厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057 ）
分担研究報告書

女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症発症日数の記述疫学像

研究協力者：杉浦和子（名古屋市立大学　看護学研究科）
研究協力者：小林隆夫（浜松医療センター　名誉院長）
研究協力者：尾島俊之（浜松医科大学健康社会医学講座）

研究要旨：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は、2008年以降、月経困難症の治療薬（OC：oral contraceptives、低用量ピル）として多くの人々がその恩恵を受けている。一方で、肺塞栓症、深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳梗塞といった血栓塞栓症を発症することがある。予知的診断ができない中、ひとたび発症すれば命をも奪われる副作用について、日本人における女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症に関する発症日数に注目し、記述疫学像を明らかにした。発症日数の期間別では、30日以内134人(約3割)、31～90日71人(約2割)で、服用から90日以内の発症は約半数を占めていた。また薬剤群別の発症日数は、分散分析により$p<0.001$と有意差が見られた。

A．研究目的

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2008年からは一部の製剤は保険適用になった。

近年、子宮内膜症、月経困難症は増加傾向にあり、治療薬として女性ホルモン剤の処方数は増加傾向にある。これらはOCと共に広く処方され、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。また女性ホルモン剤は配合されるプロゲスチンにより第一世代製剤から、現在、第四世代製剤までが認可されている。使用者の多くは恩恵をうけているなかで、女性ホルモン剤使用中に血栓症による死亡例が報告された。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。

血栓塞栓症の代表的なものは肺塞栓症、深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳梗塞で、中でも肺塞栓症、深部静脈血栓症は近年増加傾向にあるものの予知的診断ができない。

これらより、日本人における女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症に関する発症日数の記述疫学像を明らかにする。

B．研究方法

1) 研究デザイン
記述疫学研究

2) 調査期間
2013 年 9 月～2015 年 5 月

3) 調査内容
難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 2 版に準拠して、2013 年 9 月～2015 年 5 月に全国の医療機関への郵送調査を行った。電子カルテにおいて患者が同定できる 2009 年から 2013 年の 5 年間の女性ホルモン剤使用中に発症した静脈及び動脈血栓塞栓症症例 427 例の検討を行った。

血栓塞栓症発症までの女性ホルモン剤使用期間（発症日数）は概ね対数正規分布していた。このこととから、対数変換により分析を行った。女性ホルモン剤の薬剤群と発症日数との関連は一元配置分散分析を行った。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針第 3－7(2)②イ既存資料等のみを用いる観察研究の場合に該当するため HP 上に研究実施を公開した。連結不可能匿名化したデータのみを扱うので個人情報は保護される。データの厳重な守秘管理においては、研究実施機関の倫理審査の承認を経た後に実施した（承認番号 15-340）。

C．研究結果

性別は全例女性、受診時年齢は平均 39.6 歳、標準偏差 8.6 歳、最年少 16 歳、最高齢 71 歳であった。

全体の発症期間は幾何平均 85 日、算術平均 348 日、最小値 1 日、最大値 3960 日であった。

発症日数の期間別では、30 日以内 134 人(31.4%)、31～90 日 71 人(16.6%)、91～180 日 50 人(11.7%)、181～360 日 43 人(10.1%)、361～720 日 23 人(5.4%)、721 日以上 64 人(15.0%)であった。

薬剤群別の発症日数における分散分析では $p<0.001$ と有意差が見られた。

D．考察

女性ホルモン剤服用後、1 か月以内に発症する割合が 31.4%、3 か月までの累計では 48.0%を占めており、この期間は特に注意する必要がある一方で、2 年以降も 15.0%おり、長期的な注意も必要である。

女性ホルモン剤使用前に血栓塞栓症リスクの予知ができる検査法は存在しない。ひとたび発症すれば重篤な転帰をたどる疾患であるため、投与量のみならず、投与前の血栓塞栓症のリスク因子(家族因子、高血圧、肥満、年齢、喫煙、片頭痛等)を把握することが必要である。また患者携帯カードが義務付けとなった現在、より患者への自己管理教育を行う必要がある。すなわち、血栓症を疑う初期症状 ACHES (Abdominal pain, Chest pain, Headache, Eye disorders, Severe leg pain：腹痛、胸痛、頭痛、眼症状、下肢痛)の周知と自覚の際の受診、連絡方法などの対応方法を周知することである。

E．結論

女性ホルモン剤服用後、1 か月以内に発症する割合が約 3 割、3 か月までの累計では約 5 割を占めている。この期間の血栓塞栓症発症リスクについて、特に注意する必要がある。また、2 年以降も約 2 割が発症していることもあり、周期的な面を考慮した長期的な注意も必要である。

F．研究発表

1．論文発表

Sugiura K, Ojima T, Urano T, Kobayashi T. The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population. J Obstet Gynaecol Res, 2018;44(9):1766-1772.

2．学会発表

Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. National survey of thromboembolism patients among Japanese users of female hormones. The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (APSTH), Sapporo, 2018.6.29

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし