

「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の策定および普及・啓発活動と今後の改定に向けて

研究分担者： 根木玲子 国立循環器病研究センター・ゲノム医療支援部・遺伝相談室・室長、産婦人科部

研究要旨

血液凝固制御因子であるアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) の遺伝的欠乏症により、若年性に重篤な血栓症を発症することが知られている。これを遺伝性血栓性素因という。初年度には「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」(日本産婦人科・新生児血液学会誌 30(2)号、p5-54, 2021) に掲載。2 年目には「Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.」(J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021.) と英文誌に掲載した。さらに普及・啓発活動のための全国の医療者向けの Web セミナーを実施した。セミナーでも多くの質問があり、妊娠中の抗凝固療法の管理に苦慮する現場の声が上がった。セミナーでの質問を検証し問題点を抽出。次のガイドライン改定版に向けての課題を整理し、改定版に反映する。諸外国のガイドラインや文献を参考に改定作業を進めている。

A. 研究目的

遺伝性血栓性素因と妊娠・分娩管理に関して、実施した Web セミナーでの課題を洗い出し整理した。これらに関して、国内外を含めて文献検索を行い次回のガイドライン改定版に反映することを目的とした。

B. 研究方法

Web セミナーでの課題をまず整理した。それに対する文献検索を行った。

以下に今後の課題について列挙した。

- 1) AT 欠乏症以外の場合、ヘパリン類による抗凝固療法中の AT 製剤の補充についてはどうあるべきか。
- 2) 抗凝固療法中に維持すべき AT 活性

値についてどうあるべきか。

- 3) 父親が遺伝性血栓性素因保有者の場合の対応はどうあるべきか。
 - 4) 妊娠中の具体的な抗凝固療法はどうあるべきか。
- などである。

これらに関する情報について文献検索を行い情報収集した。

C. 研究結果

AT 欠乏症では、最近の欧米の報告でも I 型は妊娠中 VTE の高リスクであり、妊娠中は低分子ヘパリンの予防的な投与や、あるいは抗凝固療法に加えて AT 製剤の補充の検討を提案している。

また欧米の報告では、原因不明の不育症

や胎盤関連合併症についてのアスピリンと低分子ヘパリンの投与は、遺伝性血栓性素因の有無に関わらず、また遺伝性あるいは後天性血栓性素因に関わらず、現段階では多くの研究で予後の改善は示されていないと報告している。

一方、国内ではまだ明確には示されていない各血栓性素因の診断方法について、国際血栓止血学会が AT, PC, PS 欠乏症について推奨診断方法を提案している。しかし遺伝性血栓性素因の違いから日本人向けに改定の必要性を認めた。

D. 考察

今後はアンチトロンビン欠乏症についてはタイプ分類を積極的に盛り込んでいく必要があると考えられる。

国際血栓止血学会の推奨診断方法を検討した結果、そのまま国内の診断方法に当てはめることはできないが、大変、参考になると考えられる、これを基に日本人むけの診断方法に改定していく作業が必要があると考えられた。

E. 結論

海外でも様々な研究の成果が報告されつつある。これらを十分に吟味した上で国内の周産期領域の遺伝性血栓性素因のガイドラインに反映していくべきであると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, et al.

Three Cases of Unprovoked Venous Thromboembolism with Prothrombin p.Arg596Gln Variant and a Literature Review of Antithrombin Resistance. Intern Med. 62(6):885-8, 2023.

2. 根木玲子「妊娠と静脈血栓症および治療量抗凝固療法に関する研究」日本血栓止血学会誌, 33(4): 448-56, 2022.

2. 学会発表

1. 根木玲子「Pregnancy and venous thrombosis」第44回日本血栓止血学会学術集会 岡本賞受賞講演「Utako Award」 6.23-25/'22 仙台
 2. 根木玲子、光黒真菜、岡本章、中島康太、伊田和史、塩野入規、中西篤史、神谷千津子、宮田敏行、吉松淳「機械弁置換術後妊婦に対する治療量抗凝固療法の自施設プロトコルの検証」第44回日本血栓止血学会学術集会 6.23-25/'22 仙台
 3. 根木玲子、塩野入規、中西篤史、神谷千津子、吉松淳「機械弁置換術後患者における妊娠中の治療量未分画ヘパリンによる抗凝固療法のプロトコルの検討」第74回日本産科婦人科学会学術講演会 8.5-7/'22 福岡
- ##### 3. 一般向け講演会
- 該当なし

H. 知的財産権の出現・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