

# 経口避妊薬と動静脈血栓症

## 経口避妊薬内服中に発症した 動静脈血栓症5症例



産婦人科 赤堀洋一郎

## はじめに

- 経口避妊薬は1960年にFDAで認可されて以来、世界中の女性に広く使用されている。
- 一方、日本では、避妊に対し、絶対的な効果を発揮する経口避妊薬の使用率は伸びない。
- 日本の避妊に対する考え方は禁欲とコンドームより成り立っている。これは性を愉しみや歓びと捉えず、性を忌むべき行為として捉える風潮のためと思われる。

# はじめに

- 性科学や性哲学は適性な避妊のためには欠かせない概念であるが、産婦人科ではマイナー分野から抜け出せない。
- 経口避妊薬は副効用、副作用に対する正しい知識を持たず、安易に処方されるケースがある。

# 今日のお話

- ピルとは
- ピルのリスク
- 症例提示

# 経口避妊薬(ピル)

- 初期の経口避妊薬の形状が丸薬`pill`であったため、ピル(pill)と称されるようになった。

# 経口避妊薬(ピル):

組成

エチニルエストラジオール(EE)+プロゲステロン(P)

# 経口避妊薬(ピル):

## 組成

エチニルエストラジオール(EE)+プロゲステロン(P)

- ①EEによる分類 : 中用量 低用量 超低用量
- ②プロゲステロンによる分類: 第一世代から第四世代
- ③組成の違い: 1相性 3相性

# 経口避妊薬(ピル):

## 組成

エチニルエストラジオール(EE) + プロゲスチン(P)

用量	EE
中用量ピル	50ug
低用量ピル	30-35ug
超低用量ピル	20 ug



# 経口避妊薬(ピル):種類

## 組成

エチニルエストラジオール(EE) + プロゲステロン(P)

第一世代:ノルエチステロン

第二世代:レボノルゲストレル

第三世代:デソゲストレル

第四世代:ドロスピレノン

# 経口避妊薬(ピル):種類

中用量ピル EE 50ug	プラノバル(Pはノルゲストレル)
低用量ピル EE 30-35ug	Pがノルエチステロン(第一世代) 1相性 オーソ ルナベル 3相性 シンフェーズ ノリニール オーソ777
	Pがレボノルゲストレル(第二世代) 3相性 アンジュ トリキュラー
	Pがデソゲストレル(第三世代) 1相性 マーベロン
超低用量ピル EE 20 ug	Pがドロスピレノン ヤーズ

# 避妊 パールインデックス

避妊法	理想的な使用(%)	一般的な使用(%)
ピル	0.3	8
コンドーム	2	15
ペッサリー	6	16
リズム法	1~9	25
女性避妊手術	0.5	0.5
男性避妊手術	0.1	0.15
避妊せず	85	85

パールインデックスとはある避妊法を一年間  
用いた場合に、避妊に失敗する確率

# 経口避妊薬(ピル):副効用

- 月経困難症
- 過多月経
- 子宮内膜症
- 貧血
- 良性乳房疾患
- 異所性妊娠(子宮外妊娠)
- 機能性卵巣嚢胞
- 良性卵巣腫瘍

# 経口避妊薬(ピル):副効用

- 子宮体癌
- 卵巣癌
- 大腸癌
- 骨粗しょう症
- 関節リウマチ
- 尋常性座瘡(にきび)

# 経口避妊薬(ピル):使い分け

- ✓ リスクが有る場合はなるべく低用量のOCを選ぶ。
  - エチニルエストラジオールの含有量が多いOC程、心筋梗塞や脳卒中のリスクが高い。
  - 高血圧、肥満などのある女性には低用量OCが勧められる。
- ✓ プロゲステンの違いによる個々の感受性の違いで選ぶ
  - 月経量、体調、副反応などをみて数ヶ月単位で変更する。
- ✓ 一相性か三相性か。
  - 月経前症候群:ホルモン変動のない一相性
  - 無月経に対する治療:生理的な変動に近い三相性
  - リスクが高い症例:ホルモン量が必要最低限に抑えられている三相性

# 経口避妊薬(ピル):リスク

- 乳癌

OC内服によって乳癌の増加が示唆されている(RR 1.24)。

- 子宮頸癌

浸潤性子宮頸癌および頸部上皮性腫瘍のリスクが増加することが知られている。

# 経口避妊薬(ピル):リスク:血栓症

## Virchowの3徴

- 血液凝固能の亢進
- 血管壁の異常
- 血流の停滞



# 経口避妊薬(ピル):リスク

- 静脈血栓塞栓症 (VTE)

OC内服でVTEのリスクは3-5倍まで上昇する。

OC非服用者の絶対的VTEリスクは低値なので、絶対危険度は低い。

VTEのリスクはOCに含まれるエチニルエストラジオールの濃度に依存する。

# 経口避妊薬(ピル):リスク

- 虚血性および出血性の脳卒中

非喫煙者のOC服用による虚血性脳卒中のリスクは2倍に増加する。  
出血性脳卒中ののリスクは増加しない。

- 虚血性心疾患

非喫煙者はOCによって心筋梗塞のリスクは増加しない。

喫煙者のOC内服は13.6倍まで心筋梗塞のリスクを増加させる。

高血圧および喫煙者のOC内服は70倍まで心筋梗塞のリスクを増加させる。

高脂血症患者のOC内服は24.7倍まで心筋梗塞発症のリスクを増加させる。

糖尿病患者のOC内服は17.4倍まで心筋梗塞のリスクを増加させる。

# Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception



The New England  
Journal of Medicine

Øjvind Lidegaard, Dr. Med. Sci., Ellen Løkkegaard, Ph.D., Aksel Jensen, M.Sc.,  
Charlotte Wessel Skovlund, M.Sc., and Niels Keiding, M.Sc.

EE含有量が高用量な程  
イベントリスクが高い



	脳卒中		心筋梗塞	
	Incidence Rate	Adjusted RR	Incidence Rate	Adjusted RR
None	24.2	1	13.2	1
EE 50ug				
ノルエチンドロン 第一世代	20.8	1.27 (0.66-2.45)	25.4	2.74 (1.51-4.97)
レボノルデステレル 第二世代	58.7	2.26 (1.59-3.20)	66.1	4.31 (3.09-6.00)
EE 30-40ug				
ノルエチンドロン 第一世代	22.1	2.17 (1.49-3.15)	11	2.28 (1.34-3.87)
レボノルデステレル 第二世代	31.3	1.65 (1.39-1.95)	19.8	2.02 (1.63-2.05)
デソゲステレル 第三世代	31.6	2.20 (1.79-2.69)	13.7	2.09 (1.54-2.84)
ドロスピレノン 第四世代	18.1	1.64 (1.24-2.18)	6.3	1.65 (1.03-2.63)
EE 20ug				
デソゲステレル 第三世代	15.1	1.53 (1.26-1.87)	5.8	1.55 (1.13-2.13)
ドロスピレノン 第四世代	8.7	0.88 (0.22-3.53)	0	0 (0-12.99)

プロゲステンの種類による影響は  
微々たるもの。

# 経口避妊薬(ピル): 禁忌

- 過敏性素因
- エストロゲン依存性悪性腫瘍、(乳癌、子宮体癌、子宮筋腫)  
子宮頸癌およびその疑いのある患者
- 診断の確定していない異常性器出血のある患者
- 妊娠または妊娠している可能性のある患者
- 授乳婦
- 思春期前の女性

# 経口避妊薬(ピル): 禁忌

- 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患のある患者
- 35歳以上で1日15本以上の喫煙者
- 前兆をともなう片頭痛の患者
- 肺高血圧症または心房細動を合併する心臓弁膜症患者
- 亜急性細菌性心内膜炎既往のある心臓弁膜症患者
- 血管病変を伴う糖尿病患者
- 血栓性素因のある女性
- 抗リン脂質抗体症候群の患者
- 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内の長期安静状態の患者
- 重篤な肝障害のある患者 肝腫瘍のある患者
- 脂質代謝異常のある患者
- 高血圧のある患者
- 耳硬化症の患者

# OC処方の際して推奨される検査

検査時期	必ず行う検査	必要に応じて行う検査
OC処方前	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・血圧測定</li> <li>・体重測定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査</li> <li>・子宮頸部細胞診</li> <li>・性感染症検査</li> <li>・乳房検診</li> </ul>
服用開始前1ヶ月後	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・血圧測定</li> <li>・体重測定</li> </ul>	
服用開始3ヶ月後 及び以降3ヶ月毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・血圧測定</li> <li>・体重測定</li> </ul>	
服用開始6ヶ月後 及び以降6ヶ月毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・血圧測定</li> <li>・体重測定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査</li> <li>・性感染症検査</li> <li>・乳房検査</li> </ul>
服用開始1年後 及び以降1年毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・血圧測定</li> <li>・体重測定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・子宮頸部細胞診</li> </ul>

# 経口避妊薬使用時の凝固系検査

- PT APTT ATIII Ddimer
- プロテインS
- 抗リン脂質抗体

など

⇒実際に血栓症発症時に陽性となっている症例は少ない。

# 当院で経験した動静脈血栓症5症例

- 症例1 ラクナ梗塞
- 症例2 横静脈洞血栓症
- 症例3 脳梗塞
- 症例4 不安定狭心症
- 症例5 左手背側の皮下静脈血栓症



# 抗リン脂質抗体、動脈血栓症と経口避妊薬 RATIO study (Risk of Arterial thrombosis in relation to Oral contraceptive)

心筋梗塞 (n=203)

	OR	95% CI
APS	5.3	1.4-21.8
APS+OC	21.6	1.9-242
APS+OC+喫煙	さらに33.7	6.0-189

脳卒中 (n=175)

	OR	95% CI
APS	43.1	12.2-152.0
APS+OC	201	22.1-1828
APS+OC+喫煙	さらに87	14.5-523

コントロール  
628人の健康女性

Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study(2009)

THE LANCET Neurology

# 喫煙と静脈血栓症 経口避妊薬



Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use

Elisabeth R. Pomp,<sup>1</sup> Frits R. Rosendaal,<sup>1,2,3\*</sup> and Carine J.M. Doggen<sup>1</sup>

	OC使用	OR	95%CI
非喫煙者	なし	1	—
喫煙歴あり	なし	1.63	1-2.67
喫煙者	なし	2.03	1.33-3.11
非喫煙者	あり	3.9	2.63-5.79
喫煙歴あり	あり	4.83	2.89-8.08
喫煙者	あり	8.79	5.73-13.49

# 結語

- 若年女性の動静脈血栓症の原因に経口避妊薬が関係している可能性がある。
- 経口避妊薬のほとんどは産婦人科開業医で処方されている。  
一方で、今回の5症例のように身体症状を主訴に産婦人科以外の科を受診していることが多いと推測される。もしこのような症例を加療することがあれば、是非産婦人科担当医にフィードバックしていただけると幸いである。

## おわりに

- 本来、経口避妊薬は優れた避妊効果はもちろんのこと、副作用の頻度が低く、女性特有の疾患に様々な副効用を有する理想的な薬剤といえる。
- 女性および産婦人科医が正しい知識をもって、経口避妊薬を処方・内服が可能な環境にするためには、性に対する正しい知識を相互に持つことが重要である。