



Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉浦, 和子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3017

博士(医学) 杉浦 和子

論文題目

Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan

(日本における経口避妊薬の副作用としての血栓塞栓症)

論文の内容の要旨

[背景]

日本人における経口避妊薬(エストロゲンとプロゲステンの合剤: combined oral contraceptives; OC)使用に関連した血栓塞栓症の実態は不明である。研究目的は日本における OC 使用者における血栓塞栓症のリスクを推定することである。

[方法]

本研究では独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医薬品の副作用に関するデータベースを用いて 2004 年 4 月以降 2013 年 12 月までに報告された OC 使用に関連した血栓症(静脈血栓塞栓症: VTE、及び動脈血栓塞栓症: ATE)の実態及びそのリスクを評価した。調査した OC は、第 1 世代 OC から第 4 世代 OC 以外に、ジェノゲストを含むプロゲステン単剤も対象とした。血栓塞栓症としては、VTE は肺塞栓症(PE)、深部静脈血栓症(DVT)、脳静脈血栓症、その他の静脈血栓症を、ATE は脳梗塞、冠動脈疾患、その他の動脈血栓症を抽出した。なお DVT の場合、下肢および骨盤内静脈、下大静脈の血栓症も一連の DVT としてこれらが複数合併していても 1 件とした。同様に DVT と PE 合併例も 1 件と定義した。発症頻度は、アイ・エム・エスジャパン社から入手できた日本全国の 2009 年 1 月から 2013 年 12 月までの 5 年間のデータを基に、年間推定処方患者数を算出し、発症率を推定した(発症報告数/年間推定処方患者数)。95% 信頼区間(CI)はポアソン分布を仮定して求めた。統計解析は SPSS version 20 を用いた。なお、本研究は浜松医科大学の倫理委員会の承認(承認番号 E 14-266/2014)を受けて行った。

[結果]

1. わが国における OC 使用者における血栓塞栓症の発症報告数

2004 年から 2013 年までの 10 年間に 581 件の報告を抽出した。報告数は年々増加しているが、とくに 2011 年以降の増加が著しく、2004 年の 21 件に対し 2013 年は 184 件であった。その内訳は、VTE 394 件、ATE 154 件、部位不明の血栓症 33 件であった。VTE では、DVT と PE がもっとも多く 78.4% (DVT のみが 153 件、PE のみが 66 件、PE と DVT の合併が 90 件)を占めており、脳静脈血栓症は 11.4% (45 件)、その他の静脈血栓症が 40 件であった。ATE では、脳梗塞が最も多く 76.0% (117 件)で、冠動脈疾患は 17 件、その他の動脈血栓症が 20 件であった。OC 世代別では、第 4 世代 OC が最も多く 177 件、次いで第 1 世代 OC の 115 件と続き、プロゲステン単剤のジェノゲストは 9 件で、他のプロゲステンの発症報告はなかった。

2. 服用期間別発症頻度

581 件のうち服用期間が判明している 415 件 (VTE 299 件、ATE 97 件、部位不明 19 件) では、OC 服用開始 90 日以内に発症した割合は、すべての血栓塞栓症で 45.5% (189 件) であり、180 日以内の発症が 62.9% (261 件)、360 日以内の発症が 81.2% (337 件) で、服用開始から 540 日を超えると発症はほぼプラトーに達した。そのうち特に 30 日以内の発症は 115 件 (27.7%)、7 日以内の発症は 15 件 (3.6%) であった。なお、服用開始 90 日以内に発症した割合は VTE で 43.8% (131 件)、ATE では 43.3% (42 件) であった。

3. 血栓塞栓症の推定発症率

2009 年から 2013 年までの 5 年間の 439 件 (VTE 313 件、ATE 103 件、部位不明 23 件) で推定した。すべての OC およびプロゲスチン単剤を合算した 1 万人年あたりの発症率は、VTE が 1.11 (95%CI: 1.00-1.24)、ATE が 0.37 (0.30-0.44)、すべての血栓塞栓症が 1.56 (1.42-1.71) であった。しかし、プロゲスチン世代別にみると第 4 世代 OC が最も高く欧米とほぼ同程度で、プロゲスチン単剤のリスクは欧米同様に低かった。なお、プロゲスチン世代別では、VTE に発症頻度の差が見られたものの ATE ではほとんど差が見られなかった。

4. 死亡率

死亡例のうち 16 例は血栓塞栓症に関連していると考えられ、2009 年から 2013 年における 10 万人年あたりの死亡率は 0.50 (0.30-0.84) と推定された。

[結論]

今回の解析は PMDA に報告された症例に限られるものの、日本の OC 服用者の血栓塞栓症 (特に VTE) の発症率がはじめて明らかになり、発症率は欧米人よりわずかに低い程度であった。日本人における発症頻度は、プロゲスチン世代別にかかわらず服用開始 90 日までが最も発症頻度が高く、以後低下していくことが明らかになった。死亡率は極めて低いですが、処方の際には OC のベネフィットと血栓症リスクを十分に説明し、安全な処方と血栓症の早期発見・早期診断に心がけることが肝要である。