

低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲストーゲン配合剤

ガイドライン（案）

平成 27 年 3 月

低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲストール配合剤のガイドライン作成
小委員会

北脇 城	京都府立医科大学（小委員長）
倉林 工	新潟市民病院
高松 潔	東京歯科大学市川総合病院（女性ヘルスケア委員会副委員長）
水沼 英樹	弘前大学
若槻 明彦	愛知医科大学（女性ヘルスケア委員会委員長）

執筆委員

岩佐 弘一	京都府立医科大学
篠原 康一	愛知医科大学
寺内 公一	東京医科歯科大学
樋口 毅	弘前大学
百枝 幹雄	聖路加国際病院
安井 敏之	徳島大学

評価委員

安達 知子	愛育病院母子愛育会総合母子保健センター
小林 隆夫	浜松医療センター
千石 一雄	旭川医科大学
種部 恭子	女性クリニック We!TOYAMA
檜原 久司	大分大学
蓮尾 豊	弘前女性クリニック
原田 省	鳥取大学
藤野 敬史	手稲溪仁会病院

（五十音順）

本書の構成ならびに本書を利用するにあたっての注意点

1. 本書の構成

この資料には 63 項目の Clinical Questions (CQ)が設定され、それに対する Answer が示されている。各 Answer 末尾 () 内には推奨レベル(A, B あるいは C)が記載されている。解説中には Answer 内容にいたった経緯等が文献番号とともに記載され、最後にそれら解説の根拠となった文献が示されている。各文献末尾にはそれら文献のエビデンスレベル(I, II, III, あるいは IV)が示されている。

2. 本書の対象

OC および LEP を処方する医師を対象とする。本書はしばしば患者から受ける質問に対し適切に答えられるよう工夫されている。また、ある合併症を想定する時、どのようなことを考慮すべきかについてわかりやすく解説してあるので看護師にも利用しやすい書となっている。

3. 責任の帰属

本書の記述内容に関しては日本産科婦人科学会が責任を負うものとする。しかし、本書の推奨を実際に実践するか否かの最終判断は利用者が行うべきものである。したがって、治療結果に対する責任は利用者に帰属する。

4. 推奨レベルの解釈

Answer 末尾の(A, B, C)は推奨レベル(強度)を示している。これら推奨レベルは推奨されている検査法・治療法の臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済的観点等を総合的に勘案し、作成委員の 8 割以上の賛成を得て決定されたものであり必ずしもエビデンスレベルとは一致していない。推奨レベルは以下のように解釈する

A : (実施すること等を) 強く勧める

B : (実施すること等が) 勧められる

C : (実施すること等が) 考慮される (考慮の対象となる, という意味)

Answer 末尾動詞が「___を行う。(A)」となっている場合、「___を行うことが強く勧められている」と解釈する。「___を行う。(C)」となっている場合、「___を行うことは考慮の対象となる」と解釈する。(B)はAとCの中間的な強さで勧められていると解釈する。

5. 文献

文献検索にかかる時間を軽減できるように配慮してある。文献末尾の数字はエビデンスレベルを示しており、数字が少ないほどしっかりとした研究に裏打ちされていることを示している。数字の意味するところはおおむね以下になっている。

I : 複数のランダム化比較試験のメタアナリシス, または複数のランダム化比較試験のエビデンス

II : 少なくとも一つのランダム化比較試験のエビデンス, または複数のよくデザインされた非ランダム化比較試験のエビデンス

Ⅲ：少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究のエビデンス，または比較研究，相関研究，症例比較研究など，よくデザインされた非実験的記述研究によるエビデンス

Ⅳ：専門委員会の報告や意見，または権威者の臨床経験

（注：ただし、Ⅰはかなり少数と予想されるので、後に日産婦ガイドラインに準じてⅠとⅡを統合してⅠとする３段階評価に変更することがある）。

6. 改訂

医学の進歩と医療の変化に伴い，本ガイドラインの改訂作業は継続して行う。

7. 略語

OC：Oral contraceptive（経口避妊薬）

LEP：Low dose estrogen-progestin（低用量エストロゲン—プロゲスチン）

CEE：結合型エストロゲン

E：エストロゲン

E2：17β エストラジオール

E3：エストリオール

EE：エチニルエストラジオール

P：プロゲステロゲン

HR: Hazard Ratio (括弧内の数字は 95%CI を示す)

OR: Odds Ratio(括弧内の数字は 95%CI を示す)

RR: Relative Risk (括弧内の数字は 95%CI を示す)

QOL：Quality of life

RCT：Randomized control trial

HRT：Hormone replacement therapy

VTE：Venous thromboembolism（静脈血栓塞栓症）

WHOMECS：World Health Organization Medical Eligibility Criteria

目次

A 処方にあたって

- CQ 1 OC と LEP はどこが違うか？
- CQ 2 避妊指導はどうすべきか？
- CQ 3 問診に際して留意すべき事項は？
- CQ 4 処方前の検査は？

B 内服方法

- CQ 5 いつ服用を開始したらよいか？
- CQ 6 服用を忘れた場合にはどうしたらよいか？
- CQ 7 人工妊娠中絶手術後はいつから OC を服用したらよいか？
- CQ 8 分娩後はいつから服用したらよいか？
- CQ 9 月経期に際して、休薬と再開時期の説明は？
- CQ 10 性感染症リスクに関する説明は？
- CQ 11 消退出血がみられなくなった場合にはどうしたらよいか？
- CQ 12 40 歳未満の無月経女性における服用方法は？
- CQ 13 抗菌薬との併用時の説明は？
- CQ 14 向精神薬との併用時の説明は？
- CQ 15 NSAIDs との併用時の説明は？
- CQ 16 併用注意薬に関する説明は？
- CQ 17 嘔吐・下痢があった場合の対処法は？
- CQ 18 服用中に不正出血が続いた場合の対処法は？
- CQ 19 服用中に妊娠した場合の対処法は？
- CQ 20 何歳から服用開始できるか？
- CQ 21 何歳まで服用可能か？

C 効果

- CQ 22 避妊効果の説明は？
- CQ 23 長期間服用後の妊孕性の説明は？
- CQ 24 服用終了後の排卵回復についての説明は？
- CQ 25 月経痛に対する効果の説明は？
- CQ 26 月経過多に対する効果の説明は？
- CQ 27 PMS や PMDD に対する効果の説明は？
- CQ 28 子宮内膜症性疼痛に対する効果の説明は？
- CQ 29 子宮内膜症の病巣縮小に対する効果の説明は？
- CQ 30 子宮内膜症の術後、再発予防に対する効果の説明は？

D 副効用

- CQ 31 卵巣癌リスクの説明は？
- CQ 32 子宮体癌リスクの説明は？
- CQ 33 大腸癌リスクの説明は？
- CQ 34 機能性卵巣嚢胞への効果の説明は？
- CQ 35 骨塩量に対する効果の説明は？
- CQ 36 尋常性ざ瘡（にきび）に対する効果の説明は？

E 有害事象

- CQ 37 不正出血、気分変動、体重増加などへの影響の説明は？
- CQ 38 乳癌リスクの説明は？
- CQ 39 子宮頸癌リスクの説明は？

F 静脈血栓塞栓症

- CQ 40 VTE リスクの説明は？
- CQ 41 脳動脈血栓塞栓症リスクが高い症例への説明は？
- CQ 42 服用中止後再開したときの VTE リスクの説明は？
- CQ 43 長時間のフライトによる VTE リスクの説明は？
- CQ 44 VTE 発症の際の症状の説明は？
- CQ 45 VTE 予知に d-dimer など凝固専用系検査が有用か？
- CQ 46 VTE 発症した場合の治療方法は？

G 適応症例

- CQ 47 早発卵巣不全への投与時の説明は？
- CQ 48 更年期障害患者への OC 投与は可能か？
- CQ 49 子宮筋腫、子宮腺筋症患者への投与時の説明は？
- CQ 50 高血圧、脂質異常症、糖尿病患者への投与時の説明は？
- CQ 51 片頭痛患者への投与時の説明は？
- CQ 52 自己免疫疾患（抗リン脂質抗体症候群）患者への投与時の説明は？
- CQ 53 関節リウマチ患者への投与時の説明は？

H 禁忌、慎重投与、中止症例

- CQ 54 OC/LEP 服用禁忌の説明は？
- CQ 55 OC/LEP 服用の慎重投与の説明は？
- CQ 56 どのような場合に服用中止すべきか？
- CQ 57 投与中何を検査すればよいか？

I 資料

OC/LEP の種類

アルゴリズム

チェックシート

CQ1 OC と LEP はどこが違うか？

Answer

1. OC は避妊を、LEP は月経困難症や子宮内膜症など疾患の治療を目的として用いる。
(A)

解説

1. OC の多くは、E と P の合剤である。OC 内服による重篤な副作用として、E 由来の VTE と P 由来の脂質代謝への影響ならびにそれに起因した心筋梗塞が問題である。そこで FDA は、1970 年に EE の含有量を 50 μ g 未満にすべきであるとする勧告をだし、E の低用量化が図られ、現在、低用量あるいは超低用量 OC が主流となっている。本邦では 1999 年に低用量 OC が発売され、2006 年に「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」が発刊された¹⁾。現在、含有されている EE が 50 μ g 未満のものを低用量 OC、50 μ g のものを中用量 OC、それを越えるものを高用量 OC と呼んでいる。

低用量 OC の主たる使用目的は「避妊」であるが、長期にわたる研究から、OC には月経困難症を始めとする副効用が明らかにされ、The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)はガイドラインの中で避妊以外の潜在的効用すなわち副効用を挙げている²⁾。本邦においてもホルモン含有量は低用量 OC に準じ、使用目的が避妊ではなく月経困難症を治療とする LEP 製剤が 2008 年に初めて保険薬として登場することになった。薬剤の種類から考えて、避妊を目的として用いる薬剤を OC といい、月経困難症や子宮内膜症など疾患の治療を目的として用いる薬剤を LEP と区別している。現在、LEP 製剤には、EE・ノルエチステロン製剤と EE・ドロスピレノン製剤がある(表)。なお、海外では OC を Combined hormonal Contraception(ChC)あるいは Combined oral Contraception(CoC)と呼んでいる³⁾。

文献

- 1) 日本産科婦人科学会編：低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）
日産婦誌 2006;58:894-962 (Guideline)
- 2) Committee on practice bulletins-gynecology.: Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Practice Bulletin 2010;110:1-13 (IV)
- 3) Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare.: Clinical Guidance-Combined Hormonal Contraception.
<http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf> (Guideline)

CQ2 避妊指導はどうすべきか？

Answer

1. 受診者のリプロダクティブ・ヘルス/ ライツ（性と生殖に関する健康/権利）の視点に立って、最適の避妊法を選択し、正しく使用できるよう指導する。（C）

解説

1. 複数の避妊方法の中から、適切な避妊法を選択するにあたっては、その使用者にとって、どれが①確実で、②簡便で、③副作用がなく、そして④女性の意思だけで実施可能であるか、などを総合的に判断することが求められる。また、男女を問わず、人は安全で満ち足りた性生活を営むことができ、生殖能力を持ち、子どもを持つか持たないか、いつ持つか、何人持つかを決める自由を持ち、そのための情報と手段を得ることができるというリプロダクティブ・ヘルス/ライツを持つ。リプロダクティブ・ライツには、女性が安全に妊娠・出産を享受でき、またカップルが健康な子どもを持てる最善の機会を得られるよう適切なヘルスケア・サービスを利用できる権利も含まれる。この目的にそった避妊法の指導が行なえるよう、United States Agency for International Development (USAID)では「GATHER」を念頭においた指導を勧めている¹⁾。G= Great Clients:避妊相談に訪れた患者に対し丁寧に対応する。A=Ask clients about themselves:患者とそのパートナーの年齢、社会的立場、経済力、性交経験の有無や性交回数 of 問診に加え、望む避妊法、過去に使用した避妊法があればなんであるかについても問診する。T=Tell clients about family planning methods: そのカップルにふさわしい避妊法は何か、その使用方法、避妊効果や副作用について十分な説明を行なう。H=Help clients choose a method: 避妊法の選択に当たっては、決して誘導や無理強いをしてはならない。

E=Explain how to use the methods: 患者が選んだ避妊法について詳細に説明するだけでなく、副作用や禁忌などについても話し、どのような時に使用を中止すべきかまで、懇切丁寧に情報を提供する。R=Return for follow-up: いずれの避妊法を決めるにせよ、その後の指導を怠ってはいけない。

文献

- 1) Rinehart W, Rudy S, Drennan M.: New GATHER Guide to Counseling.
Popul Rep J 1988; 48:1-31 (Guideline)

CQ3 問診に際して留意すべき事項は？

Answer

1. 問診では OC の慎重投与例に相当しないか、あるいは禁忌となる疾患や病態を有していないかを聴取する。(A)

解説

1. WHOMEC によれば、OC は医学的禁忌が無い限り、生殖可能年齢のいかなる時期でも服用しても良いとされている。しかしながら、OC は服用者の年齢、体重、生活習慣、内科的疾患の合併、肝酵素に影響をあたえる薬剤の服用により副作用のリスクの上昇や効果の低下が起こるので、OC の投与に当たっては禁忌となる病態や疾患をもっていないか、あるいは慎重投与とすべき問題点を有していないかを問診することが必要である¹⁾(医学的禁忌およびOCの慎重投与症例についてはCQ54およびCQ55を参照)。問診の内容として、妊娠の可能性、授乳の有無、喫煙歴、喫煙量、高血圧の有無、血栓性静脈炎・肺塞栓症・脳血管障害・冠動脈疾患・心臓弁膜症の既往、最近の手術の既往と予定、脂質代謝異常、頭痛・片頭痛の有無、診断の確定していない不正性器出血、乳癌・子宮癌の既往、糖尿病の有無、胆道疾患・肝障害の有無、肝酵素に影響を及ぼす薬剤の服用の有無、肝腫瘍の有無などを聞き取る。また、巻末に掲げたチェック表を利用するとよい。

文献

- 1) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1
(Guideline)

CQ4 OC/LEP の処方前の検査は？

Answer

1. 全例に対し身長・体重を測定する. (A)
2. 全例に対し血圧測定を行なう. (A)
3. 月経困難症を持つ女性に対してはその原因の探索を行なう. (C)

解説

1. OC 服用にリスクが高まることが予想される疾患は、動脈血栓症、静脈血栓症、血栓性脳梗塞、性行為感染症 (STI) などである。動脈血栓症はより重篤な転帰をもたらすが、静脈血栓症に比べてその頻度は少ない。日本で行なわれた疫学調査によれば、肥満は長期臥床、癌、大手術と並んで肺塞栓症のリスク因子であるとされ、その OR は BMI の 10 kg/m^2 増加により 2.85 (1.51~5.39) であったとされている¹⁾。また、最近のデータでは、OC 服用により心筋梗塞は 10 万人年当り 10.1、塞栓性脳梗塞は 10 万人年当り 21.4 であり、このリスクは P の種類は関係なく、高齢になるほど高まる²⁾。

2. メカニズムは明らかでないが、OC 服用前の血圧測定は急性心筋梗塞や脳梗塞のリスクを減らすことが疫学的に証明され、World Health Organization Selected practice recommendations (WHOSPR) や 米 国 Center for Disease Control and Prevention(CDC)では血圧測定を必須項目としている。したがって、収縮期血圧が 140mmHg 以上または拡張期血圧が 90mmHg 以上の時は、血圧が安定するまで、OC を服用しないように指導する (CQ50 を参照)。なお、WHOSPR や CDC では血圧測定以外に乳房検査、内診および血液検査 (血糖、脂質、肝酵素、ヘモグロビン、血栓性素因検査、子宮頸細胞診、STI、HIV) は OC の安全性や効果については大きく影響せず、ルーチンに行なうことを推奨していない³⁾⁴⁾。血液検査に関しては、平成 17 年に発行された日本産科婦人科学会による低用量経口避妊薬の使用によるガイドライン第 2 版では、「希望があれば」、あるいは「必要に応じて」実施するとしており、今回のガイドラインもこれを踏襲した。また、血栓性素因の存在を示唆する症例では CQ40 を参照のこと。

3. 月経困難症や過多月経などの症状を有する症例では、器質的疾患の有無を確認することが重要である。

文献

- 1) Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al.:

Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-2266 (III)

- 2) **Sugimura K, Sakuma M**, Shirato K.: Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan: results from an overview of mailed questionnaires and matched case-control study. *Circ J* 2006;70:542-547 (III)
- 3) Selected Practice Recommendation for Contraceptive Use - Second Edition.
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562846.pdf?ua=1> (guideline)
- 4) **Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM**.: U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2013. *J Womens Health* 2014; 23:108-111 (IV)

CQ5 いつ服用を開始したらよいか？

Answer

1. 月経周期 5 日までに服用を開始する. (A)

解説

1. OC 服用開始時に卵胞径が 10mm の場合には排卵した女性が 0%であるのに対し, 14mm では 36%, 18mm では 93%の女性が排卵したとする報告があり, 卵胞発育が進行してから OC 服用を開始しても排卵は抑制できないことが示されている¹⁾. OC 服用を月経周期 1 日目に開始した 11 名の女性と月経周期 5 日目に開始した 11 名の女性とを比較して, 卵胞径 10mm 以上に達した 8 名の女性のうち 7 名が月経周期 5 日目の服用開始であったとする報告があり²⁾, OC 開始は月経周期 1 日目が望ましいと考えられるが, 一方で OC 服用開始を月経周期 1 日, 4 日, 7 日と遅らせると卵胞径が 13mm 以上に達する女性は 10.3%, 17.2%, 44.4%と増加するが, 排卵率には差がなかったとする報告もある³⁾. これらの報告を考慮して, イギリス産科婦人科学会のガイドラインでは OC を月経周期 5 日目に開始した場合には追加の避妊法は必要ではないとしており⁴⁾, これは WHO の指針とも合致している⁵⁾. 月経周期 5 日目を過ぎて OC を開始した場合は, 追加の避妊法を用いるか, 7 日間は性交渉を避けるべきである (CQ6 参照).

文献

- 1) Baerwald AR, Olatunbosun OA, Pierson RA.: Effects of oral contraceptives administered at defined stages of ovarian follicular development. Fertil Steril 2006, 86:27-35 (II)
- 2) Killick S, Eyong E, Elstein M.: Ovarian follicular development in oral contraceptive cycles. Fertil Steril 1987, 48:409-413 (III)
- 3) Schwartz JL, Creinin MD, Pymar HC, et al.: Predicting risk of ovulation in new start oral contraceptive users. Obstet Gynecol 2002, 99:177-182 (II)
- 4) Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare.: Clinical Guidance - Combined Hormonal Contraception.
<http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf>
(Guideline)
- 5) Selected Practice Recommendation for Contraceptive Use - Second Edition.
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562846.pdf?ua=1> (Guideline)

CQ6 服用を忘れた場合にはどうしたらよいのか？

Answer

1. 1錠の服用忘れに気がついた場合には、飲み忘れた錠剤をなるべく早く服用し、残りの錠剤は予定通りに服用する。(B)
2. 2錠以上の服用忘れに気がついた場合には、飲み忘れた錠剤のうち直近のものをなるべく早く服用し、残りの錠剤を予定通り服用すると共に、7錠以上連続して服用するまでコンドームを使用するか、性交渉を避ける。(B)

解説

1. 2. OCの服用を1周期に1回以上忘れる女性の割合は、後方視的かつ主観的調査の19%¹⁾から前方視的かつ客観的調査の81%²⁾までの幅があるが、いずれにせよ低率ではない。

OCの実薬を7日間連続で服用した場合には、その周期には正常な排卵は起こらないと考えられる³⁾。第2-3週の服薬忘れが避妊効果の喪失につながりにくいのはこのためである。一方で、休薬期間中に卵胞発育は再開し⁴⁾、早ければ休薬7日目に卵胞径が12mmに達する⁵⁾。このためシートの初めまたは終わりで服薬を忘れて休薬期間が7日を超える場合には、排卵の確率が高くなる³⁾。これらの点を踏まえ、イギリス産科婦人科学会では図1のような指針を提示している⁶⁾。なおWHOの指針⁷⁾には「実薬を1~2錠飲み忘れた場合」と「実薬を3錠以上飲み忘れた場合」の対応が記載されているが、本ガイドラインでは分類のより明確なイギリス産科婦人科学会の指針を採用した。

文献

- 1) Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE.: Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception* 1995, 51:283-288 (III)
- 2) Potter L, Oakley D, de Leon-Wong E, et al.: Measuring compliance among oral contraceptive users. *Fam Plann Perspect* 1996, 28:154-158 (III)
- 3) Curtis KM, Chrisman CE, Mohllajee AP, et al.: Effective use of hormonal contraceptives: Part I: Combined oral contraceptive pills. *Contraception* 2006, 73:115-124 (III)
- 4) Baerwald AR, Olatunbosun OA, Pierson RA.: Ovarian follicular development is initiated during the hormone-free interval of oral contraceptive use. *Contraception* 2004, 70:371-377. (III)
- 5) Killick SR.: Ovarian follicles during oral contraceptive cycles: their potential for ovulation. *Fertil Steril* 1989, 52:580-582. (III)
- 6) Missed Pill Recommendations.
<http://www.fsrh.org/pdfs/CEUStatementMissedPills.pdf> (Guideline)
- 7) Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use.
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562846.pdf?ua=1> (Guideline)

図1 OCの服用を忘れた場合の対処方法⁶⁾

(1) 1錠の服用を忘れた場合(直前の実薬服用から24時間以上48時間未満経過した場合)

↓

避妊のために

- ・飲み忘れた錠剤をなるべく早く服用する
- ・残りの錠剤は予定通りに服用する

↓

妊娠確率を最小化するために

緊急避妊は通常必要ないが、シートの最初もしくは最後の錠剤を飲み忘れた場合には検討してもよい

(2) 2錠以上の服用を忘れた場合

(直前の実薬服用から48時間以上経過した場合)

↓

避妊のために

- ・飲み忘れた錠剤のうち直近のものをなるべく早く服用する
- ・残りの錠剤は予定通りに服用する
- ・7錠以上連続して服用するまでコンドームを使用するか、性交渉を避ける

↓

妊娠確率を最小化するために

1) 第1週に飲み忘れた場合

休薬期間または第1週に性交渉を行った場合には緊急避妊を検討する

2) 第2週に飲み忘れた場合

直前7日間に連続して正しく服用した場合には緊急避妊は必要ない

3) 第3週に飲み忘れた場合

休薬期間を設けず、現在のシートの実薬を終了したらすぐに次のシートを始める。

CQ7 妊娠初期の人工妊娠中絶手術後はいつから服用したらよいか？

Answer

1. 妊娠初期人工妊娠中絶手術の直後に服用を開始してもよい。(C)

解説

1. 妊娠初期の人工妊娠中絶手術後に排卵が再開するのは最短で 10 日という報告があり¹⁾、術後の避妊は重要である。

人工妊娠中絶手術直後に OC を開始することは、直前の妊娠、手術、OC 使用という 3 条件により VTE リスクが高まることが危惧される。妊娠初期の人工妊娠中絶手術直後に OC 服用を開始した 24 名の女性と IUD を挿入した 24 名の女性とを比較して、OC 服用者において使用 1 週間後の時点では第 VIII 因子が有意に高く、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が有意に低く、アンチトロンビン (AT) が有意に低く、プラスミノゲンが有意に低かった、という報告がある²⁾。

一方で、妊娠初期の人工妊娠中絶手術後 36 時間以内に OC 服用を開始した 66 名の女性について、特に副作用は見られず、最初の服用周期後に 89% に消退出血があった³⁾、同様に手術当日に OC を開始した 483 名の女性について、術後出血の収束状況は OC 非服用者と変わらず、最初の服用周期後に 59% に消退出血があった⁴⁾、等の報告がある。

OC の使用開始時期は、個々の症例において人工妊娠中絶手術後の VTE リスクと妊娠確率とのバランスを検討して決定されるべきであるが、この点に関するエビデンスは必ずしも十分とは言えない。妊娠初期の人工妊娠中絶手術直後に OC の服用開始を可とするのが、本委員会の見解である。

文献

- 1) Boyd EF, Holmstrom EG.: Ovulation following therapeutic abortion. Am J Obstet Gynecol 1972, 113:469-473. (III)
- 2) Lähteenmäki P, Rasi V, Luukkainen T, et al.: Coagulation factors in women using oral contraceptives or intrauterine contraceptive devices immediately after abortion. Am J Obstet Gynecol 1981, 141:175-179. (III)
- 3) Niswonger JW, London GD, Anderson GV, et al.: Oral contraceptives during immediate postabortal period. Obstet Gynecol 1968, 32:325-327. (III)
- 4) Peterson WF.: Contraceptive therapy following therapeutic abortion: an analysis. Obstet Gynecol 1974, 44:853-857. (III)

CQ8 分娩後はいつから服用を開始したらよいか？

Answer

1. 授乳婦は，産後 6 か月以降に服用を開始する．(B)
2. 非授乳婦は，他に VTE の危険因子が無い場合は産後 21 日以降に，他に VTE の危険因子が有る場合は産後 42 日以降に，服用を開始する．(B)

解説

分娩後に排卵が再開するのは最短では非授乳婦で 25-27 日，授乳婦で 73 日という報告があり，産褥期の避妊は重要である¹⁾²⁾．一方で妊娠産褥期の VTE 発症 OR は，非妊娠時を 1 とすると，妊娠初期・中期に 1.6 (0.7~3.7)，妊娠後期に 8.8 (4.5~17.3)，産褥 1~6 週に 84.0 (31.7~222.6)，産褥 7 週~3 か月に 8.9 (1.7~48.1)，産褥 4 か月~1 年に 0.3 (0.1~1.4) と，産褥 1~6 週において最も高い³⁾．産褥 1~6 週の VTE 発生率についてさらに細分化してみると，妊娠後期を 1 とした時に産褥 1 週 24.8，2 週 10.2，3 週 4.4，4 週 2.2，5 週 1.5，6 週 2.2 と時間と共に低下し，4 週以降はほぼ一定である⁴⁾．OC の使用開始時期は，個々の症例において分娩後に漸減する VTE リスクと漸増する妊娠確率とのバランスを検討して決定されるべきである．

1. WHOMEC では，授乳をしている場合の OC 使用について，a) 産後 6 週までをカテゴリー 4 (受容できないリスクがあり，使用すべきでない)，b) 産後 6 週から産後 6 か月までをカテゴリー 3 (リスクがベネフィットを上回り，使用を推奨できない)，c) 産後 6 か月以降をカテゴリー 2 (ベネフィットがリスクを上回り，概ね使用できる) としている⁵⁾．

ただし授乳中の OC 使用による母児への影響に関する報告は一致しておらず，重篤もしくは長期にわたるリスクが存在するかどうか明らかではない⁶⁾．

2. 同じく WHOMEC⁵⁾では，授乳をしていない女性の OC 使用について，a) 産後 21 日までで，i) 他に VTE の危険因子 (VTE の既往，血栓形成傾向，不動，分娩時の輸血，BMI>30 kg/m²，産後出血，帝王切開の直後，妊娠高血圧症候群，喫煙) が無い場合はカテゴリー 3，ii) 他に VTE の危険因子が有る場合はカテゴリー 3 ないし 4，b) 産後 21 日から産後 42 日までで，i) 他に VTE の危険因子が無い場合はカテゴリー 2，ii) 他に VTE の危険因子が有る場合はカテゴリー 2 ないし 3，c) 産後 42 日以降は，VTE 危険因子の有無に関わらずカテゴリー 1 (制限なく使用できる) としている．

文献

- 1) Cronin TJ.: Influence of lactation upon ovulation. Lancet 1968; 2:422-424 (III)
- 2) Gray RH, Campbell OM, Zacur HA, et al.: Postpartum return of ovarian activity in nonbreastfeeding women monitored by urinary assays. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:645-650 (III)
- 3) Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al.: Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost 2008; 6:632-637 (III)
- 4) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al.: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med 2005; 143:697-706 (III)
- 5) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1 (Guideline)

CQ9 周術期に際して、休薬と再開時期の説明は？

Answer

1. 30分を超える手術では、少なくとも手術の4週間前からOCは中止する。(C)
2. 術後、不動状態が解除されるまではOCの再開を避ける。(C)

解説

1. 肺血栓塞栓症・VTEの原因としては血流の停滞、血管内皮障害、血液凝固能の亢進が、血栓形成の3大要因として重要である。本疾患の先天性危険因子として、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、アンチトロンビン欠乏症、高ホモシステイン血症などが、後天性危険因子として、手術、肥満、安静臥床、悪性腫瘍（Trousseau症候群）、外傷、骨折、中心静脈カテーテル留置、うっ血性心不全、慢性肺疾患、脳血管障害、抗リン脂質抗体症候群、薬剤（E、OC、ステロイドなど）、長距離旅行（traveler's thrombosis）などが挙げられる¹⁾。

手術による安静臥床、不動にE製剤による影響が加わることにより、より危険度は増すと考えられる。30分を超える手術や、術後に不動を伴う手術ではVTEリスクが上昇するため、少なくとも手術の4週間前からOCを中止する必要がある²⁾³⁾。

2. 再開の時期に関しては、入院による長期間の不動状態はVTEの高リスクとなるため、不動状態が解除されるまではOCの使用については慎重であるべきである。添付文書では2週間以内は禁忌とされている。

なお、再開時 VTE リスクに関して CQ42 参照のこと。

文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班）：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）。
www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf 2009 (Guideline)
- 2) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン
- 3) Scottish Intercollegiate Guidelines Network Secretariat. Prophylaxis of venous v thromboembolism 2003; 62:1-47 (Guideline)

CQ10 性感染症リスクに関する説明は？

Answer

1. クラミジア頸管炎を除き、性感染症リスクの増加と関連はない。(C)

解説

1. 過去に EE 50 μ g 以上を含む中～高用量 OC 服用が骨盤内炎症性疾患に対して予防的に作用する可能性が報告されたが¹⁾、最近ではむしろ性感染症のハイリスク女性において OC 服用がクラミジア頸管炎のリスクを高める可能性が示唆されている²⁻⁴⁾。特に消退出血以外に不正出血が見られる場合にそのリスクは有意に高い⁵⁾。一方で WHOMECS によれば、HIV 感染を含めその他の性感染症リスクの増加と OC 服用との間に関連があるとは言えない⁶⁾。

文献

- 1) Panser LA, Phipps WR.: Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic inflammatory disease. Contraception 1991; 43:91-99. (III)
- 2) Washington AE, Gove S, Schachter J, et al.: Oral contraceptives, Chlamydia trachomatis infection, and pelvic inflammatory disease. A word of caution about protection. JAMA 1985; 253:2246-2250 (III)
- 3) Bontis J, Vavilis D, Panidis D, et al.: Detection of Chlamydia trachomatis in asymptomatic women: relationship to history, contraception, and cervicitis. Adv Contracept 1994;10:309-315 (III)
- 4) Hiltunen-Back E, Haikala O, Kautiainen H, et al.: A nationwide sentinel clinic survey of chlamydia trachomatis infection in Finland. Sex Transm Dis 2001; 28:252-258 (III)
- 5) Krettek JE, Arkin SI, Chaisilwattana P, et al.: Chlamydia trachomatis in patients who used oral contraceptives and had intermenstrual spotting. Obstet Gynecol 1993; 81:728-731 (III)
- 6) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1]
(Guideline)

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1 (Guideline)

CQ11 消退出血が見られなくなった場合には、どうしたらよいか？

Answer

1. 妊娠の有無を確認する。(A)

解説

1. OC服用者のうち消退出血が見られなくなるのは1%未満である^{1,2)}。OC服用中に消退出血が見られなくなった場合には、服用を継続しながらまず妊娠の有無を確認すべきである。妊娠が確実に除外された場合には、消退出血が見られなくても特に問題とならないことを説明する。

文献

- 1) Thorneycroft IH.: Cycle control with oral contraceptives: A review of the literature. Am J Obstet Gynecol 1999;180:280-287 (IV)
- 2) Zichella L, Sbrignadello C, Tomassini A, et al.: Comparative study on the acceptability of two modern monophasic oral contraceptive preparations: 30 microgram ethinyl estradiol combined with 150 microgram desogestrel or 75 microgram gestodene. Adv Contracept 1999; 15:191-200 (II)

CQ12 40歳未満の無月経女性の服用に関する説明は？

Answer

1. 妊娠が除外されれば，OCを服用してもよい。(C)

解説

1. 第1度と第2度の無月経はかつてゲスターゲンテスト，あるいはP challenge testにより操作的に鑑別診断されたが，現在では血清E2濃度が30 pg/mLより高いか低いかによって分類可能である¹⁾。挙児希望のない第1度無月経女性に対しては規則的な消退出血を起こす目的でPのみを投与するいわゆる「Holmstrom療法」が，第2度無月経に対しては十分量のEを補充しかつ規則的な消退出血を起こす目的でPを投与するいわゆる「Kaufmann療法」が，それぞれ行われて来た。正常月経周期における平均血清E2濃度は約100 pg/mLであるが²⁾，閉経後女性では経皮吸収型E2製剤200µg/日の投与によってこの濃度を維持することができる³⁾。卵胞刺激ホルモン(follicle stimulating hormone, FSH)の抑制度を指標とすれば，経皮吸収型E2製剤200µg/日は経口CEE 2.5mg/日と等価と考えられ⁴⁾，また経口CEE 2.5mg/日は経口EE 22.9µg/日と等価と考えられる⁵⁾。OCの周期平均EE投与量は22.5-26.3 µgであり，無月経女性に対するOC投与によっても必要かつ十分な量のE補充が可能である。ゆえに挙児希望がなければ，予期せぬ妊娠を防ぐ目的でOCを服用してもよい。なお早発卵巢不全女性の服用に関してはCQ47を参照されたい。

文献

- 1) Nakamura S, Douchi T, Oki T, et al.: Relationship between sonographic endometrial thickness and progestin-induced withdrawal bleeding. *Obstet Gynecol* 1996; 87:722-725 (III)
- 2) Mishell DR, Nakamura RM, Crosignani PG, et al.: Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111:60-65 (III)
- 3) Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, et al.: Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:627-632 (II)
- 4) Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, et al.: Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314:1615-1620 (III)
- 5) Kuhl H.: Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8:3-63. (III)

CQ13 抗菌薬との併用時の説明は？

Answer

1. 抗菌薬と OC との間に有害な相互作用はなく、併用可能である。(B)

解説

1. 1971 年の報告になるが、OC を服用している結核患者うち、リファンピシンを併用したもので、不正性器出血の増加や妊娠例が示された¹⁾。この理由として、リファンピシンは、肝ミクロソームにおける薬物代謝酵素 CYP3A4 の誘導を行うことにより、EE の代謝を促進してしまうためと考えられている²⁾。

1988 年の報告によると、1973 から 84 年の間に英国において、OC 服用中に妊娠した女性 63 名が抗菌薬を服用していた³⁾。ペニシリン系、テトラサイクリン系抗菌薬を服用していた女性が多かった。これらの薬剤との相互作用により OC の血中濃度が低下したとされる。その機序として、抗菌薬の投与により、腸内細菌叢が変化し、E 抱合体の加水分解が起こらなくなり、腸管からの再吸収が低下する結果、OC の血中濃度が低下するというものである⁴⁾。ただし、テトラサイクリン系、ペニシリン系抗菌薬に関しても、動物では腸肝循環への影響が認められるが⁴⁾、疫学研究では OC と抗菌薬との相互作用は認められず、腸肝循環への影響は明らかでない⁵⁾。

全ての抗菌薬がこのような訳ではなく、エリスロマイシン、クラリスロマイシン等のマクロライド系の抗生物質では肝臓の CYP 代謝系酵素の抑制を介して OC 成分の血中濃度がむしろ増加し、腸肝循環への影響は認められないとの報告がある⁵⁾。

ヒトの薬物動態学的データからは、リファンピシンを除く抗菌薬において、OC との相互作用により EE の血中濃度は低下せず、その結果 OC の効果が減弱するという仮説は否定的である⁶⁾。WHOMECS では、抗菌薬の併用は、どのような状況下でも使用できるカテゴリー 1 である⁷⁾。OC と広域スペクトラム抗菌薬を併用しても、ほとんどの場合、OC の避妊効果は影響されないとしている。リファンピシンに関しては、OC の避妊効果が減弱するとして、他の避妊法の併用を勧めている。

文献

- 1) Reimers D, Jezek A.: The simultaneous use of rifampicin and other antitubercular agents with oral contraceptives. *Prax. Pneumol* 1971; 25: 255-262 (I)
- 2) Back DJ, Breckenridge AM, Crawford FE, et al.: The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of ethynylestradiol in women. *Contraception* 1980; 21: 135-143 (III)
- 3) Back DJ, Grimmer SFM, L'E Orme M, et al.: Evaluation of committee on safety of medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 527-532 (II)
- 4) Back DJ, Breckenridge AM, Karen L, et al.: An antibiotic interaction with ethinyloestradiol in the rat and rabbit. *J. Steroid. Biochem* 1982; 1: 407-41 (III)
- 5) L'E Orme M, Back DJ.: Interactions between oral contraceptive steroids and broad-spectrum antibiotics. *Clinic Experiment Dermatol* 1986; 11: 327-331 (III)
- 6) Archer JS, Archer DF.: Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 917-23 (II)

7) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1 (Guideline)

CQ14 向精神薬との併用時の説明は？

Answer

1. 選択的セロトニン受容体阻害薬（SSRI）と OC との間に有害な相互作用はなく、併用可能である。（C）
2. OC により三環系抗うつ薬の作用が増強する。（C）

解説

WHOMECS では、うつ病に対する OC 服用は、どのような状況下でも使用できるカテゴリー1 である¹⁾。うつ病女性において、OC 服用でうつ症状が悪化することはないとされる^{2)~4)}。ただし、双極性障害や産後抑うつに関する報告はない。

1. うつ病や月経前不快気分障害（PMDD）で SSRI を服用している患者に OC を併用した場合、SSRI の効果が増強または減弱することはない⁵⁾⁶⁾。SSRI を服用しているうつ病患者が OC を服用することで、性機能障害（性欲減退、不感症など）の発症が増加する可能性を指摘する報告はある。セロトニン取り込みに関与するタンパク質の遺伝子 SLC6A4 のプロモーター領域 5HTTLPR の遺伝子多型に依存するものである。5HTTLPR//型遺伝子変異を有する女性と変異を有さない女性を比較した場合、SSRI 服用中に OC を併用することで性機能障害発症のリスクが約 8 倍になる。一方 OC を併用しなければ、5HTTLPR//型遺伝子変異を有しても性機能障害のリスクは変わらないと指摘されている⁷⁾。日本人においては、5HTTLPR//型遺伝子変異を有する頻度は不明であり、臨床レベルで遺伝子多型を検査することは困難である。

2. 三環系抗うつ薬は OC により作用が増強する。長期間の OC 服用者にイミプラミンを経口投与すると、イミプラミンの血中濃度が高くなるとの報告がある⁷⁾。その機序は OC が肝臓におけるイミプラミンの酸化を抑制し、イミプラミンの生体内利用率が増加するためと考えられる。OC 服用者に対しては三環系抗うつ薬の投与量を減らすなどの注意が必要である。

文献

- 1) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1 (Guideline)
- 2) Cromer BA, Smith RD, Blair JM, et al.: A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant (Norplant), medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. *Pediatrics* 1994; 94: 687-694 (II)
- 3) Deijen JB, Duyn KJ, Jansen WA, et al.: Use of a monophasic, low-dose oral contraceptive in relation to mental functioning. *Contraception* 1992; 46: 359-67 (III)
- 4) Herzberg BN, Draper KC, Johnson AL, et al.: Oral contraceptives, depression, and libido. *BMJ* 1971; 3: 495-500 (II)
- 5) Kornstein SG, Toups M, Rush AJ, et al.: Do menopausal status and use of hormone therapy affect antidepressant treatment response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *J Womens Health*

2013; 22:121-131 (II)

- 6) Halbreich U.: Selective serotonin reuptake inhibitors and initial oral contraceptives for the treatment of PMDD: effective but not enough. CNS Spectr 2008;13:566-72 (II)
- 7) Bishop JR, Ellingrod VL, Akroush M, et al.: The association of serotonin transporter genotypes and selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)-associated sexual side effects: possible relationship to oral contraceptives. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2009 ; 24: 207-215 (III)
- 8) Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI.: Imipramine disposition in users of oral contraceptive steroids. Clin Pharmacol Ther 1984; 35:792-797 (III)

CQ15 NSAIDs との併用時の説明は？

Answer

1. NSAIDs と OC の間に有害な相互作用はなく、併用可能である。(C)

解説

1. NSAIDs はステロイド以外で、抗炎症作用をもつ薬物群を示す名称で、一般にシクロオキシダーゼ (COX) 阻害により抗炎症作用と鎮痛解熱作用を呈する。一方で作用機序が明らかでなく、抗炎症作用が見られない鎮痛解熱薬群があり、中でもアセトアミノフェンは NSAIDs と比較して副作用が少ないことから、その使用が近年見直されている。アセトアミノフェンは EE の硫酸抱合を阻害すると考えられ、併用により OC の血中濃度が上昇しその効果が増強する可能性がある¹⁾。一方で OC は肝臓におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進し、併用によりアセトアミノフェンの血中濃度が低下しその効果を減弱させる可能性がある²⁾。アセトアミノフェンと OC の併用により、アセトアミノフェンの効果は減弱し、OC の効果は増強する可能性がある。

NSAIDs は OC 服用の有無に関わらず、単独でも VTE 発症のリスクとなりうる。NSAIDs の使用者は非使用者に比較して、VTE 発症の危険が増加するとのメタ解析による報告があり、その RR は 1.80 (1.28~2.52) である³⁾。しかし、NSAIDs と OC を併用することで VTE リスクがさらに上昇するか否かについての報告はない。

NSAIDs と OC の間の相互作用を示す報告については、他のガイドラインや OC の添付文書にも記載はないので、併用可能とした。

文献

- 1) Rogers SM, Back DJ, Stevenson PJ, et al.: Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids: increased plasma concentrations of ethinylestradiol, British Journal of Clinical Pharmacology 1987; 23: 721-725 (III)
- 2) Mitchell MC, Hanew T, Meredith CG, et al.: Effects of oral contraceptive steroids on acetaminophen metabolism and elimination. Clin Pharmacol Ther 1983; 34: 48-53(III)
- 3) Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology 2014; Epub ahead of print (I)

CQ16 併用注意薬に関する説明は？

Answer

1. 抗てんかん薬と併用すると、OC/LEP の作用が減弱するか、または抗てんかん薬の作用が減弱することがある。(B)
2. 抗結核薬と併用すると、OC/LEP の作用が減弱することがある。(B)
3. HIV 感染症治療薬と併用すると、OC/LEP の作用が減弱することがある。(B)

解説

性ステロイドは主に肝臓の Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) によって代謝される。そのために OC/LEP と CYP3A4 誘導作用を持つ薬剤とを併用すると、OC/LEP の作用が減弱する可能性がある。

1. フェニトイン¹⁾、カルバマゼピン¹⁾²⁾、フェノバルビタール¹⁾、プリミドン¹⁾、トピラマート²⁾³⁾などの抗てんかん薬には CYP3A4 誘導作用があるので、これらの薬剤を長期に服用している場合には、OC 以外の避妊法を考慮する必要がある。また EE 含有量が 30µg 未満の LEP は効果が不十分となる可能性がある。

一方で、同じく抗てんかん薬であるラモトリギンを服用している女性が OC/LEP を服用すると、OC/LEP がラモトリギンのグルクロン酸抱合を促進して代謝回転を速めるために、ラモトリギンの血中濃度が 50%未満に減少して効果が減弱する可能性がある^{4)~8)}。

2. リファンピシンなどの抗結核薬には CYP3A4 誘導作用があるので、これらの薬剤を長期に服用している女性が OC/LEP を服用すると、OC/LEP の作用が減弱する可能性がある⁹⁾¹⁰⁾。これらの薬剤を長期に服用している場合には、OC 以外の避妊法を考慮する必要がある。また EE 含有量が 30µg 未満の LEP は効果が不十分となる可能性がある。

3. HIV 感染症治療薬のうち、エファビレンツやネビラピンなどの非核酸系逆転写酵素阻害薬や、リトナビルを含むプロテアーゼインヒビターには CYP3A4 誘導作用があるため、これらの HIV 感染症治療薬を服用している女性が OC/LEP を服用すると、OC/LEP の作用が減弱する可能性がある。これらの薬剤を長期に服用している場合には、OC 以外の避妊法を考慮する必要がある。また EE 含有量が 30µg 未満の LEP は効果が不十分となる可能性がある。

文献

- 1) Back DJ, Bates M, Bowden A, et al.: The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception* 1980; 22:495-503 (III)
- 2) Dooze DR, Wang SS, Padmanabhan M, et al.: Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003;44:540-549 (II)
- 3) Rosenfeld WE, Dooze DR, Walker SA, et al.: Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:317-323 (III)
- 4) Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, et al.: Lamotrigine plasma levels reduced by oral

- contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47:151-154 (III)
- 5) Sabers A, Ohman I, Christensen J, et al.: Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61:570-571 (III)
 - 6) Reimers A, Helde G, Brodtkorb E: Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005; 46:1414-1417 (III)
 - 7) Contin M, Albani F, Ambrosetto G, et al.: Variation in lamotrigine plasma concentrations with hormonal contraceptive monthly cycles in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:1573-1575 (III)
 - 8) Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, et al.: Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48:484-489 (II)
 - 9) Joshi JV, Joshi UM, Sankholi GM, et al.: A study of interaction of low-dose combination oral contraceptive with Ampicillin and Metronidazole. *Contraception* 1980; 22:643-652 (III)
 - 10) Back DJ, Breckenridge AM, Crawford FE, et al.: The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of ethynylestradiol in women. *Contraception* 1980;21:135-143 (III)

CQ17 嘔吐・下痢があった場合の対処法は？

Answer

1. OC 服用後 2 時間以内に嘔吐・下痢した女性は、速やかに再度服用する。(B)
2. 24 時間以上続く嘔吐または重度の下痢が続いている場合は、一旦 OC 服用を中止し、回復後の対処は、OC の飲み忘れに関する指導 (CQ6) に準ずる。(B)

解説

回答は WHO の勧告に従った¹⁾。服用何時間後に嘔吐・下痢したら避妊効果が下がるというようなエビデンスはない。OC を正しく服用していたにもかかわらず妊娠した 137 例のうち 46%が嘔吐または下痢に関連している可能性があるとの報告がある²⁾。ただし、この報告では嘔吐・下痢の程度や、OC 服用後何時間を過ぎていれば問題ないなどの具体的な分析はない。

高度の嘔吐・下痢を認める時は、脱水により VTE リスクが上昇するので、十分な補液など脱水への対処に留意する。

1. 1 日限りの嘔吐・下痢の場合、OC の成分が最高血中濃度に達する 2 時間を過ぎていれば、避妊効果が担保されると考えられる。よって、OC 服用後 2 時間以内に嘔吐・下痢した場合は、できる限り速やかにもう一度服用しさらに翌日定時に服用する。2 時間を過ぎていれば翌日定時に 1 錠服用する。

2. 24 時間以上続く嘔吐または重度の下痢が続いている場合は、吸収されていないか不完全な吸収のため、十分な避妊効果が担保されていないと考えられるので一旦、OC 服用を中止する。回復後の対処は、OC の飲み忘れに関する指導に準ずる。CQ6 を参照のこと。嘔吐、下痢で 1 錠服用できなかった場合、回復後速やかに 1 錠の実薬を服用し、残りの錠剤は予定通りに服用する。他の避妊法を用いる必要はない。実薬を 2 錠以上服用できなかった場合、できる限り速やかに 1 錠の実薬を服用し、その後残りの錠剤は予定通りに服用する。7 錠以上連続して服用するまで、コンドームを併用するか、性交を控える。OC 服用できなかった時期が、第 1 週、2 週、3 週かで妊娠確率を最小化するための追加措置が異なる。追加措置についても CQ6 を参照のこと。

文献

- 1) Selected Practice Recommendation for Contraceptive Use - Second Edition.
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562846.pdf?ua=1> (Guideline)
- 2) Sparrow MJ.: Pregnancies in reliable pill takers. NZ Med J 1989;102: 575-577 (II)

CQ18 服用中に不正出血が続いた場合の対処法は？

Answer

1. 原因不明の不正出血の場合、妊娠や悪性疾患などの精査を行う。(B)
2. OC に起因する不正出血の場合、出血量にかかわらず、OC 服用をそのまま継続させる。(C)

解説

1. 服用中に不正出血が続いた場合、妊娠や悪性疾患などの精査を行う。確定診断に至るまでの OC 継続の是非についてのコンセンサスはない。日本の添付文書上では原因不明の不正出血に対して OC 服用は禁忌とされているが、明確な根拠があるわけではない。診断前の原因不明の不正出血は WHOMEC ではカテゴリー2（一般に使用できる）であり、OC 服用可能である¹⁾。OC 服用により短期間で性器出血が増悪することはないので、確定診断に至るまでの間、OC 服用を中止する必要はないとされる。

診断後はカテゴリー分類を行い、OC 服用の可否を決める。日本の添付文書上では子宮頸癌、子宮内膜癌における OC 服用は禁忌であるが、WHOMEC では、不正出血の原因となる絨毛疾患、子宮頸部外反、子宮内膜癌は、分類 1（どのような状況下でも使用可）で、頸部上皮内腫瘍、治療前の子宮頸癌はカテゴリー2であり、OC 服用は可能である。ただし、妊娠が判明すれば直ちに OC 服薬を中止する。

2. OC に起因する不正出血の場合、出血量にかかわらず、OC 服用をそのまま継続させる。OC 服用中に不正出血が発現した場合でも、通常は周期を重ねて反復投与を続けることにより減少、消失する。ノルエチステロン 1mg および EE 35µg 合剤（21 日実薬）の国内臨床試験において、不正出血の発現率は第 1 周期で 35.6%，第 2 周期 25.6%，第 3 周期 19.7%，第 6 周期 13.2%と周期を重ねるに従い減少している²⁾。不正出血は EE 含有量の低い OC で有意に多く発現している³⁾⁴⁾。不正出血により OC の避妊効果が減弱するかどうかは不明である⁵⁾⁶⁾。

長期間出血が持続する場合は悪性疾患によるものでないことを確認する必要がある。どの位の期間、不正出血が続いたら検査するというエビデンスはないので、各医家の判断による。OC の服用期間の長期化とともに、子宮頸癌発現のリスクが上昇したとの報告がある⁷⁻⁹⁾ので、OC 服用中の女性に対し、定期的に子宮頸部スクリーニングを行うべきである。

OC 服用により不正出血をきたしているのであれば、当然 OC 服用継続に難色を示すケースが予測される。この場合、OC 服用を中止し、止血処置を行うとともにコンドームを併用するか、性交を控えるよう指示する。止血後に再度 OC を服用するか、他の避妊法を行うか相談する。再度 OC を服用する際には、黄体ホルモンの世代や 1 相性と 3 相性の違いなどを考慮して他の OC に変更するか、一時的に中用量ピルを使用する。不正出血のために OC 服用を中止したケースにおける代替の避妊法に関して、どの方法が最もコンプライアンスが高いかなどの報告はない。

文献

- 1) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1 (Guideline)

- 2) 水野正彦: 低容量経口避妊薬 OJK-1/35 の臨床的有用性の検討—他施設共同による臨床第Ⅲ相試験— 基礎と臨床 1991; 25: 4575-4607 (II)
- 3) Saleh WA, Burkman RT, Zacur HA, et al.: A randomized trial of three oral contraceptives; comparison of bleeding patterns by contraceptive types and steroid levels. Am J Obstet Gynecol 1993;168: 1740-1747 (II)
- 4) Akerlund M, Rode A, Westergaard J.: Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 micrograms desogestrel and either 30 micrograms or 20 micrograms ethinyl oestradiol. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 832-838 (II)
- 5) Comparato MR, Yabur JA, Bajares M. Contraceptive efficacy and acceptability of a monophasic oral contraceptive containing 30 microgram ethinyl estradiol and 150 microgram desogestrel in Latin-American women. Adv Contracept 14, 15-26, 1998 (III)
- 6) Bannemerschult R, Hanker JP, Wunsch C, et al. A multicenter, uncontrolled clinical investigation of the contraceptive efficacy, cycle control, and 100 microgram levonorgestrel over six treatment cycles. Contraception 56, 285-290, 1997 (II)
- 7) Smith JS, Green J.: Cervical cancer and use of hormonal contraceptives; a systematic review. Lancet 2003; 361, 1159-1167 (I)
- 8) Moreno V, Bosch FX, Munoz N.: Effects of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papilloma virus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2002; 359: 1085-1092 (II)
- 9) Sasieni P, Adams J.: Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. BMJ 1999; 318, 1244-1245 (II)

CQ19 服用中に妊娠した場合の対処法は？

Answer

1. 妊娠が確認された場合には直ちに服用を中止する。(B)

解説

1. OC は元来避妊を目的としたもので妊婦に投与されることはないので、**妊婦に対する安全性は確立されていない**。妊娠が確認されれば直ちに服用を中止する¹⁾。妊娠初期においては妊娠が確認されず、OC が服用されている可能性もあるが、胎児への催奇形性はほとんど知られていない。

文献

- 1) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1

(Guideline)

CQ20 何歳から服用開始できるか？

Answer

1. OC /LEP は初経発来後から開始できるが、骨成長への影響を考慮する必要がある。(B)
解説

1. WHOMEC によれば、OC は初経から閉経まで処方できることが基本になっている¹⁾。
日本の添付文書上では「骨成長が終了していない可能性がある患者」に対して OC は禁忌とされている。月経周期が確立すれば OC 投与を可とするのが、本委員会の見解である。

日本ではノルエチステロン 1mg/EE35µg 配合薬およびドロスピレノン 3mg/EE20µg 配合薬が LEP として月経困難症に適応されるが、LEP は骨成長への影響を考慮して、骨成長が終了していない可能性がある患者への投与は、添付文書上では禁忌となっている。月経困難症は思春期からみられるので、若年女性へ投与する場合は骨成長への影響を考慮する必要がある。国内の臨床試験では OC/LEP の 20 歳未満に関する安全性は担保されていない。海外の臨床試験でも 14 歳未満の安全性は担保されていない。米国においては、痤瘡治療では 14 歳以上から²⁾、月経前気分不快症 (PMDD) では 18 歳以上から対象とされる³⁾。

初経後の OC 処方が骨成長を阻害したとする報告はない。骨端線閉鎖は、女性の場合、E の急速な分泌により惹起されるので、初経前に E 製剤を投与することで、早期に骨端線閉鎖が起こることが指摘されていた⁴⁾⁵⁾。骨端線閉鎖のメカニズムについては断片的な証拠しかなく、現在以下のように推測されている。初経前では低濃度の E が骨端線での IGF (インスリン様成長因子) 発現に寄与し、成長ホルモンによる骨成長を助けるが、最初の排卵の頃に起こる急速な E 上昇が骨端線閉鎖の引き金となり、VEGF (血管上皮成長因子) の増加に伴い骨端線が閉鎖する⁶⁾。骨端線閉鎖が始まっても、すぐに骨成長が止まる訳ではなく、その後数年間身長は伸び続ける⁷⁾。初経後の下肢の成長は、ある程度高濃度の E 環境下において起こっている。

女子において思春期とは、第二性徴発来から月経周期がほぼ順調になる期間で、本邦の現状では 8~9 歳頃から 17~18 歳頃までとされる⁸⁾。女子の第二性徴発来は、乳房発育、陰毛発生、初経、骨端線閉鎖の順におこる。この時期に身長は大きく伸び、9~10 歳で 5.6cm、10~11 歳で 7.3cm、11~12 歳で 7.4cm、12~13 歳で 4.2cm、13~14 歳で 2.2cm、15 歳前後で身長が固まる。骨端線が閉鎖に近い状態は、日本人 TW2 法による骨年齢で女子は 14 歳以上である⁹⁾。通常、最も身長が伸びた翌年に初経を迎え、12.3 歳が平均である。月経周期が確立するのは初経後半年で 50%、3 年後でも 50 から 60% とほぼ変わらない。成人しても約 3 割は月経周期異常である。月経周期の確立および骨成長の終了は通常 15 歳前後である。

乳房発育が 7 歳未満、陰毛発生が 9 歳未満、初経が 10 歳未満で開始したものを早発思春期という。また、乳房発育が 11 歳、陰毛発生が 13 歳、初経が 14 歳になっても認められない場合を遅発思春期という。早発思春期、遅発思春期においては骨成長への影響、月経周期の確立を考慮して、慎重に開始時期を決定することが重要である。

文献

1) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1]

(Guideline)

- 2) Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al.: Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008; 77 :249-256 (II)
- 3) Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al.: Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106:492-501 (II)
- 4) 吉本雅昭: 成長とエストロゲン ホルモンと臨床 1996; 44 : 597-605 (III)
- 5) Chagin AS, Säwendahl L.: GPR30 estrogen receptor expression in the growth plate declines as puberty progresses. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4873-4877 (III)
- 6) Emons J, Chagin AS, Mamlöf T, et al.: Expression of vascular endothelial growth factor in the growth plate is stimulated by estradiol and increases during pubertal development. *J Endocrinol* 2010; 205: 61-68 (III)
- 7) Kelly PM, Diméglio A.: Lower-limb growth: how predictable are predictions? *J Child Orthop* 2008; 2:407-415 (III)
- 8) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集，東京：日本産科婦人科学会，2013 (Text Book)
- 9) 日本小児内分泌学会 理事会，日本内分泌学会理事会： 成長ホルモンの適正使用に関する見解 2011 年改訂，日本内分泌学会，2011 (IV)
http://square.umin.ac.jp/endocrine/seicho_hormone

CQ21 何歳まで内服可能か？

Answer

1. 健常女性では閉経移行期まで使用することができるが、40 歳以上の未閉経者では慎重投与とし、閉経以降は投与しない。(C)
2. 喫煙者は原則、35 歳以上で OC 内服を不可とする。(B)

解説

1. WHOMEC では、OC は初経から閉経まで処方できることが基本になっている¹⁾。ただし 40 歳以上の未閉経者では、加齢以外に心血管系障害を高める臨床所見（習慣流産の既往、肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病など）を認めない場合にのみ慎重に投与とされる。40 歳以上は一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、OC 服用によりこれを助長するおそれがある。40 歳以下では慎重投与可能であった肥満（BMI 30 以上）、妊娠高血圧の既往、高脂血症、血管性病変のない糖尿病などは、40 歳以上では投薬不可となる。

心血管系疾患や VTE のリスクは加齢とともに上昇することが知られている^{2)~4)}。1970 年代～1980 年代には心血管系障害、血栓塞栓症など OC による有害事象の報告が多く、OC の有益性よりも有害事象に重点が置かれていた。近年、心血管系疾患のリスクがなく喫煙していなければ、40 歳以上の女性においても OC 服用により、心血管障害は有意に増大しないと考えられるようになり、OC 服用の有益性にも着目されるようになった。40 歳以上の女性が OC 服用したときの想定される有益性と危険性を表 1 に示す^{5)~11)}。

