

## 先天性血栓性素因保有者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する 診療ガイドラインの策定

研究分担者 浜松医療センター 院長 小林 隆夫  
研究協力者 浜松医科大学健康社会医学講座 教授 尾島 俊之  
名古屋市立大学大学院看護学研究科 講師 杉浦 和子

### 研究要旨

【目的】本研究では、先天性血栓性素因保有者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定を目的とする。【方法】研究方法としては、今までの厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業のデータベース、および The Japan VTE Treatment Registry Study、日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査から血栓性素因保有者を抽出し、その背景を探り、診療ガイドラインの策定の一助とする。【結果】産科症例の解析では、妊産褥婦に発症する静脈血栓塞栓症（VTE）のうち血栓性素因保有者は、妊娠中発症が 15.4%、産褥期発症が 6.9%であり、妊娠中発症が多い。とくに血栓性素因を有する妊婦は妊娠中発症が多い。肺塞栓症（PE）と深部静脈血栓症（DVT）に関する全国調査では、血栓性素因保有者の発症時の平均年齢は 46.9 歳と若年者に多かったが、血栓性素因保有者は、PE で 2.1%、DVT で 1.8%であり、妊産褥婦に比し低い傾向にあった。女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究では、2004 年から 2013 年までの 10 年間に 581 件（VTE394 件、動脈血栓塞栓症（ATE）154 件、部位不明の血栓症 33 件）が報告され、発症頻度は欧米人よりわずかに低い程度であった。服用期間別の発症数では、服用開始 90 日までが最も発症頻度が高かった。BMI 別 VTE リスクでは、BMI 標準体重群を基準とした肥満群（BMI $\geq$ 25）リスクは 2 倍以上であった。年齢別血栓塞栓症では、年齢の増加とともに VTE の占める割合が減少し、ATE の占める割合が有意に増加する傾向があった。また予後に関しては、ATE は VTE に比し有意に予後不良例が多いこと等が明らかになった。死亡率は約 20 万人年に 1 人と極めて低かったが、日本人でも欧米人と同様な傾向であることが判明した。さらに、全 VTE 患者に占める血栓性素因保有者の割合は 4%前後で、周術期 PE では 2%弱であった。【考察及び結論】血栓性素因のうち PS 欠乏症に特化した結果は得られていないものの、従来報告してきたように活性化プロテイン C 感受性比および PS 比活性の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用中患者の血栓症予知に有用の可能性がある。現時点でわれわれが考えている血栓性素因保有妊婦の診療指針（私案）は、基本的には妊娠中は通常の臨床的観察に加え、分娩後まで低用量未分画ヘパリンの予防的皮下注射を行うことが推奨される。アンチトロンビン（AT）欠乏症妊婦での AT 濃縮製剤の投与等付加的治療に関しては今後検討を重ねなければならないが、蓄積されたデータの解析や文献を参考にしながら、適切な予知方法を盛り込んだ診療ガイドラインの策定を行いたい。

## A. 研究目的

日本人には血栓性素因としてのプロテイン S (PS) 欠乏症 (PS 徳島変異は日本人 55 人に 1 人と推定) が多く、妊娠中や女性ホルモン剤使用中に血栓症を発症することがある。しかし、妊娠前や女性ホルモン剤使用前に本症と診断されていることはほとんどなく、対応に苦慮することが多い。本研究では、先天性 PS 欠乏症をはじめとする血栓性素因保有者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定を目的とする。

## B. 研究方法

研究方法としては、まずは下記の厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業のデータベースから血栓性素因患者を抽出し、その背景を探り、診療ガイドラインの策定の一助とする。

1. 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症 (VTE) の調査 (平成 17-19 年度同事業)
2. 肺塞栓症 (PE) と深部静脈血栓症 (DVT) の頻度、臨床的特徴に関する研究 (同上)
3. 入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究 (平成 20-24 年度同事業)
4. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子 (平成 20-22 年度同事業)
5. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究 (平成 23-25 年度同事業)
6. 不育症を対象とした先天性血栓性素因に関する研究 (平成 23-25 年度同事業)
7. 女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究 (平成 25 年度同事業)

さらに、下記 2 つの調査研究結果も参考とし、総合的に考察して診療ガイドラインを策定する。

8. The Japan VTE Treatment Registry

Study (急性 VTE の他施設共同観察研究 2009-2010)

9. 日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査 (2002 年-2013 年)

妊娠管理に関しては、血栓症の発症時期や発症リスクを明らかにし、妊娠中の PS 測定において血栓性素因を有しているのか、単に妊娠中に PS 活性が低下しただけなのかの判別可能なシステムを確立したい。経口避妊薬 (OC) に関連した血栓塞栓症の報告は海外では多いものの日本人における実態は不明である。この実態調査としてわれわれは 2 つの研究を行ってきた。一つは「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」、もう一つは「独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のデータベースを用いた日本における OC の副作用としての血栓塞栓症」である。これらの調査によって日本初のエビデンスを確立するとともに、PS 欠乏症等の血栓性素因保有者における安全な処方方法を提言し、服用前および服用中の最適な検査法として活性化プロテイン C 感受性比 (APC-sr) や PS 比活性 (PS 活性/PS 抗原量) 等を盛り込んだ診療ガイドラインを策定したい。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則り、研究実施施設の倫理委員会の承認を得た後にすでに実施しているため、有害事象が起こる可能性はない。また、既存資料等のみを用いるため、個々の患者からインフォームドコンセントを得ることはしない。さらに患者情報については、連結不可能匿名化された情報のみを収集し、個人情報情報は収集しないため倫理的に問題ないと考える。なお、上記の研究の実施につい

ては、研究実施時にホームページで公開している。

## C. 研究結果

研究方法の中から主なものを抜粋して報告する。

### (1) 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査

産科症例のみで見ると、VTE は 187 例が登録され、妊娠中発症が 130 例、産褥期発症が 58 例であった(1 例は妊娠中に DVT 発症し、産褥期に PE を発症したので、重複)。この中で血栓性素因保有者は、妊娠中発症が 20 例(15.4%)、産褥期発症が 4 例(6.9%)であった。妊娠中発症は、PS 欠乏症が 7 例、アンチトロンビン(AT)欠乏症が 6 例、プロテイン C(PC)欠乏症が 3 例、抗リン脂質抗体症候群が 4 例で、産褥期発症は PC 欠乏症が 2 例、抗リン脂質抗体症候群が 2 例であった。また、上記すべての VTE において、日本産科婦人科学会の周産期委員会が行った 2005 年の周産期統計から VTE 未発症者 110,092 件の分娩症例をコントロールとして血栓症の家族歴・既往歴のオッズ比を計算すると、VTE 全体では 209.7(95%信頼区間:130.5-337.0)、妊娠中発症では 247.1(同:146.3-417.3)、産褥期発症では 111.0(同:39.1-314.6)であった。

### (2) 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究

血栓性素因保有者は 24 例(男性 10 例、女性 14 例)で、PE は 16 例(うち 13 例は DVT 合併)、DVT 21 例であった。発症時の平均年齢は 46.9 歳(21 歳 - 85 歳)であった。この調査では全体で PE が 778 例、DVT が 1186 例登録されたので、血栓性素因保有者は、PE で 2.1%、DVT で 1.8%であ

った。なお、PE と DVT 合併の 1 例は OC と関連性があった。

### (3) 女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究

PMDA のデータベースを用いた日本における女性ホルモン剤の副作用としての血栓塞栓症の調査結果は下記の通りである。

#### 1) 2004 年から 2013 年までの血栓塞栓症発症報告数

10 年間に 581 件の報告を抽出した。その内訳は、VTE 394 件、動脈血栓塞栓症(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。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。

#### 2) 血栓塞栓症の服用期間別発症数

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、1 例は 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数に関しては、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。そのうち特に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

2009年から2013年まで5年間の血栓塞栓症は439件(VTE313件、ATE103件、部位不明の血栓症23件)で、1万人年あたりの発症頻度(発症報告数/年間推定処方患者数)を算出した。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、ATEが0.37、すべての血栓塞栓症が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が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に発症頻度の差が見られたもののATEではほとんど差が見られなかった。

### 4) 月経困難症治療薬3剤の使用者における年齢階層別の推定発症頻度

VTE、ATE、およびすべての血栓塞栓症において、月経困難症治療薬3剤(low-dose estrogen progestin (LEP)2剤:第1世代OCと第4世代OC、およびプロゲスチン単剤のジェノゲスト)使用者の2009年から2013年までの1万人年あたりの年齢階層別血栓塞栓症推定発症頻度は、10歳代から50歳代すべての年代では、月経困難症治療薬3剤でそれぞれ2.38、0.63、3.17であったが、LEP2剤ではそれぞれ3.26、0.81、4.28と高く、ジェノゲストではそ

れぞれ0.13、0.17、0.30と低かった。また、すべての血栓塞栓症での発症リスクは加齢とともに増加した。すなわち、40歳代では月経困難症治療薬3剤で4.61、LEP2剤で7.31となり、50歳代ではそれぞれ6.49、13.16と増加した。なお、50歳代では、LEP2剤でVTEが8.46、ATEが3.76と高く、50歳以降ではVTEのみならずATEも高くなることが明らかになった。一方、この傾向はジェノゲストではみられず、すべての血栓塞栓症で発症頻度は低かった。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、加齢にも拘わらず発症頻度は低いものと推定された。

### 5) 肥満指数(BMI)分類別の年齢調整オッズ比

581件の血栓塞栓症のうち年齢とBMIが明確であった306件(VTE226件、ATE72件、部位不明の血栓症8件)を解析対象とした。年齢調整オッズ比は標準体重群(BMI:18.5-24.9)を1として算出し、やせ群(BMI<18.5)ではVTEが0.46、ATEが0.76、すべての血栓塞栓症が0.51で、肥満群(BMI≥25)ではVTEが2.32、ATEが1.16、すべての血栓塞栓症が1.83であった。

### 6) 10歳ごとの年齢別血栓塞栓症

年齢の増加とともにVTEの占める割合が減少し、動脈血栓塞栓症(ATE)の占める割合が有意に増加する傾向があることが初めて明らかになった。

### 7) 予後に関しては、ATEはVTEに比し有意に予後不良例が多かった。血栓塞栓症発症報告数は40歳代で最も多かったものの、年齢別予後では有意差はみられなかった。

### 8) 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。これは年間ほぼ20万人に1人の確率と考えられる。

#### **(4) The Japan VTE Treatment Registry Study**

VTEのリスク因子としての血栓性素因の頻度を見ると、VTE1,076例中で44例(4.1%)、症候性PE338例中で12例(3.6%)、DVT738例中で32例(4.3%)であった。VTEの既往例では、同様に66例(6.1%)、21例(6.2%)、45例(6.1%)、OCまたはホルモン補充療法では、同様に28例(2.6%)、8例(2.4%)、20例(2.7%)、妊娠中および産褥期症例では、同様に19例(1.8%)、4例(1.2%)、15例(2.0%)であった。

#### **(5) 日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査**

2002年-2013年までの12年間の全危険因子に占める平均は、血栓性素因が1.68%、妊娠が2.67%、OC内服が0.38%であった。

#### **(6) 血栓性素因保有患者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定**

現時点でわれわれが考えているPSを含めた血栓性素因保有妊婦の診療指針(私案)は以下のとおりである。すなわち、妊娠中は通常の臨床的観察に加え、分娩後まで低用量未分画ヘパリンの予防的皮下注射を行うことが推奨される。AT欠乏症妊婦では、基本的なヘパリン投与に加え、VTEを合併している場合はAT活性が70%以上になるように、AT濃縮製剤1500単位/日を適宜投与する。しかし、VTEを合併していない場合の併用投与に関する見解は一致していないので、臨床症状で判断することになる。PS欠乏症およびPC欠

乏症妊婦もAT欠乏症妊婦と同様、ヘパリン投与が基本である。VTEを合併した場合はAPC濃縮製剤も使用可能であるが、半減期が短く高価なため、臨床的にはヘパリン投与が推奨される。なお、抗リン脂質抗体症候群の場合、習慣流産に対しては、低用量アスピリンとヘパリンによる抗凝固療法が標準的治療法である。拳児希望の時点からアスピリン(81mgもしくは100mg/日)を開始し、子宮内妊娠が確認できた時点からヘパリン(5000単位を2回/日皮下注射)投与するのが一般的である。

