

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

不育症妊婦への抗血小板療法、抗凝固療法を反復した予後調査

研究分担者 光田信明 大阪府立母子保健総合医療センター産科 主任部長

研究分担者 中西 功 大阪府立母子保健総合医療センター母性内科 主任部長

研究要旨 予後不良妊娠に対する抗凝固療法の適応は未だに明確ではない。まして、複数回の抗凝固療法妊娠例は少数である。今回は先行研究として、当院で初回の抗凝固療法を受けた方の次回妊娠予後を治療(抗凝固療法)の有無から調査した。まずは、次回妊娠も治療した群の結果である。1回目予後良好+2回目予後良好：94例、1回目予後良好+2回目予後不良：8例、1回目予後不良+2回目予後良好：43例、1回目予後不良+2回目予後不良：19例であった。つまり、初回治療で予後不良であっても、次回も治療を行えば、43/43+19例(69.4%)が生児を得ていた。次に、次回妊娠は無治療であった群をみたところ、1回目予後良好+2回目予後良好：20例、1回目予後良好+2回目予後不良：2例、1回目予後不良+2回目予後良好：3例、1回目予後不良+2回目予後不良：4例であった。初回治療で予後不良であっても、次回に無治療であった場合には、3/3+4(42.9%)が生児を得ていた。今回の研究は抗凝固療法の適応などが、他院で導入されている場合も多く、詳細が明確ではない部分を残している。次年度にはより精度の高い調査を予定する。

A.研究目的

不育症に対する抗凝固療法の有効性の検証は前向き試験が行いにくい。不育症で抗凝固療法を受けた患者さんが次回妊娠での抗凝固療法の有無での予後データがわかれば、抗凝固療法の有効性を推し量る基礎資料になる。そこで、不育症症例において、抗血小板療法、抗凝固療法を行い予後不良であった症例の、次回妊娠での治療の有無と方法及びその転帰を明らかにすることを目的として以下のような検討を行った。

B.研究方法

大阪府立母子保健総合医療センターで不育症を適応として抗血小板療法、抗凝固療

法を行った妊婦(これを先行妊娠とする)のうち、2003年から2013年までに再度当センターで妊娠管理(後続妊娠とする)を行った症例をカルテより抽出した。先行妊娠の転帰が胎児異常による人工妊娠中絶であった1例、先行妊娠転帰不明の2例を除外した202例を対象とした。

検討項目は後続妊娠での治療方法、妊娠転帰とし、予後不良を早期・後期流産、妊娠22週以降の子宮内胎児死亡、早期新生児死亡とした。

(倫理面への配慮)

後方視的先行研究であり、倫理審査は受けていない。次年度は倫理審査の後、詳細調査を予定する。

C.研究結果

対象症例 202 例のうち、先行妊娠の予後良好例が 129 例(63.8%)、予後不良例が 73 例(36.1%)であった。

後続妊娠の治療適応としては Poor obstetrical history(反復流産・習慣流産、妊娠 22 週以降の IUFD,IUGR,早期新生児死亡)が 180 例(89.1%)、抗リン脂質抗体症候群 12 例(5.9%)、proteinS 欠乏症 2 例(1.0%)、proteinC 欠乏症 2 例(1.0%)、適応不明が 6 例(3.0%)であった。

先行妊娠および後続妊娠の転帰について表 1 に示す。後続妊娠の転帰不明は 6 例、胎児異常などによる人工妊娠中絶が 3 例であった。先行妊娠での予後良好群のうち後続妊娠でも予後良好であったものが 114 例(88.3%)、うち無治療であったものは 20 例(15.5%)であった。予後不良例は 10 例(7.7%)であり、うち 1 例は PIH、IUGR を合併していた。一方、先行妊娠が予後不良であった群では、後続妊娠での予後良好が 46 例(63%)あり、うち無治療であったものは 3 例(6.5%)だった。予後不良は 23 例(31.5%)であった。2 回とも予後不良の症例の詳細を表 2 に示す。

後続妊娠での治療については、低用量アスピリン療法のみ 98 例、抗凝固療法のみ 26 例、低用量アスピリン+抗凝固療法 47 例、無治療 31 例であった。各群での予後良好例はそれぞれ 83 例、21 例、32 例、24 例であった。

D.考察

初回抗凝固療法妊婦の次回妊娠予後調査で大規模なものは見られない。今回調査でも抗凝固療法導入は雑多な適応の下に施行

されていた。初回抗凝固療法での生児獲得率は 129/129+73 例(63.9%)であった。しかし、次回妊娠で同様の治療を行った場合には 43/62 の生児獲得率であった。次回妊娠では無治療の場合には 3/7 の生児獲得率であった。この初回予後不良群における次回妊娠時治療の有無によつての予後(43/62 VS 3/7、P=0.158)に有意差はなかったが、症例の蓄積、或いは背景の調査によっては意味が出てくる可能性が示唆された。このことから、初回抗凝固療法予後不良例であっても、再度の抗凝固療法の有効性を期待出来る可能性も残すことにはなる。一方で、初回は抗凝固療法を受けて予後良好であれば、次回妊娠時の抗凝固療法はなくても 20/20+2(90.9%)生児を得ていた。このことは初回抗凝固療法の適応の必要性があったかという検証が必要になる。抗凝固療法の適応が整理されなければならないことを示唆している。

E.結論

不育症妊婦に対する抗凝固療法は有効性は示唆されるものの、その適応が検討されなければならない。

G.研究発表

- 1.論文発表
なし
- 2.学会発表
なし

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1：先行妊娠での予後不良、予後良好群の後続妊娠転帰

| | 前回予後良好 n=129 | 前回予後不良 n=73 |
|-----------------|---------------------|--------------------|
| 予後良好 | 114(88.3%) うち無治療 20 | 46(63%) うち無治療 3 |
| 予後不良 | 10(7.7%) うち無治療 2 | 23(31.5%) うち無治療 4 |
| 早期流産 | 7 | 16 |
| 後期流産 | 2 | 6 |
| IUFD 22週 | 0 | 1 |
| 早期新生児死亡 | 1 | 0 |
| TOP | 3(2.3%) | 0 |
| 転帰不明 | 2(1.6%) | 4(5.5%) |

表 2 : 2 回とも予後不良であった各症例の詳細

| No | 先行妊娠 | | | 次回妊娠 | | | | |
|----|------|------|--------------|------|-----|----------------|------|-----------------|
| | 適応 | 妊娠転帰 | 治療内容 | 年齢 | 流産歴 | 治療内容 | 妊娠転帰 | 検査異常 |
| 1 | APS | 早期流産 | LDA | 31 | 3 | LDA,UFH,D S | 後期流産 | 抗 2GP1 抗体 高値 |
| 2 | POH | 早期流産 | LDA | 43 | 3 | LDA,DS | 早期流産 | なし |
| 3 | POH | 早期流産 | DS | 35 | 6 | LDA | 早期流産 | なし |
| 4 | POH | 早期流産 | UFH | 40 | 4 | UFH | 早期流産 | なし |
| 5 | POH | 早期流産 | DS | 33 | 5 | DS | 早期流産 | なし |
| 6 | POH | 早期流産 | LDA,UFH | 36 | 11 | LDA | 早期流産 | なし |
| 7 | POH | 早期流産 | DS | 26 | 6 | LDA,DS | 早期流産 | なし |
| 8 | POH | 早期流産 | LDA,DS | 35 | 5 | なし | 早期流産 | なし |
| 9 | POH | 後期流産 | UFH,DS | 37 | 7 | DS | 後期流産 | ProS 欠乏症 |
| 10 | POH | 後期流産 | LDA, LMWH | 34 | 4 | LDA, LMWH | 後期流産 | なし |
| 11 | POH | 早期流産 | LDA | 41 | 4 | LDA | 早期流産 | なし |
| 12 | POH | 早期流産 | LDA | 38 | 6 | LDA | 早期流産 | なし |
| 13 | POH | IUFD | LDA | 34 | 2 | LDA,UFH | 後期流産 | なし |
| 14 | POH | IUFD | LDA,DS | 32 | 3 | LDA,UFH | 後期流産 | なし |
| 15 | POH | 早期流産 | LDA | 39 | 2 | LDA | IUFD | なし |
| 16 | POH | 早期流産 | LDA | 39 | 3 | なし | 早期流産 | なし |
| 17 | POH | 早期流産 | LDA,DS | 37 | 6 | LDA,UFH | 後期流産 | なし |
| 18 | POH | 早期流産 | LDA | 34 | 5 | なし | 早期流産 | なし |
| 19 | POH | 早期流産 | LDA | 32 | 3 | LDA | 早期流産 | なし |
| 20 | POH | 早期流産 | LDA,UFH | 30 | 3 | LDA,UFH | 早期流産 | なし |
| 21 | POH | 早期流産 | LDA,DS | 30 | 5 | なし | 早期流産 | なし |
| 22 | POH | 早期流産 | LDA | 30 | 3 | LDA | 早期流産 | なし |

APS:高リン脂質抗体症候群、POH: poor obstetrical history、LDA:低用量アスピリン、UFH: 未分画ヘパリン、LMWH:低分子ヘパリン、DS: ダナパロイド Na、FGR: 子宮内胎児発育不全