

## 妊娠中の治療域ヘパリンによる抗凝固療法のモニタリングに関する研究

研究分担者 宮田 敏行 国立循環器病研究センター 脳血管内科 シニア研究員

研究協力者 光黒 真菜 国立循環器病研究センター 臨床検査部 技師

研究協力者 根木 玲子 国立循環器病研究センター 臨床遺伝相談室 室長

### 研究要旨

妊娠中の抗凝固療法は未分画ヘパリンを使用し、そのモニタリングには活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が用いられる。市販されている APTT 試薬は、それぞれでヘパリン感受性や VIII 因子感受性に違いが見られる可能性がある。本研究では、妊娠中に治療量のヘパリン療法を受けた妊婦患者 12 名の検体 (69 検体) で、6 種の市販 APTT 試薬、抗 Xa 活性 (ヘパリン濃度の算出)、VIII 因子抗原量、フォンビルブランド因子抗原量を測定し、各 APTT 試薬のヘパリン感受性および VIII 因子感受性を調べた。その結果、APTT の試薬によりヘパリンに対する反応性が異なることが判明した。VIII 因子量が増加する妊婦のヘパリンモニタリングでは、APTT 試薬の VIII 因子量の影響をあらかじめ把握することが重要性であると考えられた。

### A. 研究目的

妊娠中や産褥期の母体は血栓傾向にあり血栓症を発症しやすい。私達は妊娠中に治療量 (高用量) のヘパリンを用いる抗凝固療法を必要とする症例を多く経験するため、ヘパリン量をより適切に投与する必要がある。

妊娠中の抗凝固療法は未分画ヘパリンを用い、そのモニタリングには活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が用いられる。ヘパリン療法では、患者血漿の APTT の秒数が正常血漿秒数の 1.5-2.5 倍になるように管理するのが一般的である。しかし、妊娠中は凝固因子、特に VIII 因子量が増加するため、そもそも APTT が短縮している。短縮している妊婦 APTT を指標に、正常血漿秒数の 1.5-2.5 倍になるようにヘパリンを投与することは、極めて高用量のヘパリン投与に繋がる可能性があり、ヘパリンのコントロールに苦慮するケースがある。

抗 Xa 活性は、ヘパリン類がアンチトロンビンの Xa 活性阻害能を促進する性質を用いて、被検血漿のヘパリン量を求める方法である。抗 Xa 活性は被検者の凝固能に影響されないので、治療量のヘパリンで管理する妊婦のモニタリングには APTT より適していると考えられる。

APTT 試薬は各社から市販されており、試薬間で VIII 因子などへの感受性が異なると考えられる。そこで、本研究は VIII 因子などが増加している妊婦のヘパリンモニタリングにおいて、各社の APTT 試薬のヘパリン感受性および VIII 因子感受性を調査することを目的とした。

### B. 研究方法

2012-2016 年に登録された治療量ヘパリン投与の妊婦 12 名を対象とした。

患者内訳：ヘパリン治療の対象疾患

- ・ 深部静脈血栓症の発症もしくは既往 6 名

- ・ 機械弁置換術後 4 名
- ・ 僧帽弁形成術後の一過性脳虚血発作 1 名
- ・ 脳梗塞既往の抗リン脂質抗体症候群 1 名

各被検者の妊娠初期-後期の 3-11 検体、計 69 検体について、APTT(6 種)、抗 Xa 活性(ヘパリン濃度、STA Liquid Anti-Xa, Stago), フォンビルブランド因子抗原量(VWF、ライアテスト VWF, Stago), VIII 因子抗原量 (Asserachrom VIII:Ag, Stago) を測定した。

6 種の APTT は次の通りである。

ヒーモスアイエルシンサシル APTT(IL), プラテリン L II(協和メディックス), データファイ APTT(シーメンス), コアグピア APTT-N(積水メディカル), トロンボチェック APTT(シスメックス), セファスクリーン(Stago)

測定は全自動血液凝固線溶測定装置 STA-R Evolution (Stago) を用いて行った。国立循環器病研究センターの APTT 試薬はデータファイ APTT である。

被験血漿検体の APTT 比を求め、抗 Xa 活性から求めたヘパリン濃度(U/mL)との関連を検討した。

APTT 比=患者血漿での秒数/正常血漿での秒数

APTT 比が大きくなるにつれ、ヘパリンの抗凝固能が強く働いていると考えられる。

(倫理面への配慮)

本研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を受けて行った。

## C. 研究結果

妊娠の中期-後期では、フォンビルブランド因子の増加に伴い VIII 因子量が

増加し、700%程度までの増加を認める検体もあった。APTT 比とヘパリン濃度との回帰直線の傾きをヘパリン感受性とする、いずれの APTT 試薬も APTT 比とヘパリン濃度に正相関を示した。

VIII 因子 200% 以下の群と 200%以上の群の回帰直線の傾きをみると、VIII 因子 200% 以下の群での傾きは 200%以上での傾きより大きいことが判明した。このことは、VIII 因子 200% 以下の血漿は 200%以上の血漿より、ヘパリンによって凝固時間が延長しやすいことを示しており、予想通りの結果であった。

VIII 因子 200% 以下の群と 200%以上の群の回帰直線の傾きを比べると試薬間差がみられ、試薬により VIII 因子感受性がことなることが判明した。

トロンボチェックは VIII 因子 200% 以下の群と 200%以上の群の回帰直線の傾きの違いが最も少なく、VIII 因子感受性が低かった。

データファイ、コアグピア、トロンボチェックは試薬に含まれるリン脂質や活性化剤が同じ成分であるが、ヘパリン感受性や VIII 因子感受性が異なっていた。

## D. 考察

妊娠中は VIII 因子量が増加するので、APTT は短縮する。したがって、短縮した APTT を指標に、APTT の 1.5-2.5 倍になるようにヘパリン量を調節することは高用量のヘパリン投与に繋がる可能性がある。200%以下の VIII 因子量が多い妊娠初期と 200%以上の VIII 因子が多い妊娠後期では、APTT の反応性が異なることに留意してヘパリン投与量を調節することにより、適切なヘパリンの管理に繋がると考えられた。

## E. 結論

国立循環器病研究センターで使用している APTT 試薬のヘパリン感受性が明らかとなり、より正確なヘパリンモニタリングを行うための基礎的なデータを得ることができた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Toyoda H, Wada H, Miyata T, Amano K, Kihira K, Iwamoto S, Hirayama M, Komada Y: Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation. **J Pediatr Hematol Oncol**, 38(3), e137-139, 2016
2. Nagatsuka K, Miyata S, Kada A, Kawamura A, Nakagawara J, Furui E, Takiuchi S, Taomoto K, Kario K, Uchiyama S, Saito K, Nagao T, Kitagawa K, Hosomi N, Tanaka K, Kaikita K, Katayama Y, Abumiya T, Nakane H, Wada H, Hattori A, Kimura K, Isshiki T, Nishikawa M, Yamawaki T, Yonemoto N, Okada H, Ogawa H, Minematsu K, Miyata T: Cardiovascular events occur independently of high on-aspirin platelet reactivity and residual COX-1 activity in stable cardiovascular patients. **Thromb Haemost**, 116(2), 356-68, 2016
3. Miyata T, Uchida Y, Yoshida Y, Kato H, Matsumoto M, Kokame K, Fujimura Y, Nangaku M: No association between dysplasminogenemia with p.Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome. **Int J Hematol**, 104(2), 223-7, 2016
4. Omura T, Watanabe E, Otsuka Y, Yoshida Y, Kato H, Nangaku M, Miyata T, Oda S: Complete remission of thrombotic microangiopathy after treatment with eculizumab in a patient with non-Shiga toxin-associated bacterial enteritis: A case report. **Medicine (Baltimore)**, 95(27), e4104, 2016
5. Naito N, Mizuno T, Nishimura T, Kishimoto S, Takewa Y, Eura Y, Kokame K, Miyata T, Date K, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E: Influence of a rotational speed modulation system used with an implantable continuous-flow left ventricular assist device (EVAHEART) on von Willebrand factor dynamics. **Artif Organs**, 40(9), 877-83. 2016
6. Miyata T, Maruyama K, Banno F, Neki R: Thrombophilia in East Asian countries: are there any genetic differences in these

countries? Review, **Thromb J**, 14 (Suppl 1):25, 2016

## 2. 学会発表

- 1) 宮田敏行、シンポジウム 血栓形成メカニズムの最新のトピックス、「静脈血栓症の発症メカニズム」、第 41 回日本脳卒中学会総会、2016 年 4 月 15 日、札幌市、北海道
- 2) 宮田敏行、内田裕美子、藤村吉博、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣「非典型溶血性尿毒症症候群患者におけるプラスミノゲン A620T 変異」、第 38 回日本血栓止血学会学術集会、2016 年 6 月 16-18 日、奈良市
- 3) 小亀浩市、内田裕美子、宮田敏行、松本雅則、藤村吉博、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣「デジタル PCR を用いた aHUS 関連遺伝子異常の検出」、第 38 回日本血栓止血学会学術集会、2016 年 6 月 16-18 日、奈良市
- 4) Toshiyuki Miyata, Yuko Tashima, Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Yasuyuki Matsuda, Hiroji Yanamoto, Plasminogen Tochigi mice with severely reduced plasminogen activity exhibit phenotypes similar to wild-type mice under experimental thrombotic conditions, Gordon Research Conference on Hemostasis, July 24-29, 2016, Stowe, Vermont, USA.
- 5) Toshiyuki Miyata, Yumiko Uchida, Yoko Yoshida, Hideki Kato, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame, Yoshihiro Fujimura, Masaomi Nangaku, No association between dysplasminogenemia with p.Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome, XXVIth International Complement Workshop, September 4-8, 2016, Kanazawa, Japan.
- 6) Yoshihiko Hidaka, Norimitsu Inoue, Yasufumi Ohtsuka, Toshihiro Sawai, Toshiyuki Miyata, Isao Osawa, Hidechika Okada, Taroh Kinoshita, Hideharu Sekine, Minoru Takahashi, Hiroshi Tsukamoto, Miki Nakao, Masaru Nonaka, Misao Matsushita, Tetsuro Yamamoto, Takahiko Horiuchi, Nobutaka Wakamiya, Establishment of a comprehensive complement examination system for complement-related diseases by the Japanese Association for Complement Research, XXVIth International Complement Workshop, September 4-8, 2016, Kanazawa, Japan.
- 7) Yoko Yoshida, Hideki Kato, Madoka Fujisawa, Yuuka Sugahara, Yumiko Uchida, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, Masaomi Nangaku, Characterization of the patients with atypical hemolytic uremic syndrome by combination of hemolytic assay and gene analysis in Japan, XXVIth International Complement Workshop, September 4-8, 2016, Kanazawa, Japan.
- 8) Toshiyuki Miyata, “Thrombophilia in East Asian Countries. Are there any genetic differences in these countries?” The 9th

Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis, Taipei, Taiwan, October 6 - 9, 2016

- 9) Toshiyuki Miyata, “Differences in Prothrombotic States among Races/Regions”, Session 129: Antithrombotic Therapy Specific to Races/Regions (in the NOAC Era), an American Heart/American Stroke Association and Japan Stroke Society Joint Session, International Stroke Conference 2017, February 23, 2017, Houston, USA.

- 10) 宮田敏行、シンポジウム7「心房細動と脳卒中を考える」、「新たな抗凝固薬の開発」、第42回日本脳卒中学会学術集会、2017年3月16-19日、大阪市、大阪府

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし