

# 黄体ホルモン剤について 大泉 News Paper No.113(2016/5)

黄体ホルモンは主に排卵後に卵胞から変化した黄体から産生されます。狭義での黄体ホルモン作用とは子宮内膜の着床へに向けての変化、内膜増殖の抑制及び内膜保持（内膜が剥がれない）であり妊娠の維持に必要なホルモンです。妊娠 7～12 週になると胎盤からも黄体ホルモンを産生し妊娠継続を保ちます。

黄体ホルモン剤とは黄体ホルモン作用を持つ薬剤の総称であり、開発の歴史、目的により様々な薬剤が存在しています。

## 黄体ホルモン剤の分類

### 1) 天然型黄体ホルモン

注射剤：プロゲステロン 腔座薬：ルティナス、ウトロゲスタンなど

天然といってもヒトの黄体由来というわけではなく実は植物由来なのですが化学式や作用は正真正銘のヒトの卵巣から産生されるものと同様のプロゲステロン製剤です。現時点では経口は難しく、注射剤や経腔投与が主な投与方法であり近年特に自己挿入可能なことより腔座薬が世界中で使用されています。

### 2) 合成プロゲステロン剤

歴史上、プロゲステロン剤の開発は避妊薬の開発でもありました。天然型は内服すると消化管の中で分解されますので内服に適した薬剤が開発されました。黄体ホルモン作用を持つ薬は大きく二つに分けられます。

#### ●初期の合成黄体ホルモン剤

デュファストン、プロゲステロン（プロベラ、ヒスロン）、ルトラールなど

驚くことに我々も現在非常に利用されている黄体機能不全治療薬は非常に歴史のあるものだったんです。デュファストンは1965年には日本でも販売開始しています。

しかしながらこれらの薬は比較的黄体ホルモン作用は低く、避妊薬としては利用できませんでした。

#### ●避妊薬に採用された合成黄体ホルモン剤

黄体ホルモン単剤：ノアルテン、ディナゲストなど

避妊薬として強い黄体ホルモン作用、また副作用の原因となるアンドロゲン作用を低減することを目指して第1世代（ノアルテンなど）から第4世代（ディナゲストなど）と開発が進められてきています。初期型とはいえ1951年に開発された第1世代も作用、安全性も優れているため最新の避妊薬にも採用されています。

黄体ホルモン活性（黄体ホルモンとしての強さ）を相対的に評価するのは難しいのですが Dickey(1998)、Schindler(2003)の評価値を示します。

黄体ホルモン剤と各活性値（第1世代のノアルテンの黄体ホルモン、アンドロゲン活性を1として）

製品名	黄体ホルモン活性	アンドロゲン活性	平均使用量/日	黄体ホルモン活性1日	アンドロゲン活性1日	月経遅延テスト
デュファストン	0.2	0.0	15mg	3.0	0.0	20mg
プロゲステロン	0.3	0.1	15mg	4.5	1.5	30mg
ルトラール			6mg			4mg
ノアルテン	1.0	1.0	5mg	5.0	5.0	15mg
ディナゲスト	5.3	0.0	2mg	10.6	0.0	

第1世代（ノアルテンなど）の作用活性を1.0とした相対的な強さを表しています。

月経遅延テストは月経を遅らせる力を天然型黄体ホルモンを1000mgとした相対的力価です。（玉舎ら1999）

また薬理学的作用としては次のように評価されています。

製品名	黄体ホルモン作用	抗ゴナドトロピン作用	抗女性ホルモン作用	女性ホルモン作用	アンドロゲン作用	抗アンドロゲン作用
天然型	+	+	+	-	-	±
デュファストン	+	-	+	-	-	±
プロゲストン	+	+	+	-	±	-
ルトラール	+	+	+	-	-	±
ノアルテン	+	+	+	+	+	-
ディナゲスト	+	+	±	±	-	+

抗ゴナドトロピン作用：排卵抑制など、 アンドロゲン作用：ニキビなど男性ホルモン様の作用

これらのホルモンの特性により次のような目的に合わせて使用されています。

### 1) 黄体ホルモン補充療法

天然型黄体ホルモン、デュファストン、プロゲストン、ルトラールなど

着床期（赤ちゃんが子宮内膜に着く頃）をサポートするため黄体ホルモンを使用します。体外受精後の凍結胚移植時などでは無排卵で自身からのホルモンが期待出来ず 9 週まで黄体ホルモン剤を補充する必要があるため、できるだけ自然に近いものと考えて天然型黄体ホルモンを中心に補充することになります。タイミング指導や人工授精では基本的には卵巣から黄体ホルモンが出ていますのでそれを補うように排卵後から 2, 3 週間補充し利便性のため内服薬が候補となります。

#### ●デュファストン（1951 年開発）（ジドロゲステロン）

デュファストンの特徴は抗ゴナドトロピン作用が無く内服中でも排卵抑制をしません。また基礎体温を上げないためその周期で本当に排卵したか自発体温上昇の有無で判断できるのが特徴です。

#### ●プロゲストン（プロベラ、ヒスロン）（1958 年開発）（メドロキシプロゲステロン酢酸エステル）

医学的ではないかもしれませんがデュファストンより強い黄体ホルモン作用の印象があり（前ページでは黄体ホルモン活性はさほど差が無いように思われますが、）デュファストンでは出血がある場合でもプロゲストン使用時は出血しないことが多い印象です。内服により体温は上昇し内服終了後月経開始時でも体温上昇が継続することがあります。抗ゴナドトロピン作用があるので排卵前に飲むと排卵が抑制されてしまいます。

#### ●ルトラール（1959 年開発）（クロルマジノン酢酸エステル）

黄体ホルモン活性のレベルは情報が見つかりませんでした。月経遅延テストでは強い内膜保持作用が認められています。つまりプロゲストン同様十分な黄体作用を持ち、また内服により体温上昇作用も認められます。

以上の 3 つの黄体ホルモン剤が黄体補充療法の内服薬として使用されています。いずれも 1950 年代には開発されており息の長いお薬であると同時にその歴史によって安全性が十分検討されているお薬と言えます。

### 2) 月経困難症

ノアルテン、ディナゲストなど

月経困難症とは月経痛がひどい状態を言い子宮内膜を体外に排出する（つまり月経）時に生まれる痛みです。黄体ホルモン剤は子宮内膜増殖抑制効果があり継続して内服することにより内膜がほとんど作られなくなり排出する内膜が少ないため月経痛が減少します。ピルと違い血栓症のリスクが低い喫煙者、肥満、比較的高齢の方でも安全に使用が可能です。

### 3) 抗がん剤（内膜増殖症、子宮体癌）

プロゲストン（プロベラ、ヒスロン）など

子宮内膜増殖症、子宮体癌は子宮内膜が必要以上に産生される状況ですが内膜増殖抑制作用のある黄体ホルモンは治療薬として使用されています。