#### **D. 考察**

「産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査(2001年から2005年)」から産科症例の解析によれば、妊産褥婦に発症するVTEでは、血栓性素因保有者は、妊娠中発症が15.4%、産褥期発症が6.9%であり、妊娠中発症が多い傾向にある。とくにPS欠乏症やAT欠乏症を有する妊婦は妊娠中発症が多いものと思われる。また、VTE症例で血栓症の家族歴・既往歴を有する患者のオッズ比は209.7(95%信頼区間:130.5-337.0)と極めて高く、とくに妊娠中発症の方が産褥期発症よりも高かった。すなわち、血栓性素因を有する妊婦を含め血栓症の家族歴・既往歴を有する妊婦は妊娠初期からの注意が必要である。

「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究」のデータでは、血栓性素因保有者の発症時の平均年齢は46.9歳と若年者に多かったが、血栓性素因保有者は、PEで2.1%、DVTで1.8%であり、妊産褥婦に比し低い傾向にあった。このデータをみても、血栓性素因保有者が妊娠すると初期からの注意が必要と思われる。

「女性ホルモン剤と血栓症に関する全

国調査研究」では、PMDA に報告された症例に限られるものの、日本の OC 服用者の血栓塞栓症の発症率をはじめ年齢別発症頻度および予後に関する結果等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、プロゲスチン世代別にかかわらず服用開始 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ることが明らかになった。日本人でも欧米人同様、肥満および加齢と関係していることがはじめて明らかになった。すべての血栓塞栓症リスクは、40 歳以上は 20 歳代と比較して 3 倍以上に増加していた。今回のデータでは、10 歳代の発症頻度が 20 歳代や 30 歳代と比較してやや高いように見えるが、この理由は明らかではない。10 歳代での処方量が少ないにも拘わらず、たまたま VTE 症例が報告された可能性があるが、若年者発症の場合、血栓性素因が関与している可能性を否定できない。月経困難症に対する女性ホルモン療法は、日本において 2008 年以降に保険適用されたが、この治療を受ける患者の増加とともにそれに関連する血栓塞栓症も増加している。OC を服用すれば 10 歳代から 50 歳代まですべての年齢で発症し得るうえ、若年層だからといって必ずしも予後良好とは言えない。死亡率は約 20 万人年に 1 人と極めて低かったが、日本人でも欧米人と同様な傾向であることが判明した。

したがって、OC や LEP を処方する際には、そのリスクとベネフィットを十分に説明し、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。

また、全 VTE 患者に占める血栓性素因保有者の割合は 4%前後で、周術期 PE では 2%弱であった。今回の検討では血栓性素因のうち PS 欠乏症に特化した結果は得られていないものの、従来報告してきたように、「入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究」で得られた血栓症の有用な予知マーカーである APC-sr、PS 活性および PS 比活性 の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用中患者の血栓症予知に資する可能性があり、さらには PS 欠乏症等の血栓性素因を有する場合は、極めて有用である可能性を秘めている。

現時点でわれわれが考えている血栓性素因保有妊婦の診療指針としては、基本的には妊娠中は通常の臨床的観察に加え、分娩後まで低用量未分画ヘパリンの予防的皮下注射を行うことが推奨される。

## E. 結論

今回の検討で日本人の女性ホルモン剤使用者における血栓塞栓症の実態が初めて明らかになった。血栓性素因のうち PS 欠乏症に特化した結果は得られていないものの、従来から報告してきたように血栓性素因を有する妊婦を含め血栓症の家族歴・既往歴を有する妊婦は妊娠初期からの注意が必要であり、APC-sr および PS 比活性 の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用者の血栓症予知に有用である可能性がある。血栓性素因保有者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定に関しては、引き続き十分に検討を重ねなければならないが、蓄積されたデータの解析や文献を参考にしながら、適切な予知方法を盛り込んだ診療ガイドラインの策定を行いたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormone contraceptives in Japanese compared with Western women. J Obstet Gynaecol Res 2017. doi:10.1111/jog.13304
- Oda T, Itoh H, Kawai K, Oda-Kishimoto A, Kobayashi T, Doi T, Uchida T, Kanayama N: Three successful deliveries involving a woman with congenital afibrinogenemia - conventional fibrinogen concentrate infusion vs. 'as required' fibrinogen concentrate infusion based on changes in fibrinogen clearance. Haemophilia 2016 Sep;22(5):e478-81. doi: 10.1111/hae.13054. Epub 2016 Aug 1.
- Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. Thromb Res 137: 11-16, 2016
- Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. Thromb Res 136: 1110-1115, 2015
- Murakami M, Kobayashi T, Kubo T, Hata T, Takeda S, Masuzaki H. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynaecol Res 41(8): 1161-1168, 2015
- Makino S, Takeda S, Kobayashi T, Murakami M, Kubo T, Hata T, Masuzaki H. National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: Investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynaecol Res 41(8): 1155-1160, 2015
- Sakon M, Maehara Y, Kobayashi T, Kobayashi H, Shimazui T, Seo N, Crawford B, Miyoshi I. Economic burden of venous thromboembolism in patients undergoing major abdominal surgery. Value in Health Regional Issues 6C: 73-79, 2015
- 小林隆夫: 深部静脈血栓症. 小澤敬也, 中尾眞二, 松村到編集, 血液疾患最新の治療 2017-2019. 南江堂, 東京, pp252-255, 2017
- 小林隆夫, 杉浦和子: 血栓症・脳卒中. 性ステロイドホルモンの副作用の疫学. 臨床婦人科産科 71(1): 140-147, 2017
- 小林隆夫: HELLP 症候群, 子癇, 非典型 HUS の関係. 宮川義隆, 松本雅則, 南学正臣編, 血栓性微小血管症 (TMA) 診断・治療マニュアル. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp92-93, 2016
- 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症 (VTE). 日本周産期・新生児医学会 教育・研修委員会編集, 症例から学ぶ周産期診療ワ

- ークブック. I 母体編 2. 妊娠中期後期の異常. メディカルビュー社, 東京, pp52-56, 2016
- 小林隆夫: 血栓性素因と血栓塞栓症. ハイリスク妊娠の外来診療パーフェクトブック. 産婦人科の実際 臨時増刊号 65(10): 1423-1434, 2016
  - 小林隆夫: 下肢浮腫. 特集 妊産婦の訴えにひそむ重大疾患. ペリネイタルケア 35(8): 770-775, 2016
  - 杉浦和子, 小林隆夫, 尾島俊之: 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(7): 826-831, 2016
  - 小林隆夫: 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(7): 821-825, 2016
  - 小林隆夫: 肺血栓塞栓症を防ぐ. 周産期医学 46(3): 317-322, 2016
  - 杉浦和子, 小林隆夫: 女性ホルモン剤を安全に使用するために. Thromb Med 6(2): 150-151, 2016
  - 杉浦和子, 小林隆夫: 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(1): 62-66, 2016
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 25(2): 43-58, 2016
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 低用量経口避妊薬(OC)と血栓症. 吉川史隆, 倉智博久, 平松祐司編集, 産科婦人科疾患最新の治療 2016-2018, 南江堂, 東京, pp47-49, 2016
  - 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の予防と治療指針. 岡元和文編著, 救急・集中治療最新ガイドライン 2016-'17, 総合医学社, 東京, pp311-315, 2015
  - 杉浦和子, 小林隆夫: 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. Thromb Med 5(4): 342-347, 2015
  - 小林隆夫: 周産期の電話相談~テレフォントリアージ. 産科編 妊婦 12 週から 36 週まで. 静脈瘤ができたのですが. 周産期医学 45(11): 1551-1552, 2015
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤の安全な処方と血栓症への対策. 産婦人科の実際臨時増刊号 64(11): 1402-1410, 2015
  - 小林隆夫: 妊娠中および産褥期の静脈血栓塞栓症. 福田幾夫責任編集, 臨床医のための静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル. 第 6 章 特殊な病態下の静脈血栓塞栓症の診断と治療. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp373-382, 2015
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と静脈血栓塞栓症(VTE). 福田幾夫責任編集, 臨床医のための静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル. 第 1 章 静脈血栓塞栓症の病理と病態. トピックス 4. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp84-85, 2015
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と血栓症 - 海外における報告を中心に -. Thromb Med 5(3): 255-260, 2015
  - 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会誌 36: 90-97, 2015
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症. 日本女性医学学会雑誌 22(2): 153-158, 2015
  - 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防と治療. 一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎編著, 新・血栓止血血管学 血管と血

- 小坂. 金芳堂, 京都, pp102-110, 2015
- ・ 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と活性化プロテインC抵抗性. *Thromb Med* 5(2): 171-175, 2015
  - ・ 小林隆夫: 肺血栓塞栓症. 日本の妊産婦を救うために2015. 日本産婦人科医学会医療安全委員会監修, 関沢明彦, 長谷川潤一編集, 東京医学社, 東京, pp165-173, 2015
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症. 特集 高齢妊娠を知る. 産婦人科の実際 64(4): 527-534, 2015
  - ・ 小林隆夫, 杉浦和子: 日本人に多い先天性凝固阻止因子欠乏症について教えてください. 特集/OC・LEPの静脈血栓塞栓症リスク Q&A. 産科と婦人科 82(4): 361-370, 2015
  - ・ 小林隆夫: 産婦人科医のための血栓症大全. 小林隆夫監修. ノーベルファーマ株式会社, 富士製薬工業株式会社, 日本新薬株式会社発行, カンナル印刷, 東京, pp1-72, 2015
  - ・ 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と活性化プロテインC凝固制御系. *Thromb Med* 5(1): 73-77, 2015
  - ・ 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, pp215-229, 2015
  - ・ 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症の歴史. *Thrombosis Medicine* 4(4): 69-73, 2014
  - ・ 小林隆夫: 妊娠中の血栓塞栓症. 産婦人科分野監修: 小西郁生. 今日の臨床サポート(改訂第2版). 永井良三, 木村健二郎, 上村直実, 桑島巖, 今井靖, 名郷直樹, 編. エルゼビア・ジャパン, 2014 (<http://clinicalsup.jp/jpoc/>)
  - ・ 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の治療と予防指針. 岡元和文編著, 救急・集中治療最新ガイドライン 2014-'15, 総合医学社, 東京, pp303-307, 2014
  - ・ 小林隆夫: 検査値のみかた Dダイマー. 最新女性医療 1(1): 52-53, 2014
  - ・ 小林隆夫: 出血性疾患・血栓性疾患の妊娠・分娩管理. 臨床血液 55(8): 925-933, 2014
  - ・ 小林隆夫: わが国における静脈血栓塞栓症の最近の動向. 産科と婦人科 81(8): 933-938, 2014
  - ・ 小林隆夫: 癌関連血栓症患者の血栓予防に関するガイダンス(再発血栓症と出血を含む). ISTH(国際血栓止血学会のSSC版). *International Review of Thrombosis* 9(2): 48-51, 2014
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防対策. 日本臨牀 72(7): 1303-1308, 2014
  - ・ 小林隆夫: 特集 管理法はどう変わったか?: 温故知新 産科編. 妊婦血栓塞栓症. 周産期医学 44(3): 391-395, 2014
  - ・ 小林隆夫: 低用量ピルによる血栓症リスク. 日本医事新報 No4690: 60-61, 2014
- ## 2. 学会発表
- ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー in 岡山. 岡山, 2017.2.11
  - ・ 小林隆夫: 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. 第21回日本生殖内分泌学会学術集會ランチョンセミナー, 大阪, 2017.1.14
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リ

- スク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー IN 山梨県立中央病院, 甲府, 2016.12.16
- 小林隆夫: 産婦人科領域における静脈血栓塞栓症の現況と予防対策 女性ホルモン剤を中心に . 第 62 回愛媛県産婦人科医会学術集談会および第 28 回愛媛県産婦人科医会臨床集談会, 松山, 2016.12.10
  - 小林隆夫: 院内における静脈血栓塞栓症予防の実践. 呉共済病院 VTE オープンカンファレンス, 呉, 2016.12.2
  - 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 21 回 VTE 医療安全セミナー in 札幌. 札幌, 2016.11.26
  - 保田知生, 山田典一, 椎名昌美, 武田亮二, 春田祥治, 小林隆夫, 中野起: 肺塞栓症と深部静脈血栓症および静脈血栓塞栓症における患者実態のアンケート調査報告. 第 23 回肺塞栓症研究会 2016.11.26 東京
  - 小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓塞栓症 update. いわき市産婦人科部会講演会, いわき, 2016.11.11
  - 小林隆夫: 産科領域における危機的出血と静脈血栓塞栓症. 第 67 回日本輸血・細胞治療学会東海支部例会特別講演, 名古屋, 2016.11.5
  - 小林隆夫: 先天性 ATIII 欠乏症妊婦の管理. 第 34 回周産期医療研究会ランチョンセミナー, 奈良, 2016.10.29
  - 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 20 回 VTE 医療安全セミナー in 高松. 高松, 2016.10.23
  - Kobayashi T, Tsuda T. Activated protein C sensitivity ratio (APC-sr) and protein S-specific activity are useful predictive markers for venous thromboembolism (VTE). The 1st Joint Meeting of ISFP and PA Workshop, Shizuoka, 2016.10.19
  - 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 19 回 VTE 医療安全セミナー in さいたま. 大宮, 2016.10.9
  - 小林隆夫: 身近に潜むエコノミークラス症候群の予防 - 来たるべき巨大地震に備えて -. 愛知県医師会主催 県民向け医療安全に関する講演会 2016.10.5
  - 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 18 回 VTE 医療安全セミナー in 富山. 富山, 2016.9.24
  - 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 17 回 VTE 医療安全セミナー in 鹿児島. 鹿児島, 2016.9.3
  - 小林隆夫: チームで取り組む肺血栓塞栓症予防対策. 鹿児島医療センター医療安全管理研修会. 鹿児島, 2016.9.2
  - 小林隆夫: 入院中の患者に対する静脈血栓塞栓症予防対策の意義と実際. 川崎協同病院静脈血栓塞栓症予防対策研修会, 川崎, 2016.8.31
  - 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE セミナー in 公立西知多総合病院. 知多, 2016.8.24
  - 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 16 回 VTE 医療安全セミナー in 米子. 米子, 2016.7.23
  - 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症予防～抗凝

- 固療法 Up to Date～. 第 26 回日本産婦人科・新生児血液学会ランチョンセミナー, 長崎, 2016.7.1
- ・ 小林隆夫: 産婦人科領域における静脈血栓塞栓症予防の最近の話題～抗凝固療法を中心に～. 第 68 回日本産科婦人科学会ランチョンセミナー5, 東京, 2016.4.22
  - ・ 小林隆夫: [予防しよう]静脈血栓症にならないためにできること. 日本血栓協会主催市民公開講座, 名古屋, 2016.4.17
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. Covidien 第 13 回 VTE 医療安全セミナー in 沖縄. 浦添, 2016.4.9
  - ・ 小林隆夫: 周術期の VTE 予防. 第 77 回日本臨床外科学会総会教育セミナー18, 福岡, 2015.11.27
  - ・ 小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓塞栓症 - 安全処方に向けて -. 平成 27 年度岐阜産科婦人科研究会～生殖医学～, 岐阜, 2015.11.26
  - ・ 小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓塞栓症 - 安全な処方のために. 第 22 回肺塞栓症研究会シンポジウム. 東京, 2015.11.21
  - ・ 杉浦和子, 小林隆夫, 尾島俊之: わが国の女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症の実態. 第 22 回肺塞栓症研究会シンポジウム. 東京, 2015.11.21
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の現状と課題. 抗凝固療法フォーラム, 浜松, 2015.11.4
  - ・ 小林隆夫: 子宮内膜症治療におけるホルモン製剤と血栓症 - 安全に治療を行うためのポイント -. 神奈川子宮内膜症研究会, 横浜, 2015.10.28
  - ・ 小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓をめぐる諸問題～症例解説も含めて～. 周産期医学特別講演会. 札幌, 2015.9.12
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. Covidien 第 12 回 VTE 医療安全セミナー. 新潟, 2015.8.29
  - ・ 小林隆夫: 血栓症発症を初期症状から見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンファレンス in 大阪, 2015.8.22
  - ・ 小林隆夫, 杉浦和子, 尾島俊之: 女性ホルモン剤と血栓症. 第 57 回日本婦人科腫瘍学会シンポジウム5 がん治療～女性の QOL 維持には. 盛岡, 2015.8.8
  - ・ 小林隆夫: 子宮内膜症治療におけるホルモン製剤と血栓症～安全に治療を行うためのポイント～. 子宮内膜症ネットフォーラム, 東京, 2015.8.5
  - ・ 小林隆夫: 血栓症発症を初期症状から見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンファレンス in 新宿, 東京, 2015.8.1
  - ・ 小林隆夫: 最近の肺塞栓症の現況と院内における予防対策. 藤枝地区学術講演会. 藤枝, 2015.7.31
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 大阪府 大阪市内南部エリア 医療安全講演会. 大阪, 2015.7.24
  - ・ 小林隆夫: 血栓症発症を初期症状から見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンファレンス in 日本橋, 東京, 2015.7.4
  - ・ 小林隆夫: 本邦における OC・LEP 配合剤による血栓塞栓症の実態について. 全国子宮内膜症フォーラム. 東京, 2015.7.18

- 小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ。女性ホルモン剤症例カンファレンス in 渋谷，東京，2015.7.11
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症。第25回日本産婦人科・新生児血液学会特別講演。東京，2015.6.5
- Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T. Venous thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives or hormone replacement therapy. SPC symposium of the 37th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Kofu, 2015.5.21
- 小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ。女性ホルモン剤症例カンファレンス in 名古屋，名古屋，2015.5.16
- 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。Covidien第11回 VTE 医療安全セミナー。広島，2015.3.15
- 小林隆夫：静脈血栓塞栓症に関する最近の話題。第6回関西凝固線溶研究会学術講演会特別講演。大阪，2015.1.31
- 小林隆夫：OC・LEP 製剤と血栓症 - 安全処方のために -。第36回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会ランチョンセミナー。東京，2015.1.25
- Kazuko Sugiura, Toshiyuki Ojima, Takao Kobayashi. Risk of thromboembolism and other adverse events by body mass index in Japanese oral contraceptive users. The 25th Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association, Nagoya, 2015.1.23
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症 - 安全処方に向けて -。平成26年度岩手産科婦人科学会集談会。盛岡，2015.1.17
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症 - 安全処方に向けて -。第224回大分市医師会産婦人科臨床検討会。大分，2015.1.16
- 小林隆夫：血栓症と検査。第2回薬の安全処方を考える会。大阪，2014.12.5
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症。第1回薬の安全処方を考える会。大阪，2014.11.21
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症。第29回日本女性医学会学術集会教育講演。東京，2014.11.1
- 小林隆夫：知られていない？日常生活とエコノミークラス症候群 - 女性ホルモン剤と静脈血栓塞栓症 -。世界血栓症デー。東京，2014.10.13
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症に関する最新の話。新潟県産婦人科医会研修会。新潟，2014.10.4
- 小林隆夫：血栓症と検査。第2回薬の安全処方を考える会。福岡，2014.10.3
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症に関する最新の話。第3回女性内分泌診療研究会。大阪，2014.9.27
- 小林隆夫：血栓症と検査。第2回薬の安全処方を考える会。横浜，2014.9.26
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症 - その安全処方に向けて -。尼崎産婦人科医会。尼崎，2014.9.20
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症に関する最新の話。札幌市産婦人科

- 医会学術講演会．札幌，2014.8.23
- ・ 小林隆夫：血栓症と検査．第2回薬の安全処方を考える会．東京 B，2014.8.22
  - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症．第1回薬の安全処方を考える会．東京 B，2014.7.19
  - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症に関する最新の話題．第302回奇松会学術講演会．浜松，2014.7.18
  - ・ 小林隆夫：静脈血栓症予防の現状～院内での取り組みと安全対策の重要性について～．COVIDIEN 第10回VTE医療安全セミナー in 栃木，下野，2014.7.5
  - ・ 小林隆夫：LEP 製剤の血栓症リスクに関する話題．柏市地区産婦人科医会学術講演会．柏，2014.7.1
  - ・ 杉浦和子、尾島俊之、小林隆夫：日本における過去10年間の血栓塞栓症患者数の推移．第60回東海公衆衛生学会学術大会，名古屋，2014.7.19
  - ・ 杉浦和子、尾島俊之：日本における血栓塞栓症患者死亡数の推移．第73回日本公衆衛生学会総会，宇都宮，2014.11.5
  - ・ 小林隆夫：わが国における肺塞栓症予防の変遷．第36回日本血栓止血学会学術集会教育講演2．大阪，2014.5.30
  - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症の最近の話題．第41回品川地区産婦人科臨床研究会．東京，2014.5.22
  - ・ 小林隆夫：血栓症と検査．第2回薬の安全処方を考える会．仙台，2014.5.10
  - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症～その安全処方のためにも～．弘前市医師会産婦人科部会講演会．弘前，2014.5.2
  - ・ 小林隆夫：血栓症と検査．第2回薬の安全処方を考える会．広島，2014.4.26
  - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症．第1回薬の安全処方を考える会．福岡，2014.4.4

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし