

5) APC感受性比とOC/LEP

APC-srとOC服用者との関係をFigure 8^{3, 28)}に示す。APC-srは、OC非服用者に比し第2世代OCが約2倍、第3世代OCとFVL変異保因者（OC非服用者）が約3倍、FVL変異保因者のOC服用者が約6倍高くなるデータが示されている。これはAPC-srが高くなるにつれて血栓症発症リスクが増加することを意味する。わが国でのデータが少ないので明確なことは言えないものの、おそらくPS変異保因者もFVL変異保因者と同様なことが言えると考えられる。

van Vliet HAらは、異なるOCを使用する女性156名においてAPC-srと血中遊離型PSおよび遊離型TFPI抗原量を測定した²⁹⁾。その結果、APC-srの増加に反して遊離型PSもTFPI抗原量も低下が観察され、遊離型PS 1%の低下はAPC-sr 0.08 (0.06-0.11)の増加と相関、遊離型TFPI 1ng/mLの低下はAPC-sr 0.5(0.3-0.6)の増加と相関したという。すなわち、OC服用者では、APC-srはこの両者とも負の相関を示し、APC抵抗性が発現していることが明らかになった。また、この傾向は2世代OCよりも第3世代OCで顕著であった。

一方、これらとは逆にAPC-srは血漿中SHBGの増加と正の相関を示すことが明らかになっている。Raps Mらは各種避妊方法とSHBGレベルについて

検討したところ³⁰⁾、レボノルゲストレルIUDやCu-IUD（銅付加IUD）では、OC非服用者とSHBGレベルはほぼ同等であったが、経口薬では、第2世代OCのレボノルゲストレルと比較して、第3世代OCのデソゲストレルや第4世代OCのドロスピレノン、および酢酸シプロテロンにおいてSHBGレベルが高くなっていった。さらに、EEの膈内リングおよびEEパッチにおいても高いSHBGレベルを示していた。その結果、血漿中SHBGレベルとAPC抵抗性は指数関数的な相関関係が認められ、APC-srが1増加することSHBGレベルが45%増加することが判明したという。

さらにTchaikovski SNら³¹⁾は、第4世代OCのドロスピレノンと月経周期における上記の指標を測定し、ドロスピレノンOCの服用者では、遊離型PSが約20%の低下、遊離型TFPIが約46%の低下、SHBGが約4倍に増加し、結果としてAPC-srは2.4倍に増加したと報告している。このことはAPC抵抗性が高くなり、血栓症発症リスクが高まることを意味している。

以上をまとめると、APC-srはAPC抵抗性の指標であり、その高値は易血栓傾向を示すが、APC-srは遊離型PSおよびTFPI抗原量と逆相関し、SHBGレベルと正の相関を示す。ただし、APC-sr、TFPI、SHBGは通常のラボでは測定できないが、遊離型を

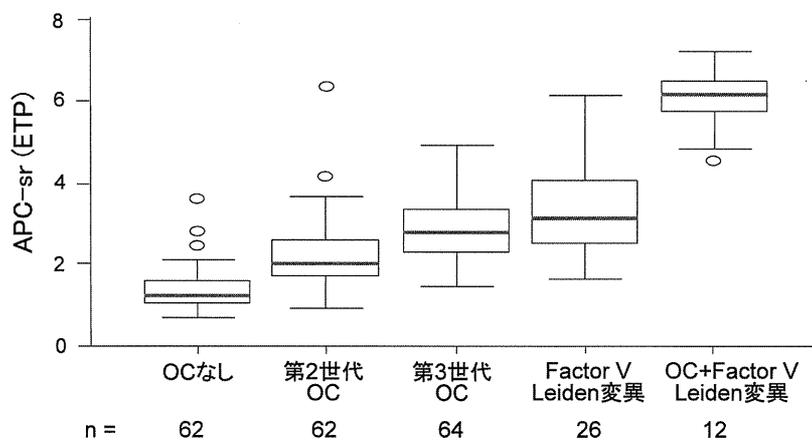


Figure 8. APC感受性比とFactor V Leiden変異の影響

APC-sr: APC (activated protein C) sensitivity ratio;
ETP: endogenous thrombin potential; OC: oral contraceptives

(文献 3, 28より引用して作成)

含めたPS抗原・活性は通常検査可能で、保険適用されている。したがって、APC抵抗性の指標は、PS抗原・活性で代用でき、一般臨床で活用可能と考えられる。しかし、OC/LEPを服用するとPS活性は低下するので、PS測定はOC/LEP投与前に測定しなければ、PS変異保因者を含めたAPC抵抗性のスクリーニングには役立たない。なお、スクリーニングの場合は、保険診療できないことに留意されたい。

6. プロゲステンの世代によって

なぜAPC抵抗性に差が出るのか？

現在日本で発売されているOC/LEP製剤には、第1世代から第4世代までのプロゲステンが含有されているが、エストロゲンとして含有されているEEは同じなのに、プロゲステンの世代によってなぜAPC抵抗性に差が出るのかが大きな疑問である。この説明は難しいが、まず一つには、Suzuki Aらが報告したように、エストロゲンそのものがPSのmRNA発現を抑制すること、すなわち、PS遺伝子（PROS1）のdown-regulationを明らかにしたことである²⁰⁾。このPSの発現抑制は、エストロゲンの種類によって異なるとされる（未発表データ）。一方、Hughes Qらは、プロゲステンがプロゲステロン受容体-Bを介してPS遺伝子の転写促進作用を有すること、すなわち、PS遺伝子のup-regulationを明らかにし、この転写促進の程度は、プロゲステンの種類によって異なるという興味深い結果を報告している³²⁾。

以上のことから、OC/LEPでは、EEとプロゲステンの配合比率や第1世代から第4世代までのプロゲステンの種類にもよるが、EEによるPS産生抑制作用が減弱化する可能性が考えられる。すなわち、様々なエストロゲンとプロゲステロンの組合せによりPS発現抑制に差が出るのがAPC-sr値に反映し、易血栓性の差となって現れるものと推察される。

7. わが国における血栓症発症の実態調査

女性ホルモン剤と血栓症に関する近年の日本での調査報告は、2002年に全国1,083の産婦人科施設で実施されたAdachi Tらの1992年～2001年の10年間の調査しかなく、最近10年間全国規模の実態調査は全く行われていない。しかも上記調査では10年間で

53症例（OCに限れば29例）の報告があったのみである³³⁾。

しかし、日本人には血栓性素因としてのPS異常症（このうち徳島変異は日本人55人に1人と推定）が2 - 3%と多く、30 - 50人に1人程度は女性ホルモン剤使用中に血栓症を発症する可能性が高くなる。2008年には女性ホルモン剤の一部は月経困難症の保険適用を取得し、ここ数年で処方量が増加しているため、女性ホルモン剤投与中の血栓症は増加の一途を辿っていると予測されている。こうした中、女性ホルモン剤投与中患者の死亡例を受けて2013年8月と10月には製薬会社から「適正使用のお願い」が、さらには2014年1月にブルーレターである「安全性速報」が出され、日本産科婦人科学会³⁴⁾をはじめ関連学会からホームページ上に「女性ホルモン剤使用中患者の血栓症に対する注意喚起」が出されるに至った。この問題はマスメディアでも取り上げられ、もはや日本人でも欧米人と同様に女性ホルモン剤使用時には血栓症に対する注意が必須のものとなった。

太田らは2011年11月と12月に全国9,383施設にPE/DVTの前向き調査を行い、2,722施設から回答を得た。その結果、2011年の年間推定発症数は、PEが16,096人、DVTが24,538人と試算されたが、この推定発症数は1996年以降年々増加していることが判明した³⁵⁾。この調査の中で経口避妊薬服用との関連をみたところ、PE（すべてDVT合併）が10人、DVTのみが7人みられた。PEに限ってみると、40歳以上が6人、BMI25以上が5人と比較的高齢者や肥満の関与が示唆されたが、30歳代前半で正常BMIの1人に血栓性素因（詳細不明）がみられている。血栓性素因を有している場合は、単にOC/LEPを服用することがPEのリスクになり得ることを示唆する結果と言えよう。

そこで現在、われわれは、女性ホルモン剤使用中に発症した静脈血栓症及び動脈血栓症の発症頻度とその記述疫学像を明らかにし、もって安全な女性ホルモン剤使用に資することができることを目的として、最近10年間における女性ホルモン剤使用によるVTE及びATEの後方視的研究を行っている³⁶⁾。45%を超える回答率でAdachi Tらの10年間で53症例という報告数をはるかに凌駕する症例が集積されつつ

ある。さらに、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症（VTEおよびATE）の実態およびそのリスクを評価した。その結果、10年間に581件の血栓症報告を抽出したが、その内訳はVTE394件、ATE154件、部位不明の血栓症33件であった（このうち3件はVTEとATEの合併例、1件はATEと他の部位のATEの合併例のため血栓症症例としては577例）。VTEでは、DVTとPEがもっとも多く78.4%を占めており（DVTのみが153件、PEのみが66件、PEとDVTの合併が90件）、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、その他の動脈が20件であった。すべての薬剤における発症頻度は、10,000女性年あたりVTEが1.11（1.00-1.24）、ATEが0.37（0.30-0.44）、すべての血栓症が1.56（1.42-1.71）であったが、プロゲスチン世代別にみると第4世代OCが最も高く、欧米と同程度であった。また、OC服用開始90日以内に発症したすべての血栓症の頻度は45.5%であり、360日以内の発症は81.2%であった。死亡例のうち16例は血栓症に関連していると考えられ、2009年から2013年における10万女性年あたりの死亡率（死亡は14例）は0.50（0.30-0.84）であった。今回の検討で、日本人OC服用者の血栓症（特にVTE）の発症率がはじめて明らかになったが、それは欧米の人たちよりわずかに低い程度であったため、OCの処方の際には血栓症リスクとベネフィットを十分に説明し、安全な処方を心がけることが大切である³⁷⁾。

7. OC/LEPの安全処方のために

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向上に極めて効果的である。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症を発症することがあり、一旦発症すると重篤化するケースもある。2013年には日本ではあまり知られていなかった血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共に患者携帯カードが義務

付けられるまでになった¹⁻³⁾。

OC（LEPも同様）の適応と禁忌等については、「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版⁵⁾」に詳しいので省略するが、適応と禁忌等を遵守して処方することは言うに及ばない。Lidegaard *Ø*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¹²⁾。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持っている女性は、高リスクOCを使用すべきではなく、最初からのプロゲスチ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/UDも有力な選択肢である。なお、低リスクOC服用者のVTEの相対リスクはOC非服用者の約3倍、FVL変異に代表される血栓性素因保有者では約6倍に増加するので、もし、APC抵抗性をもつ女性が低リスクOCを服用した場合では、VTEの相対リスクは約18倍に増加する。OC非服用者のVTE発症リスクは、年間1万人あたり1人（～5人）程度なので、低リスクOCを服用すればVTEの絶対リスクは年間1万人あたり3人程度となり、もし、APC抵抗性をもつ女性であれば年間1万人あたり18人程度となる。そして、10年間服用すれば180人ではなく、250人に増加するという¹²⁾。この理由は加齢とともにVTEリスクが増加することに起因する（Figure 9^{2,3,10)}。

なお、VTEの発症時期は、OC非服用者を1とした場合、例えば第2世代OCのレボノルゲストレルでは、服用開始3か月までが4.07と最も高く、12か月までが2.54、1年以上4年までが2.12、4年以上が1.88と年月とともに低下するが、第3世代OCや第4世代OCでは必ずしもそうとはいえない¹²⁾。しかし、われわれのデータによれば、プロゲスチン世代別にかかわらず服用開始3か月までが最も発症頻度が高く、以後低下し、服用開始から1年半を過ぎるころからほぼプラトーになることが明らかになった³⁷⁾。これらの結果は、血栓症になりやすい女性は、OC服用開始後早い段階で発症するものと考えられ、付加的リスクの増加がない限り、年月とともにリスクは下がるものと推定される。

OC/LEP処方と血栓症診断・治療に関するフローチャート (Figure 10^{2,3)}) 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

の同意のもとに処方するが、禁忌症例や高リスク症例には特に注意が必要である。最初の1か月から3か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か月目、3か月目には受診し、

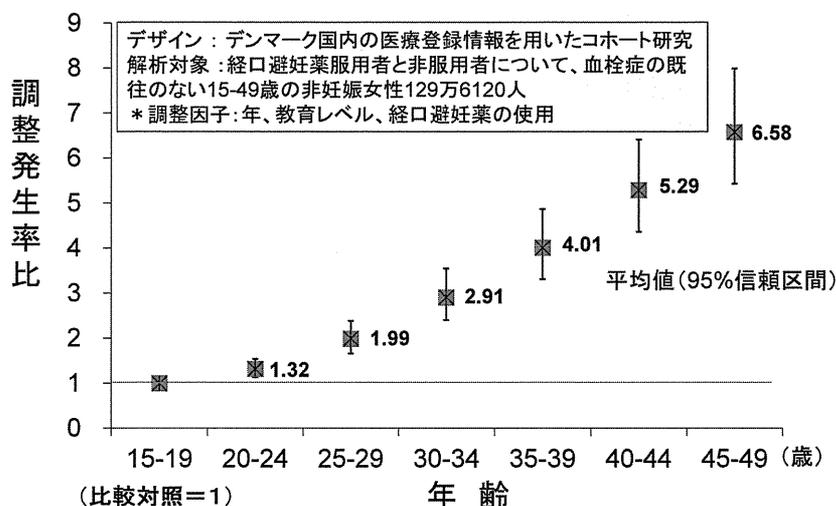


Figure 9. 年齢別の静脈血栓塞栓症リスク

— Danish cohort study, 2001-9 —

(文献 2, 3, 10より引用して作成)

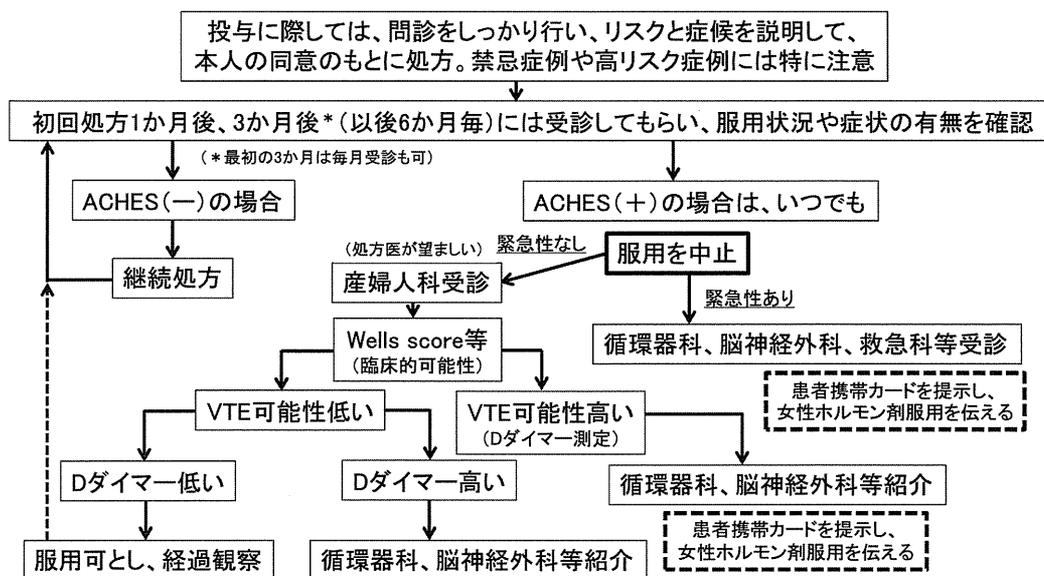


Figure 10. OC/LEP処方と血栓症診断・治療に関するフローチャート

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, 3より引用して作成)

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が良いが、もし、服用中に血栓症に起因すると思われる症候（ACHES³⁴⁾）、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、ただちに服用を中止し、処方元の医療機関に連絡するように指導する。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。

VTEを臨床的に疑うにはWells scoreが有用とされる。Wells scoreの詳細は省略するが、既往歴、現症、診察所見等で非侵襲的にDVT³⁸⁾ およびPE³⁹⁾ が一定の確率をもって診断可能である。また、凝固線溶系検査では、Dダイマーが有用とされている。Dダイマーの陰性適中率は極めて高いため、Dダイマーが正常上限未満であれば血栓症はほぼ否定できるが、正常上限を超えた場合の解釈が難しい。しかし、血栓症が否定できない場合は、超音波検査等で精査することが望ましい⁴⁰⁾。一般に海外の試薬は500ng/mLが正常上限であり、国内の試薬は1,000ng（1μg）/mLが正常上限であることが多いので、使用する試薬によって異なる結果となることに注意されたい。

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

女性ホルモン剤、とくにOC/LEPと血栓症に関する現在までの知見の概要を解説した。日本人でもOC/LEPを服用すれば一定頻度でVTEをはじめ動脈血栓症のリスクを高めることは紛れもない事実である。OC/LEPの処方の際には、OCのリスクとベネフィットを十分に説明し、OC/LEPの素晴らしい効用を享受していただきたいが、リスクである血栓

症も常に念頭に置いて、安全な処方と血栓症の早期発見・早期診断に心がけることが肝要である。

文献

- 1) 小林隆夫. 低用量ピルによる血栓症リスク. 日本医事新報 2014; No4690: 60-1.
- 2) 小林隆夫, 杉浦和子. OC・LEP製剤と血栓症—安全処方のために—. 日本エンドメトリオージス学会誌2015; 36: 90-7.
- 3) 小林隆夫, 杉浦和子. 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, 2015; pp215-29.
- 4) 山中聡. 経口避妊薬（OC）に関する一考察. 臨床評価 2007; 34: 253-84.
- 5) 低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）. 日本産科婦人科学会編. 2006; pp4-12.
- 6) Jordan WM. Pulmonary embolism. Lancet 1961; 278(7212): 1146-7.
- 7) Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicenter case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1995; 346(8990): 1575-82.
- 8) Effect of different progestagens in low estrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1995; 346(8990): 1582-8.
- 9) Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. Lancet 2001; 358(9291): 1427-9.
- 10) Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011; 343: d6423. doi: 10.1136/bmj.d6423.

- 11) 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>
- 12) Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1353-60.
- 13) Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. 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* 2014; 89: 253-63.
- 14) Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and the CPRD databases. *BMJ* 2015; 350: h2135. doi: 10.1136/bmj.h2135.
- 15) Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4944. doi: 10.1136/bmj.e4944.
- 16) 濱崎直孝. 日本およびアジアにおける血栓性素因のスクリーニング. シスメックス学術, 神戸, 2011; 1-31.
- 17) 濱崎直孝. 日本人特有の血栓性素因 – プロテインS, プロテインC分子異常 –. *日本血栓止血学会誌* 2006; 17: 136-43.
- 18) 濱崎直孝. アジア人特有な血栓性素因の研究. *長崎国際大学論叢* 第8巻 2008; 275-81.
- 19) Dahlbäck B, Stenflo J. High molecular weight complex in human plasma between vitamin K-dependent protein S and complement component C4b-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 2512-6.
- 20) Suzuki A, Sanda N, Miyawaki Y, Fujimori Y, Yamada T, Takagi A, Murate T, Saito H, Kojima T. Down-regulation of PROS1 gene expression by 17beta-estradiol via estrogen receptor alpha (ERalpha)-Sp1 interaction recruiting receptor-interacting protein 140 and the corepressor-HDAC3 complex. *J Biol Chem* 2010; 285: 13444-53.
- 21) Kinoshita S, Iida H, Inoue S, Watanabe K, Kurihara M, Wada Y, Tsuda H, Kang D, Hamasaki N. Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clin Biochem* 2005; 38: 908-15.
- 22) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood* 2006; 107: 1737-8.
- 23) Shigekiyo T, Uno Y, Kawauchi S, Saito S, Hondo H, Nishioka J, Hayashi T, Suzuki K. Protein S Tokushima: An abnormal protein S found in a 14 Japanese family with thrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 70: 244-6.
- 24) Yamazaki Y, Sugiura I, Matsushita T, Kojima T, Kagami K, Takamatsu J, Saito H. A phenotypically neutral dimorphism of protein S: the substitution of Lys155 by Glu in the second EGF domain predicted by an A to G base exchange in the gene. *Throm Res* 1993; 70: 395-403.
- 25) 小林隆夫. 静脈血栓塞栓症発症の予知と早期診断. *心臓* 2013; 45: 924-7.
- 26) Sugimura M, Kobayashi T, Kanayama N, Terao T. Detection of marked reduction of sensitivity to activated protein C prior to the onset of thrombosis during puerperium by endogenous thrombin potential-based assay. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1364-5.
- 27) Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives

- and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-8.
- 28) Tchaikovski S, Tans G, Rosing J. Venous thrombosis and oral contraceptives: current status. *Womens Health (Lond Engl)* 2006; 2: 761-72.
- 29) Van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, Rosendaal FR, Rosing J, Sandset PM, Helmerhorst FM. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 346-51.
- 30) Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal F, Rosing J, Ballieux B, van Vliet HA. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 992-7.
- 31) Tchaikovski SN, Thomassen MC, Costa SD, Bremme K, Rosing J. Changes in haemostatic parameters during the menstrual cycle and subsequent use of drospirenone-containing oral contraceptives. *Thromb Res* 2014; 134: 1032-7.
- 32) Hughes Q, Watson M, Cole V, Sayer M, Baker R, Staton J. Upregulation of protein S by progestins. *J Thromb Haemost* 2007; 2243-9.
- 33) Adachi T, Sakamoto S. Thromboembolism during hormone therapy in Japanese women. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 272-80.
- 34) 低用量ピルの副作用について心配しておられる女性へ。日本産科婦人科学会, 2013.12.27 http://www.jsog.or.jp/news/html/announce_20131227.html
- 35) 太田覚史, 小嶋哲人. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 全国調査研究. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」平成25年度総括・分担研究報告書 2014; 163-9.
- 36) 小林隆夫, 杉浦和子, 尾島俊之. 女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究—最近10年間における女性ホルモン剤使用による静脈血栓症及び動脈血栓症の後方視的研究—. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」平成25年度総括・分担研究報告書 2014; 145-8.
- 37) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. *Thromb Res* (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.09.011>)
- 38) Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350(9094): 1795-8.
- 39) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-20.
- 40) 小林隆夫. 検査値のみかた Dダイマー. 最新女性医療 2014; 1: 52-3.

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

杉浦和子¹⁾ 小林隆夫²⁾

Sugiura Kazuko, Kobayashi Takao

1) 名古屋市立大学大学院看護学研究科講師

2) 浜松医療センター院長

●ポイント●

- ①わが国の経口避妊薬（OC）服用者の血栓塞栓症の発症頻度がはじめて明らかになった。
- ②発症頻度は欧米人よりわずかに低い程度であった。
- ③服用開始 90 日までが最も発症頻度が高く、以後低下し、1 年半を過ぎるころからほぼプラトーになった。
- ④静脈血栓塞栓症では第 4 世代 OC の発症頻度が最も高かったが、動脈血栓塞栓症では、プロゲステンの世代別で差はほとんどなかった。
- ⑤死亡率はきわめて低かった。

● Key Words ●

経口避妊薬（OC）、エストロゲン、プロゲステン、静脈血栓塞栓症（VTE）、動脈血栓塞栓症（ATE）

はじめに

本シリーズでは、女性ホルモン剤と血栓症の歴史¹⁾、血栓症を発症する機序として経口避妊薬（OC：oral contraceptives, 低用量ピル）と活性化プロテイン C 凝固制御系との関連²⁾、OC の種類によって活性化プロテイン C 抵抗性に相違が生じること³⁾、さらには海外における血栓症報告⁴⁾を中心に紹介してきたが、シリーズ第 5 回目では、OC 使用に起因すると思われる血栓塞栓症発症に関して最近明らかになったわが国のデータを紹介する。

1. わが国における OC 使用に起因する血栓塞栓症の発症報告数

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（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）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 月から 2013 年 12 月までに報告された OC 使用に関連した血栓症〔静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）および動脈血栓塞栓症（arterial thromboembolism：ATE）〕の実態およびそのリスクを評価した⁵⁾。

OC は性ホルモンであるエストロゲンとプロゲステロンの合剤である。今回調査した OC は、現在合成エストロゲンとして最も使用されているエチニルエストラジオール（ethinylestradiol：EE）またはメストラノール、およびプロゲステロンとしては合成黄体ホルモンである各種プロゲステンを組合わせた製剤である。プロゲステンには第 1 世代 OC（ノルエチステロン）、第 2 世代 OC（レボノルゲストレルまたはノルゲストレル）、第 3 世代 OC（デソゲストレル）、第 4 世代 OC（ドロスピレノン）がわが国で市販されているが、プロゲステン単剤

としてノルエチステロン、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およびジェノゲストも調査対象とした。PMDA データベースは医師や製薬企業などからの自主報告であるので、場合によっては同一症例が別々に副作用として報告されている可能性がある。そこでこうした重複を避けるため、患者の年齢、体重、身長、服薬期間、副作用発現日、副作用の種類などの情報から患者を識別するように努めた。

血栓塞栓症としては、VTEは肺塞栓症（pulmonary embolism：PE）、深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）、脳静脈血栓症、その他のVTEを、ATEは脳梗塞、冠動脈疾患、その他のATEを抽出した。なお、DVTの場合、下肢および骨盤内静脈、下大静脈の血栓症も一連のDVTとしてこれらが複数合併していても1件とした。同様にDVTとPE合併例も1件と定義してカウントした。ただし、VTEとATEの合併例は症例としては1例であるが、件数としてはVTE 1件、ATE 1件とした。同様にATEと他の部位のATE合併例も症例としては1例であるが、件数としてはATE 2件とした。

なお、本研究は浜松医科大学の倫理委員会の承認（承認番号E 14-266/2014）を受けておこなった。また、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おこなった。

その結果、10年間に581件の報告を抽出した。その内訳は、VTE 394件、ATE 154件、部位不明の血栓症 33件であった（このうち3件はVTEとATEの合併例、1件はATEと他の部位のATEの合併例のため血栓症症例としては577例）。VTEでは、DVTとPEがもっとも多く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VTE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ATE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、ジェノゲストが9件で、他のプロゲスチンの発症報告はなかった（表①A、B）⁵⁾。

図①⁵⁾に2004年から2013年までの年度別の血栓塞栓症発症報告数の推移を示す。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。

2. 服用期間別発症頻度

図②⁵⁾に581例の血栓塞栓症例のうち服用期間が判明している415件（VTE 299件、ATE 97件、部位不明19件、2例はVTEとATE、ATEと他の部位のATEとの合併例）における服用期間別の発症頻度を示す。OCを服用開始90日以内に発症したすべての血栓塞栓症の頻度は45.5%（189件）であり、服用開始180日以内の発症が62.9%（261件）、360日以内の発症が81.2%（337件）で、服用開始から540日を超えると発症はほぼプラトーに達した。そのうちとくに30日以内の発症は115件（27.7%）、7日以内の発症は15件（3.6%）であった。なお、服用開始90日以内に発症したVTEはVTE全体の43.8%（131件）、ATEはATE全体の43.3%（42件）であった。

3. 血栓塞栓症の推定発症頻度

推定発症頻度を算出するにあたっては、わが国全体でのOCの年間服用者数を求めなければならない。そこで、薬品の使用や販売実績などに関して国内外で実績のあるアイ・エム・エスジャパン社から入手できた2009年1月から2013年12月までの5年間のデータをもとに、年間推定処方患者数を算出した。この5年間の血栓塞栓症は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。95%信頼区間（CI）はポワソン分布を仮定して求め、統計解析はSPSS version20を用いた。10,000女性年あたりの発症頻度（発症報告数/年間推定処方患者数）を表②⁵⁾に示す。すべてのOCおよびプロゲスチン単剤を合算した発症頻度は、VTEが1.11（95% CI、以下同様：1.00-1.24）、ATEが0.37（0.30-0.44）、すべての血栓塞栓症が1.56（1.42-1.71）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

表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

A

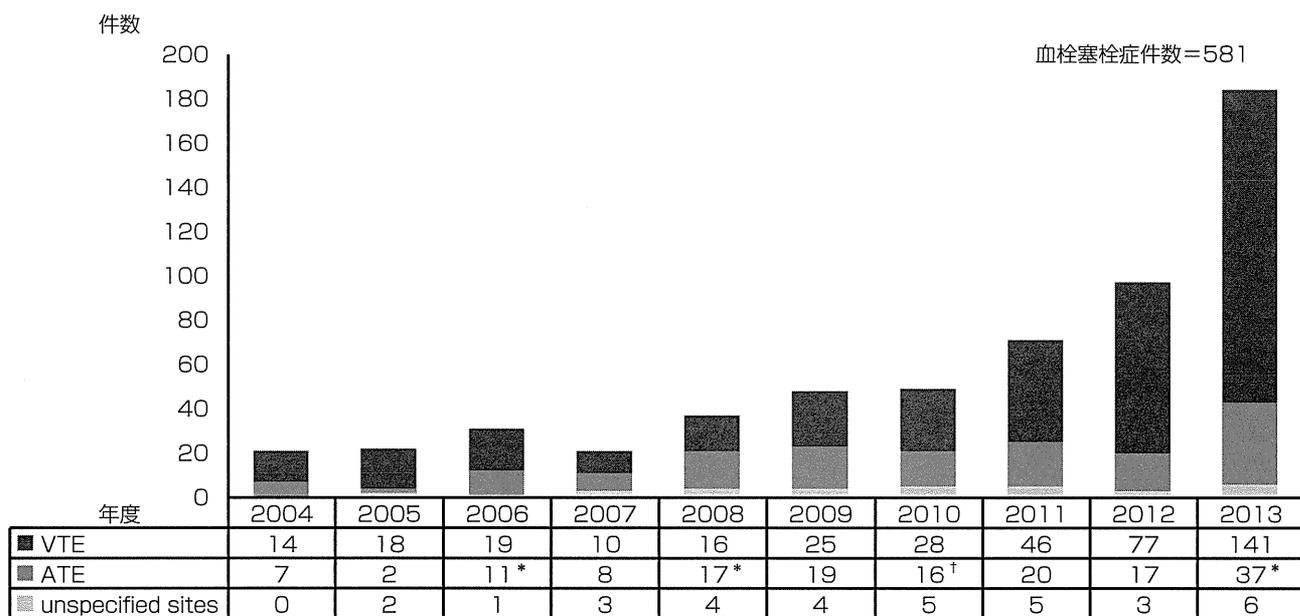
薬剤の種類	静脈血栓塞栓症 (VTE)					すべてのVTE	
	深部静脈血栓症 (DVT) のみ	肺塞栓症 (PE) のみ	PE+DVT	脳静脈血栓症	その他のVTE		
すべてのOCおよびプロゲスチン単剤	153	66	90	45	40	394	
OC	35 μ g EEとノルエチステロン合剤 (1相性) (第1世代OC)	23	12	12	12	7	66
	30-40 μ g EEとレボノルゲストレル合剤 (第2世代OC)	27	16	15	14	3	75
	30 μ g EEとデソゲストレル合剤 (第3世代OC)	18	16	18	3	6	61
	20 μ g EEとドロスピレノン合剤 (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 : 50-100 μ g メストラノールとノルエチステロン合剤, 50 μ g EEとノルゲストレル合剤, 35 μ g 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VTE : 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VTE

B

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ATE	すべてのATE			
すべてのOCおよびプロゲスチン単剤	117	17	20	154	33	581 [§]	
OC	35 μ g 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
	30-40 μ g EEとレボノルゲストレル合剤 (第2世代OC)	26	5	1	32	4	111
	30 μ g EEとデソゲストレル合剤 (第3世代OC)	18	4	7	29	11	101
	20 μ g 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	

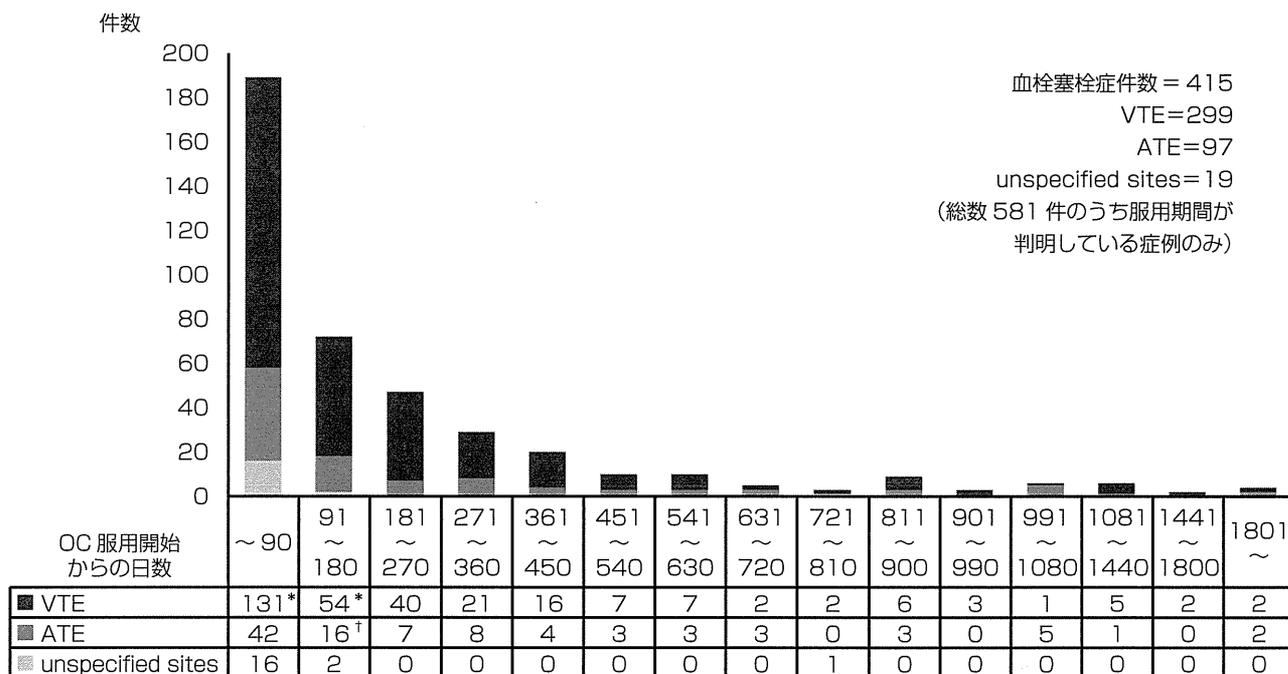
略語などは表 1A と同じ。その他のATE : 上腸間膜動脈, 腎動脈, 網膜中心動脈, 末梢動脈, 頸動脈, 脊髄動脈および部位不明のATE, § : 3 件のVTE (PE+DVT) は 3 件のATE (脳梗塞) と合併, 1 件のATE (脳梗塞) は 1 件の他の部位のATE と合併 (Sugiura K *et al.*, 2015⁵⁾ より引用して作成)



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
 *：1件のATE（脳梗塞）と1件のVTE（肺塞栓症+深部静脈血栓症）の合併
 †：1件のATE（脳梗塞）と1件の他の部位のATEの合併

図① 2004年から2013年までの年度別の血栓塞栓症発症報告数の推移

(Sugiura K et al, 2015⁵) より引用して作成)



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
 *：1件のVTE（肺塞栓症+深部静脈血栓症）と1件のATE（脳梗塞）の合併
 †：1件のATE（脳梗塞）と1件の他の部位のATEの合併

図② 2004年から2013年までのOC服用期間別の発症数の推移

(Sugiura K et al, 2015⁵) より引用して作成)

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10,000女性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	VTE	ATE	部位不明の 血栓塞栓症	すべての血栓 塞栓症	
OC	件数	313	103	23	439	
	すべてのOC	発症頻度	1.11	0.37	0.08	1.56
		95% CI	1.00-1.24	0.30-0.44	0.05-0.12	1.42-1.71
	35 μ g EEとノルエチステロン合剤 (1相性) (第1世代OC)	件数	63	31	11	105
		発症頻度	1.75	0.86	0.3	2.91
		95% CI	1.37-2.23	0.61-1.22	0.17-0.55	2.40-3.52
	30-40 μ g EEとレボノルゲストレル合剤 (第2世代OC)	件数	45	17	1	63
		発症頻度	0.34	0.13	0.01	0.48
		95% CI	0.26-0.46	0.08-0.21	0.00-0.04	0.38-0.62
	30 μ g EEとデソゲストレル合剤 (第3世代OC)	件数	42	21	6	69*
		発症頻度	0.92	0.46	0.13	1.51
		95% CI	0.68-1.24	0.30-0.70	0.06-0.29	1.19-1.91
	20 μ g EEとドロスピレノン合剤 (第4世代OC)	件数	147	26	4	177 [§]
		発症頻度	7.85	1.39	0.21	9.45
		95% CI	6.68-9.22	0.95-2.03	0.08-0.55	8.16-10.95
上記以外のOC	件数	16	8	1	25	
	発症頻度	0.32	0.16	0.02	0.5	
	95% CI	0.20-0.52	0.08-0.32	0.00-0.11	0.34-0.74	
プロゲスチン単剤	上記以外のプロゲスチン	件数	3	4	0	7
		発症頻度	0.3	0.4	0	0.7
		95% CI	0.10-0.88	0.16-1.03	0.00-0.38	0.34-1.45
		件数	0	0	0	0
		発症頻度	0	0	0	0
	95% CI	0.00-1.11	0.00-1.11	0.00-1.11	0.00-1.11	

略語などは表1と同じ。CI：信頼区間。*：1件のATE（脳梗塞）は1件の他の部位のATEと合併。§：1件のVTE（PE+DVT）は1件のATE（脳梗塞）と合併

(Sugiura K *et al*, 2015⁵) より引用して作成)

が最も高く、VTE、ATE、すべての血栓塞栓症でそれぞれ、7.85 (6.68-9.22)、1.39 (0.95-2.03)、9.45 (8.16-10.95)と欧米同様に高く、次いで1相性の第1世代OCで、それぞれ1.75 (1.37-2.23)、0.86 (0.61-1.22)、2.91 (2.40-3.52)であり、さらに第3世代OC、第2世代OCとつづき、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に発症頻度の差がみられたもののATEではほとんど差がみられなかった。

4. 死亡例の推定発症頻度

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10万女性年あたりの死亡率（死亡は14例）は0.50 (0.30-0.84)であった。これは年間ほぼ20万人に1人の確率と考えられる。

おわりに

今回の解析はPMDAに報告された症例に限られるも

のの、わが国の OC 服用者の血栓塞栓症の発症率がはじめて明らかになり、その発症頻度は欧米人よりわずかに低い程度であった。また、プロゲステン世代別にかかわらず服用開始3ヵ月までが最も発症頻度が高く、以後低下し、1年半を過ぎるころからほぼプラトーになることが明らかになった。死亡率はきわめて低いが、リスクである血栓症もつねに念頭に置いて、安全な処方と血栓症の早期発見・早期診断を心がけることが肝要である。

● 文 献 ●

- 1) 小林隆夫ほか：女性ホルモン剤と血栓症の歴史. *Thromb Med* 4 : 373-377, 2014
- 2) 小林隆夫ほか：経口避妊薬と活性化プロテインC凝固制御系. *Thromb Med* 5 : 73-77, 2015
- 3) 小林隆夫ほか：経口避妊薬と活性化プロテインC抵抗性. *Thromb Med* 5 : 171-175, 2015
- 4) 小林隆夫ほか：経口避妊薬と血栓症－海外における報告を中心に－. *Thromb Med* 5 : 255-260, 2015
- 5) Sugiura K *et al* : Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. *Thromb Res* (in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.09.011>)

経口避妊薬と血栓症 —海外における報告を中心に—

小林隆夫¹⁾ 杉浦和子²⁾

Kobayashi Takao, Sugiura Kazuko

1) 浜松医療センター院長

2) 名古屋市立大学大学院看護学研究科 性生殖看護学・助産学分野

●ポイント●

- ①経口避妊薬（OC：エストロゲンとプロゲステンの合剤）と血栓症の発症数が、欧米のように日本でも近年増加傾向にある。
- ②エストロゲンの低用量化にもかかわらず、プロゲステンの世代別で静脈血栓塞栓症（VTE）のリスクに差があると報告されているが、その差はわずかであり、いかなるOCでも血栓症リスクは存在する。
- ③加齢とともにVTEの発症リスクは増加する。
- ④VTEと異なり動脈血栓症では、プロゲステンの世代別で差はほとんどない。
- ⑤プロゲステン単剤の血栓症リスクは、OC非使用者と変わらない。

●Key Words●

経口避妊薬（OC）、エストロゲン、プロゲステン、静脈血栓塞栓症（VTE）、動脈血栓症

はじめに

本シリーズでは、女性ホルモン剤と血栓症の歴史¹⁾、血栓症を発症する機序として経口避妊薬（OC：oral contraceptives, 低用量ピル）と活性化プロテインC凝固制御系との関連²⁾、さらにはOCの種類によって活性化プロテインC抵抗性に相違が生じること³⁾などを紹介してきたが、シリーズ第4回目では、OC使用に起因すると思われる血栓症発症に関して海外でのデータを中心に解説する。

1. 海外におけるOC使用に起因する血栓症の発症頻度

OCに含まれる性ホルモンにはエストロゲンとプロゲステロンがある。現在合成エストロゲンとしてはエチニ

ルエストラジオール（ethinylestradiol：EE）が最も一般的に使用されている。EEは天然型エストラジオール17β（E2）に比し肝臓における蛋白合成誘導が強く、血栓症発症に関与している。プロゲステロンに関しては、合成黄体ホルモンであるプロゲステンは、1950年代以降、第1世代といわれるノルエチステロン、ノルエチノドレルを皮切りに、第4世代といわれる最新のドロスピレノンまで10種類以上を数える。現在の混合型OCは、合成エストロゲンであるEEと第1世代から第4世代までのいずれかのプロゲステンを含んでいる。本稿では便宜上第1世代プロゲステン含有OCを第1世代OC（以下第4世代まで同様）と表記する。

デンマークのコホート研究⁴⁾によれば、第1世代OCのノルエチステロンの静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）リスクは、第2世代OCのレボノルゲストレルより若干低い（OC非服用者の1.5～2倍）が、

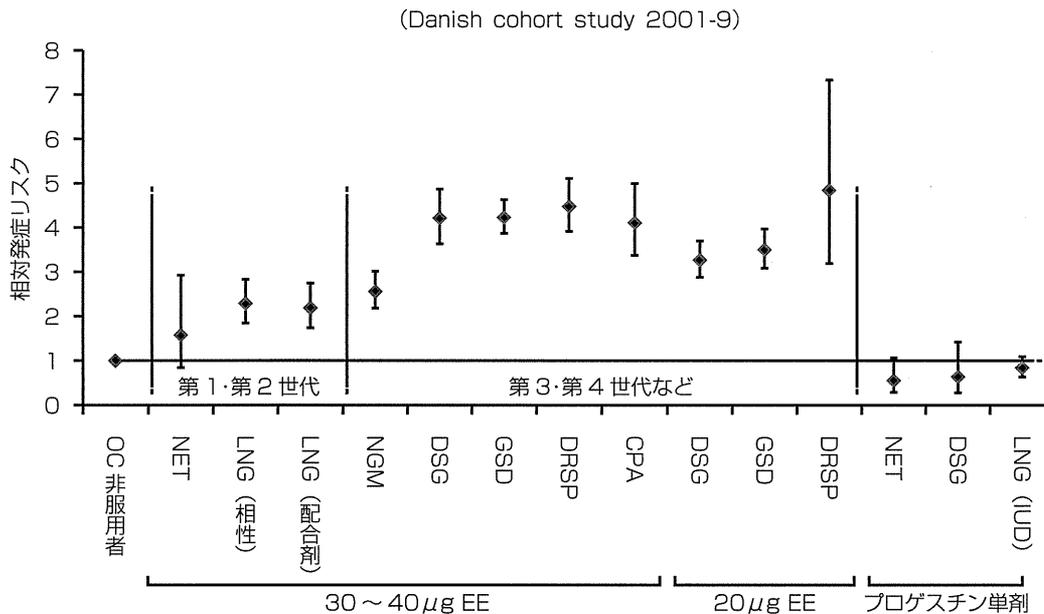


図1 薬剤別の静脈血栓塞栓症発症リスク

OC：oral contraceptives, NET：ノルエチステロン, LNG：レボノルゲストレル, NGM：ノルゲスチメート, DSG：デソゲストレル, GSD：ゲストデン, DRSP：ドロスピレノン, CPA：酢酸シプロテロン；IUD：intrauterine device（子宮内避妊用具）, EE：エチニルエストラジオール
(Lidegaard *et al*, 2011⁴⁾ より引用して作成)

第3世代OCのデソゲストレルや第4世代OCのドロスピレノンはリスクがさらに2倍高い（ $p < 0.001$ vs レボノルゲストレル）と報告されている。なお、プロゲステン単剤ではVTEリスクはOC非服用者と変わらない（図1⁴⁾。年齢階層別のVTE発症リスクでは、15～19歳の発症率を1とした場合、30歳を過ぎてから増加し、35～39歳で4.01、40～44歳で5.29、45～49歳で6.58と増加する（図2⁴⁾。

また、Lidegaard⁵⁾は従来の報告をまとめた総説のなかで、第3世代OCのデソゲストレルおよびゲストデン、第4世代OCのドロスピレノン、そして酢酸シプロテロン含有OCを高リスクOCと位置づけ、VTEの発症リスクは、OC非服用者に対し6倍、低リスクOCと位置付けた第1世代OCのノルエチステロン、第2世代OCのレボノルゲストレル、そしてノルゲスチメート含有OC服用者に対し約2倍としている。一方、虚血性脳卒中や心筋梗塞などの動脈血栓症リスクは、プロゲステンの種類に関係なく差はわずかで約50～100%の増加に留まり、さらにプロゲステン単剤では、発症リスクが約2倍のデ

ポ製剤を除き、VTEも動脈血栓症もリスクは増加しないと結論している。

動脈血栓症に関しては、15年間のデンマークにおけるコホート研究で、虚血性脳卒中は10万人女性年あたり21.4人、心筋梗塞は10万人女性年あたり10.1人の発症であり、絶対リスクは低いとしている。また、プロゲステンの種類によるリスク差は少なく、EEにしても20µg含有OCで0.9～1.7倍に、30～40µg含有OCで1.3～2.3倍に絶対リスクは増加するという⁶⁾。したがって、エキスパートオピニオンとして、35歳未満の女性の第1選択OCは、低リスクOC、なかでも最もエストロゲン含量の少ない第2世代OCが望ましく、35歳以上や血栓性素因、肥満、多嚢胞性卵巣、糖尿病、喫煙、高血圧、前兆を伴う片頭痛などをもつリスクのある女性には高リスクOCは使用すべきでなく、プロゲステン単剤もしくは低リスクOCを慎重に考慮すべきであると提言している⁵⁾。

さらに、最近発表されたイギリスの15～49歳における2001～2013年までの大規模なコホート内症例対象研究の結果を紹介する。過去に指摘されている後方視的研

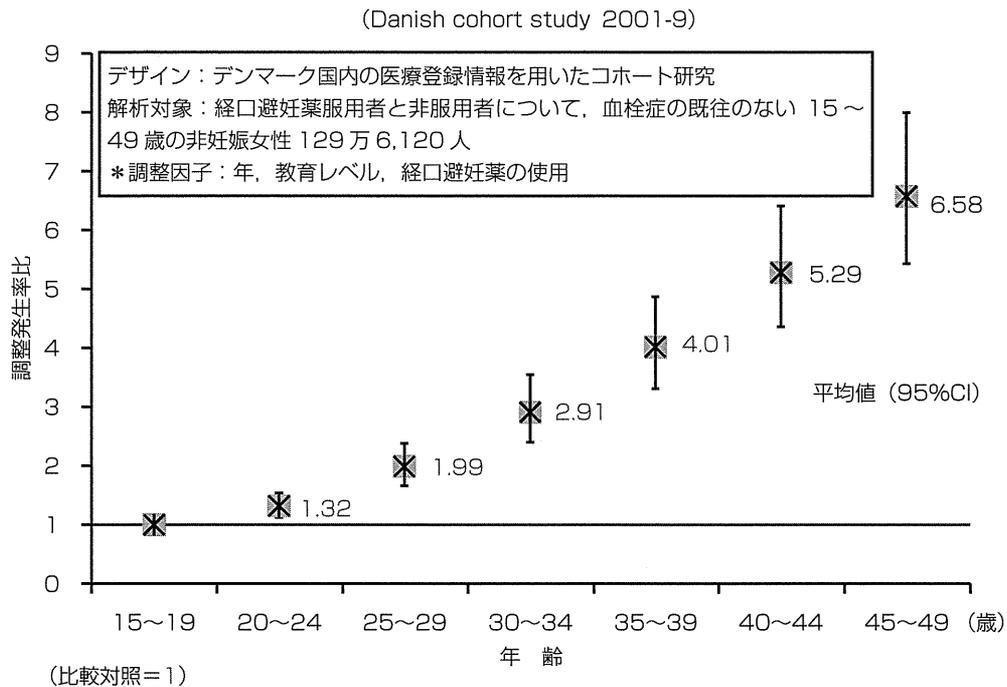


図2 年齢階層別の静脈血栓塞栓症発症リスク

(Lidegaard *et al*, 2011⁴⁾ より引用して作成)

究におけるさまざまな問題点を調整した結果、VTE 10,562 症例の検討において、いかなる OC であっても現在使用中の場合は非使用者に比し、調整オッズ比は 2.97 (95% 信頼区間: 2.78-3.17) と VTE 発症リスクを増加させた。さらに、プロゲスチン種類別では、第 1 世代 OC のノルエチステロンが 2.56 (2.15-3.06)、第 2 世代 OC のレボノルゲストレルが 2.38 (2.18-2.59) であるのに対し、第 3 世代 OC のデソゲストレルが 4.28 (3.66-5.01)、第 4 世代 OC であるドロスピレノンが 4.12 (3.43-4.96) と有意に高かった。そして 10,000 女性年あたりの VTE 発生数は第 2 世代 OC のレボノルゲストレルが 6 人と最も少なく、第 3 世代 OC のデソゲストレルが 14 人と最も多く、やはりプロゲスチンの種類で VTE 発症リスクに差があることが証明された⁷⁾ (日本で発売されているプロゲスチンのみ紹介した)。

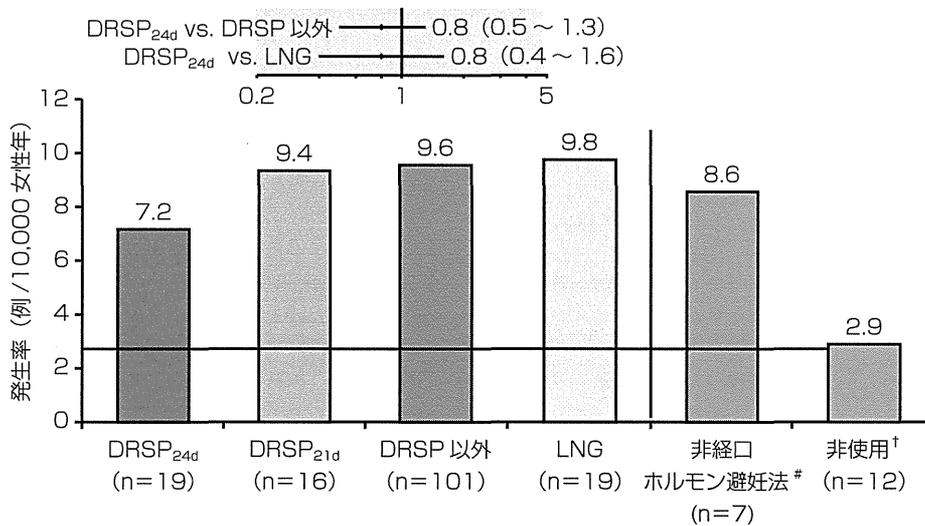
一方、第 4 世代 OC の VTE 発症リスク増加に危惧し、アメリカ食品医薬品局 (FDA) と欧州医薬品庁からの要求を受け、第 4 世代 OC であるドロスピレノン含有 OC (24 日製剤) の短期および長期使用における心血管と全

般的安全性を評価するために計画された、大西洋横断大規模前向き比較アクティブサーベイランス観察研究の結果が 2014 年に報告された⁸⁾。それによれば、ドロスピレノン含有 OC (24 日製剤) は VTE (図 3)⁸⁾ も動脈血栓症も第 2 世代 OC のレボノルゲストレルを含め他の OC とは有意差が認められなかった。すなわち、第 4 世代ドロスピレノンの VTE 発症リスクは、第 2 世代 OC に対して 0.8 (0.4-1.6)、ドロスピレノン以外の OC に対して 0.8 (0.5-1.3)、動脈血栓症発症リスクは、第 2 世代 OC に対して 0.7 (0.2-1.7) という結果であった。これらは後方視的研究と前方視的研究の相違ともいえるが、今後のさらなる疫学的調査の結果が待たれる。

なお、OC とは異なり、プロゲスチン単剤の VTE 発症リスクは OC 非使用者と同等であるとされているのは前述した通りである^{4) 5)}。Mantha⁹⁾ は、8 つの調査研究のメタアナリシスの結果より、プロゲスチン単剤の VTE 相対リスクは全体として 1.03 (0.76-1.39)、サブ解析としてプロゲスチン単剤のピルでは 0.90 (0.57-1.45)、プロゲ

アメリカ食品医薬品局 (FDA) と欧州医薬品庁 (EMA) からの要求を受け、ドロスピレノン含有 OC_{24d} の短期および長期使用における心血管と全般的な安全性を評価するために計画された、大西洋横断大規模前向き比較アクティブサーベイランス観察研究 (INAS-OC : International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives)

VTE 報告数 : 162 例 (合計)



DRSP_{24d} : ドロスピレノン 24 日製剤,
DRSP_{21d} : ドロスピレノン 21 日製剤,
LNG : レボノルゲストレル,
IUD : intrauterine device (子宮内避妊用具)

: 注射剤, インプラント, LNG-IUD, 膣リング, 貼付剤
† : 妊娠・分娩関連の VTE 症例 7 例を除く

図③ 静脈血栓塞栓症発生率 (INAS-OC)

(Dinger J *et al.*, 2014⁹⁾ より引用して作成)

スチン IUD (intrauterine device : 子宮内避妊用具) では 0.61 (0.24-1.53) と低かったが、プロゲスチン注射剤では 2.67 (1.29-5.53) とやや高いので、今後の調査が必要と報告している (図④)⁹⁾。そして、2014 年になって日本ではじめてレボノルゲストレル含有 IUD が保険適用され、血栓症高リスクの患者に対する使用が今後期待される。

2. わが国における血栓症発症の実態調査

女性ホルモン剤と血栓症に関する近年の日本での調査報告は、2002 年に全国 1,083 の産婦人科施設で実施された Adachi らの 1992~2001 年の 10 年間の調査しかなく、

最近 10 年間全国規模の実態調査はまったくおこなわれていない。しかも上記調査では 10 年間で 53 症例の報告があったのみである¹⁰⁾。

しかし、日本人には血栓性素因としてのプロテイン S (PS) 異常症 (このうち徳島変異は日本人 55 人に 1 人と推定) が 2~3% と多く、30~50 人に 1 人程度は女性ホルモン剤使用中に血栓症を発症する可能性が高くなる。2008 年には女性ホルモン剤の一部は月経困難症の保険適用を取得し、ここ数年で処方量が増加しているため、女性ホルモン剤投与中の血栓症は増加の一途をたどっていると予測されている。こうしたなか、女性ホルモン剤投与中患者の死亡例を受けて 2013 年 8 月と 10 月には製薬会社から「適正使用のお願い」が、さらには 2014 年 1 月にブルーレーターである「安全性速報」が出され、日本

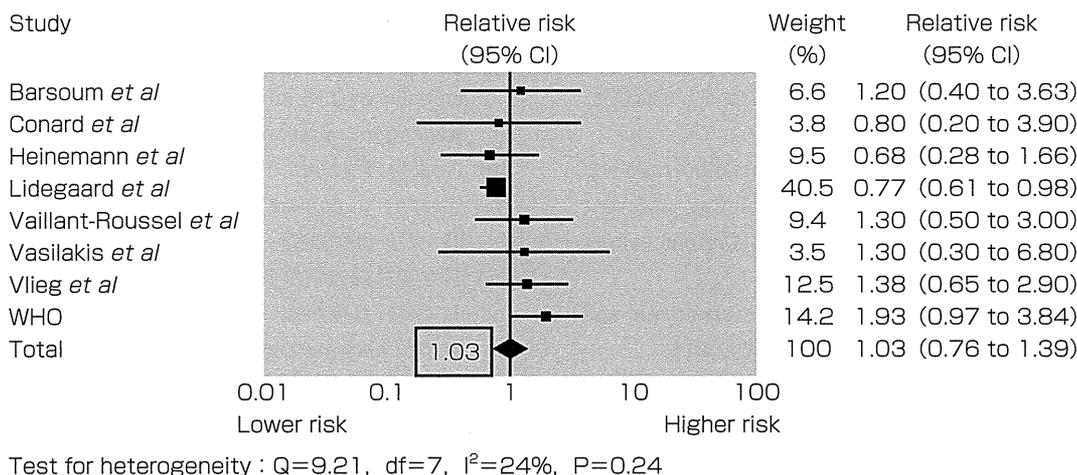


図4 プロゲステチン単剤 OC 使用者における静脈血栓塞栓症の調整相対リスク (対 OC 非使用者)
(Mantha S *et al*, 2012⁹⁾ より引用)

産科婦人科学会¹¹⁾をはじめ関連学会からホームページ上に「女性ホルモン剤使用中患者の血栓症に対する注意喚起」が出されるに至った。この問題はマスメディアでも取り上げられ、もはや日本人でも欧米人と同様に女性ホルモン剤使用時には血栓症に対する注意が必須のものとなった。

太田らは2011年11月と12月に全国9,383施設にVTEの前向き調査をおこない、2,722施設から回答を得た。その結果、2011年の年間推定発症数は、肺塞栓症 (pulmonary embolism : PE) が16,096人、深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) が24,538人と試算されたが、この推定発症数は1996年以降年々増加していることが判明した¹²⁾。この調査のなかでOC服用との関連をみたところ、PE (すべてDVT合併) が10人、DVTのみが7人みられた。PEに限ってみると、40歳以上が6人、BMI25以上が5人と比較的高齢者や肥満の関与が示唆されたが、30歳代前半で正常BMIの1人に血栓性素因 (詳細不明) がみられている。血栓性素因を有している場合は、単にOCを服用することがPEのリスクになりうることを示唆する結果と言えよう (未発表データ)。

そこで現在、われわれは、女性ホルモン剤使用中に発症したVTEおよび動脈血栓症の発症頻度とその記述疫学像を明らかにし、もって安全な女性ホルモン剤使用に資することができることを目的として、最近10年間に

における女性ホルモン剤使用によるVTEおよび動脈血栓症の後方視的研究をおこなっている¹³⁾。45%を超える回答率でAdachiらの10年間で53症例という報告数をはるかに凌駕する症例が集積されつつある。今後これらの調査結果を解析することにより、女性ホルモン剤使用中に発症した血栓症の発症頻度やリスク因子などを明らかにし、安全な女性ホルモン剤使用に関する提言をおこなう予定であるが、このなかで血栓性素因がどの程度のリスク因子になるのか明らかになるかもしれない。しかし、本調査はあくまで後方視的な調査であるので、今後前方視的な調査研究による解明が望まれる。

おわりに

プロゲステチンの世代別のリスクに関しては現在もなお明確な結論は出ていないが、日本人でもOCを服用すれば一定頻度でVTEをはじめ動脈血栓症のリスクを高めることは紛れもない事実である。次回から日本人の血栓症発症リスクについてわれわれのより詳細なデータを紹介する。

● 文 献 ●

1) 小林隆夫ほか：女性ホルモン剤と血栓症の歴史. *Thromb Med* 4 : 373-377, 2014

- 2) 小林隆夫ほか：経口避妊薬と活性化プロテインC凝固制御系. *Thromb Med* **5** : 73-77, 2015
- 3) 小林隆夫ほか：経口避妊薬と活性化プロテインC抵抗性. *Thromb Med* **5** : 171-175, 2015
- 4) Lidegaard Ø *et al* : Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* **343** : d6423, 2011
- 5) Lidegaard Ø : Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf* **13** : 1353-1360, 2014
- 6) Lidegaard Ø *et al* : Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* **366** : 2257-2266, 2012
- 7) Vinogradova Y *et al* : Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism : nested case-control studies using the QResearch and the CPRD databases. *BMJ* **350** : h2135, 2015
- 8) Dinger J *et al* : 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, 2014
- 9) Mantha S *et al* : Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception : a meta-analysis. *BMJ* **345** : e4944, 2012
- 10) Adachi T *et al* : Thromboembolism during hormone therapy in Japanese women. *Semin Thromb Hemost* **31** : 272-280, 2005
- 11) 日本産科婦人科学会：低用量ピルの副作用について心配しておられる女性へ. 2013.12.27
http://www.jsog.or.jp/news/html/announce_20131227.html
- 12) 太田覚史ほか：肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 全国調査研究. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」平成 25 年度総括・分担研究報告書, pp.163-169, 2014
- 13) 小林隆夫：ほか：女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究－最近 10 年間における女性ホルモン剤使用による静脈血栓症及び動脈血栓症の後方視的研究－. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」平成 25 年度総括・分担研究報告書, pp.145-148, 2014

経口避妊薬と活性化プロテインC抵抗性

小林隆夫¹⁾ 杉浦和子²⁾

Kobayashi Takao, Sugiura Kazuko

1) 浜松医療センター院長

2) 浜松医科大学健康社会医学講座

●ポイント●

- ①経口避妊薬（OC）服用者では遊離型プロテインS（PS）および遊離型組織因子経路抑制因子（TFPI）抗原量が低下し、活性化プロテインC（APC）抵抗性となる。
- ②OC服用者では性ホルモン結合グロブリン（SHBG）が増加し、APC抵抗性となる。
- ③エストロゲンはPS遺伝子（*PROS1*）のdown-regulationによりPS発現を抑制する。
- ④プロゲステンはPS遺伝子のup-regulationによりPS発現を増強する。
- ⑤OCの種類による易血栓性の差は、OCに含まれるエストロゲンとプロゲステンの組合せによりPS発現抑制に差が出ることで理由と推察される。

●Key Words●

活性化プロテインC（APC）抵抗性、プロテインS（PS）、組織因子経路抑制因子（TFPI）、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、エストロゲン、プロゲステン

はじめに

海外では経口避妊薬（oral contraceptives：OC、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、わが国では月経困難症の治療薬（low dose estrogen progestin：LEP）として保険適用され、その服用者は増加の一途を辿っている¹⁾。連載「女性ホルモン剤と血栓症」シリーズ第1回目では女性ホルモン剤と血栓症の歴史²⁾を、第2回目ではOC/LEPの血栓症発症機序について活性化プロテインC（activated protein C：APC）凝固制御系およびAPC感受性比（APC sensitivity ratio：APC-sr）³⁾に関して解説したが、第3回目では、OC/LEP服用とAPC-srの実際について紹介し、プロゲステン世代別で静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）発症頻度が異なる機序について考察する。

1. APC-sr と APC 抵抗性^{4)~6)}

APC抵抗性は、内因性トロンビン産生能（endogenous thrombin potential：ETP）に基づくAPC-srを測定することによって把握できる。ETPとは、合成基質（S-2238）を用いて血漿中のトロンビン産生を経時的に測定する方法で、現在では合成基質に代り蛍光基質（ZGGR-AMC）を用いた測定法となっている。すなわち、クエン酸加血漿にリン脂質、ヒトリコンビナント組織因子を添加し37℃加温の後、蛍光基質およびCaCl₂を添加し外因系凝固反応を惹起する。生成されたトロンビンは蛍光基質の発色基を切断し、その後アンチトロンビンにより中和され、反応が終結する。一部トロンビンは α_2 マクログロブリンとも結合し、蛍光基質との反応をつづけるため、コンピュータ解析によりその影響を除外する。