「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

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。

遺伝性血栓性素因は、わが国では海外と異なることが知られているため、欧米のガイドラインをそのまま流用することはできない。そこで本邦において公表されたデータを参考に初年度には「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）を、そして2年目には英文誌「Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.」（J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021.）を発表した。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。次のガイドライ改定版に向けての課題を整理し、改定版に反映する作業を進めている。

A. 研究目的

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。遺伝性血栓性素因は、わが国では海外と異なることが知られているため、欧米のガイドラインをそのまま流用することはできない。

近年、我が国でも増加している静脈血栓塞栓症(VTE)のエビデンス収集とともに、その発症要因である遺伝性血栓性素因の診療ガイドラインの作成を通して、VTE の予知・予防の対策確立を目的とした。

B. 研究方法

ガイドラインの策定においては、特発性血栓症研究グループが中心となって国内外の文献や診療ガイドラインなどを参考にし、安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供することを目的に、クリニカルクエスチョン（clinical question, CQ）に回答する形で作成した。

さらに完成したガイドラインを基にWebセミナーなどを通じて普及・啓発活動を実施。寄せられた質問を整理し、次回の改定版の資料とする。

C. 研究結果

初年度は、国内外の文献やガイドラインを参考にして、「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)に掲載した。

2年目には、英文誌「Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.」(J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021.)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2回、実施した。2021年8月20日には「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」の解説を、2021年2月2日に「特発性血栓症の臨床」としてWebセミナーを開催。各々201名、193名の参加者があった。

このWebセミナーを開催した際に、今後の改定版に向けて参考となる示唆に富む質問を受けた。内容は大きくは、

1.血栓リスクが高まる時期(あるいは診療行為)に関するもの

2.アンチトロンビン(AT)製剤の補充に関するもの

3.父親が遺伝性血栓性素因保有者の場合について

4.新生児期に関するもの

5.その他

であった。

以上の様に、様々な質問や意見が視聴者から寄せられた。実際の診療の現場で妊婦の管理に苦慮している実情を伺うことができた。これらは今後の診療の手引きの改定に役立つ内容と思われたので、班会議において情報を共有した。

D. 考察

2回のWebセミナーを通して得られた質問内容から、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。

以上の課題を今後の改定版に反映していきたい。

特に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。

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。

また、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。これらも日本人向けに改定していきたいと考える。

E. 結論

遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関して、改定すべき新たな問題点が浮き彫りとなった。また海外でも、診断方法の提案や治療法についても積極的な介入が提案されるようになった。これらを今後の周産期領域の遺伝性血栓性素因のガイドラインの改定版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. Miyoshi T, Maruyama K, Oku H, Asahara S, Hanada H, Neki R, Yoshimatsu J, Kokame K, Miyata T, Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation, **Thromb Res**, 185, 1-4, 2020. 査読有
2. 小林隆夫、森下英理子、津田博子、根木玲子、小嶋哲人、大賀正一、落合正行、安達知子、宮田敏行「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 年
3. Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, Neki R, Kojima T, Ohga S, Ochiai M, Adachi T, Miyata T: Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia. **J Obstet Gynaecol Res** 47: 3008-3033, 2021.
4. 宮田敏行、根木玲子「内皮細胞プロテインC受容体の脂質の提示は凝固と自己免疫を結びつける」日本血栓止血学会誌　ジャーナルクラブ, 32(4): 552-553, 2021
5. 根木玲子、宮田敏行「ヘパリン抵抗性-臨床的視点からと管理戦略」日本血栓止血学会誌　ジャーナルクラブ, 32(6): 796-798, 2021
6. 矢坂正弘、日笠聡、藤井輝久、根木玲子「凝固分野」日本血栓止血学会誌 2020 Hot Topics, 32(1); 77-9, 2021.
7. 根木玲子「妊娠中の治療量抗凝固療法について」日本血栓止血学会誌, 32(5): 594-9, 2021.
8. 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.
9. 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): 448-456, 2022.

10. 宮田敏行、根木玲子「FⅦaは血管内皮細胞が産生するマイクロパーティクルの放出とmicroRNA 10aの送達を通して炎症とバリアー崩壊を抑制する」日本血栓止血学会誌　ジャーナルクラブ, 33(3): 369-371, 2022.
11. 根木玲子、池添隆之、向井幹夫「凝固（血栓）分野」日本血栓止血学会誌 2022 Hot Topics, 34(1); 72-74, 2022.

2. 学会発表

1. 根木玲子、小西妙、中西篤史、吉松淳「妊娠高血圧症候群における補体マーカー検査および補体関連遺伝子解析についての検討」**第72回日本産科婦人科学会学術講演会**、4月, 2020年 ,Web開催
2. 根木玲子「妊娠と先天性プロテインS欠乏症」**第42回日本血栓止血学会学術集会　第9回プロテインS研究会シンポジウム**　7月, 2020年, Web開催
3. 伊田和史、丸山慶子、辻明宏、宮田敏行、小亀浩市、根木玲子「当院の遺伝カウンセリング外来来談者における遺伝性血栓性素因の遺伝子解析の検討」**第44回日本遺伝カウンセリング学会**、7月, 2020年, Web開催
4. Neki R, Miyata T, Ohtani K, Hidaka Y, Ida K, Yokouchi-Konishi T, Nakanishi A, Yoshimatsu J, Kokame K, Wakamiya N, Inoue N: Alternative complement pathway activation in the severe hypertensive disorders of pregnancy, **The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis** (ISTH 2020), July, 2020, Web開催
5. Tsuji A, Sekine A, Wada H, Morishita E, Ogihar Y, Nogami K, Kojima T, Matsushita T, Yamada N, Ogo T, Neki R, Kokame K, Yasuda S, Miyata T: Genetic study for idiopathic venous thromboembolism in Japanese using short-read and long-read sequencers: A pilot study of Japanese Group of Idiopathic Thromboembolism, **The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis** (ISTH 2020), July, 2020, Web開催
6. 根木玲子「遺伝カウンセリング外来来談女性における遺伝性血栓性素因の遺伝子解析の検討」第73回日本産科婦人科学会学術講演会　4月,2021年, 新潟・WEBハイブリッド開催
7. 根木玲子, 伊田和史, 丸山慶子, 辻 明宏, 宮田敏行, 小亀浩市「遺伝カウンセリング外来来談者における遺伝性血栓性素因の遺伝子解析および患者背景に関する検討」第43 回日本血栓止血学会学術集会,5月, 2021年, WEB開催
8. 辻明宏,関根章博,浅野遼太郎,上田

仁,青木竜男,保山美由紀,根木玲子,小亀浩市,宮田敏行,大郷剛「アンチトロンビン抵抗性を示すプロトロンビン変異を伴う3症例の検討」第43 回日本血栓止血学会学術集会,5月, 2021年,WEB開催

9. 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

10. 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ールの検証」第44回日本血栓止血学会学術集会　6.23-25/’22 仙台

11. 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ールの検討」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

3. 森下英理子,小林隆夫,根木玲子「分娩時･分娩後の管理」「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」の解説　8 月, 2021年, WEB開催

4. 森下英理子,横山健次,根木玲子,大賀正一「「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」の解説～妊娠中・分娩時・分娩後の管理～」特発性血栓症の臨床　12月,2021年, WEB開催

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