

Web 資料 2

低用量ピルガイドライン批判、Web 資料

【1】血栓塞栓症とは主に静脈系血栓塞栓症

米国 FDA の経口避妊剤の添付文書作成に関する企業向けガイダンス（2004 年版）[8]では、警告欄で、「血管リスク」として、a)死亡について、b)血栓塞栓症、c)心筋梗塞、d)脳血管疾患の順であげている。また、2017 年版 FDA のガイダンス[9]でも、「警告」欄で、「血栓塞栓症と他の血管障害（Thromboembolic disorders and other vascular problems）」というように、血栓症は主に静脈系の血栓塞栓症を指していて、動脈系の血栓症は、「他の血管障害」にまとめ、（静脈系の）血栓塞栓症とは区別して記載している。日本の低用量ピルの添付文書で「高血圧」を禁忌としている理由として「血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなる」と記載しているのは、FDA ガイダンスの「血栓塞栓症と他の血管障害」に対応していると考えてよい。

【2】2005GL で強調したリスク因子「高血圧」を 2015GL でなぜ削除したか

低用量ピルが、日本で正式に承認されたのは、欧米よりずいぶん遅れて 1999 年 9 月である。この承認に合わせて、日本産科婦人科学会は同年 8 月に低用量ピルの使用に関する最初のガイドラインを作成した[1]。その後 2005 年 12 月に、その改訂版[2]を出した（2005GL と略）。2005GL が出来て、その後間もなくは、日本産科婦人科学会に所属する産科婦人科医で血栓症に関して主導的役割を果たしてきた医師らは、産科婦人科関係の雑誌[10-12]で特集を組み、低用量ピルによる血栓塞栓症（特に肺塞栓症）について、きわめて熱心に警告していた。低用量ピル服用による重大な害である「血栓症」として、深部静脈血栓症と肺塞栓症を強調し、高血圧や喫煙、肥満のある人では血栓症のリスクが増大することを警告していた。

ところが、低用量ピル服用前には全く正常であった血圧が受診の毎に上昇し、7 か月後には 170/110 を超え、10 か月後に肺塞栓症を起こして死亡した 39 歳女性の医療過誤裁判があった。この裁判で、低用量ピルによる肺血栓塞栓症の専門家の一人（小林隆夫医師、産科婦人科医）は、低用量ピルが禁忌となる高血圧は、動脈系の「血栓症」の危険因子だが、静脈系の血栓症の危険因子ではない、「高血圧」を禁忌としている理由の「血栓症」は静脈血栓症や肺塞栓症は含まれない、との趣旨の主張をして、処方した医師を擁護した[13]。

小林隆夫氏は、2015GL[3]の作成において、評価委員の 1 人として参画している。そして、**2015GL は、「高血圧」を（静脈）血栓症の危険因子から削除してしまった。**低用量ピル服用後に高血圧になる人や、妊娠時に高血圧になる人は、血液が凝固しやすく、肺塞栓症を起こしやすい。また、もともと高血圧の人は、組織が虚血に陥りやすい人であり、動脈壁だけでなく、静脈壁も虚血の影響で炎症を起こしやすく、血栓を作りやすい。したがって、いずれにしても、血栓塞栓症などで突然死しやすいために、中止しなければならない。ところが、低用量ピル服用開始後に急速に血圧が上昇したのに中止せず肺塞栓症で突然死したり、著しい高血圧があるのに低用量ピルを開始し、継続した結果、脳静脈血栓症で半身麻痺となっても、「高血圧が静脈系血栓症の危険因子でない」なら「中止しなくても責任はない」、との根拠となってしまう。実際は、もともと高血圧がある人では、高血圧のない人の 2 倍血栓塞栓症の

リスクが高まる。低用量ピルを服用した人は、服用しない人より 5 倍血栓塞栓症を起こしやすいので、高血圧があって低用量ピルを服用している人は、高血圧もなく低用量ピルを服用していない人の約 10 倍血栓塞栓症を起こしやすいのである。

【3】WHO 分類-3, -4 : 2005GL と 2015GL における紹介の仕方の違い

表 1 : 2005GL[2]における WHO 分類-3, -4 の紹介

OC処方ができない場合

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
母乳栄養ー分娩後 6 週～6 カ月の間で母乳栄養が主体のもの 分娩後ー21 日以内 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測定された BP、収縮期 140～159mmHg ^{*a} および拡張期 90～99mmHg の高値 片頭痛ー限局的症状のない 35 歳以上の女性 乳房疾患ー乳癌の既往歴があつて 3 年間再発がない 胆嚢疾患ー症候性で内科的に既治療または罹患中 肝硬変ー軽症で代償性 よく使用する肝酵素に影響を及ぼす薬剤 ^b ー抗生物質（リファンピシンおよびグリセオフルビン）および特定の抗痙攣薬（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）	母乳栄養ー分娩後 6 週以内 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種々の危険因子があるもの 高血圧ー収縮期 160mmHg ^{*b} 、拡張期 100mmHg を超える BP VTEー罹患または既往歴 長期の安静臥床を要する大手術 虚血性心疾患患者 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 片頭痛ー年齢に関わらず局在性神経徴候を有する者 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 肝硬変 ^c ー重症で非代償性 肝腫瘍ー良性または悪性

*a : 「および」は明らかな誤訳、正しくは「または」、 *b : 「、」についても「または」が正しい。

2005GL[2]では、WHO の分類-3 も、「OC 処方ができない場合」として、適切に紹介していた。

表 2 : 2015GL[3]における WHO 分類-3, -4 の扱い

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）。

文献3、p91、CQ701、服用禁忌の説明は？より

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	初経発来前, 50歳以上 (*1) または閉経後
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 (*2)
高血圧	軽症の高血圧症 (*3) (妊娠中の高血圧の既往も含む)	重症の高血圧症 (*4)

*3 : 収縮期血圧 140-159mmHg または拡張期血圧 90-99mmHg, コントロールされた高血圧症も含む

*4 : 収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 100mmHg 以上, または血管病変を伴う高血圧

ところが、2015GL[3]では、「以下の症例には「原則、処方しない」と絶対禁忌にまで「原則」の文字を冠し、他に手段があるなら処方できない「原則禁忌」を「慎重投与」と読み替えて、原則処方が可能であるかのように、紹介するようになった。

【4】適切な比較ができる研究では、高血圧は静脈血栓塞栓症の危険因子

メタ解析に用いた4集団[22,31,32]のうち、Goldhaberらの研究[32]では、低用量ピル開始前だけでなく、その後も2年毎に高血圧の状態を調査して、その結果を危険度に反映させている。高血圧があると低用量ピルにより血栓塞栓症ができやすいことは以前から指摘されていたので、もともと高血圧のある人は低用量ピルの服用を避けているため、危険度が隠される可能性があるが、Goldhaberらの研究[32]やWHOによる共同研究の妊娠時の高血圧の既往[31]では、その影響はない。

【5】Goldhaber 研究と、交絡因子による補正のない調査の違い

特に Goldhaber らの研究[32]と、大規模であるが低用量ピル服用有無を調整していないメタ解析結果「の違いを、参考までに示しておく。

低用量ピル服用の有無が補正された Goldhaber 研究[32]と補正のない調査[33]の違い

交絡因子による補正の重要性

疫学調査で重要なことは、対象者数やイベントの数だけでなく、いかに他の関係する因子（これを疫学用語で「交絡因子」という）による影響が排除できているか、である。

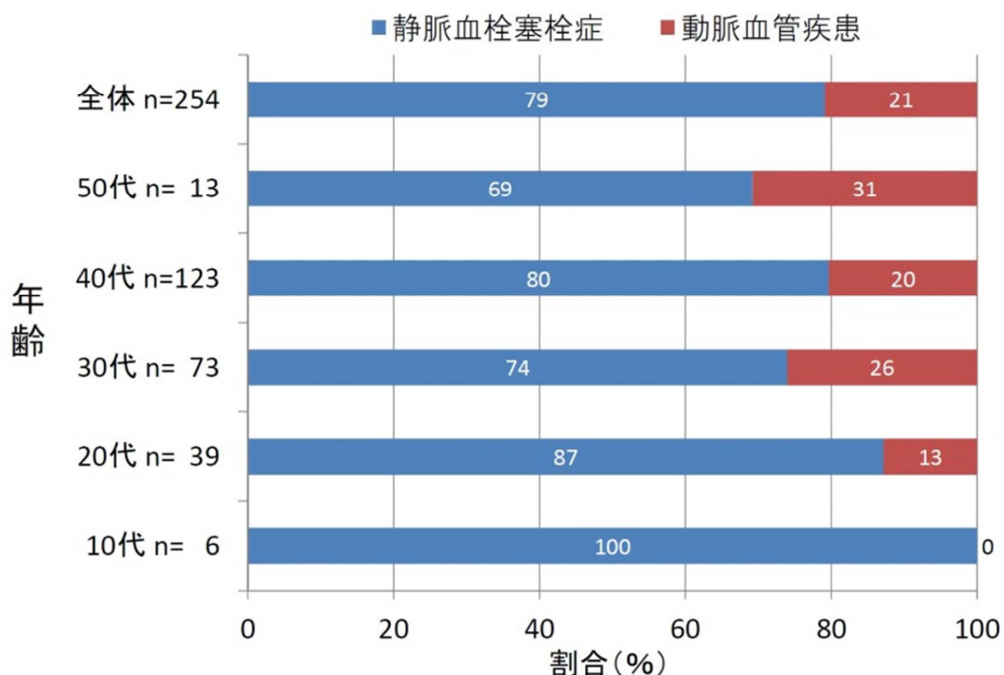
交絡因子として、低用量ピルを服用しているかどうかは、極めて重要な要素であり、低用量ピル服用有無による補正が必要である。また、対象者が、問題となる人の状況を反映したものであるか、特に年齢は重要である。

比較項目	Goldhaber 研究[32] (大規模コホート研究)	Marmoodi 報告[33] (個人データメタ解析)
高血圧の危険度を解析すつ際の調整項目	年齢（5歳階級別）、低用量ピル使用（全くなし、使用経験あり）、閉経後のホルモン補充療法（全くなし、使用中、未閉経）、BMI（4等分）、糖尿病（有無）、高血圧（有無）、高コレステロール血症（有無）、喫煙（未経験、使用経験あり、喫煙中 1日 1-14本、15-24、25-34、35本以上）、出産経験（なし、1人以上）、（観察）期間	年齢、性、BMI、心血管疾患の既往歴、VTEの既往歴、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙歴（現在と過去）
低用量ピル、ホルモン補充療法の有無による補正	あり	なし

交絡情報の更新：	2年毎に更新	交絡因子の更新はなし
対象 (特に、低用量ピルが対象となりうる30～55歳の女性に注目して)	30～55歳の女性（看護師）、162万人年（心血管疾患やがんなどを有さない30歳から55歳の比較的若いナース11.3万人を対象に、平均16年間、合計162万人年を、前向きに追跡。	平均年齢約55歳の244,865人を平均4.7年から19.7年追跡し4910人にイベント(VTE)が発症。合計300人年が追跡されたと推定される。女性は59%（約180万人年）、55歳以下の女性は、90万人年以下と推定される。
肺塞栓症の特発、続発の区別	あり、特発性肺塞栓症（がんや外傷、手術、移動不能がない）125人を含め、合計280人の肺塞栓症を、特発と全体で集計	イベント数は特発続発の区別をしているが、危険度の解析の際に、特発、続発の区別なし。 55歳以下女性のイベント数不明。
高血圧の肺塞栓症に対する危険度：低用量ピルの有無による補正の結果	あり。 特発性肺塞栓症に対する高血圧の危険度は、多変量補正リスク比で1.9（95%信頼区間：1.2-2.8）であった。	なし。年齢、性、BMI、心血管疾患の既往歴、VTEの既往歴、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙歴（現在と過去）などで調整しているが、肝腎の低用量ピル使用や、更年期障害に対するホルモン補充療法による補正がなく、ハザード比0.98（95%信頼区間：0.89-1.07）と、高血圧は肺塞栓症の危険因子でないと結論。 したがって、この点から信頼できない。

【6】低用量ピルによる血栓症は静脈系が圧倒的に多い

図5：低用量ピル使用に伴う血栓症の静脈/動脈系の割合（年齢別）



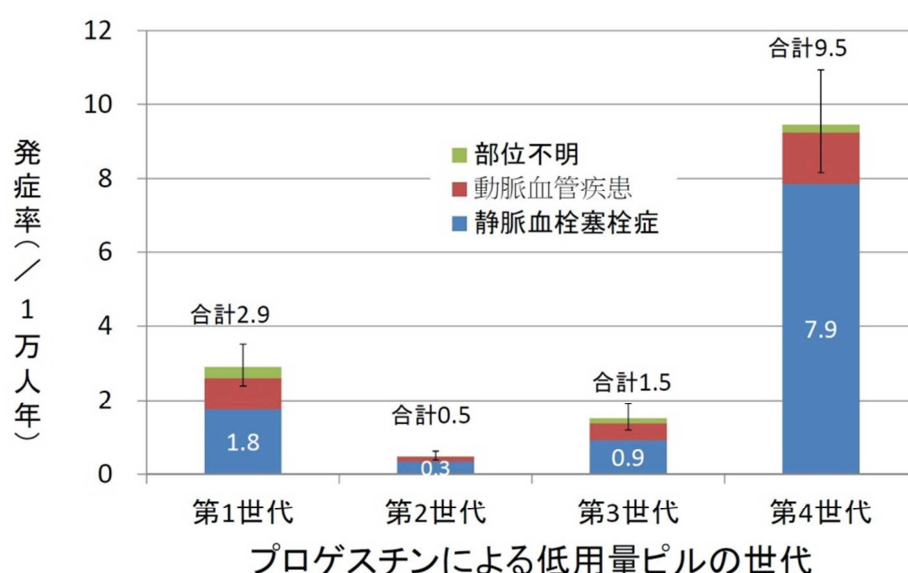
文献5より作図

【7】ヤーズ配合剤は承認を取り消すべき

杉浦ら[6]はまた、プロゲスチン剤の種類で第1～第4世代に分けて、市場規模からみた1万人年あたりの血栓塞栓症の頻度を推定しています。そのデータをもとに図6に頻度を比較しました。第4世代（ヤーズ）による血栓塞栓症の頻度（1万人年あたり静脈系7.9、全体で9.5）が、静脈、動脈、全血栓塞栓症の頻度ともいずれも他を圧倒するほどの高頻度です。海外でも、第4世代（ヤーズ）による血栓塞栓症の危険度は一般的な第3世代（レボノルゲストレル）の低用量ピルの1.0～3.3倍との結果が総合解析の結果で示されています[34,35]。これだけ危険度に違いがあるなら、少々
の利点があったとしても、害の方が利益を上回るでしょう。

ヤーズ配合剤は承認を取り消すべきと考えます。

図6：血栓塞栓症発症率の低用量ピル世代別比較（2009～5年間）



文献6より作図 縦棒は、全血栓塞栓症発生率の95%信頼区間

第1世代：35 µg EE（エチニルエストラジオール）とノルエチステロン合剤：
シンフェーズ、ルナベル、フリウエル（各社）など
第2世代：30-40 µg EE とレボノルゲストレル合剤：
アンジュ、トリキュラなど、ジェミーナ（EE20µg）
第3世代：30 µg EE とデソゲストレル合剤：ファボワール、マーベロン
第4世代：20 µg EE とドロスピレノン合剤：ヤーズおよびヤーズフレックス

下線の薬剤の適応症は、「月経困難症」。
ヤーズフレックスの適応症は、「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」と「月経困難症」。