

遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究—二次調査結果

研究協力者：小林隆夫 浜松医療センター

杉浦和子 福岡県立大学

尾島俊之 浜松医科大学

研究代表者：森下英理子 金沢大学

研究要旨

わが国における遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理の実態を明らかにするために、郵送法によりアンケート調査を行った。対象施設は日本産科婦人科学会周産期登録施設とした。調査は2段階で、一次調査では施設の遺伝性血栓性素因患者の実態概要の把握と症例の有無について把握し、二次調査では遺伝性血栓性素因合併症例ありの施設に対し個票調査を行った。

A. 研究目的

わが国における遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理の実態を明らかにするために厚生労働省班研究「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）」において、郵送法によりアンケート調査を行った

B. 研究方法

2014年～2018年までの5年間を対象とし、対象施設は2019年6月に日本産科婦人科学会周産期登録施設415施設（1施設は産科閉鎖、1施設は病院閉鎖のため実質413施設）とした。調査は2段階で、一次調査では施設の遺伝性血栓性素因患者の実態概要の把握と症例の有無について把握し、二次調査では遺伝性血栓性素因合併症例ありの施設に対し個票調査を行った。二次調査結果が具体的な血栓症の特徴を示しているので紹介する。なお、解析対照となるコントロー

ル症例として同期間における日本産科婦人科学会周産期登録データより約118万症例を入手した。本研究は、金沢大学、浜松医療センターおよび日本産科婦人科学会倫理委員会で承認を受けている（承認番号はそれぞれ1210-1、2021-3-095 および131）。

C. 研究結果

一次調査では遺伝性血栓性素因患者の登録は各施設の判断基準のまま集計したが、二次調査では厳格な適合基準を設け、確定もしくは確からしい血栓性素因症例に限って検討した。その結果、妊娠中のみに活性値を測定したプロテインS（PS）欠乏症の多くが適合基準に合致せず除外され、PS欠乏症317例（総分娩数725,405に対し0.044%）、次いでアンチトロンビン（AT）欠乏症80例（同0.011%）、プロテインC（PC）欠乏症50例（同0.007%）となった。これは回答率58.5%の5年間

のデータなので、もし回答率を100%と仮定すれば、毎年の妊娠分娩数はAT欠乏症27例、PC欠乏症17例、PS欠乏症108例、合計約150例程度と推定される。血栓症発症はAT欠乏症22例(27.5%)とPC欠乏症14例(28.0%)で、それぞれPS欠乏症42例(13.2%)より有意に多かった($p<0.01$)が、コントロール症例と比較すればいずれも有意に多かった($p<0.0001$)。血栓症発症は妊娠中72例(92.3%)で妊娠15週までに49例(62.8%)が発症し、早いものでは妊娠5週での発症が見られたため、妊娠前の診断確定例では、妊娠確認後早期に抗凝固療法を開始する必要がある。妊娠中の予防的抗凝固療法は未分画ヘパリン投与(10,000単位/日)が最多であったが、予防的抗凝固療法施行例は妊娠中も分娩後も非施行例より有意に血栓症発症を抑制した($p<0.0001$)。PS欠乏症とPC欠乏症はコントロール症例より習慣流産の頻度が有意に多かったが(3回以上の流産でそれぞれ $p<0.0001$ と $p<0.001$)、遺伝子診断が多くの症例で行われていないため、PS欠乏症と習慣流産の因果関係は不明瞭であった。胎盤機能不全に起因する母体合併症はコントロール症例と有意差なく、新生児症例でもAT欠乏症で在胎不当過小児のみ有意に多かった($p<0.05$)以外はコントロール症例と有意差なかった。AT欠乏症妊婦に対するAT製剤補充は1500~3000単位/週が最多で、妊娠中67.5%、分娩時60.0%、分娩後36.3%の症例で行われていた。

E. 結論

この結果、妊娠中や分娩時はAT補充療

法が、分娩後は抗凝固療法が多く行われていることになり、今後の診療指針作成の参考になると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukuda I, Hirayama A, Kawasugi K, Kobayashi T, Maeda H, Nakamura M, Nakanishi N, Yamada N, Tajima T, Tachiiri M, Okayama Y, Sunaya T, Hirano K, Hayasaki T. Safety Profile and Effectiveness of rivaroxaban for patients with venous thromboembolism in Japan -Results from Post-Marketing Surveillance (XASSENT) -. *Circ J* 2023; 87(9): 1175 - 1184. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0104
2. Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T, Serizawa M, Hirai K, Morishita E. Thrombosis-related characteristics of pregnant women with antithrombin deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency in Japan. *Thromb J.* 2024; 22:18. <https://doi.org/10.1186/s12959-024-00581-z>
3. 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の予防と治療指針. 土井研人編著, 救急・集中治療最新ガイドライン 2024-' 25, 総合医学社, 東京, pp297-304, 2024

2. 学会発表

1. 杉浦和子, 小林隆夫, 森下英理子, 尾島俊之. 指定難病である特発性血栓症を有する妊婦の妊娠分娩管理に

に向けた全国調査～予防的抗凝固療法に関する検討～. 第 33 回日本疫学会総会, 浜松, 2023. 02. 03

2. 小林隆夫: 院内における肺塞栓症予防対策. 自治医科大学附属さいたま医療センター医療安全研修, 大宮, 2023. 0526
3. 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防 ～リスク評価と予防対策. 半田市立半田病院共催 VTE 医療安全セミナー, 半田, 2023. 0529
4. 小林隆夫: OC・LEP 製剤と血栓症～今知っておくべきこと～. ジェミーナ配合錠 オンライン講演会, 2023. 1021
5. 小林隆夫: 周産期の静脈血栓塞栓症－遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理を中心に－. 第 28 回近畿血栓症研究会, 2023. 1125
6. 小林隆夫: トップダウンで取り組む VTE 予防対策. 病院経営における VTE (静脈血栓塞栓症) 予防対策, 2023. 1222

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