

先天性血栓性素因保有者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する 診療ガイドラインの策定

研究分担者 浜松医療センター 院長 小林 隆夫
研究協力者 浜松医科大学健康社会医学講座教授 尾島 俊之
名古屋市立大学大学院看護学研究科講師 杉浦 和子

研究要旨

【目的】本研究では、先天性血栓性素因保有者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定を目的とする。【方法】研究方法としては、まずは下記の厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業のデータベースから血栓性素因保有者を抽出し、その背景を探り、診療ガイドラインの策定の一助とする。1.産婦人科領域の静脈血栓塞栓症(VTE)の調査、2.肺塞栓症(PE)と深部静脈血栓症(DVT)の頻度、臨床的特徴に関する研究、3.入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究、4.院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子、5.肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究、6.不育症を対象とした先天性血栓性素因に関する研究、7.女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究。さらに、8.The Japan VTE Treatment Registry Study(急性VTEの他施設共同観察研究2009-2010)、9.日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査(2002年-2013年)結果も参考にした。【結果】昨年度は「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」に関して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のデータベースを用いた日本における女性ホルモン剤の副作用としての血栓塞栓症の調査結果を中心に報告したが、その後の解析により新たな知見が若干得られたので、追加報告する。年齢別血栓塞栓症では、年齢の増加とともにVTEの占める割合が減少し、動脈血栓塞栓症(ATE)の占める割合が有意に増加する傾向があること、また予後に関しては、ATEはVTEに比し有意に予後不良例が多いこと等が明らかになった。死亡率は約20万人年に1人と極めて低かったが、日本人でも欧米人と同様な傾向であることが判明した。また、全VTE患者に占める血栓性素因保有者の割合は4%前後で、周術期PEでは2%弱であった。【考察及び結論】血栓性素因のうちPS欠乏症に特化した結果は得られていないものの、従来報告してきたように活性化プロテインC感受性比およびPS比活性の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用中患者の血栓症予知に有用の可能性がある。現時点でわれわれが考えている血栓性素因保有妊婦の診療指針(私案)は、基本的には妊娠中は通常の臨床的観察に加え、分娩後まで低用量未分画ヘパリンの予防的皮下注射を行うことが推奨される。アンチトロンピン(AT)欠乏症妊婦でのAT濃縮製剤の投与等付加的治療に関しては今後検討を重ねなければならないが、蓄積されたデータの解析や文献を参考にしながら、適切な予知方法を盛り込んだ診療ガイドラインの策定を行いたい。

A. 研究目的

日本人には血栓性素因としてのプロテイン S (PS) 欠乏症 (PS 徳島変異は日本人 55 人に 1 人と推定) が多く、妊娠中や女性ホルモン剤使用中に血栓症を発症することがある。しかし、妊娠前や女性ホルモン剤使用前に本症と診断されていることはほとんどなく、対応に苦慮することが多い。本研究では、先天性 PS 欠乏症をはじめ血栓性素因保有者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定を目的とする。

B. 研究方法

研究方法としては、まずは下記の厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業のデータベースから血栓性素因保有者を抽出し、その背景を探り、診療ガイドラインの策定の一助とする。

1. 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症 (VTE) の調査 (平成 17-19 年度同事業)
2. 肺塞栓症 (PE) と深部静脈血栓症 (DVT) の頻度、臨床的特徴に関する研究 (同上)
3. 入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究 (平成 20-24 年度同事業)
4. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子 (平成 20-22 年度同事業)
5. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究 (平成 23-25 年度同事業)
6. 不育症を対象とした先天性血栓性素因に関する研究 (平成 23-25 年度同事業)
7. 女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究 (平成 25 年度同事業)

さらに、下記 2 つの調査研究結果も参考とし、総合的に考察して診療ガイドラインを策定する。

8. The Japan VTE Treatment Registry

Study (急性 VTE の他施設共同観察研究 2009-2010)

9. 日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査 (2002 年-2014 年)

妊娠管理に関しては、血栓症の発症時期や発症リスクを明らかにし、妊娠中の PS 測定において血栓性素因を有しているのか、単に妊娠中に PS 活性が低下しただけなのかの判別可能なシステムを確立したい。経口避妊薬 (OC) に関連した血栓塞栓症の報告は海外では多いものの日本人における実態は不明である。この実態調査としてわれわれは 2 つの研究を行ってきた。一つは「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」、もう一つは「独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のデータベースを用いた日本における OC の副作用としての血栓塞栓症」である。これらの調査によって日本初のエビデンスを確立するとともに、PS 欠乏症等の血栓性素因保有者における安全な処方方法を提言し、服用前および服用中の最適な検査法として活性化プロテイン C 感受性比 (APC-sr) や PS 比活性 (PS 活性/PS 抗原量) 等を盛り込んだ診療ガイドラインを策定したい。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則り、研究実施施設の倫理委員会の承認を得た後にすでに実施しているため、有害事象が起こる可能性はない。また、既存資料等のみを用いるため、個々の患者からインフォームドコンセントを得ることはしない。さらに患者情報については、連結不可能匿名化された情報のみを収集し、個人情報収集しないため倫理的に問題ないと考える。なお、上記の研究の実施につい

ては、研究実施時にホームページで公開している。

C. 研究結果

昨年度は「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」に関して、PMDAのデータベースを用いた日本における女性ホルモン剤の副作用としての血栓塞栓症の調査結果を中心に報告したが、その後の解析により新たな知見が若干得られたので、追加報告する。

10歳ごとの年齢別血栓塞栓症では、年齢の増加とともにVTEの占める割合が減少し、動脈血栓塞栓症（ATE）の占める割合が有意に増加する傾向があることが初めて明らかになった。予後に関しては、ATEはVTEに比し有意に予後不良例が多かった。血栓塞栓症発症報告数は40歳代で最も多かったものの、年齢別予後では有意差はみられなかった。このことはOCを服用すれば10歳代から50歳代まですべての年齢で発症し得るうえ、若年層だからといって必ずしも予後良好とは言えないことを示している。死亡率は約20万人年に1人と極めて低かったが、日本人でも欧米人と同様な傾向であることが判明した。また、The Japan VTE Treatment Registry Studyおよび日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査の結果からみると、全VTE患者に占める血栓性素因保有者の割合は4%前後、周術期PEでは2%弱であった。

なお、現時点でわれわれが考えているPSを含めた血栓性素因保有妊婦の診療指針（私案）は以下のとおりである。すなわち、妊娠中は通常の臨床的観察に加え、分娩後まで低用量未分画ヘパリンの予防的皮下注射を行うことが推奨される。アン

チトロンピン（AT）欠乏症妊婦では、基本的なヘパリン投与に加え、VTEを合併している場合はAT活性が70%以上になるように、AT濃縮製剤1500単位/日を適宜投与する。しかし、VTEを合併していない場合の併用投与に関する見解は一致していないので、臨床症状で判断することになる。PS欠乏症およびプロテインC欠乏症妊婦もAT欠乏症妊婦と同様、ヘパリン投与が基本である。VTEを合併した場合は活性化プロテインC濃縮製剤も使用可能であるが、半減期が短く高価なため、臨床的にはヘパリン投与が推奨される。なお、抗リン脂質抗体症候群の場合、習慣流産に対しては、低用量アスピリンとヘパリンによる抗凝固療法が標準的治療法である。拳児希望の時点からアスピリン（81mgもしくは100mg/日）を開始し、子宮内妊娠が確認できた時点からヘパリン（5000単位を2回/日皮下注射）投与するのが一般的である。

D. 考察

今回の解析によって日本人の年齢別血栓塞栓症頻度および予後に関する結果がはじめて明らかになった。PMDAに報告された症例に限られるものの、死亡率は極めて低いが、月経困難症患者に女性ホルモン剤を処方する際には、そのリスクとベネフィットを十分に説明し、リスクである血栓塞栓症も常に念頭に置いて、安全な処方と血栓塞栓症の早期発見・早期診断を心がけることが肝要である。

