

# わが国における女性ホルモン剤と血栓症の実態 —全国疫学調査結果より—

杉浦和子\*

## Thromboembolism related to female hormones in Japan—results of a national survey—

Kazuko SUGIURA

**Key words:** arterial thromboembolism, female hormones, national survey, oral contraceptives, venous thromboembolism

### はじめに

女性ホルモン剤のなかでも、海外では経口避妊薬 (oral contraceptives: OC) として使用されているものうち、一部のOCは日本では2008年以降、月経困難症や子宮内膜症の治療薬 (low dose estrogen progestin: LEP) として保険適用され、女性のQOL (quality of life) を高める薬剤として活用されている。OC/LEPに含有されるエストロゲンには血液凝固因子産生亢進や抗凝固系に働くプロテインS産生を抑制する働きがあり、その服用により易血栓性になる。日本人におけるOC/LEP使用に関連した静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) および動脈血栓塞栓症 (arterial thromboembolism: ATE) に関して、われわれは独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の医薬品の副作用に関するデータベースを用いた調査<sup>1-3)</sup> から実態を明らかにしてきた。今回は、すべての女性ホルモン剤に起因した血栓症について、全国疫学調査研究の結果<sup>4,5)</sup> を紹介する。

### 1. 女性ホルモン剤に起因する血栓症症例数

全国疫学調査マニュアル<sup>6)</sup> に従い、2,135施設、9,337診療科を対象に、2004年から2013年までの10

年間の実態を調査した。一次調査は、すべての女性ホルモン剤 (OC/LEP, ホルモン補充療法, 骨粗鬆症やがん治療など) の使用中の血栓症の有無および血栓症数の推計を、二次調査は540施設を対象に一次調査で得られた症例の詳細な情報を集積し統計学的解析を行った。回収率は、一次調査は73.5% (6,863/9,337診療科)、二次調査は44.1% (1,037/2,352例) であった。全国疫学調査マニュアルより推定した血栓症の推定患者数 (95%信頼区間: CI) は、2009年から2013年の5年間で3,211例 (259~6,164) で、肺塞栓症 (pulmonary embolism: PE) は452例 (92~813)、深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) は795例 (129~1,461) であった。特筆すべきは脳梗塞の推定発症数が1,228例 (6~2,450) と多かったことであるが、これは全年齢の男女を対象としたことが理由と考えられる。そのため年間の推定発症数は、単純に5で除して、約640例であると推定された。

### 2. 女性ホルモン剤の使用目的別および年齢階層別発症数

年齢区分別にみた血栓症発症時の使用目的は、月経が存在する15~59歳では月経痛、避妊、子宮内膜症治療等のためのOC/LEP服用によるものが多く、60歳~99歳ではホルモン補充療法や骨粗鬆症、乳がん・前立腺がんなどの治療によるものが多かった。年齢階層別においては、女性では645例中VTE発症数は40歳代がピークで187例、女性10万人あたりの発症率は46.6であった。ATE発症数では40歳代

\*責任者連絡先:

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

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

Tel & Fax: 052-853-8069

E-mail: sugiura@med.nagoya-cu.ac.jp

と80歳代に2つのピークがあり、それぞれ57例と29例で、同発症率は14.2と17.7(90歳代が最大)であった。一方、男性では106症例中VTE発症数は70歳代がピークで22例、男性10万人あたりの発症率は10.7であった。ATE発症数では80歳代がピークで32例、同発症率は27.4(90歳代が最大)であった。

### 3. OC/LEPに起因した血栓症症例数および発症率

OC/LEPに起因した血栓症症例数は425例で、そのうちVTEは329例(77.4%)、ATEは94例(22.1%)、動静脈シャント内血栓は2例(0.5%)であった。それぞれの内訳と全体比率では、DVT単独は125例(29.4%)、PEとDVTの合併が121例(28.5%)、脳梗塞が75例(17.6%)の順に多かった。1万人あたりの血栓症年間推定発症率(95%CI)は、OC/LEPの種類によって差異が見られるものの、すべての薬剤ではVTEは1.17(1.05~1.30)、ATEは0.33(0.27~0.41)、血栓症全体は1.50(1.37~1.66)で、PMDAの副作用データベースから調査した結果と同程度であった。因みに欧米では1万人あたりの血栓症発症率は3~9人とされている<sup>7)</sup>。

### 4. OC/LEP服用開始から血栓症発症までの期間

OC/LEP服用開始から血栓症発症までの期間は、服用期間が把握できた381例を分析対象とした。服用開始から発症までの算術平均は345日、最短では1日、最長では3,960日と幅があったため、幾何平均を採用、87日の結果であった。この他、エストロゲンの用量別の発症までの期間は、低用量OC/LEPでは116日、中用量OCでは28日、高用量OCでは13日であり、エストロゲン量が多くなるほど発症時間が短い。

381例における血栓症発症までの服用期間は、服用開始1ヵ月以内が35.2%(134例)と最も多い。それ以後の期間の累積では3ヵ月以内53.8%、6ヵ月以内66.9%、そして1年以内78.2%となり、約8割が服用開始から1年以内に発症している。この結果もPMDAの調査結果と同程度であったが、服用開始から2年以上経過しても16.0%(61例)が発症し

ていることから、長期間の服用についても血栓症に関する注意が必要である。

### 5. OC/LEP服用中の血栓症の危険因子

危険因子別では、VTEは329例、ATEは94例より分析した。最も多かったのは年齢40歳以上で、VTEが186例(56.5%)、ATEが52例(55.3%)であった。続いて、肥満でVTEが98例(29.8%)、ATEが25例(26.6%)、喫煙でVTEが54例(16.4%)、ATEが25例(26.6%)、3時間以上の座位でVTEが28例(8.5%)、ATEが1例(1.1%)、高血圧でVTEが14例(4.3%)、ATEが10例(10.6%)の順であった。伝統的な心血管系危険因子の年齢調整オッズ比(95%CI)では、BMIが25以上の肥満群においてVTEでは2.59(1.93~3.47)と標準体重群(BMI18.5以上25未満)より有意に高かったものの、喫煙や高血圧では有意差はみられなかった。

### 6. OC/LEP服用女性の血液型による血栓症リスク

血液型が把握できた300例を対象とした血栓症リスク分析におけるオッズ比(95%CI)は、O型群を基準(オッズ比1)とした場合、非O型群のオッズ比は、VTEが2.16(1.50~3.10)、ATEが1.35(1.03~2.31)であった。非O型がO型と比較して血栓症発症リスクが高いのは、血液凝固第VIII因子とフォン・ヴィレブランド因子が高濃度であること等が指摘されている<sup>8)</sup>。

### おわりに

女性ホルモン剤を服用すれば、欧米人より発症頻度は低いものの、日本人でも一定頻度で血栓症を発症することが明らかになった。血栓症は条件さえ揃えば発症するため、特にリモートワークの続く昨今では発症の条件が揃わないよう服用時には長時間不動姿勢を取らせないなどの指導が必要である。また、注意深い臨床症状の観察と血栓症の早期診断・早期治療が重要である。

著者の利益相反 (COI) の開示：  
本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

## 文献

- 1) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T: Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. *Thromb Res* **136**: 1110–1115, 2015.
- 2) 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.
- 3) Sugiura K, Ojima T, Urano T, et al.: The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res* **44**: 1766–1772, 2018.
- 4) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T: National survey of confirmed thromboembolism related to female hormones in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* **46**: 1173–1182, 2020.
- 5) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T: The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan—Results of a national survey. *J Obstet Gynaecol Res* **47**: 198–207, 2021.
- 6) 永井 正規, 玉腰 暁子, 橋本 修二, 他: 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. 川村孝編著, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班, pp1–36, 2006
- 7) FDA Drug Safety Communication: 2012.04.10. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-updated-information-about-risk-blood-clots-women-taking-birth-control>
- 8) Koster T, Blann AD, Briët E, et al.: Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* **345**: 152–155, 1995.