

# 岡大式の教育資材を用いた不育症患者に対する

## ヘパリン自己注射指導の有用性の検討

岡山大学病院入院棟西4階 ○中村恵子 小野晴美 芳賀真子

岡山大学保健学研究科・大学病院産婦人科不育症外来 中塚幹也

### はじめに

不育症とは、流産、死産、早期新生児死亡などを繰り返し、生児が得られない状態である。当院は、中四国における不育症治療の拠点となっており、多くの女性が受診している。不育症の主要な原因に、抗リン脂質抗体症候群 (Anti-phospholipid syndrome: APS) などの凝固異常があり、標準治療として低用量アスピリンの内服と12時間毎のヘパリンの皮下注射との併用による抗凝固療法が行われている。

2008年より入院棟西4階に産科7床が配置されたため、多くのAPS合併不育症患者(以下患者とする)が、妊娠の判明とともに入院し、ヘパリンの皮下注射を開始している。以前は、ヘパリンの副作用がなく、妊娠経過が順調であることを確認したのちに退院し、近医の外来にて、医療スタッフにより皮下注射を施行してもらっていた。しかし、1日2回の外来通院が必要であるなど、妊婦のQOLの点で問題があった<sup>1) 2)</sup>。このため、2008年4月より、当院では、ヘパリンの自己注射を希望する患者に対して、入院中に自己注射の指導を行うこととした。

全国的にもヘパリンの自己注射が開始されたからの期間は短く、一部の主要な治療拠点でしか行われていないため、インスリンのように注射や薬剤はキット化されておらず、患者教育用の資材も存在していない。このため、当院は、図説ガイド、患者用の自己チェックリスト、看護師によるチェックリストを独自に作成した。これらを用いて、ヘパリンの自己注射開始時から、基本的な知識、薬剤や注

射器材の管理、注射の準備と手技など、各ステップの達成度を評価しながら指導を行っている。

当院での調査<sup>1) 2)</sup>でも、ヘパリン使用のための長期入院は、経済的問題や家族への負担などもあり、患者の苦痛の増強、QOLの低下を招いている。また、患者は、自己注射の注射手技、薬剤や注射器材の保管、事故があった場合の責任の所在など、種々の不安を感じている<sup>1) 2)</sup>。このように、患者は、流産の不安の中、初めての体験である自己注射を行うことに大きなストレスを感じているものも多いと考えられるが、先行の看護研究は少なく<sup>1) 2) 3) 4)</sup>、支援法も確立していない。

本研究では、当院でヘパリンの自己注射を指導する過程で岡大式教育機材やチェックリストが適切であるか、病棟スタッフの指導が有効に行われているかを検討した。

### I. 研究目的

患者がヘパリンの自己注射の指導が安全かつ効果的に行われているかどうか、また、自己注射の手技を習得するまでの問題点やその背景を明らかにし、指導法の改善を目指す。

### II. 研究方法

#### 1. 対象

2008年4月～2009年3月までに当院入院棟西4階において、ヘパリン自己注射の指導を受けた患者41例を対象とした。

#### 2. ヘパリン自己注射の指導方法

入院後、ACT (activated coagulation time : 活性化凝固時間) のデータが安定し、ヘパリ

ン使用量が決定するまで、看護師にてヘパリン注射を施行した。その後、患者と家族の同意のもと、医師の指示に従い、ヘパリン自己注射へ移行した。まず、看護師にて図説ガイドを用いて、手技のデモンストレーションを行った後、患者による自己注射を開始した。また、患者用チェックリストと看護師チェックリストに、達成度（○、△、未達成は空欄）を記入し、2 回連続して○が全ての項目で得られた場合、全項目達成として指導を終了した。

### 3. データ収集および解析

患者用チェックリストと看護師用チェックリストとを比較し、各項目の達成度、問題点、事故の有無などを検討した。また、診療録から、患者背景（年齢、妊娠歴、既往の治療歴、ヘパリン開始の妊娠週数及びヘパリン自己注射開始の妊娠週数など）を把握し、これらの背景の及ぼす影響を検討した。

統計学的解析は、STATCEL2（エクセルアドインソフト）を用いて Mann-Whitney's U 検定を行った。p 値が 0.05 未満の場合を有意、0.1 未満の場合を傾向ありとした。

### 4. 倫理的配慮

研究は倫理委員会看護研究部会で審査され、承認を得た後に行った。収集したデータは個人を特定できないように記号化して管理した。

## III. 結果

対象の患者 41 名のうち、注射手技を日常的に行っている医療従事者は 4 名であり、この 4 名は、看護師によるチェックリストの項目の全てを 2 回で到達していた。

このため、以後の検討は、この 4 名を除いた 37 例で行った。患者背景は表 1 に示す。

### 1. チェックリストの各項目の達成度（看護師による評価）

全項目の達成（2 回連続して問題がなく全項目を満足した場合）には、平均 9 回の自己注射を必要としていた（表 2）。多くの項目は

表 1. 対象の背景

年齢(歳)	33.3±4.1	[24-43]
妊娠(回)	3.0±1.8	[0-8]
流産(回)	2.6±1.7	[0-8]
中絶(回)	0.4±0.7	[0-3]
出産(回)	0.2±0.6	[0-3]
ヘパリン治療の既往	4 例	(10.8%)
カプロシン注射開始時の妊娠週数(週)	6.3±4.5	[0-21]
カプロシン自己注射開始時の妊娠週数(週)	7.5±5.2	[0-23]
カプロシン開始から自己注射まで(日)	9.0±21.0	[0-130]

2~3 回の施行で達成できていたが、「薬液をシリンジに注入後、エア抜き可能」の項目は、平均 6.9 回と多くの回数が必要であった。また、「全部の一連の動作を迷わず行う」も平均 5.8 回かかっていた。これらに伴い、不安は長く続いており、「練習開始時に不安そうな様子がない」は平均 6.5 回、「不安がなく、自信を持って行う」は平均 7.5 回であった。

### 2. チェックリストの各項目の達成度における患者の自己評価と看護師による評価との比較

ほとんどの項目において、自己評価と看護師から見た評価との間に有意な差は見られなかった（表 2）。しかし、「ガイド内容の理解」「物品名の習得」に関しては、看護師から見た評価では、患者の自己評価に比較して、有意に達成が遅かった。また、注射シリンジに薬液を吸った後の「量調整」に関しては、看護師から見た評価では、患者の自己評価に比較して、有意に達成が早かった。

### 3. 患者年齢とチェックリスト達成

34 歳未満の群（n=20）と 34 歳以上の群（n=17）との間で、チェックリストの各項目の達成度（看護師による評価）を比較すると、全体的に 34 歳以上の群で達成に回数がかかっていた（表 3）。統計学的には「全項目の達成」で有意に達成が遅く、「物品名の習得」で多くの回数がかかる傾向があった。

### 4. 流産回数とチェックリスト達成

流産回数が3回未満の群(n=20)と3回以上の群(n=17)との間で、チェックリストの各項目の達成度(看護師による評価)を比較すると、流産3回以上の群では、3回未満の群に比較して、「注射針とシリンジの接続部確認」、「躊躇なく、正確に皮下に針刺入」の項目において、有意に多くの回数がかかっていた(表4)。また、「血液逆流のないことを確認」の項目は、多くの回数がかかる傾向が見られた。しかし、「全項目の達成」回数には有意差は見られなかった。

#### 5. 自己注射開始までの看護師による注射の期間とチェックリスト達成

患者の自己評価では、ヘパリン自己注射までに2日以上看護師による注射を受けた群は、1日以下の群に比較して、「躊躇なく、正確に皮下に針刺入」できるまでの期間が短い傾向が見られた(表5、6)。

#### 6. 患者の不安とチェックリスト達成

患者の自己評価で、「練習開始時に不安がない」の達成が2回未満の群と2回以上かかった群とを比較すると、2回以上の群では、看護師から見た評価で、「薬液バイアルを消毒後、清潔・安全に針をバイアル中央部に刺入」、「薬液をシリンジに注入後、エア抜き可能」、「躊躇なく、正確に皮下に針刺入」、「シリンジを固定し薬液をスムーズに注入」、「不安がなく、自信を持って行う」、「全項目の達成」回数と、多くの項目で有意に達成までに長期間かかっていた(表7、8)。また、「全部の一連の動作を迷わず行う」までの回数も遅れる傾向が見られた。

#### 7. 自己注射指導中のトラブル

37症例中15名で、15回のトラブルが見られた(図1)。準備中のトラブルが半数以上を占めており、また、「注射針が曲がった、接続部より外れて飛んだ」など注射針に関連したトラブルが8割を占めていた。

#### IV. 考察

チェックリストの項目は、注射手技を日常的に行っている医療従事者4名にとっては、容易に到達できる基本的な項目であった。しかし、今回の調査結果から、医療関係ではない一般人にとっては、習熟するのに平均9回(4.5日)を要することが明らかになった。また、各種のトラブルも発生していた。

現時点では、ヘパリンの自己注射は、インスリンのように、注射器材はキット化されておらず、技術的にも煩雑であり、トラブルを防止するためにも、今後の器材のキット化が望まれる。手技の点では、特に、「薬液をシリンジに注入後、エア抜き可能」の項目は多くの回数が必要であった。これに関しては、実際に注射を行わなくても練習できる手技であり、練習用の資材を用いることで上達が早いと考えられる。また、不安に関わる項目に関してもこのような練習で克服する期間が短縮できる可能性がある。

患者の自己評価と、看護師による評価はほとんどの項目で大差を認めず、正確な自己評価が行われていると考えられた。しかし、看護師により、「薬液量の調整」はできていると評価されているにも関わらず、自己評価では達成できていないとしており、正しいかどうか自信のないまま行っていることが推測される。1.0mlのシリンジで正確に0.2mlの液量に合わせることは、困難な場合も多く、ある程度の許容範囲があることも指導すべきである。もし、患者が自己評価で達成としているが、看護師は達成していないと評価している項目があった場合は、医療事故につながる可能性があり、特に、その詳細について話し合いを行い、再指導をする必要がある。

また、高齢妊婦では、物品名を覚えるのが遅めになるなど、多くの項目で達成が遅い傾向が見られ、全項目達成までの期間も2回(1日)長くかかっていた。さらに、年齢とも関連するが、流産回数が多い群でも、達成まで

に時間のかかる項目が見られた。よって、今回の調査から、看護師が指導を行う場合には、患者の背景により達成しにくい項目が異なることに配慮する必要があることが明らかになった。

今回の調査で、患者の不安が、「全項目の達成」までの回数に大きく影響を及ぼしていることが判明した。インスリン自己注射導入における研究<sup>5)</sup><sup>6)</sup>でも、自己注射開始時には不安を感じた者が多く、心理面からのアプローチを含め個々の患者に合った適切な指導が重要であるとされている。患者は、流産をせず、妊娠が順調に経過するかどうかといった不安も重なっているため、単純ではないと考えられる。

不安を軽減するには、その不安の原因が何であるのかを明らかにすることが必要である。特に、チェックリストの中でも、手技に関する項目は、前述の練習や、看護師による注射を詳細に解説しながら行うことも有効であると考える。実際、2日以上、看護師による注射を受けてから、自己注射を開始した場合は、「躊躇なく、正確に皮下に針刺入」できるまでの期間が短い傾向が見られた。しかし、全項目達成までの期間では、有意差は見られず、単に、2日以上、看護師による注射を行うだけでは有効な対策ではない。

多忙な勤務の中ではあるが、「患者に詳細な説明をしながら見本を見せる」、「質問を受ける」などの配慮が必要である。これにより、患者が自己注射に移行する前に、少しでも恐怖心を取り除き、順調に自己注射への導入につながっていくと考えられる。

今後の課題として、患者がトラブルを起こすことなく、正確な技術を効率的に習得するためには、看護師サイドでの指導法の見直しを図り、看護師は自己注射開始前、あるいは、開始後も、患者背景やヘパリン自己注射に対するイメージを把握し、個々に合わせた指導計画を立てていく必要がある。

## V. 結論

ヘパリン自己注射の指導では、患者の年齢などの個別性を十分に配慮して柔軟に対応することが重要であることが明らかになった。特に、患者の不安の程度と達成までの回数とは関連しており、看護師は、患者の不安の程度やその原因を十分に把握して指導を行う必要がある。

患者に対する岡大式の教育資材を用いたヘパリン自己注射導入は、概ね、問題なく行われていたが、自己注射の準備段階の習得に時間を要したり、技術が不安定であったり、あるいは、トラブルが発生していた。今後は、患者によって、自己注射を開始する前に練習用器材を用いるなどの改善策も考慮すべきである。また、看護師サイドの指導法の見直しや、各個人の観察能力、指導能力の向上の努力も続けたい。

## 文献

- 1) 川上舞子、他：凝固障害を伴う不育症患者のヘパリン注射に対する希望調査、岡山県母性衛生 24：42-43、2008
- 2) 山下真由、他：不育症例に対するヘパリン注射の負担と自己注射への意識、母性衛生 49 巻 3 号、P151、2008
- 3) 山田久美子、他：カプロシン自己注射を行う妊婦への保健指導—アンケート調査から—、母性衛生 49 巻 3 号、P151、2008
- 4) 木村恵子、他：ヘパリンカルシウム自己注射を行う妊婦への保健指導の実態調査に関する研究、医療、57 巻、P198、2003
- 5) 窪田愛、他：インスリン自己注射導入への糖尿病療養指導士としての関与、日本病院薬剤師会雑誌 43 巻 2 号、P197-200、2007
- 6) 橋本知佳、他：外来通院でインスリン自己注射を行っている糖尿病患者の導入時ならびに現状の課題、看護総合科学研究会誌 9 巻 3 号、P33-48、2006



表 2 患者と看護師とチェックリスト項目の分析結果

項目	患者 n=37	看護師 n=37	P 値
ガイド内容の理解	2.3±0.9	3.5±2.3	0.003*
物品名の習得	2.4±1.4	4.2±2.9	0.048*
説明の理解	2.6±1.2	3.4±2.1	0.979
練習開始時に不安な様子がない	5.4±5.4	6.5±3.5	0.830
手洗い	2.1±0.4	2.5±1.6	0.877
準備用スペース確保	2.0±0.2	2.2±0.5	0.933
注射針とシリンジの接続部確認	2.4±0.8	2.7±1.0	0.935
薬液バイアルを消毒後、清潔・安全に針をバイアル中央部に刺入	2.2±0.5	2.6±0.9	0.986
薬液をシリンジに注入後、エア抜き量調整	6.8±3.4	6.9±3.8	0.540
安全なりキャップ	2.8±1.4	3.1±1.8	0.773
注射部位を消毒し、清潔に保つ	2.3±0.7	2.5±0.9	0.918
躊躇なく、正確に皮下に針刺入	5.3±5.1	5.0±3.0	0.394
逆血確認	3.5±1.9	3.8±2.2	0.710
シリンジを固定し薬液を注入	4.2±2.6	3.8±1.9	0.271
安全に抜針し、止血	2.8±1.1	3.0±1.3	0.829
容器に安全に廃棄	2.6±0.9	3.7±2.3	0.174
目の届かないところに管理	2.2±0.5	2.5±1.6	0.816
全部を清潔に行う	2.7±1.3	3.5±1.8	0.996
全部の一連の動作を迷わず行う	5.9±2.9	5.8±2.4	0.378
不安がなく、自信を持って行う	7.5±3.9	7.5±3.2	0.555
使用前、使用後の物品を保管	2.1±0.3	2.2±0.5	0.917
到達回数	9.1±5.1	9.2±3.3	0.571

表 3 年齢と看護師チェックリスト項目の分析結果

看護師チェックリスト項目	34 歳未満 n=20	34 歳以上 n=17	P 値
ガイド内容の理解	3.3±1.8	3.7±1.9	0.366
物品名の習得	3.7±2.5	4.8±3.3	0.064
説明の理解	3.2±1.6	3.7±2.6	0.571
練習開始時に不安な様子がない	5.8±2.8	7.4±4.1	0.192
手洗い	2.3±0.8	2.6±2.2	0.849
準備用スペース確保	2.3±0.6	2.1±0.3	0.475
注射針とシリンジの接続部確認	2.7±1.0	2.8±1.1	0.878
薬液バイアルを消毒後、清潔・安全に針をバイアル中央部に刺入	2.7±0.9	2.5±0.8	0.821
薬液をシリンジに注入後、エア抜き量調整	6.2±2.9	7.8±4.6	0.382
安全なりキャップ	3.7±2.0	4.1±2.1	0.355
注射部位を消毒し、清潔に保つ	2.8±1.3	3.4±2.2	0.888
躊躇なく、正確に皮下に針刺入	4.6±2.9	5.6±3.1	0.331
逆血確認	3.2±1.3	4.5±3.0	0.251
シリンジを固定し薬液を注入	3.7±1.7	4.0±2.2	0.838
安全に抜針し、止血	2.8±1.1	3.3±1.5	0.211
目の届かないところに管理	2.8±2.2	2.2±0.4	0.402
全部を清潔に行う	3.5±1.8	3.8±2.0	0.863
全部の一連の動作を迷わず行う	5.2±1.8	8.6±2.8	0.153
不安がなく、自信を持って行う	6.7±2.2	8.4±4.0	0.157
使用前、使用後の物品を保管	2.2±0.6	2.3±0.5	0.391
到達回数	8.2±2.6	10.4±	0.035

表 4 流産回数と看護師チェックリスト項目の分析結果

看護師チェックリスト項目	流産 3 回未満 n=20	流産 3 回以上 n=17	P 値
ガイド内容の理解	3.4±1.8	3.6±2.9	0.777
物品名の習得	4.1±2.7	4.3±3.2	0.165
説明の理解	3.0±1.4	3.9±2.7	0.516
練習開始時に不安な様子がない	6.3±3.2	6.8±3.8	0.806
手洗い	2.4±0.8	2.6±2.2	0.536
準備用スペース確保	2.2±0.8	2.2±0.4	0.317
注射針とシリンジの接続部確認	2.4±0.6	3.2±1.3	0.030*
薬液バイアルを消毒後、清潔・安全に針をバイアル中央部に刺入	2.4±0.8	2.8±1.0	0.118
薬液をシリンジに注入後、エア抜き量調整	3.6±1.8	4.2±2.2	0.471
安全なりキャップ	3.3±2.0	2.8±1.5	0.868
注射部位を消毒し、清潔に保つ	2.5±0.6	2.6±1.2	0.676
躊躇なく、正確に皮下に針刺入	4.2±2.3	6.1±3.4	0.048*
逆血確認	4.0±2.0	3.4±2.6	0.082
シリンジを固定し薬液を注入	3.7±1.6	4.0±2.3	0.982
安全に抜針し、止血	2.9±1.2	3.1±1.5	0.633
容器に安全に廃棄	4.3±2.8	3.1±1.7	0.743
目の届かないところに管理	2.8±2.2	2.2±0.4	0.296
全部を清潔に行う	2.8±1.1	4.3±2.2	0.160
全部の一連の動作を迷わず行う	5.9±2.2	5.8±2.6	0.721
不安がなく、自信を持って行う	7.1±2.8	7.9±3.7	0.480
使用前、使用後の物品を保管	2.3±0.6	2.2±0.4	0.416
到達回数	9.4±3.3	9.0±3.4	0.842

表 5 ヘパリン開始日数と本人チェックリスト項目の分析結果

本人チェックリスト項目	ヘパリン開始までの日数 日未満 n=14	ヘパリン開始までの日数 2 日未満 n=23	P 値
ガイド内容の理解	2.1±1.1	2.5±1.1	0.115
物品名の習得	2.7±4.3	3.3±3.0	0.307
説明の理解	2.2±1.4	2.8±1.4	0.241
練習開始時に不安な様子がない	5.9±4.0	5.1±4.0	0.800
手洗い	2.1±0.5	2.1±0.5	0.641
準備用スペース確保	2.0±0.2	2.0±0.2	0.719
注射針とシリンジの接続部確認	2.2±0.9	2.5±0.9	0.260
薬液バイアルを消毒後、清潔・安全に針をバイアル中央部に刺入	2.1±0.5	2.2±0.5	0.428
薬液をシリンジに注入後、エア抜き量調整	7.0±3.7	6.7±3.7	0.669
安全なりキャップ	5.3±2.9	5.0±2.9	0.666
注射部位を消毒し、清潔に保つ	3.0±1.0	2.6±1.0	0.810
躊躇なく、正確に皮下に針刺入	2.1±0.8	2.3±0.8	0.520
逆血確認	6.3±3.0	4.7±3.0	0.063
シリンジを固定し薬液を注入	3.1±2.3	3.7±2.3	0.921
安全に抜針し、止血	3.9±2.7	4.3±2.7	0.834
容器に安全に廃棄	2.8±1.1	2.7±1.1	0.881
目の届かないところに管理	2.5±1.0	2.6±1.0	0.341
全部を清潔に行う	2.3±0.3	2.0±0.3	0.415
全部の一連の動作を迷わず行う	2.7±1.4	2.6±1.4	0.852
不安がなく、自信を持って行う	6.1±3.1	5.7±3.1	0.743
到達回数	8.1±3.8	7.1±3.8	0.624

表 6. ヘパリン開始日数と看護師チェックリスト項目の分析結果

看護師チェックリスト項目	ヘパリン 開始まで の日数 1	ヘパリン 開始まで の日数 2	P 値
	日未満 n=14	日未満 n=23	
ガイド内容の理解	2.9±2.8	3.9±2.8	0.091
物品名の習得	3.6±3.1	4.6±3.1	0.086
説明の理解	3.0±2.4	3.7±2.4	0.607
練習開始時に不安な様子がない	5.4±3.7	7.1±3.7	0.147
手洗い	2.4±1.9	2.5±1.9	0.494
準備用スペース確保	2.4±0.3	2.1±0.1	0.106
注射針とシリンジの接続部確認	2.7±1.1	2.7±1.1	0.888
薬液バイアルを消毒後、清潔・安全に針をバイアル中央部に刺入	2.9±0.7	2.4±0.7	0.205
薬液をシリンジに注入後、エア抜き	7.8±3.5	6.4±3.5	0.270
量調整	3.9±2.1	3.8±2.1	0.675
安全なリキャップ	3.6±1.3	2.8±1.3	0.438
注射部位を消毒し、清潔に保つ	2.5±0.8	2.5±0.8	0.563
躊躇なく、正確に皮下に針刺入	4.9±2.9	5.1±2.9	0.751
逆血確認	3.2±2.7	4.0±2.7	0.694
シリンジを固定し薬液を注入	3.9±1.1	3.8±1.1	0.617
安全に抜針し、止血	3.0±1.4	3.0±1.4	0.813
容器に安全に廃棄	4.5±1.7	3.3±1.7	0.698
目の届かないところに管理	3.0±0.4	2.2±0.4	0.437
全部を清潔に行う	3.8±1.9	3.5±1.9	0.852
全部の一連の動作を迷わず行う	4.8±2.7	6.4±2.7	0.067
不安がなく、自信を持って行う	6.8±3.6	7.9±3.6	0.403
到達回数	9.6±3.3	9.0±3.3	0.874

表 7. 不安と本人チェックリスト項目の分析結果

本人チェックリスト項目	不安消 失まで 2 回未満 で到達 n=12	不安消 失まで 2 回以上 で到達 n=25	P 値
	ガイド内容の理解	2.2±0.4	
物品名の習得	2.3±0.6	2.4±1.1	0.040*
説明の理解	2.3±0.9	2.8±1.4	0.133
手洗い	2.3±0.6	2.1±0.3	0.399
準備用スペース確保	2.0±0.0	2.1±0.3	0.320
注射針とシリンジの接続部確認	2.3±0.6	2.5±0.9	0.436
薬液バイアルを消毒後、清潔・安全に針をバイアル中央部に刺入	2.1±0.3	2.2±0.6	0.494
薬液をシリンジに注入後、エア抜き	4.3±2.0	8.0±3.3	0.0008*
量調整	4.5±2.5	5.4±2.7	0.338
安全なリキャップ	2.9±1.8	2.7±1.1	0.954
注射部位を消毒し、清潔に保つ	2.1±0.3	2.4±0.8	0.243
躊躇なく、正確に皮下に針刺入	2.7±0.8	6.6±5.9	0.0003*
逆血確認	2.7±1.2	3.8±2.1	0.044*
シリンジを固定し薬液を注入	3.0±1.8	4.7±2.9	0.025*
安全に抜針し、止血	2.4±0.7	2.9±1.2	0.277
容器に安全に廃棄	2.8±1.2	2.4±0.6	0.624
目の届かないところに管理	2.2±0.6	2.2±0.4	0.220
全部を清潔に行う	2.5±0.9	2.7±1.4	0.793
全部の一連の動作を迷わず行う	3.8±1.7	6.8±2.8	0.015*
不安がなく、自信を持って行う	4.4±2.2	8.8±3.8	0.007*
使用前、使用後の物品を保管	2.0±0.0	2.1±0.4	0.940
到達回数	5.9±2.2	10.6±5.7	0.0025*

表 8. 不安と看護師チェックリスト項目の分析結果

看護師チェックリスト項目	不安消 失まで 2 回未満 で到達 n=12	不安消 失まで 2 回以上 で到達 n=25	P 値
	ガイド内容の理解	2.3±0.8	
物品名の習得	2.5±0.8	4.6±2.9	0.056
説明の理解	2.3±0.8	3.6±2.1	0.120
手洗い	2.5±1.2	2.5±1.7	0.897
準備用スペース確保	2.0±0.0	2.2±0.5	0.246
注射針とシリンジの接続部確認	2.8±1.6	2.7±1.0	0.747
薬液バイアルを消毒後、清潔・安全に針をバイアル中央部に刺入	2.0±0.0	2.7±0.9	0.034*
薬液をシリンジに注入後、エア抜き	4.0±2.5	7.5±3.6	0.028*
量調整	3.3±1.6	4.0±2.1	0.498
安全なリキャップ	2.5±0.5	3.2±2.0	0.536
注射部位を消毒し、清潔に保つ	2.3±0.8	2.5±0.9	0.419
躊躇なく、正確に皮下に針刺入	2.8±1.3	5.5±3.1	0.015*
逆血確認	3.0±1.7	3.9±2.4	0.291
シリンジを固定し薬液を注入	2.2±0.4	4.2±1.8	0.008*
安全に抜針し、止血	2.3±0.8	3.1±1.3	0.091
容器に安全に廃棄	2.8±1.5	4.0±2.5	0.581
目の届かないところに管理	2.0±0.0	2.6±1.8	0.130
全部を清潔に行う	2.7±1.0	3.7±1.8	0.228
全部の一連の動作を迷わず行う	4.2±1.5	6.1±2.4	0.068
不安がなく、自信を持って行う	4.3±2.5	8.1±2.8	0.0061*
使用前、使用後の物品を保管	2.0±0.0	2.3±0.5	0.924
到達回数	6.0±2.1	9.8±3.1	0.007*

\*P&lt;0.05

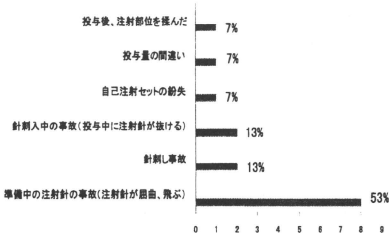


図 1. アクシデント件数

# 不育症症例における初診時の顕在性不安の検討

岡山大学大学院 保健学研究科<sup>1)</sup>

岡山県不妊専門相談センター「不妊・不育とこころの相談室」<sup>2)</sup>

岡山大学病院 産科婦人科<sup>3)</sup>, 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科<sup>4)</sup>

江見 弥生<sup>1,2)</sup>, 莎 如拉<sup>3,4)</sup>, 松田 美和<sup>2,3,4)</sup>

清水 恵子<sup>3,4)</sup>, 小谷早葉子<sup>2,3)</sup>, 菊池由加<sup>予2,3)</sup>

鎌田 泰彦<sup>2,3)</sup>, 平松 祐司<sup>3,4)</sup>, 中塚 幹也<sup>1,2,3)</sup>

## 【目的】

不育症の女性では、繰り返される流産経験に伴う悲しみから抑うつ傾向が認められることがある。また、不育症治療を目的に医療施設を受診した場合も、その後の妊娠に対して不安を抱えている場合も多いと予測される<sup>1)</sup>。本研究では、不育症の女性の顕在性不安を評価し、その支援について検討した。

## 【方法】

2008年5月～2009年6月に岡山大学病院産科婦人科不育症外来を受診し、同意の得られた不育症女性75名を対象とし、自己記入式質問紙調査を施行した。顕在性不安の評価には、顕在性不安尺度である Manifest Anxiety Scale (MAS) の日本語版を用いた。

## 【成績】

対象の年齢は、 $33.1 \pm 4.1$  (mean  $\pm$  S.D.) [21～41]歳、既往流産回数は  $2.9 \pm 1.5$  [1～7]回、うち、生児を獲得していた女性は16名 (21.3%) であった。

MAS得点は、 $15.8 \pm 6.1$  [2～35] であり、不安障害領域である22点以上の女性は6名 (8.0%)、うつ病領域である27点以上の女性は3名 (6.2%) 存在していた。

年齢とMAS得点との間には、弱い相関が認められた ( $r=0.219$ ,  $p<0.04$ )。高齢妊娠・出産の区切りとなる35歳で、対象を2群に分けてMAS得点を比較すると、34歳以下の群 ( $n=48$ ) は  $15.9 \pm 6.0$ 、35歳以上の群 ( $n=27$ ) は  $15.5 \pm 6.5$  であり、両群間に有意差は認められなかった。しかし、年代別に分類すると、20代 ( $n=12$ ) は  $19.7 \pm 6.5$ 、30代 ( $n=59$ ) は  $15.1 \pm 5.8$ 、40代 ( $n=4$ ) は  $13.3 \pm 6.6$  であり、20代は30代に比較して、有意に高かった ( $p<0.05$ )。

流産回数とMAS得点の間にも弱い相関が認められた ( $r=0.224$ ,  $p<0.05$ )。習慣性流産とされる流産回数3回で、対象を2群に分けてMAS得点を比較すると、流産回数3回以下の群 ( $n=57$ ) は  $15.2 \pm 5.1$ 、4回以上の群 ( $n=18$ ) は  $17.6 \pm 8.6$  であり、両群間に有意差は認められなかった。

また、生児の有無とMAS得点との関連について見てみると、生児なし群 ( $n=59$ ) は  $14.9 \pm 5.8$ 、生児あり群は  $18.8 \pm 6.5$  であり、両群間に有意差は認められなかった。

背景をさらに検討するため、流死産回数と生児の有無により4群に分けてMAS得点を比較したところ、流死産3回以下かつ生児なし群 (n=45) は  $14.8 \pm 5.2$ 、流死産3回以下かつ生児あり群 (n=12) は  $16.7 \pm 4.6$ 、流死産4回以上かつ生児なし群 (n=14) は  $15.4 \pm 7.7$ 、流死産4回以上かつ生児あり群 (n=4) は  $25.3 \pm 7.9$  であり、流死産4回以上の中でも、生児あり群は生児なし群に比較して有意に高かった ( $p < 0.02$ )。

#### [考察]

今回の対象者は、流死産後、数ヶ月の間に当院不育症外来を受診していたが、MASを使用することで、不安障害領域やうつ病領域に入る女性が含まれていることが分かった。この点を考慮した対応を行うためにも、MASは有用である。

流死産回数4回以上の女性を見てみると、生児のある女性は、生児のいない女性に比較してMAS得点は有意に高かった。この流死産4回以上で生児のある女性は全て生児を獲得後に流死産を経験していた。このことから、必ずしも子どもがいることで、不育症のために精神的に不安定な状態にあることが緩和されるとは限らないことが示唆され、また、かえって、問題なく生児を獲得した後に流死産を繰り返したことで、自分の身体の変化を感じ、不安が増強されている可能性も考えられた。

#### [結論]

MASは、不育症外来受診者の不安傾向の把握に有用であると考えられた。また、この不安傾向には、年齢や妊娠歴が影響している可能性が示唆された。

#### [文献]

- 1) 矢富 茜, 久下さくら, 三谷久美子, 奥村永里子, 難波沙由里, 米藤由貴, 江見弥生, 中塚幹也. 流・死産後の環境と不育症女性の心理. 岡山県母性衛生 25 : 30-31, 2009.

## 外来診療マニュアル

周産期

### 1. 流産・習慣流産

下屋浩一郎 石田 剛 張 良実 潮田至央  
郭 翔志 中村隆文 中井祐一郎

## 第二部 I. 周産期

# 1. 流産・習慣流産

下屋浩一郎\* 石田 剛\* 張 良実\* 潮田 至央\*  
郭 翔志\* 中村 隆文\* 中井祐一郎\*

流産は「妊娠22週未満の妊娠中絶」と定義されており、自然に中絶される場合を自然流産、人工的に中絶される場合を人工流産に分類される。臨床的に診断された妊娠の約15%が自然流産に終わるといわれている。連続3回以上の流産の繰り返しを習慣流産 (habitual abortion) と定義している。最近の報告ではわが国の習慣流産の頻度は1.5%とされている。

## I. 流産

流産は「妊娠22週未満の妊娠中絶」と定義されており、自然に中絶される場合を自然流産 (spontaneous abortion)、人工的に中絶される場合を人工流産 (induced abortion, therapeutic abortion, artificial abortion) に分類される。流産はその発生時期によって二つに分類され、早期流産 (early abortion) とは妊娠12週未満の流産、後期流産 (late abortion) は妊娠12週以降22週未満の流産と定義されている。平成21年度厚生労働省研究班 (不妊症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究) 「本邦における不妊症患者の頻度調査」(杉浦ら) によると妊娠経験者の41%が流産を経験していた。臨床的に診断された妊娠の約15%が自然流産に終わるといわれている。厚生省心身障害研究班報告 (平成3~5年度) による自然流産の頻度は14.9%であり、早期流産は13.3%、後期流産は1.6%である。妊娠の定義は「妊娠とは受精卵の着床に始まり、胎芽または胎児および付属物の排出をもって終わる」となっており、

妊娠と診断される以前の流産が存在することになり、この頻度はかなり高いと推測されている。尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin : hCG) あるいは血中hCGにより妊娠と診断されるも、超音波検査によって胎嚢が確認される以前に流産に終わるものは、化学的妊娠 (chemical pregnancy) などの名称で呼ばれることがある。一般に母体年齢が上昇すると流産率が増加することが知られている。Wilcox らは221例について追跡を行い、1周期当たりの臨床的に診断しうる妊娠率が25%で、臨床的に認識できない妊娠を含むと妊娠率が32%になることを明らかにした。臨床的妊娠の12%が流産となり、chemical pregnancy を含むと31%が流産となることを示した<sup>1)</sup>。また Regan らによる630例での検討では、流産率は12%であると報告している<sup>2)</sup>。

### 1. 臨床的な形式による分類

#### 1) 切迫流産 (Threatened abortion)

胎芽あるいは胎児およびその付属物はすべて排出されておらず、子宮口も閉鎖している状態で、少量の子宮出血がある場合、下腹痛の有無にかかわらず切迫流産といわれる。流産への移行状態と考えられ、正常妊娠過程への復帰が可能である状態とされているが、必ずしも流産の状態を表現したのではなく、初期妊娠時の子宮出血を主徴とした症状に対する名称である。

\*Koichiro SHIMOYAMA, Tsuyoshi ISHIDA, Yoshimi CHOU, Norichika USHIODA, Shouji KAKU, Takafumi NAKAMURA, Yuichiro NAKAI  
川崎医科大学産婦人科学教室  
〒701-0192 倉敷市松島577

妊娠中期では、ときに子宮頸管の開大と胎胞の形成をみることもある。

## 2) 進行流産 (Inevitable abortion)

胎芽あるいは胎児およびその付属物はいまだ排出されていないが、流産は開始し、子宮頸管は開大し、子宮出血も増量している状態で、保存治療の対象とはならず、やがて胎芽あるいは胎児は排出されるに至る。出血や下腹痛が強くなり、子宮収縮薬の投与による自然排泄あるいは流産手術 (子宮内容除去術) を必要とする。

## 3) 完全流産 (Complete abortion)

流産の際に、胎芽あるいは胎児とその付属物が完全に排出された状態をいう。多くの場合、流産後子宮はよく収縮し、子宮口は閉鎖する。

## 4) 不全流産 (Incomplete abortion)

流産の際に、胎芽あるいは胎児とその付属物が完全に排出されず、一部が子宮内に残存し、子宮が十分に収縮せず、子宮口も閉鎖しないで、出血などの症状が持続している状態をいい、子宮収縮薬の投与あるいは子宮内容除去術を必要とする。

## 5) 稽留流産 (Missed abortion)

胎芽あるいは胎児が子宮内で死亡後、症状がなく子宮内に停滞している状態をいう。このように一般に症状を示さない場合をいう。待機して流産が進行して子宮内容物の自然排泄を待つ場合と流産手術 (子宮内容除去術) があるが、流産手術が選択されることが多い。

## 6) 感染流産 (Infected abortion)

性器感染を伴った流産をいうが、通常、流産経過中に子宮内感染が起こった状態であり、発熱、子宮腔から膿性分泌物の流出などの症状をみる。放置すれば敗血症へと進行することもあり、敗血症性流産 (septic abortion) ともいわれるようになる。ときにショックや播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation syndrome: DIC) を併発して重篤な状態になることがある。

## 2. 流産の原因

早期流産の原因として自然流産の原因は胎児側、母体側など多岐にわたっているが、可能性

が推測されているのみで実証されていないものも多い。胎児あるいは胎芽の染色体異常が、早期流産の最大の原因である。早期流産の胎児あるいは絨毛の染色体検査を行うと、その50～60%に染色体異常が認められる。内分泌異常として黄体機能不全が流産を引き起こすか否かについては、いまだ結論が得られていない。早期流産において血中hCGやプロゲステロンの低下が認められることがあるが、これが流産の原因なのか結果なのかは議論の多いところである。早期流産においては、胎児死亡の二次的変化としてホルモンの低下が起こると考えられており、妊娠と診断されてからのホルモン療法の効果は否定的な意見が多い<sup>3)</sup>。一方、超早期の流産については、黄体機能不全の関与を否定できない。しかしながら、超早期の流産についても受精卵の染色体異常による自然淘汰が多いことから、どこまで黄体機能不全が関与しているかは不明である。母体疾患による流産要因としては糖尿病がある。コントロール不良の糖尿病は早期流産が多く、それは胎児奇形によると考えられている。しかしながら妊娠前から良好にコントロールされていれば、流産率の増加はない<sup>4)</sup>。甲状腺機能異常では甲状腺機能低下症において早期流産が多いことが知られており、甲状腺ホルモン低下による代謝の低下がその一因であると考えられているが、高プロラクチン血症を介した機序も考えられている。また甲状腺機能亢進症においても早期流産が多いといわれており、これは甲状腺機能を正常化することによって予防することができる。その他の内分泌機能異常として高プロラクチン血症や潜在性高プロラクチン血症などのプロラクチンの異常が、流産に直接的あるいは黄体機能不全を介して関与していると考えられている。多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic ovary syndrome: PCOS) を有する場合、患者の黄体ホルモン (lutinizing hormone: LH) 分泌亢進とアンドロゲンレベルの上昇が報告され、これが流産の要因となりうると報告されている<sup>5)</sup>。しかしながらPCOSの有無による流産率には差はないという

報告も多く、PCOSが流産の原因となるかに関してもいまだに議論の多いところである。習慣流産と自己抗体との関連で重要なものは抗リン脂質抗体であるループスアンチコアグラント(LAC)と抗カルジオリビン抗体(ACA)の二つである。抗リン脂質抗体症候群と妊娠中期以降のfetal lossとの関連は確認されているが、初期流産とACAまたはLACとの間の相関についてはいまだに見解が一致していない。流産と嗜好品との関連では喫煙は流産率を有意に上昇させることが報告されている。喫煙によって染色体異常のない流産(euploid abortion)が増加することが報告されている<sup>6)</sup>。また妊娠8週までに頻回に飲酒すると流産率が増加することが報告されている<sup>7)</sup>。また過度のコーヒー摂取は流産率を2倍に上昇するが、中等量では影響されないという報告があり、カフェインと流産との間に因果関係がある可能性を示している<sup>8)</sup>。

妊娠12週以降22週未満の後期流産においては、その原因が早期流産と異なり胎児側の原因ではなく、母体側の因子の割合が増加する。早期流産に比べてその割合は減少するものの、流産の30~40%において染色体異常が認められている。これに染色体が正常な胎児異常を加えると約50%において胎児側の因子があると考えられている。母体の因子としては感染、頸管無力症、子宮奇形、子宮筋腫、多胎妊娠などが挙げられる。

感染と後期流産との関連に関しては、絨毛羊膜炎と細菌性陰症が重要視されている。妊娠14~24週で子宮収縮を伴わず子宮頸管が2cm以上に開大した33症例に対して羊水穿刺を行い、17症例(51.5%)に細菌を検出したと報告しており、細菌性陰症の意義を指摘している<sup>9)</sup>。McGregorらは1,260例の妊婦に対して検討を行い、細菌性陰症の治療を行わなかった妊婦では妊娠22週未満での自然流産の危険率が3.1倍になると報告している<sup>10)</sup>。しかしながら、全妊婦に対して細菌性陰症のスクリーニングを行うことの意義については疑問視されている。ま

た腎盂腎炎などの感染も流早産の原因となることが知られており、そのため無症候性細菌尿であっても妊娠中は治療の対象となり、妊娠初期にその検索を行うことが重要である。頸管無力症は全妊娠中の0.05~1%に認められるとされ、後期流産の原因の15~20%を占めるとされている。子宮の奇形は後期流産、前期破水、早産の頻度が上昇すると報告されている。子宮奇形によって流産に至る原因として、子宮への血流不全のため胎盤の形成が障害されること、子宮腔の縮小が起こることが考えられている。子宮筋腫があり、自然流産の既往のある女性では、子宮筋腫核出術によって妊娠継続率が向上する<sup>11)</sup>。無治療のAsherman症候群では45%が妊娠し、その妊娠の40%が流産に、23%が早産に至ると報告されている。一方、癒着剝離を行った場合、52%が妊娠し、その妊娠の63%が正産に至り、流産率は23%であった<sup>12)</sup>。365例に子宮鏡下の癒着剝離を行い、その84%に正常月経周期を回復し、挙児希望患者の84%が妊娠に成功し、7%が流産したのみで93%が正産に至ったと報告している<sup>13)</sup>。

### 3. 流産の症状

流産の症状は一般に性器出血および下腹痛である。しかしながら性器出血は妊娠中にしばしば認められる症状であり、20~25%の妊婦に妊娠初期に性器出血を認めることが報告されている。妊娠初期に性器出血を認めたもののうち約半数が流産に至る。妊娠後期流産の場合、出血に加えて子宮収縮、子宮口の開大または頸管の短縮、胎胞の腔内脱出などを認めることがある。

### 4. 流産の診断

正常な妊娠経過では妊娠4週0日前後から尿中にhCGが検出されるようになり、経膈超音波検査で妊娠4週中頃から子宮内に胎嚢を認めようになり、さらに妊娠5週中頃から6週前半に胎児心拍が検出されるようになる。早期流産の診断には正確な妊娠週数の決定が重要であり、その週数の決定には最終月経、基礎体温などによる排卵日の推定、妊娠反応陽性日からの推定などを総合して決定する必要がある。正常



な妊娠では、通常48時間で血中のhCG濃度は2倍に増加し、48時間で50%以下の増加しか認められない場合は、強く異常妊娠が疑われる。後期流産の場合、胎児心拍の有無、経鏡診および内診による出血の有無、子宮口の開大、腔内への胎胞脱出の有無、経陰超音波検査による内子宮口の開大、頸管の短縮などを検索する。妊娠14週以降であれば子宮内の感染の可能性もあるので子宮収縮などの所見が認められれば必要に応じて感染徴候の有無についても検討する。

### 5. 流産の治療

流産の治療はその臨床的病態によって異なる。妊娠初期の切迫流産に対する治療としては一般に安静を指示することが多いが、その医学的根拠は明らかでない。また、黄体ホルモンやhCGによる治療も過去においては行われていたが、有効性は明らかでない。妊娠初期の流産の診断が確定した場合、日本では子宮内容除去術を行うことが一般的であるが、海外においては薬剤（抗プロゲステロン剤、プロスタグランジン製剤、メトトレキサートなど）を用いた方法も行われている。また、稽留流産の際に十分にインフォームドコンセントを行った上で自然流産を待つという待機療法を行う選択肢もある。なお、Rh(-)の妊婦で配偶者がRh(+)である場合に感作される可能性があり、抗D抗体の投与が必要となる。後期流産においては破水、頸管無力症、胎児および胎盤の異常などを伴うことがある。このうち胎児死亡や破水以外に流産の予防や治療が可能なものが管理の対象となる。細菌性陰症が見つかった場合、その治療（メトロニダゾール、クリンダマイシン）を行う。一方、絨毛羊膜炎が原因となった切迫流産の場合、母体の治療を目的に抗生物質の投与を行う。また子宮収縮が生じている場合、子宮収縮抑制薬の投与を行う。頸管無力症の診断が正確になされている場合には頸管縫縮術を行う。明らかな感染を伴う場合や頸管無力症を伴う場合を除くと入院加療の有用性については明らかではない。

## II. 習慣流産

妊娠は成立するものの流早産や死産が繰り返されて生児が得られない状態を不育症と呼ぶ。また連続3回以上の流産の繰り返しを習慣流産(habitual abortion)と定義している。また反復流産(recurrent abortion)は連続2回の自然流産の繰り返しを定義する。Recurrent pregnancy loss(RPL)は連続2回以上の流早産・死産を繰り返し、生児を得られない状態をいう。習慣流産は、初回の妊娠以後連続的に流産を繰り返す原発性習慣流産と、生児を得た後で流産を繰り返す続発性習慣流産の二つに分類される。胎芽の約15%は初期流産に至り、そのうち50~60%には明らかな染色体異常が認められる。わが国では連続3回以上の流産の繰り返しを習慣流産と定義しているが、自然の初期流産率を15%と仮定すると3回連続して偶発的に初期流産を繰り返す確率は0.3%となるが、これまでの研究では2~5%と報告されている。平成21年度厚生労働省研究班(不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究)「本邦における不育症患者の頻度調査」(杉浦ら)によるとわが国における習慣流産の頻度は15%と報告している。

### 1. 習慣流産の原因

習慣流産の原因は多岐にわたるが、平成21年度厚生労働省研究班(斎藤ら)によると不育症の原因は図1のように示されている。

#### 1) 染色体異常

先に述べたように自然流産胎児には高頻度で染色体異常が認められ、胎児の染色体異常は流産の主たる原因の一つとされている。親の染色体異常に由来する染色体異常が胎児に認められ、それが原因で流産に至る場合があり最も多い異常は相互転座であり、次にロバートソン型転座で、その他、逆位、性染色体の数的異常やモザイクなどがある。染色体異常が発見された場合にはわが国では着床前診断を行うことも可能であるが、その有効性については否定する考えもあり、十分な遺伝相談が必要となる。

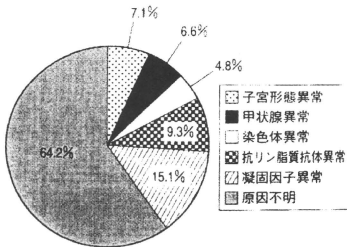


図1 不育症の原因別頻度

厚生労働科学研究費補助金 子ども家庭総合研究事業「不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究」平成21年度総括・分担研究報告書

## 2) 内分泌的異常

内分泌的異常については黄体機能不全、プロラクチン分泌異常、甲状腺機能異常、糖尿病、PCOSなどが考えられている。黄体機能不全が流産を引き起こすか否かについてはいまだ結論が得られていない。黄体機能不全が習慣流産患者においてどの程度の割合で発見されるかはあまり明確なデータはない。治療として黄体ホルモンの補充が考慮されるが、その効果については明確なデータはない。高プロラクチン血症や潜在性高プロラクチン血症などのプロラクチンの異常が、流産に直接的あるいは黄体機能不全を介して関与していると考えられている。甲状腺機能低下症において早期流産が多いことが知られており、甲状腺ホルモン低下による代謝の低下がその一因であると考えられているが、高プロラクチン血症を介した機序も考えられている。また甲状腺機能亢進症においても早期流産が多いといわれており、これは甲状腺機能を正常化することによって予防することができる。コントロール不良の糖尿病は早期流産が多く、それは胎児奇形によると考えられている。PCOSが流産の原因となるかに関してはいまだに議論の多いところである。

## 3) 抗リン脂質抗体症候群 (APS)

リン脂質に対する自己抗体を有する病態は動

脈血栓、習慣流産、血小板減少症などを高率に合併することが知られている。抗リン脂質抗体はカルジオリンなどのリン脂質そのものに対する抗体と考えられていたが、近年、その多くはリン脂質に結合する血漿蛋白に対する抗体であることがわかった。しかも、リン脂質に関連する自己抗体によって起こる血液凝固異常と各種血栓症をきたす病態は臨床的に重要視され、抗リン脂質抗体症候群 (anti-phospholipid antibody syndrome; APS) と呼ばれている。APSの臨床症状は多様であるが、その基盤にあるのは血栓症であり、抗リン脂質抗体の抗原に対する反応性も多様でありAPSが多様な病態を示すのも抗リン脂質抗体の多様性にあり、その対応抗原となりうる蛋白質にはアネキシンV、プロテインC、プロテインS、キニノーゲンなどが報告されている。現在、抗リン脂質抗体は妊娠第1期で自然流産、第2期・第3期における子宮内胎児死亡の危険因子と考えられている。

## 4) 凝固因子異常

遺伝性血栓症 (Inherited thrombophilia) に代表される凝固因子異常と流産との関連については多数の報告がある。遺伝性血栓症と産科合併症との関連についてみるとATⅢ欠損、プロテインC欠損、プロテインS欠損などにおいて流産との関連が示されている。治療法としてはヘパリン療法が中心となり、ATⅢ欠損ではその補充療法も必要となる。

## 2. 習慣流産の治療

### 1) 夫単核球を用いた免疫療法

夫単核球を用いた免疫療法は、1981年に二つのグループによって最初に報告されたが、現在の時点においては免疫療法の有効性については否定的である。

### 2) 免疫グロブリン療法

第二の免疫療法として免疫グロブリン静注療法 (IVIg) がある。IVIg療法は1991年に最初に報告されたが、現在の時点においてはIVIg療法の有効性を支持するエビデンスはない。しかし、わが国において原因不明で過度に繰り返



## 抗リン脂質抗体は産科異常，特に妊娠高血圧症候群と関連する

山田秀人 小橋元 渥美達也

## 今日の 話題

# 抗リン脂質抗体は産科異常、特に妊娠高血圧症候群と関連する

山田 秀人\*<sup>1</sup> 小橋 元\*<sup>2</sup> 渥美 達也\*<sup>3</sup>

前方視的研究によって、初産とBMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>が妊娠高血圧症候群(PIH)に、喫煙が流死産や胎児発育遅延に、飲酒が流死産や早産に関係する生活習慣環境因子であることが判明した。これら生活習慣環境因子を考慮した多変量解析の結果から、aCL IgG がPIHに、aPE IgG がPIH、PIH重症や34週未満早産に、LAが37週未満早産や低出生体重に関係する抗リン脂質抗体であることが明らかとなった。ケースコントロール・コホート研究の結果では、anti- $\beta$ 2GPI IgG、IgMはPIHのリスク因子であることが確認された。

### はじめに

これまでに習慣流産患者において種々の抗リン脂質抗体(aPL)を測定し、特にキヌノーゲン依存性抗ホスファチジルエタノールアミン抗体(aPE)の陽性頻度が高いことを報告した(表1)。また、ループスアンチコアグラント(LA)、抗カルジオリピン抗体(aCL)、 $\beta$ 2グリコプロテインI( $\beta$ 2GPI)依存性抗カルジオリピン抗体(aCL $\beta$ 2GPI)、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)が中期死産と関連することなどを明らかにした<sup>1)</sup>(表2)。現在、日常臨床において多様な種類のaPLが測定可能ではあるものの、妊婦における各aPLの臨床的意義はまだまだ不明確である。

aPLは、習慣流産、死産のみならず早産、胎児発育遅延(FGR)、妊娠高血圧症候群(PIH)、

pre-eclampsia、HELLP症候群などの産科異常発症に関連すると考えられている。しかしながら、これまでの前方視的研究では、aPLが妊娠高血圧腎症(PE)と関連するとした1990年代の論文(表3)とPIHやPEと関連しないとした1999年以降の論文(表4)が相反して発表されている。異なった見解になった要因として、研究対象(除外規定に元来aPLと関連する自己免疫疾患、習慣流産、血栓症が含まれる)や人種の差、関連があってもごくわずかなどが推察される。

日本人にはPIHや産科異常と強く関連する凝固第V因子ライデン変異やプロトロンビン変異は認められないため、これらの要因を考慮しないで解析が可能である。本研究では、aPLと流死産および産科異常との関連を明らかにすることを目的とした。特定の疾患を除外しないで前方視的に妊婦aPLスクリーニングを行い、併せて生活習慣環境要因の調査を実施した<sup>2)</sup>。また、コファクターである $\beta$ 2GPIそのものに対する抗体である抗 $\beta$ 2GPI抗体(anti- $\beta$ 2GPI)とPIHとの関係をケースコントロール・コホート研究として解析を行った<sup>3)</sup>。

\*<sup>1</sup>Hideto YAMADA

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野

\*<sup>2</sup>Gen KOBASHI

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター

\*<sup>3</sup>Tatsuya ATSUMI

北海道大学第2内科

〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1(神戸大学)

表1 習慣流産と一般妊婦における抗リン脂質抗体陽性頻度

抗リン脂質抗体	陽性基準		習慣流産 114人	一般妊婦 1,185人
aCL $\beta$ 2GPI IgG	$\geq 3.5$ U/ml	+6 SD	2.6%	—
aCL $\beta$ 2GPI IgM	定性		0.9%	—
aCL $\beta$ 2GPI IgA	定性		1.8%	—
aCL IgG	$\geq 10$ GPL	+5 SD	4.4%	1.1%
aCL IgM	$\geq 30$ MPL	+5 SD	0.9%	0%
aCL IgA	$\geq 25$ APL	+5 SD	4.4%	0.4%
aPS/PT IgG	$\geq 2$ U/ml	+5 SD	1.8%	0.2%
aPS/PT IgM	$\geq 13$ U/ml	+5 SD	0%	3.2%
LA	$\geq 1.3$	+2 SD	1.8%	0.5%
aPE IgG	$\geq 0.300$	96th% tile	20.2%	5.5%
aPE IgM	$\geq 0.450$	96th% tile	2.6%	—
いずれか陽性 (全種類)			26.3%	—
いずれか陽性 (aCL, aPS/PT, LA, aPE)			20.2%	9.7%
いずれか陽性 (aCL $\beta$ 2GPI, LA)			2.6%	—
いずれか陽性 (aCL, LA)			4.4%	1.6%
複数陽性 (aCL, aPS/PT, LA のうち2種以上)			1.8%	0.3%
複数陽性 (aCL, aPS/PT, LA, aPE のうち2種以上)			3.5%	0.6%

表2 死産の有無、流産回数と抗リン脂質抗体陽性率

抗リン脂質抗体	14週以降の死産歴		流産回数	
	あり n=15	なし n=99	2回 n=57	$\geq 3$ 回 n=57
LA	13%*	0	4%	0
aCL $\beta$ 2GPI IgG	13%*	1%	4%	2%
aCL $\beta$ 2GPI IgM	7%	0	2%	0
aCL $\beta$ 2GPI IgA	13%*	0	4%	0
aCL IgG	20%*	2%	9%*	0
aCL IgM	7%	0	2%	0
aCL IgA	13%	3%	9%*	0
aPS/PT IgG	13%*	0	4%	0
aPS/PT IgM	0	0	0	0
aPE IgG	7%	22%	26%	14%
aPE IgM	0	3%	4%	2%

\* : 有意差あり

## I. 対象と方法

倫理委員会の承認を得て、初期採血時(妊娠8~14週)に同意が得られた妊婦に対して各種aPL測定を実施した。aPLとして、aCL IgG, IgM, IgA, aPS/PT IgG, IgM, aPE IgG, LA

を測定した。陽性判定基準を正常妊婦における99th% tileに設定した。倫理委員会承認条件として、aCLないしLA陽性で血栓症や不育症の既往歴がある場合には、低用量アスピリン(LDA)を基本にした抗血栓療法を実施した。1,155人において年齢、初・経産、体重、喫煙、

表3 抗リン脂質抗体 (aPL) は妊娠高血圧腎症 (PE) と関連する (前方視的研究)

発表者 (年) 対象	aPL (陽性率%)	結果	除外疾患
Pattison ら (1993) 933 妊婦	aCL IgG, M (1%) LA (1.2%)	PE 発症率: 陽性 33%* vs 陰性 2.4%	—
Yasuda ら (1995) 860 妊婦	aCL IgG (7%)	PE リスク: RR 6.2* 陽性の 12% 発症	PSL 治療の習慣流産
Katano ら (1996) 1,125 妊婦	aCL, $\beta$ 2GPI IgG (0.7%)	PE リスク: RR 22* 陽性の 50% 発症	習慣流産, 合併症
Faden ら (1997) 510 妊婦	anti- $\beta$ 2GPI IgG, M (3.9%)	PE 発症率: 陽性 10%* vs 陰性 0.8%	流産・産科異常歴, 高血圧, 甲状腺疾患, 自己免疫疾患, 糖尿病

\*: 有意差あり

表4 抗リン脂質抗体 (aPL) は妊娠高血圧症候群 (PIH, PE) と関連しない (前方視的研究)

発表者 (年) 対象	aPL (陽性率%)	結果	除外疾患
Lynch ら (1999) 325 初産婦	aCL, anti- $\beta$ 2GPI, aPS IgG, M	PIH リスク: RR 0~0.5	習慣流産, SLE, 血栓症
Branch ら (2001) 317 PE 既往妊婦	aCL, aPS, aPI, aPG, aPE IgG, M (0.6~9.5%)	PE 再発と関 連なし	多胎, 糖尿病, 蛋白尿, 高血圧
Case-Control Study in Cohort			
Dreyfus ら (2001) 180 PE 妊婦 vs 360 正常妊婦	aCL IgG, M, A LA	PE リスク: OR 0.95	自己免疫疾患, 血栓症
Lee ら (2003) 100 軽症 PE, 134 重症 PE, 57 HELLP 妊婦 vs 100 正常 妊婦	aCL, anti- $\beta$ 2GPI IgG, M	PE, HELLP と関連なし	—

飲酒などの生活習慣環境因子を考慮して, PIH, 早産 (<34 GW, <37 GW), FGR (<10th % tile, <-1.5 SD), 低出生体重, 流産の発症と aPL との関連を解析した。

ケースコントロール・コホート研究では, 対象は 36 人の PIH 患者であり, コントロールは年齢と分娩歴を合わせた正常分娩の 111 人とした。保存血清で anti- $\beta$ 2GPI IgG, IgM を測定し比較解析した。

## II. 結 果

まず, 生活習慣環境因子として, 初産と BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  が PIH; 喫煙が FGR と流産; 飲酒が早産と流産のリスク因子であることが判明した (表 5)。これら生活習慣環境因子を考慮し多変量解析を行った結果, 最終的に aCL IgG が PIH; aPE IgG が PIH, PIH 重症, 早産 <34 GW; LA が早産 <37 GW, 低出生体重と関連することが明らかとなった。また, 複数陽性 (2 種以上) が PIH 重症, 早産 <37 GW; 重複陽性 (LA と aCL) が PIH 重症, 早産 <37 GW, 低出

表5 産科異常にかかわる生活習慣環境因子

産科異常	生活環境因子	因子陽性者中の 発症率	p value	RR	95% CI
PIH	経産	1.9%	0.035	0.47	0.23~0.99*
	BMI $\geq$ 25	12.1%	<0.0001	5.3	2.6~11.0*
PIH 重症	BMI $\geq$ 25	4.0%	0.020	4.7	1.4~15.6*
PE	BMI $\geq$ 25	5.1%	0.015	4.1	1.4~11.7*
FGR (<10th% tile)	経産	14.7%	<0.0001	2.1	1.4~3.2*
	妊娠前喫煙	13.2%	0.084	1.4	0.91~2.1
	妊娠中喫煙	16.9%	0.013	1.7	1.1~2.9*
FGR (<-1.5 SD)	経産	7.5%	0.051	1.6	0.96~2.7
	妊娠前喫煙	8.1%	0.063	1.6	0.94~2.7
	妊娠中喫煙	13.1%	0.0004	2.6	1.4~4.6*
早産 (<37 w)	妊娠前飲酒	14.3%	0.0008	2.0	1.3~3.1*
低出生体重	妊娠前喫煙	15.9%	0.038	1.4	0.97~2.1
	妊娠中喫煙	17.6%	0.063	1.5	0.91~2.4
	妊娠前飲酒	16.5%	0.039	1.4	0.97~2.2
流死産	妊娠中喫煙	2.8%	0.019	5.5	1.5~20.7*
	妊娠前飲酒	2.1%	0.027	4.5	1.2~16.8*

\* : 有意差あり

表6 多変量解析による aPL と産科異常との関連

産科異常	aPL	OR	95% CI
PIH	aCL IgG	11.4	2.7~48
	aPE IgG	8.3	2.4~29
	Any aPL	5.5	2.3~14
PIH 重症	aPE IgG	20.4	4.5~91
	Any aPL	8.1	2.2~29
	複数陽性	143	9.8~1,000
	重複陽性 (LA + aCL)	250	11~1,000
早産 <37 w	LA	11.0	2.8~44
	Any aPL	2.3	1.1~4.4
	複数陽性	11.6	1.5~91
	重複陽性 (LA + aCL)	22.2	1.9~250
早産 <34 w	aPE IgG	12.7	3.1~50
	Any aPL	4.5	1.4~15
低出生体重	LA	8.0	2.1~31
	重複陽性 (LA + aCL)	13.7	1.2~167