

**Association of Risk for Venous Thromboembolism With Use of Low-Dose
Extended- and Continuous- Cycle Combined Oral Contraceptives
A Safety Study Using the Sentinel Distributed Database**

低用量エストロゲン・プロゲスチン製剤の連続および周期投与における静脈血栓塞栓症の危険性

Li J, Panucci G, Moeny D, et al. JAMA Intern Med. 2018;178:1482-8.

Low dose estrogen progestin (LEP) 製剤および oral contraceptives (OC) 製剤における従来の投与方法は、1 か月に 1 回の休薬期間を設ける周期投与 (21 日実薬 7 日休薬:21/7 周期)であった。しかし、海外では休薬期間をおかない連続投与 (84/7 または 365/0 周期)が以前より行われており、わが国においても、2017 年 4 月より連続投与を用法とする LEP 製剤が発売された。

一方、estradiol ($\leq 35\mu\text{g}$)の使用は、使用しなかった場合と比し静脈血栓塞栓 (VTE)のリスクが 2~3 倍高いことが報告されている。そのため、休薬期間のない LEP 製剤の連続投与は、estrogen の累積投与量が増加し、VTE の発症リスクを高める可能性がある。

米国で行われた本研究は、使用する progestogen を levonorgestrel に固定し、LEP 製剤の連続投与と周期投与における VTE の発症リスクを比較した疫学研究 (後方視的コホート研究)である。本研究は、行政機関の医療データ、処方薬保健請求および人工統計データから構成された Sentinel Distributed Database を用い、研究期間は 2007 年 5 月から 2015 年 9 月で、18~50 歳の米国女性を対象とした。

連続投与群は 210,691 例 (平均年齢 30.4 歳)、周期投与群は 522,316 例 (同 28.8 歳)であった。基礎疾患に関し、連続投与群は周期投与群に比し、心血管・代謝性疾患 (7.2 % vs. 4.7 %)、および婦人科疾患 (39.7 % vs. 32.3 %)がわずかに高かった。

VTE は、連続投与群で 228 例、周期投与群で 297 例に認められ、それぞれの罹患率は、1,000 例・年あたり 1.54 (95 %CI, 1.34-1.74) vs. 0.83 (95 %CI, 0.74-0.93)であった。その結果、連続投与は周期投与と比し、ハザード比 (HR)が 1.84 (95 %CI, 1.53-2.21)となった。

しかし、傾向スコアマッチング実施後では、それぞれの罹患率は 1.44 (95 %CI, 1.24-1.64) vs. 1.09 (95 %CI, 0.92-1.27)となり、調整済みハザード比 (aHR)が 1.32 (95 %CI, 1.07-1.64)まで低下した。傾向スコアをマッチさせたコホートで罹患率の絶対差は 1,000 例・年あたり 0.35 例であり、さらに絶対リスク差は 1,000 例あたり 0.27 例と低い水準であった。以上より、LEP 製剤の連続投与が VTE の発症リスクを高めるとは明確には示されなかった。

本研究の限界として、残存している交絡因子や周期投与群における休薬期間をスキップした可能性があること、LEP 製剤の使用期間に関して連続投与と周期投与の投与期間をマッチさせていない (連続投与の estrogen 投与量が必ずしも高いと言及できない)などの問題が挙げられている。

わが国の報告において、OC 製剤服用者では、服用開始 90 日までが血栓塞栓症の発症頻度が最も高く、以後低下し、1 年半を過ぎる頃からほぼ横ばいになることが知られている。そのため、今後、国内で同様の調査を行う場合、服用開始時期も検討項目に入れる必要があると考えられた。

(2019 年 10 月 文責:評議員・幹事 中林靖)