

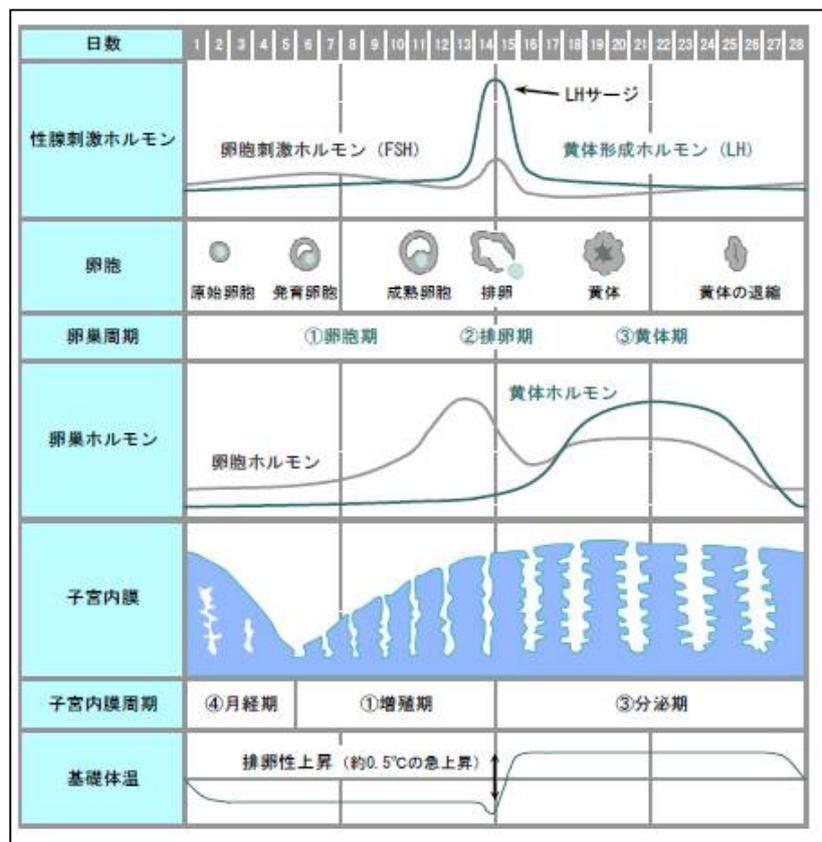
緊急避妊薬:レボノルゲストレル

本ニュース572号では女性ホルモンの一つの卵胞ホルモン(エストロゲン)を取り上げましたが、今回はもう一つの女性ホルモンの**黄体ホルモン**の薬で2024年の調剤報酬改定から調剤基本料の地域支援体制加算の要件の中で薬局に常備するようになった**緊急避妊薬(いわゆるアフターピル)**の話題を取り上げてみました(普段は2ページに収めるニュースですが4ページになってしまいました)。

1) 月経周期の基本的な知識

まず月経周期と女性ホルモンの役割について簡単に復習すると(次図:アルフレッサ SAFEDI より)、通常の女性の生理周期では月経の終了時に視床下部からゴナドトロピン放出ホルモン(**GnRH**)が放出され、それが脳下垂体を刺激すると特に卵胞刺激ホルモン(**FSH**)がより分泌され卵巣に作用し卵胞を成熟させます。それに呼応して卵胞から**エストロゲン**が分泌されます。

この時は**卵胞期**と呼ばれエストロゲンによって子宮内膜が細胞分裂をして肥厚していきます。エストロゲン量がある程度増えると脳下垂体から黄体形成ホルモン(**LH**)が大量に分泌(**LHサージ**)されて**排卵**がおこります。ガイドン生理学(原著第13版)によると通常はエストロゲンの増加は上位の脳組織(脳下垂体等)へ**負のフィードバック**を働かせますが、排卵前の一定の時期だけは**正のフィードバック**がかかり顕著なLHの増加とそれよりは少ないですがFSHの増加も引き起こします。排卵後の卵胞は**黄体へと変化**し黄体ホルモンと卵胞ホルモンを分泌します。黄体ホル



モンは卵胞ホルモンの子宮内膜増加作用を抑制し子宮内膜の厚さを一定に維持すると共に受精卵を着床しやすい環境にします。しかし受精卵が子宮内膜に着床しないとやがて黄体はほぼ完全に退縮しエストロゲンとプロゲステロンの分泌も減少し肥厚した子宮内膜を支えきれなくなり脱落して月経を引き起こし次の月経周期へと進み、この周期を約28日単位で繰り返していきます。

2) プロゲステロンの基本的な知識

天然の卵胞ホルモンは3種類(エストレロールを含めると4種類)ありましたが、天然の黄体ホルモンはプロゲステロンの1種類のみです。プロゲステロンは肝臓を1回通過するだけでほぼ完全に代謝され

活性の無いプレグナンジオールになり尿中に排泄されます。そのため天然のプロゲステロンを経口投与してもほとんど効果がありません。そこで合成された黄体ホルモンの登場となりますが合成黄体ホルモンもほとんどが代謝され不活性化されます。それでも医薬品では合成黄体ホルモンが利用されます。合成黄体ホルモンの作用はその成分によって男性ホルモン作用、蛋白同化作用、抗卵胞ホルモン作用、抗男性ホルモン作用と多岐に渡ります。また発売年別に第1～第4世代にも分類されています。下表に各世代別の代表的な合成黄体ホルモンと代表的な活性比を示します。

世代	合成黄体ホルモン	黄体ホルモン活性	卵胞ホルモン活性	男性ホルモン活性
1	ノルエチステロン	1.0	1.0	1.0
2	レボノルゲストレル	5.3	0.0	8.3
3	デソゲストレル	9.0	0.0	3.4
4	ドロスピレノン	—	—	—

本表はノルエチステロンを基準にした Dickey (1994) の報告より作成したため 2006 年から登場した **第4世代**の活性比較は**載せていません**が、抗アンドロゲン作用、抗ミネラルコルチコイド作用があるとされています。今回取り上げる緊急避妊薬は**第2世代**のレボノルゲストレルになります。

黄体ホルモンの作用機序は他のステロイドと同様に細胞質内にある専用の受容体に結合した後、その複合体が核内へ移動しDNAの特定部位に結合して対応する蛋白質が発現され機能を発揮します。

プロゲステロンの作用は多様で主な作用は次のようになります。

1. エストロゲンの子宮内膜の増殖を抑制して黄体期に受精卵が着床しやすいように子宮内膜腺の分泌を亢進する。
2. 子宮頸管内分泌物を粘性に変化させ精子の進入を妨げる。
3. エストロゲンと共に乳腺を発達させる。
4. 基礎体温を上昇させる。
5. 鎮静・催眠作用もあるが、うつや不安の発現もある。
6. Naイオン・体液貯留（腎尿細管でのアルドステロンとの競合でNaイオン再吸収を阻害）。
7. 脂肪の蓄積（リポ蛋白リパーゼ活性を刺激）。
8. インスリン増加を高め肝でのグリコーゲン蓄積を促進など。

●避妊薬の機序には主に 1. と 2. の作用が関与してきます。

3) 計画的な避妊用の低用量ピルの作用機序

今回の緊急避妊薬レボノルゲストレル(ノルレボ®)を取り上げる前に**計画的な避妊**を目的にした薬剤の作用機序を復習してみたいと思います。低用量ピル**卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤**で、卵胞ホルモン量を1日50μg未満と**低用量**とし、21日間服用後に7日間休薬が基本的な服用方法になる製剤で「視床下部(GnRH分泌)→脳下垂体(FSH、LH分泌)→卵巣(エストロゲン、プロゲステロン分泌)→子宮内膜への作用」という女性ホルモン分泌調節メカニズムに次のような3つの機序が関与すると考えられています(処方わかる医療薬理学 2024・2025 から)。

- a. 経口投与された合成卵胞ホルモンや合成黄体ホルモンの血中濃度が高くなることで、視床下部や脳下垂体に負のフィードバックが働きGnRH、FSH、LH分泌が抑制され、特にLHの分泌抑制が排卵を抑制する。
- b. 前項の負のフィードバックによりエストロゲンとプロゲステロンの分泌が抑制されて子宮内膜の増殖が抑制され、かつ子宮内膜の安定化も抑制されるため受精卵が着床しにくくなる。
- c. 内服したプロゲステロン成分で子宮頸部の粘性が増して精子が子宮に到達しにくくなる。

以上の機序から低用量ピルでは正しく服用すると**100%に近い確率**で避妊が可能とされています。ちなみに卵胞ホルモンを低用量にすることで**血栓形成へのリスクが減少**します。

4) レボノルゲストレルの単回投与による避妊機序は？

計画的な避妊薬の低用量ピルでは前記 a. ~c. のように排卵の抑制、たとえ卵子が精子と受精してもその受精卵が子宮内膜に着床しにくい環境にする等の機序で避妊を成立しにくくする機序でしたが、合成黄体ホルモン製剤のレボノルゲストレルの**単回投与だけでどれだけ避妊が可能**になるのでしょうか？製造販売元の「あすか製薬」の資料では主な作用は**排卵の抑制**、前出の「処方わかる医療薬理学」でも主な作用は**排卵を遅らせ受精されなくすること**、他に子宮内膜増殖を抑え**受精卵の着床の阻止効果**があるので**排卵前、排卵後でも避妊効果がある**としています。ところで本剤は性交後**72時間以内**に服用するように指示されています。この72時間(3日)以内という時間にはどのような意味があるのでしょうか？ガイトン生理学によると次のような記述があります。『精子が膣内に放出されると**5~15分**以内で膣内⇒子宮頸管⇒子宮⇒卵管へと移動し、タイミングが良ければ卵管で卵子と遭遇して受精卵となる。受精卵が卵管から子宮へと戻る際には様々な障壁があるため**3~5日**が必要』。つまり受精卵が子宮内膜に**着床するまでに最低でも3日間の猶予**があることになり、これが性交後72時間以内に服用という根拠になっていると思われます。なお女性生殖器経路に射精された**精子の平均余命は1~2日**(最大5日の資料もあり)とされており、一方の**卵子の排卵後の寿命は24時間(1日)**で、卵子と精子の寿命の差も受精に大きく関与してきます。ここで1pの月経周期の図の3行目の**卵巢周期のいつに性交をしたか**で避妊が成立していくかを考えていきたいと思います。

①卵胞期の性交

エストロゲンの分泌が増加しはじめ子宮内膜が増殖する時期になります。ここは**排卵をしていない時期**になりますから、この時期に性交をしても受精卵はできないはずですが、しかしガイトン生理学では女性生殖器経路に射精された**精子の平均余命は1~2日**とされていますので性交が排卵日に近いほど受精する可能性が高くなります。卵胞期の性交後のレボノルゲストレルの服用は**b. の効果**による子宮内膜増殖抑制、排卵予定日に近いほど**a. の効果**による排卵抑制効果が期待できると思われます。

- ☛ 排卵予定日に遠い場合は妊娠の可能性は低く薬を飲む必要は無いのではないかと考えられますが、あくまでも排卵日は**排卵予定日**なので個人差や個人でも差があり予期せぬ妊娠を回避するためには服用すべきだとは思われます。

②排卵期の性交

これも排卵前と排卵後での評価が分かれるところですが、**排卵前の性交**ですと①の卵胞期と同様に**a. と b. の避妊機序**と考えてよさそうです。一方、性交が排卵後の場合は既に排卵が成立しているため a. の機序はなく**b. の効果**で避妊が成立すると考えられます。排卵直後が最も妊娠の確率が高い時期と言えますが、この時の性交の避妊機序に前項の**c. の効果**はほぼ関わりは無いと考えられます。c. の効果は子宮と膣の間にある子宮頸部を精子が通り難くするものでした。レボノルゲストレルの単回投与のTmaxは2.9時間程度でレボノルゲストレルが血中から子宮頸部に到達した頃には、既に精子は15分以内に卵管に到達しており卵管に卵子が存在していると受精する可能性が高くなり c. の効果は全く期待できないと思われ、この効果は計画的な避妊薬の黄体ホルモン成分として重要になると考えられます。

- ☛ 受精卵が**着床**してしまうと**胎盤から女性ホルモンが合成・分泌**され始めますから下垂体-視床下部ルートへのフィードバックは利用できなくなります。つまり外部からレボノルゲストレルなどの黄体ホルモンを投与しても避妊は成立しないということになります。

③黄体期の性交

この時期は子宮内膜が**十分に受精卵を受け入れる体制を整えている**時期になります。しかし前述した

ように**精子の平均余命が2日前後、卵子の排卵後の寿命が1日前後**なので黄体期のどこで性交したかによって妊娠する確率は変わってきます。排卵日から離れるほど妊娠する確率は減ってくる可能性が高くなりますが、ここも個人差や個人でも差があり排卵時期が遅れる可能性があり予期せぬ妊娠を回避するためには本剤を服用して子宮内膜に着床しにくい状態する必要があると言えそうです。

④月経中の性交

理論的には妊娠に必要な子宮内膜が脱落している最中なので妊娠する可能性はゼロのはずなのですが妊娠した例もあるようです。月経期間の短さに伴う早めの排卵などが指摘されているようです。

5) あすか製薬さんの資料から

レボノルゲストレル(ノルレボ[®])単回投与は**a. 排卵を抑制もしくは遅らせる効果**が強く期待できそうですが、もう一つの作用である**b. 子宮内膜の抑制効果**は1回のみ黄体ホルモンの増加(T_{max}: 2.9時間、T_{1/2}: 24.7時間)でどこまで負のフィードバックに寄与できるかが今一つ気になるところです。実際の避妊の実績をあすか製薬さんが発売後に実施した2011年7月から2年間の調査結果が公表されていますのでそれをみてみます。調査**570例**のうち**4例に妊娠**が確認されたとしています。単純に計算すると570例中566例で避妊が成立したのですから**99.3%**(566÷570×100%)が妊娠阻止率だと思うのですが、実際には**90.8%**としています。

この%の違いは妊娠しやすい期間としにくい期間があるので、それらを区別して考えないと正確な判断が下せないという背景があります。そこで実際には下記の妊娠阻止率で計算しています。

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

妊娠予定数は排卵日から遠い日の性交ほど妊娠する確率が低いものの、排卵予定日と近い性交でも必ず妊娠する訳ではないとする右表欄外の文献の**妊娠確率**から計算されています。予測排卵日と性交日との差の日数別に症例数を当てはめた表が右(あすか製薬表を一部改編)になります。

予測排卵日と性交日との差の日数	妊娠確率	有効性解析対象症例数	妊娠予定数
≤ -6日	0.00	95	0.00
-5日	0.08	14	1.12
-4日	0.17	17	2.89
-3日	0.08	21	1.68
-2日	0.36	25	9.00
-1日	0.34	43	14.62
0日	0.36	40	14.40
1日≤	0.00	268	0.00
不明	0.00	47	0.00
		570	43.71

妊娠確率: Wilcox, A. J. et al.: New Engl. J. Med., 333:1517, 1995
 妊娠予定数: 妊娠確率 × 有効性解析対象症例数

性交すると確実に妊娠する妊娠予定数(症例数×妊娠確率)を推算して、そこから実際に妊娠を阻止した率を求めることで真の

妊娠阻止率を求めようという考え方になります。この例でいうとノルレボ[®]を飲まなかったら**43.71例が妊娠**していたけれども**4例の妊娠は抑えられなかった**と解釈できます。従ってノルレボ[®]の妊娠阻止率は**妊娠阻止率=(43.71-4)÷43.71×100%=90.8%**となります。

今回妊娠した4例中3例は予測排卵日の翌日～3日後に服用、もう1例は月経周期が不順で排卵日に服用したと考えられています。十分な排卵抑制ができなかったため避妊効果が得られなかったとの考察がありました。**a.**の排卵抑制効果が本剤の主作用だと思われそうですが、表から見ると予測排卵後3～5日でも避妊効果があるようなので**b.**の子宮内膜への着床抑制効果も一定程度あるように見えます。

最初に発売されてから症例も増えているので阻止率も上がっている報告も目にしますが当初の実績はこうだったという理解で良いかと思えます。なお前出の「処方わかる医療薬理学」では副作用のひとつに**悪心**があり、もし服用して2時間以内(T_{max}は2.9時間)に悪心が起こり吐いてしまったケースでは薬も**一緒に吐き出された可能性**もあるので医療機関に相談することも指導しておきましょうとなっています。本剤のレクチャーを受けた薬剤師の皆さん、内容に矛盾は無かったですでしょうか?(終わり)