

わが国における女性ホルモン剤使用に関連する血栓塞栓症の現況

小林 隆夫¹⁾, 杉浦 和子²⁾

1) 浜松医療センター名誉院長

2) 名古屋市立大学看護学部性生殖看護学・助産学

はじめに

海外では経口避妊薬 (OC; oral contraceptives, 低用量ピル) として使用されている女性ホルモン剤が, 2008年以降, 日本では月経困難症の治療薬 (LEP; low-dose estrogen progestin) として保険適用され, その服用者は増加の一途をたどっている. これらは OC とともに広く処方され, 避妊のみならず月経調整, 月経痛や月経過多の改善, 月経前症候群の症状改善などの目的で, 多数の女性に使用されている. こうしたなか, 日本ではあまり知られていなかった女性ホルモン剤に起因した血栓塞栓症による死亡例が報告されたことから, 厚生労働省は医療関係者などに注意喚起するように製薬会社に指示し, 現在は OC・LEP とともに患者携帯カードが義務づけられるまでになった [1, 2]. 本稿では, わが国における OC・LEP の副作用としての血栓塞栓症の現況を紹介する.

1. OC の効果と副作用

OC の最も重要な効用は避妊効果であるが, いくつもの副効用が報告されている. すなわち, 子宮内膜症, 月経困難症, 過多月経, 貧血, 卵巣癌, 子宮体癌, 大腸癌, 骨粗鬆症, ニキビ, 良性卵巣疾患等に対するメリットである. OC 自体は自由診療であるが, 2008年以降, 日本では LEP (OC と本質的には同じ) が月経困難症 (子宮内膜症) の治療薬として保険適用されていることはすでに述べたとおりである. しかし, その一方で生命にかかわる副作用は循環器系障害, とくに肺塞栓症 (pulmonary embolism; PE) /深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis; DVT) 等の静脈血栓塞栓症 (VTE; venous thromboembolism), 心筋梗塞, 虚血性脳梗塞あるいは出血性

脳梗塞 (脳卒中) 等の動脈血栓塞栓症 (ATE; arterial embolism and thrombosis) に関するものである [3].

2. わが国における OC 使用に起因する血栓塞栓症の現況

OC と血栓塞栓症関連の報告は, 1961年 Jordan により Lancet 誌に初めて公表されて以降 [4], 1960年代から英米を中心に第1世代 OC (ノルエチンドロン系) が VTE を誘発することが注目され, エストロゲン量の低用量化が進められた. しかし, 1980~90年代になって第3世代 OC (デソゲストレル等) が第1世代 OC および第2世代 OC (レボノルゲストレル等) と比べ VTE の発症率が高いことが報告され [5, 6], さらに2000年代になり, 第4世代 OC (ドロスピレノン) の VTE リスクについて米国で問題が提起された [7]. これまでに多くの疫学的調査が行われてきたが, 研究方法によって VTE リスクが異なっているため, はっきりとした見解は明らかになっていない. したがって, 現時点では, 第1世代・第2世代 OC は第3世代・第4世代 OC より VTE リスクは低いものの ATE リスクに差はなく [5-15], 含有するエストロゲン量が少ない程 VTE リスクも低くなるものと推論される [14]. なお, プロゲステン単剤では, 基本的には VTE も ATE もリスクは増加しない.

しかし, 日本人における OC 使用に関連した血栓塞栓症の実態は不明であるため, 今回われわれは独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品の副作用に関するデータベースを用いて2004年4月以降2013年12月までに報告された OC 使用に関連した血栓塞栓症 (VTE および ATE) の実態およびそのリスクを評価した [16-21]. 本調査は, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業および同難治性疾患政策研究事業の研究費を用いて行った.

その結果, 10年間に581件の報告を抽出した. その内訳は, VTE394件, ATE154件, 部位不明の血栓症33件で

連絡先: 小林隆夫, 浜松医療センター
〒432-8580 浜松市中区富塚町328
TEL: 053-453-7111
FAX: 053-451-2766
E-mail: tkoba@hmedc.or.jp

表 1-1 わが国の2004年から2013年における OC およびプロゲスチン単剤使用者の血栓塞栓症発症報告数

薬剤の種類	静脈血栓塞栓症 (VTE)					すべての VTE
	深部静脈血栓症 (DVT) のみ	肺塞栓症 (PE) のみ	PE + DVT	脳静脈血栓症	その他の静脈血栓症	
全ての OC 及びプロゲスチン単剤	153	66	90	45	40	394
35µg EE とノルエチステロン合剤 (1相性) (第1世代 OC)	23	12	12	12	7	66
30-40µg EE とレボノルゲストレル合剤 (第2世代 OC)	27	16	15	14	3	75
OC 30µg EE とデソゲストレル合剤 (第3世代 OC)	18	16	18	3	6	61
20µg EE とドロスピレノン合剤 (第4世代 OC)	75	14	35	6	17	147
上記以外の OC	8	7	8	10	7	40
プロゲスチン単剤 ジエノゲスト	2	1	2	0	0	5
上記以外のプロゲスチン	0	0	0	0	0	0

OC: oral contraceptives; EE: エチニルエストラジオール; 上記以外の OC: 50-100µg メストラノールとノルエチステロン合剤, 50µg EE とノルゲストレル合剤, 35µg EE とノルエチステロン合剤 (相性); 上記以外のプロゲスチン: ノルエチステロン, レボノルゲストレル, レボノルゲストレル含有子宮内器具; その他の静脈血栓症: 門脈, 網膜静脈, 頸静脈, 鎖骨下静脈, 脾静脈, 肝静脈, 腎静脈および部位不明の静脈血栓症 (文献16, 17より引用して作成)

表 1-2 わが国の2004年から2013年における OC およびプロゲスチン単剤使用者の血栓塞栓症発症報告数

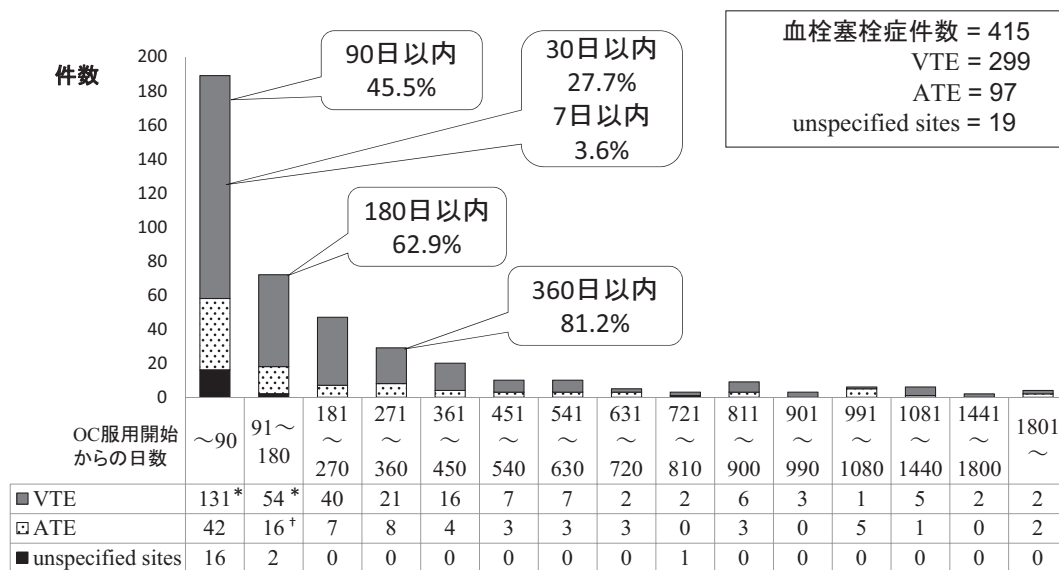
薬剤の種類	動脈血栓塞栓症 (ATE)				部位不明の血栓塞栓症	すべての血栓塞栓症
	脳梗塞	冠動脈疾患	その他の動脈血栓症	すべての ATE		
全ての OC 及びプロゲスチン単剤	117	17	20	154	33	581 [§]
35µg EE とノルエチステロン合剤 (1相性) (第1世代 OC)	31	4	2	37	12	115
30-40µg EE とレボノルゲストレル合剤 (第2世代 OC)	26	5	1	32	4	111
OC 30µg EE とデソゲストレル合剤 (第3世代 OC)	18	4	7	29	11	101
20µg EE とドロスピレノン合剤 (第4世代 OC)	18	2	6	26	4	177
上記以外の OC	20	2	4	26	2	68
プロゲスチン単剤 ジエノゲスト	4	0	0	4	0	9
上記以外のプロゲスチン	0	0	0	0	0	0

