

〔血液凝固のメカニズムとその対策シリーズ〕

ピルと血液凝固, その対策

横浜市立市民病院
産婦人科医長
茂田 博行

はじめに

ピルは血液凝固・線溶系に影響を与えることが知られているが、血液凝固系の異常は血栓症発生の原因となりうるため、十分な注意が必要である。ピルが血栓症のリスクを増大させることは間違いのない事実であると考えられており、ピル服用の最大の問題点となっている。血栓症は静脈血栓・塞栓症と動脈血栓症とに分けることができる。前者は深部静脈血栓、肺塞栓の原因となり、後者は心筋梗塞、脳卒中の原因となる。ピルによる血栓症のリスクは、エストロゲンの含量に比例し、含量の少ないほど発生率が低下することが知られており、これが低用量ピル開発の引き金になったわけである。

ピルと血栓症

ピルは多くの血液凝固・線溶系因子の血中濃度を変化させる。一般に、フィブリノーゲンやプロトロンビンが増加するなど凝固系活性は亢進するが、一方線溶系活性もプラスミノゲンが増加するなど凝固系活性の増加に見合って亢進するため、凝固・線溶系のバランスはとれていると考えられる(表1)。しかし、ピルの投与は血小板、内皮細胞にも作用して血液凝固を促進する可能性もあり、結果として、低用量ピル内服によって3~4倍程度血栓症発現頻度が増加すると考えられている。また、第3世代(プロゲステロンとしてデソゲストレル、ゲストデンを含む製剤)のピルは、レボノルゲストレルを含むピ

(表1) ピルによる血液凝固・線溶系因子の変化

	ANTICOAGULANT	PROCOAGULANT	ANTIFIBRINOLYTIC	PROFIBRINOLYTIC
増加	Hep Co F II Protein C α_2 -Antitrypsin	Fibrinogen Prothrombin Factor VII t, c, a Factor VIII c Factor IX Factor X Factor XI von Willebrand factor	Factor XIII	Plasminogen Factor XII Prokallikrein Factor XII Fibrinolysis
不変		Factor V Thrombocyte count	Plasmin inhibitor α_2 -Macroglobulin	Kininogen (120,000) t-PA activity(?)
減少	Protein S (tot., free) C4b-BP APCr Antithrombin		PAI-1 Ag, act HRG C1-esterase inhibitor Tetranectin	t-PA antigen u-PA antigen

参考文献 1) より改変

Key words : Oral contraceptives · Haemostatic variables · Thromboembolic disease

(表2) ピルと心筋梗塞

- ・喫煙、高血圧、糖尿病のない女性ではピル服用によりリスクは上昇しない。
- ・ピル服用中の高血圧症のある女性では、高血圧症のない女性と比較して少なくとも3倍のリスクがある。
- ・大量喫煙者では、ピル服用によりリスクの上昇が10倍に達する可能性がある。
- ・ピルの服用期間、加齢によりリスクは上昇しない。
- ・ピルに含まれるエストロゲン量の差によるリスクの違いは不明である。

参考文献2) より抜粋

(表3) ピルと脳卒中

1. 虚血性脳卒中
 - ・喫煙、高血圧のない女性ではピル服用により約1.5倍リスクが上昇する。
 - ・ピル服用中の高血圧症のある女性では、高血圧症のない女性と比較して少なくとも3倍のリスクがあると考えられる。
 - ・喫煙のみのリスクが1.5～2倍であるのに対し、ピル服用中の喫煙女性では2～3倍のリスクとなる。
 - ・ピルに含まれるエストロゲン量の多いほどリスクが高くなる。
2. 出血性脳卒中
 - ・35歳未満、非喫煙者、高血圧のない女性ではリスクは上昇しない。
 - ・ピル服用中の高血圧症のある女性は、高血圧症のない女性と比較して10倍のリスクをもつ可能性がある。
 - ・喫煙女性では非喫煙女性の2倍以下のリスクと考えられるが、ピル服用喫煙女性では約3倍となる。
 - ・ピルの服用期間によりリスクは変化しないが、加齢によるリスクの上昇を助長すると考えられる。
 - ・ピルに含まれるエストロゲン量の差によるリスクの違いは不明である。

参考文献2) より抜粋

(表4) ピルと静脈血栓塞栓症

- ・ピル服用者では3～6倍のリスクがある。
- ・リスクは服用開始後1年以内で最も高く、徐々に減少するが、中止するまで持続すると考えられる。
- ・中止後はすみやかに非服用者と同じリスクとなる。
- ・ピル服用によるリスクは加齢、肥満、最近の手術、ある種の易血栓形成傾向により上昇する。
- ・喫煙と高血圧はリスクを上昇させないと考えられる。

参考文献2) より抜粋

ピルと比較して静脈血栓症のリスクを増加させることを示唆する報告があるため、他のピルの投与が適当でないと考えられる場合に投与を考慮することとされている。

ピルと血栓症に関するこれまでの報告をまとめたWHOのレポートの抜粋を表2～4に示す。ここにあるように、動脈血栓症では喫煙、高血圧、糖尿病、加齢が、また、静脈血栓症では加齢、肥満、最近の手術、血栓性素因が、それぞれ主なリスクファクターとなる。

ピル服用のリスクファクター

心血管系疾患のリスクのためピル服用が禁忌となる場合を表5に、慎重な判断のもと

(表5) 心血管系疾患のリスクのためピル服用が禁忌となる場合

- ・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
- ・35歳以上で1日15本以上の喫煙者
- ・血栓性素因のある女性
- ・抗リン脂質抗体症候群の患者
- ・大手術の術前4週以内, 術後2週以内, 産後4週以内, 長期間安静状態の患者
- ・脂質代謝異常のある患者
- ・高血圧のある患者(軽度の高血圧の患者を除く)

