抗リン脂質抗体陽性・血液凝固機能異常の方の抗血栓療法について

はじめに

血管の中に血の塊ができることで臓器への血流が途絶えてしまう病気を血栓症といいます。
血栓症といえば心筋梗塞や脳梗塞など中高年の病気をイメージしますが、最近注目されているエコノミークラス症候群などは条件が揃えば若い人にも発症します。とりわけ妊娠中は非妊時に比べて５倍ほど血栓が起こりやすいとされます（頻度 0.1～2.0%）。
妊娠中に見られる血栓症は、流産・死産の原因となる胎盤や臍帯での動脈血栓と、産後に発症しやすい静脈血栓（主に足のふくらはぎの血管）です。この静脈血栓は近年増加傾向にあり、肺梗塞などの重篤な血栓症の場合、命にかかわるため注意が必要です。さらに近年では胎盤での微少血栓が妊娠性高血圧や胎盤機能不全（胎児発育不全）と関連があることも分かってきました。
妊娠中の血栓症は、生理的な要因以外でも起こりますが、その一つが抗リン脂質抗体と血栓性素因です。抗リン脂質抗体とは血栓を引き起こす自己免疫で、抗リン脂質抗体症候群とも呼ばれます。血栓性素因は、血液を固めたり溶かしたりする因子の先天的な欠乏症です。
検査で異常が判明した場合には、流産や分娩前後の血栓症を予防するため、後述する抗血栓療法を行います。

これらの検査は人間ドックの項目にもなく、産婦人科でも不育症の人にしか行われないため、健常人での陽性率など実態はつかめておりませんが、流産や血栓症の既往のない正常な人にもかなりの頻度で異常が見つかるとされます。そのため異常があるからと言って、必ず血栓症を発症するという訳ではないとお考えください。また抗リン脂質抗体は偶発的、一時的に陽性となる場合があるため、12 週間以上の期間を開けて再検査を行ってはじめて診断が確定します。

こうした異常を持つ人は、血栓を作りやすい体質であるため生涯にわたって注意が必要です。
妊娠時以外でも条件が揃えば、血栓症を起こす可能性がありますので、以下の注意事項をお守りください。また抗リン脂質抗体症候群の方は将来的に膠原病（SLE）を発症する可能性もありますので、膠原病内科や、内科かかりつけ医とご相談ください。

・病気で医師の診察を受ける時や入院する時には、今回の検査結果をお伝えください。
　検査結果は、大切に保管しておいてください。
・手術や入院により安静臥床が必要となった場合には、静脈血栓に注意しましょう。
・航空機や陸路で長時間移動する場合には、水分補給や足の運動を心がけましょう。
・高血圧や高脂血症、糖尿病、肥満などの生活習慣病の予防に努めましょう。
・喫煙は血栓症を招きますので、やめましょう。

抗リン脂質抗体症候群の診断

抗リン脂質抗体症候群は臨床症状と検査所見で診断されます。

1 臨床症状（1 項目以上が該当）

1） 血栓症：動脈や静脈に血栓ができたことがある

2） 妊娠合併症

① 妊娠 10 週以降の原因不明の流産や死産の既往がある

② 妊娠高血圧や胎盤機能不全により 34 週未満の早産の既往がある

③ 3 回以上連続した 10 週未満の原因不明の流産既往がある

2 検査所見（1 項目以上が該当）

1）ループスアンチコアグラント（LA）陽性（12 週後の再検査でも陽性）

2）抗カルジオリピン抗体 IgG もしくは IgM が陽性（12 週後の再検査でも陽性）

3）抗カルジオリピンβ2GP1 抗体が陽性（12 週後の再検査でも陽性）

上記の臨床症状と検査所見がそれぞれ 1 項目以上、該当した場合に診断されます。

初回の検査が陽性でも 12 週以降の再検査で陰性となった場合には、偶発陽性例となります。

偶発陽性例と上記以外の抗リン脂質抗体陽性例については治療の有用性は確立していないので、対応についてはご相談させていただきます。

抗リン脂質抗体の検査計画

初回検査		再検査	診断
陽性＋	→12 週後→	陽性＋	抗リン脂質抗体症候群
陽性＋		陰性 －	偶発陽性例

初回の検査で“抗リン脂質抗体症候群の疑い“となった場合、再検査するまでの 12 週間、妊活を見送る必要はないとされます。妊娠に至った場合には、直ちに抗血栓療法を行い、妊娠が継続した場合、再検査を行います。再検査で陽性であれば治療を続け、陰性であれば治療を見直します。

血栓性素因（血液凝固異常）の診断

血栓性素因と不育症との関連性については各種の報告はあるものの、エビデンスが弱いものが多いのが現状です。プロテインＳ欠乏症と第 12 因子欠乏症については国内外でも意見が分かれており、検査と治療の有用性が確立していないため、対応についてはご相談させていただきます。

推奨される検査と治療（厚労省研究班）

厚労省研究班のガイドラインを示します。推奨されていない“選択的治療”については有用性が確立しておりませんので、十分検討した上でご検討ください。なお治療に際しては“適応外使用”となりますので、別途同意書が必要となります。

	区分	検査項目	推奨治療 （望ましい治療）	選択的治療 （検討してもよい治療）
抗リン脂質抗体	推奨検査	抗 CL IgG 抗 CL IgM 抗 CL β2GP1 LA	ヘパリン（保険） ＋アスピリン	偶発陽性例は アスピリン
	選択的検査	抗 PE 抗体		アスピリン
	研究的検査	抗 PT 抗体		指針なし
血液凝固検査	推奨検査	なし		
	選択的検査	第 12 因子 プロテイン S プロテイン C AT-Ⅲ	なし	アスピリン単独 ヘパリン（保険） ＋アスピリン

CL：カルジオリピン　LA：ループスアンチコアグラント　PE：フォスファチジルエタノラミン　PT：プロトロンビン

参照　厚労省研究班

参照　日本医療研究開発機構（AEMD）研究班

抗血栓療法

抗血栓療法には抗血小板療法と抗凝固療法とがあります。

抗血小板療法：血小板の機能を抑制して血栓を予防します。

抗凝固療法　：血液凝固因子の働きを抑制して血栓を予防します。

それぞれに妊娠中に使用できるものと、できないものとがあります。

妊娠中の使用〇：可能　×：不可能

抗血小板療法	アスピリン パナルジン	〇 ×
抗凝固療法	ヘパリン ワーファリン	〇 ×

※ワーファリンには催奇形性があるため妊娠中は使用できません。

1 アスピリン（低用量アスピリン療法）

【作用】

解熱鎮痛剤として汎用されているアスピリン（バファリン）は毎日、少量の服用を続けることで抗血小板作用を発揮して血栓を予防します。この作用を利用して狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害における血栓の予防に使われています。

【用法】

開始時期　妊娠後もしくは排卵後よりバファリン配合錠 81mg 錠を連日服用

終了時期　妊娠 28～36 週

アスピリンの服用は、妊娠の判明後すぐに開始となります。しかし妊娠に気づくのが遅れることがあるため、当院では超音波検査により排卵日を予想してタイミング指導を行い、排卵後より服用を開始しています。初期流産を予防できても中期流産や胎児発育不全、妊娠性高血圧や産褥血栓症のリスクは続くため妊娠 28～36 週まで服用を続けます。

【副作用】

① 出血傾向となるため流産や早産、分娩時の出血量が増える可能性があります。
　出血量が多いと輸血が必要となる場合があります。

② 胃粘膜障害を起こす可能性がありますので、空腹時の服用は避けて下さい。胃の弱い方には胃薬を処方いたします。

③ 月経量が増えることがあります。

④　皮膚のアレルギー症状（まれに重症湿疹）やアスピリン喘息を起こすことがあります。

【注意事項】
服用中は手術や抜歯などの出血を伴う処置は受けることができません。
処置が必要な場合は、最低 1 週間の休薬が必要です。

【安全性】
妊娠中の服薬となりますが、母体や胎児への影響については有用性が上回ると考えられています。今のところ胎児の催奇形性の報告はありません。
国際妊娠高血圧学会は妊娠性高血圧ハイリスクの妊婦（抗リン脂質抗体症候群含む）に妊娠初期から妊娠 36 週までの予防的投与を推奨しています。しかし本邦では添付文書上、分娩予定日 12 週以内（妊娠 28 週以降）の服用は胎児の動脈管早期閉鎖や分娩時の出血のリスクのため使用禁忌となっております。日本の AMED 研究班は胎児の動脈管への影響はないと結論づけ、添付文書の変更が検討されています。従って現時点ではアスピリンを妊娠 28 週以降に服用する場合は有用性を考えての適応外投与となります。

【費用】
原則自費となります。抗リン脂質抗体症候群による習慣流産の方でヘパリンを使用している場合に限り保険適応となります。　自費 1 錠 10 円

2 ヘパリン（ヘパリンカルシウム在宅自己注射）
【作用】
ヘパリンは抗凝固因子を介して抗凝固作用を発揮して血栓を予防する注射剤です。
血栓症の予防と治療や人工透析、心臓手術の際にも用いられます。

【用法】
妊娠の確認後（できれば子宮外妊娠を除外してから）から、“ヘパリンカルシウム皮下注用 5000 単位 / 0.2ml　モチダ“を開始し（1 日 2 回自己注射）、分娩直前まで使用します。
産褥血栓症の予防には産後から 1 週間程度使用します。

【副作用】
①　使用中、怪我には十分ご注意ください。切り傷ができた時はしっかり止血してください。

30 分以上、血が止まらない場合にはご連絡ください。

⑤ 出血傾向となるため流産や早産、分娩時の出血量が増える可能性があります。
出血量が多いと輸血が必要となる場合があります。

② 注射部位に皮下出血、紫斑、硬結、炎症、かゆみが生じることがあります。

③ ペパリン起因性血小板減少症　ヘパリンの使用により血小板が減少し、脳梗塞、肺梗塞、深部静脈血栓などの血栓症を起こすことがあります(頻度 0.5～５%)。

④ 肝機能障害　AST（GOT)、ALT（GPT）の上昇を起こすことがあります（13.2%)。

⑤ ヘパリンの長期投与により骨量の減少が報告されています（0.3%)。

【注意事項】

① 使用中は手術や抜歯などの出血を伴う処置は受けることができません。
緊急手術が必要な場合は、中和剤プロタミンを使用します。

② ヘパリン使用期間中には定期的な血液検査が必要です。

③ ヘパリンを使用している場合、ハイリスク妊娠となるため個人の産院や助産院では分娩できません。妊娠３ヶ月に入るまでは当院で管理しますが、その後は基幹病院か周産期センターにご紹介いたします。

【安全性】

妊婦に対するヘパリン使用の歴史はまだ浅いため、現時点では予見できない合併症が起こる可能性があります。ヘパリンは胎盤を通過しないため、胎児への影響はないとされますが、安全性については今後の検証を待たねばなりません。

【その他】

① ヘパリン治療導入時には教育プログラムを受ける必要があります。

② 注射器と注射針は医療廃棄物となりますので、クリニックに持参してください。

③ 自己注射に伴うリスクやトラブルについては、自己責任となります。

【保険適応】

習慣流産に対するヘパリン在宅自己注射は、2012 年 1 月より保険適応となりました。
ただし保険適応は、以下に該当する場合に限られます。

① 抗リン脂質抗体症候群（抗 CL IgG、抗 CL IgM、抗 CLβ2GP1、LA）が陽性で
12 週後の再検査でも陽性が続く。
※抗 PE 抗体、抗 PT 抗体は、適応となりません。

② 血栓性素因（プロテインＳ欠乏症、プロテインＣ欠乏症、AT-Ⅲ欠乏症）
※第 12 因子欠乏症は、適応となりません。

【費用】
《保険診療の場合》
（ヘパリンカルシウム皮下注用 5000 単位 ／ 0.2ml　300 円×１日２回注射×30 日
＋管理料加算 7500 円＋針加算 1300 円）×３割自己負担
月に１回在宅自己注射指導管理料（750 点）、注射用注射針加算（130 点）が算定されます。

１ヶ月合計　約 8000 円

《自費診療の場合》
当院で定められた料金設定により算定されます。　１ヶ月合計　約 30000 円

#ヘパリンの中和剤であるプロタミン（１本 600 円）は、ヘパリン開始時にのみ処方されます。
使用する可能性は高いものではありませんが、緊急用に自宅で保管してください。

適応外使用について

不育症に関する検査や治療は経験的に行われてきたものも多く、エビデンスの検証が不十分な医療が多くあります。これらは現在、厚労省の研究班により作業が行われておりますが、はっきりとした結論やガイドラインが出るのはまだ先のことになりそうです。
診断基準を満たさない場合や、エビデンスが出ていない治療については、現在のところ“適応外治療”と位置づけられ、ご夫婦の希望があれば実施しております。

具体的には以下の場合がこれに相当します
１ 抗リン脂質抗体のうち、抗カルジオリピン IgG、IgM、β2GP1 抗体、LA 以外の抗体が陽性
２ 抗リン脂質抗体が陽性だが再検査で陰性
３ 血栓性素因の異常
４ 流産歴はないが体外受精の術前検査で異常が判明

ヘパリンの自己注射方法

用法

「ヘパリンカルシウム皮下注用 5000 単位 ／ 0.2ml　モチダ」

１回１本 0.2 ml（5000 単位）を腹部もしくは大腿部の血管の無い場所に

１日２回（12 時間おきに）自分で皮下注射する。

手順

１手を洗ってから注射器を取り出し、27 ゲージの注射針をセットします。

２注射部位を消毒綿で消毒します。

３皮膚をつまみ上げて、皮下に注射します（筋肉注射はしないでください）。

４出血が止まるまで圧迫止血してください（揉まないように）。

・注射の時間が数時間前後することは問題ありませんが、できるだけ定刻にしてください。

・入浴直後は注射を避けてください。

・穿刺部は「青あざ」が多数できますので、注射部位は毎回変えてください。
　右下腹部→左下腹部→右太もも→左太もも　のようにローテーションしてください。

・使用後の注射器・針は針回収ボックスに入れてアスカに持参してください。
　絶対に家庭ゴミに出さないでください。

・使用中は出血を招く行為（手術、歯科処置、針治療、危険な運動）を禁止します。

緊急時の対処

ケガなどにより出血した場合には圧迫止血を行い、すぐに担当医師に連絡してください。

緊急手術が必要な場合には「ヘパリン使用中」であることを必ず医師に告げて下さい。

出血が止まらない場合には、ヘパリンの中和剤である「プロタミン」を使用します。

プロタミンは医師の判断で使用しますので、鞄などに入れて大切に常備してください。

注射動画

不育症に対する抗血栓療法の同意書

ASKA レディースクリニック院長殿

習慣流産に対する低用量アスピリンおよびヘパリンカルシウム在宅自己注射療法による
抗血栓療法の有用性と副作用・合併症について説明を受け理解しましたので、治療を受けることに同意します。

希望する治療法　□に✓

□1 低用量アスピリン療法

□2 低用量アスピリン＋ヘパリンカルシウム在宅自己注射療法

アスピリンの妊娠 28 週以降の服用について
□1 希望する

□2 希望しない

同意日　　年　　月　　日

住所 _____

氏名　夫 _____ 印

　　妻 _____ 印

様式 20210801

不育症に対する抗血栓療法（適応外使用）についての同意書

ASKA レディースクリニック院長殿

習慣流産に対する低用量アスピリンおよびヘパリンカルシウム在宅自己注射療法による
抗血栓療法の有用性と副作用・合併症について説明を受け理解しました。
実施される治療が適応外使用であること理解した上で治療を受けることに同意します。

希望する治療法　□に✓

□1 低用量アスピリン療法

□2　低用量アスピリン＋ヘパリンカルシウム在宅自己注射療法

アスピリンの妊娠 28 週以降の服用について
□1　希望する

□2　希望しない

同意日　　年　　月　　日

住所　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

氏名　夫　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　印

妻　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　印

様式 20210801