合成黄体ホルモン剤 (ENAVID) の避妊薬 としての効果に関する野外実験

日本医科大学衛生学教室

乗	木	秀	夫
		Hideo Noriki	
柚	木	斉	
		Hitoshi Yunoki	
坂	井	田	正
		Yoshimasa Sakaida	
山	田	早	苗
		Sanae Yamada	
庄	子	忠	良
		Tadayoshi Shoji	

緒 言

人的適性配置を主体とする色々の計画の中で、避妊法を採り入れた家族計画が広く利用されている。家族計画の主旨は、健康な家庭生活ということより、優秀な次代の創造にあり、その為には家庭環境の整備と育成の為に、多産による貧からのかれるのを先づ目的として、出産計画から始められている。そして、その本態は受胎調節ということになる。この為、既に多くの薬剤、器具或は方法などが考案され、更に安全に、更に簡易に利用されるべく改善が試みられている。

確かに、現在市販され又利用されつつある避妊法は、実験的に甚だ有効であり、適切に使用されれば、その効果は期待出来る。しかし、性生活という事柄は、実験的な形式の中で検討すること自体、色々の問題を含み、その性行動の一部に、避妊行為を採り入れることの困難さは、結果として避妊法失敗という事象で現われて来ている。又、日本人の性生活様式、又、性衝動と行為が、この避妊という計画性ある問題をどう受け入れるかも考えてみる必要がある。

これ等の理由から、計画性ある避妊法を、衝動性の性行為から遠く離して行なえる方法があれば、誠によい。即ち、計画された一定期間、性行為の有無に関係せず避妊の状態に置くということである。

近年、G.Pincus¹⁾ は、黄体ホルモン剤の服用によって、排卵抑制作用が顕著で、強力な抗妊娠作用のあることを利用して、これを避妊法に利用することを考えた。そして、1958年、長期投与による安全性及び効果

を、服用中の避妊の確実性、中止後の妊娠例を加えて報告した²⁾。

服用避妊薬の試みは、今までの卵子精子の結合遮断を目的とする方法を土台とした避妊法から考えると、斬新的な方法ということが出来る。又、ホルモン系の使用については、その問題が単に排卵抑制のみに止まらず、ホルモン大系にも問題のあることは確かで、率直にその効果面のみを以て利用価値を云々するのには慎重を要するが、前述の如く、計画される避妊法という意味でのこの方法は、全く今までの方法からみて飛躍的な問題である。

扱、ステロイドホルモンによる排卵抑制の問題、更にこれを月経困難症の治療としての応用、そして新しい避妊法の分野への展開の模様については、松本³⁾ が詳しく報告しているところであるが、その内、避妊薬としての進展をみると、次の如くである。

即ち、1955年、G. Pincus らが、それまで臨床的に排卵抑制の効果の認めなかつたステロイドホルモンの Gestagen に着目し、動物実験によつて Progesterone が排卵を抑制することを確認すると共に、正常婦人に対して、Progesterone 1日 30mg ずつ月経周期の第5日より第25日までの20日毎日投与することによつて、排卵が抑制され、投与中止後2~3日で消退出血が発来することを認め、しかも、Gestagen は Estrogen や Androgen と違って、長期投与でも有害な副作用がなく、この方法は避妊に応用出来ると発表したのが、服用避妊薬の出現の第一歩である。

其の後、経口投与によつて強い Gestagen 作用を示す Nethylestremofone, Norethisterone, Norethynodrel, Norethandrolone など一連の化合物 19-norsteroids が発見され、G. Pincus などの更に避妊薬としての追及検討から、1958年 C. R. Garcia, G. Pincus and J. Rock は、これ等の化合物を比較して、Norethisterone と Norethynodrel とは殆んど同様で、副作用として、嘔気、疲労感、乳房異常、性欲異常、体重増加、神経筋肉性作用など認められる場合もあるが、Norethandrolone は、投与中にこれ等の副作用のほか出血を起し易い点があることを述べ、彼等と共に R.W. Edris, P. Manuel らを加えた研究者は、プエルトリコ地区の年令 16~44 才の既婚者 265 名の総計 1,857 周期に及ぶ野外実験成績を報告している。

この成績によると、補助薬としての Ethynylestradiol 3 methylether の効果を挙げ、この 0.23mg を、Northynodrel 10 mg に添加 1 日量として実験に供し、この添加剤は、0.08 mg まで後には下げている。

調査は極めて詳細で、避妊効果の判定のほか、月経周期の長さ、副作用、性交回数、服用を忘れた錠数などから、医師によつて子宮内膜バイオプシーによる観察、血色素量の検査、凝血時間の測定、さらに数人については、尿中ステロイドの測定まで行なっている。そして、副作用の多い例に対しては、制酸剤投与によつて 82% の効果を挙げたことまで記録している。

結論として、Northynodrel と Ethynylestradiol-3-methyl ester の組合せるる薬剤は、避妊薬として有効であつたと報告している。

上述の如く、G. Pincus らの一連の研究が続けられつつある時、我が国でも、石川教授を主班とする数名の研究者⁹⁾によつて追試研究がなされ、G. Pincus の投与法で、大体排卵は抑制されるし、副作用も大したことではなく、投与を中止すれば、直ちに卵巣機能が恢復して排卵性周期がおこるので、避妊法としても応用し得ると考えられるが、ただ費用の点で実用性がないのではないかと結論されている。

しかし、効果ありとするならば、何等かの方法により実用化するの試みは当然なされるであろう。そして、新しい形の避妊薬として現在の避妊薬に代つて使用されるということも考えるべきである。

その基剤がホルモンであること、長期服用の必要性のあること、副作用全くなしといえないことなど、それが、避妊を欲するすべての対象に、何等選択されることなく用いられる場合の問題は、尚未解決の点が少

くない。そこで著者等は、このホルモン系避妊薬が、一般に広く使用された場合の色々な事象を検討すべく野外実験を行なつた。

使用に供した Enavid は、G. D. SEARLE 社で作られた錠剤で、1 錠中の成分は、

Norethynodrel 2.5 mg

Ethynylestradiol-3-methyl ether 0.05 mg

となつている。

Enavid は、著者等が野外実験を試みる前には、G. Pincus らによる検討のほか、多くの研究者によつて、臨床的生化学的な検討も加えられ、長期使用に関しては、尚完全に解決はみていないが、少なくとも 1 ケ年前後の使用に関しては、ホルモン大系上の問題も除外出来ると考えた。即ち、臨床実験の報告は、我が国でも、すでに、第 12 回日本産婦人科学会 (1960) で、岡村 (神戸医大)、松本 (群大) の諸氏の報告があり、又、石川教授らの研究者との懇談会 (1961, 10 月) には、Enavid の臨床研究者として、今木 (京都府立医大、産婦人科)、北川 (松下電気健保組合)、馬場 (名古屋市立医大、産婦人科)、宇野 (仙台鉄道病院、産婦人科)、松田 (北大、産婦人科) らが、詳細な報告をなし、その有効性と安全性を述べている。

これ等を総合して、著者等は、昭和 35 年 12 月、約 100 例の既婚婦人に対して、Enavid の服用避妊薬としての効果を野外実験により判定しようと考え、ここに約 1 ケ年にわたる結果を集計することが出来たのである。

実 験 方 法

I. 実験対象者について

実験対象地区は、日本医大衛生学教室が、開拓衛生の研究主題をもつて研究中のフィールドである北海道標津郡中標津地区及び鉾山労働の研究地である北海道古平町稲倉石鉱業所地区で、前者は開拓農村地区、後者は社宅地区である。両地区とも、家族計画特に出産計画を中心とする避妊法については、系統的な指導は行なわれていないが、個々に避妊法を実施していることは、本調査でも判明している。特に、本研究の主体である開拓農村地区は、流産、死産、乳児死亡の高率なことは、すでに報告されており、出産計画の必要性を望まれてはいるが、今迄の方法では、労働、住宅などの特殊事情がその効果を上げていなかった。このことは、本実験に対して、非常な協力を得た理由でもある。

1) 対象者の一般状況

対象者は、妊娠の能力と機会をもつ夫婦中、本実験に協力を申し出た 93 例について行なつた。服用者である妻の年令は、表 1 の如くで、20 才台、30 才台が殆んどである。対象者中、既応症のあるものは、表 2 の如く 15 名 16% にあたる。胸膜炎を含む結核症には、現在罹患中のもので、家庭作業には異常を認めないものも含んでいる。婦人科疾患としては、子宮後屈症、妊娠中毒症、子宮内膜炎らがあつた。

表 1 開始時の妻の年令の分布

年令	～19	20～24	25～29	30～34	35～39	40～44	45～	計
例数	0	18	33	28	12	2	0	93

表 2 既 応 症 の 調 査

病 名	例 数
結 核	5
泌 尿 器 疾 患	5
婦 人 科 疾 患	7
肝 胆 嚢 疾 患	1
心 臓 疾 患	2
例 数	15例

2) 対象者の妊娠状況について

避妊を中心としての実験であるので、対象者の妊娠に対する能力についてみると、妊娠記録不明確 4 例を除いた 89 例の成績で、先づ結婚の経年と妊娠回数

関係は、表 3 に示す如くである。

この群の妊娠状況をみると、

結婚後の総経年数 694.0 年

妊娠総計 338 回

となり、これから単位年単位人あたりの妊娠回数は、0.48 回となる。

切、出産状況をみると、表 4 に示す如く、338 件中、自然又は人工により、82 件の流産をみていることになる。即ち出産例は、妊娠例の約 75% である。人工妊娠中絶 57 件 17.1% は、この地区の家族計画の実態を物語るものであり、これと避妊法との関係をみると、避妊法を何等かの方法で行なつた経験のある夫婦は 69 例 77% で、この内人工妊娠中絶を経験しているのが 29 例 42% を示している。又、逆に、避妊法を実施していない例 20 例についてみると 5 例 25% に人工妊娠中絶例を認めている。

何れにしても、本地区は、今までの避妊法では、完全な効果を期待出来なかつたといえる。

3) 対象者の月経の状況について

表 5 にその状況を示す。整と記録したものが 54% で、周期は概略を記入させた。出血期間も個人差があると同時に、個人についても変動がばい様である。月経中、頭痛下腹部痛などの障害のあるものは 19.4% であつたが、仕事を休む程のものはなかつた。

表 3 結 婚 後 の 経 年 と 妊 娠 と の 関 係

		妊 娠 回 数												計	妊 娠		
															回 数	平 均	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11				12
結 婚 後 の 経 年	～1	1													1	0	0.0
	1～		4												4	4	1.0
	2～		7	3											10	13	1.3
	3～			3	1										4	9	2.2
	4～			4	1	1									6	15	2.5
	5～			4	5	2									11	31	2.8
	6～				1	5									6	23	3.8
	7～				5										5	15	3.0
	8～				1	1		1							3	13	4.3
	9～			1		2	1								4	15	3.7
	10～				2		2	2		1					4	26	5.2
	11～				1		2	5							10	51	5.1
	12～					1	1	1			1				4	24	6.0
	13～			1			3	3	1	1					9	50	5.5
	14～					1		2							3	16	5.3
年	15～								1						1	7	7.0
	16～														0		
	17～														0		
	18～						1								1	5	5.0
	19～														0		
	20～														0		
	21～										1		1		2	21	10.5
計		1	11	16	17	15	8	14	2	2	2	0	0	1	89	338	3.8

表 4 妊娠、流産、人工妊娠中絶の状況

		妊 娠 回 数												計	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12
調 査 数		1	11	16	17	15	8	14	2	2	2	0	0	1	89
妊 娠 計		0	11	32	51	60	40	84	14	16	18	0	0	12	338
自然 流 産	0 1 2 3	1	11	15 1	14 3	11 4	6 2	8 3 2 1	2	2	2			1	25
	計	0	0	1	3	4	2	0	2	0	2	0	0	1	
人妊 娠 中 絶	0 1 2 3 4	1	11	15 1	14 3	8 5 2	1 3 3 1	3 6 4 1	1 1	1	1			1	54
	計	0	0	1	3	9	12	17	1	4	6	0	0	4	

表 5 月 経 の 状 況

		年 令 区 分					計	
		20~24	25~29	30~34	35~39	40~44		
件 数		18	33	28	12	2	93	
不 整 整		7 11	19 14	15 13	7 5	2	50 43	
周 期 (概 略)	25 日	2	1		2	2	3	
	26 日						2	
	27 日						1	
	28 日						1	
	29 日						42	
	30 日						5	
	31 日	7	13	13	7	2	32	
	32 日	2	1		1		3	
	33 日						0	
	34 日						1	
35 日	1							
35日以上	2						1	
持 続	1 日	2	1	2	1	3	0	
	2 日						6	
	3 日						23	
	4 日						14	
	5 日						28	
	6 日						7	
	7 日						14	
	7日以上						1	
量	大 量	1 14 3	10 18 5	3 20 5	4 6 2	2	20	
	中 等						58	
	小 量						15	
障 害	ナ ア	シ リ	17 1	25 8	24 4	8 4	2	75 18

表 6 調 査 期 間 及 び 中 止 例

		調 査 集 計 時 の 最 終 周 期															計	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		15
調 査 例	{副作用 其の他	11	3	3	3	1	4	6	3	6	6	11	9	13	9	5	0	90
延 周 期		0	3	6	9	4	20	36	21	48	54	110	99	156	117	70	0	759
中例		11	1	2		1												15
止			2				1	1										4

II. 服用方法について

月経開始第6日目より、朝夕 Enavid 1錠ずつ計2錠を20日間連服用させた。空腹時水で服用の説明を行なったが、服用方法は、特別に問題とせず、ただ確実に服用したかどうかは注意した。20日間計40錠連用後、数日にして出血、これを月経（消退出血）として、この環を1周期として、次々と周期を重ねた。

III. 観察方法及び期間について

開拓地区では、保健婦が訪問調査を実施した。又、社宅地区では、社診療所長医師が、それぞれ1周期ごとに服用状況、副作用などを調査、必要に応じて健康診断をなつた。

実験は、昭和35年12月中旬より開始し、本報告は、延759周期のものである。

実 験 成 績

I. 服用中止例について

93例中、副作用甚だしく中止した例は15例(15.4%)、転居其の他で副作用以外の理由と考えられる中止例4例(4.4%)を認めた。その状況は、表6、表7に示すが如くである。

副作用による中止例についてみると、嘔気、嘔吐が何れの例でも著明で、服用開始と共に出現して、継続困難で中止したものが大部分である。特殊な例とし

表7 服用中止者名簿

症 例	年令	初潮 年令	夫 婦 生活年	妊娠 回数	出産 回数	自然 流産	人工妊 娠中絶	既 応 歴	月 経 状 況	中 止 理 由
I-KK	31	16	9	4	2	0	2	子宮後屈症	整30日型持続5日中等量異常なし	第1周3～8日目食欲不振嘔気頭痛腹痛強度
I-YT	25	15	4	4	2	1	1	胆 嚢 炎	整33日型持3 続日大量下腹部痛軽度	第3周日月経開始2日目よりめまい嘔気甚しく就床
I-UY	26	18	5	3	2	1	0	—	整30日型持続日中等量下腹部痛軽度	第1周目開始後出血多く頭痛全身倦怠感強度
I-SY	25	15	5	3	3	0	0	—	不整略28日型持続日小量異常なし	第1周目日服用嘔吐甚しく仕事出来ず
I-AT	36	14	12	5	3	1	1	—	不整略25日型持続日中等量下腹部痛軽度	第1周目嘔気嘔吐強度
N-TU	25	14	2	1	1	0	0	結 核	不整略28日型持続日大量頭痛軽度	第1周目嘔気嘔吐甚しく頭痛頭重あり
N-BM	31	17	6	4	3	1	0	結 核	不整略28日型持続5日小量異常なし	第1周目嘔吐強度食欲不振
N-KM	20	16	3	2	2	0	0	—	不整略30日型持続5日中等量異常なし	第1周目知能程度低く途中でいやなる3ヶ月後妊娠
N-KN	30	15	4	2	2	0	0	—	整30日型持続3日小量下腹部痛甚だし	第1周目初回服用で4時間後嘔吐
N-OH	30	18	5	2	2	0	0	—	不整略28日型持続4日大量異常なし	第1周目嘔気強く家事作業不能
N-HK	26	11	4	3	1	2	0	—	整30日型持続7日中等量異常なし	第2周目服用忘れ翌月妊娠
N-TK	23	15	1	1	1	0	0	—	不整略30日型持続3日中等量異常なし	第1周目食欲不振嘔吐強く就床
N-OI	28	16	5	2	2	0	0	—	不整略50日型持続2日小量異常なし	第4周目口内炎甚しくなり第5周目胃痛漸増
N-FA	20	14	1	1	1	0	0	—	不整略30日型持続5日中等量異常なし	第1周目鼻出血甚しく嘔気あり中止2ヶ月後妊娠
N-KS	25	13	7	4	3	0	1	結核、卵管炎	不整略28日型持続3日中等量異常なし	第1周より腹がはり肩がこる。第2周著明となる
N-YT	26	16	6	4	4	0	0	—	整30日型持続7日中等量異常なし	第7周より中止(特記なし)
N-IK	27	15	7	3	2	1	0	妊娠中毒症	整30日型持続5日中等量異常なし	第3周目頭痛肩こりひどく中止
N-AK	24	16	5	3	2	1	0	子宮後屈症	不整略30日型持続2日小量異常なし	第6周より中止(特記なし)
N-FT	39	13	8	10	7	0	1	産 褥 熱	整28日型持続4日中等量下腹部痛軽度	第2周より中止(特記なし)

て、症例 N-OI の如く、口内炎が服用開始前より、すでに軽度にあつて、服用が進むにつれて悪化し、第5周中途で中止した例、又、既応症として、妊娠中毒症、膽嚢炎を有する例(N-IK, I-YT)であるが、第1周期、第2周期は完了したが、第3周期に入つて、突然副作用が著明に出現して中止した例がある。

その他、前記の既応症の再発又は悪化の理由で中止した例はなく、又、再発悪化を詰めた例は、上記の口内炎の例のみで、他は認めなかつた。

II. 服用中の妊娠について

規定通り服用を続けている間に妊娠した例は1例もなかつた。

即ち、観察期間は、延 759 周期である。これを日数にすると、延 15,720 日となり、43.06 年にあたる。

この対象のこれまでの妊娠能力は、前述の如く1人1年 0.48 ということであるから、この対象でこの期間中には、20.66 例の妊娠をみることになる。この妊娠予定数に対して、1例の妊娠例をみなかつたことは、この方法が確実な避妊法であることを実証している。

III. 服用による消退出血の変動について

20日間連用後の出血は、勿論消退出血であるが、服用を中止してからの出血までの日数をみると、表8の如くである。

即ち、第1周目は、1～8日と出血までの日数が幅広く分布しているが、継続するにつれて、3～4日と分布が集る様である。

表8 20日連用完了後消退出血出現までの日数

周期	例数	出 血 ま で の 日 数							
		1	2	3	4	5	6	7	8
第1	82	1	4	23	26	10	15	1	2
第3	76	2	6	18	31	11	6	2	
第5	72		3	20	31	10	3	3	2
第7	62		2	25	21	6	6	2	
第9	53	1		22	22	5	3		
第11	36			18	18				
第13	14			6	8				

次に出血期間であるが、これを、服用前の月経持続日数と相関させたのが、表9に示す如くで、第1周期では、勿論その出血内容に差はあるが、大体に各々1

～2 日の動きで長くなつたり短くなつたりしている。それが第5 周期になると、やや短くなり、第 10 周期では服用前月経 6 日以上のは、すべて 5 日になつてしまう。次の服用が出血第 6 日目より始めることにこの影響があるかも知れない。

出血量の変化であるが、表 9 と同様、服用前の月経出血量と比較し、それぞれの状態から、増加、減少或は変化しないという成績をみたのが、表 10 である。これによると、第 1 周より、減少したとの例が 31.7 %で、増加した例は、僅か 8.5% である。第 5 周、第 10 周になると、この減少傾向が強い。特に、この質問の答えは、服用前の状況との比較を目的とするが、被検者は、その時の感覚より、最近の出血の感覚を得やすい為に、この数字より更に減少に傾くである

表 9 出血期間の状況

		服用前の月経持続日数										計	%
		2	3	4	5	6	7	8	9	10			
服用後の 出血日数	第一周	2	1		2							3	84.0
		3	4	9	2	5						20	
		4	2	6	6	4	2	3				23	
		5		3	4	10	4	4			1	26	
		6		1		2	1					4	
		7						1	4			5	
		8							1			1	
		計	7	19	12	23	8	12	0	0	1	82	
	第五周	2	2		1	1						4	87.5
		3	4	11	4	5	4	3			1	32	
		4		6	4	7	1	4				22	
		5	1		1	3	2	2				9	
		6					0	1				1	
		7				2	1	1				4	
		計	7	17	10	18	8	11	0	0	1	72	
	第十周	2	2			1	1					4	92.0
		3	2	7	2	4	3	2			1	21	
		4		5	2	5		4				16	
		5				3	3	1				7	
		計	4	12	4	13	7	7	0	0	1	48	

表 10 出血量の分布 (変化)

		服用前			計	%
		大量	中等量	小量		
第一周 82 例	増 加	1	3	3	7	8.5
	変 化 な し	10	33	6	49	59.8
	減 少	5	15	6	26	31.7
第五周 72 例	増 加	—	1	1	2	2.8
	変 化 な し	5	21	11	37	51.3
	減 少	9	18	6	33	45.9
第十周 48 例	増 加	—	—	1	1	2.0
	変 化 な し	3	24	4	4	64.0
	減 少	4	9	3	3	34.0

う。即ち、服用前の月経出血量より減量がみられるわけである。

IV. 副作用について

中止した例については、上述の様に、嘔気嘔吐等著明の胃症状を呈しているが、継続例についてみると、先づ周期別では、図 1 の如く、第 1 周に最も多く、第 2 周、第 3 周と急激に減少して来る。この調査は、服用 20 日間に該症状を有したものの記録であるので、必ずしも、Enavid 服用直接関係あるもののみとは考えられない。特に嘔気、頭痛、腹痛の如きは、他の要因によつて容易に出現する症状でもある。それを考慮すれば、第 3 周以降は先づ症状を示さないと考えてよいだろう。

授乳中の母親のすべての訴えで、乳汁分泌減少或は停止を示したことは、注意すべきことである。

次に、服用開始からどの位の日数が、副作用が多いかは、図 2 に示す如くである。これによると、最も多くみられる症状は、嘔気、食欲不振、頭痛である。しかし殆んど多くは、5 日以内で一応減少すると考えられる。不正出血が 1 例に 10～11 日目に誌められた。乳房腫張が、第 2 周、第 3 周の中頃に誌められた。

以上副作用は初期には、相当数に誌められることが確かで、又、この消滅についても、馴れの現象か不感の現象かは、ホルモン剤であるが故に注意しなければならないかも知れない。

V. 副作用出現の事前予知について

本剤が避妊薬として利用される為には、以上の副作用の出現を何等かの改良によつて少くするか、或は予

図 1 周期別副作用出現状況 (%)

図2 服用継続日数別副作用出現率 (其の1)

図2 服用継続日数別副作用出現率 (其の2)

知する何等かの改良によつて少くするか、或は予知する何等かの方法を見つけ出すかが必要である。その理由は、対象者が健康者である為である。

特に 10% を越える中止者の存在は、この一般利用度を極度に下げる性質のものである。

表 6 に中止者の月経の状況、既応症、妊娠の状況をみたが、これらからは予知すべき何ものも見出すことが出来なかつた。

表 11 に、月経障害と副作用出現との関係について示したが、これも何等相関は認めなかつた。又、少数についてであるが、妊娠中の悪阻との関係を表 12 に示す如くみたが、注目すべき結果は得られなかつた。

唯、調査例中、1 例について、初回副作用強く、中止したが、1 ヶ月後再び服用を開始したところ、軽度の嘔気のみその初期に出現し其の後順調に服用継続の例があつた。これは体質ということより、服用時の体の状態が問題となる好例である。

ホルモン剤であるのでその面からも当然であるが、副作用の点からみても医師の指導監視の下で使用すべきものとする。

VI. 服用途中に於ける中止の場合の副作用について

本実験中、服用を忘れた例についてこれを観察することが出来た。

症例 1

7 日間服用後忘れて中止、すぐに出血することなく、28 日間周期を保つた。

表 11 服用前の月経障害の有無と服用による副作用との関係

嘔 気										
		第 1 周			周 2 第			第 3 周		
		有	無	計	有	無	計	有	無	計
服用 前	有	7	8	15	5	10	15	3	12	15
	無	10	27	67	10	54	64	4	57	61
月経障害	計	47	35	82	15	64	79	7	69	76

		頭 痛								
		第 1 周			第 2 周			第 3 周		
		有	無	計	有	無	計	有	無	計
服用前 月經障害	有	5	10	15	2	13	15	3	12	15
	無	20	47	67	5	59	64	2	59	61
	計	25	57	82	7	72	79	5	71	76

		腹 痛									
		第 1 周			第 2 周			第 3 周			
		有	無	計	有	無	計	有	無	計	
服用前	有	2	13	15	2	13	15	1	14	51	
	無	5	62	67	5	59	64	4	57	61	
月經障害		計	7	75	82	7	72	79	5	71	76

食欲不振

		第 1 周			第 2 周			第 3 周		
		有	無	計	有	無	計	有	無	計
服用前 月経障害	有	4	11	15	2	13	15	2	13	15
	無	24	43	67	11	53	64	5	56	61
	計	28	54	82	13	66	79	7	69	76

表 12 既応妊娠中の悪阻と服用中の副作用との関係 (第 1 周期)

		嘔 気		頭 痛		計
		有	無	有	無	
悪 阻	無	4	5	4	5	9
	中 等 度	3	5	3	5	8
	強 度	2	2	1	3	4
計		9	12	8	13	21

症例 2

11 日目に服用を忘れたところ、其の後 3 日目に出血をみた。

症例 3

10 日目に服用を忘れたところ、翌日出血をみた。

何れの症例も、其の出血日より第 6 日目に再び新周期服用開始して異常を認めていない。

VII. 服用中止後の妊娠例について

服用を中止した後、機能が直ちに正常通り発揮するかどうか、又妊娠しての経過更に出生児の影響など、尚多くの問題は残っているが、本実験はまだその使用が浅く、たまたま次の 3 例の妊娠をみただけである。

症例 1

第 1 周途中まで服用、以後中止して 3 ヶ月目に妊娠

症例 2

第 1 周途中副作用強い為中止、2 ヶ月目妊娠

症例 3

第 2 周目服用忘れ、翌月妊娠

結 論 及 び 考 察

著者らは、黄体ホルモン剤の服用によつて排卵抑制作用を認め、著明な抗妊娠作用のある Enavid の、避妊法としての利用効果を、副作用を中心として、野外実験により検討した。

本実験を実施するについては、内外の研究報告即ち動物実験、臨床実験更に一部野外実験により一応危険性を除外出来る確信の下に慎重に実施された。

調査は、93 例の妊娠可能な夫婦に対して実施された。服用者である妻の年齢は、開始時に於いて、2 名の 40 才台を除いては、20 才台、30 才台である。対

象者中、既応症を有するものは、15 例で、結核症、泌尿器疾患、婦人科疾患、胆嚢疾患、心疾患である。

調査は、昭和 35 年 12 月より開始され、現在までの延周期は、759 周で、最長は 14 周までの観察例 5 例がある。

その結果は次の如くである。

1. 服用中止例は、副作用が顕著で中止した例は、15.4%を示している。既応症と副作用顕著で中止の関係は認められないが、1 例に於いて、口内炎が現症としてあり、服用継続中に増悪し、第 5 周に於いて著しい症状を呈し中止したという例がある。副作用の重なるものは、嘔気、嘔吐、腹痛等であつた。

2. 服用継続中に、妊娠した例は 1 例もない。即ち、観察延年数は、43.06 年となるが、この対象群の今までの妊娠率 1 人 1 年あたり 0.48 件からみると、観察期間中には 20.66 件の妊娠をみる筈である。このことより、完全に避妊の目的を達成した。

3. 服用による消退出血は、20 日間連用完了後、3 ~ 4 日で発来、出血日数は 3 ~ 5 日間が多い。この状況は、服用前の月経の状況如何によつても差がなく、周期を経るごとに安定して来る。

4. 服用継続者の副作用をみると、第 1 周に最も多く、軽度ではあるが、何等かの変調を認められるものは 70% 程度である。殆んどの場合、軽度で数日で消滅する。主な症状は、嘔気、頭痛、食欲不振である。第 2 周、第 3 周と急速に減少する。

不正出血は、1 例に認められた。服用第 10 日、11 日目であつた。

乳房腫脹、ホルモン大系の変化と考えられる現象も、2 ~ 4 例に認められた。

授乳中の母体には、乳汁分泌の減少或は消滅がみられた。

5. 副作用の事前予知を調査したが、既応歴月経障害有無、既応妊娠時の悪阻の有無との間には関連をみつけることが出来ず、本調査では、事前予知は困難であつた。唯 1 例、初回副作用強く中止した例について、其の後再び服用開始したところ、軽度の嘔気が出来ただけで、服用継続した例があつた。このことは、体質的な問題以外に、服用時の身体状況によつて、副作用の程度に差があるのではないかと考えられる好例である。

6. 服用を途中で中止した場合の状況についてみると、7 日目で中止した例には、直ちに出血をみないで、正常の月経周期を保つたが、10 日目、11 日目で

中止した例では、翌日 3 日目に出血をみた。この出血日を基準として、服用を継続したが、現在のところ障碍をみていない。

7. 服用を中止後の妊娠例については、第 1 周、第 2 周に中止した例 3 例に、翌月、3 ヶ月後に妊娠した例があるが、長期投与後の例は持っていない。

以上の結果は、Enavid 服用による副作用を中心としたものであるが、その使用目的が一般健康家庭に対する避妊手段である限りは、その利用によつて生ずる種々の問題を含んでいる。

前にも述べた如く、多くの有効な避妊法の失敗は、計画的な避妊手段が、衝動的な性行為と密接して取らねばならぬ方法が多いことがその一つと考えられ、その意味では、飲用避妊薬という方法は、成功である。しかし現法の如く、毎日連用という行為については、一考を要する問題である。

服用による副作用の出現は、その対象が健康者であるが故に、その使用範囲を狭くするであろう。多分に飲用時に於ける胃腸の状態が問題となる様で、初回服用初期に何等かの方法を併用することも考えられないことはない。

最も大きな問題は、長期連用によるホルモン系の変動である。これは単に、生殖器機能の問題のみならず、個体に於けるホルモン平衡との問題にも及ばなくてはならない。

これ等を総合すると、Enavid は確かに避妊薬としての目的を達成しているが、尚副作用或は今後に残された長期連用によるホルモン学的検討の為には、一般的な使用は充分注意しなければならないと考える。

しかし、今までの避妊法の行使不可能の地域に対して、服用薬という手段が、家族計画の一部に有効に働くであろうことは疑うべくもない。

本研究は、大日本製薬株式会社の好意の下になされた。又、フィールドを提供された札幌 医大胸部外科教室に感謝の意を表すると共に、同様な研究を続行中の京都府立医大今木重雄氏、名古屋市立医大馬場太郎氏、松下電気健康保険組合北川幸司氏、仙台鉄道病院宇野弘氏、北大松田正二氏の御援助を感謝する。

文 献

- 1) G. Pincus et al : Science, 124, 890 (1956)
- 2) G. Pincus et al : Am. J. Obst. & Gynec., 75, 1333, (1958)
- 3) 松本清一：ホルモンと臨床, 7, 313 (1959)
- 4) 石川正臣他：日不妊会誌, 2, 52 ((1957)