参考文献3) より抜粋

(表6) 心血管系疾患のリスクのため, 服用にあたり慎重な判断を要する場合

- ・40歳以上の女性
- ・喫煙者
- ・肥満の女性(body mass index が30以上)
- ・血栓症の家族歴をもつ女性
- ・軽度の高血圧(妊娠中の既往を含む)の患者
- ・耐糖能の低下している女性(糖尿病患者および耐糖能異常の女性)

参考文献3) より抜粋

に投与する必要がある場合を表6に表す。血栓性素因は重要なリスクファクターであるが、それには先天性と後天性とがあり、後天性には抗リン脂質抗体症候群などの自己免疫疾患、悪性腫瘍、溶血性貧血、著明な静脈瘤、手術後、高血圧症、糖尿病、高脂血症、外傷後、脱水症などがある³⁾。これらのうち、抗リン脂質抗体症候群、脂質代謝異常、高血圧は禁忌として扱い、肥満、加齢、耐糖能異常などは慎重な判断のもとに投与可能と考えられている。先天性血栓性素因にはアンチトロンビンⅢ異常症、プロテインC異常症、プロテインS異常症等があり⁴⁾、先天性血栓性素因が疑われる場合には、後述のような凝固線溶系の検査を行う必要がある。欧米人においてはAPCレジスタンス(Leiden型第Ⅴ因子遺伝子異常症)の頻度が高く、最近注目されているが、アジア人にはほとんど存在せず、日本国内では確認されていない。

問診・検査

血栓症の発生を防止するためには、十分に問診を行い、血栓症発生の可能性が高いハイリスク女性にはピルの投与を避けることが必要である(表5, 6参照)。さらに、リスクの高い可能性があるかと判断した場合には、後述のような血液凝固系検査を行い、もしも異常があれば、投与を避けなければならない。また、ハイリスクでなくとも、全例に医学的診察や一般的なスクリーニング検査を行うことが望ましい(表7参照)。さらに、ピル服用開始後は、血栓・塞栓症の初期症状に十分注意を払う必要がある(表8参照)。なお、血液学的検査において、ヘマトクリット45%以上、血小板 $40万/mm^3$ 以上では血栓症を起こしやすい。また、血液凝固系検

(表7) 血栓症予防に有用なスクリーニング検査

- ・血圧測定
- ・身長, 体重測定
- ・身体的診察
- ・検尿
- ・血液生化学検査
- ・血液学的検査
- ・血液凝固系検査(血栓症のリスクが高いとき)

参考文献3) より抜粋

(表8) 心血管系疾患のリスクのため服用を中止すべき症状

- ・ 下肢の疼痛と浮腫
- ・ 胸痛, 胸内苦悶, 左腕・頸部等の激痛
- ・ 激しい頭痛, 失神, 片麻痺, 言語のもつれ, 意識障害
- ・ 突然の呼吸困難, 胸痛, 咯血
- ・ 視野の消失, 眼瞼下垂, 二重視, 乳頭浮腫

参考文献3) より抜粋

(表9) 現実的に実施可能と思われる血栓症関連検査

凝固系の検査	
凝固系のスクリーニング または総合検査	活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT) プロトロンビン時間(PT) フィブリノーゲン
トロンビン生成の検査 凝固抑制物質	可溶性フィブリンモノマー複合体測定(SFMC) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体(TAT)
線溶系の検査	フィブリン/フィブリノーゲン分解産物(FDP) フィブリン分解産物(D-dimer)

参考文献3) より引用

査としては表9に示すものが実際的な検査として推奨されている。その他の凝固系検査における目安は、アンチトロンビンⅢでは15.0mg/ml以下、又は70%以下で異常、プロテインCは50ng/ml以下で異常、プロテインS精密測定は60%以下で異常などであり、線溶系の検査ではD-dimerは150ng/ml以上で異常、TATは3.0ng/ml以上で異常などである³⁾。一般に、臨床試験により血栓・塞栓症のリスクを判定することは非常に難しいといわれるが、症例に応じて検査を施行することは有意義であると考えられる。

おわりに

血栓症、心血管障害、脳卒中はピルの最大の問題点である。しかし、心血管系疾患による死亡はピルを内服する若年女性では非常に頻度が低く、その死亡に及ぼすピルの影響は小さいと考えられている。WHOのレポートでは、喫煙その他のリスクファクターがない場合、ピル服用により、1年間に100万人あたり、20～24歳では2人、30～34歳では2～5人、40～44歳では20～25人増加すると報告されている。また、動脈系疾患においては喫煙のリスクがピルのリスクを上回るとしている。さらに、静脈血栓塞栓症は最も頻度の高い心血管系疾患であるが、その死亡率は低く、ピルは死亡数の増加にほとんど関与しないとしている。このように、ピルが関与すると考えられる心血管系疾患の頻度は決して高いものではないが、それが存在することは事実であり、それを予防するために、上記のような注意は是非必要であると考えられる。

《参考文献》

- 1) Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997; 78: 315—326
- 2) WHO Scientific Group. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. WHO Technical Report Series 1998; 877: 1—87
- 3) 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. 東京: 診断と治療社 1999
- 4) 宮田敏行, 阪田敏幸. 先天性血栓性素因. *総合臨床* 1999; 48: 2279—2287