「オンライン服薬指導の合法化」という規制緩和の可能性

緊急避妊薬処方の場合

- 対面診療が可能な医療機関等に係る適切な情報を有さない女性に対し、
女性の健康に関する相談窓口等(女性健康支援センター、婦人相談所、性犯罪・性暴力
被害者のためのワンストップ支援センターを含む)において、対面診療が可能な医療機関
を紹介すること

例外として初診からオンライン診療を行うことは許容され得るのは

- 地理的要因がある場合
- 女性の健康に関する相談窓口等に所属する又はこうした相談窓口等と連携している医師が、
女性の心理的な状態にかんがみて対面診療が困難であると判断した場合

緊急避妊薬処方の場合

- ただし、初診からオンライン診療を行う医師は一錠のみの院外処方を行うこと
- 受診した女性は薬局において研修を受けた薬剤師による調剤を受け、薬剤師の面前で内服すること
- その際、医師と薬剤師はより確実な避妊法について適切に説明を行うこと
- 内服した女性が避妊の成否等を確認できるよう、産婦人科医(他機関も可)による直接の対面診療を約三週間後に受診することを確実に担保することにより、初診からオンライン診療を行う医師は確実なフォローアップを行うこととする

(3週間以降に確認の電話を入れるなど)

厚生省:オンライン診療の適切な実施に関する指針新旧対照表より改変

緊急避妊薬処方の場合(注記)

- オンライン診療を行う医師は、対面診療を医療機関で行うことができないか、再度確認すること
- オンライン診療による緊急避妊薬の処方を希望した女性が性被害を受けた可能性がある場合は、十分に女性の心理面や社会的状況に鑑みながら、警察への相談を促すこと
(18歳未満の女性が受けた可能性がある性被害が児童虐待に当たると思われる場合には児童相談所へ通告すること)、
性犯罪・性暴力被害者のためのワンストップ支援センター等を紹介すること等により、適切な支援につなげること
- 事前に研修等を通じて、直接の対面診療による検体採取の必要性も含め、適切な対応方法について習得しておくこと
- 厚生労働省は、研修を受講した医師及び薬剤師のリストを厚生労働省のホームページに掲載する

厚生省:オンライン診療の適切な実施に関する指針新旧対照表より改変

1. 緊急避妊

日本産婦人科医会幹事
女性保健部担当
宮 国 泰 香

避妊せずに行なわれた性交 または UPSI

- 避妊をしない性交
- コンドームの破損、脱落、不適切な使用
- 経口避妊薬の飲み忘れ
- 膣外射精
- レイプや性的暴行
- その他の避妊具の不適切な装着、破損、脱落
- 性交後8時間以内での避妊用ペッサリーの除去

など

緊急避妊法 (Emergency Contraception: EC)とは

避妊せずに行なわれた性交または
避妊したものの避妊手段が適切かつ十分でなかった性交
(Unprotected Sexual Intercourse: UPSI)の後に
緊急避難的に用いるものである。

本日の内容

- 緊急避妊法(EC)
 - レボノルゲストレル単剤 (LNG-ECP)
UPSI後72時間以内に内服
 - 銅付加子宮内避妊具 (Cu-IUD)
UPSI後120時間以内に子宮内に挿入
(ただし、排卵後5日間を超えない限り、性交後5日(120時間)を
超えて装着してもよい)
- 性暴力・性犯罪被害
- 薬局における服薬指導-チェックリスト

緊急避妊法選択のアルゴリズム

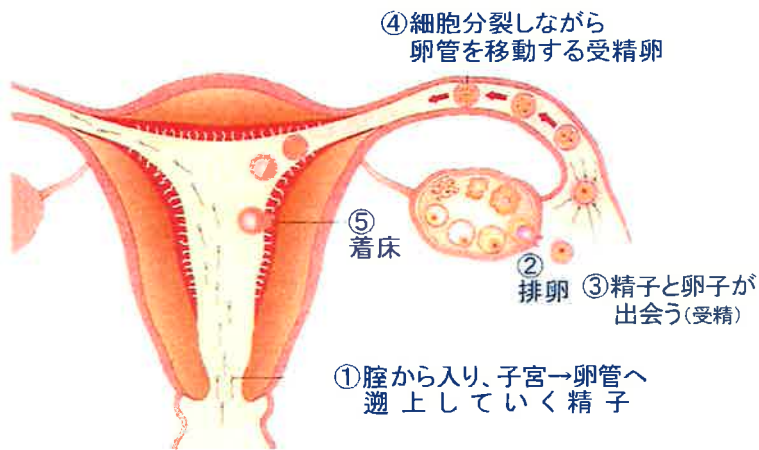


EC: 緊急避妊法 ECP: 緊急避妊薬 OC: 低用量経口避妊薬 Cu-IUD: 銅付加子宮内避妊具

処方する前に医師が行う問診と評価

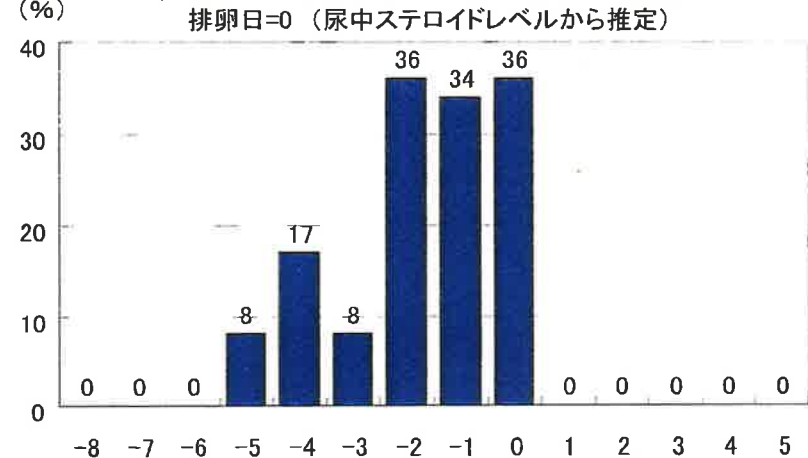
- 最終月経の時期と持続日数, 月経周期
- 通常の月経周期日数から予測される排卵日
- UPSIがあった日時とその際に使用した避妊法
- UPSIがあった期日以前の性交があった日時とその際の避妊法

妊娠のしくみ



日本産婦人科医学会「思春期ってなんだろう? 性ってなんだろう? 2019年度改訂版

排卵周辺期における妊娠の可能性



(Wilcox AJ, Weinberg CR et al., New Engl J Med, 333, 1517-21, 1995)

緊急避妊薬

レボノルゲストレル錠1.5mg 1錠を

UPSI後72時間以内に確実に内服する。

現在我が国で使える緊急避妊薬は商品名が、「ノルレボ®錠1.5mg」もしくは「レボノルゲストレル錠1.5mg「F」®」の2種類



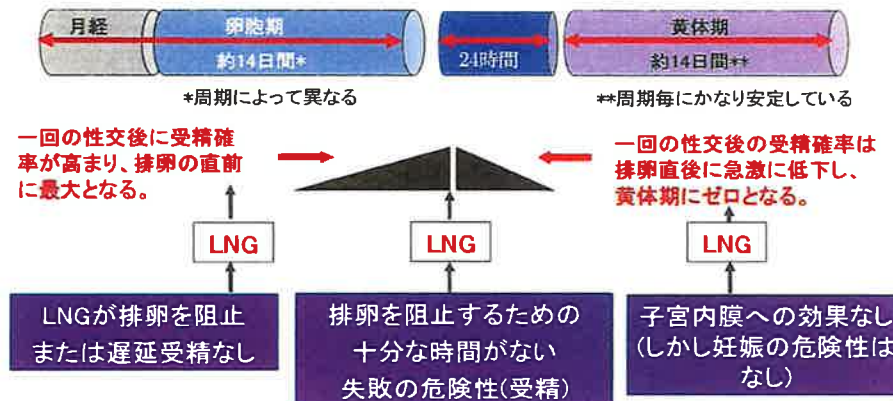
緊急避妊薬 (LNG-ECP) の作用機序

・排卵を抑制したり遅らせたりする

- Durand et al. Contraception 2001; 64(4):227-34
- Hapangama et al. Contraception 2001; 63(3):123-9
- Marions et al. Obstet Gynecol 2002; 100(1):65-71
- Marions et al. Contraception 2004; 69:373-374
- Croxatto et al. Contraception 2004; 70:442-50

・着床への影響はほとんどない、あるいは全くない

- Muller et al. Contraception 2003; 67(5):415-9
- Ortiz M.E, Ortiz R.E et al. Hum Reprod 2004; 19(6):1352-56



緊急避妊薬 (LNG-ECP) は排卵前に作用することが重要である。従って可及的速やかで容易なアクセスが必要となる。

服用禁忌と慎重投与

服用禁忌

- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある女性
- 重篤な肝障害のある患者
- 妊婦

慎重投与

- 肝障害のある患者
- 心疾患腎疾患またはその既往歴のある患者

※乳汁中に移行するので、24時間は授乳を避ける

避妊法使用に関するWHO医学適用基準(第5版、2015)－緊急避妊薬

1: どのような状況下でも使用できる 2: 使用する利益が起り得るリスクに勝る 3: 起り得るリスクが使用する利益に勝る 4: 受容できない健康上のリスクを負う		
状態	LNG法	解説/証拠
妊娠中	禁忌	ECPは妊娠したら困ると考えた女性に投与されるものである。しかし、間違って妊娠している女性に投与されても有害ではない。
授乳中	1	
異所性妊娠の既往	1	
肥満	1	ECPについては、BMIが25kg/m ² 未満に比べて30kg/m ² 以上の女性で避妊効果が低くなるが、安全性には問題がない。
重篤な心臓血管疾患の既往(虚血性心疾患、脳卒中、血栓塞栓症)	2	
片頭痛	2	
重篤な肝疾患(黄疸を含む)	2	
レイプ	1	

副作用

国内での使用成績調査(598例)において、副作用は7.96%に認められた

- | | | |
|---------|-------|-----------------------------------|
| ・悪心 | 2.25% | ✓ 嘔吐はほとんどみられない |
| ・下腹部痛 | 0.96% | ✓ 服用後2時間以内に嘔吐した場合は、ただちに1錠追加して服用する |
| ・頭痛 | 1.38% | ✓ 制吐剤の予防的効果は推奨されない |
| ・傾眠 | 1.04% | ✓ 嘔吐が持続する場合はCu-IUDの使用を考慮する |
| ・不正性器出血 | 1.21% | |
| ・乳房障害 | 2.08% | |

避妊法使用に関するWHO医学適用基準(第5版、2015)－緊急避妊薬

1: どのような状況下でも使用できる 2: 使用する利益が起り得るリスクに勝る 3: 起り得るリスクが使用する利益に勝る 4: 受容できない健康上のリスクを負う		
状態	LNG法	解説/証拠
薬物相互作用(CYP3A4誘導体:リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、エファビレンツ、フォスフェニトイン、ネビラピン、オクスカルバゼピン、プリミドン、リファブチン、セント・ジョーンズ・ワート)	1	強力なCYP3A4誘導体はECPの効果を減じる可能性がある。
ECPの反復服用	1	本来であれば、ECPを繰り返すのではなく、常時使用する他の避妊法へと行動変容を促すカウンセリングが必要とされている。

注意事項

100%妊娠を回避できるわけではない

市販後調査の結果によると

妊娠症例率 0.7%

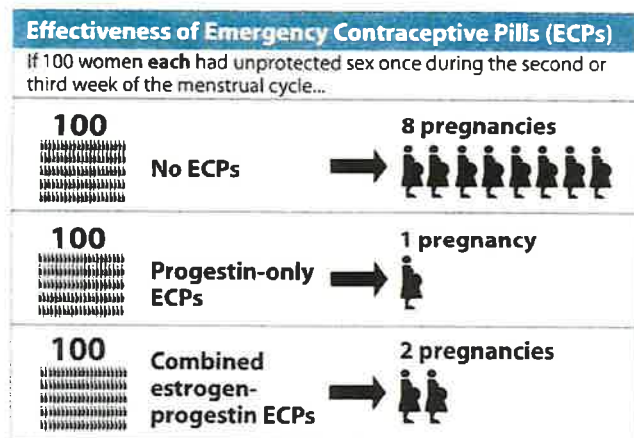
$$\text{妊娠症例率} = \text{妊娠例数} / \text{有効性解析対象症例数} \times 100 (\%)$$

妊娠阻止率 90.8%

$$\text{妊娠阻止率} = (\text{妊娠予定数} - \text{実際の妊娠例数}) / \text{妊娠予定数} \times 100 (\%)$$

妊娠、異所性妊娠などの可能性はある!

100%妊娠を回避できるわけではない



月経第2-3週に
100人の女性がUPSI
を内服した場合



Family planning: a global handbook for providers WHO (2011)より

緊急避妊薬（ECP）を服用後の服薬指導

95%が次回予定月経日後7日以内に月経がある。
月経が7日以上遅れたり、通常より軽い場合には
妊娠検査を受ける
産婦人科を受診する
ように勧める。

妊娠、異所性妊娠などの可能性はある！

緊急避妊ピル（ECP）内服後の性交

排卵が遅延している可能性があり、次回月経までに性交が行われると、そのために妊娠する危険が高まる。
ECPの有効性はその後に性行為が行われた場合に低下する。

1月経周期中に2回以上の使用

可能であるが、月経周期が乱れる可能性がある。
すでに妊娠していた場合は反復投与によって流産が誘発されることはない。
投与後12時間以内のUPSIについては新たに内服する必要はないと考えられている。

次の月経まで性交を待てない場合

ECPを内服した翌日から経口避妊薬（OC）を21日間、
または妊娠を早めに否定したい場合は14日間
内服させるなどして、
確実な避妊を行えるように指導する。

銅付加子宮内避妊具 (Cu-IUD)

UPS後120時間以内に挿入する

- 精子の運動能力の抑制→受精阻害
- 子宮内膜の異物反応→着床阻害



注意すべき点

- 避妊効果は100%ではないものの、
避妊効果は高く、妊娠の可能性を99%以上減じることができる
- 性感染症 (STI) を悪化させることがある
- 妊娠経験のない女性には挿入が困難であったり、疼痛を伴うことがある
- 子宮内感染を惹起する可能性があり、抗菌剤の予防的投与が勧められる
- 次回の月経確認後、抜去する (避妊を継続したいか本人と相談)

中長期にわたる避妊を継続する予定者にはメリットがある

注意すべき点

- 避妊効果は100%ではないものの、
避妊効果は高く、妊娠の可能性を99%以上減じることができる
- 性感染症 (STI) を悪化させることがある
- 妊娠経験のない女性には挿入が困難であったり、疼痛を伴うことがある

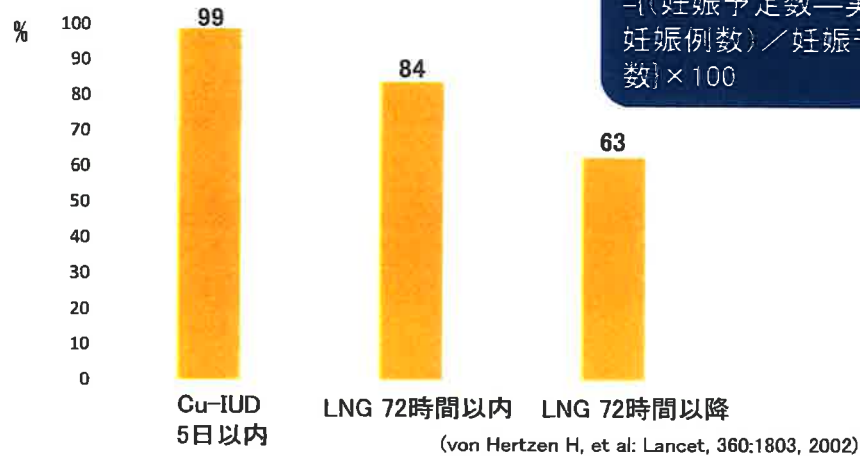
副作用

- 月経異常 25.7%
- 過多月経 13%
- 月経中間期出血 11.5%
- 腹痛 11.1%
- 疼痛 10.6%
- 白色帯下 10.3%

重大な有害事象としては、
骨盤内炎症性疾患 (PID)、異所性妊娠、穿孔など



各種ECと妊娠阻止率(%)



緊急避妊法(EC)

- UPSI後72時間以内
レボノルゲストレル単剤 (LNG-ECP)を内服

レボノルゲストレル錠1.5mg「F」®
ノルレボ®錠1.5mg
- UPSI後120時間以内
銅付加子宮内避妊具(Cu-IUD)を子宮内に挿入

性犯罪・性暴力

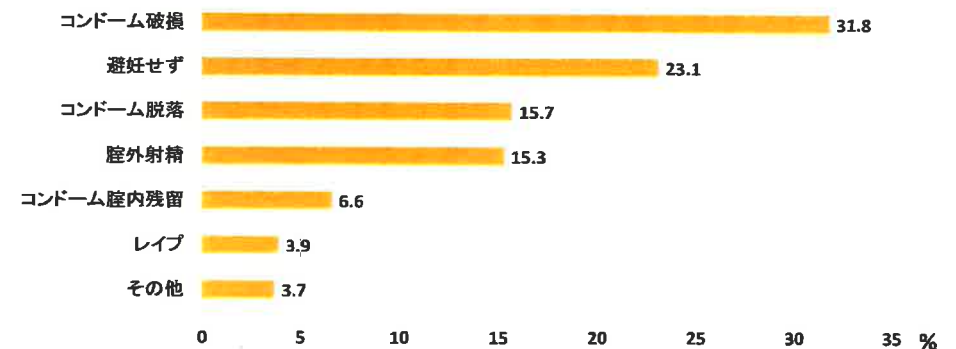
性暴力とは、

「犯罪」に該当しなくても、「相手の意に沿わない性的な言動、行為を行うこと」をいう。

性犯罪に関しては、2017年7月に刑法の性犯罪規定が改正され、「強姦罪」は「強制性交等罪」に変更となり、「13歳以上の者に対し、暴行又は脅迫を用いて性交、肛門性交又は口腔性交(以下「性交等」という)をする」犯罪である。男性も被害者に含まれるようになった。さらに、改正により「非親告罪」となり、告訴がなくても起訴できるようになった。

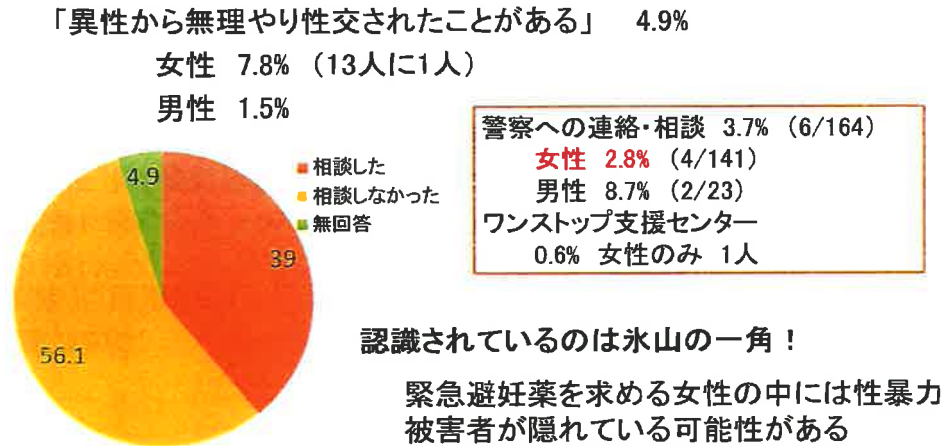
13歳未満であれば、暴行や脅迫がなくても犯罪になる。

緊急避妊外来受診理由

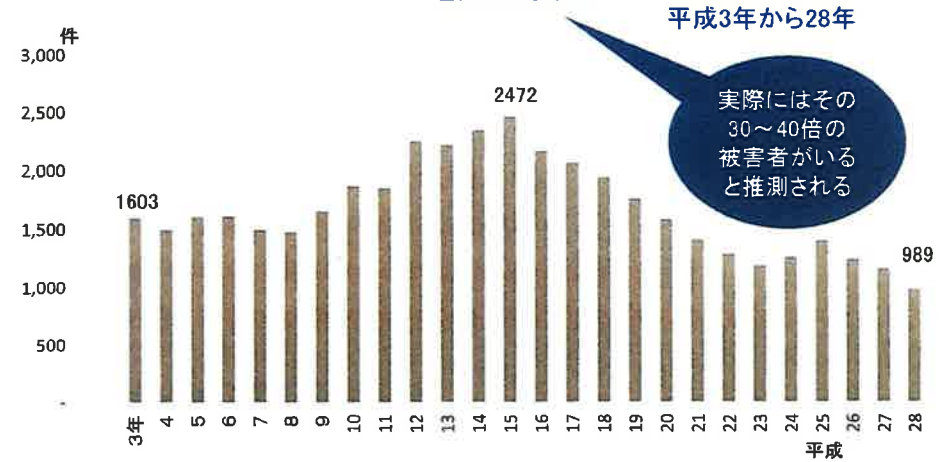


(日本家族計画協会クリニック : 2005年4月~2013年3月)

内閣府男女共同参画局 男女間における暴力に関する調査 平成29年



日本における強姦罪の認知件数



性犯罪被害に対する動向(1)

- 平成18年度から、警察庁において、緊急避妊などに要する経費を公費により負担することにより、犯罪被害者等の精神的・経済的負担の軽減をはかっている。
- 性犯罪・性暴力被害者のためのワンストップ支援センター(ワンストップ支援センター)が、性犯罪・性暴力被害者に対する被害直後からの総合的な支援を目的に設置されており、平成30年10月にはすべての都道府県に設置された。

性犯罪被害に対する動向(2)

- 「内閣府からのワンストップ支援センター交付金」(平成29年)
ワンストップ支援センターおよびその提携病院に対して、内閣府と都道府県からの予算で、警察への通報がなくても診療費の支援を行う事業が発足している。
- 自治体やワンストップ支援センターによっても対応は異なるが、警察を介さない診療や性感染症検査などの診察費、カウンセリングにも公費が負担されることもある。性暴力被害者や被害を疑う者には、ワンストップ支援センターの存在を伝えることも重要である。

緊急避妊薬の服薬指導時のチェックリスト

- 最終性行為から72時間以内である
- 黄体ホルモンのアレルギーはない
- 他に服用している薬はないか？ あった場合はその影響に対して説明した
- 現在妊娠していない
- 緊急避妊薬服用に際して、医師から十分に説明を受け、理解している
- 服薬後に性交を開始したら、避妊効果は低下する
- 妊娠を100%回避できるわけではない
- 妊娠(異所性妊娠も含む)の可能性に対し、3週間後に妊娠反応検査や産婦人科を受診することが必要である
- 避妊が引き続き必要ならば、確実な避妊法を用いることが推奨される
- 嘔気ができることはあるが、嘔吐は少ない。2時間以内に嘔吐した場合は再度内服する必要があることを説明した
- 望まない状況で暴力的に性行為が行われたのではない。もしも暴力的な状況であれば、地域の性暴力支援センターの連絡先を提示した

おわりに

- UPSIの72時間以内にECピル(レボノルゲストレル1.5mg含有)を1錠服用する。目の前で必ず服用してもらう(水とコップの用意)
- UPSI後72時間以上経過していた時は速やかに産婦人科への受診を勧める。
- 妊娠(異常妊娠も含めて)の可能性について説明し、3週間後の妊娠反応検査や産婦人科受診をすすめる。
- 性暴力被害者が隠れている可能性に留意してよく観察し、ワンストップ支援センターなどの情報を与える。
- 今後の避妊のために経口避妊薬(OC)などについて勧められるようにする。

参考

日本家族計画協会 緊急避妊ピル処方しているクリニック

処方施設検索システムの公開用URL

<https://www.jfpa-clinic.org/s/index.php>



ワンストップ支援センター

http://www.gender.go.jp/policy/no_violence/avjk/pdf/one_stop.pdf

本日のテーマと Key Words

2. 月経、月経異常、ホルモンの調節機序

日本産婦人科医会常務理事
女性保健部担当
安達知子

- ① 月経、排卵、月経周期、視床下部-下垂体-卵巣系ホルモン調節機序
- ② 月経異常(周期の異常、過多月経、随伴症状)
- ③ 異常妊娠(流産、異所性妊娠)

月経

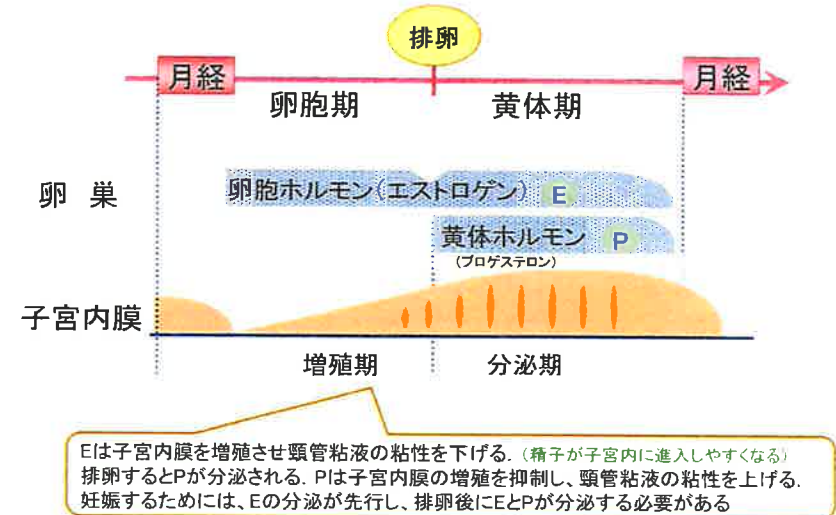
月経は、卵巣から分泌される性ステロイドホルモンの周期的な消退によっておこる子宮内膜の剥脱性の出血

正常な月経

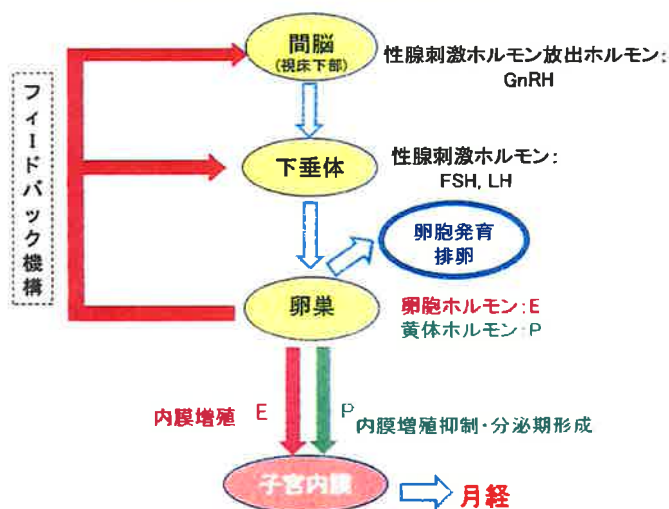
月経周期: 25-38日、変動は±6日以内
持続期間: 3-7日
経血量は20-140mL (血液量としてはもっと少ない)
月経随伴症状: なし または 有っても軽度

- ・ 個人差やVariationがある
- ・ 初経直後から正常月経周期を示す者は30-40%にすぎない
- ・ 45歳を過ぎると、月経周期が短くなりやすく、無排卵性月経の頻度が増加する

女性ホルモンと月経周期



月経周期の調節機構



フィードバック機構 (2)

卵胞発育と共にE（特に、エストラジオール: E₂）の分泌は高まり、この時期、EとFSHはネガティブフィードバックの関係にあり、FSHの分泌は低下する。また、PとLHもネガティブフィードバックの関係にある。

一方、卵胞期にEの血中濃度がある一定以上の高値になると、下垂体のLH分泌が促進される。すなわち、EとLHはポジティブフィードバックの関係にある。

この時のLH分泌はきわめて高値で津波のように高くなるということから、LHサージ(surge=つなみ)と呼ばれる。

ヒトではLHサージの開始36時間後に排卵が起こる。

フィードバック機構 (1)

月経周期は中枢性のホルモンにより調節されており、間脳→下垂体→卵巢へと順次刺激ホルモンが分泌されて、卵巢から卵胞発育、排卵、黄体形成が起こり、これに伴いエストロゲン(E)の分泌やプロゲステロン(P)の分泌がおこる。

一方、中枢は卵巢(末梢)から分泌されるEとPの濃度によって、卵胞発育が十分か、黄体機能は十分かなどの情報を得ており、EとPによって逆に中枢性のホルモン分泌が調節されている。

これをフィードバック機構といい、末梢のホルモンの濃度が一定量以上ある時、中枢のホルモン分泌が抑制される場合をネガティブフィードバック機構、促進される場合をポジティブフィードバック機構という。

月経異常の定義と分類

1. 月経発来の異常
 - 1) 早発月経: 初経発来が10歳未満
 - 2) 遅発月経: 初経発来が15歳以上
2. 月経周期の異常
 - 1) 無月経:
 - (1)原発無月経: 18歳になっても初経発来のないもの
 - (2)続発無月経: 3カ月以上月経が停止したもの
 - 2) 頻発月経: 月経周期が24日以内
 - 3) 希発月経: 月経周期が39日以上
 - 4) 不整周期: 25-38日の正常周期に当てはまらない月経
 - 5) 周期変動: ±6日以内でない変動
3. 月経持続日数の異常
 - 1) 過短月経: 出血日数が2日以内
 - 2) 過長月経: 出血日数が8日以上
4. 月経量(経血量)の異常
 - 1) 過多月経: 経血量が異常に多いもの
 - 2) 過少月経: 経血量が異常に少ないもの
5. 月経随伴症状がある
 - 1) 月経困難症: 月経期間中に月経に伴って起こる病的症状
 - 2) 月経前症候群: 月経前3~10日間の黄体期に続く精神的あるいは身体的症状で月経初来と共に減弱あるいは消失するもの

月経周期の異常—無月経

・原発無月経:

18歳になっても初経発来のないもの

・続発無月経:

3カ月以上月経が停止したもの

・生理的無月経:

思春期前、妊娠中、産褥期、閉経後

・病的無月経:

ホルモン分泌の異常、子宮の異常など

続発無月経: 3カ月以上月経が停止したもの

無月経の程度により以下の3つに分類

第1度無月経

黄体ホルモンの分泌がない=排卵がない

第2度無月経

卵胞ホルモンと黄体ホルモンの両方の分泌がない

子宮性無月経

子宮内膜が女性ホルモンに反応しない

子宮内膜が癒着している

→高度の内膜炎、頻回の子宮内搔爬など

子宮がない:子宮摘出など

日本における原発無月経の頻度

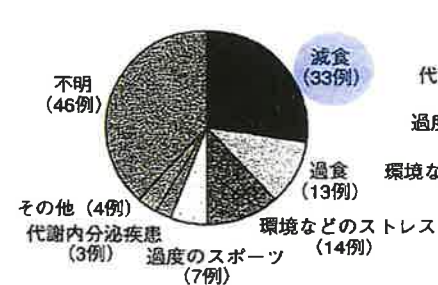
原発無月経は思春期の月経異常の2.0~11.6% (米国 2.5%)

