

II. クリニカルカンファランス—これだけは知っておきたい—

7. 産婦人科とThrombophilia—どう対処する？

3) ホルモン療法と血栓症

東京女子医科大学
産婦人科学助教授
安達 知子

座長：京都府立医科大学教授
本庄 英雄

はじめに

血栓症は増加傾向にあるといわれており、ホルモン療法を行うに際しても、ホルモン剤による血栓症への影響について、十分な説明と対応が必要である。そこでホルモン療法として、経口避妊薬(OC)とホルモン補充療法(HRT)を取り上げ、血栓症(静脈血栓塞栓症；VTEと心筋梗塞、脳卒中などの動脈血栓症)の頻度、発症機序、および予防管理法について調査・検討した。

エストロゲンおよびプロゲステロゲンの血栓形成への関与

エストロゲン(E)およびプロゲステロゲン(P)の代謝系に及ぼす影響を表1に示した¹⁾。Eは一般に、タンパク質、特に肝臓でのグロブリン合成を促進するが、この中には血液凝固因子のタンパクが含まれる。一方、生体内の生理的凝固抑制タンパクであるアンチトロンピンⅢを低下させ²⁾、また、もう1つの重要な凝固抑制系である活性化プロテインC(APC)凝固抑制系(図1)の中で、活性化第Ⅴ因子や活性化第Ⅷ因子を失活させる際にco-factorとしてAPCの作用を助けるプロテインSを低下させる³⁾ことから、Eは凝固促進的に働く。しかし、脂質に対しては、HDL-コレステロール(C)の上昇、LDL-Cの低下をきたし、さらに脂質の抗酸化作用を有するため、抗動脈硬化作用を発揮する。一方、Pは一般的にLDL-コレステロールなどを上昇させ、脂質代謝異常を誘導しやすいが、特に、Pのもつアンドロゲン作用が強いものほど、この傾向は強くなる。さらにPは糖代謝異常やインスリン抵抗性を増加させることにより動脈硬化などの血管障害を誘導しやすい作用もある。

血栓症には、動脈血栓と静脈血栓の2つがあるが、前者は血流の速い部位に形成され、主に血小板凝集塊とそれを結合する細いフィブリン線維からできており、これに対し、後者は血流の遅い部位に形成され、主に赤血球とその間に散在する大量のフィブリンからなっている³⁾。したがって、動脈血栓の発生には血液凝固の活性化と血小板の活性化の両

Hormone Treatment and Thrombosis

Tomoko Adachi

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo

Key words : Oral contraceptives(OC) · Hormone replacement therapy(HRT) ·

Venous thromboembolism(VTE) · Myocardial infarction ·

Brain stroke

(表1) エストロゲンとプロゲステロゲンの代謝系への影響

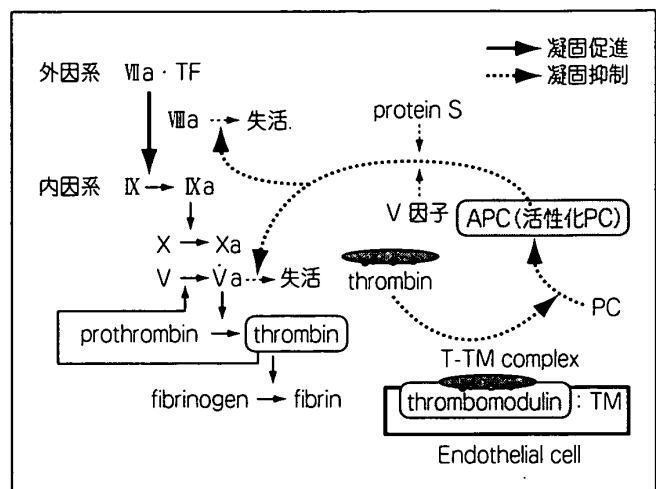
	E	P
タンパク	グロブリン合成↑*	→
炭水化物	→	インスリン抵抗性↑
脂質		
HDL-C	↑	↓
LDL-C	↓	↑
中性脂肪	↑	→

E: エストロゲン, P: プロゲステロゲン, C: コレステロール

*血液凝固系タンパクとアンギオテンシノゲンを含む

(Mishell DR Jr, Int J Fertil, 36, 1991¹⁾より改変)

