

「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・啓発活動と改定版策定に向けて

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。初版の「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): 5-54, 2021) の掲載から 2024 年 4 月現在で 3 年が経過した。これまで本診療の手引きの普及・啓発活動のための全国の医療者向けの Web セミナーの開催、学術集会での講演、あるいは学会誌への投稿を通じ活動してきた。また 2024 年に発表された全国アンケート調査(二次調査)結果からも、日本の医療現場の実態が明らかとなった。今年度はこれらの現状を踏まえ、現時点での問題点を抽出し、ガイドライン改定版に向けての項目を整理し、改訂作業に着手を始めた。海外のガイドラインや文献等も参考に改定作業を進めている。

A. 研究目的

「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を作成し 2021 年 3 月(令和 2 年度)に日本産婦人科・新生児血液学会誌 30(2): 5-54, 2021 に掲載。同年 5 月(令和 3 年度)には英語版の診療の手引きを JOGR 誌(Kobayashi, et al. JOGR 2021)に掲載し 3 年が経過した。この間に、医療者向け Web 公開講座も開催した。国内では班員である小林らによる「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩の全国アンケート二次調査結果」(Kobayashi T, et al. Thromb J. 2024) が 2024 年に公表された。海外においてもいくつかの参考になる論文も公表されている。これらを参考にし、今後 3 年間で初版の手引きの改定

版を作成することを目標とする。

2023 年度の初年度は、初版の改訂版策定に向けて、ガイドラインの記述方式の検討、改訂すべき項目、追加すべき項目について検討し、執筆分担者の決定、改訂作業に着手することを目標とした。

遺伝性血栓性素因と妊娠・分娩管理に関して実施した Web セミナーでの質問事項も整理した。また、小林らの全国アンケート二次調査結果を踏まえ、新たな項目立てを検討し執筆担当者を選定した。さらに国内外を含めて文献検索を行い、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

これまでの各種ガイドラインを参考にし、ガイドラインの記述方式について

検討した。国内の遺伝性血栓性素因に関する研究成果や遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩の全国アンケート二次調査結果、海外のガイドラインも参考にして、これまでの項目の改訂や新たに必要項目を検討した。また、他の領域での産婦人科関連ガイドラインも参照し、妊婦および遺伝性疾患に必要とされる情報についても検討した。

C. 研究結果

①ガイドラインの記述方式について

近年、ガイドラインの策定にあたっては、Minds ガイドラインが推奨されている。Minds の定義は「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システムティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」とある。しかしながら、システムティックレビューの極めて少ないこの領域において、Minds の定義に即した診療ガイドラインに変更することは、不可能である。そこで今回は、BQ, CQ 方式で策定することとした。

また初版で判然としなかったデータが、全国アンケート二次調査結果から明らかになっているので、それらを改訂版に盛り込んでいく必要がある。したがって、CQ の項目は大幅に改定し、各血栓性素因別に具体的に CQ を設けることとした。また、Web 公開講座での質問事項も参考にする。前回の CQ1-4 は Background Question (BQ) として固定し、妊娠分娩管理の臨床的な問題に関して Clinical Question (CQ) を設ける。CQ についても

項目を見直した。

なお、新生児領域では班員である小児科チームを中心に「新生児から成人期までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を新たに策定され 2024 年 4 月に出版されたので、この領域は割愛することとした。

②改訂および追加すべき項目について

- ・全国アンケート二次調査結果から、いくつかの日本の医療現場の実態が明らかになった。そこで、遺伝性血栓性素因を、アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症ごとに分けて CQ を設定することにした。
- ・初版の CQ1-4 は Background Question (BQ) として固定し、妊娠分娩管理の臨床的な問題に関して Clinical Question (CQ) を設ける。
- ・総論として新たに「特発性血栓症について」の項目を加えることとした。指定難病になったことや、施設基準に適合した保険医療機関においては遺伝学的検査の保険点数 5000 点、遺伝カウンセリング加算として患者 1 人につき月 1 回に限り、1000 点（検査後）を所定点数に加算可能なことなども明記する。
- ・「遺伝性血栓性素因とは？」の項目には、これまでのアンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S 欠乏症に加えて、アンチトロンビン抵抗性についての記載を充実させ、今後の指定難病に組み込むことも念頭に記載する。
- ・最近、特に重要なテーマとなっている「遺伝カウンセリング」あるいは「プレコンセプションケア」といった項目を新たに設けることとした。

・Web セミナーでの質問も参考にする。
以下に今後の検討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。

といった内容である。

③公知申請について

ガイドラインに記載することによって、公知申請に必要な条件を満たすという側面もあるので、ガイドラインに盛り込む内容も慎重に検討したいと考えている。妊娠中の治療量抗凝固療法には保険適用外である低分子量ヘパリン、保険請求できる測定回数に制限のある抗 Xa 活性(ヘパリン血中濃度)などについての内容を盛り込み、公知申請を目指せる体制を整える。

D. 考察

国内での治療量抗凝固療法には、低分子量ヘパリンが保険適用外であること、抗 Xa 活性は保険で測定できる回数に制限のあることなどから、欧米のガイドラインをそのままあてはめることができない。したがって国内の産科診療の現状を考慮した遺伝性血栓性素因のガイドラインの策定が求められると考えられた。同時に欧米に追い付くためには、公知申請を目指せる体制を整えることも重要であると考えられた。

E. 結論

遺伝性血栓性素因のガイドラインの改定に当たっては、国内外の最新の情報を盛り込むことも重要ではあるが、国内の実臨床の状況も鑑みて策定すること、また政策的には、保険適用外の薬剤や検査項目もガイドラインに記載することで、公知申請に必要な条件を満たすという側面がある点に注意を払い策定する必要があると考えられる。

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):885-888, 2023.

2. 学会発表

1. 根木玲子、澤田雅美、中西篤史、柿ヶ野藍子、神谷 津子、岩永直子、金川武司、吉松淳「機械弁置換術後患者における妊娠中の治療量抗凝固療法についての検討」第 75 回日本産科婦人科学会学術講演会 5/12-14/2023 東京都
2. 根木玲子、光黒真菜、岡本章、中島康太、森優花、伊田和史、宮田敏行、吉松淳「機械弁置換術後妊婦に対する自施設の治療量抗凝固療法プロトコールについての検討」第 45 回日本血栓止血学会学術集会 6/15-17/2023 福岡県
3. 根木玲子「妊娠治療量ヘパリンのモニタリングとして APTT は適切だろうか？」第 28 回近畿血栓症研究会 11/25/2023

大阪府

4. Reiko Neki, Mana Mitsuguro, Akira Okamoto, Kota Nakajima, Yuka Mori, Kazufumi Ida, Toshiyuki Miyata, Jun Yoshimatsu 「Anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant women with mechanical prosthetic heart valves」 ISTH 2023 Congress, June 24-28, Montréal

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 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし