

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

－ 総合研究報告書 － 分担研究報告書

妊娠時のプロテイン S 活性低下時の遺伝子検査の意義に関する検討

研究分担者 福嶋恒太郎 九州大学病院総合周産期母子医療センター 講師

研究要旨

プロテインS(PS)活性は妊娠成立後には病的低下の診断が困難である。妊娠時にPS遺伝子検査を行うことの意義を明らかにするために、当院で妊娠中に血栓性素因検査を行った20妊娠(18例)の臨床経過を検討した。16例が妊娠中PS活性低値であったが、産褥期低下例は測定した6例中1例のみであった。妊娠中に測定したPS値で治療選択を行うことは適切ではなく、遺伝子検査は治療介入の要否決定に有用と考えられた。

A. 研究目的

われわれはこれまでにプロテイン S の生理的な低下と胎児発育遅延との関連について検討し、血栓性素因を認めない胎児発育遅延におけるプロテイン S(PS)活性は正常妊娠例と比して有意に低下していることを示した。

PS 低下症では妊娠成立後は妊娠の影響と病的低下の鑑別が従来の血液検査法では不可能であり、現状適切な治療の提案が困難となっている。また不育症、習慣流産等の疾患でも微小血栓形成による胎盤機能障害が病態に関与していることが明らかとなっているものの、妊娠前に十分な検索が行われていないあるいは、明確な診断なく抗凝固療法が行われている場合も多い。

本院は周産期センターとして Pregnancy Loss の病歴を有する患者が集積している。そこで、妊娠中に PS 遺伝子異常の診断を行うことの意義を明らかにすることを目的として、当院における妊娠中に血栓性素因を行った症例について検討をおこなった。

B. 研究方法

対象は 2012 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの間に当院で妊娠分娩管理を行った症

例の内、妊娠中あるいは妊娠前に PS 活性を検査されていた 20 妊娠(18 母体)である。研究班ならびに当院の倫理規定に沿い後方視的に診療録から情報を抽出し検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析は、当研究班の規定に沿い、患者からの書面による同意取得が行われた。

C. 研究結果

流産や常位胎盤早期剥離、子宮内胎児死亡等の既往で検査をおこなったあるいは検査を行われていた症例は 14 妊娠(14 母体)あった(表)。

妊娠前に血栓性素因検査をおこなわれていたのは 14 例中 9 例で、うち 1 例が抗リン脂質抗体症候群(APS)、非妊娠時の PS 活性低下を指摘されていた。妊娠中に測定した PS 活性は APS の 1 例を除く 13 例ですべて低下していた。

妊娠中におこなわれた介入としては妊娠 11 週で深部静脈血栓症を起こした症例でヘパリン療法が、APS ならびに非妊娠時 PS 活性症例で低用量アスピリン療法(LDA)およびヘパリン療法がおこなわれていた。抗核抗

体陽性のみで LDA およびヘパリン療法が 1 例、また病歴のみを理由に 7 例に LDA がおこなわれていたが、患者の強い希望のあった 1 例をのぞいては、当院での血栓性素因検査結果がえられた時点ないし妊娠第 2 三半期で投与を中止した。母児罹病としては、妊娠高血圧症候群を 4 例が発症していた。他に 3 例が妊娠高血圧症候群を 32 週、34 週、38 週で発症、1 例が 10 週で流産となっていた。治療の有無と予後には明確な関連は見いだせなかった。

産褥に PS 活性を測定できた症例は 3 例のうち 1 例は産褥期も PS 活性低値であったため当研究班で遺伝子検査を行ったが PS 遺

伝子の変異は認められなかった。なお、対象期間とは別に習慣流産、妊娠初期の PS 活性低下を認めた 1 例に遺伝子検査を行ったが、異常なく妊娠中の低下と判断し現在経過観察中である。

今回妊娠中の児罹病のため当院受診した症例は 4 例(15、16、17、19)で第 2 三半期の重症の子宮内発育制限ないし子宮内胎児死亡のため当院紹介となっていた。4 例とも妊娠中に PS 活性低下を認めた以外には異常なく、産褥検査前に妊娠成立した 1 例を除く 3 例で PS 活性は正常化しており、妊娠成立した 2 例の次回妊娠(18、20)では特に母児罹病を認めなかった。

表. 血栓素因を解析した妊婦例のまとめ

番号	病歴	妊娠前の血栓性素因検査	妊娠中PS活性	妊娠中治療(中止週数)	転帰	産褥期PS活性	
1	初期流産2回	異常なし	54	LDA(14)	正期産経膈分娩		
2	初期流産3回	異常なし	50	LDA(18)	38週緊急帝王切、PIH		
3	初期流産5回	APS	108	LDA+ヘパリン	35週緊急帝王切、PIH		
4	中期子宮内胎児死亡	異常なし	42	LDA(34)	正期産経膈分娩	95	
5	後期早剥・子宮内胎児死亡		46	LDA(26)	正期産予定帝王切(既往帝王切)	73	
6	初期流産2回		68	LDA(13)	正期産経膈分娩		
7	初期流産1回、早剥1回 子宮内胎児死亡1回	異常なし	47	なし	正期産予定帝王切(既往帝王切)		
8	深部静脈血栓症(今回妊娠)		22	ヘパリン	正期産経膈分娩	転居	
9	後期子宮内胎児死亡1回		42	なし	34週帝王切、PIH	37	遺伝子検査異常なし
10	初期流産3回	PS活性低下(他院)	-	LDA+ヘパリン	正期産経膈分娩		
11	初期流産3回	XII因子低下のみ	50	LDA(28)	正期産経膈分娩		
12	初期流産5回	抗核抗体陽性のみ	46	LDA+ヘパリン	正期産予定帝王切(既往帝王切)		
13	早剥・子宮内胎児死亡2回	異常なし	40	LDA(21)	32週帝王切(低置胎盤)・PIH		
14	初期流産2回		24	なし	10週稽留流産	転居	
15*			19	なし	23週子宮内発育制限 24週子宮内胎児死亡	87	
16*			-	なし	26週子宮内胎児死亡	75	
17*			24	なし	30週子宮内胎児死亡	73	
18	30週子宮内胎児死亡		-	なし	正期産経膈分娩		
19*			18	なし	17週子宮内胎児死亡		検査前に次回妊娠成立
20	17週子宮内胎児死亡		-	なし	正期産予定帝王切(骨盤歪)		

APS: 抗リン脂質抗体症候群、PS: プロテインS、LDA: 低用量アスピリン療法、PIH: 妊娠高血圧症候群
17/18および19/20は同一母体

D. 考察

抗リン脂質抗体症候群患者の妊娠ではヘパリン及びバイアスピリンを用いた抗凝固療法が提案されている。一方で、PS 活性低下症例でも同等の治療を希望する患者は多く、不妊治療施設の中での安易な使用例が多いことも問題となっており、適切な使用を推奨するためには、正確な診断や症例の抽出を行うことを可能とする必要がある。今回の18 症例についても、明確な適応なく8 例に薬物投与が行われており、そのうち産褥期にPS 低下が認められていたものは1 例のみであった。これらの症例ではPS 遺伝子解析をおこなうことによって、抗凝固療法の要否の再検討が可能であったと思われる。一方で遺伝子異常がなくても産褥期に病的活性低下を示す症例もあることから、他の検査法の開発も急務であると考えられた。

E. 結論

妊娠中にPS 活性低下例に対する遺伝子検査をおこなうことは、妊娠前に十分な検査が行われていない症例では、妊娠中の治療介入の要否決定における一つの選択肢となりうると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T; Japan Childhood Thrombophilia Study Group. *Pediatr Int.* 2013 Jun;55(3):267-71

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

現在のところなし