方が必要であり、通常すでに血管疾患の存在する場合に発症し、最も多いのは粥状動脈硬化がある場合である³⁾。また、静脈血栓は通常血流の停滞しやすい下肢に生じ、凝固系の活性化が必須で、血小板活性化の重要度は低いといわれる³⁾。したがって、一般にEの作用は、静脈血栓症には促進的に、動脈血栓症には抑制的に働き、Pは動脈血栓症に促進的に働くともいえる。なお、妊娠中やOC服用中では、in vitroで血漿にAPCを加えても、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が延長しにくい、いわゆる後天的なAPCレジスタンスという状態になっていることが報告されており⁴⁾、この機序からみてもOC服用中は凝固促進的に働いている。



(図1) 血液凝固系とプロテインC凝固抑制系の関係

OCとHRTに用いるホルモン剤の違い

OCは元来Pのもつ排卵抑制作用と同時に子宮内膜の破綻出血の調節(OC服用中の出血の抑制)を中心に研究され、Eを持続的に加えることにより混合型の錠剤とし、さらには少量でもホルモン活性の高い薬剤を用いて、低用量化が可能となった。HRTは低E状態のE補充の目的で行う治療で、子宮体癌リスクを抑制するために、Pを併用するものである。したがって、両者は、この目的の違いや対象となる母集団の年齢、生活習慣や環境の違いから、ホルモンの種類や用法・用量が異なることは当然である。

E製剤としては、低用量OCは合成Eであるエチニルエストラジオール(EE)30~40μg錠/日を使用している。また、HRTでは天然型Eとして、結合型E(CEE, プレマリン®)0.625mg錠/日あるいは経皮吸収型エストラジオール(E₂)(エストラダームTTS®2mgまたはエストラダームM®0.72mg)を/隔日使用している。HRT中の血中E₂濃度を比較することは難しいが、CEEは血中E₂濃度21.5~23.6pg/ml⁵⁾、経皮吸収型E₂2mgの隔日投与は50.8pg/ml⁶⁾と報告されている。また、OCとHRTのE₂の生物作用の比較から、EE10

(表2) OC服用中の動静脈血栓症の相対リスク(非服用者と現服用者の比較)

		オッズ比	出典
・ VTE		4.0	Spitzer WO, et al.: BMJ, 1996
	欧州	3.53	WHO : Lancet, 1995
	発展途上国	3.25	
・ 心筋梗塞		2.26	Lewis MA, et al.: Contraception, 1997
	欧州	5.01	WHO : Lancet, 1997
	発展途上国	4.78	
・ 虚血性脳卒中		2.9	Heinemann LAJ, et al.: BMJ, 1997
		1.18*	Petitti DB, et al.: N Eng J Med, 1996
	欧州	1.38	WHO : Lancet, 1996
発展途上国	1.76		
・ 出血性脳卒中		1.14*	Petitti DB, et al.: N Eng J Med, 1996
	欧州	2.99	WHO : Lancet, 1996
	発展途上国	2.93	

* ; 低用量 OC のみのデータ(低用量ピル(OC), 薬事日報社 1999¹⁰⁾)

μg は CEE1.25mg に相当すると報告されている⁷⁾⁸⁾。したがって、低用量 OC1錠は CEE 6~8錠に相当すると考えられる。また、HRT で使用される E は天然型のため、凝固系タンパクへの影響が少なく、また、1錠中の E₂の生物活性が低いことから、HRT の E 製剤の方が静脈血栓症をきたしにくいといえる⁹⁾。

P 製剤としては、低用量 OC では強力な P 作用のほか種々の程度の E 作用とアンドロゲン(A)作用をもつ、ノルエチステロン(NET : 第一世代)、レボノルゲストレル(LNG : 第二世代)、デソゲストレル(DSG : 第三世代)が用いられており⁹⁾、HRT では P 作用の内、排卵抑制作用は弱く、E 作用や A 作用のない酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)が用いられている⁹⁾。子宮内膜作用からみた P の生物作用では、およそ低用量 OC21日投与量は MPA2.5 mg/錠/日を28日投与した量に換算されるが(第二世代のみ MPA28日間の約1/2量に相当)⁹⁾、HRT で使用される P は A 作用をもたないことから、脂質代謝異常をきたしにくいと考えられ、HRT の P 製剤は動脈血栓形成への作用は弱いといえる。