OC/LEP は閉経移行期内に終了し、以後は心血管障害や VTE のリスクを回避するため、さらに E 活性が低い HRT を行う。(CQ48 参照)。ただし、OC/LEP の服用を続けている間は消退出血がおこるので、無月経および閉経を診断することができない。日本女性の閉経年齢は中央値が 50.5 歳で、正常範囲は 45～56 歳である。通常、無月経となってから 1 年以上経過して初めて閉経と診断されるので、半数以上の女性は 50 歳までに閉経移行期に入る。45 歳から閉経の可能性を考慮し、50 歳までには OC/LEP を一旦中止し、中止時および中止後数週間目に血清 FSH と E2 を測定する。OC 中止期間中は性交渉を控えるかコンドームを使用する。閉経した女性では、OC/LEP 中止後 2 週間で血中 FSH が閉経レベルに達する、または同時期の血中 E2 の上昇がなく、OC 中止時と不変であることが多いと報告¹²⁾されている。無月経となり 1 年未満でも、血清 FSH が 40IU/L 以上、E2 が 20pg/ml 未満で閉経と診断される。閉経と診断されれば OC/LEP の適応はない。未閉経であれば、予期せぬ妊娠を防ぐため OC を継続する。ただし、50 歳以上の OC 使用では VTE リスクが高いので (OR:6.3(4.6~9.8))、閉経前期であっても原則的に 50 歳以降は OC を投与しないことが望ましい¹³⁾。

2. 喫煙者は原則、35 歳以上で OC 服用が不可とされる。1 日の喫煙本数の増加とともに心血管系障害の発現リスクが上昇することが知られている^{14)~17)}。

文献

- 1) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1 (Guideline)
- 2) Jain AK.: Mortality risk associated with the use of oral contraceptives. Studies in Family Planning 1977; 8:50-54 (III)

- 3) Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G.: Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age - a narrative review. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:621-633 (IV)
- 4) Lippi G, Favaloro EJ, Cervellin G.: A review of the value of D-dimer testing for prediction of recurrent venous thromboembolism with increasing age. *Semin Thromb Hemost* 2014 ;40:634-639(IV)
- 5) Kovacs L.: Oral contraception over the age of 40. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:194-198 (II)
- 6) Wong MT, Singh K.: The combined oral contraceptive pill in women over age forty. *Ann Acad Med Singapore* 2003; 32:624-631 (II)
- 7) Suwikrom S, Jaisamrarn U.: Comparison of the metabolic effects of oral contraceptive and nonhormonal contraceptive use in women over 40 years old. *Contraception* 2006; 71:183-187 (II)
- 8) Layde PM.: Further analyses of mortality in oral contraceptive users. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1981; 1:541-546 (I)
- 9) Stadel BV. : Oral contraceptives and cardiovascular disease (second of two parts). *N. Engl. J. Med* 1981; 305:672-677 (I)
- 10) Asare GA, Santa S, Ngala RA et al.: Effect of hormonal contraceptives on lipid profile and the risk indices for cardiovascular disease in a Ghanaian community. *Int J Womens Health* 2014; 6:597-603 (III)
- 11) de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD010813 (I)
- 12) Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al.: The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* 2013;11:124-131
- 13) Castracane VD, Gimpel T, Goldzieher JW.: When is it safe to switch from oral contraceptives to hormonal replacement therapy? *Contraception* 1995; 52: 371-376 (III)
- 14) Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC.: Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. 2000; 284: 72-78 (I)
- 15) Khader YS, Rice J, John L, et al.: Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003; 68:11-17 (I)
- 16) Straneva P, Hinderliter A, Wells E, et al.: Smoking, oral contraceptives, and cardiovascular reactivity to stress. *Obstet Gynecol* 2000 ; 95:78-83 (III)
- 17) Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al.: Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345:1787-93 (II)

(表 1) OC の有益性と危険性 ⁵⁾⁻¹¹⁾

有益性	危険性
・骨粗鬆症の予防 ・月経周期の整調，月経困難症に有効 ・子宮内膜症の減少 ・卵巣癌，内膜癌の減少 ・血管運動神経障害の軽減 ・大腸癌の減少 ・関節リウマチ発症の減少	・ VTE ・脳卒中，脳梗塞 ・心筋梗塞 ・乳癌 ・悪性黒色腫 ・浸潤性子宮頸癌

CQ22 避妊効果の説明は？

Answer

1. 他の避妊法に比較して避妊効果が高い。(B)

解説

1. 100人の女性がある避妊法を1年間用いた場合の妊娠数, すなわち避妊に失敗した確率を示す指数としてパール指数が用いられ, 避妊効果の比較に使用されている。

中用量 OC である EE・ノルゲストレル製剤を用いた場合には 100%の避妊効果が報告され¹⁾, 東山らはパール指数を 0.2 と報告している²⁾。一方, 低用量 OC については, 理想的に使用した場合のパール指数は 0.3, 飲み忘れるリスクなども考慮した一般的な服用の場合は 8 と報告されており, 他の避妊法に比較して低い³⁾。外来診療ガイドラインでは, 日本で実施された臨床試験成績を基にしたパール指数は 0~0.59 であり, コンドームやリズム法と比較すると避妊効果は高く, 女性避妊手術や薬物添加 IUD と匹敵した避妊効果がみられるとの記載がある⁴⁾。

海外における報告では, EE (20 μ g)と各種 P におけるパール指数をまとめると 0.07~1.02⁵⁾, European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives study によれば 0.48 と報告されている^{6,7)}。しかし, 大規模なコホート研究である International Active Surveillance of Women Taking Oral Contraceptives において報告された米国女性 37935 例の女性でのパール指数は 2.6(2.4~2.7)であり⁸⁾, 報告によって若干ばらつきがみられる。

それぞれの OC について報告されている避妊効果をまとめた。

(1) EE・ノルエチステロン製剤

EE (20 μ g)・ノルエチステロン(1mg)を 21 日投与した場合のパール指数は 2.98, 24 日投与した場合のパール指数は 1.82 (0.59~4.25) と報告されている⁹⁾。

(2) EE・レボノルゲストレル製剤

EE (30~40 μ g)とレボノルゲストレル(50~125 μ g)を用いた 3 相性 OC について, 4342 例 70282 周期を対象に行った検討のパール指数は 0.22 (正確に用いた場合では 0.06)と報告されている¹⁰⁾。本邦においては, 1991 年に 614 例で検討された結果でのパール指数は 0.29 である¹¹⁾。また, 2010 年に報告された 10 年間にわたる国内使用成績調査では, 3854 例 70370 周期における妊娠症例は 6 例(0.16%)であり, パール指数は 0.11 と報告されている¹²⁾。

(3) EE・ドロスピレノン製剤

EE (20 μ g)・ドロスピレノン(3mg)を 24 日投与した場合について 2386 例 26055 周期で検討し, 妊娠は 16 名に認められ, パール指数は 0.80 (95% CI 上限値: 1.30) : 正確

に用いた場合に修正すると 0.41 (95% CI 上限値: 0.85)と報告されている⁵⁾。また別の研究では, EE (20 μ g) ・ ドロスピレノン(3mg) を 14284 例の女性で検討し, パール指数は 1.6~2.2 と報告されている⁸⁾。

文献

- 1) 小林隆：経口避妊薬に関する集計. 日産婦誌 1967;19:1287-1309 (III)
- 2) 東山秀声,岩崎武輝,中野義雄,他：小用量の norgestorel-ethinylestradiol 剤による経口避妊について. 日産婦誌 1974;26:919 (IV)
- 3) Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al.: Contraceptive efficacy. Contraceptive Technology: 18th Revised Edition. New York. Ardent Media 2004 (IV)
- 4) 日本産科婦人科学会 日本産婦人科医会編:経口避妊薬(OC)を処方するときの説明は？. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2014; 169-173 (Guideline)
- 5) Anttila L, Bachmann G, Hernadi L, et al.: Contraceptive efficacy of a combine oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 μ g/drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis of four open-label studies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 155: 180-182 (III)
- 6) Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D.: The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results fro the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives (EURAS-OC) based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007; 75: 344-354 (III)
- 7) Dinger JC, Cronin M, Mohner S, et al.: Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. Am J Obstet Gynecol 2009; 201:263.e1-9 (III)
- 8) Dinger J, Minh TD, Buttmann N, et al.: Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. Obstet Gynecol 2011; 117: 33-40 (III)
- 9) Nakajima ST, Archer DF, Ellman H.: Efficacy and safety of a new 24-day oral contraceptive regimen of norethindrone acetate 1mg/ethinyl estradiol 20 μ g. Contraception 2007; 75: 16-22 (III)
- 10) Woutersz TB, Korba VD. : Five-year, multicenter study of a triphasic, low-dose, combination oral contraceptive. Int J Fertil 1988; 33: 406-410 (III)
- 11) 水野正彦,倉智敬一,小林隆他:低用量三相性経口避妊薬 LOC-31 の臨床試験成績. 臨床医薬 1991;7:579-616 (III)

12) あすか製薬株式会社: 使用成績調査委における副作用発現状況. 2010 (IV)

CQ23 長期間服用後の妊孕性の説明は？

Answer

1. 長期に OC を服用しても中止後の妊孕性に影響しない. (B)
2. OC は子宮内膜症患者の妊孕性を改善しない. (B)

解説

1. OC は永久的ではないものの一時的に妊孕性に影響する可能性が考えられていた。排卵障害のある女性には OC 使用の既往歴が多い傾向が認められたが、種々の交絡因子で調整すると有意差はみられなくなったこと (OR 1.2: 0.7~1.9) から、OC 中止後の妊孕性には影響しないと考えられている¹⁾。

European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives (EURAS-OC)による OC の使用者 59510 例を対象としたコホート研究では、妊娠の希望があり中止した症例について、OC を中止して最初の 1 周期目で 21.1% (19.4~23.0%)、3 周期目で 45.7% (43.6~47.9%)、1 年後で 79.4% (77.6~81.1%)、2 年後で 88.3% (86.8~89.6%)に妊娠が認められている²⁾。また、比較的大規模な検討においても、1 年以内に妊娠できた率は 84~88%と報告されている^{3)~6)}。8497 例の OC 使用者による前向き研究によると、OC 中止後の妊娠率は通常の集団と変わらず、6 ヶ月で 74%、12 ヶ月で 88%の妊娠率が報告されている⁵⁾。なお Wiegatz は、1982 年から 2004 年に報告された論文をまとめ、OC 中止後 12 ヶ月以内の妊娠率は 75~90%であると報告している⁶⁾。

OC を 24 ヶ月未満使用していた女性では、OC 中止後 1 週目の妊娠率は 25.0%、1 年後は 81.0%であったのに対して、24 ヶ月以上使用していた女性では、OC 中止後 1 週目で 20.7%、1 年後は 79.3%の妊娠率であり、両群間に有意差はないことから、OC の使用期間と中止後の妊娠率との間には関係がないことが報告されている²⁾。

EURAS-OC の結果によると、レボノルゲストレル、ドロスピレノンおよび他の P 製剤いずれを用いても OC 中止後の妊娠率には差がなく、OC に含まれる P の種類による影響はないことが示されている²⁾。

EE (20 μ g)・レボノルゲストレル(90 μ g)を平均 197 日投与し中止後の妊娠率は、中止後 3 ヶ月で 57.0%(34~78%)、12 ヶ月で 81.0%(58~95)、13 ヶ月で 86.0% (64~97%)と報告されている⁷⁾。

EE (30 μ g)・ジェノゲスト(2mg)を平均 21.5 周期 (中央値 16.0 周期) 使用した検討では、中止して 1 年で 94%の妊娠率が報告されている⁶⁾。

EE の用量が 50 μ g 以上含有されている OC は、それより少ない用量に比べて妊娠が遅れることが報告されている³⁾。また、経産婦よりも初妊婦の方が OC 中止後の妊娠

率に影響することも報告されている³⁾⁶⁾⁸⁾。前向き研究である Oxford-Family Association Contraceptive study によると、OC 中止後の妊娠率の低下に関与した因子として、初産婦であること、年齢として 30～34 歳であることが挙げられている⁹⁾。一方、EE の用量や経産回数は関係せず、年齢が 35 歳以上であることや喫煙が関係したとする報告もある²⁾。

2. OC を始めとする薬物療法が子宮内膜症による不妊症例に有効であるとするエビデンスは認められていない。RCT 論文を解析したコクランレビューにおいても、OC は子宮内膜症を有する女性の妊孕性の向上に寄与していないことが示されている¹⁰⁾。

文献

- 1) Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, et al: Oral contraceptives and ovulatory causes of delayed fertility. Am J Epidemiol 1997; 146: 258-65 (III)
- 2) Cronin M, Schellschmidt I, Dinger J.: Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. Obstetrics and Gynecology 2009; 114: 616-622 (III)
- 3) Bracken MB, Hellenbrand KG, Holford TR.: Conception delay after oral contraceptive use: the effect of estrogen dose. Fertil Steril 1990; 53: 21-27 (III)
- 4) Hassan MAM, Killick SR.: Is previous use of hormonal contraception associated with a detrimental effect on subsequent fecundity? Hum Reprod 2004; 19: 344-351 (III)
- 5) Farrow A, Hall MGR, Northstone K, et al.: Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. Hum Reprod 2002; 10: 2754-61 (III)
- 6) Wiegratz I, Mittmann K, Dietrich H et al.: Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 µg of ethinyl estradiol and 2mg of dinogest. Fertil Steril 2006; 85: 1812-1819 (III)
- 7) Barnhart K, Mirkin S, Grubb G, et al.: Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. Fertil Steril 2009; 91: 1654-1656 (III)
- 8) Vessay MP, Wright NH, McPherson K, et al.: Fertility after stopping different methods of contraception. BMJ 1978; 1: 265-267 (III)
- 9) Vessay MP, Smith MA, Yeayes D.: Return of fertility after discontinuation of oral contraceptives: influence of age and parity. Br J Fam Plann 1986; 11: 120-124 (III)

- 10) Hughes E, Brown J, Collins JJ et al.: Ovulation suppression for endometriosis.
Cochrane Database Syst Rev 2007;18:3: CD000155 (I)

CQ24 服用終了後の排卵回復についての説明は？

Answer

1. 服用終了後, 3 ヶ月以内に約 90%で排卵が再開する. (B)

解説

1. OC 中止後あるいは終了後については, 排卵の回復よりも月経の開始について検討された報告が多い. OC 中止後の月経の開始について, 本邦においては 1 相性製剤では, 1 ヶ月以内に月経がみられた率は 21.6~36.4%, 3 ヶ月以内になると 91.1~99.5%であり, 90 日以上月経が再来しなかったのは 0.5~8.9%であった¹⁾. 2 相性製剤では, 1 ヶ月以内に月経がみられたのは 6.1%, 3 ヶ月以内になると 85.4%であり, 90 日以上月経が再来しなかったのは 14.6%であった¹⁾. 3 相性製剤では, 1 ヶ月以内に月経がみられたのは 18.9~49.3%, 3 ヶ月以内になると 94.3~99.4%であり, 90 日以上月経が再来しなかったのは 0.6~5.7%であり, 月経再来までの平均日数は 32.9~33.2 日であった¹⁾.

一方, 海外では平均 30.4 歳の 198 例の女性に EE(20 μ g)・レボノルゲストレル(90 μ g)を平均 349 日投与して中止した場合, 30 日以内に 40.1%, 60 日以内に 94.7%, 90 日以内に 98.9%に月経の開始がみられている. 月経の開始に要した日数は中央値で 32 日(31~33)と報告されている²⁾.

排卵の回復について, 中用量 OC では, 服用中止後の第 1 周期で基礎体温による 2 相性を示した割合は 70.2% (127/181), 第 2 周期では 86.5% (122/141) と報告されている³⁾. 一方, OC については 1 相性製剤では, 服用中止後の 1 周期目で 88.2% (45/51) に基礎体温によって排卵を確認, 別の 1 相性製剤では 3 ヶ月以内に 98.3%(115/117) に基礎体温で排卵が確認されている. 3 相性製剤では, 服用中止して 3 ヶ月以内に 85.4%(181/212)に排卵を, 別の 3 相性製剤では 3 ヶ月以内に 94.7%(177/187)に排卵を確認している¹⁾.

以上のように, 製剤によってばらつきはあるが, 服用中止後 3 ヶ月以内にほぼ 90%の症例で排卵が再開している.

文献

- 1) 田辺清男: 低用量ピルの中止後の妊孕性の回復 母子保健情報 1997;35:33-36 (III)
- 2) Davis AR, Kroll R, Soltes B, et al.: Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. Fertil Steril 2008; 89: 1059-63 (III)
- 3) 小林隆: 経口避妊薬に関する集計 日産婦誌 1967;19:1287-1309 (III)

CQ25 月経痛に対する効果の説明は？

Answer

1. OC/LEP は機能性月経困難症における月経痛を軽減する. (B)
2. OC/LEP は器質性月経困難症における月経痛を軽減する. (B)

解説

月経困難症は月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状をいい、下腹痛、腰痛、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢および憂うつ順に多くみられる¹⁾。器質的な疾患のない機能性月経困難症と、子宮内膜症、子宮腺筋症などの器質的な疾患を原因とする器質性月経困難症に分けられる。

1. OC 開発当時から OC により機能性月経困難症が軽減されることは臨床的に知られており、「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）」²⁾においても OC の避妊以外の利点（副効用）の一つとして、月経困難症に対する効果が挙げられていた。薬理的には OC が子宮内膜の増殖を抑制することや子宮内膜からのプロスタグランディンの産生を抑制することが月経困難症の軽減につながると考えられる。エビデンスとしては 2009 年のコクランレビューでは、原発性月経困難症に対して低用量および中用量 OC を用いた RCT（低用量 OC2 件、中用量 OC5 件）のメタ解析により、OC 群がプラセボあるいは無治療群に比べて OR 2.99 (1.76～5.07) で疼痛改善効果が高いことが示された²⁾。

日本では RCT による臨床治験が実施され、2008 年に「子宮内膜症に伴う月経困難症」に対してノルエチステロン 1mg/EE35 μ g 配合薬が承認され、2010 年には「月経困難症」を適応としてドロスピレノン 3mg/EE20 μ g 配合薬が承認された。2010 年にノルエチステロン 1mg/EE35 μ g 配合薬が「機能性月経困難症」の効能追加が承認された際に治験として実施された RCT によると、LEP は投与 1 周期目から 4 周期目までプラセボに比較して有意に月経痛を軽減した³⁾。さらに 2013 年には EE を 20 μ g に減量したノルエチステロン 1mg/EE20 μ g 配合薬が「月経困難症」に対して承認されたと同時に、従来の EE 35 μ g のノルエチステロン 1mg/EE35 μ g 配合薬の効能も「月経困難症」となった。これらの保険適用薬は、自費の OC と区別するため便宜上 LEP と呼ばれている。わが国では月経困難症の軽減を目的として処方する場合には、保険診療上承認されている LEP を優先すべきである。

2. 子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫などを原因とする器質性月経困難症に対する OC の有効性については、前述したノルエチステロン 1mg/EE35 μ g 配合薬やドロスピレノン 3mg/EE20 μ g 配合薬の臨床治験において RCT が行われた。子宮内膜症患者を対象にノルエチステロン 1mg/EE35 μ g 配合薬を用いた RCT では、LEP は投与 1 周期目から 4 周期目までプラセボに比較して有意に月経痛を軽減した⁴⁾。また、機能性月経困

難症と子宮内膜症，子宮腺筋症，子宮筋腫による月経困難症に対して同時に実施されたドロスピレノン 3mg/EE20μg 配合薬の臨床治験では，13 周期にわたりいずれの原因に対しても同様に有意に月経痛を軽減することが示された⁵⁾。したがって，器質性月経困難症に対しても OC/LEP は有効である。

文献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集，東京：日本産科婦人科学会，2013 (Text Book)
- 2) 日本産科婦人科学会編：低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版），東京：日本産科婦人科学会，2005 (Guideline)
- 3) Wong CL, Farquhar C, Roberts H, et al.: Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD002120 (I)
- 4) Harada T, Momoeda M, Terakawa N, et al.: Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril 2011; 95:1928-1931 (II)
- 5) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al.: Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril. 2008; 90:1583-1588 (II)
- 6) Momoeda M, Hayakawa M, Shimazaki Y, et al.: Does the presence of coexisting diseases modulate the effectiveness of a low-dose estrogen/progestin, ethinylestradiol/drospirenone combination tablet in dysmenorrhea? Reanalysis of two randomized studies in Japanese women. Int J Womens Health 2014; 6: 989-998 (II)

CQ26 月経過多に対する効果の説明は？

Answer

1. OC は月経の出血量（月経血量）を減少させる。（B）

解説

過多月経とは、月経血量が異常に多いもので、通常 140ml 以上をいう。しかし、臨床的には患者の訴えで判断されるのでそれほど厳密ではないが、通常その結果として貧血に陥っている場合が多い。子宮筋腫などの器質的疾患や血液凝固障害に伴うことが多い¹⁾。

1. OC 開発当時から OC により月経血量が軽減されることは臨床的に知られており、薬理的には月経困難症と同様、OC が子宮内膜の増殖を抑制することや子宮内膜からのプロスタグランディンの産生を抑制することが過多月経の軽減につながると考えられる。2 周期を超える OC 使用により月経血量が 43% 減少したとの報告がある²⁾。ただし、2009 年のメタ解析で、OC の過多月経に対する効果はダナゾール、メフェナム酸、ナプロキセンと同程度であるとされた³⁾。

英国 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, 国立医療技術評価機構) ガイドラインでは、過多月経に対する第 1 選択は LNG-IUS であり、第 2 選択がトラネキサム酸、NSAIDs、OC、第 3 選択が P、その他として GnRH アゴニストが挙げられている⁴⁾。

文献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集。日本産科婦人科学会 2013 (Text Book)
- 2) Fraser I, McCarron G.: Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991; 31: 66-70 (III)
- 3) Farquhar C, Brown J: Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding: Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD000154 (I)
- 4) National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy Menstrual Bleeding (NICE Clinical Guideline 44). 2007. (Guideline)

CQ27 PMS や PMDD に対する効果の説明は？

Answer

1. ドロスピレノン含有の LEP は PMDD に有効であるが、本邦において PMDD は適応外である。(C)

解説

月経前症候群(PMS)は身体症状、精神症状を問わず、月経前の黄体期に何らかの症状をきたし、それが月経とともに消失するものを指す。月経前不快気分障害 (PMDD) はその重症型とも言われるが精神症状が主体であり、現在ではアメリカ精神医学会による精神疾患診断基準である DSM-V にも抑うつ障害群の一項目として記載されうつ病の一亜型と考えられている。PMS、PMDD いずれも現時点で原因は不明である。

5～8 割の女性が PMS を有すると考えられているが、その大部分は軽症で医学的対応を要しない。しかし、中等症以上の PMS および PMDD では薬物治療などの対応が必要である。現在、PMDD の薬物療法で有効とされているのは、選択的セロトニン受容体阻害薬 (SSRI) とドロスピレノン含有 LEP である。

1. 2006 年に米国においてドロスピレノン 3mg/EE20μg 配合薬が PMDD への適応を承認されている。二重盲検試験にて PMDD における精神、身体症状ともに有意に改善することが確認されている^{1)~3)}。ドロスピレノンはスピロノラク톤の誘導体であり、抗ミネラルコルチコイドおよび抗アンドロゲン作用を有する。これにより、浮腫、体重増加、乳房痛や攻撃性、過敏性などの月経前症状を改善するものと考えられる。また一相性で無薬期間が短いことで、外因性ホルモンの濃度が安定するためとも考えられている^{1)~4)}。コクランレビューでは、ドロスピレノン 3mg/EE20μg 配合薬は PMDD の治療として有効であるかもしれないが、3 周期を超える有効性、PMS と診断されるような軽症例に対する有効性、および他の OC/LEP に対する優位性についてはいまだ不明であると結論している⁵⁾。

OC/LEP が、月経前の不快な身体・精神症状を改善させることから、PMS に対する有効性が期待される。ただし、PMS の大部分は軽症で薬物療法を要する症例を対象とした研究が、ほとんどなく、PMS に対する有効性は不明である。

文献

- 1) Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al.: Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106:492-501 (II)
- 2) Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et al.: Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72:414-421 (II)
- 3) Marr J, Niknian M, Shulman LP, et al.: Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20

mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception* 2011; 84:81-86 (II)

- 4) Kelderhouse K, Taylor JS.: A review of treatment and management modalities for premenstrual dysphoric disorder. *Nurs Womens Health* 2013; 17:294-305 (I)
- 5) Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM.: Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD006586 (I)

CQ28 子宮内膜症性疼痛に対する効果の説明は？

Answer

1. OC/LEP は子宮内膜症に伴う月経痛を軽減する. (B)
2. OC/LEP は子宮内膜症に伴う月経時以外の下腹痛, 腰痛を改善する. (C)

解説

子宮内膜症性疼痛は, 月経困難症, 月経時以外の下腹痛・腰痛, 性交時痛, 排便痛などが挙げられる.

1. 月経困難症については CQ25 に記載したとおり, OC/LEP は子宮内膜症に伴う月経困難症に対しても有効性が示されている¹⁾²⁾. OC/LEP の周期的投与が無効な場合には長期間連続投与で改善できる可能性がある. 子宮内膜症の術後に再発した月経困難症で OC の周期的投与が無効であった 50 症例について, OC の長期間連続投与により有意に疼痛が軽減し, 80%の症例が満足したとの報告がある³⁾.
2. OC と GnRH アゴニストの子宮内膜症性疼痛(月経時以外の下腹痛, 腰痛)に対する効果を検討した RCT では, 両者の効果に有意差は認められなかったことから⁴⁾⁵⁾, OC は子宮内膜症性疼痛に対して GnRH アゴニストと同程度の効果を期待できる.

文献

- 1) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al.: Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril. 2008; 90:1583-8 (II)
- 2) Momoeda M, Hayakawa M, Shimazaki Y, et al.: Does the presence of coexisting diseases modulate the effectiveness of a low-dose estrogen/progestin, ethinylestradiol/drospirenone combination tablet in dysmenorrhea? Reanalysis of two randomized studies in Japanese women. Int J Womens Health 2014; 6: 989-998 (II)
- 3) Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al.: Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertil Steril 2003; 80:560-563 (II)
- 4) Davis L, Kennedy SS, Moore J, et al.: Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; 3: CD001019 (II)
- 5) Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, et al.: Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. Fertil Steril 2011; 95:1568-1573 (II)

CQ29 子宮内膜症の病巣縮小に対する効果の説明は？

Answer

1. OC/LEP は卵巣子宮内膜症性嚢胞を縮小する (B) .
2. 子宮内膜症腹膜病変, 深部子宮内膜症病巣, 稀少部位子宮内膜症に対する OC/LEP の縮小効果は明らかではない (C) .

解説

子宮内膜症の病巣は, 腹膜病変, 卵巣子宮内膜症性嚢胞, 深部子宮内膜症, 稀少部位子宮内膜症に分類される.

1. OC/LEP により排卵が抑制されることや卵巣嚢胞内への新たな出血が抑制されるため, OC/LEP は卵巣子宮内膜症性嚢胞を縮小すると考えられている. 子宮内膜症患者を対象にノルエチステロン 1mg/EE35 μ g 配合薬を用いた RCT では, LEP 投与群はプラセボ群と比較して径 3cm 以上の卵巣子宮内膜症性嚢胞の大きさを有意に縮小させた¹⁾.
2. 子宮内膜症腹膜病変, 深部子宮内膜症病巣, 稀少部位子宮内膜症では, OC/LEP の効果に関するエビデンスはない. 前述の子宮内膜症に対する RCT で, 内診によりダグラス窩硬結の縮小を認めた症例が LEP 群ではプラセボ群より多かったが有意差は認めなかった¹⁾.

文献

- 1) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al.: Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril 2008; 90:1583-8 (II)

CQ30 子宮内膜症の手術後における再発予防に対する効果の説明は？

Answer

1. 卵巣子宮内膜症性嚢胞の手術後, OC/LEP の継続的投与により再発が減少する. (B)

解説

1. 子宮内膜症は薬物療法, 手術療法ともに治療後に 30~50%に再発が認められるため, 閉経まで長期間管理する必要のある慢性疾患である. 再発を予防するために術後の OC/LEP やジェノゲストの投与が考慮される¹⁾. 4つの RCT のメタ解析によると, 術後無治療の場合, 再発率が 34% (29~40%) であるのに対し, 術後に OC を持続投与した場合には 8% (6~11%) にとどまる. また, 術後 OC の継続使用と非使用の OR は 0.12 (0.05~0.29) であり, 再発のリスクを減らすことが示されている²⁾.

文献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2014, 東京：日本産科婦人科学会, 2014: 91-93 (Ⅲ)
- 2) Vercellini P, DE Matteis S, Somigliana E, et al.: Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2013; 92: 8-16 (I)

CQ31 卵巣癌リスクの説明は？

Answer

1. OC は卵巣癌のリスクを下げる. (B)

解説

1. 卵巣癌の病因は諸説あるが、遺伝的要因以外では、継続する排卵や内分泌的因子であるゴナドトロピンやアンドロゲン過剰刺激、炎症などの関与が考えられている。OC 使用中は排卵が抑制されるため、排卵による卵巣上皮の損傷や、ゴナドトロピンへの暴露の軽減が卵巣癌発症リスクを下げると推察される。

OC と卵巣癌リスクに関しては、欧米中心に多くのコホート研究や症例対照研究がある。執筆時点で最も新しい2013年に報告されたメタ解析¹⁾²⁾では、1990年から2012年に発表されたOCと卵巣癌関連についての6476の論文から55論文を抽出し解析している。これによれば、OC使用者における未使用者に対するリスクを検討したコホート研究7件のメタ解析では、卵巣癌のRRは0.75 (0.62~0.92)であり25%の卵巣癌リスク減少を示していた。また、17件の症例対照研究では、OR 0.72 (0.64~0.81)と、OC使用により28%の卵巣癌リスク軽減であった。これら24件を統合したORは0.73 (0.66~0.81)であり、OC使用は卵巣癌リスクを低下させると考えられる。上皮性卵巣癌に限った検討によると、検討された症例数は少ないものの、卵巣癌のリスクは5年以上のOC使用でOR 0.18 (0.08~0.39)との報告があり³⁾、1年の使用で約5%のリスク軽減が見積もられている。

OCの種類によるリスクの差異については、黄体ホルモンレベルの高い方が、卵巣癌リスクが低いという報告がある⁴⁾。また、アンドロゲン作用の有無による差異はないと考えられている⁵⁾。

OCの使用期間とのリスクの関連については、使用期間が長いほど卵巣癌リスク軽減効果が高いことが示されている。5件のコホート研究と10件の症例対照研究の解析¹⁾²⁾により、ORは、1年未満、1年以上5年未満、5年から10年未満、10年以上の使用でそれぞれ0.91, 0.77, 0.65, 0.43であり、10年以上の使用で50%以上の卵巣癌リスク軽減効果があると考えられる。

一方、いわゆるHBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer; 遺伝性乳がん卵巣がん症候群)に関連するBRCA遺伝子変異保有者においては非保有者に対してリスクが高いが、変異保有者におけるOC使用と卵巣癌リスクの検討では、2004年から2007年に報告された1件のコホート研究と3件の症例対照研究のメタ解析において、BRCA1, BRCA2遺伝子変異保有者での卵巣癌リスクはそれぞれOR 0.55, 0.65, いずれかの保因者としてのORは0.58 (0.46~0.73)と、これらの集団においてもOCは卵巣癌抑制効果を示していた²⁾。

文献

- 1) Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery W, et al. : Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2013; 122: 139-147 (II)
- 2) Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. : Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2013; 212: 1-514 (II)

- 3) Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, et al.: Combined oral contraceptive use and epithelial ovarian cancer risk: time-related effects. *Epidemiology* 2008; 19: 237-243 (III)
- 4) Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, et al.: Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 32-38 (III)
- 5) Greer JB, Modugno F, Allen GO, et al.: Androgenic progestins in oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 731-740 (III)

CQ32 子宮体癌リスクの説明は？

Answer

1. OCの使用は子宮体癌（子宮内膜癌）のリスクを低下させる。（B）
2. OCの中止後も効果が持続する。（B）

解説

1. 子宮内膜細胞はEに反応して増殖するが、OCに含有されるPはその効果に拮抗するため、OC服用により子宮体癌（子宮内膜癌）リスクは低下すると考えられており、現在までに多数の報告がある。2013年に報告されたシステマティックレビューでは、9つの研究（4つの症例対照研究と5つのコホート研究）の解析から、OCの使用によって子宮体癌のリスクはOR 0.57 (0.43~0.77) と低下すると報告されている¹⁾。これまでの他の報告においてもリスク低下は約50%と一致している^{2~4)}。

OCの使用期間とリスクとの関連では使用期間が長くなるとリスクが低下することが示されており⁵⁾⁶⁾、1997年に報告された11の症例対照研究のメタ解析によれば、子宮体癌のリスクはOCの4年間の使用で56%、8年間の使用で67%、12年間の使用で72%有意に低下したという⁵⁾。一方、1999年に報告された症例対照研究によるとOCの3年未満の使用では有意な低下はなかったが、3年以上の使用でOR 0.5 (0.7-1.3)、10年以上の使用でOR 0.2 (0.1~0.4)であった⁷⁾。また、別の症例対照研究では12ヶ月未満の使用では有意差はなかったが、12~23ヶ月の使用で有意に子宮体癌のリスクが低下しており²⁾、少なくとも1年以上の使用で子宮体癌の発生を抑制する効果が期待できると考えられる。

加齢により子宮体癌罹患率は上昇するが、OCの開始年齢が子宮体癌の抑制に及ぼす影響については、20~24歳、25~29歳、30~39歳、40歳以上において、それぞれRRが2.71, 0.39, 0.28, 0.68であり、年齢は影響しないという報告がある⁴⁾。

OC服用は子宮体癌による死亡率も低下させると報告されており、コホート研究において、4年未満の使用でRR 0.42、4年以上の使用では子宮体癌による死亡が0であったという⁸⁾。

2. OCによる子宮体癌リスク低下効果は中止後も継続する。1997年のメタ解析によると、OC中止後5年、10年、20年の時点での子宮体癌発症のRRはそれぞれ0.33, 0.41, 0.51と報告されており、中止後20年を経過してもリスクが50%を下回っていた⁵⁾。また、最近のコホート研究において、OC中止後60ヶ月未満、61~120ヶ月、121~180ヶ月、181~240ヶ月、241ヶ月以上における子宮体癌発症のRRはそれぞれ、0.24 (0.09~0.61), 0.18 (0.02~1.32), 0.57 (0.24~1.35), 0.59 (0.23~1.50), 0.63 (0.23~1.78)と報告されている⁹⁾。さらに別の大規模コホート研究ではOC中止後48ヶ月以下では子宮体癌の発生が0であり、49~144ヶ月、145~240ヶ月、241ヶ月以上のRRはそれぞれ、0.1 (0.0~0.5), 0.3 (0.1~0.7), 0.5 (0.3~0.9)と同様の結果であり¹⁰⁾、多くの報告で共通して20年以上経過しても子宮体癌の発生リスクを低下させるとしている。

文献

- 1) Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al.: Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1931-1943 (II)
- 2) The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National

Institute of Child Health and Human Development : Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. JAMA. 1987 ;257:796-800 (III)

- 3) The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Endometrial cancer and combined oral contraceptives. Int J Epidemiol 1988; 17: 263-269 (III)
- 4) Jick SS, Walker AM, Jick H: Oral contraceptives and endometrial cancer. Obstet Gynecol 1993; 82: 931-935 (III)
- 5) Schlesselman JJ: Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. Hum Reprod 1997; 12: 1851-1863 (II)
- 6) Schlesselman JJ: Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. Obstet Gynecol 1995; 85: 793-801 (II)
- 7) Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al.: Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). Cancer Causes Control 1999; 10: 277-284 (III)
- 8) Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al.: Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. BMJ 2010; 340: 1-9 (III)
- 9) Hannaford PC, Selvaraj S, Elliot AM, et al.: Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of Practitioner's oral contraception study. BMJ 2007; 335: 651-658 (III)
- 10) Vessey M, Painter R: Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. Br J Cancer 2006; 95: 385-9 (III)

CQ33 大腸癌リスクの説明は？

Answer

1. 大腸癌のリスクは減少する。(B)

解説

1. 従来、E 投与が大腸癌リスクを低下させることが知られており、OC によっても大腸癌（結腸癌・直腸癌）リスクが減少することが報告されてきた¹⁾。その正確な機序については不明であるが、E による ER 遺伝子のメチル化抑制²⁾や大腸癌の *microsatellite instability*³⁾に及ぼす効果、また、E によるビタミン D 受容体の増加とそれによるビタミン D を介した発癌抑制作用、胆汁酸の産生を低下させて大腸粘膜への刺激を低減すること^{4,5)}などが示唆されている。

OC と大腸癌リスクに関しては、複数のメタ解析が報告されている。2001 年に報告された 1981 年～2000 年までの 20 論文のメタ解析では RR 0.82 (0.74～0.92)⁶⁾、2009 年に報告された 1981 年～2008 年までの 23 論文のメタ解析では RR 0.81 (0.72～0.92)⁷⁾、2013 年に報告された 2003 年～2010 年までの 11 論文のメタ解析では OR 0.86 (0.79～0.95)⁸⁾と、すべてにおいて OC の使用者は対照よりも大腸癌リスクが減少することが示されている。

一方、これらメタ解析のいずれにおいても、タイムトレンドに対する有意差はなく、使用期間が長い程、大腸癌リスクが下がるというエビデンスは示されていない^{7,8)}。また、OC の使用による大腸癌の予防効果についてもいまだ明らかではない。

文献

- 1) Martínez ME, Grodstein F, Stampfer MJ, et al.: A prospective study of reproductive factors, oral contraceptive use, and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 1-5 (III)
- 2) Wu AH, Siegmund KD, Laird PW, et al.: Hormone therapy, DNA methylation and colon cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1060-1067 (III)
- 3) Slattery ML, Potter JD, Samowitz WS, et al.: Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 126-130 (III)
- 4) Smirnoff P, Liel Y, Gnainsky J, et al.: The protective effect of estrogen against chemically induced murine colon carcinogenesis is associated with decreased CpG island methylation and increased mRNA and protein expression of the colonic vitamin D receptor. *Oncol Res* 1999; 11: 255-264 (III)
- 5) Barnes EL, Long MD: Colorectal cancer in women: hormone replacement therapy and chemoprevention. *Climacteric* 2012; 15: 250-255 (III)
- 6) Fernandez E, La Vecchia C, Negri E, et al.: Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84: 722-727 (II)
- 7) Bosetti C, Bravi F, La Vecchia C, et al.: Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 489-498 (II)
- 8) Gierisch JM, Coeytaux RR, Myers ER, et al.: Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1931-1943 (II)

CQ 34 機能性卵巣嚢胞への効果の説明は？

Answer

1. 既に発症している機能性卵巣嚢胞に対する縮小効果はない。 (A)
2. 機能性卵巣嚢胞を予防する効果はない。 (B)

解説

機能性卵巣嚢胞（卵胞嚢胞または黄体嚢胞）は、生殖年齢の女性に広くみられる生理的嚢胞であり、多くは自然消失する。デンマークで行われた横断研究では、14～45歳の健康な女性において超音波検査で全体の約7%に直径30mm以上の嚢胞がみられた¹⁾。

機能性卵巣嚢胞の形成は視床下部・下垂体・卵巣系のホルモン分泌機能不全と関連すると考えられ、月経不順の女性ではリスクが高いことが知られている²⁾。一方OC内服により、LH分泌が抑制されて排卵抑制効果につながるほか、FSH分泌が抑制され、卵胞発育も抑制される³⁾。これを応用して機能性卵巣嚢胞に対する治療および予防効果が期待され、臨床で広く行われるとともにOC内服の有用性について検討がなされてきた。

1. 既に発症した機能性卵巣嚢胞に対するOCの縮小効果は、1970～80年代に数件の疫学研究でcase-series reportとして報告されていたが、いずれもコントロール群との比較が十分になされていないものであった⁴⁾。機能性卵巣嚢胞は無治療で待機しても多くが自然消失するため、より新しい研究ではOCと機能性卵巣嚢胞の縮小効果との関連は否定的である。MacKennaらは、機能性卵巣嚢胞のみられた女性53人をOC投与群、自然待機群の2群に分けて経過観察したところ、1ヶ月後の時点でOC投与群の19/25人（76%）、自然待機群の18/25人（72%）で嚢胞が消失し、2ヶ月後には全例で嚢胞が消失した⁵⁾。

2014年にアップデートされたコクランレビューでは、計8件のRCTに対してレビューを行っている。それぞれの研究において機能性卵巣嚢胞の発症原因（自然発症またはクロミッド・hCG療法などの排卵誘発後）、診断方法（有症状または超音波検査で偶然発見された無症状のもの、嚢胞のサイズの定義）、使用したOCの種類（含有するPの種類、EE量、一相性または三相性など）が異なるため、メタアナリシスに十分なデータではないとしながらも、すべての研究においてOC使用群、無治療群とも約1～3ヶ月以内にはほぼ全例で嚢胞の消失がみられており、OCが嚢胞の消失率を上げる、または消失までの期間を短縮させる効果はないと結論づけている⁴⁾。

2. 新たな機能性卵巣嚢胞の発症に関しては、使用するOCの用量によって異なる報告がある。初期の高用量OC（EE 80μg）を用いていた1970年代の症例対象研究では、OC使用中の女性における機能性卵巣嚢胞の発症率が未使用群と比較して有意に低く（1.7% vs. 20%）、OCの機能性卵巣嚢胞に対する予防効果が示された⁶⁾。

一方で、1980年代以降に低用量～中用量のOC（EE 20～50μg）について同様の症例対象研究を行った結果、一相性、三相性とも機能性卵巣嚢胞の発症率は抑制されなかった。一相性ではRR 0.8(0.4～1.8)、三相性ではRR 1.3(0.5～3.3)であった⁷⁾。これらの結果から、むしろ多相性OCは機能性卵巣嚢胞の発症リスクを上げる可能性までが論じられたこともあったが、近年の大規模な症例対象研究ではOCのタイプを分けて無治療経過観察群と比較し、EE 35μg 未満一相性OC、EE 35μg 一相性OC、多相性OCのいずれも機能性卵巣嚢胞の発症率に有意差を認めず⁸⁾、低用量OCには機能性卵巣嚢胞発症リスクも予防効果もないことが示されている。

文献

- 1) Christensen J, Boldsen JL, Westergaard JG: Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception* 2002; 66: 153-157 (III)
- 2) Parazzini F, Moroni S, Negri E, et al.: Risk factors for functional ovarian cysts. *Epidemiology* 1996; 7: 547-549 (III)
- 3) The ESHRE Capri Workshop Group: Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16: 1527-1535 (II)
- 4) Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, et al.: Oral contraceptives for functional ovarian cysts . *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD006134 (I)
- 5) MacKenna A, Fabres C, Alam V, et al.: Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study. *Hum Reprod* 2000; 15: 2567-2569 (II)
- 6) Functional ovarian cysts and oral contraceptives. Negative association confirmed surgically. A cooperative study. *JAMA*. 1974;22:68-69 (III)
- 7) Holt VL, Daling JR, McKnight B, et al.: Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and triphasic oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 529-533 (III)
- 8) Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR: Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 252-258 (III)

CQ35 骨塩量に対する効果の説明は？

Answer

1. OC は、成人女性の骨量や骨代謝マーカーに影響を与えない。(C)
2. OC が骨折リスクに影響するかどうかについては明らかではない。(C)

解説

E と骨量の関連はよく知られており、女性は閉経後に E の低下により骨密度が減少し、骨折を来しやすくなること、また E 製剤の投与は用量依存性に骨粗鬆症患者の骨密度を増加させることなどが明らかになっている¹⁾。そこで、OC が視床下部-下垂体系を抑制し、自然月経周期よりも E レベルが下がることで、骨量や骨折に与える影響が懸念される²⁾。

1. 以前のガイドラインに引用されていた 1981 年の報告では、OC 服用者を対象とする小規模な前向き研究の結果から、OC は加齢による骨密度 (BMD) の減少に対し予防効果を持つ可能性が示唆されていた³⁾。一方、2014 年に発表されたコクランレビューではプラセボとの比較は無く、すべて他の OC との比較ではあるが、11 論文が検討されている。骨量の変化については、検討された 9 論文中、5 論文で試験開始時と比較して、腰椎 BMD には有意な変化は見られなかったと結論づけているが^{4)~8)}、2 論文では腰椎 BMD が減少していたと報告されていた⁹⁾¹⁰⁾。時代による OC 製剤の変遷により、使用される E は変化してきたが、EE の含有量が 30 μ g の群では腰椎 BMD が増加していた一方、EE 15 μ g の群では減少していたとも報告もされており、E 量が関係する可能性がある¹¹⁾。

骨代謝マーカーに関しては、オステオカルシンは有意な変化を認めていなかったと報告されている^{6)~8)12)~14)}。尿中ピリジノリンは、減少という報告と変化しないという報告があり^{6)~8)14)}、一定の結論は得られていない。

P の種類による比較では、デソゲストレルと酢酸シプロテロン⁴⁾、ノメゲストレルとレボノルゲストレル⁵⁾、ドロスピレノンとゲストーデン⁷⁾、ノルエチドロンとデソゲストレル⁹⁾、レボノルゲストレルとデソゲストレル¹²⁾の 5 つの検討がなされているが、いずれも P の違いによる骨量変化の差はみられなかった。

上記の検討における投与期間は 13 周期から 36 ヶ月までと幅がある。しかし、最も長期の検討であるレボノルゲストレル 100 μ g + EE 20 μ g とレボノルゲストレル 150 μ g + EE 30 μ g を用いた 36 ヶ月間の比較においても、両群ともに若干の BMD 減少を認めたものの、投与前との有意差はなく、また、両群間の差は無かった¹⁰⁾。

なお、コクランレビューにおける骨へ影響に関する検討の多くは閉経前成人女性に対する検討である。思春期女性を対象とした検討や⁴⁾¹¹⁾¹⁵⁾、比較的若年の女性を対象とした検討¹²⁾が少数みられるのみである。思春期女性に対する OC 投与で、高用量の EE の使用で腰椎 BMD は増加し、低用量では BMD は減少するという報告や¹¹⁾、EE 35 μ g 未満の OC を 2 年以上使うと、非使用者に比較して有意に骨量増加が鈍るという報告があるが¹⁵⁾、一方で差異は認めなかったという報告もある⁴⁾。2012 年に発表されたレビューにおいても、EE の含有量が 30 μ g 以下である OC の使用が思春期女性の骨量へ与える影響について懸念はあるものの、OC が最大骨量 (peak bone mass) の形成に影響するかどうかは明らかでは無いとされており¹⁶⁾、結論を得るには今後さらなる長期的な検討が必要である。

2. 骨に対する影響における最も重要なアウトカム指標である骨折リスクに関しては、これをアウトカムとして検討した検討は検索されず、現在のところ、結論は得られていない¹⁷⁾.

OC は、避妊薬としての使用が主目的であり、プラセボ対照比較試験が倫理上困難であったという側面から、OC の骨量および骨折リスクに関するエビデンスはいまだ低く、特に若年女性に対する使用についての検討は不十分であると言わざるを得ない。

文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会：ホルモン補充療法ガイドライン 2012 年度版. 日本産科婦人科学会事務局, 2012 (Guideline)
- 2) Lee DY, Oh YK, Yoon BK, et al.: Effects of long-term postoperative oral contraceptive use for the prevention of endometrioma recurrence on bone mineral density in young women. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 1-4 (III)
- 3) Berkowitz RS, Goldstein DP, Marean AR, et al.: Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 474-477 (III)
- 4) Gai L, Jia Y, Zhang M, et al.: Effect of two kinds of different combined oral contraceptives use on bone mineral density in adolescent women. *Contraception* 2012; 86: 332-336 (III)
- 5) Sørđal T, Grob P, Verhoeven C: Effects on bone mineral density of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate/17 β -estradiol in comparison to levonorgestrel/ethinylestradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1279-1285 (III)
- 6) Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G, et al.: Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2003;67:355-9. (II)
- 7) Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, et al.: Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 53-60 (II)
- 8) Gargano V, Massaro M, Morra I, et al.: Effects of two low-dose combined oral contraceptives containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2008; 78: 10-15 (II)
- 9) Berenson AB, Radecki CM, Grady JJ, et al.: A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 576-582 (III)
- 10) Endrikat J, Mih E, Dusterberg B, et al.: A 3-year double-blind, randomized, controlled study on the influence of two oral contraceptives containing either 20 microg or 30 microg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density. *Contraception* 2004; 69: 179-187 (II)
- 11) Cibula D, Skrenkova J, Hill M, et al.: Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 1003-1011 (II)

- 12) Hartard M, Kleinmond C, Luppä P, et al.: Comparison of the skeletal effects of the progestogens desogestrel and levonorgestrel in oral contraceptive preparations in young women: controlled, open, partly randomized investigation over 13 cycles. *Contraception* 2006; 74: 367-375 (II)
- 13) Rad M, Kluft C, de Kam ML, et al.: Metabolic profile of a continuous versus a cyclic low-dose combined oral contraceptive after one year of use. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 85-94 (II)
- 14) Paoletti AM, Orru M, Floris S, et al.: Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women. *Contraception* 2000; 61: 259-263 (II)
- 15) Pikkarainen E, Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, et al.: Estrogen-progestin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study. *Contraception* 2008; 78: 226-231 (III)
- 16) Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, et al.: Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception* 2012; 86: 606-621 (I)
- 17) Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, et al.: Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6:CD006033 (I)

CQ36 尋常性痤瘡（にきび）に対する効果の説明は？

Answer

1. OC/LEP には尋常性痤瘡（にきび）を改善する効果がある。（C）

解説

「にきび」と称される痤瘡とは、顔面、胸背部の毛包・脂腺系を場とする脂質代謝異常（内分泌的因子）、角化異常、細菌の増殖が複雑に関与する炎症性疾患であり、日本では 90%以上の人が経験するとされている¹⁾。アンドロゲンの影響で脂腺が増大し、皮脂分泌が亢進してくることが要因の一つとなるため、思春期に好発し、93%は 25 歳までに自然寛解するという²⁾。しかし、外見上の問題を含むため、特に女性にとっては QOL を低下させる要因となる重要な病態であり、近年、加療を求める患者も増加している。

1. 痤瘡の機序としては、フリーのテストステロンがジヒドロテストステロン（DHT）に変換され、これが腺のアンドロゲン受容体に結合し、皮脂の産生を増やすことが考えられているが、OC/LEP は卵巣や副腎からのテストステロン産生を抑えること、Sex Hormone-binding globulin（SHBG）を増加させることにより、テストステロンの SHBG への結合を増やして生体利用率を下げることで、また、含有される黄体ホルモンが、フリーのテストステロンから DHT への変換酵素に直接作用し、これを阻害することなどの機序によりアンドロゲンを低下させると考えられている³⁾。さらに、OC/LEP に含有される P にはドロスピレノン（DRSP）のようにアンドロゲン受容体に拮抗して抗アンドロゲン作用を強く持つものもあり、尋常性痤瘡や多毛症⁴⁾などアンドロゲンに関連した疾患の改善に働く。

痤瘡に対する OC の効果については既にコクラン・レビューにおいて報告されており、プラセボ対照試験において痤瘡の数、重症度、自己評価のいずれにおいてもプラセボよりも有意に改善することがメタ解析から明らかになっている⁵⁾。現在、日本で OC/LEP に使用されている P はノルエチステロン（NET）、レボノルゲストレル（LNG）、デソゲストレル（DSG）、ドロスピレノンである。含有ホルモン量は必ずしも日本で使用しているものと同一ではないものの、これまでの報告では LNG 含有 OC は痤瘡の数を炎症性と非炎症性を合わせて 9.98（3.45～16.51）減少させる。また、DRSP 含有 OC では 20.79（3.57～38.01）%の減少が示されており、DSG 含有 OC と LNG 含有 OC では痤瘡数の改善に有意差がなく、同等であると報告されている。さらに有害事象や痤瘡の悪化による中断においても OC ではプラセボと差がない。

プラセボ、経口抗生剤投与との効果の差異に関する 32 の RCT のメタ解析では、治療前からの痤瘡部分の変化率についての総合的な効果においては、3 ヶ月投与では OC はプラセボよりも有意に改善するものの、抗生剤よりは有意に改善率は低かった⁶⁾。しかし、6 ヶ月では OC は抗生剤と同等の効果を示し、かつ、プラセボよりも有意に改善していた。また、痤瘡の数では、3 ヶ月、6 ヶ月投与ともに抗生剤とは有意差がなく、6 ヶ月でプラセボよりも有意に改善を示していた。現在、日本においては OC/LEP 製剤には痤瘡に対する適応はないが、多くの諸外国では適応が認められている。

一方、2008 年に発表された日本皮膚科学会の尋常性痤瘡治療ガイドラインでは「他の治療で改善が不十分で、結果的に避妊につながることを容認する成人女性の痤瘡に対して、経口避妊薬（ピル）を使用してもよいが、推奨はしない。使用する場合には、痤瘡治療に対して本邦では未承認

の治療法であること，保険適応外の治療法であること，血栓形成や不正性器出血などの副作用があることに関する十分なインフォームドコンセントのもと使用する必要がある．（推奨度 C2：十分な根拠がないので推奨できない）」となっている¹⁾．解説文では，他の治療法との比較が十分に行われていないこと，OC のリスクの問題，また，このガイドラインが作成された当時には LEP が導入されておらず，OC は保険適応外であることから，「本邦では未承認の治療であり，症例報告や総説はあるものの，大規模 RCT の報告はなく，使用経験が十分とは言えない」とし，「他の治療で改善が不十分で，使用する結果として避妊にもつながることを容認できる成人女性の痤瘡の治療の場合には，日本産科婦人科学会編の「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」（改訂版）に基づいて合併症や生活習慣などに関する情報を得た上で，十分なインフォームドコンセントのもとで経口避妊薬（ピル）を使用してもよいが，推奨はしない」としている．確かに尋常性痤瘡治療ガイドラインでは，他にレチノイド様作用を有するアダパレンや抗菌薬使用といった推奨度 A の方法があるため，第一選択ではないが，OC/LEP 使用者における副効用としての意味を否定しているものではない．上記の各種報告や欧米では適応があることを勘案すれば，十分に施行を検討する価値のある方法であると考えられる．

文献

- 1) 林 伸和，赤松 浩彦，岩月 啓氏，ほか：尋常性痤瘡治療ガイドライン．日皮会誌 2008; 118: 1893-1923 (Guideline)
- 2) 森 悦子，矢澤 徳仁：痤瘡の疫学．林 伸和 編．皮膚科臨床アセット 8 変貌する痤瘡マネジメント．東京：中山書店；2012. p.2-7 (IV)
- 3) O'Connell K, Westhoff C: Pharmacology of hormonal contraceptives and acne. *Cutis* 2008; 81: 8-12 (IV)
- 4) Batukan C, Muderris II: Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2006; 85: 436-440 (III)
- 5) Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al.: Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004425 (I)
- 6) Koo EB, Petersen TD, Kimball AB: Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2014 ;71:450-459 (I)

CQ37 不正出血・気分変調・体重増加などへの影響の説明は？

Answer

1. OC 服用者の 20%が不正出血を経験するが、服用継続と共に次第に減少する。(C)
2. OC 服用と気分変調との間に因果関係はない。(C)
3. OC 服用と体重増加との間に因果関係はない。(C)

解説

一部の女性は OC 服用により不正出血・気分変調・体重増加などのマイナーな副作用を経験する。ある研究によれば、OC の服用を中止した女性において副作用を理由としたものは 46%であったが、そのうち最も頻度が高かったのは不正出血 (12%)、ついで嘔気 (7%)、体重増加 (5%)、気分変調 (5%)、乳房緊満 (4%)、頭痛 (4%) であった¹⁾。これらの症状を自覚する割合は EE 20 μ g 含有 OC に較べて EE 35 μ g 含有 OC で有意に多いが²⁾、それが真に OC に由来するものであるかどうかは多くの場合不明である。これらの副作用の中で、比較的詳しく検討されたものとして、不正出血、気分変調、体重増加がある。

1. OC 服用者の 20%が不正出血を経験する³⁾。不正出血は服用継続と共に次第に減少することが多いので⁴⁾、不正出血を理由に服用中止を希望する女性には 3 周期の継続を奨める³⁾。
2. OC とうつ症状との関連を調べた横断研究⁵⁻⁷⁾、OC のうつ症状を含む副作用について調べた RCT⁸⁾、OC の月経前気分障害への影響を調べた症例対照研究⁹⁾のいずれにおいても、OC が使用者の気分に影響を与えとは言えなかった。
3. OC の体重変化に対する影響を評価した RCT のうち、プラセボまたは未治療を対照とした試験は 2 件あるが、いずれの試験においても OC 群と対照群との間で体重変化に差を認めなかった¹⁰⁾¹¹⁾。

その他のマイナーな副作用に関して、OC 服用との因果関係が明らかにされたものはない。

文献

- 1) Rosenberg MJ, Waugh MS.: Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:577-582 (III)
- 2) Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V.: Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 micrograms and 35 micrograms estrogen preparations. Contraception 1999; 60:321-329 (II)
- 3) Management of Unscheduled Bleeding in Women Using Hormonal Contraception. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/UnscheduledBleeding23092009.pdf> (guideline)
- 4) Comparato MR, Yabur JA, Bajares M.: Contraceptive efficacy and acceptability of a monophasic oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel in Latin-American women. Adv Contracept 1998; 14:15-26 (III)
- 5) Duke JM, Sibbritt DW, Young AF.: Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? Contraception 2007; 75:27-31 (III)
- 6) Toffol E, Heikinheimo O, Koponen P, et al.: Further evidence for lack of negative associations between hormonal contraception and mental health. Contraception

2012; 86:470-480 (III)

- 7) Toffol E, Heikinheimo O, Koponen P, et al.: Hormonal contraception and mental health: results of a population-based study. *Hum Reprod* 2011; 26:3085-3093 (III)
- 8) O'Connell K, Davis AR, Kerns J: Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 2007; 75:299-304 (II)
- 9) Joffe H, Cohen LS, Harlow BL.: Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1523-1530 (III)
- 10) Coney P, Washenik K, Langley RG, et al.: Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001; 63:297-302 (II)
- 11) Procter-Gray E, Cobb KL, Crawford SL, et al.: Effect of oral contraceptives on weight and body composition in young female runners. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40:1205-1212 (II)

CQ38 乳癌リスクの説明は？

Answer

1. 乳癌発症リスクを増加させる可能性がある。(C)
2. 乳癌罹患中は禁忌、発症後5年以上の再発がない場合は慎重に投与可能である。(B)
3. 乳癌の家族歴は慎重投与可能である。(B)

解説

1. 1996年に発表された54研究の症例対照研究のメタ解析では、OCの使用によってRR 1.24 (1.15~1.33) と有意な乳癌リスク増加が示唆され、その増加はOC開始直後に増加するが、中止後10年間でリスク増加を認めなかった¹⁾。同様にOC服用で乳癌リスク増加の報告が散見された²³⁾。一方、その後の症例対照研究や大規模コホート研究では有意なリスクの増加はないと報告された^{4~11)}。その他にもこれまで多くのコホート研究や症例対照研究がなされているが、OC/LEPが乳癌発症リスクを増加させるという報告と、増加しないとする報告の両方がある。前向きコホート研究のメタ解析の結果からは、RR 1.08 (0.99~1.17) と有意な上昇を認めていないが¹²⁾、症例対照研究を含めた2000年以降のメタ解析の結果からはOR 1.08 (1.00~1.17) とわずかながらはあるが、有意な上昇が示された¹³⁾。1990年から2009年までのコホート内症例対照研究においても、OR 1.5 (1.3~1.9) と有意な上昇を認めた¹⁴⁾。ただし、従来使用されていた1錠あたりEE 30 μ g以上を含有する製剤では有意なリスクの上昇が認められていたものの、最近用いられている1錠あたりEE 20 μ g含有の製剤ではOR 1.0 (0.6~1.7) と有意差を認めず、低用量ではリスクが下がる可能性が示唆されている。最近のNurses' Health Studyの36年間のフォローアップ研究では、全体としてOCによる有意な乳癌死亡の増加を認めず(HR 1.08 (0.98~1.18))、5年以上のOC服用で乳癌死亡が若干増加するが、中止後10年以上経過すると非服用者と差がなくなる¹⁵⁾。ただし、この研究はE量やPの異なる古い世代の中用量ピルが多く使用されていた時代の女性が対象である。以上のことから、このガイドラインではOC/LEPの服用はわずかながら乳癌発症リスクを増加させる可能性があるとした。しかし含有されるEの量など製剤の種類などを考慮すればリスクが増加しない可能性もあり今後の検討が必要である。

2. 乳癌罹患中の女性に対するOCは明らかに禁忌であり(WHOMEC: カテゴリー4)¹⁶⁾、乳癌の既往が有り最近5年間に再発所見のない女性に対するOCは、他に適切な方法がない場合以外には通常勧められない(WHOMEC: カテゴリー3)。本ガイドラインでは乳癌罹患は禁忌、乳癌は発症後5年間以上再発ない場合には慎重投与とする。Eやプロゲステロン受容体の有無により見解を区別するのに十分なデータはまだない。

3. 乳癌の家族歴がある女性はない女性に比べ乳癌のリスクが高いが、OCの使用によりそのリスクは増加しないと報告されており¹⁷⁾、乳癌の家族歴ありの女性に対するOCの使用制限は不要である(WHOMEC: カテゴリー1)。一方、BRCA1やBRCA2 変異の明らかな女性では、OC使用が乳癌発症のわずかな増加をもたらす可能性がある(UKMEC: カテゴリー3)^{18~22)}。乳癌家族歴があってもBRCA1やBRCA2 変異が不明なことも多いため、本ガイドラインでは乳癌家族歴がある女性に対して慎重投与とした。半年毎の自己検診、開始時と1~2年毎の画像診断(マンモグラフィーか乳腺超音波断層法)による乳房検診を行うことが望ましい。

以上の検討は主として欧米人に対するものである。日本人のOCの使用頻度は低く、また使用の歴史も約14年と浅い。また、LEPに関しても保険適用後、約6年しか経過していないため、長期の大

規模な日本人を対象としたコホート研究は見当たらない。サンプルサイズが小さい限られた研究では、OCによる乳癌発症リスクの増加は認められていない²³⁾。

文献

- 1) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. : Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–1727 (II)
- 2) Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. : Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:S5-S22 (II)
- 3) Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, et al.: Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian- Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1375-1381 (III)
- 4) Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, et al.: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-2032 (III)
- 5) Hannaford PC, Selvaraj S, Elliot AM, et al.: Cancer risk among users of oral contraceptive: cohort data from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2007; 335: 651 (III)
- 6) Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, et al.: Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer : a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006 ; 81 : 1290-1302 (I)
- 7) Vessey M, Painter R, Yeates D.: Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003; 362: 185-191 (III)
- 8) Vessey M, Yeates D, Flynn S.: Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010; 82: 221-229 (III)
- 9) Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al.: Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340: 1-9 (III)
- 10) Wingo PA, Austin H, Marchbanks PA, et al.: Oral contraceptives and the risk of death from breast cancer. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 793-800 (III)
- 11) Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al.: Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156:635-648 (II).
- 12) Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y.: Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012 ; 17 : 402-414 (I)
- 13) Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al.: Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 ; 22 : 1931-1943 (II)
- 14) Beaber EF, Buist DS, Barlow WE, et al.: Recent Oral Contraceptive Use by Formulation and Breast Cancer Risk among Women 20 to 49 Years of Age. *Cancer Res* 2014 ; 74 : 4078-4089 (III)

- 15) Charlton BM, Rich-Edwards JW, et al.: Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ* 2014; 349:g6356 (III).
- 16) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1] (Guideline)
- 17) Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A.: Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009 ; 80 : 372-380 (III).
- 18) Narod SA, Dubé M, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Institute* 2002; 94: 1773-1779 (III)
- 19) Haile RW, Thomas DC, McGuire V, et al. :BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1863-1870.(III)
- 20) Ursin G, Henderson BE, Haile RW, et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997; 57: 3678-3681 (III)
- 21) Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. A report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3831-3836 (III)
- 22) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC 2009). 2009.
<http://www.fsrh.org/admin/uploads/UKMEC2009.pdf> (IV)
- 23) Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, et al. Reproductive factors, exogenous female hormone use and breast cancer risk in Japanese : the Miyagi Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2010 ; 21 : 135-45 (III)

CQ39 子宮頸癌のリスクの説明は？

Answer

1. 長期間の OC 服用で子宮頸癌発症のリスクがやや高くなる。(B)

解説

1. OC 服用と発症のリスクに関する 24 の疫学調査のメタ解析では、5 年以上の OC 服用で子宮頸部浸潤癌の RR が 1.9(1.69~2.13)に上昇した。子宮頸部高度異型性上皮や上皮内癌でも同様の傾向を示した。また 20~30 歳から 10 年間 OC を服用すると 50 歳までの子宮頸部浸潤癌の発生率が先進国で 1000 人あたり 3.8 人から 4.8 人に、開発途上国で 7.3 人から 8.3 人に増加した¹⁾。子宮頸癌は、OC 服用期間が長いほど増加し、HPV(ヒトパピローマウイルス)感染等のいくつかの要因を考慮してもこの結果は変わらない^{2)~5)}。さらに OC 中止後、子宮頸部浸潤癌や上皮内癌のリスクは減少し、中止後 10 年以上では非使用者と同等のレベルまで減少する¹⁾。

HPV 感染による子宮頸癌発症のリスクが長期の OC 内服によって増大するメカニズムとして、最近の報告では、OC では新たな HPV 感染のリスクは増加せずに既に感染した HPV の排除率が低下することから、HPV 持続感染のリスクが高まっていることが示された^{6)~8)}。基礎研究では HPV ワクチンで刺激した末梢血リンパ球に E と P 作用させると炎症性 cytokine の産生が抑制される報告があり、OC が既に感染した HPV を排除する宿主免疫系の抑制をもたらしている可能性がある。

OC 服用の有無にかかわらず、女性に対して、子宮頸癌発症には HPV 感染が関与すること、性交時のコンドーム使用、禁煙、定期的な子宮頸癌検診にて子宮頸癌が減少すること、適切な HPV ワクチン接種にて HPV 感染のリスクを減少できることを助言することが望ましい。OC 服用期間によって子宮頸癌のリスクが増加する可能性がある一方で、子宮頸部細胞診にて子宮頸癌の死亡率が低下していることから、OC 服用中の女性に対して定期的に子宮頸癌スクリーニングを受けるようにすすめる⁹⁾。

治療前の子宮頸癌、子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) は、WHOME C カテゴリー 2 であり、本ガイドラインでは慎重投与とした¹⁰⁾。

文献

- 1) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer.: Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609-1620 (II)
- 2) Hannaford PC, Selvaraj S, Elliot AM, et al.: Cancer risk among users of oral contraceptive: cohort data from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2007; 335: 651 (III)
- 3) Vessey M, Painter R.: Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 2006;95: 385-389 (III)
- 4) Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. : Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003, 361:1159-1167 (II)
- 5) Moreno V, Bosch FX, Munoz N.: Effects of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papilloma virus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 399: 1085-1092 (III)
- 6) Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, et al.: The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer* 2011 ;128:2962-2970 (III)
- 7) Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, et al. :Combined oral contraceptive use increases HPV persistence but not new HPV detection in a cohort of women from Thailand. *J Infect Dis* 2011 ;204:1505-1513 (III)
- 8) Marks M, Gupta SB, Liaw KL, et al.: Confirmation and quantitation of human papillomavirus type 52 by Roche Linear Array using HPV52-specific TaqMan E6/E7 quantitative real-time PCR. *J Virol Methods* 2009 ;156:152-156 (III)
- 9) Sasieni P, Adams J.: Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ* 1999; 318: 1244-1245 (III)
- 10) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1] (Guideline)

CQ40 VTE リスクの説明は？

Answer

1. VTE リスクが高くなる (A)
2. VTE 発現頻度は 3～9 人/10,000 婦人・年である (B)
3. 肥満、喫煙、高年齢女性への OC は VTE リスクを上昇させる (B)
4. VTE 家族歴のある女性への OC は VTE リスクを上昇させる (C)
5. 炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)を有する女性への OC は VTE リスクを上昇させる (B)
6. 長期間の不動状態や OC 内服中の手術は VTE の高リスクである (C)

解説

1856年、Virchow はVTEの誘発因子として、1.血流の停滞、2.静脈壁の障害、3.血液凝固能の亢進、の3徴を提唱した。VTEの発症過程において、これらの要因が複雑に絡み合って血栓が形成されていく。臨床的にVTEリスクが高い状態としては、妊娠・産褥、長期臥床や不動状態、腹部・骨盤内手術、整形外科手術、悪性腫瘍などがある。先天的にはアンチトロンビン欠乏症、プロテインS欠乏症、プロテインC欠乏症、Factor V Leiden変異などがある。プロテインS欠乏症のうち、活性の低下するプロテインS Tokushimaは日本人の55人に1人がヘテロ接合体をもつ遺伝子異常として報告されている。Factor V Leiden変異は欧米人では重要であるが日本人での報告はない。

1. 凝固・線溶反応は凝固と抗凝固反応および線溶と抗線溶反応のバランスが相互に作用するが、そのバランスが破綻すると、VTE が発症しやすい環境となる。OC や LEP を内服すると、凝固因子であるフィブリノゲン、プロトロンビン、第 VII, VIII, X 因子が上昇する一方、凝固抑制因子であるアンチトロンビン、プロテイン S, 組織因子経路インヒビター (tissue factor pathway inhibitor : TFPI) が低下する。また、組織プラスミノゲンアクチベータ (tissue-plasminogen activator : t-PA) を上昇させ、プラスミノゲン活性化抑制因子(plasminogen activator inhibitor-1 : PAI-1)を低下させることで線溶系を亢進させる^{1)~3)}。凝固因子の上昇と凝固抑制因子の低下は VTE 発症と関連するが、線溶系の亢進は凝固系の活性化に伴う 2 次的な反応の可能性があるが、VTE 発症にかかわる詳細はいまだ明確ではない。

プロテインSは大部分が肝で合成されるが、内皮細胞、単球、骨髄巨核球などでも産生されるビタミンK依存性蛋白の 1つである。トロンビン・トロンボモジュリン複合体はプロテインCを活性化し、活性化プロテインC (Activated protein C : APC) となる。APCはプロテインSを補酵素として、第Va, VIIIa因子を選択的に限定分解する⁴⁾。第Va, VIIIa因子はプロトロンビンをトロンビンに転換させ、トロンビンはフィブリノゲンをフィブリンに変換させて血栓を形成して

いく。従って、APCによる第Va, VIIIa因子の分解は凝固系に抑制的に作用し、血栓形成に抑制的に作用する。また、TFPIは主に血管内皮細胞で産生されるが、血小板、単球などからも産生され、外因系凝固活性化機序を抑制する重要な凝固阻止因子である。

OCやLEP内服がAPC抵抗性の状態をきたし、血栓を形成しやすい状況になることが知られている⁵⁶⁾。これは、内服中にプロテインSとTFPIが低下することと関連するためと報告されている⁷⁾。Vlietらも、プロテインSとTFPIいずれの濃度もAPC抵抗性の指標であるAPC感受性比と負の相関があることを明らかにしている⁸⁾。OCやLEP内服中のプロテインSの低下がAPC抵抗性をきたすことは明白であるが、TFPIの低下との関連性についての詳細はいまだ明らかではない。

性ホルモン結合グロブリン(sex hormone binding globulin :SHBG) は肝から分泌される糖タンパクで、血中を循環するテストステロンやE2と結合する。血中SHBG濃度は内服するE量と用量依存的に増加することから⁹⁾、総E強度を意味すると考えられている¹⁰⁾。これは内服したEは消化管から吸収され、門脈を経由して肝内に取り込まれ、SHBGの産生を刺激するためである。OCやLEP内服中のSHBGの変化はAPC抵抗性の指標であるAPC感受性比と高い正の相関関係を有することから、SHBGの変化はVTEリスクのサロゲートマーカーになるとの報告もある¹¹⁾。従って、内服したE量あるいはE強度が高ければ高いほど、APC抵抗性は高くなり、VTEリスクは上昇すると考えられる。実際にOC, LEPに含まれるEEが30 μ gのVTEリスクを1.0とした場合、20 μ gのEEではそのリスクが0.8(0.5~1.2)と有意差はないが、50 μ gのEEでは1.9(1.1~3.4)と有意に高値を示すことが報告されている¹²⁾。

凝固・線溶系に関する蛋白のほとんどが肝から合成されるので、OC/LEPによるVTEリスクはE内服の初回肝通過効果によるものと考えられる。従って、理論的には経皮製剤のOCであれば、VTEリスクを低下できることが想定できる。実際に閉経後のホルモン補充療法(HRT)の場合であるが、経口EでのVTEリスクは2.5 (1.9~3.4)と上昇するが、経皮E2では1.2 (0.9~1.7)と差のないことが示されている¹²⁾。しかしOCはHRTの場合とは異なり、経皮製剤でもVTEリスクが上昇することが示されており¹³⁾、また、経皮OC投与中のAPC抵抗性、プロテインS、SHBG濃度は第2世代のOCよりも変化が大きいことも報告されている¹⁴⁾。このことは、VTEリスクが初回肝通過効果によるものだけではない可能性を示唆している。他の機序として、プロテインSやTFPIは血管内皮からも合成されることから、これらの蛋白の低下は、VTEリスクが初回肝通過効果以外で、血中ホルモン濃度にも影響される可能性があることを示唆している¹⁵⁾。一方、Eの種類によっても肝臓への影響に差がある。E2の肝への影響はEEに比較して低いことが報告されており¹⁶⁾、これは、EEの半減期はE2よりも長いためである¹⁷⁾。これはEEに含まれる17 α エチニル・グループの構造がその原因といわれている⁹⁾。実際に経腔的に投与されたEEは、経口EEと同様に肝からのコルチコイド結合蛋白やSHBGの産生を促すことも報告されている⁹⁾。従って、EEが非経口で投与された場合、初回肝通過効果がないにもかかわらず、肝に取り込まれたEEは不活性化されずに

長時間肝内に停滞するため、VTEリスクは上昇すると考えられる。また、HRTで使用する経口のCEEとEEのE強度を比較すると、EEがCEEよりもかなり高い¹⁶⁾。従って、EEを使用した場合には経皮といえども肝内での停滞時間が長く、さらに高いE強度を有するため、凝固・線溶系の変化を来たすと考えられる。

2. The American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG)や、US Food and Drug Administration(FDA)によれば、OC非使用者のVTE頻度は1~5/10,000婦人・年間に対して、OC使用者は3~9/10,000婦人・年に上昇することが報告されている。一方、妊婦と褥婦（12週間）は各々5~20と40~65/10,000婦人・年間とOC使用者に比較するとかなり多い¹⁸⁾。The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada(SOGC)のposition statementによれば、生殖可能年齢女性のOC非使用者におけるVTE発症頻度は4~5/10,000婦人・年間であるが、OC使用で8~9/10,000婦人・年と、ACOGやFDAの報告とほぼ同様に約2倍増加することが示されている¹⁹⁾。また妊婦¹⁹⁾と褥婦²⁰⁾²¹⁾についても同様に、各々29と300~400/10,000婦人・年間とOC使用者より高率であることが報告されている。

VTEを発症しても適切な治療を行えばほとんどの症例の血栓は消失するが、症例のなかで血栓がまれに肺まで移動して肺塞栓症を発症し、そのなかで約1/100が致死的な結果となる。OCによる死亡率が年間1/100,000以下であり、そのほかの稀な原因による死亡（転落事故、溺死、中毒、家庭内暴力）と同程度であるといわれており、妊娠時の死亡リスク（年間 8/100,000）よりはるかに低いと考えられる²²⁾。

1965年から2001年までのOCでの肺塞栓症(PE)についてのスウェーデンの自発報告のまとめによれば、248症例のPEのなかで、非致死的症例が207例で、致死的症例が41例であった。またVTEが判明した症例で、PEを発症したのは1.72 (1.47~2.00)/100,000/年間で、致死的症例の頻度は0.25(0.16~0.37)/100,000/年間と報告されている²³⁾。また、致死的症例は非致死症例に比較して、深部静脈血栓(DVT)が下肢静脈よりも大静脈や腸骨静脈などの下腹部静脈に存在する割合が多かったと報告しており、より上位の静脈血栓がPE発症と関連すると理解できる。さらに致死的、非致死的症例を、初発症状から診断または死亡までの日数で比較した検討によると、6日以内の場合、致死的症例は約15%で非致死的症例の35%以上よりかなり低く、30~180日の場合はその傾向は逆転し、各々約26%、15%となる。このことは早期診断されれば救命できることを示唆している。また致死的症例は非致死的症例に比較して、35才以上や前回のOC使用歴のある症例が多く、VTEリスクに影響する薬剤使用中や血管リンパ管の奇形を有する症例が多かったと報告している²⁴⁾。

脳静脈血栓症(CVT)は非常にまれな脳血管系疾患で、発症率は5人/1,000,000人/年で全脳卒中の0.5%を占める。また、通常、転帰は良好で死亡率は10%をはるかに下回るといわれている²⁵⁾。40名の脳静脈血栓症(CVT)を有する女性、80名のDVTを有する女性、120名のコントロール女性を

対象として1998年に行った検討によると、CVT患者の96%はOC使用者であり、OC使用者によるCVTのORは、22.1倍高率となる(5.9~84.2)ことが示されている²⁶⁾。オランダの検討によれば、40名のCVT女性のなかで85%がOC使用者であり、OCのCVTリスクは13(5~37)と報告されている²⁷⁾。また16の研究のメタ解析によると、OCのCVTリスクは15.9(6.98~36.2)で²⁸⁾、別の17の研究のメタ解析でのORは5.59(3.95~7.91)と報告されている²⁹⁾。また最近の検討でもそのORは5.6(4.0~7.9)といずれも高値である³⁰⁾。従って、OC使用者からみたCVTの発症頻度についての詳細な報告はないが、おそらくその頻度はまれである一方、CVT発症の観点からみるとOC使用とは密接に関与していると推察できる。

3. 肥満はVTE 発症リスクと関連し、Body mass index (BMI)の上昇とともにVTE発症リスクが増大する。OC使用の有無を区別せずに解析した検討によると、BMIが20未満のVTE発症率は5.8/10,000婦人・年間であるが、BMIが20~24.9で8/10,000、25~29.9で16.8/10,000、30~34.9で22/10,000、35以上で36.8/10,000と報告されている³¹⁾。また、肥満者のOC使用はVTEリスクをさらに上昇させることがわかっている³²⁻³⁷⁾。Parkinらが行ったcase control studyによると、BMIが20~24.9の女性へのOC投与のVTEリスクを1.0とした場合、20未満では0.4 (0.1~1.7)と差はないが、25-29.9で2.4 (1.2~4.8)、30.0以上で5.5 (2.1~14.0)と、OC投与によるVTEリスクはBMIの上昇に伴い上昇することが明らかになっている³⁸⁾。

年齢も同様に加齢と共にVTEリスクは上昇する。30~34才のVTEリスクを1.0とした場合、30才未満では1.0以下であるが、35~39才で1.18(1.05~1.32)、40~44才で1.57(1.41~1.74)、45~49才で2.09(1.88~2.32)と45才を超えるとリスクは2倍以上となる³⁹⁾。van Hylckama VliegらはOCとVTEリスクにつき、年齢との関係を検討している。その結果、30才未満の女性にOC投与した場合のVTEのRRは3.1 (2.2~4.6)で、30~40才では5.0 (3.8~6.5)、40~50才で5.8 (4.6~7.3)とOC投与によるVTEリスクは年齢とともに上昇することが示されている¹²⁾。またさらに詳細に検討したLidegaardらの報告によると、15~19才女性へのOC投与のVTEリスクを1.0とした場合、20~24才で1.32 (1.13~1.54)、25~29才で1.99 (1.66~2.38)、30~34才で2.91 (2.40~3.55)、35~39才で4.01 (3.31~4.87)、40~44才で5.29 (4.36~6.41)、45~49才で6.58 (5.43~7.99)とvan Hylckama Vliegらの報告と同様に年齢とともに上昇することが示されている⁴⁰⁾。従って、閉経が近い女性へのOC投与はVTEリスクが上昇するため注意が必要となる。Roachらによれば、50才以上の女性に非経口のHRTをした場合のVTE発症のORは1.1(0.6~1.8)とリスク上昇はみないが、経口HRTの場合のORは1.7(1.1~2.5)と軽度上昇し⁴¹⁾、これまでの報告と同様の結果である⁴²⁾。一方、OCはHRTと比較して、ORが6.3(4.6~9.8)にまで急上昇する⁴¹⁾。OCを使用すれば毎月月経が発来し、閉経時期がわからないことが多い。しかし、閉経後女性へのOC投与はVTEの高リスクと認識し、閉経が近づく年齢となれば、投与は慎重になるべきである。

喫煙は心筋梗塞リスクのみならず VTE リスクも上昇させる。Pomp らの報告によれば、これ

まで喫煙の経験がない場合の VTE の OR を 1.0 とした場合、これまで喫煙の経験がある場合の OR は 1.63(1.00~2.67), 現在喫煙している場合の OR は 2.03(1.33~3.11)まで上昇する。一方、喫煙経験がない OC 使用の OR は 3.90(2.63~5.79)で、喫煙経験のある OC 使用者は 4.83(2.89~8.08), 現在喫煙している場合は 8.79(5.73~13.49)にまで上昇することがわかっている⁴³⁾。

4. 最近スウェーデンで行われた case control study で、家族歴、ホルモン剤の服用、手術/ギプスの有無による VTE 発症（初発）を比較検討した報告によると、家族歴無と比較して、有りの場合は OR が 2.2 (1.7~2.7) と高い。家族歴が無く、手術/ギプスによる治療が無い場合と比較して、手術/ギプスのみ有の場合の OR は 16.4 (11.6~23.2), 家族歴も手術/ギプスも両方有の場合の OR は 66.5 (20.8~212.9) にまで上昇することが示されている。また、家族歴無と比較して、家族歴が第一度近親者（親兄弟姉妹）に 1 人の場合の OR は 2.0 (1.6~2.4), 2 人以上の場合は 5.2 (2.6~10.6) で、この研究からは家族歴が VTE リスクと関連することが示されている⁴⁴⁾。同様にスウェーデンにおける全国的な case cohort study で、VTE 家族歴によるリスクを、第一近親者（親子兄弟姉妹）だけでなく、第二近親者（異母兄弟、異父兄弟、甥姪）、第三近親者（従兄弟）についても調査した報告によると、第一近親者の兄弟姉妹の VTE の OR は 2.49(2.40~2.58), 子供で 2.65(2.50~2.80), 親で 2.09(2.03~2.15)となっている。また、第二近親者の異父兄弟姉妹で 1.52(1.26~1.85), 異母兄弟姉妹で 2.34(2.00~2.73), 甥/姪で 1.69(1.57~1.82), 第三近親者の従兄弟/従姉妹で 1.14(1.09~1.18)といずれも家族歴と VTE リスクは関連のあることが示されている⁴⁵⁾。一方、VTE の家族歴があるということだけで OC 投与による VTE リスクは上昇しないとの報告や⁴⁶⁾、血栓の問題との関係は少ないとの報告などがある⁴⁷⁾。また、最近行われた 10 の論文をレビューした報告によると、VTE 家族歴のある患者が VTE を発症するかどうかについての感受性は 16~63%, 特異性は 67~92%, 陽性的中率は 6~50%, 陰性的中率は 50~98%と幅が大きく、OC 服用前の家族歴聴取は VTE のリスクになるか否かを判断する明確な根拠にはならないと結論している。このように VTE 家族歴が VTE リスクになるかどうかについては、どちらかといえば肯定的な報告が多いが、明らかに一致した見解がないので推奨度は C とした⁴⁸⁾。

5. 炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)患者における DVT 及び PE の罹患率及び罹患率比を調査した報告によれば、全 IBD（クローン病・潰瘍性大腸炎）患者の DVT 罹患率は、30.7/10,000 人、PE 罹患率は、14.9/10,000 人であり、全 IBD 患者の DVT 罹患率比は、3.54(2.89~4.34), PE 罹患率比は、3.32(2.49~4.32)と高値であることが示されており、IBD 患者では DVT, PE の発生リスクが約 3 倍上昇することが示されている⁴⁹⁾。また、IBD 患者で血栓リスクが上昇するかを調査するとともに、リスク上昇が IBD に特異的なものを検討するため慢性関節リウマチ、セリアック症候群の患者と比較した研究によれば、IBD 群の VTE 発症率は 6.15% (38 例/618 例) であり、コントロール群の 1.62% (10 例/618 例) に比べて有意に高く、OR は 3.6(1.7~7.8)であった。一方、慢性関節リウマチやセリアック症候群はコントロール群と差がなか

った。従って、IBD は VTE のリスク因子であり、これは他の慢性炎症性疾患や慢性腸疾患にはない IBD に特異的な特徴あることが示されている⁵⁰⁾。

6. CQ9を参照。

文献

- 1) Tans G, Curvers J, Middeldorp S, et al.: A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel-and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000; 84: 15-21 (II)
- 2) Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, et al.: Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost* 2000; 84: 4-8 (III)
- 3) Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, et al.: Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost* 2000; 84: 9-14 (II)
- 4) Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GA, et al.: Effects of protein S and factor Xa on peptide bond cleavages during inactivation of factor Va and factor VaR506Q by activated protein C. *J Biol Chem* 1995; 270: 27852-27858 (III)
- 5) Olivieri O, Friso S, Manzato F, et al.: Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol* 1995; 91: 465-470 (III)
- 6) Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, et al.: 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: 233-238 (III)
- 7) Tchaikovski SN, van Vliet HA, Thomassen MC, et al.: Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1350-1356 (III)
- 8) van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, et al.: Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 346-351 (III)
- 9) Goebelsmann U, Mashchak CA, Mishell DR Jr.: Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 868-877 (III)
- 10) Odland V, Milsom I, Persson I, et al.: Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 482-490 (III)
- 11) Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, et al.: Sex hormone-binding globulin as a marker

for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 992-997 (III)

- 12) van Hylckama Vlieg A1, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al.: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921 (III)
- 13) Cole JA, Norman H, Doherty M, et al.: Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 339-346 (III)
- 14) Kluft C, Meijer P, LaGuardia KD, et al.: Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives on hemostasis variables. *Contraception* 2008; 77: 77-83 (III)
- 15) Dahm AE, Iversen N, Birkenes B, et al.: Estrogens, selective estrogen receptor modulators, and a selective estrogen receptor down-regulator inhibit endothelial production of tissue factor pathway inhibitor 1. *BMC Cardiovasc Disord* 2006; 6: 40 (III)
- 16) Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, et al.: Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:511-518 (III)
- 17) Cedars MI, Judd HL.: Nonoral routes of estrogen administration. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14:269-298(III)
- 18) ACOG Committee Opinion Number 540.: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills: Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1239-1242 (IV)
- 19) Heinemann LAJ, Dinger JC.: Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007; 75:328-336 (III)
- 20) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al.: Bailey KR. Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143:697-706 (III)
- 21) Ros HS, Lichtenstein P, Belloc R, et al.: Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001;12:456–460 (III)
- 22) Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al.: Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008b;6:632–637 (III)
- 23) The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada.: Position Statement: Hormonal Contraception and Risk of Venous Thromboembolism (VTE) 2013 (IV)
- 24) Hedenmalm K, Samuelsson E, Spigset O.: Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 576-585 (III)

- 25) Bousser MG, Ferro JM.: Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007; 6: 162-170 (III)
- 26) Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al.: High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338: 1793-1797 (III)
- 27) de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, et al.: Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ* 1998; 316: 589-592 (III)
- 28) Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC.: Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72-78 (II)
- 29) Dentali F, Crowther M, Ageno W.: Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006; 107: 2766-2773 (I)
- 30) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al.: Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158-1192 (IV)
- 31) Heinemann K, Heinemann LA.: Comparative risks of venous thromboembolism among users of oral contraceptives containing drospirenone and levonorgestrel. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 132-135 (III)
- 32) Sidney S, Petitti DB, Soff GA.: Venous thromboembolic disease in users of low estrogen combined estrogen- progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70: 3-10 (III)
- 33) World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.: Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346:1575-1582 (III)
- 34) Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S.: Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-196 (III)
- 35) Pomp ER, le CS, Rosendaal FR, et al.: Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007; 139: 289-296 (III)
- 36) Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, et al.: The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 265-274 (III)
- 37) Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR.: Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 820-827 (III)

- 38) Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, et al.: Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 342: d2139 (III)
- 39) Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al.: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890 (III)
- 40) Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW et al.: Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423 (III)
- 41) Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al.: The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* 2013; 1: 124-131 (III)
- 42) Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al.: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227-31 (I)
- 43) Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ.: Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008; 83: 97-102 (III)
- 44) Sonnevli K, Bergendal A, Adami J, et al.: Self-reported family history in estimating the risk of hormone, surgery and cast related VTE in women. *Thromb Res* 2013; 132: 164-169 (III)
- 45) Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, et al.: Familial risk of venous thromboembolism in first-, second- and third-degree relatives: a nationwide family study in Sweden. *Thromb Haemost* 2013; 109: 458-463 (III)
- 46) UK MEDICAL ELIGIBILITY CRITERIA FOR CONTRACEPTIVE USE, Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, UKMEC 2009-~~(IV)~~ (Guideline)
- 47) Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, et al.: Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *BMJ* 2001; 322: 1024-1025 (III)
- 48) Grimes DA1, Stuart GS, Levi EE.: Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? *Obstet Gynecol* 2012; 120: 889-895 (II)
- 49) Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al.: The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430-434 (III)
- 50) Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al.: Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism ? *Gut* 2004; 53: 542-548 (III)

CQ41 ATEリスクが高い症例への説明は？

Answer

1. 高血圧，喫煙女性への OC は心筋梗塞リスクを上昇させる(B)
2. 高血圧，片頭痛を有する女性への OC は脳卒中リスクを上昇させる(B)

解説

1. 2つのメタ解析を含む様々な報告では，OC使用と心筋梗塞リスクとの間には明らかな関連性のないことが示されている，最近の報告によれば，以前OCを使用していた女性の心筋梗塞リスクは0.99 (0.86~1.13) とOC非使用女性と比較して差のないことが示されており¹⁾，OCの使用歴は心筋梗塞リスクに影響しないと考えられる．しかし，現使用者の場合，EE量が20 μ g, 30~40 μ g, 50 μ gの場合の心筋梗塞リスクは，各々1.40 (1.07~1.81)，1.88 (1.66~2.13)，3.73 (2.78~5.00) とEEの用量依存的に上昇することが報告されている¹⁾．また，喫煙女性でのOC使用は心筋梗塞リスクを上昇することが報告されている^{2)~6)}．喫煙者のなかでも，1日15本以上喫煙する場合，心筋梗塞リスクが最大となる^{7)~9)}．また35才を超えると，喫煙に関連した死亡率は上昇することから，Faculty of Sexual & Reproductive Healthcareでは35才以上で喫煙女性へのOC投与は禁忌としている¹⁰⁾．一方，禁煙すると20年以内に癌なども含む全ての死亡率は非喫煙者と同レベルにまで低下する．心血管疾患リスクは禁煙してから1~5年の間に減少する⁹⁾¹¹⁾¹²⁾．また，高血圧女性へのOC投与で心筋梗塞や末梢動脈疾患リスクを上昇することも明らかにされている¹⁰⁾．

2. 脳血管障害とOCとの関係を検討したメタ解析によれば，低用量OCで虚血性脳卒中リスクを2倍上昇させることが報告されているが⁴⁾，OC使用は虚血性，出血性いずれの脳卒中リスクにも影響しないとの報告もある¹³⁾．しかし，片頭痛を有する女性へのOC投与と脳卒中リスクとは関連性があり，とくに前兆を伴う片頭痛の場合，出血性脳卒中リスクを上昇させることがメタ解析で明らかになっている¹⁴⁾．また高血圧女性へのOC投与は心筋梗塞リスクの場合と同様に脳卒中リスクが上昇することもシステマティックレビューにおいて報告されている¹⁵⁾．

これらのことから，収縮期血圧が160 mmHg以上あるいは拡張期血圧が100 mmHg以上の場合，OC投与は禁忌となっている．しかし，明らかなエビデンスはないが，適切な管理により血圧がコントロールされた場合には心筋梗塞や脳卒中リスクは低下すると考えられている．British Hypertension Societyによれば，収縮期/拡張期血圧が160/100mmHg以上の場合には降圧剤が必要で¹⁶⁾，OCの開始あるいは継続は降圧させた状態で決定するか，他の避妊方法を選択することが勧められている．

また、OC使用歴のある女性の脳卒中リスクは1.04 (0.95~1.15) と非使用女性と差がないことが示されており¹⁾、心筋梗塞の場合と同様に、OC使用歴が脳卒中リスクに影響しないと考えられる。また、現使用者の場合、EE量が20µg, 30~40µg, 50µgの場合の脳卒中リスクは、各々1.60 (1.37~1.86), 1.75 (1.61~1.92), 1.97 (1.45~2.66) と心筋梗塞リスクの場合と同様にEEの用量依存的に上昇することが報告されている¹⁾。

文献

- 1) Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al.: Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257-2266 (III)
- 2) Margolis K, Adami HO, Luo J, et al.: A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Contraception* 2007; 88: 310-316 (III)
- 3) Vessey M, Painter R, Yeates D.: Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003; 362: 185-191 (III)
- 4) World Health Organization.: Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Acute myocardial infarction and the combined pill: results of an international multicentre case control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-1209 (III)
- 5) Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, et al.: Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 90: 3863-3870 (I)
- 6) Khader YS, Rice J, John L, et al.: Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003; 68: 11-17 (I)
- 7) Croft P, Hannaford P.: Risk factors for acute myocardial infarction in women - evidence from RCGP Oral Contraceptive Study. *BMJ* 1989; 298: 165-168 (III)
- 8) Dunn N, Faragher B, Thorogood M, et al.: Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999; 318: 1579- 1584 (III)
- 9) Rosenberg R, Palmer JR, Shapiro S.: Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990; 322: 213-217 (III)
- 10) Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare.: Clinical Guidance-Combined

HormonalContraception.<http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf> (guideline)

- 11) McElduff P, Dobson A, Beaglehole R, et al.: Rapid reduction in coronary risk for those who quit cigarette smoking. *Aust N Z J Public Health* 1998; **22**: 787-791 (III)
- 12) Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA.: Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 2008; 299: 2037-2047 (III)
- 13) Yang L, Kuper H, Sandin S, et al.: Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women. *Stroke* 2009; 40: 1050-1058 (III)
- 14) Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al.: Migraine and cardiovascular disease:systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: 3914 (I)
- 15) Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, et al.: Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006; 73: 179–188 (II)
- 16) Williams B, Poulter N, Brown MJ, et al.: The BHS Guidelines working Party Guidelines for Management of Hypertension: Report of the Fourth Working Party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 139-185 (Guideline)

CQ42 服用中止後再開したときの VTE リスクの説明は？

Answer

1. VTEの発症はOC開始後3ヶ月以内が最も多く、その後減少するが、OC非使用者よりもいまだVTEリスクは高い。(B)
2. 4週間以上の休薬期間をおき、再度OC内服を開始すると、開始後数ヶ月間のVTEの高い発症リスクを再びもたらす。(C)

解説

1. VTE の発症は、服用開始後3ヶ月以内が14.3人/10,000婦人・年と最も多く、その後減少して2年目で7.3 /10,000婦人・年、3年目で6.3 /10,000婦人・年、4～5年目で4.5 /10,000婦人・年) 一定のレベルに落ち着く¹⁾²⁾。

使用期間の長期化に伴ってVTEリスクの低下をみた症例対照研究³⁾では、OCの現在のユーザーのVTEのORはすべてのOCの非使用者と比較で、使用期間に影響され、1年未満：7.0 (5.1~9.6) , 1~5年：3.6 (2.7~4.8) , そして5年以上：3.1 (2.5~3.8) とORの低下を認めたが、OCの非使用者と比較ではいまだリスクが高い³⁾

2. 使用中のOCから別のOCに中断することなく変更した場合、VTEリスクの上昇はない。しかし、OCの1周期(4週間)あるいはそれ以上の休薬期間をおき、再度内服を開始すると、使用開始後数ヶ月間のVTEの高い発症リスクを再びもたらす。²⁾

一方、OCによるVTEリスクの増加は使用開始後4ヶ月以内に認められるが⁴⁾、中止後3ヶ月以内に非服用者のリスク値まで戻ると報告されている⁴⁾。

文献

- 1) Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D.: The safety of adrospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007 ;75:344-54 (I)
- 2) Dinger JC, TD Minh, S Moehner.: The risk of venous thromboembolism in OC users: time patterns after initiation of treatment. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19:214-215 (III)
- 3) Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S.: Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five year national case-control study. Contraception 2002; 65: 187-196 (III)
- 4) Effect of different progestogens in low oestrogen containing oral contraceptives on venous thromboembolism. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1995; 346: 1582-1588.(I)

CQ43 長時間のフライト（長距離移動、長時間の不動姿勢）による VTE リスクの説明は？

Answer

1. 長時間のフライト（長距離移動、長時間の不動姿勢）で VTE リスクは高くなる可能性があるため、予防対策をとることが勧められる。（C）

解説

1. 長時間フライトの重篤な合併症の 1 つに VTE が挙げられる。航空機利用に伴って生じた VTE をロングフライト血栓症（いわゆるエコノミークラス症候群）という。原因として長時間の同一姿勢による不動状態や機内の低湿度、脱水などが考えられており、VTE はエコノミークラスに限らず、ビジネスクラスでも生じること、さらには、航空機に限らず長時間の移動の場合には、自動車、列車、船舶などでも起こり得る。

長距離フライトの 3～5% に VTE のリスクがあり、飛行での VTE リスクを高める身体的要因としては、40 歳以上の年齢、肥満、OC、静脈瘤、遺伝的血栓形成傾向などが含まれる¹⁾。

OC や LEP を服用している患者を対象とし、長時間フライトと VTE リスクとの関連を検討した詳細なデータは存在しない。血栓の病態生理学的状態として、長時間の座位による静脈のうっ滞、飛行機のキャビン内低酸素、脱水などが挙げられる。これに OC や LEP による影響が加わるため、VTE のリスクに対して何らかの予防対策を行うことが望ましい。

予防対策として、脱水、長期の座位を回避することが望ましく、座席に座ったままで足指や踵部の上下運動と腹式呼吸を一時間毎に 3～5 分行う運動が勧められる。足首の背屈および足底の屈曲・反転と外転と組み合わせの運動は大腿静脈の平均とピーク血流速の増加をもたらす効果がある²⁾。脱水を防ぐために水分を十分に摂取し、できるだけアルコールは控え、医学的に可能な限り利尿薬も避けたほうがよい。またリスクの高い人のために、弾性ストッキングで静脈のうっ滞を予防することも有効との報告がある³⁾。

VTE の発生率とフライト距離には直接的な関係があり、パリ・シャルルドゴール空港における調査では、飛行距離が 2,500km 未満での発症例はなかったのに対し、10,000km 以上では 100 万人あたり 4.77 人が発症し、飛行距離が長くなるほど発症率が高いことが示された⁴⁾。

LONFLIT 研究では⁵⁾、12.4 時間の平均飛行時間の後、超音波による血栓症検査を行った結果、対照被験者の 4.5% に血栓が認められたのに対し、弾性ストッキングを使用した群では 0.24% にしか血栓が認められなかった。ストッキングを使用しない群では OR 18.75 倍と血栓の発生率が有意に高く、膝下の弾性ストッキングは長時間フライトによる深部静脈血栓症（DVT）の予防に有益である。

文献

- 1) Gavish I, Brenner B.: Air travel and the risk of thromboembolism. Intern Emerg Med. 2011;6:113-116 (I)
- 2) Iqbal O, Eklof B, Tobu M, Fareed J.: Air travel-associated venous thromboembolism. Med Princ Pract 2003;;12:73-80 (I)

- 3) Sochart DH, Hardinger K.: The relationship of foot and ankle movements to venous return in the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:700-704 (III)
- 4) Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al.: Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345:779-783 (III)
- 5) Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaides AN, et al.: Venous thromboembolism from air travel. The LONFLIT study. *Angiology* 2001;52:369-374 (II)

CQ 44 VTE 発症の際の症状の説明は？

Answer

VTE の発症は以下 (ACHES) と関連することが報告されており, ACHES の症状を認める場合には処方医・医療機関受診を勧める. (B)

解説

症状の頭文字を用いて疼痛を意味する ACHES と表現されている¹⁾.

A : abdominal pain (激しい腹痛) : 下大静脈や腸間膜静脈の血栓を疑う

C : chest pain (激しい胸痛、息苦しい、押しつぶされるような痛み) : 急性肺塞栓症と診断された症例の 90%は呼吸困難、胸痛が主要症状であり、診断の手がかりとして重要である.

H : headache (激しい頭痛) : 脳を中心静脈洞血栓や、脳動脈血栓などを疑う

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) : 脳に血栓を来した場合、視力障害や言語障害を疑う.

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) : 下肢の深部静脈血栓 (DVT) の症状は、患側下肢の下肢静脈に沿った片側腫脹、熱感増加や皮膚の発赤、立位または歩行時に感じる下肢疼痛・圧痛である²⁾.

最近では、各種検査を行う前のVTEの臨床確率を評価する方法として、危険因子や症状所見から点数化する方法が考案されており、代表的なものとしてはWellsスコアがある³⁾⁴⁾⁵⁾. WellsスコアによりVTEの可能性が低く、D-ダイマーが正常の症例ではVTEが除外できる⁶⁾⁷⁾ (アルゴリズム参照). WellsスコアでVTEの可能性が高い場合には、エコーやCTなどの画像検査が必要である (アルゴリズム参照).

下肢の疼痛や腫脹などの症状を自覚した場合、産婦人科以外の診療科を受診することも少なくない. この場合、OC/LEPの内服中であることがわからなければ、VTEの診断は極めて困難である. 従って、OC/LEPを処方する際には患者携帯カードを持参させ、産婦人科以外の診療科を受診する場合には、患者携帯カードを提示するように指導する.

文献

- 1) Prescribing Contraceptives for Women over 35 Years of Age. Am Fam Physician 2003;68:547-548 (IV)
- 2) National heart lung & blood institute disease and conditions index deep vein thrombosis. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/dvt/signs.html> (IV)
- 3) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. : 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: 416-420 (III)

- 4) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. : Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003; 349: 1227-1235 (III)
- 5) Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC.: Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2005; 143: 129-139(I)
- 6) Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, et al.; Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. Thromb Res 2009; 123: 612-616(I)
- 7) Fancher TL, White RH, Kravitz RL.: Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. BMJ 2004; 329: 821-829 (I)

CQ45 VTE 予知に D ダイマーなど凝固線溶系検査が有用か？

Answer

1. D ダイマーを含む線溶凝固系検査で VTE の予知はできない. (B)

解説

1. British Journal of Haematology, 2001のRecommendationによれば, OC/LEP使用前に血栓性素因スクリーニングをルーチンに行うことは, 医療資源の無駄であり不要な誤解を招くとして避けるべきと明記されている¹⁾. 3回以上の連続した流産の既往に対しては抗リン脂質抗体についてスクリーニングの必要性は広く認識されているが, 妊娠高血圧症候群または子宮内成長遅延の既往ある女性に対しての血栓性素因スクリーニング検査も時期尚早であると述べられている¹⁾. 線溶凝固系検査が全例にスクリーニングとして用いられることは推奨されないし, それらの検査が陰性でも, 将来の血栓症が発症しないとはいえない²⁾.

Dダイマーは, 架橋されたフィブリンのプラスミンによる分解産物であるので, その血中濃度の上昇は生体に形成された血栓の程度と, 線溶活性の亢進を反映する. いくつかの研究^{3)~5)}では, DVTの診断に際し, 高い陰性的中率を示すが非特異的であると報告されている(CQ57参照).

また, OC/LEP使用中, 血栓が存在しなくてもDダイマーが正常域を超える症例が多数存在する⁶⁾. もし, 無症状のOC/LEP服用者に, D-ダイマーを定期的に測定した場合, VTEを発症していない症例の多数が, Dダイマーが正常域を超えることで中止を余儀なくされる. この場合, 服用者のQOLは著しく低下し, 仮に再処方すると, 処方後3ヶ月間の高いVTEリスクを再度経験することになる(CQ42参照).

ただし, VTEが疑われる場合は, Dダイマー測定は有用である(アルゴリズム参照).

文献

- 1) British Society for Haematology: Investigation and management of heritable thrombophilia.Br J Haematol 2001; 114: 512-528 (I)
- 2) Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit: Combined Hormonal Contraception. 2011
(IV). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf>
- 3) Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, et al.: A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. Circulation 1995;91:2184-7. (I)
- 4) Freyburger G, Trillaud H, Labrousse S, et al.: D-dimer strategy in thrombosis exclusion— a gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. Thromb Haemost 1998;79:32-7. (I)
- 5) Brill-Edwards P, Lee A: D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost 1999;82:688-94. (I)
- 6) Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group.: The effects of seven monophasic

oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception* 2003 ;67:173-85 (I)

CQ46 VTE 発症した場合の治療方法は？

Answer:

1. ヘパリン，ワルファリンによる抗凝固療法を行う．（A）
2. 合成Xa阻害剤であるフォンダパリスクス皮下注あるいは経口第Xa阻害剤であるエドキサバン経口薬を使用する（A）。
3. ウロキナーゼによる血栓溶解療法を検討する．（A）
4. 理学治療（運動・圧迫）を行う．（C）
5. カテーテル治療（血栓溶解・血栓吸引・ステント）を検討する．（C）

解説

下肢深部静脈血栓症（DVT）の治療目標は，血栓症の進展や再発の予防，肺塞栓症(PE)への進展予防，早期，晩期後遺症の軽減である．不十分な治療を受けた下腿限局型のDVTは20～30%の症例で中枢側に進展し^{1)~3)}，有症状例では5日以内に中枢側に進展する⁴⁾．

最も理想的な治療法とは，PEの合併を防ぎ，速やかに静脈血栓を溶解ないし除去させ，再発を防ぐことである．また静脈の開存性を確保して**静脈弁機能を温存する必要がある**．急性のDVTでは，臨床的重症度を十分考慮して薬物療法，カテーテル治療，外科的血栓摘除などを選択して治療することが重要である．

術後理学療法として，足関節圧30～40mmHgの弾性ストッキングを着用して早期に歩行し，最低2年間着用すると疼痛・腫脹が早期に消退し，血栓後遺症の発生頻度を有意に減少することができる⁵⁾．

1. DVTの抗凝固療法としてヘパリン，ワルファリンが使用されるが，治療開始時にはワルファリン単独治療では再発率が高いので，両者の組合せが必須である．日本で使用されている未分画ヘパリンには，ヘパリンNa（静脈注射用）とヘパリンCa（皮下注射用）がある．ヘパリンはアンチトロンビンに結合して，アンチトロンビンがトロンビンや活性化X因子（Xa）を阻害することによって抗凝固作用を発揮する．しかし，ヘパリンには直接的な抗凝固作用のみならず，外因性経路阻害因子の放出作用がある．この因子は，様々な血漿や血小板蛋白，内皮細胞，白血球と結合し，血小板機能抑制，血管透過性亢進に作用する．このため，ヘパリンの抗凝固作用は各個人で大きく異なり，**APTT（activated partial thromboplastin time）でモニターする必要がある**．**APTT値の1.5から2.5倍延長を目標とするのが適当である**．ヘパリンの半減期は約1時間と短いことから初回5,000単位静注後，10,000～15,000単位を24時間（400から625単位/時間）で持続点滴する必要がある．4～6時間後にAPTT値を測定，その後は1日1回測定して増減する⁶⁾．ヘパリン治療の主な合併症は，出血とヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia：HIT）である．出血合併症が生じたら，ヘパリンを一時的に中止する．早急にヘパリン効果を戻す場合には，硫酸プロタミンを投与する．

HITには血小板への直接作用によるI型と、免疫反応によるII型がある⁷⁾．I型は約10%の頻度で発症し，血小板数が正常値内で10から20%減少するが，大きな合併症は生じない．II型の場合は重篤で，血小板第4因子とヘパリンの複合体に対する免疫グロブリンG抗体によ

る免疫性血小板減少症で、約0.5から5%で発症する。この血小板減少症は、動脈血栓症やDVTを伴うことが特徴で、ときに肢切断や死亡に至る。II型のHITを疑ったら、抗体検査を行うとともにすべての形態のヘパリンをすぐに中止し、抗凝固療法の継続が必要な患者には抗トロンビン薬を投与する⁸⁾。

ワルファリンはクマリン誘導体の経口抗凝固薬であり、ビタミンK依存性凝固因子（II, VII, IX, X）の合成抑制によって抗凝固作用を発揮する。同時にビタミンK依存性であるプロテインC/Sの合成を抑制し、凝固抑制と凝固亢進の相反する作用機序を持つ。**DVTの患者にワルファリンを開始する場合は、ヘパリンと5日間重複して投与する。**ワルファリン効果は、個人で大きく異なっており、特に食事やワルファリンの合成や代謝に影響する薬剤（抗生剤、アスピリンなど）摂取により大きく変化する。**投与量は一般的にprothrombintime（PT）を指標とし、国際標準比（international normalized ratio：INR）を基準に調節する。**当初2日間ワルファリン5mgを投与し、PT-INRが1.5から2.5（目標INR 2.0）になるように調節し、その後、定期的にモニターしながらフォローする。他の薬物療法が行われる場合は、ワルファリン代謝に影響する可能性があるので頻回に測定する。INRが4以上では、出血の合併症が増加する。

通常治療開始時にはヘパリン、ワルファリン併用療法が必須である。ワルファリン単独治療では再発率が高い^{9)~11)}。

2、フォンダパリヌクス皮下注：急性PE及び急性DVTの治療に対し、フォンダパリヌクスナトリウムとして、体重50kg未満：5mg、体重50～100kg：7.5mg、体重100kg超：10mgを1日1回皮下投与する。本剤の投与は5日間以上とし、併用するワルファリンカリウムによる抗凝固作用が治療域に達するまで継続投与すること。またワルファリンカリウムの開始は、本剤投与後72時間以内が望ましい。（治療域の決定に関しては、ワルファリンカリウムの添付文書を参照）。

フォンダパリヌクスはアンチトロンビンを介して選択的抗Xa活性を発揮し、トロンビン産生抑制を発揮する完全化学合成の新規抗凝固薬である。

急性のPE患者を対象としたMATISSE-PE試験¹²⁾とDVT患者を対象としたMATISSE-DVT試験¹³⁾の2つの第Ⅲ相試験では、主要評価項目とした全治療期間における症候性VTE再発率は、MATISSE-PE試験ではフォンダパリヌクス群が3.8%、未分画ヘパリン群が5.0%であり、フォンダパリヌクスの未分画ヘパリンに対する非劣性が確認された。またmajor bleedingは両群で同等であった（フォンダパリヌクス群1.3% vs. 未分画ヘパリン群1.1%）。

一方MATISSE-DVT試験においては、VTE再発率がフォンダパリヌクス群で3.9%、エノキサパリン群で4.1%であり、VTE再発予防におけるフォンダパリヌクスのエノキサパリンに対する非劣性が確認された。major bleedingに関しては両群で同等であった（フォンダパリヌクス群1.1% vs. エノキサパリン群1.2%）。

従って、効果は急性PEおよびDVTの初期治療において従来使用されてきた未分画ヘパリンと同等であり、安全性のマージンは未分画ヘパリンより広く、HIT発症の可能性も極めて低い。さらに、体重別に規定量を投与することで同程度の血中濃度と抗凝固効果をもたらすことから、フォンダパリヌクスを体重別に1日1回皮下投与することでモニタリングを必要と

せずに、安定した効果が得られるという特徴を有する。

わが国の“肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2009 年改定版）”では，急性期のVTE 治療に未分画ヘパリンとワルファリンの併用を勧告しているが，2011年1月に製造販売承認されたフォンダパリヌクス（皮下注5 mg および7.5 mg）は，その安全性・有効性と使用の簡便性から，未分画ヘパリンの代替薬としてのメリットは大きいものとする。

なお，国内臨床試験において，急性PE患者では17日間以上，急性DVT患者では15日間以上投与した経験はない（添付文書より）。

エドキサバン経口薬（経口第Xa因子阻害剤）は，DVT及びPEの治療及び再発抑制のために使用する場合，通常，成人には，エドキサバンとして体重60kg以下：30mg、体重60kg超：60mgを1日1回経口投与する。なお，腎機能，併用薬に応じて1日1回30mgに減量する。

Hokusai-VTE試験では¹⁴⁾，症候性VTEの治療において，有効性がワルファリンに非劣性で，安全性は優れていることが示された。本研究は，ヘパリンを投与された急性VTE患者の治療において，エドキサバンのワルファリンに対する非劣性を評価する二重盲検無作為化試験で，膝窩静脈，大腿静脈，腸骨静脈のDVTまたはPEの患者を対象とした結果，重症PEを含むVTE患者に対し，ヘパリン投与後のエドキサバン1日1回経口投与の有効性は，従来の標準治療（低分子量ヘパリン＋ワルファリン）に劣らず出血が有意に少なかったことより，ヘパリンの前投与の有無にかかわらず，新規経口抗凝固薬の有効性が確立されている。

3．全身的血栓溶解療法はDVTの再発や血栓後遺症の頻度を減少する¹⁵⁾。血栓溶解療法は，日本ではプラスミノゲン・アクチベータ作用を有するウロキナーゼが使用されている。ウロキナーゼは，初回1日量6万～24万単位を点滴静注し，以後漸減し7日間投与するのが一般的である。

一方，組織プラスミノゲン・アクチベータ（t-PA）はフィブリン親和性が高く，線溶効果が強い。最近，遺伝子組み換え型t-PAであるモンテプラーゼが，血行動態不安定な急性肺塞栓症の血栓溶解に適応となったが，DVT治療には適応はない。

4．弾性ストッキングまたは弾性包帯による圧迫療法は，主として下腿の筋ポンプ作用の増強および，微小循環の改善を目的として行われる。また，静脈の圧迫により静脈径を縮小させることにより，不全に陥っている弁の接合が改善する。下肢挙上などの理学療法と組み合わせることで，より効果的となる。

外科的血栓摘除術を施行した場合は，術後の理学療法として，弾性ストッキングを着用して早期に歩行し，最低2年間着用する。血栓後遺症（血栓後症候群）の発生頻度を有意に減少させることができる⁵⁾。

一方，外科的血栓摘除術を行わないDVT急性期に弾性ストッキングを使用すると，圧迫により血栓を遊離させPEのリスクが生じるという危惧がある。

5．1990年代初めにDVTに対してカテーテル血栓溶解療法（catheter-directed thrombolysis：CDT）が施行されその有用性が強調されてきた。近年，特に腸骨大腿静脈血

栓症に対しては、外科的血栓摘除よりもカテーテル治療が主流になりつつある。日本のサーベイランスでもカテーテル治療の頻度が増加してきている¹⁶⁾。血栓溶解療法の効果は治療開始時期および血栓量に影響されることが多く、成績向上のためにはできるだけ早期に治療を開始する必要がある。

また、血栓溶解時に血栓が遊離し肺塞栓となる危惧を防止するため、非永久留置型下大静脈フィルターを血栓溶解療法中に使用して、CDTを行うことがある¹⁷⁾。非永久留置型下大静脈フィルターは主として内頸静脈から挿入し、腸骨大腿静脈血栓では血栓溶解療法前に下大静脈に挿入する。近年、血管外科領域ではカテーテルインターベンションが発達し、腸骨大腿静脈血栓症においても、外科的血栓摘除よりカテーテル治療が主流になりつつある。外科的血栓摘除とカテーテル治療の選択は、治療を行う施設の実情で実績によって判断すべきである。

文献

- 1) Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al.: Need for long term anticoagulant treatment in a symptomatic calf vein thrombosis. Lancet 1985; 2: 515-518(II)
- 2) Hull R, Delmore T, Genton E et al.: Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. N Engl J Med 1979; 301: 855-858 (II)
- 3) Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, et al.: Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. Lancet 1969; 2: 230-232(II)
- 4) Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al.: Serial impedance plethysmography for suspected DVT in outpatients. N Engl J Med 1986; 314: 823-828(III)
- 5) Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al.: Randomized trial of effect of compression stocking in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet 1997; 349:759-762 (II)
- 6) Bjornsson TD, Wolfram KM, Kitchell BB.: Heparin kinetics determined by three assay methods. Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 104-113 (III)
- 7) War kentin TE , Kelton JG.: Heparin - induced thrombocytopenia. Annu Rev Med 1989; 40: 31-44(III)
- 8) Kondo LM, Wittkowsky AK, Wiggins BS.: Argatroban for prevention and treatment of thromboembolism in heparin induced thrombocytopenia. Ann Pharmacother 2001; 35:440-451(III)
- 9) Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al.: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133: 502-510(Guideline)
- 10) Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992;327: 1485-1489(II)
- 11) Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, et al.: Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006; 25: 101-161(Guideline)

- 12) Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al.:
Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism.
N Engl J Med. 2003 Oct 30;349(18):1695-702. (II)
- 13) Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al.:
Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial.
Ann Intern Med. 2004 Jun 1;140(11):867-73. (II)
- 14) Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al.:
Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism.
N Engl J Med. 2013 Oct 10;369(15):1406-15. (II)
- 15) Elliot MS, Immelman EJ, Jeffery P, et al.: A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal venous thrombosis: a interim report of a prospective trial. Br J Surg 1979; 66: 838-843(II)
- 16) 八巻 隆, 平井正文, 太田 敬, 他. 深部静脈血栓症—本邦における静脈疾患に関する SurveyII—. 静脈学 2004;15: 79-85. (III)
- 17) Clinton D, Andrew M, Wael E, et al.: Long-term outcomes of catheter directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis without prophylactic inferior vena cava filter placement. J Vasc Surg 2007; 45: 992-997(III)

CQ47 早発卵巣不全への投与時の説明は？

Answer

1. HRT 使用が好ましいが，状況によっては OC の使用も可能である．(B)

解説

早発卵巣不全 (premature ovarian insufficiency, POI) とは 40 歳未満で高ゴナドトロピン性無月経となることで，染色体異常や免疫系異常により自然に起こる場合と両側卵巣摘出術後のように医原性に起こる場合がある．未治療で経過することは骨粗鬆症，心血管疾患，認知症，パーキンソン病のリスクを増加させるため E によるホルモン治療を自然閉経の時期である 50 歳くらいまで行うことが推奨される．ホルモン治療は更年期障害で使用される，天然型の E を用いた治療（ホルモン補充療法，hormone replacement therapy, HRT）と EE を含む OC を使用するものがある．若い世代の POI では至適ホルモン投与量にコンセンサスはなく，また，使いやすいという理由で OC が使われることが多い．

HRT と OC を比較した研究は少ないが，P とともに CEE 0.625 mg/日，もしくは EE 30 µg/日を合併症のない若年ターナー症候群女性に 6 ヶ月毎にクロスオーバーに投与した研究¹⁾では，子宮内膜の健全性，高インスリン血漿の抑制，ビタミン D 代謝，脂質代謝などにおいて E 効果の違いはなく，また骨形成マーカーのアルカリフォスファターゼ，オステオカルシンが EE により強く抑制されることが認められた．

平均年齢 27 歳（19-39 歳）の POI 症例を，経皮的 17βE2（1 周期を 4 週間とし，1 週目は 100 µg/日，2 週目以降は 150 µg/日）・P 経口投与（200 mg/週 2 回）群，または，(EE)（30 µg/日）・NET（1.5 mg/日）経口投与群に無作為に分け，クロスオーバーで 12 ヶ月毎，計 24 ヶ月の投与を行い，骨代謝を調べた研究²⁾からは，治療 12 ヶ月で腰椎骨密度は EE 群に比べ E2 群で有意に増加するのが認められた．骨吸収マーカーの CTx は両群とも抑制されるものの，骨形成マーカーの BAP，P1NP は EE 群で有意に抑制，E2 群で有意に増加することが原因ではと考察している．

骨に対しての効果からは，HRT 使用が好ましいと考えられるが，予期せぬ妊娠を防ぎたいという希望のある女性の場合や同年代の女性と同様の治療をしたいという希望に配慮した場合には OC 使用も選択肢となる．いずれにしても VTE などの一般的なリスク評価をして OC 使用の可否を決めることが重要である．

文献

- 1) Guttman H, Weiner Z, Nikolski E, et al.: Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. Clin Endocrinol 2001;54:159-164 (III)
- 2) Crofton PM, Evans N, Bath LE, et al.: Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. Clin Endocrinol 2010;73:707-714 (III)

CQ48 更年期障害患者への OC 投与は可能か？

Answer

1. OC は閉経移行期内で終了し、以後は HRT を行う. (C) .

解説

1. HRT には, E を補い更年期障害を緩和するという目的があるのに対して, OC には排卵抑制を起こす目的があるため, より多くの E 量が含まれている. 両者は, 薬剤として期待される効果が異なり, 更年期障害に対しては HRT が推奨される. OC に含まれる EE は HRT に使われる CEE,17βE₂ に比べ, 高い E 活性を持っており, 排卵抑制とともに更年期症状の改善効果も期待でき¹⁾²⁾, 状況が該当する症例では有効な薬剤といえる. しかし OC 使用での VTE, 脳卒中および心筋梗塞のリスクは年齢とともに高くなる³⁾⁴⁾ことを十分に考慮しなければならない. HRT 施行の際にも, これらの有害事象には注意が必要であるが, HRT では E を低用量にすることや投与経路を変えるなどの工夫でリスクを低くできる可能性があり, 排卵の無い場合には HRT の方が適している. 排卵の有無の判断が必要となるが, OC 使用中の判断は難しい. 閉経した女性では, OC 中止後 2 週間で血中 FSH が閉経レベルに達する, または同時期の血中 E₂ の上昇がなく, OC 中止時と不変であることが多いと報告⁵⁾されており, HRT への変更の目安となる. 欧米では原則 50 歳までの使用が可能とされているが, 加齢による有害事象増加と排卵の可能性が低いことを考慮し, 本委員会では閉経移行期内での OC 中止が望ましいとした.

文献

- 1) Casper RF, Dodin S, Reid RL, et al.: The effect of 20 microgram ethinyl estradiol/1 milligram norethindrone acetate (Minestrin), a low-dose oral contraceptive, on vaginal bleeding, hot flashes, and quality of life in symptomatic perimenopausal women. Menopause 1997; 74: 139-147 (III)
- 2) Blumel JE, Casterlo-Branco C, Binfa L, et al.: A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. Menopause 2001; 8: 286-289 (III)
- 3) Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al.: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009;339:b2921 (II)

- 4) Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. First prescription of combined oral contraception: recommendations for clinical practice. Br J Fam Plann 2000; 26:27-38 (Guideline)
- 5) Castracane VD, Gimpel T, Goldzieher JW.: When is it safe to switch from oral contraceptives to hormonal replacement therapy?. Contraception 1995; 52: 371-376 (III)

CQ49 子宮筋腫患者への投与時の説明は？

Answer

1. 子宮筋腫サイズの増加を認めず、月経期間の短縮、貧血の改善が期待できる。(B)

解説

1. 子宮筋腫サイズ、月経期間等に OC が及ぼす影響を OC 使用 52 例、未使用 32 例において投与時、12 ヶ月後で比較した報告¹⁾では、内診所見、超音波で子宮筋腫サイズを評価しているが、OC による有意変化は認めていない。平均月経期間は、OC 群で 5.8 日から 4.4 日に有意に短縮し、平均ヘマトクリット(Ht)も 35.8%から 37.8%へと有意に増加した。未使用群ではこれらの所見に有意変化は認めなかった。また、無作為ではないが 24 ヶ月間、OC の子宮筋腫への影響をみた報告²⁾では、症状のない漿膜下、もしくは筋層内に一つ筋腫を有する 121 例の女性で、53 例を OC(EE 20 μ g/日)投与、68 例を未使用に分け、筋腫サイズ、月経期間、Ht 値を観察している。観察期間後、OC 群では子宮筋腫サイズの有意な増加は認めず、月経期間の 2 日短縮、Ht 値の 2.5 増加の有意変化を認めている。他方、未使用群では筋腫容積の有意な増加を認め、月経期間、Ht 値に有意な変化は認めなかった。これらの研究では OC の避妊効果以外の副効用として、子宮筋腫サイズの増加なし、月経期間の短縮、貧血の改善が期待できると結論している。子宮腺筋症についての同様の報告はない。

子宮筋腫による過多月経に対する OC の効果を LNG-IUS と比較した報告³⁾では、29 例ずつの 2 群に無作為に分けて 12 ヶ月間の観察期間前後、および群間で月経による血液喪失量、過多月経の程度、ヘモグロビン値、筋腫の推定重量などの因子を比較している。観察期間前後に比較で、OC では過多月経の程度のみが有意に軽くなるのに対して、LNG-IUS では全ての因子で有意な改善が認められた。両群間の比較でもこれらの因子では全て IUS に有意に良好な結果が示されており、子宮筋腫に対しての副効用は LNG-IUS の方が OC より大きい。

OC 使用が子宮筋腫の罹患率に与えている影響についての最近のメタ解析⁴⁾では、8990 例の子宮筋腫症例、131,055 例の対照を含む 3,017 の報告を検討している。OC 使用歴と子宮筋腫罹患率を比較しているが、使用群は未使用群に比べ筋腫罹患率を上げず、5 年以上の使用歴は 17%の罹患率の低下を認めたとしている。

文献

- 1) Friedman AJ, Thomas PP: Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol* 1995 ;85:631-635 (III)
- 2) Orsini G, Laricchia L, Fanelli M: Low-dose combination oral contraceptives use in women with uterine leiomyomas. *Minerva Ginecol* 2002;54:253-261(III)
- 3) Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, et al.: A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:126-130 (II)
- 4) Qin J, Yang T, Kong F: Oral contraceptive use and uterine leiomyoma risk: a meta-analysis based on cohort and case-control studies. *Arch Gynecol Obstet* 2013 ;288:139-148 (I)

CQ50 高血圧, 脂質異常症, 糖尿病患者への投与時の説明は?

Answers

1. 収縮期血圧 160 mmHg 以上, 拡張期血圧 100 mmHg 以上の値を持続的に示す症例や血管病変の明らかな症例では使用を控える. (A)
2. 収縮期血圧 140~159 mmHg, 拡張期血圧 90~99 mmHg の症例やコントロールされた高血圧 (HT) 症例であっても慎重投与である. (B)
3. 妊娠高血圧 (PIH) の既往があり, 現在正常血圧の症例では OC 使用はリスク評価のうえ決める. (B)
4. 明らかな脂質異常症では, 型分類, 重症度, 心血管系疾患のリスクを考慮して使用を決める. (B)
5. 血管病変のない糖尿病 (DM) 症例では使用可能である. (B)
6. 初期の糖尿病性腎症, 網膜症, 神経障害や他の血管病変がある DM の場合使用できない. (C)
7. 妊娠糖尿病 (GDM) の既往例には使用できる. (A)

解説

1. 急性心筋梗塞発症のコホート研究¹⁾からは, OC 使用の有無に係らず, 喫煙, DM, HT, および PIH 既往がリスクを増加させる因子として挙げられている. OC と関連したものでは喫煙習慣と PIH の既往を有する群で OR は 41(11.2-149.4)と最高に高くなると報告されている. 23 研究のメタ解析²⁾からも OC の現使用者の心筋梗塞の包括的なリスクは未使用者に比べ, RR は 2.48(1.91~3.22)と有意に高く, HT, OC は心筋梗塞の独立したリスクといえる.

脳梗塞については, 欧州での症例対照研究³⁾で, OC 使用歴のある群では, HT 歴を有する場合には脳梗塞の OR は 9.6(3.25-30.57)に上がることが報告されている. 欧州以外の新興国での症例対照研究⁴⁾でも, HT 歴がある OC の現使用者では OR は 14.5(5.36-39.0)である.

脳出血については, 20~44 歳までの女性で, OC 使用との関係について調べた症例対照研究⁵⁾があり, 35 歳未満ではリスクに有意差はないが, 35 歳以上では OR は欧州で 2.17(1.08-4.36), 新興国で 2.46(1.67-3.62)となる. また, OC を現在使用中で, HT 歴のある群は, ない群に比べ OR が欧州で 10.3(3.27-32.3), 新興国で 14.3(6.72-30.4)となる.

以上より, OC による心血管系疾患の発症において, HT の存在が認められることは明らかにリスクを上げている. このような女性への使用は慎重を期すべきである. 収縮期血圧 160 mmHg 以上, 拡張期血圧 100 mmHg 以上の重症高血圧は, British Hypertension Society の勧告に従い禁忌とした.

2. HT で治療中の女性における OC 使用の有無と血圧測定値の関係, また血圧コントロールへの OC の影響を調べた横断的研究⁶⁾では, OC 使用は OC 以外の避妊方法を行っている群や避妊をしていない群に比べ有意に拡張期血圧を上昇させることが認められた. 8 年以上の OC 長期使用では短期使用に比べ高い血圧測定値を示しており, さらに OC 使用の HT 女性は有意にコントロール不良症例が多く, しかも中等度から高度の HT を呈する率が高いことが報告されている. OC 使用中の血圧上昇を想定して, 使用前, 中も血圧測定を行い, OC 開始や継続の適否を慎重に考慮する必要がある. 前述の重症高血圧以外の高血圧も有害事象発生を考慮して慎重投与とした.

3. PIH の既往を持ち, その後正常血圧 (140/90 以下) を呈する女性への OC 使用は同じ条件

の OC 未使用群に比べ、収縮期、拡張期血圧ともに上昇する傾向を持ち、拡張期血圧の上昇は有意であった (EE 含有 OC は少数例だが) ⁷⁾。メストラノール含有の OC を使用した PIH 既往のある女性と OC 使用の未経産女性での血圧の変化を比較した報告 ⁸⁾では、前者では 5.8%で拡張期血圧 90 mmHg を越える上昇が認められたのに対して、後者では 2.5%であった。PIH 既往女性での OC 使用は可能であるが、特に拡張期血圧の増加に注意し、他のリスク評価も行った上で OC 使用の可否を考えるべきである。

4. 脂質プロファイルは、健常女性であれば 35 歳以上での使用に際しても、ルーチンな評価は不要とされる ⁹⁾が、脂質異常症は心血管系疾患のリスク因子の一つであり、現病歴、家族歴などから必要な場合には検査し使用の可否を考慮する。OC 使用は LDL-C/HDL-C 比には有意な変化はないものの、中性脂肪、総コレステロール、VLDL、HDL の有意な増加を示す ¹⁰⁾ので必要に応じて使用中も検査を行う。

5. DMでの使用については、20～40歳の合併症のない女性80例で、OC(EE 30μg/日、ゲストデン 75 μg/日、一相性)を含む4つの避妊法 (銅付加型子宮内避妊具、LNG皮下埋込、MPAデポ剤の注射) に分け、体重、血圧、空腹時血糖、脂質プロファイル、PT、PTTに与える影響を9ヶ月間調べた報告がある¹¹⁾。使用前との比較において、OC使用群では拡張期血圧の低下、空腹時血糖の増加、中性脂肪やHDL-Cの増加、LDL-Cの低下およびPTの短縮に有意差が認められた。銅付加型子宮内避妊器具との比較では、拡張期血圧は有意に低下し、空腹時血糖は有意に増加した。113例のII型DM (T2DM)女性を、3種類のOC(EE 20 μg/日、DSG 150 μg/日、EE 30 μg/日、DSG 150 μg/日、EE 30 μg/日、ゲストデン 75 μg/日)と銅付加型子宮内避妊具、もしくはLNG放出型子宮内避妊システム使用の4群に分け、インスリン必要量、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、LDL-C、HDL-C、凝固能へ及ぼす影響を12ヶ月間観察し、年齢を合わせた避妊していない40例の女性を対照として比較した報告¹²⁾では、OCの種類により糖代謝への影響は異なるが、いずれのOCでもHbA1cは不変でインスリン投与必要量への影響もないか僅か、脂質プロファイルへの影響はEE 20 μg/日、DSG 150 μg/日の群で中性脂肪が有意に低くなり、HDL-Cが有意に高くなる事が認められ、他の群でも悪い影響は認められなかった。血液凝固系への影響は、血小板機能の亢進はあるが、凝固因子の変化は軽微であった。

I型糖尿病 (T1DM) に対する OC の血管内皮細胞機能への影響を調べたものでは、OC を使用している血管合併症のない 13 例と同数の OC 未使用例との間で 12 ヶ月間比較している報告 ¹³⁾がある。T1DM 女性において、OC の使用に関わらずアルブミンの腎臓からの流出は変化していない。OC 使用群では凝固準備状態となるが、線溶系の亢進で代償されてバランスが保たれているのではと考察しているが、対照群では凝固線溶系の変化を認めず、T1DM での OC 使用時には適切な凝固線溶系のモニターが望ましい。

E2(4 mg/日)、E3 (2 mg/日) /NET(3 mg/日)、一相性 EE(35 μg/日)/NET(500 μg/日)、NET 単独(300 μg/日)、三相性 EE(30-40 μg/日)/LNG(50-125 μg/日)の4種類のOCの6ヶ月使用がT1DM女性の糖脂質代謝に与える影響をみた報告 ¹⁴⁾でも、空腹時血糖、1日のインスリン投与必要量、HbA1c、FFA、LDL-C/TC、HDL-C/TC の変化に有意差は認めなかった。一相性 EE 低用量/NET は他の OC に比べ、僅かではあるが有意に中性脂肪、VLDL を増加させた。NET 単独製剤の使用ではそのような変化は認めなかった。

以上より、どちらのタイプの DM でも、血管病変のない症例では OC は DM の進行を直接促進

するものではなく、使用可能であるが、脂質プロファイルや凝固系への影響が全くないわけではなく、慎重な使用が望ましい。

6. 腎臓、網膜に初期の血管合併症を有するT1DM女性における、OCの影響を調べた後ろ向き症例対照研究¹⁵⁾では、1年以上（中央値3.4年、範囲1～7年間）OCを使用している43例（平均年齢22.7歳、範囲17～30歳、平均罹病期間13.8年）をOC未使用の同数の症例と比較している。腎機能を反映する尿中アルブミン排出率には群間差がなく、早期の血管合併症を有するT1DMでOCが合併症の進行を促進させることはないとしているが、明らかな血管病変は心血管疾患のリスク因子である。日本の添付文書ではOC禁忌である。本委員会では合併症を併発したDMではリスクを考慮して禁忌とした。

7. GDMの既往を有する女性へのOC使用についても多くの報告がある。メストラノールを含むOC使用¹⁶⁾も、また低用量のOC使用¹⁷⁾も、糖代謝のバランスへの影響は少ないとされている。GDM既往女性がT2DMを発症するのにOCはどのような影響を及ぼすのかを調べた報告¹⁸⁾では、約900名のGDM既往女性に後ろ向きコホートを行い、避妊方法別にホルモン以外(non OC)、EEを含むOC、Pのみの避妊薬(POP)の3群に分け、7.5年間観察しているが、観察期間内で、GDM既往者からT2DMの発症率はnonOC、OC、POPでそれぞれ8.7%、10.4%、および26.5%であった。POPは最初の2年間で急激にT2DMに発展する率が高いことが認められている。EEを含むOCの長期使用は、GDM既往者からのT2DM発症のリスクを上げないと結論している。

文献

- 1) Croft P1, Hannaford PC.: Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. BMJ 1989; 298:165-168 (II)
- 2) Khader YS, Rice J, John L, et al.: Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. Contraception 2003;68:11-17 (I)
- 3) Heinemann LA1, Lewis MA, Spitzer WO, et al.: Thromboembolic stroke in young women. A European case-control study on oral contraceptives. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Contraception 1998 ;57:29-37 (II)
- 4) WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.: Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. Lancet 1996;348:498-505 (II)
- 5) WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. : Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. Lancet 1996;348:505-510 (II)
- 6) Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD.: Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. Contraception 2003 ;67:19-24 (III)
- 7) Carmichael SM, Taylor MM, Ayers CR.: Oral contraceptives, hypertension, and toxemia. Am J Obstet Gynecol 1977;129:733-739 (III)

- 8) Pritchard JA, Pritchard SA.: Blood pressure response to estrogen-progestin oral contraceptive after pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1970 ;35:371-376 (III)
- 9) Kjos SL, Gregory K, Henry OA.: Evaluation of routine diabetes and lipid screening after age 35 in candidates for or current users of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1993;82:925-930 (III)
- 10) Berenson AB, Rahman M, Wilkinson G. : Effect of injectable and oral contraceptives on serum lipids. *Obstet Gynecol* 2009;114:786-794 (III)
- 11) Diab KM, Zaki MM. : Contraception in diabetic women: comparative metabolic study of Norplant, depot medroxyprogesterone acetate, low dose oral contraceptive pill and CuT380A. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000;26:17-26 (III)
- 12) Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN.: Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2006 ;22:198-206 (III)
- 13) Petersen KR, Skouby SO, Sidelmann J.: Assessment of endothelial function during oral contraception in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1994;43:1379-1383 (III)
- 14) Skouby SO, Mølsted-Pedersen L, Kühl C.: Oral contraceptives in diabetic women: metabolic effects of four compounds with different estrogen/progestogen profiles. *Fertil Steril* 1986;46:858-864 (III)
- 15) Garg SK, Chase HP, Marshall G, et al.: Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994;271:1099-1102 (III)
- 16) Beck P, Wells SA. : Comparison of the mechanisms underlying carbohydrate intolerance in subclinical diabetic women during pregnancy and during post-partum oral contraceptive steroid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:807-818 (III)
- 17) Skouby SO, Mølsted-Pedersen L, Kühl C. : Low dosage oral contraception in women with previous gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1982;59:325-328 (III)
- 18) Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al: Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:533-538 (III)

CQ51 片頭痛患者への投与時の説明は？

Answers

1. 前兆のある片頭痛患者では脳卒中リスクが高まるので投与を控える (B) .
2. 前兆がない場合、35 歳未満では投与可能である. (B)

解説

片頭痛は OC の使用に関係なく 20-40 歳の本邦女性に罹患率が高く、30 歳代では約 20%、40 歳代では約 18%とされる¹⁾。OC 使用に際しては、有害事象として脳卒中リスクが増加することを考え、投与前の頭痛、投与中の新規頭痛発症や症状の増悪に遭遇した場合には片頭痛であるかないかの診断がまず必要である。

1. 片頭痛を有する女性において、OC 使用者が非使用者に比べ脳卒中リスクが高いことは以前から報告²⁾³⁾されてきた。大規模な横断研究⁴⁾では、OC 使用している 13944 人の女性のうち片頭痛罹患率は約 18%で、OC を使用していない群との比較で RR は 1.4(1.2~1.7)であった。最近のシステマティックレビュー／メタ解析⁵⁾では、片頭痛患者における脳卒中リスクは、前兆のある片頭痛症例で RR は 2.16(1.53~3.03)と有意に増加するが、前兆のない群では有意な増加を示さないことが指摘されている。前兆のない片頭痛での OC 使用群と未使用群の比較のコホート⁶⁾でも OC の影響は軽微であると報告されている。前兆のある片頭痛では OC は禁忌とされており、OC 以外の避妊方法の選択が必要となる。

2. 前兆のないものは WHOMECEC では 35 歳以上は禁忌(カテゴリー4)、35 歳未満は“利益を上回るリスク”(カテゴリー3)とされ、また UKMECEC では年齢による区分はなく“利益を上回るリスク”(カテゴリー3)の分類である。

先述のコホート⁴⁾では片頭痛以外の頭痛も OC 使用群では脳卒中の RR は 1.2 (1.0~1.4) と有意に増加している。頭痛は OC 使用中で頻度が高い有害事象でもあるが、OC 使用がなくても生殖年齢の女性において頻繁に訴えられる症状である。使用前、使用中の頭痛の出現、また程度の増悪などは適宜聴取し、OC 使用の可否を検討する。

文献

- 1) Sakai F,Igarashi H.: Prevalence of migraine in Japan:a nationwide survey. Cephalagia 1997;17:15-22 (II)
- 2) World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. Lancet 1996; 346: 505-510 (II)

- 3) Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, et al.: Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ 2005;330:63-66 (I)
- 4) Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, et al.: Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT Study. Neurology 2006;66:349-53 (II)
- 5) Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al.: Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2009; 339: b3914 (I)
- 6) Lieba-Samal D, Wöber C, Frantal S, et al.: Headache, menstruation and combined oral contraceptives: a diary study in 184 women with migraine. Eur J Pain 2011;15:852-857 (III)

CQ52 自己免疫疾患（抗リン脂質抗体症候群）患者への投与時の説明は？

Answer

1. 抗リン脂質抗体症候群を合併する自己免疫疾患では、動静脈血栓症の発症リスクが高まるので使用を控える。(A)

解説

1. 自己免疫疾患全体に対しての OC 使用のエビデンスはなく、禁忌というわけではないが、抗リン脂質抗体症候群を合併した場合、動静脈血栓症のリスクが増加するため OC 使用が問題となる。抗リン脂質抗体症候群は様々な疾病を基礎疾患として含む概念で、臨床所見として、動静脈血栓症、または習慣流産・子宮内胎児死亡などの妊娠異常を 1 つ以上認め、かつ抗リン脂質抗体が陽性である場合に診断される（表 1）¹⁾。原発性に生じる場合と自己免疫疾患に伴う続発性の場合とがある。自己免疫疾患、特に若い女性に多い全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)の約半数に抗リン脂質抗体症候群が合併するため、OC 使用の際に注意が必要である。SLE に対して OC 使用した 19 報告のメタ解析²⁾からは、OC が非活動性、もしくは安定した SLE の活動性を増加させるという結果は導かれていないが、このことについては、本メタ解析で採用した研究のほとんどが抗リン脂質抗体陽性症例、静脈血栓症既往症例を除外した群を対象とした研究であることが影響していると考察している。抗リン脂質抗体が少なくとも 1 つ以上陽性の SLE 67 症例でのコホート研究においては OC により血栓症リスクは有意に増加し、特にループスアンチコアグラント陽性症例でリスクが高くなることが報告されている³⁾。自己免疫疾患での OC 使用に際しては抗リン脂質抗体症候群の合併に注意する。

文献

- 1) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306 (Guideline)
- 2) Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM.: Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e104303 (I)
- 3) Choojitarom K, Verasertniyom O, Totemchokchyakarn K, et al.: Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. Clin Rheumatol 2008;27:345-351 (III)

(表1) 抗リン脂質抗体症候群の診断基準¹⁾ (文献1より作成)

臨床所見の1項目以上が存在し、かつ検査項目のうち1項目以上が存在するとき、抗リン脂質抗体症候群とする

臨床基準

1. 血栓症
画像診断あるいは組織学的に証明された明らかな血管壁の炎症を伴わない動静脈あるいは小血管の血栓症（いかなる組織、臓器でもよい。過去の血栓症も、診断方法が適切で明らかな他の原因がない場合は臨床所見に含めてよい。表層性の静脈血栓は含まない）
2. 妊娠合併症
 - a. 妊娠10週以降で、他に原因のない正常形態胎児の死亡、または
 - b. (1) 子癇、重症の妊娠高血圧腎症または、(2) 胎児機能不全による妊娠34週以前の正常形態胎児の早産、または
 - c. 3回以上つづけての、妊娠10週以前の流産（母体の解剖学的異常、内分泌学的異常、父母の染色体異常を除く）

検査基準

1. International Society of Thrombosis and Hemostasis のガイドラインに基づいた測定法で、ループスアンチコアグラント(LA)が12週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。
2. 標準化された ELISA 法において、中等度以上の力価の (> 40GPL or MPL, または > 99 パーセンタイル) IgG 型または IgM 型の抗カルジオリピン抗体 (aCL) が、12 週以上の間隔をおいて 2 回以上検出される。
3. 標準化された ELISA 法において、中等度以上の力価の (> 99 パーセンタイル) IgG 型または IgM 型の抗 β_2 -glycoprotein I 抗体が、12 週以上の間隔をおいて 2 回以上検出される。

CQ53 関節リウマチ患者への投与時の説明は？

Answer

1. 関節破壊を遅延させる可能性がある. (B)

解説

1. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 女性 112 症例を 12 年間追跡し, 手指, 足趾の関節, 大関節の破壊を放射線検査で, また症状を健康評価質問票で評価し, OC 使用との関連をみた前向きコホート¹⁾がある. それによると, OC を長く使用しているほど関節破壊, 関節可動制限の度合いに負の相関があったが, 有意差は認めず, 症状出現前の OC 使用と大関節破壊の軽さの間に唯一有意差が認められたと報告している. 観察研究主体の 28 研究でのメタ解析²⁾においても OC 使用と RA の重症度には逆相関があること, しかし, OC は RA 発症のリスクは下げないことが報告されている.

維持量のメソトレキセート投与中, かつ OC 使用中の RA 女性においてトシリズマブ (アクムテラ[®]) 治療をした場合, 血中プロゲステロン, 卵胞刺激ホルモン (FSH), 黄体化ホルモン (LH) の変化は OC 使用中の健常女性と同様であり, RA 治療中の OC 使用も可能とする報告もある³⁾.

文献

- 1) Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, Van ZD, et al.: Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61:405-408 (III)
- 2) Chen Q, Jin Z, Xiang C, et al.: Absence of protective effect of oral contraceptive use on the development of rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Int J Rheum Dis 2014;17:723-735 (I)
- 3) Zhang X, Rowell L, Fettner S, et al.: Assessment of disease-drug-drug interaction between single-dose tocilizumab and oral contraceptives in women with active rheumatoid arthritis. Int J Clin Pharmacol Ther 2014;52:27-38 (III)

CQ54 OC/LEP の服用禁忌の説明は？

Answer

1. OC/LEP を服用できない場合がある。(B)

解説

1. OC/LEP を処方する前に、問診およびチェックシートにて既往歴、家族歴、薬物服用、喫煙等のライフスタイルを年 1 回聴取し、毎回受診毎に血圧測定、少なくとも 6 ヶ月毎に体重測定し、禁忌症例の有無をチェックする。このチェックによって、ライフスタイルの改善が可能な場合には、例えば「35 才以上で 1 日 15 本以上の喫煙者」は OC/LEP の禁忌症例であると拒絶するのでなく、「まず節煙することで慎重投与であるが OC の服用が可能になる」と薦め、最終的には「禁煙することで、女性の生涯の健康の保持・増進に寄与できる」と指導することが望ましい。

OC/LEP 服用禁忌症例を示す。以下の症例には原則 OC/LEP を処方しない(表 1)。

WHO の OC 使用に関する医学的適応基準(WHOME)も参照(表 2)。

- 1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性

- 2) 乳癌の患者

[乳癌の悪化あるいは再発を促す可能性がある]→CQ38参照。

※添付文書では「E依存性悪性腫瘍(例えば乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者」となっている。しかし子宮内膜癌はWHOMEカテゴリー1にて、禁忌および慎重投与から除外した。→CQ32参照。子宮頸癌はWHOMEカテゴリー2にて、慎重投与とした。→CQ39参照。

- 3) 診断の確定していない異常性器出血のある患者

[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]

- 4) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患またはその既往歴のある患者

[血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。]→CQ40, 41参照

- 5) 35歳以上で1日15本以上の喫煙者

[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]→CQ40, 41参照

- 6) 前兆(閃輝暗点, 星型閃光等)を伴う片頭痛の患者

[前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。]→CQ51参照

- 7) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者。

[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]

- 8) 血管病変を伴う糖尿病患者(糖尿病性腎症, 糖尿病性網膜症等)

[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]→CQ50参照

- 9) 血栓性素因のある患者

[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]

- 10) 抗リン脂質抗体症候群患者

[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]→CQ52参照

- 11) 30分以上の大手術では手術前4週以内、術後2週以内、および長期間安静状態の患者

[血液凝固能が亢進し、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。]→CQ9参照

→OC/LEP服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓塞栓症の予防に十分配慮すること。

12)重篤な肝障害のある患者

[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]

※添付文書にはないが、具体的には、急性ウイルス性肝炎、重症肝硬変など

13)肝腫瘍のある患者

[症状が増悪することがある。]

※添付文書にはないが、具体的には、肝細胞癌、肝細胞腺腫など

14) 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）

[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。]

→CQ40, 41, 50参照

※添付文書にはないが、具体的には重症の高血圧症（収縮期160mmHg以上または拡張期100mmHg以上）や血管病変を伴う高血圧症患者

15)耳硬化症の患者

[症状が増悪することがある。]

16)妊娠中に黄疸、持続性そう痒症または妊娠ヘルペスの既往歴のある患者

[症状が再発するおそれがある]

17) 妊娠または妊娠している可能性のある女性

[妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。]

18) 産褥6ヶ月未満の授乳婦

[母乳の量的、質的低下が起こることがある。また、母乳中に移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。] →CQ8参照

※WHOMEQでは産褥6週未満の授乳婦がカテゴリー4、産褥6ヶ月未満の授乳婦がカテゴリー3であり追記した。

19) VTEのリスク因子の無い産褥21日未満の非授乳女性

[まだ凝固能が亢進しており、血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある]→CQ8参照

※添付文書では4週以内であるがWHOMEQではVTEのリスク因子の無い21日未満の非授乳婦がカテゴリー3であり追記した。VTEのリスク因子のある42日未満の非授乳婦はカテゴリー2/3である。

20)思春期前の女性

[骨端の早期閉鎖をきたすおそれがある。] →CQ20 参照

※添付文書では「骨成長が終了していない可能性がある患者」とあるが、WHOMEQの記載に準じた。

22)脂質代謝異常のある患者

[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。] → CQ50参照

※既知の脂質代謝異常はWHOMEQにてカテゴリー2/3のため、慎重投与とした。

文献

1) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1] (guideline)

- 2) Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Combined Hormonal Contraception. 2011 (IV)
<http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf>

表1 OC服用の慎重投与と禁忌

	慎重投与	禁忌
年齢	40歳以上	思春期前(*1)
肥満	BMI 30以上	
喫煙	喫煙者(禁忌の対象者以外)	35歳以上で1日15本以上
高血圧	軽症の高血圧症(*11)(妊娠中の高血圧の既往も含む)	重症の高血圧症(*2)
糖尿病	耐糖能の低下(*12)	血管病変を伴う糖尿病(*3)
妊娠		妊娠または妊娠している可能性
産褥(非授乳)		産後4週以内(WHO基準では産褥21日未満)
産褥(授乳中)		授乳中(WHO基準では6ヶ月未満)
手術等		手術前4週以内 術後2週以内(*20)、および長期間安静状態
心疾患	心臓弁膜症、心疾患、	肺高血圧症または心房細動を合併する心臓弁膜症、亜急性細菌性心内膜炎の既往のある心臓弁膜症
肝臓・胆嚢疾患	肝障害、肝腫瘍(*13)、胆石症(*14)	重篤な肝障害(*4)、肝腫瘍(*5)
片頭痛	前兆を伴わない片頭痛	前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛
乳腺疾患	乳癌の既往(*15)、乳癌の家族歴または乳房に結節	乳癌
血栓症	血栓症の家族歴、表在性血栓性静脈炎(*16)	血栓性素因 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患またはその既往歴
自己免疫性疾患		抗リン脂質抗体症候群
生殖器疾患	子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)、子宮頸癌(*17)	診断の確定していない異常性器出血
その他	ポルフィリン症 テタニー てんかん 腎疾患またはその既往歴 脂質異常症(*18) 炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)(*19) 有症状で治療を必要とする子宮筋腫	過敏性素因 耳硬化症 妊娠中に黄疽、持続性掻痒症または妊娠ヘルペスの既往歴 エストロゲン依存性腫瘍(子宮筋腫除く)〈削除〉

- *1 添付文書の「骨成長がまだ終了していない場合」を思春期前とした
- *2 収縮期160mmHg以上または 拡張期100mmHg以上、または血管病変を伴う高血圧
- *3 糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症など
- *4 急性ウイルス性肝炎、重症肝硬変など
- *5 肝細胞癌、肝細胞腺腫など

- *11 収縮期血圧 140-159mmHg、拡張期血圧90-99mmHgの症例やコントロールされた高血圧症例も含む
- *12 血管病変を伴わない糖尿病患者及び耐糖能異常の患者
- *13 限局性結節性過形成 など
- *14 追加
- *15 発症後5年以上再発が無い
- *16 追加
- *17 添付文書では子宮頸癌およびその疑いは禁忌に入っているが、慎重投与に移動した
- *18 添付文書では脂質異常症は禁忌に入っているが、慎重投与に移動した
- *19 追加
- *20 30分以上の手術

表2 WHOのOC使用に関する医学的適用基準

OCが処方できる場合

WHO分類1ー使用制限なし	WHO分類2ーリスクを上回る利益
年齢ー初経～40歳未満 出産の有無ー未産および経産 分娩後ー授乳していなければ42日を経過後 流産や人工妊娠中絶の直後から使用可 異所性妊娠歴 骨盤内手術歴 安静臥床を要しない小手術 静脈瘤 片頭痛以外の頭痛ー軽度または重度 てんかんー肝酵素誘導薬(OCの効果を減弱)を服用していない場合 うつ病 性器出血ー不正、大量または遅延性の場合 子宮内膜症 良性の卵巣腫瘍 重度の月経困難症 絨毛性疾患ー良性および悪性 子宮腔部びらん 乳房疾患ー良性の乳房疾患または乳癌の家族歴 子宮体癌 卵巣癌 子宮筋腫 PIDー現在または既往 STIー現在、またはリスクが高いもの HIV/AIDSー現在、またはリスクが高いもの 住血吸虫症、骨盤結核および非骨盤結核、マラリア 妊娠糖尿病の既往 甲状腺疾患 ウイルス性肝炎のキャリアー、慢性ウイルス性肝炎 肝硬変ー軽症で代償性 貧血ーサラセミア、鉄欠乏性貧血 抗レトロウイルス療法ーNucleoside reverse transcriptase inhibitors 抗生物質ーリファンピシンおよびグリセオフルビンを除く	年齢ー40歳以上 授乳中ー分娩6カ月経過後 分娩後ー授乳していなければ21日以上42日まで 喫煙ー35歳未満 肥満ーBMI30以上 妊娠時の高血圧歴 VTEの家族歴ー第1度近親者にある場合 長期間の安静臥床を要しない大手術 表在性血栓性静脈炎 既知の高脂血症 心弁膜疾患ー合併症を伴わない SLE(抗リン脂質抗体陰性) 片頭痛ー前兆のない35歳未満の女性 原因不明の性器出血ー検査前に重度の疾患を疑う場合 CINおよび(治療前の)子宮頸癌 乳房疾患ー診断未確定の乳房腫瘍 1型および2型糖尿病ー血管病変なし 胆嚢疾患ー無症候または胆嚢摘出によって既治療 胆汁うっ滞歴ー妊娠による 貧血ー鎌状赤血球症 肝腫瘍ー限局性結節性過形成 抗レトロウイルス療法ーNon-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
WHO分類3ー利益を上回るリスク	WHO分類4ー容認できない健康上のリスク
授乳中ー分娩後6週～6カ月の間で母乳栄養が主体のもの 分娩後ー授乳していなければ21日未満 喫煙ー35歳以上で1日15本未満の喫煙者 高血圧ーBPが測定できない場合には高血圧歴、BPが測定できる場合は適切にコントロールされた高血圧、収縮期140～159mmHgまたは拡張期90～99mmHgの高値 片頭痛ー前兆のない35歳以上の女性 乳房疾患ー乳癌の既往歴があつて5年間再発がない、BRCA1変異等* 胆嚢疾患ー症候性で内科的に既治療または罹患中 胆汁うっ滞歴ーOCによる 抗レトロウイルス療法ーRitonavir-boosted protease inhibitors 抗生物質(リファンピシンおよびグリセオフルビン) 抗痙攣薬(フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツール酸系薬剤、プリミドン、トピラマート、オキシカルバゼピン、ラモトリギン)	授乳中ー分娩後6週未満 喫煙ー35歳以上で、1日15本を超える喫煙者 心血管疾患ー動脈系の心血管疾患に関する複数の危険因子がある(高齢、喫煙、糖尿病、高血圧など) 高血圧ー収縮期160mmHgまたは拡張期100mmHg以上、血管病変 VTEー罹患または既往、抗凝固療法中 長期の安静臥床を要する大手術 既知の血栓性素因の変異(factorV Leiden; prothrombin変異; プロテインS、プロテインC、antithrombin欠乏症) 虚血性心疾患罹患または既往 脳卒中 心弁膜疾患ー肺高血圧合併、心房細動、亜急性細菌性心内膜炎歴の合併 SLE(抗リン脂質抗体陽性または不明) 片頭痛ー年齢に関わらず前兆を有する者 乳房疾患ー乳癌患者 糖尿病ー腎症、網膜症、神経障害または他の血管疾患があるか、20年を超える糖尿病 急性ウイルス性肝炎 肝硬変ー重症で非代償性 肝腫瘍ー肝細胞癌、肝細胞腺腫

AIDS(後天性免疫不全症候群)、BP(血圧)、CIN(子宮頸部上皮内腫瘍)、OC(低用量経口避妊薬)、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)、PID(骨盤内感染症)、SLE(全身性エリテマトーデス)、STI(性感染症)、TB(結核)、VTE(静脈血栓塞栓症)、WHO(世界保健機関)

CQ55 OC/LEP 服用の慎重投与の説明は？

Answer

1. OC/LEP の服用にあたり慎重を要する場合がある. (B)

解説

OC/LEP を処方する前に、問診にて既往歴、家族歴、薬物服用、喫煙等のライフスタイルを年1回聴取し、毎回受診毎に血圧測定、少なくとも6ヶ月毎に体重測定し、さらに、血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査、必要に応じて子宮頸部細胞診、性感染症検査、乳房検査、超音波断層法、血液検査等の任意検査を行って処方の可否を慎重に判断する。

OC/LEP 慎重投与症例を示す。以下の症例にはOC/LEP を慎重に投与する (CQ54 表1)。

WHO のOC 使用に関する医学的適応基準(WHOMEC)も参照 (CQ54 表2)。

1)40歳以上の女性

〔一般に心筋梗塞等の心血管系障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。〕

2) 乳癌の既往歴あり、発症後5年以上再発の無い患者。

〔乳癌が再発するおそれがある〕→CQ38参照

※ 添付文書では乳癌の既往が慎重投与となっており、発症後5年以上再発の無い患者はWHOMEC カテゴリー3である。発症後5年以内は原則禁忌と考えることが望ましい。

3)乳癌の家族歴または乳房に結節のある患者

〔E投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もあるので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。〕→CQ38参照

※ BRCA1 変異のキャリアーについてWHOMECではカテゴリー1なるもUKMECではカテゴリー3である。乳癌家族歴があってもBRCA1やBRCA2変異が不明なことが多い現実から、添付文書と同様に本ガイドラインでは乳癌家族歴がある女性に対して慎重投与とした。

4)喫煙者

〔「禁忌」の項参照〕→CQ40参照

※ 35歳以上で1日15本以上は禁忌の対象者である

5) 肥満の患者：BMI 30以上

〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕→CQ40参照

6) 血栓症の家族歴を持つ女性、表在性血栓性静脈炎の女性

〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕

※添付文書に無いが、WHOMECカテゴリー2の表在性血栓性静脈炎の女性を追加

7) 前兆を伴わない片頭痛の患者

〔脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。〕→CQ51参照

8) 合併症の無い心臓弁膜症の患者

〔「禁忌」の項参照〕

9)軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者

〔「禁忌」の項参照〕→ CQ40, 41, 50参照

※収縮期血圧 140~159mmHg,拡張期血圧90~99mmHgの症例やコントロールされた高血圧症例も含む

10) 耐糖能の低下している患者（血管病変を伴わない糖尿病患者及び耐糖能異常の患者）

〔耐糖能が低下することがあるので,十分コントロールを行いながら投与すること.〕→CQ50参照

11) ポルフィリン症

〔症状が増悪することがある. 〕

12) 肝障害, 肝腫瘤(限局性結節性過形成),胆石症のある患者

〔「禁忌」の項参照〕

13) 心疾患,腎疾患又はその既往歴のある患者

〔ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある. 〕

14) てんかん患者

〔症状が増悪することがある. 〕

15) テタニーのある患者

〔症状が増悪することがある. 〕

16) 子宮頸部上皮内腫瘍(CIN),子宮頸癌

〔腫瘍の悪化あるいは頸性化を促すことがある. 〕→CQ39参照

※添付文書では子宮頸癌及びその疑いのある患者が禁忌となっているが,子宮頸癌はWHOMECCカテゴリー2にて,慎重投与とした.

17) 脂質代謝異常のある患者

〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある. また,脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため,症状が増悪することがある. 〕

※添付文書では脂質代謝異常が禁忌であったが,WHOMECCにてカテゴリー2/3のため,慎重投与とした.

18) 炎症性腸疾患（クローン病、可溶性大腸炎）の患者.

〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある. 〕→CQ40参照

19) 有症状で治療を必要とされる子宮筋腫のある患者

〔筋腫の増大を促すことがあるので、定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること〕

※添付文書では子宮筋腫は慎重投与であるが、WHOMECCではカテゴリー1であり、子宮筋腫サイズの増加を認めず,月経期間の短縮,貧血の改善が期待できる症例には適応できる（→CQ49参照）ことから、本ガイドラインでは「有症状で治療を必要とされる」子宮筋腫のみ慎重投与とする.

文献

- 1) Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1] (guideline)
- 2) Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Combined Hormonal Contraception. 2011
(IV). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf>

CQ56 どのような場合に OC/LEP を中止すべきか？

Answer

1. 表に示す症状や所見が出現した場合には内服中止を考慮する。 (B)

解説

1. 表 1, 2, 3 に示す症状や所見が出現した場合には内服中止を考慮し、特に重篤な症状の場合には直ちに処方医や救急医療機関などに連絡のうえ受診するように指導する。妊娠が判明した時は中止する。

表1 服用中止を考慮すべき症状

	疑われる疾患	症状
1	深部静脈血栓症	片側または両側の下肢(特にふくらはぎ)の痛みと浮腫
2	心筋梗塞、狭心症	胸痛、胸内苦悶、左腕・頸部等の激痛
3	肺塞栓	呼吸困難(突然の息切れ)、胸痛、喀血
4	出血性・血栓性脳卒中	突然の激しい頭痛、持続性の頭痛(片頭痛)、失神、片麻痺、言語のもつれ、意識障害
5	脳静脈血栓症	頭痛、痙攣、悪心嘔吐、意識障害
6	網膜動脈血栓症	視野の消失、眼瞼下垂、二重視、乳頭浮腫
7	うっ滞性黄疸、肝障害	黄疸の出現、掻痒感、疲労、食欲不振
8	肝腫瘍	肝臓の種大、疼痛
9	ホルモン依存性副作用、消化器系疾患	長期の悪心、嘔吐
10	性器癌	原因不明の異常性器出血

表 2 血栓症を疑う注意すべき自覚症状 “ACHES” →CQ44 参照

A: abdominal pain	腹痛
C: chest pain	胸痛
H: headache	頭痛
E: eye disorder	視覚障害
S: severe leg pain	ふくらはぎ痛

表 3 服用中止を考慮すべき他覚所見, 検査所見

1	血圧の上昇 (収縮期 160mmHg または, 拡張期 100mmHg 以上)
2	体重の急激な増加
3	乳房腫瘍の出現
4	子宮の増大
5	性器癌検査の異常
6	出血凝固系検査の異常
7	AST(GOT), ALT(GPT)の異常上昇
8	高度貧血の出現
9	血中脂質の異常上昇

CQ57 投与中、何を検査すればよいのか？

Answer

1. 受診時ごとの問診（服薬状況、効果、副作用発現のチェック）、血圧測定、6ヶ月毎の体重測定を行う。（B）

解説

1. OC投与中の検査 項目を表1に示す。

受診時ごとの問診（服薬状況、効果、副作用発現のチェック）、血圧測定、少なくとも6ヶ月毎の体重測定は必須である（CQ41、48参照）。VTE発症が服薬開始から3ヶ月以内に高いことから、この時期は特に頻回にVTE所見に対する慎重な問診や診察を行い、疑われる症状が認められた場合、適切な検査を行い、必要なら服薬の中止を検討する。さらにリスクを高める状況（脱水、不動、肥満、喫煙など）を排除できるように生活指導することも必要である。

任意検査として、血栓症のリスクが高い時には投与前と6ヶ月毎あるいはVTEを疑う症状が発症した時に血液凝固系検査を行う。全例に行う意義はない。血液凝固系検査には投与前や投与後にD-dimerで血栓の有無を調べる方法もあるが、D-dimerは将来の血栓症発症の予知の検査とはならない。陰性適中率が高く陽性適中率が低いため、陰性ならば血栓の存在を否定できるが陽性の場合には下肢静脈エコーや造影CT等での精査が必要である¹²⁾。また必要に応じて、乳房検査（特に乳癌の家族歴がある場合には1年毎の、腫瘤を触れる場合には適宜 マンモグラフィーまたは乳腺超音波検査との併用が望ましい）、年1回の子宮頸部細胞診、骨盤腔内の超音波検査、血液検査（血算、生化学）、性感染症検査などを行う。

検査の間隔や内容は、個人の訴えや服用期間に応じて、服用者とも相談のうえ、個別に医師が必要性を判断する。

器質的疾患を伴う月経困難症患者では、不正性器出血の発現に注意するとともに、定期的に内診および超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認する。OC/LEP投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合には、画像診断や腫瘍マーカーなどにて精査し、他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断する。

全期間を通し、重篤な副作用である心血管系の血管障害による症状発現に注意し、疑われる症状が認められた場合、適切な処置を施し、必要なら服薬の中止を検討しなければならない。（CQ56参照）

文献

- 1) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al.: Evaluation of D-dimer in diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003; 349: 1227-1235 (II)
- 2) Ho WK.: Deep vein thrombosis--risks and diagnosis. Aust Fam Physician 2010 ;39:468-74 (IV)

#57 表 1 OC/LEP 処方に際して推奨される検査

検査時期 _	必須検査 _	任意検査 _
OC 処方前	・問診 ・血圧測定 ・身長・体重測定	・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査 1) ・子宮頸部細胞診 ・性感染症検査 ・乳房検診 3) ・超音波検査 4)
服用開始 1 ヶ月後	・問診 ・血圧測定	
服用開始 2 ヶ月後	・問診 ・血圧測定	
服用開始 3 ヶ月後	・問診 ・血圧測定	
服用開始 6 ヶ月後 および 以降 6 ヶ月毎	・問診 ・血圧測定 ・体重測定	・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査 2) ・乳房検診 3)
服用開始 1 年後 および 以降 1 年毎		・子宮頸部細胞診 ・性感染症検査 ・超音波検査 4) ・血算、生化学検査

1) D-dimer, プロテイン S 活性など .

2) D-dimer など.

3) 処方開始時および開始後 6 ヶ月毎の自己検診でもよいが、乳癌の家族歴がある場合には 1 年毎の、腫瘍に触れる場合には適宜 マンモグラフィーまたは乳腺超音波検査との併用が望ましい .

4) 器質的疾患を伴う月経困難症患者では、定期的に内診および超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認する.

相	配合パターン	1周期あたりの総量(mg)		錠数	服用 開始日	製品名	会社名	自費/保険
		エストロゲン	プロゲステロン					
一 相 性	21日間 1mg NET 0.035mg EE	EE 0.735	NET 21.0	21	Day 1 スタート	オーソM-21 ルナベルLD	持田製薬 日本新薬、富士製薬	自費 保険
	21日間 1mg NET 0.020mg EE	EE 0.420	NET 21.0	21	Day 1 スタート	ルナベルULD	日本新薬、富士製薬	保険
	21日間 0.15mg DSG 0.03mg EE	EE 0.630	DSG 3.15	21 28	Day 1 スタート	マーベロン21 ファボワール21 ファボワール28	MSD 富士製薬	自費
	24日間 3mg DRSP 0.020mg EE	EE 0.480	DRSP 72.0	24	Day 1 スタート	ヤーズ	バイエル薬品	保険
	7日間 7日間 0.5mg 0.035mg EE	EE 0.735	NET 15.75	21	Day 1 スタート	オーソ777-21	持田製薬	自費
	9日間 7日間 0.5mg 0.035mg EE	EE 0.735	NET 15.0	28	Sunday スタート	シンフェーズT28	科研製薬	自費
	10日間 5日間 0.075mg 0.05mg 0.03mg 0.04mg 0.03mg EE	EE 0.680	LNG 1.925	21 28	Day 1 スタート	アンジュ21 アンジュ28 トリキュラー21 トリキュラー28 ラベルフィーユ21 ラベルフィーユ28	あすか製薬 バイエル薬品 富士製薬	自費
三 相 性								

NET; ノルエチステロン、DSG; デゾゲストレル、DRSP; ドロスピレノン、LNG; レボノルゲストレル、
EE; エチニルエストラジオール

VTE の早期発見および重篤化を防ぐためのアルゴリズム

1. OC/LEP 開始前

問診より、年齢、喫煙歴、VTE の家族歴を聴取するとともに血圧と身長・体重を測定し、OC/LEP 処方の可否を判断する。次に OC/LEP の内服方法およびリスク/ベネフィットを説明する。とくに VTE リスクについては、その発症頻度を相対リスクよりも絶対リスク（3~9 人/1 万婦人・年程度）でしたほうが望ましい。また VTE の症状（ACHES : CQ44 参照）および発症時期（投与開始後数ヶ月間が最も多い）についても説明する。VTE が発症した際の症状は必ずしも VTE に特徴的ではないため、下肢の疼痛や腫脹などの場合には、処方した婦人科医師ではなく、整形外科や内科、外科などを受診することも少なくない。しかし、この場合、OC/LEP 服用中であることを知らずに診察しても VTE と診断することは極めて困難で、診断の遅れが VTE を重篤化させる可能性がある。従って、ACHES 症状を認めれば、処方医師を受診するように患者に勧める。しかし、万が一他科を受診した場合、患者携帯カードを持参が必要となる。本カードには、現在患者が OC/LEP 内服中であり、VTE の可能性についても説明されており、診断に役立つと思われる。

2. OC/LEP 開始後 ¹⁾²⁾

VTE 発症は開始後 3 ヶ月間が最も多いことから、この期間はとくに ACHES の出現に注意すべきであり、原則的には 1 ヶ月毎の対面診察を行う必要がある。

ACHES 症状がない場合には定期的通院でよいが、もし、症状が出現すれば Wells Score で症状の程度を判定し ³⁾⁴⁾、VTE の可能性が低い場合には、D ダイマーを測定する。D ダイマーが正常範囲内であれば、DVT や PE は除外できる。しかし D ダイマーが高値（測定キットの上限を上回る場合）で DVT が疑われる場合には、下肢の CUS（compression ultrasound scan : 圧迫超音波検査）を行い、PE が疑われる場合には肺動脈 CT を行う。CUS や肺動脈 CT で血栓を認めない場合には陰性として定期的通院とする。しかし、陽性の場合には血管外科、循環器内科、脳神経外科など適切な診療科に紹介する。D ダイマー高値の場合、CUS や肺動脈 CT を省略して直接他科に紹介してもよい。

Wells Score で可能性が高い場合には、CUS や肺動脈 CT などを行う。CUS と肺動脈 CT などが陰性で D ダイマーが正常範囲内であれば VTE を除外できるが、D ダイマー高値の場合には、後日に再検査を行う。再検査で陰性の場合、除外できるが、陽性の場合には適切な診療科に紹介する。DVT や PE の可能性が高いスコアリングで、はじめから CUS あるいは肺動脈 CT が陽性の場合には当然、他科への依頼が必要である。この場合も CUS や肺動脈 CT を省略して直接紹介してもよい。

CUS の方法は、探触子で静脈を圧迫し、血栓の有無を評価する。正常な静脈は圧迫により圧縮されるが、血栓の存在する静脈では圧縮されない ⁵⁾。カラードプラー法も有用な場合があり、

正常な静脈では層状の血流を認めるが、血栓のある静脈では血流欠損となる。また、造影 CT 以外に、磁気共鳴静脈造影（MRV）が用いられることもある。MRV は、造影 CT より低侵襲であるが、血流状態が画像に反映されるため、周囲臓器から圧迫される腹部では判定が難しい。しかし、下腿静脈や下腿筋内静脈のように、多数静脈の存在する部位での診断には有用である。静脈造影は確定診断に用いるが、侵襲性が高いことから他の画像検査で診断できない場合に適応となる⁵⁾。

文献

- 1) Ho WK : Deep vein thrombosis-risks and diagnosis. Aust Fam Physician 2010; 39:468-474 (III)
- 2) McRae S : Pulmonary embolism. Aust Fam Physician 2010; 39: 462-466 (III)
- 3) Wells PS Anderson DR, Rodger M, et al. : Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003; 349: 1227-1235 (III)
- 4) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. : 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: 416-420 (III)
- 5) Meisnner MH, Moneta G, Burnand K, et al.: The hemodynamics and diagnosis of venous diseases. J Vasc Surg 2007; 46: 4-24 (II)

- 問診(年齢, 喫煙歴, 家族歴)と血圧, 身長・体重測定
- OC, LEP内服方法とリスク・ベネフィット説明
- VTE症状(ACHES)説明
- 患者携帯カード

開始後3ヶ月間は原則1ヶ月毎の対面診察

ACHES なし

Wells Score (DVT, PE)

ACHES あり

DVT 除外
定期通院

DVT, PEの可能性が低い (unlikely)

DVT, PEの可能性が高い (likely)

D-ダイマー高値

D-ダイマー正常

CUS: 陰性
肺動脈CT: 陰性

CUS: 陽性あるいは
肺動脈CT: 陽性

CUS: 陽性あるいは
肺動脈CT: 陽性

CUS: 陰性
肺動脈CT: 陰性

DVT, PE 除外

D-ダイマー高値

D-ダイマー正常

DVT, PE診断

DVT, PE 除外
定期通院

CUS, 肺動脈CT
再検査

DVT, PE 除外
定期通院

DVT, PE診断

血管外科, 循環器内科
紹介

CUS, 肺動脈CT: 陽性

CUS, 肺動脈CT: 陰性

血管外科, 循環器内科
紹介

DVT, PE診断

DVT, PE 除外
定期通院

血管外科, 循環器内科
紹介

※CUS:
compression ultrasound scan
(圧迫超音波検査)

Wells Score（深部静脈血栓症）

項目	スコア
進行癌（治療中，6ヶ月以内に緩和治療を含む入院）	1
下肢の不動状態（麻痺，不全麻痺あるいはギプス固定）	1
最近3日以上の寝たきり状態， 3ヶ月以内に全身・局所麻酔による大手術	1
深部静脈領域の限局的圧痛	1
下肢全体の腫脹	1
患側肢のふくらはぎが健側肢よりも3cm以上 腫脹（脛骨粗面下10cmで計測）	1
患側肢で陥凹を認める浮腫	1
表在性の側副静脈（静脈瘤とは異なる）	1
DVTの既往	1
DVTに類似した他疾患の診断	-2
2以上：DVT可能性が高い 2未満：DVT可能性が低い	

(Wells PS, et al. N Engl J Med 2003)

Wells Score（肺塞栓症）

項目	スコア
DVTの臨床的兆候（少なくとも下肢の腫脹と触診による痛み）	3.0
PE以外の疾患の可能性が低い	3.0
心拍数100以上	1.5
4週以内の手術または安静	1.5
PE, DVTの既往	1.5
喀血	1.0
悪性腫瘍（治療中，6ヶ月以内に緩和治療を含む入院）	1.0
2.0未満：低い(low) 2.0 ～ 6.0：中等度(moderate) 7.0以上：高い(high) または 4以上：PE可能性が高い(likely) 4未満：PE可能性が低い(unlikely)	

(Wells PS et al. Thromb Haemost ,2000)

低用量経口避妊薬（OC）/低用量エストロゲン-プロゲステロン配合薬（LEP）初回処方時間診チェックシート

記入日：西暦 20 年 月 日

氏名 _____ 年齢 _____ 歳 身長 _____ cm 体重 _____ kg

血圧 _____ / _____ mmHg（測定してお待ち下さい） BMI（_____：こちらで計算します）

●最後に月経があったのはいつですか？ H _____ 年 _____ 月 _____ 日 から _____ 日間

●不正性器出血がありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●妊娠中または妊娠している可能性がありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●現在授乳中ですか？ ☐ はい ☐ いいえ

●喫煙しますか？ ☐ はい ☐ いいえ

はい（喫煙する）とお答えの方にお尋ねします。 ☐ 1日15本未満 ☐ 1日15本以上

●激しい頭痛や片頭痛、目がかすむことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

はいとお答えの方に ☐ 前兆を伴わない ☐ 前兆（目がチカチカする等）を伴う

●ふくらはぎの痛み、むくみ、突然の息切れ、胸の痛み、激しい頭痛、失神、目のかすみ、舌のもつれなどがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●現在、医師の治療を受けていますか？ ☐ はい ☐ いいえ

「はい」の場合 病名は何ですか？（_____）

●今までに入院や手術などを要する大きな病気にかかったことがありますか？

☐ はい ☐ いいえ

「はい」の場合 それは何の病気ですか？（_____）

●血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患、心臓弁膜症などと言われたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●高血圧と言われたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●糖尿病と言われたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●脂質代謝異常（高脂血症）と言われたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●胆道疾患や肝障害と言われたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●子宮頸癌・体癌と言われたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●乳癌と言われたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●ポルフィリン症と言われたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●テタニーと言われたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●耳硬化症と言われたことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●流産・死産を繰り返したことがありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●妊娠中に妊娠高血圧症候群、あるいは妊娠中毒症と言われたことがありますか？

☐ はい ☐ いいえ

●現在、お薬やサプリメントなどを服用していますか？ ☐ はい ☐ いいえ

「はい」の場合 それは何というお薬ですか？（_____）

●今までにOCまたはLEPを服用した経験はありますか？ ☐ はい ☐ いいえ

「はい」の場合 それは何というお薬ですか？（_____）

●今まで薬を使用してアレルギー症状（じんましん等）が現れたことがありますか？

☐ はい ☐ いいえ

「はい」の場合 それは何というお薬ですか？（_____）

●過去2週間以内に大きな手術を受けましたか？今後4週間以内に手術の予定がありますか？

☐ はい ☐ いいえ

●ご家族に血栓症にかかったことのある方はいますか？ ☐ はい ☐ いいえ

●その他、自分の身体のこと、あるいはOCまたはLEPについて心配なことや何か知りたいことなどがありましたらご記入ください。（_____）