原因

1. **染色体異常** : 34.9~40.7%
2. **性器の発生異常**: 17.4~25.4%
3. **中枢性無月経** : 11.1~20.6%
(神経性食思不振症による視床下部性無月経が最多)
4. **基礎疾患にともなう無月経**: 2.3~4.8%
(ほとんどは代謝性疾患、腫瘍性のものは極めて稀)

続発無月経の誘因

第1度無月経



第2度無月経



続発無月経の誘因は、原発無月経の原因と大きく異なる。

続発無月経の原因

(生理的無月経を除く)

1. 視床下部性無月経

- ・原因不明視床下部機能不全
- ・体重減少とダイエット
- ・激しいスポーツトレーニングによるエネルギー不足など
- ・心因性(ストレス)
- ・**乳汁漏無月経症候群** など

2. 下垂体性無月経

- ・Sheehan症候群
- ・下垂体腫瘍
(**PRLGH産生腫瘍**), など

3. フィードバックの異常

- ・**多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)** など

4. 卵巣性無月経

- ・早発卵巣不全
- ・その他卵巣機能の著しい低下, など

5. 子宮性無月経

- ・Asherman症候群, など

高プロラクチン(PRL)血症による無月経

- ・排卵障害の15-20%に高PRL血症が、高PRL血症の70%に無月経が認められる
- ・PRLは下垂体前葉から分泌され、視床下部のドパミン(プロラクチン抑制因子:PIF)により抑制的に調節される

	原因疾患	頻度(%)
間脳障害	機能的: Chiari-Frommel 症候群(産褥後乳漏症)	12.8
	原因不明	17.8
	器質性: 間脳および近傍の腫瘍など	2.6
下垂体の障害	プロラクチン産生腫瘍	34.3
	成長ホルモン産生腫瘍(アクロメガリー)	4.0
甲状腺	原発性甲状腺機能低下症	5.2
薬剤性	抗うつ薬、消化性潰瘍薬・制吐剤、降圧利尿薬	8.6
その他	胸部手術後や帯状疱疹など	14.7

多嚢胞性卵巣症候群の診断基準

(polycystic ovary syndrome: PCOS) (日本産科婦人科学会 2007)

以下の1~3の全てを満たす場合をPCOSとする

1. 月経異常
2. 多嚢胞卵巣
3. 血中男性ホルモン高値 またはLH高値かつFSH基礎値正常

注記より抜粋

- 月経異常は、無月経、希発月経、無排卵周期症のいずれかとする。
- 多嚢胞卵巣は超音波断層検査で行う。(ネックレスサインは代表的な所見)
- 男性ホルモンは、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれか
- LH \geq FSH
- 体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

- しばしば、糖代謝異常・インスリン抵抗性を示す。
- 時に、軽度の高プロラクチン血症を呈するが診断基準には含まれない
- PCOSに男性化兆候が合併したものをStein-Leventhal syndromeという

月経異常の分類

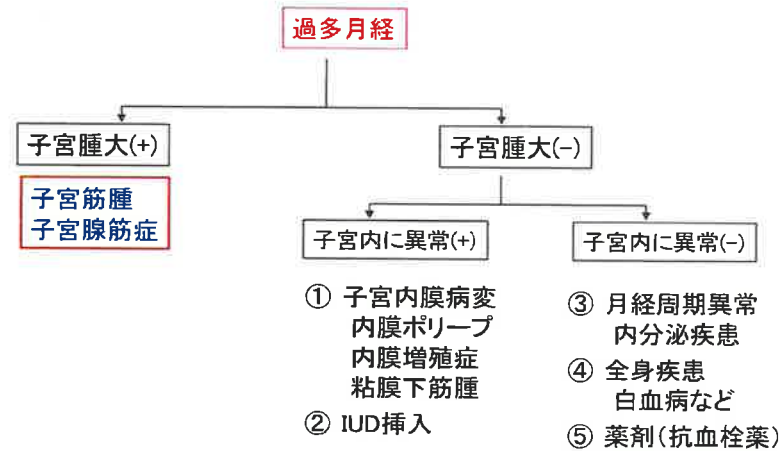
3. 月経持続日数の異常

- 1) 過短月経: 出血日数が2日以内
- 2) 過長月経: 出血日数が8日以上

4. 月経量(経血量)の異常

- 1) 過多月経: 経血量が異常に多いもの
- 2) 過少月経: 経血量が異常に少ないもの

過多月経のフローチャート



月経困難症とは

月経時あるいはその直前から下腹部痛や腰痛が始まり、月経期間中に日常の社会生活を営むことが著しく困難なものをいう

全体の1/4-1/3の女性にみられ、25歳以下の若い女性に頻度は高い(約40%)

機能性月経困難症と器質性月経困難症の2つに分類される

5. 月経随伴症状

- 1) **月経困難症**: 月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状
- 2) **月経前症候群**: 月経前3~10日間の黄体期に続く精神的あるいは身体的症状で月経初来と共に減弱あるいは消失するもの

月経困難症の分類

1. 機能性(原発性)月経困難症

若年女性に多い!

2. 器質性(続発性)月経困難症

- ・ 子宮内膜症
- ・ 骨盤内炎症(クラミジア感染など)
- ・ 性器奇形
- ・ 子宮筋腫
- ・ 子宮腺筋症
- ・ IUD挿入
- ・ 癒着による牽引痛
- ・ 骨盤内うっ血

機能的(原発性)月経困難症

- ・ **排卵周期**に伴って生じることが多い
- ・ 黄体期後期から月経開始時に**子宮内膜**から産生される**プロスタグランジン(PG)**は**経血を排出する**作用を担う
- ・ より多量に分泌されたPGが子宮筋を過度に収縮させ、**血管の攣縮**や**子宮筋の虚血**などを引き起こすことにより生じる
- ・ 無排卵の場合は、子宮発育不全の子宮腔内に月経血が貯留し、これが**硬い頸管を通過する際の刺激**によって起こる
- ・ 前屈や後屈の強い女性に起こりやすいとの報告もある
- ・ 若年者では月経への不安や緊張などの**心理的要因**も大きい
- ・ 月経痛は成長と共にだんだん弱くなって消失することが多い

月経困難症と子宮内膜症

子宮内膜症ではその90%に月経困難症を認める。一方で、機能的月経困難症と考えられているものの中には、子宮内膜症が潜んでいる可能性が高い。

さらに機能的月経困難症が将来内膜症を発症するという研究もある。(Treloar SAら: Am J Obstet Gynecol. 2010)

ACOG Committee Opinion. Endometriosis in Adolescents. 2005

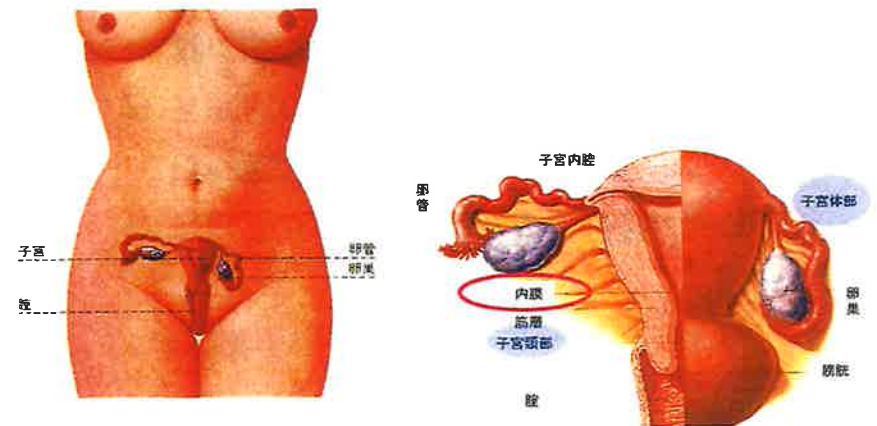
思春期女子の月経困難症では、NSAIDsだけよりもむしろ低用量OCをはじめとするestrogen-progestin combined therapyが推奨され、内膜症の進行・進展を抑制するため、長期間の使用が勧められている。

器質性(続発性)月経困難症

原因として、**子宮内膜症**、**子宮腺筋症**、**子宮筋腫**、**骨盤内炎症**、性器奇形、IUD挿入などが挙げられ、癒着による牽引痛、骨盤内うっ血、循環障害による虚血、組織間隙への出血による刺激痛などで痛みが発生すると考えられる

また、子宮内膜症や骨盤内炎症は機能的月経困難症と同様に**PG産生**が関与するといわれている

子宮の位置と構造

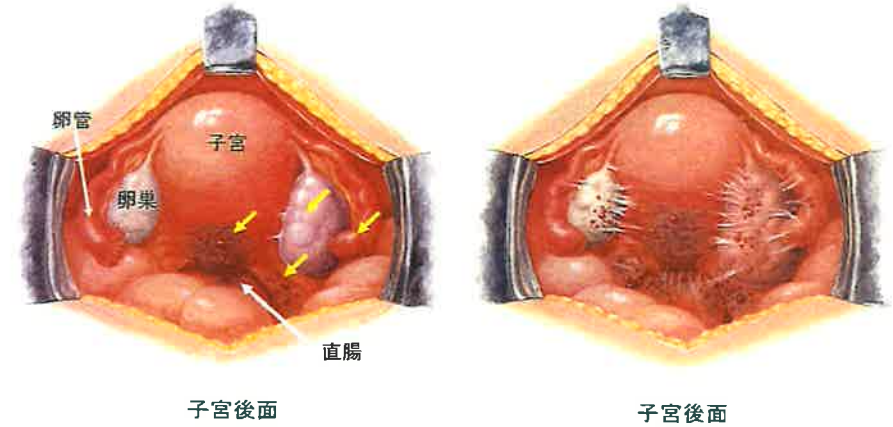


出典: ILLUSTRATION OF ENDOMETRIOSIS ©Medical Tribune企画 1998

子宮内膜症とは

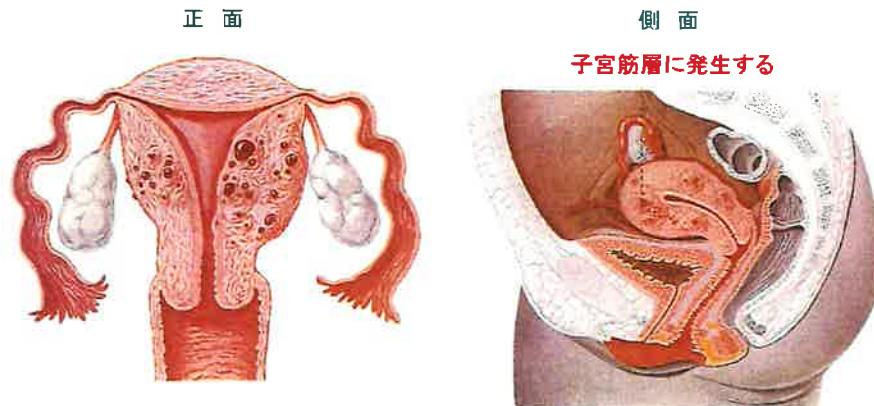
- 1) 近年初経の若年化、**晩婚 少産、生活習慣の変化**などにより、エストロゲンに暴露される期間が長くなり、子宮内膜症は増加している。
- 2) 子宮内膜症は**生殖年齢の約10%**に認められ、原因不明の不妊症の女性の**40-60%**に認められる疾患。
- 3) 子宮内膜症は月経痛等の痛みの強いことが多く（約90%）、**卵巣腫瘍(チョコレート嚢胞)**を形成すると持続的な痛みや破裂の可能性の他、**卵巣癌の合併(0.7%)**に注意が必要で、**不妊症**と併せて、QOLを損ないやすい疾患。

子宮内膜症の進行



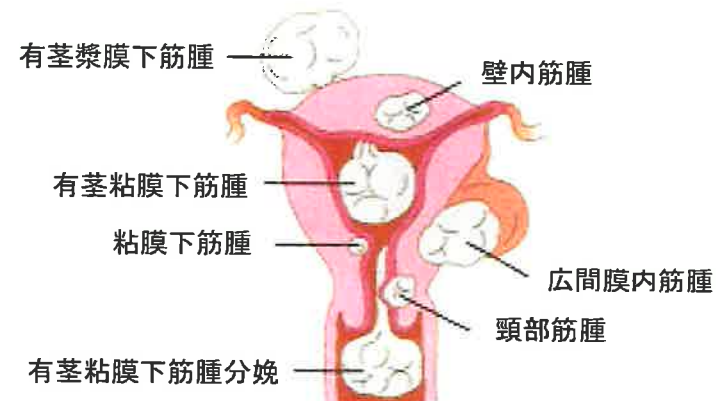
出典: ILLUSTRATION OF ENDOMETRIOSIS ©Medical Tribune企画 1998

子宮腺筋症



出典: ILLUSTRATION OF ENDOMETRIOSIS ©Medical Tribune企画 1998

子宮筋腫



月経前症候群とは (premenstrual syndrome; PMS)

『月経前3～10日間の黄体期に続く精神的あるいは身体的症状で月経初来と共に減弱あるいは消失するもの』と日本産科婦人科学会で定義されている

治療編

PMSの症状

身体的症状

むくみ、乳房緊満感
便秘
頭痛、下腹部痛
など

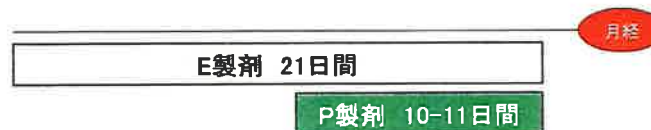
精神的症状

緊張不安、いらいら感
抑うつ感
無気力感
集中力低下、など

月経のある女性の5～20%前後にみられる。
精神症状の強いものを月経前気分不快症候群PMDDといい、
4%程度にみられる。

月経の誘導

カウフマン治療 (Kaufmann therapy)



ホルムストローム治療 (Holmstrom therapy)



排卵障害に対する基本的治療

高プロラクチン血症	ドパミン作動薬による治療 外科的治療 (macroadenoma)
甲状腺機能低下	甲状腺ホルモン剤の補充
視床下部性無月経	クロミフェン療法→FSH/hMG-hCG療法
下垂体性無月経	FSH/hMG-hCG療法
卵巣性無月経	カウフマン療法, FSH/hMG-hCG療法, GnRH製剤(?)
多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)	クロミフェン療法→FSH/hMG-hCG療法 →GnRH製剤+ FSH/hMG-hCG療法 腹腔鏡下手術 (ovarian drilling)

子宮内膜症(含.疼痛)に対するホルモン療法

- LEP(低用量OC)
- ジエノゲスト、ジドロゲステロン(黄体ホルモン製剤)
- GnRHアゴニスト
- ダナゾール療法→低用量ダナゾール療法
- 黄体ホルモン放出型子宮内システム(IUS)

機能性月経困難症の対応と治療

- ・ 腰や下腹部を暖めたり、ストレッチ運動などで骨盤の血流を良くする
- ・ 疼痛に対して鎮痛剤の速やかな投与、我慢の必要はなし
- ・ 子宮発育不全にともなう月経痛には鎮痙薬の投与
- ・ 低用量エストロゲン・プロゲステン配合剤(LEP)は、鎮痛薬が無効の場合にしばしば有用
- ・ 漢方薬投与は鎮痙効果や血液の循環を良くして有効
- ・ 精神的因子に対しては、月経をネガティブに考えないような指導、カウンセリングや時に精神安定剤が有効
- ・ 婦人科を受診して、器質的疾患の精査を行う。器質性月経困難症であれば、その治療(薬物、手術治療を含む)を行う

PMSの治療

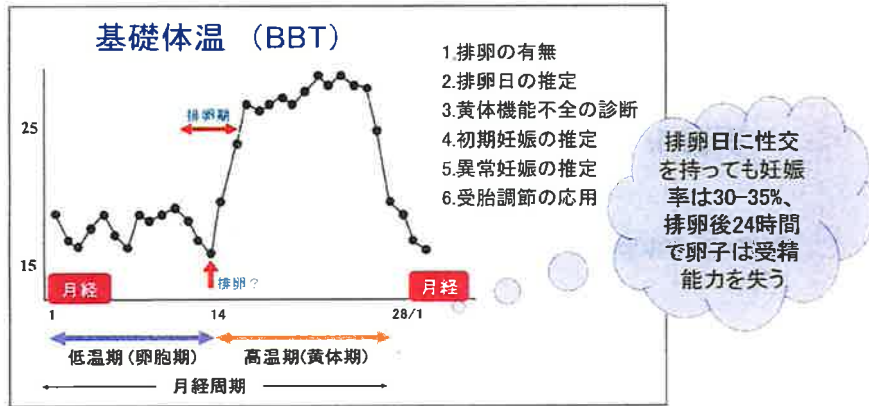
非薬物療法

- ◆ 十分な休息、十分な睡眠
- ◆ 十分な運動
- ◆ 十分な水分補給
- ◆ 十分な栄養補給
- ◆ 十分なストレス管理
- ◆ 十分な心理的サポート
- ◆ 十分なカウンセリング
- ◆ 十分なサポート

薬物療法

- ◆ 対症療法
 - ・むくみ→利尿剤
 - ・頭痛、腹痛→鎮痛剤
 - ・精神症状(イライラなどの軽症)
 - ビタミンB6製剤やカルシウム
- ◆ 漢方薬
 - 当帰芍薬散、五苓散、加味逍遙散など
- ◆ 向精神薬
 - ・セロトニン取込み阻害剤(SSRI)
 - ・その他 抗不安剤、鎮静剤
- ◆ ホルモン療法
 - ・LEP(特にドロスピレノン配合薬)
 - 実薬の連続投与等は有効とする報告あり
 - ・GnRHアゴニスト: 排卵周期を抑制

排卵日は事前にはわからない。性交を持つ時期により妊娠する確率は異なる



妊娠した場合、異常妊娠の可能性もある ⇒ 正常妊娠の確認は必須

参考資料

クラミジア感染症

腹腔鏡所見 (18歳女子)

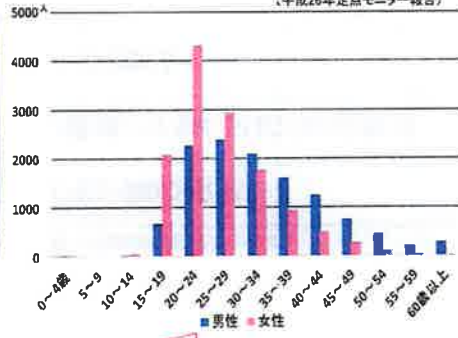


子宮後面

子宮・両側付属器周囲の強固な癒着あり

年齢別 性器クラミジア感染症の患者数

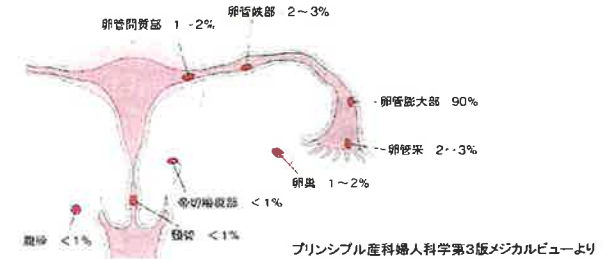
出典: 厚生労働省 感染症発生動向調査 (平成26年定点モニター報告)



STDの代表であるクラミジア感染症は若年女性に多い

異常妊娠

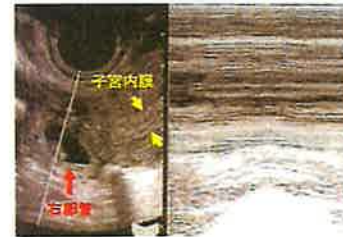
- 流産: 10-15% (40歳以上では40%以上の頻度)
- 異所性妊娠: 約1% ⇒ 母体死亡の原因となりうる
生殖補助医療やクラミジア感染症既往で増加
卵管妊娠が95%以上を占める



- 胞状奇胎: 0.2-0.3% (東南アジアに多く、欧米人に少ない)

参考資料

右卵管妊娠 (妊娠7週): 右卵管内に胎児 (心拍+) を認める



左と同一症例の腹腔鏡所見 右卵管膨大部の腫大とダグラス窩に少量出血を認める

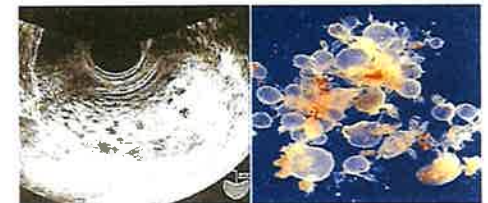


プリンシプル産科婦人科学第3版メジカルビューより

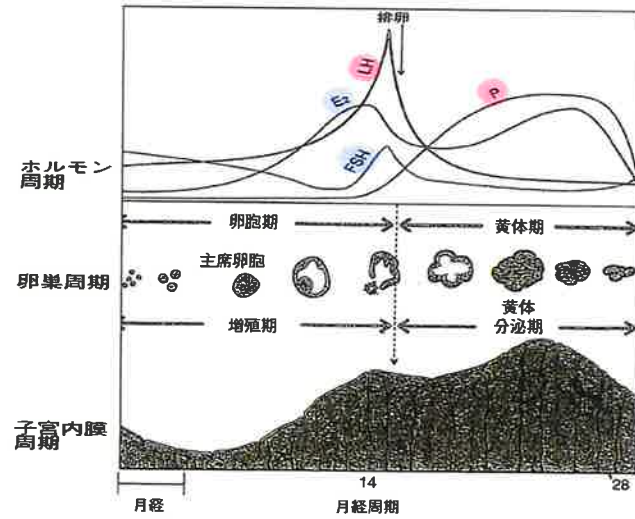
帝王切開痕跡部妊娠 (妊娠5週5日)



胞状奇胎



月経周期とホルモン分泌/卵巣・子宮内膜の形態への理解を深め、ホルモン治療の安全な指導を行ってください



3. OC全般と避妊法

日本産婦人科医会常務理事
女性保健部担当
安達知子

はじめに

低用量ピルは通常、経口避妊薬(oral contraceptives: OC)を指しますが、広い意味で同様成分の低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬(low-dose estrogen-progestin: LEP)も含めます。

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使用します。

OCは多くの若年女性が安全に使用でき、高い避妊効果と避妊以外の副効用を認めますが、重大な副作用である静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)への留意が必要で、服薬指導は重要です。

ここでは避妊および避妊法についての一般的な知識、特に薬剤師に期待される服薬指導について解説します。

本日のテーマと Key Words

- OC開発の歴史とガイドライン作成
- 各種避妊法および世界と日本の避妊法の比較
- 女性の年齢別日本の出産と中絶の現状
- 避妊機序とOCの種類
- 避妊以外の効用と禁忌
- 発がんへの影響
- 頻度の高いマイナーな副作用と指導
- 重大合併症としての血栓塞栓症
- 禁忌・慎重投与対象
- のみ忘れへの服薬指導

OC開発の経緯

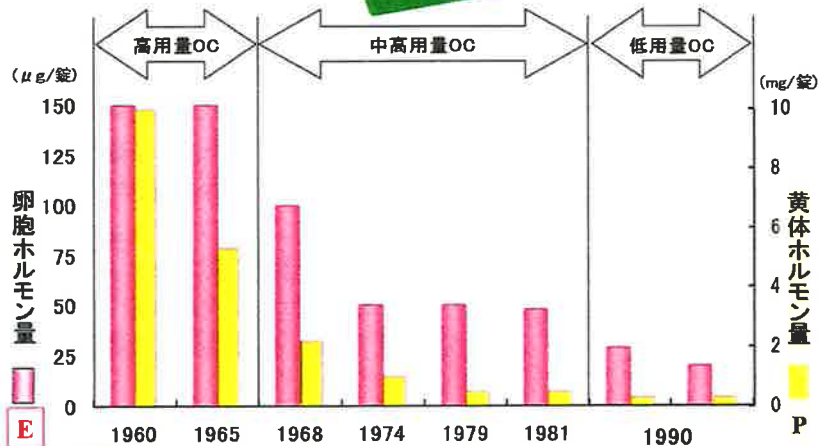
1950年に米国でサンガー女史がピンカス博士に安全な避妊薬の開発を依頼

↓
ピンカス博士は天然の黄体ホルモン単剤(300mg)投与による避妊効果について研究し、この結果を1955年、第5回国際家族計画会議(東京開催)で発表

OCは**黄体ホルモンの排卵抑制作用を利用して開発された**が、排卵抑制効果を高めるために、少量の卵胞ホルモンとの合剤に改良され、合成の黄体ホルモンを開発・使用して、**1960年**に世界で初めて承認された。
日本での承認は**1999年**である。

OC開発の歴史とOCに含まれる ホルモン量の変遷

OC開発の歴史はEとPの減量を行う歴史である。「排卵抑制作用を維持しつつ、内臓の破たん出血を起こさない」ことを前提として、合併症「VTE」のためEの減量、および心筋梗塞のためPの減量と改良を行っている。



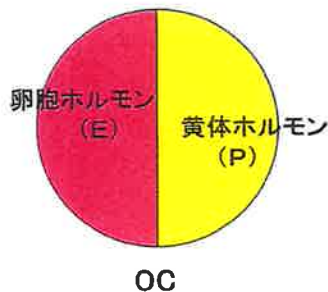
ノルエチノドレル9.85mg+メストラノール0.15mg:エナビット10[®]として発売

低用量経口避妊薬とLEP(保険適用薬)の 売上シート数の年次推移



北村邦夫先生より提供:OC全社からのデータより作成

経口避妊薬(OC)の成分



卵胞ホルモン(E)と黄体ホルモン(P)の合剤で、1錠中のEの含有量により、
低用量OC(50 μg未満)
中用量OC(50 μg)
高用量OC(50 μg以上)に分けられる

21日間服用して、7日間休薬している間に消退出血が起こる、28日サイクルで服用

日本の低用量OCには、Eはエチニルエストラジオール1種類、Pは3種類が使用されている。P開発の年代順に、第1世代はノルエチステロン:NET、第2世代はレボノルゲストレル:LNG、第3世代はドンゲストレル:DSGで、P作用を強めて排卵抑制作用を高めた。一方、LEP製剤には、新しいP:ドロスピレノンも使用される。

女性の体内におけるPの主な作用

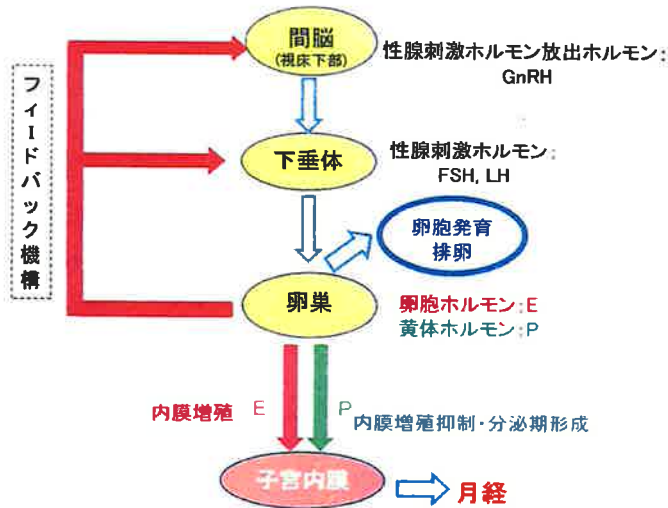
1. 排卵抑制
2. エストロゲン作用後の子宮内膜の分泌期像形成、増殖像の抑制
3. 頸管粘液の組成変化
4. 卵管の運動および卵輸送の影響、子宮筋収縮の抑制
5. エストロゲン前処置後の月経開始の遅延
6. 子宮内膜のグリコーゲン含有の増加
7. 腔上皮のKI (karyopyknotic index)の下降
8. 妊娠の維持
9. 肝の代謝への影響
10. 基礎体温の上昇
11. 種々のステロイドホルモン受容体へ相対的に結合

○印の作用はOCの月経関連の副効用に大きく貢献

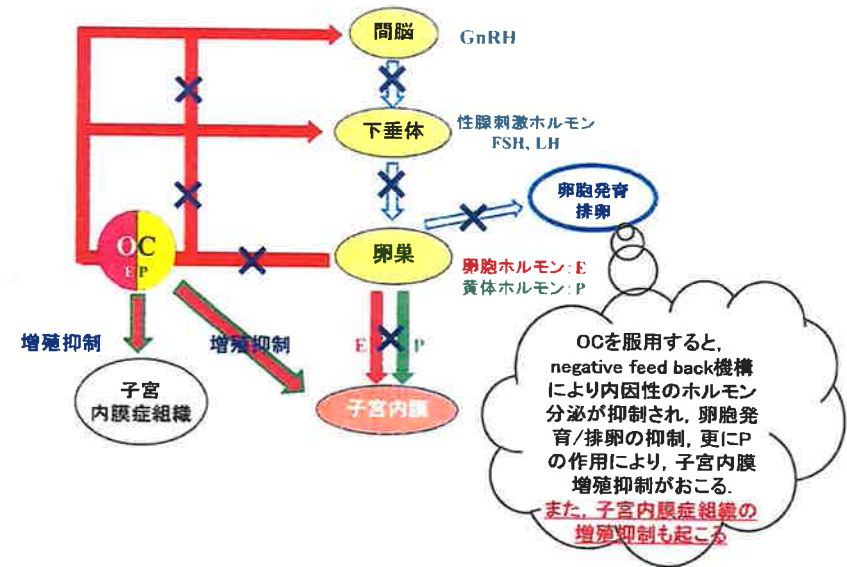
○印の作用はOCの主な避妊機序

Runne Baum B, et al.: Am. J. Obstet Gynecol (1987)

月経周期の調節機構



性周期の調節機構とOCの作用



OCのガイドラインの改訂

(編集・監修 日本産科婦人科学会)

1999年 「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」

2005年 上記ガイドラインの改訂版

- 2008年: LEP製剤承認(子宮内膜症の患者団体の要望)
- 2013年12月LEP使用中の若年女性の血栓症死亡例報告



2015年 OC・LEPガイドライン2015年度版

OC・LEPガイドライン2015年度版

本配合薬が安全に適正に普及し、女性のQOLを高めてくれることを目的として作られた。

特に血栓症を中心に重大な副作用を未然に防ぎ、或いは早期発見、早期対応ができるように、また、使用者からの不安や質問に明確に回答できるように、Q&A形式でガイドラインを作成した。

2005年改訂版の内容を大幅に変えるものではない。



OC・LEPガイドライン2015年度版

- A. 処方にあたって
- B. 内服方法
- C. 効果
- D. 副作用
- E. 有害事象
- F. 動静脈血栓塞栓症
- G. 適応症例
- H. 禁忌, 慎重投与, 中止症例
- I. 資料

避妊について

-すべての子供たちは望まれて生まれてきてほしい-

-出産できない時期は確実な避妊を行う-

各種避妊法の避妊効果の比較

100人の女性が使用1年間で避妊に失敗する数＝パール指数

ピル(OC)	0.3～9(0.29人*)人
不妊手術(男性)	0.1～0.15人
不妊手術(女性)	0.5人
銅付加子宮内避妊用具(Cu-IUD)	0.6～0.8人
黄体ホルモン放出型子宮内システム(IUS)	0.2～0.2人
コンドーム	2～18人
リズム法	3～24人
殺精子剤	18～28人
性交中絶法	4～22人
避妊しなかった場合	85人

Trussell J: Contraception, 2011.

*: 日本人女性 5,049 例に対するピル承認申請時のデータ: 松本清一: メディカルファイル, 1991
ピル8品目, パール指数 0.00-0.59 に対して投与症例数および投与周期数を反映して修正

日本女性の避妊法

北村邦夫: 「男女の生活と意識に関する調査」 2002-2016 より

	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2014	2016
総数	490	471	461	406	411	310	262	261
●コンドーム	70.8	70.1	82.8	82.0	82.2	80.6	85.5	82.0
●膈外射精法	15.1	16.8	17.0	13.3	18.7	17.4	16.0	19.5
オギノ式避妊法	3.7	3.0	3.2	3.4	3.6	5.2	6.1	7.3
女性ホルモン剤*	1.0	1.3	1.2	5.7	3.4	3.5	4.6	4.2
不妊手術(女性)	2.4	2.5	2.0	2.5	1.7	1.6	1.5	0.8
基礎体温法	4.3	4.7	3.7	1.2	2.2	1.6	3.1	1.9
子宮内避妊具	1.2	1.3	1.5	0.7	1.5	1.0	0.4	0.4
洗浄法	0.8	0.2	-	0.0	0.2	0.3	0.4	0.4
不妊手術(男性)	0.4	0.2	0.2	0.7	0.5	-	0.4	-
殺精子剤	0.0	0.2	0.2	0.5	0.2	-	-	-
女性用コンドーム	0.6	0.6	0.2	0.2	-	-	-	-
不明	11.8	13.2	2.7	2.5	3.2	3.9	2.3	1.1

「いつも避妊している」「避妊をしなかったりしている」人の現在の主な避妊法
(2つまで選択: 女性16～49歳) *2016年はピルなど女性ホルモン剤について質問
調査規模 3,000人

先進国の避妊法(国連報告)

国	調査年	不妊手術		経口避妊薬	IUD	コンドーム	その他近代的避妊法※1	伝統的避妊法※2	合計
		女性	男性						
アメリカ	2006-2010	22.1	11.0	16.3	5.2	11.8	3.9	6.0	76.4
カナダ	2002	11.0	22.0	21.0	1.0	15.0	2.0	9.0	74.0
イギリス	2008-2009	8.0	21.0	28.0	10.0	27.0	6.0	8.0	84.0
フランス	2008	3.8	0.8	40.6	18.9	7.9	2.2	2.3	76.4
ドイツ	2005	8.3	2.4	37.2	5.9	6.2	1.7	4.7	66.2
スペイン	2006	5.6	7.9	17.2	6.4	24.8	0.4	3.5	65.7
オランダ	2008	3.0	7.0	40.0	8.0	9.0	0.0	2.0	69.0
ルーマニア	2005	3.9	0.2	16.2	6.3	22.6	1.3	19.4	69.8
デンマーク	1991-1993	4.7	10.0	21.0	23.9	24.3	1.1	4.0	76.5
オーストリア	2008-2009	6.3	4.3	24.0	15.4	14.0	3.7	2.0	69.6
ニュージーランド	1995	14.6	19.5	20.7	3.4	11.5	2.6	2.7	75.0
日本	2005	1.5	0.4	1.0	0.9	40.7	0.0	16.8	54.3

*1 ホルモン注射、ペッサリー、子宮キャップ、殺精子剤等(器具、薬剤等を必要とする方法)

*2 リズム法、性交中絶法、定期禁欲法、洗浄法のほか、民族的な方法等を含む

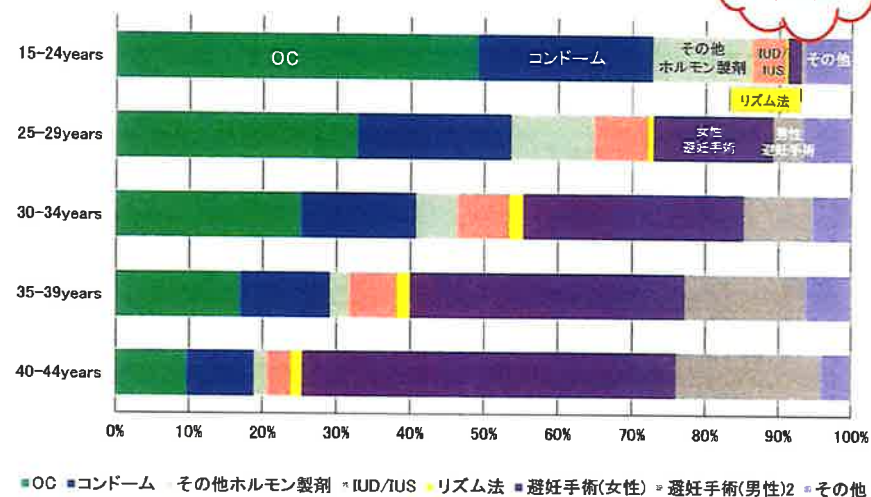
対象: 15-49歳の結婚している女性

World Contraceptive Use, 2015

米国女性の年齢ごとの避妊法

2006-2010年

15-44歳の全ての女性の避妊実行率 62.2%



Current Contraceptive Use in US, 2006-2010, and Change in Patterns of use Since 1995
National Health Statistics Reports, Number 60, Oct. 18, 2012

日本人の避妊法の特徴

先進諸国に比較して、**コンドーム**、**性交中絶法**が著しく高率、**OC**は低率、IUDと不妊手術(卵管結紮・精管結紮)などの頻度も低い。また、女性のLife stage(年齢)に即した避妊法の実行率がみられない。

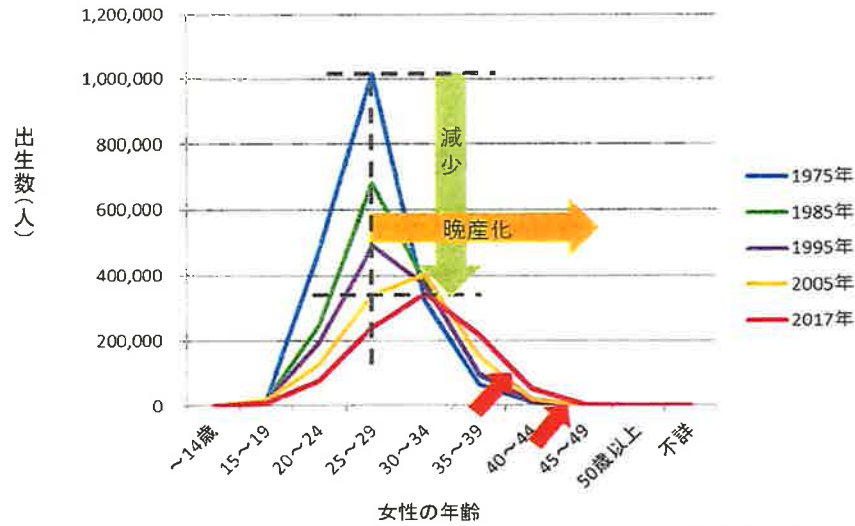
⇒ 適切で確実な避妊が難しい

若年女性に望まれる避妊法

- ◆ 簡便で避妊効果が高い
- ◆ 再び妊娠できる
- ◆ 女性が主体的に行なえる

一番勧められるのはOCである
OC服用中止3ヵ月以内に約90%は
排卵が再開する

出生数と出産時期の変遷



厚生労働省人口動態調査より

母の年齢別 出生数の年次推移

厚生労働省人口動態統計

母の年齢	1975	1985	1995	2005	2010	2016	2017	2018
総数	1,901,440	1,431,577	1,187,064	1,062,530	1,071,304	976,978	946,065	918,400
～14歳	9	23	37	42	51	46	37	37
15～19	15,990	17,854	16,075	16,531	13,495	11,049	9,861	8,740
20～24	479,041	247,341	193,514	128,135	110,956	82,169	79,264	77,023
25～29	1,014,624	68,885	492,714	339,328	306,910	250,639	240,933	233,754
30～34	320,060	381,466	371,773	404,700	384,385	354,911	345,419	334,906
35～39	62,663	93,501	100,053	153,440	220,101	223,287	216,938	211,021
40～44	8,727	8,224	12,472	19,750	34,609	53,474	52,101	51,258
45～49	312	244	414	564	773	1,350	1,450	1,591
50歳以上	7	1	-	34	19	51	62	68
不詳	7	38	12	6	0	0	0	1

5歳階級別 出産数、中絶数と中絶選択(2018年度全国)

年齢(歳)	出産数A	中絶数B	中絶選択率 B/(A+B) %
<20	8,778	13,588	61%
20-24	77,023	40,408	34%
25-29	233,754	31,437	12%
30-34	334,906	31,481	9%
35-39	211,021	28,887	12%
40-44	51,258	14,508	22%
45-49	1,591	1,388	47%
50≤	69	44	39%
全年齢	918,400	161,741	15%

厚生労働省平成30年度人口動態調査と平成30年度衛生行政報告例より作成

OC/LEP一覧

OC/LEPガイドライン2015より修正

種別	配合パターン	1周期あたりの数量(mg)		錠数	服用開始日	製品名	会社名	自費/保険	
		エストロゲン	プロゲステロン						
併用性	21日間 1mg NET 0.021mg EE	EE 0.735	NET 21.0	21	Day 1	ルナベルLD フリウエルLD	日本新薬、富士製薬 特約製薬 (2018.12発売予定 数社)	保険	
	21日間 1mg NET 0.020mg EE	EE 0.420	NET 21.0	21	Day 1	ルナベルULD フリウエルULD	日本新薬、富士製薬 2018.12発売予定 数社	保険	
	21日間 0.15mg DSG 0.03mg EE	EE 0.630	DSG 3.15	21	Day 1	マーベロン21、28 ファボワール21、28	MSD 富士製薬	自費	
	24日間 (フレックス 120日まで可能) 3mg DRSP 0.020mg EE	EE 0.480 (24日間)	DRSP 72.0 (24日間)	28	Day 1	ヤーズ ヤーズフレックス ※処方例: 1錠×112日分 (28錠の錠数)	バイエル薬品	保険	
	21日間(周期後半) 17日間(連続投与) 0.09mg LNG 0.020mg EE	EE 0.420(周期) EE 1.54(連続)	LNG 1.89(周期) LNG 6.93(連続)	21 77	Day 1	ジェミーナ	ノーベルファーマ (販売提携 あすか製薬)	保険	
	9日間 1日間 1mg 0.5mg NET 0.035mg EE	EE 0.735	NET 15.0	28	Sunday	シンフェーズT28	特約製薬	自費	
	10日間 5日間 0.075mg 0.05mg LNG 0.03mg 0.04mg 0.03mg EE	EE 0.680	LNG 1.925	21 28	Day 1	アンジュ21、28 トリキュラー21、28 ラベルフィュー21、28	あすか製薬 バイエル薬品 富士製薬	自費	

NET: ノルエチステロン、DSG: デソグステル、DRSP: フロステノン、LNG: レボノルゲステル、EE: エチルエストラジオール

OCは初経から閉経まで処方可

WHOの医学的適用基準 (medical eligibility criteria: WHOMEC)

- 初経から開始できるが骨成長への影響を考慮する必要がある(B)
- 急激なE上昇は骨端線閉鎖を惹起するが、骨端線閉鎖が始まってもすぐに骨成長が止まるわけではない。臨床的に初経前の投与、14歳未満での投与は行わない。
- 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)

推奨レベルの強度 (A)強く勧める、(B)勧められる、(C)考慮される

OCの服用者は、がん死亡のリスクを下げる

OC服用 23,000人 OC服用無し 23,000人	標準化率 a		死亡の相対 リスク
	服用経験あり	服用経験無し	
子宮頸がん(浸潤性)	5.38	4.02	1.34 (0.74-2.44)
子宮体がん	1.94	4.47	0.43 (0.21-0.88)
卵巣がん	9.47	18.04	0.53 (0.38-0.72)
主要な婦人科系がん	16.80	26.51	0.63 (0.49-0.82)
乳がん	39.41	43.91	0.90 (0.74-1.08)
結腸・直腸がん	12.41	20.05	0.62 (0.46-0.83)
胆嚢・肝臓がん	2.03	3.12	0.65 (0.30-1.39)
肺がん	31.70	26.08	1.22 (0.96-1.53)
中枢神経—下垂体	3.74	4.47	0.84 (0.47-1.50)
その他のがん	39.39	47.19	0.83 (0.70-1.00)
すべてのがん	165.45	194.55	0.85 (0.78-0.93)

a: 標準化率とは一年間の10万人の女性対年齢、出産回数、喫煙の有無、社会階層で調整したもの

英国における大規模前向き調査;Hannaford PCIほか;BMJ2010

OCの避妊以外の副効用

- 月経困難症の軽減
- 過多月経の減少
- 月経不順の改善
- 子宮内膜症の進行抑制と症状改善
- 子宮体がんの予防
- 卵巣がんの予防
- 大腸がんの減少
- 骨粗鬆症の予防
- アクネ(にきび)の改善 など

低用量OCの禁忌

- 乳がん患者(既往や家族歴は禁忌でない)
- 血栓症関連(既往、素因、周術期)
- 35歳以上のヘビースモーカー
- 重症高血圧
- 非代償性肝硬変
- 血管病変合併のDM
- 前兆を伴う片頭痛(前兆(-)でも慎重に)
- 3週間以内のすべての褥婦や6週間以内の授乳婦
- 妊娠中のヘルペス既往
- 思春期前の女性、妊婦 など

産褥6か月以降は授乳婦では投与に対する縛りはない

(日本産科婦人科学会 低用量OCガイドラインより)

子宮頸癌リスクの説明は？

- 長期間の服用で子宮頸がん発症リスクを増加させる可能性がある(C)
- 有意差がないという研究解析もある
- 5年以上の服用で浸潤がんがわずかに上昇
- 服用期間が長いと、新たな感染リスクが上昇するのではない。すでに感染したHPVの排除率が低下するため持続感染が増加する
- 中止後リスクは減少し、10年で非使用者と同率になる

乳癌リスクの説明は？

- 乳癌発症リスクを増加させる可能性がある(C)
 - ・ わずかに増加, 有意差なしなど研究多数.
 - ・ EE20 μ gではリスクの上昇なし, EEの用量依存性に↑
 - ・ 日本の歴史は浅く, 現在まで発症リスクの増加なし
- 罹患中は禁忌である(A)
- 発症5年以上の再発がない場合の投与は慎重に判断する(C)
 - WHOの医学的適用基準(WHOMEC) カテゴリー3
- 乳癌の家族歴は慎重投与である(B)
 - ・ WHOMEC カテゴリー1: 使用制限は不必要
 - ・ しかし, BRCA1, BRCA2遺伝子変異保因者にはリスクをわずかに上昇させる可能性あり.

VTEリスクの説明は？

- VTE発症リスクが高くなる(A)
 - ・ 凝固因子の上昇, および凝固抑制因子(AT, PSなど)の低下により, 血液凝固は亢進する.
 - ・ E量が多いほどリスクは上昇し, EE30 μ gでのリスクを1とすると, 20 μ gでは0.8倍に低下, 50 μ gでは1.9倍に上昇する.
- VTE発症頻度は3-9人/10,000婦人・年である(B)
 - ・ OC非使用者は1-5/10,000で, OC服用で約2倍の上昇.
 - しかし, 妊婦で5-20/10,000, 褥婦で40-65/10,000と, 妊産婦では, OC服用者よりも発症頻度はかなり高率(ACOG, FDAの報告).
 - ・ Pの種類によるVTE発症頻度の違いは一致した見解がない

VTEの多くは深部静脈血栓症であるが, 一部は肺塞栓(PE)となり, 致死性のPEはVTEの1/100で起こる. OCIによる致死性のPEの頻度はSwedenの報告で0.25/100,000である. OCによる死亡率は1/100,000以下であり, 妊産婦の死亡率8/100,000と比較して極めて低い. 以上のことから

OCは望まない妊娠を防ぐことで女性の死亡率を減少させるともいえる.

頻度の高い副作用

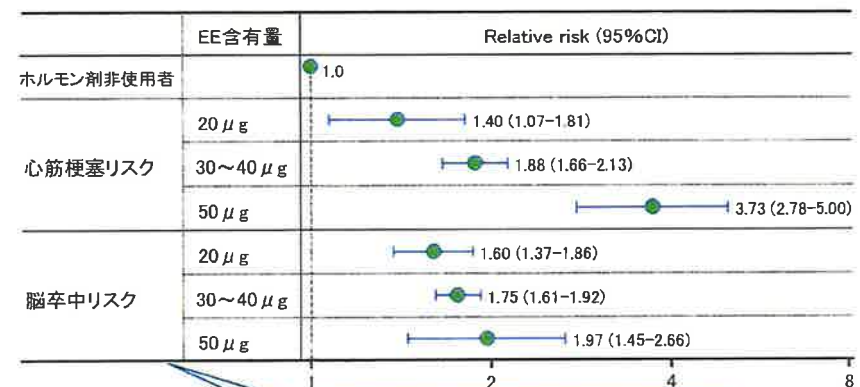
OC承認時の約5000人の治験データで, 高頻度(5%以上)に認められた副作用は, 以下の4つであった

- ① 悪心・嘔吐: 1.2-29.2 %
- ② 乳房緊満感・乳房痛: 0.1-20.0 %
- ③ 頭痛・片頭痛: 3.4-15.7 %
- ④ 下腹部痛: 0.1-6.9 %

上記のマイナーな副作用に対する対応・指導

- 使用日数や周期が進むと多くは消失することを知らせる
- そのため, 2周期ほど使用継続して様子を見る
- それでも副作用が気になれば, 製剤の種類を変更する

OCのEE含有量と心筋梗塞および脳卒中リスク (海外データ)



動脈血栓症(ATE)のリスクはEEの用量依存性に上昇. 一方, OC使用歴は心筋梗塞, 脳卒中発症リスクに影響しない

Lidegaard \emptyset et al.: N Engl J Med 366, 2257-2266 (2012) より作図

服用中止後再開した時のVTEリスクの説明は？

- VTE発症は服用開始後3ヵ月以内が最も多く、その後減少するが、非服用者よりもいまだVTEリスクは高い (B)
- 4週間以上の休薬期間をおき、再度服用を開始すると、開始後数ヵ月間はVTEの高い発症リスクを再びもたらす (C)

VTE発症の際の症状は？

- A:** abdominal pain (激しい腹痛)
- C:** chest pain (激しい胸痛, 息苦しい, 押しつぶされるような痛み)
- H:** headache (激しい頭痛)
- E:** eye / speech problems (見えにくい所がある, 視野が狭い, 舌のもつれ, 失神, けいれん, 意識障害)
- S:** severe leg pain (ふくらはぎの痛み・むくみ, 握ると痛い, 赤くなっている)

OC/LEP内服中に上記症状(ACHES:エイクス)を認める場合には、医療機関に連絡・受診する。

OC服用中の注意事項

1. 保健指導

- ・**血圧測定, 体重測定, 不正出血の有無, 服薬状況**
- ・**血栓症関連症状(ACHES)のチェック**
→特に投与初期の観察は重要
- ・脱水の予防, 過労の防止, 就眠前の水分補給ほか
- ・食生活, 生活環境の変化の状況把握と指導

2. 検査

- ・時に, 血算, 肝機能, 脂質系の測定
- ・血栓症を疑った時, D-dimerの測定
- ・必要に応じて心電図や画像診断など

OC/LEPの飲み忘れ, 飲み遅れなどに対する指導

- 毎日**同時刻**に服用する。
- 服薬遅れ, 胃腸障害でOCの吸収が悪い時は, 効果が減弱し, **不正出血**が出現しやすい
- **消退出血がないこともありうる**。2ヵ月認めなければ妊娠の可能性に注意
- 服薬忘れへの対応:
 - 1錠忘れて24時間以内に気づいた場合⇒**速やかに1錠服用**して, 残りはいつもと同じ時刻に服用
 - 2錠以上の服用を忘れた場合⇒なるべく早く1錠服用し, 残りの錠剤は予定通りに服用し, かつ +7 錠以上連続して服用するまで, コンドームを使用するか, 性交渉を避ける。また, **第1週に服薬忘れ**があり, かつ休薬期間か第1週に**性交渉を持った場合には, 緊急避妊**を検討する。第3週に飲み忘れた場合は休薬期間を設けず, 次のシートを始める。

OC/LEPの初回処方時の注意事項フローチャート