したがって、OC は動静脈血栓症のリスクを増加させる可能性があるが、HRT で用いるホルモン剤は、OC に比較して、動静脈血栓症のリスクは少ない。

諸外国におけるホルモン療法中の動静脈血栓症発症の頻度

文献的に諸外国における血栓症発症頻度のレビューを示すが、これらについて論じるに当たり、・母集団の差(年齢、合併症、喫煙の有無、ホルモン剤の使用期間など)、・人種による差、・発表年代による差、・ホルモン剤や投与方法による差、・統計学的手法の差などによって、成績や数値が異なることが前提となる。

表2に、OC使用中の血栓症の発症頻度を、ホルモン未使用の対照者の発症頻度を1.0とした相対リスクで示した¹⁰⁾。VTE は OC を服用中で、約3.3~4倍に上昇し、心筋梗塞は約2.3~5倍に上昇した。脳卒中は虚血性と出血性をあわせて、低用量 OC 服用中では1.1~1.2倍のわずかな増加であるが、中用量も含めると1.4~3倍の増加であった。一方、すべての血栓症は加齢とともに増加するが(表3)¹⁰⁾¹¹⁾、その増加率は動脈血栓症の方が大きく、とくに心筋梗塞では20代前半に比較し、40代前半では100倍以上に増加する。また、

(表3) OC服用中の動脈血栓症の年齢別発症推定数(10万人/年あたり)

年齢	OC非服用者			OC服用者		
	20～24	30～34	40～44	20～24	30～34	40～44
・VTE						
非喫煙者	3.22	4.58	5.93	9.67	13.7	17.8
喫煙者	3.22	4.58	5.93	9.67	13.7	17.8
・心筋梗塞						
非喫煙者	0.014	0.17	2.13	0.034	0.42	5.32
喫煙者	0.11	1.36	17.0	0.27	3.39	42.6
・虚血性脳卒中						
非喫煙者	0.60	0.98	1.60	1.51	2.46	4.01
喫煙者	1.21	1.97	3.21	3.02	4.92	8.02
・出血性脳卒中						
非喫煙者	1.27	2.43	4.63	1.27	2.43	9.26
喫煙者	2.55	4.86	13.9	3.82	7.28	23.2

(Farley TMM, et al.: Contraception, 1998 ; 57¹¹⁾)

喫煙により、VTEでは影響を受けにくいとされるが、動脈血栓症では影響が大きい。さらに発症数の実数は、VTEの方が心筋梗塞よりもやや高いが、高齢で喫煙が加わるとVTEよりも動脈血栓症で高い数値を示し、罹患後の致命率はVTEで1～2%、心筋梗塞で30%との報告¹¹⁾¹²⁾もあり、OC服用による血栓症の死亡数は動脈血栓症の方がVTEよりもはるかに高い。

一方、HRTによるVTEは、1992年くらいまではほとんど増加しないと考えられていたが、その後、VTEは増加するとの見解が一般的である^{13)~15)}。ただし、現在HRT中での増加であり、HRTを中止すればVTE発症増加のリスクは消失し¹³⁾、また、過去に施行していても現在施行していなければ増加のリスクはない¹³⁾¹⁴⁾。HRTを行っていない者の発症は9人/10万人/年で、現在HRT中で20～30人/10万人/年と増加するが、その増加の実数はわずかである¹³⁾¹⁵⁾。また、発症率が高いのは新しく使用を始めた時で、1年以内の使用者の発症は5年以上使用者の3倍以上高いとされる¹⁴⁾。Eの用量依存性に発症は増加するという報告¹⁵⁾、有意差はないとする報告¹⁴⁾など多種ある。

HRTにより、心筋梗塞の発症は抑制される¹⁶⁾¹⁷⁾との報告があり、その発症リスクは、E単独で0.65、E+P混合で0.65～0.80に減少するといわれていた。しかし、近年行われたNIHの健康な女性16,608人(50～79歳)を対象とした治験では、CEE 0.625mgとMPA 2.5mgの同時併用療法で、対照群に比較して、冠動脈疾患が1.29倍に増加(7人増加/1万人/年)、脳卒中が1.41倍に増加(8人増加/1万人/年)したとの結果が得られた。これらの増加は現在のところEとPの併用療法のみで認められ、治療開始後1～2年以内の早期で

(表4) アンケート調査内容

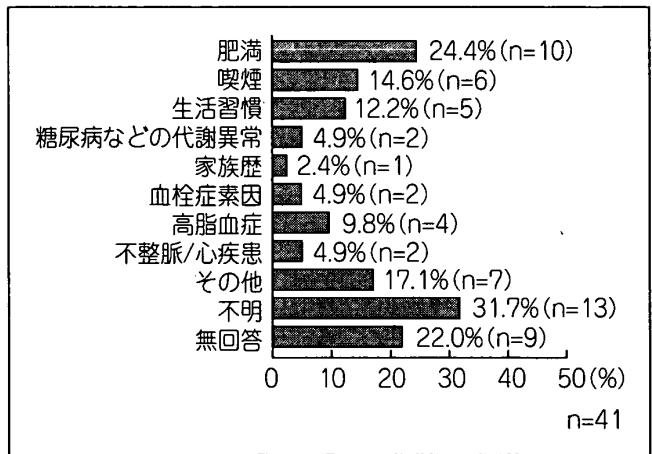
- 1 過去10年間のホルモン療法中の血栓症の経験
- 2 各ホルモン療法中の血栓症の種類、年齢、症例のリスク因子を調査
 - ・ホルモン療法の種類
 - A. OC投与
 - B. HRT投与
 - C. その他のホルモン療法
 - ・血栓症の種類
 - 静脈血栓症：深部静脈血栓症、肺塞栓症など
 - 動脈血栓症：心筋梗塞、脳卒中など
- 3 施設概要
- 4 血栓症のリスクを避けるポイント、インフォームドコンセント

認められた¹⁸⁾。このため、このため、これから骨折予防などを目的とした長期併用療法を行おうとする場合は、リスクとベネフィットを考えた十分な検討が必要である。また、心筋梗塞の既往者に対する大規模な調査でも、HRTによる2次予防はできないとされ、HRT 1年以内ではむしろ増加し、3年以上で減少傾向にあるものの、VTEはこの間も増加する。このため、心筋梗塞の既往者に対して、心血管障害の2次予防のためのHRTはリスクが大きく、勧められない¹⁹⁾。

本邦の1,083施設へのホルモン療法と血栓症のアンケート調査結果

2001年12月～2002年2月までに、ホルモン療法中の血栓症の経験およびその内容とリスク因子(表4)について、日本産婦人科医会定点モニター施設、日本産婦人科医会役員・委員および東京女子医科大学産婦人科同門会員の所属する1,083施設の各医師に対し、アンケート調査を行った。回収率は771施設、71%であり、うち、2施設の回答はプロトコル外であったため769施設について分析を行った。

ホルモン療法中の血栓症は、41例、5.1%の医師が56例を経験していると答えており、その内訳は、OC服用中28例、50%、HRT中13例、23%、その他のホルモン療法(排卵誘発、カウフマン治療、ダナゾール投与)中15例、27%であった。動静脈血栓症の内訳は、OCで動脈血栓症10例、VTE 17例、不明1例であり、年齢の内訳では40歳以上が14例50%を占めた。OC投与は一般的に40歳以上に比較して、40歳未満に処方する方が多いことを前提とすると、40歳以上へのOC処方では血栓症発症頻度が高いと推定され、リスクは大きいと考えられる。HRT中では、E製剤単剤、E製剤+一部P製剤の周期的投与、E+Pの同



(図2) 血栓症発現症例リスク因子(Total)

(表6) 血栓症のリスクを避けるポイント、インフォームドコンセントなどに対する意見

(表5) 血栓症のリスクを避けるポイント、インフォームドコンセントなどに対する意見

- 回答数：201名 (26%)
- 投与前
- ◆タバコ、肥満、不整脈、静脈瘤の有無
 - ◆血栓症の既往歴、家族歴、併用薬の有無
 - ◆処方前のインフォームドコンセント
 - ・血栓症の可能性、存在を知らせる。
 - ◆ハイリスクのスクリーニング
 - ・DM、高血圧、高脂血症は対象から除外または初めに基礎疾患を治療

- 投与中
- ◆定期検査：血算（血小板、ヘマトクリット）
（時々）AT-Ⅲ、TAT、D-dimer、PT、
ヘパラスチン
 - ◆体重増加を記録
 - ◆脱水予防（過労防止、寝る前の水分補給）
 - ◆適度の運動
 - ◆頭痛、しびれ、下肢痛、下肢腫脹の出現に注意
 - ◆食生活の指導
 - ◆低用量アスピリン 1錠/日の併用（HRT投与例）
 - ◆毎回問診をカルテに記載、説明に対し確認をとる。

時投与の間に血栓症発現の差はなく、動脈血栓症7例、VTE6例であった。年齢では、50代が46%と最も多く、40代60代は同率であったが、70歳以上にも1例発症していた。その他ホルモン療法と併せて、最終的に総計で、動脈血栓症23例、VTE32例とVTEが多く発症しており、肺塞栓の発症はHRT中の1例のみに発症したに過ぎず、この症例は救命されているとのことであった。なお、動脈血栓症23例中の心筋梗塞発症は脳卒中の1/2以下であり、脳血管障害の多い日本の国の特質を反映する結果であった。リスク因子(図2)は全体で不明のものが多く、その中でも肥満が多く、また特に、OC投与中では喫煙が多く、その他水分をあまりとらない、運動しないなどの生活習慣も比較的多くみられた。月平均のOCおよびHRT処方例からみた血栓症発症率は、1年間に10万人あたりの発症数に換算すると、OCで、静脈血栓症1.9~7.8人、動脈血栓症1.1~4.6人、HRTでそれぞれ、1.5人、1.8人と推測され、諸外国に比較すると明らかに低いと考えられた。ただし、ここで示した推計値は、この10年間の発症を10で均等に除した値であること、日本での低用量OCの発売は1999年9月以降であること、血栓症、とくにVTEへの医療者側の留意や診断法が10年間で変遷していること、毎月の処方者数から推定した年間使用者数であることなどの背景を考慮しなくてはならない。

ホルモン療法中の血栓症のリスクをさけるポイントならびにインフォームドコンセント

アンケート調査で201名より上記に対する意見を得られたので、これを、ホルモン療法前と療法中の2つに分けて表5、表6に示した。医師ならびに服用者(使用者)が、ホルモン療法による血栓症の存在ならびにリスクについてよく理解することは最も肝心である。

まとめ

今回の調査をふまえて、日本におけるホルモン療法中の動脈血栓症とVTEの発症は欧米諸国に比較して少なく、調査対象の医師(施設)の約95%は血栓症を経験していないことが明らかとなった。しかし、血栓症発現例はOC投与中では、40歳以上、喫煙、肥満が多く、HRT中では肥満、生活習慣のリスクが多かったことより、血栓症をさけるためには、対象のスクリーニングのほか、年齢、基礎疾患、肥満などを考慮した処方ならびに禁煙、生活習慣の指導が大切と考えられた。

《参考文献》

1. Mishell DR Jr. Oral contraception : past, present, and future perspectives. *Int J Fertil* 1991 ; 36(supple) : 7—18
2. 貝原 学. ホルモン補充療法と血栓塞栓症. *産婦治療* 1997 ; 75 : 379—383
3. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy part 1 : Heparin. American Heart Association. *Circulation* 1994a ; 89 : 1449—1468
4. Henkens CMA, Bom VJJ, Seinen AJ, et al. Sensitivities to activated protein C ; Influence of oral contraceptives and sex. *Thrombosis and Haemostasis* 1995 ; 73 : 402—404
5. 安井敏之, 上村浩一, 米田直人, 苛原 稔, 青野敏博, 砂原誠司, 畠 啓視. ホルモン補充療法における血中エストロゲン値の高感度測定法による検討. *日産婦誌* 1995 ; 47 : 655—661
6. 河野伸造. estradiol TTSの第一相臨床試験. *臨床医薬* 1992 ; 8 : 1819—1833
7. Mandel FP, Geola FL, Lu JKH, et al. Biologic effects of various doses of

- ethinylestradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982 ; 59 : 673—679
8. 大蔵健義. ホルモン補充療法薬と経口避妊薬低用量ピルとの違い. 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン 大内尉義 編. メディカルレビュー社 2001 ; 178—184
 9. Dickey RP. *Managing contraceptive pill patient*. 8th ed. New Orleans. Essential Medical information Systems. Inc. 1994
 10. 低用量ピル(OC)医師向け情報提供資料. 服用者向け情報提供資料. 薬事日報社 1999 ; 68—71
 11. Farley TMN, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 1998 ; 57 : 211—230
 12. Rosendaal FK. Venous thrombosis : a multicausal disease. *Lancet* 1999 ; 353 : 1167—1173
 13. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996 ; 348 : 983—987
 14. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996 ; 348 : 977—980
 15. Jick E, et al. Risk of hospital admission for idiopathic VTE among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996 ; 348 : 981—983
 16. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 453—461
 17. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 1016—1032
 18. Women's Health Initiative Investigators, Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321—333
 19. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women ; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998 ; 280 : 605—613
-