略語等は表 1-1 と同じ; その他の動脈血栓症: 上腸間膜動脈, 腎動脈, 網膜中心動脈, 末梢動脈, 頸動脈, 脊髄動脈および部位不明の動脈血栓症; § 3 件の VTE (PE + DVT) は 3 件の ATE (脳梗塞) と合併, 1 件の ATE (脳梗塞) は 1 件の他の部位の動脈血栓症と合併 (文献16, 17より引用して作成)

あった。VTE では、DVT と PE が最も多く 78.4% (DVT のみが153件, PE のみが66件, PE と DVT の合併が90件) を占めており、脳静脈血栓症は11.4% (45件)、その他の静脈血栓症が40件であった。ATE では、脳梗塞が最も多く 76.0% (117件) で、冠動脈疾患は17件、その他の動脈血栓症が20件であった。OC 世代別では、第4世代 OC が最も多く177件、次いで第1世代 OC が115件、第2世代 OC が111件、第3世代 OC が101件であった。一方、プロゲスチン単剤では、ジエノゲストが9件

で、他のプロゲスチンの発症報告はなかった(表 1-1, 表 1-2) [16, 17]。なお、血栓塞栓症の報告数は年々増加しているが、とくに2011年以降の増加が著しく、2004年の21件に対し2013年は184件であった。

581件の血栓塞栓症例のうち、服用期間が判明している415件における服用期間別の発症数をすべての血栓塞栓症で見ると、OC 服用開始90日以内の発症は45.5%であり、服用開始180日以内の発症が62.9%、360日以内の発症が81.2%であった。そのうちとくに30日以内の発症



*PE+DVTと脳梗塞を合併，†脳梗塞と他の部位のATEを合併

図1 2004年から2013年までの服用期間別の発症数

OC: oral contraceptives, VTE: 静脈血栓塞栓症, ATE: 動脈血栓塞栓症, unspecified sites: 部位不明の血栓塞栓症

は27.7%，7日以内の発症は3.6%であった(図1)[16, 17]。なお，服用開始90日以内に発症したVTEはVTE全体の43.8%，ATEはATE全体の43.3%であった。

2009年から2013年までの5年間での血栓塞栓症は439件で，VTEが313件，ATEが103件，部位不明の血栓症が23件であったが，すべてのOCおよびプロゲスチン単剤を合算した1万人年あたりの推定発症頻度(発症報告数/年間推定処方患者数)は，VTEは1.11，ATEは0.37，すべての血栓塞栓症は1.56であった。しかし，プロゲスチン世代別にみると，第4世代OCはVTE，ATE，すべての血栓塞栓症でそれぞれ7.85，1.39，9.45と欧米同様に高く，次いで1相性の第1世代OCが，それぞれ1.75，0.86，2.91であり，さらに第3世代OC，第2世代OCと続き，プロゲスチン単剤のリスクは欧米同様に低かった。なお，プロゲスチン世代別では，VTEの発症頻度に差はみられたもののATEではほとんど差はみられなかった(表2)[16, 17]。

わが国で保険適用されている月経困難症治療薬は，LEPとして35 μ g エチニルエストラジオール(EE)とノルエチステロンの合剤(第1世代OC)および20 μ g EEとドロスピレノンの合剤(第4世代OC)の2剤，さらにはプロゲスチン単剤のジェノゲストの計3剤がある。2009年から2013年までのすべての血栓塞栓症1万人年あたりの年齢階層別推定発症頻度は，10代から50代すべての年代において，全3剤で3.17，LEP2剤で4.28と高く，ジェノゲストでは0.30と低かった。また，推定発症頻度は加齢とともに増加し，40代においては全3剤で4.61，

LEP2剤で7.31となり，50代においては，それぞれ6.49，13.16であった(図2)[18, 19]。なお，VTE，ATEの推定発症頻度は，10代から50代すべての年代において，全3剤ではそれぞれ2.38，0.63，LEP2剤ではそれぞれ3.26，0.81，ジェノゲストではそれぞれ0.13，0.17であった。しかしながら，50代においては，LEP2剤ではVTEは8.46，ATEは3.76と高く，50歳以降においてはVTE，ATEいずれも高いことが示された。一方，この傾向はジェノゲストではみられず，VTE，ATE，すべての血栓塞栓症において低かった。プロゲスチン単剤であるジェノゲストに関しては，欧米人と同様，加齢にもかかわらず発症頻度は低いものと推定された。今回のわれわれの結果から，血栓塞栓症リスクは，40歳を過ぎてから急激に増加し，すべての血栓塞栓症においてLEP2剤では，40歳以上は20代と比較して3倍以上に増加していた。プロゲスチンの世代別血栓塞栓症発症頻度に関しては，LEP2剤で1万人年あたりのVTE発症頻度は3.26であったが，欧米人同様，第4世代OCの発症頻度は第1世代OCより高かった。ATEの発症頻度に関しては，50代では高くなったものの，プロゲスチン世代による差異は小さく，いずれのLEPでもVTEより低かった。

次に，日本の国民健康・栄養調査(2012年)のデータをコントロール群とし，症例対照研究を行った。BMIは日本肥満学会の定義[22]に基づき，低体重(やせ)群(<18.5)，標準体重群(18.5-24.9)，肥満群(\geq 25)の3群に分類し，標準体重群を1として肥満群およびやせ群の年齢調整オッズ比を算出した。その結果，やせ群

表2 わが国の2009年から2013年までの5年間におけるOCおよびプロゲスチン単剤使用者1万人年あたりの血栓塞栓症推定発症頻度

薬剤の種類	推定発症頻度		静脈血栓塞栓症		動脈血栓塞栓症		部位不明の血栓塞栓症		すべての血栓塞栓症				
	件数	発症頻度	95% CI	件数	発症頻度	95% CI	件数	発症頻度	95% CI	件数	発症頻度		
OC	すべてのOC	439	1.11	1.00-1.24	103	0.37	0.30-0.44	23	0.08	0.05-0.12	439	1.56	1.42-1.71
	35μg EEとノルエチステロン合剤(1相性)(第1世代OC)	105	1.75	1.37-2.23	31	0.86	0.61-1.22	11	0.30	0.17-0.55	105	2.91	2.40-3.52
	30-40μg EEとレボノルゲストレル合剤(第2世代OC)	63	0.34	0.26-0.46	17	0.13	0.08-0.21	1	0.01	0.00-0.04	63	0.48	0.38-0.62
	30μg EEとデノゲストレル合剤(第3世代OC)	69*	0.92	0.68-1.24	21	0.46	0.30-0.70	6	0.13	0.06-0.29	69*	1.51	1.19-1.91
	20μg EEとドロスピレノン合剤(第4世代OC)	177§	7.85	6.68-9.22	26	1.39	0.95-2.03	4	0.21	0.08-0.55	177§	9.45	8.16-10.95
プロゲスチン単剤	上記以外のOC	25	0.32	0.20-0.52	8	0.16	0.08-0.32	1	0.02	0.00-0.11	25	0.50	0.34-0.74
	ジェノゲスト	7	0.30	0.10-0.88	4	0.40	0.16-1.03	0	0.00	0.00-0.38	7	0.70	0.34-1.45
	上記以外のプロゲスチン	0	0.00	0.00-1.11	0	0.00	0.00-1.11	0	0.00	0.00-1.11	0	0.00	0.00-1.11
	ジェノゲスト	3	0.30	0.10-0.88	4	0.40	0.16-1.03	0	0.00	0.00-0.38	7	0.70	0.34-1.45
	上記以外のプロゲスチン	0	0.00	0.00-1.11	0	0.00	0.00-1.11	0	0.00	0.00-1.11	0	0.00	0.00-1.11

略語等は表1と同じ；CI：confidence interval；*1件のATE（脳梗塞）は1件の他の部位の動脈血栓症と合併；§1件のVTE（PE+DVT）は1件のATE（脳梗塞）と合併（文献16, 17より引用して作成）

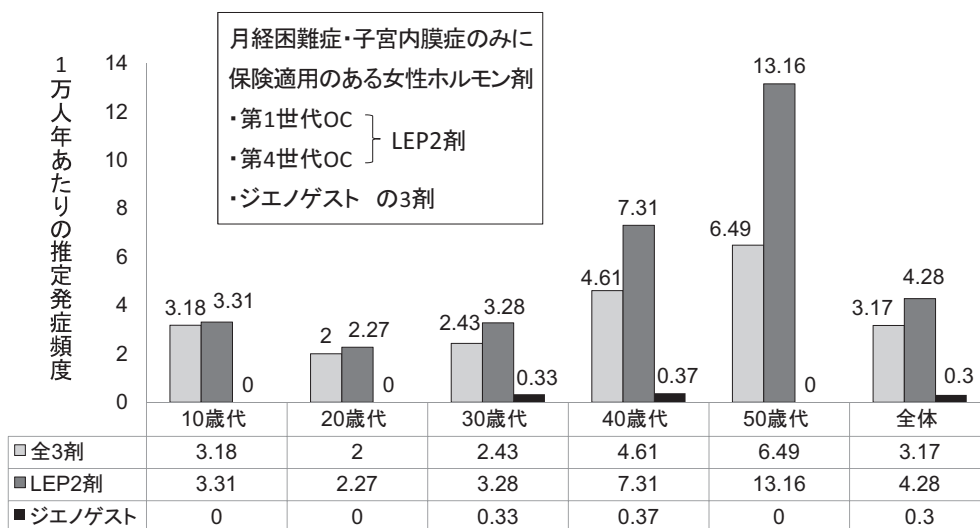


図2 月経困難症治療薬3剤使用者における年齢階層別1万人年あたりのすべての血栓塞栓症の推定発症頻度（2009年-2013年）（文献18, 19より引用して作成）

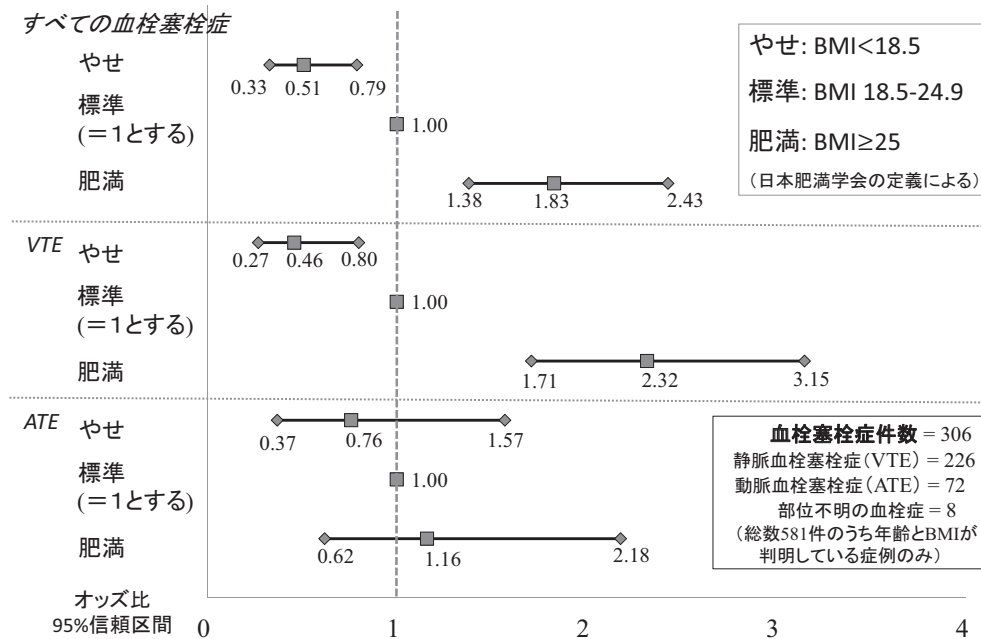


図3 血栓塞栓症のBMI分類別年齢調整オッズ比

(文献18, 19より引用して作成)

ではすべての血栓塞栓症で0.51, VTEで0.46, ATEで0.76, 肥満群ではすべての血栓塞栓症で1.83, VTEで2.32, ATEで1.16であった。すなわち、肥満群のOC使用者では標準体重群に比しVTEリスクは2倍以上であり、BMIが増えるに従いそのリスクは高くなる傾向がみられた。肥満はVTEのリスク因子であり、OCの使用は欧米白人においてリスクを高めることが報告されており、BMI≥25はOC使用者における血栓塞栓症の独立したリスク因子とされている(図3)[18, 19]。

なお、2004年から2013年まで10年間の死亡例のうち16例は血栓塞栓症に関連していると考えられ、2009年から2013年における10万人年あたりの死亡率(死亡は14例)は0.50であった。これは年間約20万人に1人の確率と考えられる。

3. 女性ホルモン剤を安全に使用するために

OC・LEPをはじめとする女性ホルモン剤の有益性は大きく、女性のQOL向上にきわめて効果的である。しかし、薬剤の種類を問わず女性ホルモン剤を使用すれば、頻度は低いものの血栓塞栓症を発症することがあり、いったん発症すると重篤化するケースもある。OC・LEPの適応と禁忌等については、「OC・LEPガイドライン[3]」に詳しく解説されているが、適応と禁忌等を遵守して処方することはいうに及ばない。Lidegaardは、35歳未満の女性が第1に選択すべきOCとして、低リスク

OC、すなわち、エストロゲン量の最も少ない(超低用量)第1世代もしくは第2世代OCを推奨している[10]。そして、35歳以上、血栓性素因、肥満、多嚢胞性卵巣、糖尿病、喫煙、高血圧、前兆を伴う片頭痛等の血栓症リスク因子をもっている女性は、高リスクOCを使用すべきではなく、最初からのプロゲステン単独を考慮するか、低リスクOCを使用すべきとしている。レボノルゲストレルIUDも有力な選択肢である。

OC・LEP処方と血栓症診断・治療に関するフローチャート(図4)[2, 20, 21]を参考にして安全な処方を心がけることが大切である。投与に際しては、問診をしっかりと行い、リスクと症候を説明して、本人の同意の下に処方するが、禁忌症例や高リスク症例にはとくに注意が必要である。最初の1ヵ月から3ヵ月目にかけての発症が多いとされているので、最初の処方後1ヵ月目、3ヵ月目には受診し、問診と診察(血圧・体重測定等)を行う。とくに問題がなければ、以後間隔を空けての診察でよいが、もし、服用中に血栓塞栓症に起因すると思われる症候(ACHES[3])、すなわち、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)等がみられた場合は、直ちに服用を中止し、処方元の医療機関に連絡するように

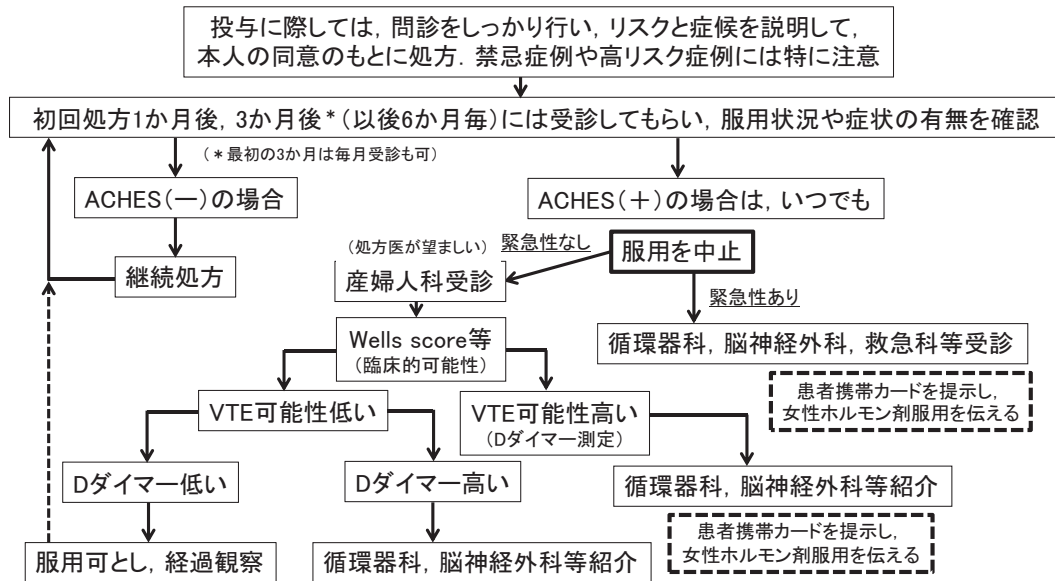


図4 OC・LEP 処方と血栓症診断・治療に関するフローチャート

ACHES: A (abdominal pain), C (chest pain), H (headache), E (eye/speech problems), S (severe leg pain);
 Wells score: 臨床的に深部静脈血栓症や肺塞栓症の可能性を判断するスコア; VTE: venous thromboembolism
 (文献2, 20, 21より引用して作成)

指導する。患者から連絡があった場合は、自施設で対応する場合もあるが、その症候に応じて循環器内科、血管外科、脳神経外科等の専門医に診断・治療を依頼する。なお、連絡時に緊急性が高いと判断した場合は救急車を要請する。救急車の要請は、その緊急性に応じて自己判断でも構わない。何事も早期診断・早期治療が大切である。

おわりに

日本人のOC服用者の血栓塞栓症発症頻度は欧米人よりわずかに低い程度であり、服用開始後の発症時期、さらには肥満および加齢との関係も欧米人とほとんど差がないことが明らかになった。死亡率はきわめて低いが、リスクである血栓塞栓症も常に念頭に置いて、安全な処方と血栓塞栓症の早期発見・早期診断を心がけることが肝要である。

引用文献

1. 小林隆夫, 杉浦和子 (2015) 女性ホルモン剤と血栓症. 鈴木重統, 後藤信哉編集, 止血・血栓ハンドブック, 西村書店, 東京, pp. 215-229.
2. 小林隆夫, 杉浦和子 (2015) 女性ホルモン剤の安全な処方と血栓症への対策. 産婦の実際臨時増刊号 64, 1402-1410.
3. 日本産科婦人科学会編 (2015) OC・LEPガイドライン2015年度版. 1-105.

4. Jordan WM (1961) Pulmonary embolism. Lancet 278, 1146-1147.
5. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicenter case-control study (1995) World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 346, 1575-1582.
6. Effect of different progestagens in low estrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease (1995) World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 346, 1582-1588.
7. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing Drospirenone. 2012.04.10 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>
8. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H(2001) Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. Lancet 358, 1427-1429.
9. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E (2011) Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 343, d6423.
10. Lidegaard Ø(2014) Hormonal contraception, thrombosis and age. Expert Opin Drug Saf 13, 1353-1360.
11. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K (2014) Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. Contraception 89, 253-263.
12. Dinger J, Möhner S, Heinemann K (2016) Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. Contraception 93, 378-385.

13. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J (2015) Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and the CPRD databases. *BMJ* 350, h2135. doi: 10.1136/bmj.h2135.
14. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, Alla F, Zureik M (2016) Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 353, i2002. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i2002>
15. Bateson D, Butcher BE, Donovan C, Farrell L, Kovacs G, Mezzini T, Raynes-Greenow C, Pecoraro G, Read C, Barber R (2016) Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis. *Aust Fam Physician* 45, 59-64.
16. Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T (2015) Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. *Thromb Res* 136, 1110-1115.
17. 杉浦和子, 小林隆夫, 尾島俊之 (2016) わが国における女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症の実態. *心臓* 48, 826-831.
18. Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T (2016) Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. *Thromb Res* 137, 11-16.
19. 杉浦和子, 小林隆夫 (2016) 日本における女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症と肥満および加齢との関係. *Thromb Med* 6, 62-66.
20. 小林隆夫 (2016) 女性ホルモン剤と血栓塞栓症—安全な処方のために. *心臓* 48, 821-825.
21. 小林隆夫, 杉浦和子 (2017) 血栓症・脳卒中. 性ステロイドホルモンの副作用の疫学. *産婦人科* 71, 140-147.
22. Yoshiike N, Matsumura Y, Zaman MM, Yamaguchi M (1998) Descriptive epidemiology of body mass index in Japanese adults in a representative sample from the National Nutrition Survey 1990-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22, 684-687.