また、全VTE患者に占める血栓性素因保有者の割合は4%前後で、周術期PEでは2%弱であった。今回の検討では血栓性素因のうちPS欠乏症に特化した結果は得られていないものの、従来報告してきたよ

うに、「入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究」で得られた血栓症の有用な予知マーカーである APC-sr、PS 活性および PS 比活性 の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用中患者の血栓症予知に資する可能性があり、さらには PS 欠乏症等の血栓性素因を有する場合は、極めて有用である可能性を秘めている。

現時点でわれわれが考えている血栓性素因保有妊婦の診療指針としては、基本的には妊娠中は通常の臨床的観察に加え、分娩後まで低用量未分画ヘパリンの予防的皮下注射を行うことが推奨される。

E. 結論

今回の検討で日本人の女性ホルモン剤使用者における血栓塞栓症の実態が初めて明らかになった。血栓性素因のうち PS 欠乏症に特化した結果は得られていないものの、従来から報告してきたように血栓性素因を有する妊婦を含め血栓症の家族歴・既往歴を有する妊婦は妊娠初期からの注意が必要であり、APC-sr および PS 比活性 の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用者の血栓症予知に有用である可能性がある。血栓性素因保有者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定に関しては、引き続き十分に検討を重ねなければならないが、蓄積されたデータの解析や文献を参考にしながら、適切な予知方法を盛り込んだ診療ガイドラインの策定を行いたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormone contraceptives in Japanese compared with Western women. J Obstet Gynaecol Res 2017. doi:10.1111/jog.13304
- Oda T, Itoh H, Kawai K, Oda-Kishimoto A, Kobayashi T, Doi T, Uchida T, Kanayama N: Three successful deliveries involving a woman with congenital afibrinogenaemia - conventional fibrinogen concentrate infusion vs. 'as required' fibrinogen concentrate infusion based on changes in fibrinogen clearance. Haemophilia 2016 Sep;22(5):e478-81. doi: 10.1111/hae.13054. Epub 2016 Aug 1.
- 小林隆夫: 深部静脈血栓症. 小澤敬也, 中尾眞二, 松村到編集, 血液疾患最新の治療 2017-2019. 南江堂, 東京, pp252-255, 2017
- 小林隆夫, 杉浦和子: 血栓症・脳卒中. 性ステロイドホルモンの副作用の疫学. 臨床婦人科産科 71(1): 140-147, 2017
- 小林隆夫: HELLP 症候群, 子癇, 非典型 HUS の関係. 宮川義隆, 松本雅則, 南学正臣編, 血栓性微小血管症 (TMA) 診断・治療マニュアル. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp92-93, 2016
- 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症 (VTE). 日本周産期・新生児医学会 教育・研修委員会編集, 症例から学ぶ周産期診療ワークブック. I 母体編 2. 妊娠中期後期の異常. メディカルビュー社, 東京, pp52-56, 2016

- ・ 小林隆夫：血栓性素因と血栓塞栓症．ハイリスク妊娠の外来診療パーフェクトブック．産婦人科の実際 臨時増刊号 65(10)：1423-1434，2016
 - ・ 小林隆夫：下肢浮腫．特集 妊産婦の訴えにひそむ重大疾患．ペリネイタルケア 35(8)：770-775，2016
 - ・ 杉浦和子，小林隆夫，尾島俊之：わが国における女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症の実態．心臓 48(7)：826-831，2016
 - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓塞栓症 - 安全な処方のために．心臓 48(7)：821-825，2016
 - ・ 小林隆夫：肺血栓塞栓症を防ぐ．周産期医学 46(3)：317-322，2016
 - ・ 杉浦和子，小林隆夫：女性ホルモン剤を安全に使用するために．Thromb Med 6(2)：150-154，2016
 - ・ 杉浦和子，小林隆夫：日本における女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症と肥満および加齢との関係．Thromb Med 6(1)：62-66，2016
2. 学会発表
- ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．VTE 医療安全セミナー in 岡山．岡山，2017.2.11
 - ・ 小林隆夫：わが国における女性ホルモン剤使用に関連する血栓塞栓症の現況．第 21 回日本生殖内分泌学会学術集会 ランチオンセミナー，大阪，2017.1.14
 - ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．VTE 医療安全セミナー IN 山梨県立中央病院，甲府，2016.12.16
 - ・ 小林隆夫：産婦人科領域における静脈血栓塞栓症の現況と予防対策 女性ホルモン剤を中心に．第 62 回愛媛県産婦人科医会学術集談会および第 28 回愛媛県産婦人科医会臨床集談会，松山，2016.12.10
 - ・ 小林隆夫：院内における静脈血栓塞栓症予防の実践．呉共済病院 VTE オープンカンファレンス，呉，2016.12.2
 - ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．第 21 回 VTE 医療安全セミナー in 札幌．札幌，2016.11.26
 - ・ 保田知生，山田典一，椎名昌美，武田亮二，春田祥治，小林隆夫，中野赳：肺塞栓症と深部静脈血栓症および静脈血栓塞栓症における患者実態のアンケート調査報告．第 23 回肺塞栓症研究会 2016.11.26 東京
 - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓塞栓症 update．いわき市産婦人科部会講演会，いわき，2016.11.11
 - ・ 小林隆夫：産科領域における危機的出血と静脈血栓塞栓症．第 67 回日本輸血・細胞治療学会東海支部例会特別講演，名古屋，2016.11.5
 - ・ 小林隆夫：先天性 ATIII 欠乏症妊婦の管理．第 34 回周産期医療研究会ランチョンセミナー，奈良，2016.10.29
 - ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．第 20 回 VTE 医療安全セミナー in 高松．高松，2016.10.23
 - ・ Kobayashi T，Tsuda T．Activated protein C sensitivity ratio (APC-sr) and protein S-specific activity are useful predictive markers for venous thromboembolism (VTE)．The 1st Joint Meeting of ISFP and PA

Workshop, Shizuoka, 2016.10.19

- ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．第19回VTE医療安全セミナー in さいたま．大宮，2016.10.9
- ・ 小林隆夫：身近に潜むエコノミークラス症候群の予防 - 来たるべき巨大地震に備えて - ．愛知県医師会主催 県民向け医療安全に関する講演会 2016.10.5
- ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．第18回VTE医療安全セミナー in 富山．富山，2016.9.24
- ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．第17回VTE医療安全セミナー in 鹿児島．鹿児島，2016.9.3
- ・ 小林隆夫：チームで取り組む肺血栓塞栓症予防対策．鹿児島医療センター医療安全管理研修会．鹿児島，2016.9.2
- ・ 小林隆夫：入院中の患者に対する静脈血栓塞栓症予防対策の意義と実際．川崎協同病院静脈血栓塞栓症予防対策研修会，川崎，2016.8.31
- ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．VTE セミナー in 公立西知多総合病院．知多，2016.8.24
- ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リ

スク評価と予防対策～．第16回VTE医療安全セミナー in 米子．米子，2016.7.23

- ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症予防～抗凝固療法 Up to Date～．第26回日本産婦人科・新生児血液学会ランチョンセミナー，長崎，2016.7.1
- ・ 小林隆夫：産婦人科領域における静脈血栓塞栓症予防の最近の話題～抗凝固療法を中心に～．第68回日本産科婦人科学会ランチョンセミナー5，東京，2016.4.22
- ・ 小林隆夫：[予防しよう]静脈血栓症にならないためにできること．日本血栓協会主催市民公開講座，名古屋，2016.4.17
- ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．Covidien第13回VTE医療安全セミナー in 沖縄．浦添，2016.4.9

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし