

## 分担課題: 不育症例に対するヘパリン自己注射についての調査

研究代表者 齋藤 滋 富山大学産科婦人科学教授  
研究分担者 丸山哲夫 慶應義塾大学産科婦人科学教室専任講師  
田中忠夫 東京慈恵会医科大学産科婦人科学教室教授  
竹下俊行 日本医科大学産科婦人科学教室教授  
山田秀人 神戸大学産科婦人科学教室教授  
小澤伸晃 国立成育医療研究センター一周産期診療部不育診療科医長  
中塚幹也 岡山大学大学院保健学研究科教授  
木村 正 大阪大学産科婦人科学講座教授  
福井淳史 弘前大学産科婦人科学教室助教  
研究協力者 杉 俊隆 東海大学医学部産婦人科非常勤教授

### 研究要旨

ヘパリンカルシウムは血栓症を伴う不育症に対して保険収載されていないため自費診療という形で自己注射されている場合が多い。今回厚労研究班員内で調査したところ、317 例が対象となった。対象の内訳は抗リン脂質抗体陽性 31.5%、第XII因子欠乏 30.6%、プロテイン S 欠乏症 15.1%、プロテイン C 欠乏症 2.8%、APTT の延長 1.9%、抗 PE 抗体のみ陽性 21.8%、その他 13.9%であった。96.8%に併用薬が使用されており、併用薬としてはアスピリン併用が 99.7%で、ステロイド併用が 7.5%であった。すでに出産した 309 例中 80.3%が生児を獲得していた。妊娠中の APTT 等の凝固系検査は適時 47.9%、2 週間毎 19.9%、4 週間毎 22.5%、8 週間毎が 9.6%であった。有害事象として過剰投与は 0%、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)0%、骨量減少 0.3%、刺入部出血 0.3%、注射箇所以外の出血 1.3%、腫脹 3.8%、掻痒感 10.1%、軽度肝機能異常 13.2% であり、重篤な副作用はなかった。

### A. 研究目的

血栓症を伴う不育症ではヘパリン注射を行なうことがあるが、多くは妊娠初期から分娩直前まで 1 日 2 回の皮下注射を要する。臨床的に使用されているヘパリンカルシウムが不育症に対して保険収載されていないこと、ヘパリンの自己注射も保険収載されていないこともあり多くの症例では自費診療内でヘパリンの自己注射を行なっている。しかし、その際の副作用、安全性については大規模な報告はない。そこで、班員による実態調査を行なった。

### B. 研究方法

班員で、治療している例でヘパリンの自己注射

を行なっている症例に対して後方視的調査を行ない、連結可能匿名化したデータを富山大学で集計した。

(倫理面への配慮)

富山大学倫理委員会の承認を得て調査を行なった。

### C. 研究結果

#### 1. ヘパリン自己注射対象症例の内訳

図1に示すように、対象症例のうち抗リン脂質抗体陽性 31.5%、第XII因子欠乏症 30.6%、プロテインS欠乏症 15.1%、プロテインC欠乏症 2.8%、APTT の延長 1.9%、抗 PE 抗体のみ陽性 21.8%、その他 13.9%であった。

## 2. 併用薬

ヘパリン単独は 3.2%に認められるのみで 96.8%には併用薬が処方されていた。アスピリン使用が 99.7%とほとんどの症例に対してアスピリンがヘパリンと同時に処方されていた。ステロイド使用は 23 例(7.5%)であったが、うち 20 例はアスピリンも処方されていた(図 2)。

## 3. 生児獲得率

妊娠帰結が判明している 309 例中、生児獲得率は 80.3%と良好な結果が得られていた。

## 4. 妊娠合併症の頻度

ヘパリンの処方には主に血栓症のリスクの高い妊婦にされるため妊娠合併症のリスクも高くなることが予想されたが、図3に示す如く血栓症(0%)、常位胎盤早期剥離(0.4%)、妊娠高血圧症候群(PIH)(1.2%)、胎児機能不全(3.6%)、子宮内胎児発育遅延(IUGR)(6.5%)、早産(7.7%)であった。日本の早産率は 5.7%であるので早産率はやや高率であったが、その他の合併症で特段に高率となるものはなかった。また妊娠中の血栓症もヘパリンの血栓予防効果がえられたため1例も認められなかった。

## 5. APTT 等の凝固系検査と血算の実施状況

適時との回答が 47.9%と最多であり、2 週間毎 19.9%、4 週間毎 22.5%、8 週間毎 9.6%であった。各施設や症例毎でその管理方法は異なり、一定の基準がないことが明らかとなった。

## 6. 有害事象

自己注射の際、過剰投与や刺入部からの出血などが危惧されるが、過剰投与はなく、また刺入部よりの出血が止まらない症例が 1 例に認めただけであった(図 5)。その他、ヘパリン使用時のヘパリン起因性血小板減少症(HIT)はヘパリン依存性の自己抗体産生による血小板減少と、動静脈血栓を引き起こす重篤な副作用で、その発生率は欧米では 0.5~5%との報告もあるが、今回の 317 例では発症はなかった。その他、注射箇所以外からの出血 1.3%、注射部が赤く腫脹するが 3.8%、搔痒感 10.1%、肝機能異常が 13.2%に認められたが重篤なものではなかった。

## D. 考察

不育症例に対して行なわれているヘパリン自己注射に対する安全性については、これまで調査されていなかった。今回の成績ではヘパリン起因性血小板減少症などの重篤な副作用例はなかった。また誤投与も0であった。これは自己注射する前に十分な教育がなされた為であろう。今後「不育症」という疾患が広く認知されるにつれてヘパリン投与が必要となる症例が増加すると思われる。毎日 2 回の注射を妊娠初期から分娩直前まで病院や診療所で行なうことは極めて大きな負担となり現実的でない。今回の成績で安全に自己管理ができていくことが明らかになったので、今後ヘパリンの自己注射が保険で採用されるよう働きかけていくことが重要であろう。

## E. 結論

血栓症リスクを有する不育症に対して行なわれているヘパリン自己注射につき調査を行なった。重篤な副作用はなく患者を教育すれば十分に自己注射が可能と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 齋藤 滋、丸山哲夫、田中忠夫、竹下俊行、山田秀人、小澤伸晃、中塚幹也、木村正、福井淳史、杉俊隆: 血栓性素因のある不育症に対するヘパリンカルシウム自己皮下注射の安全性についての検討. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2011, in press.

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

図1.ヘパリン自己注射例の内訳

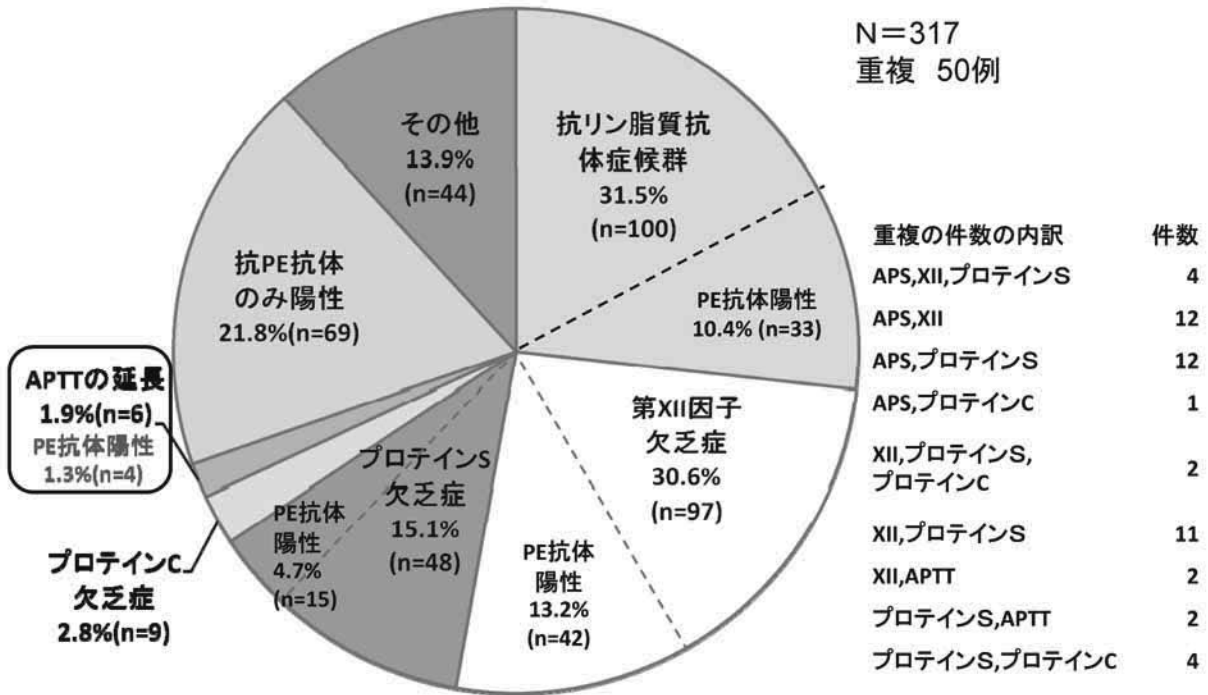
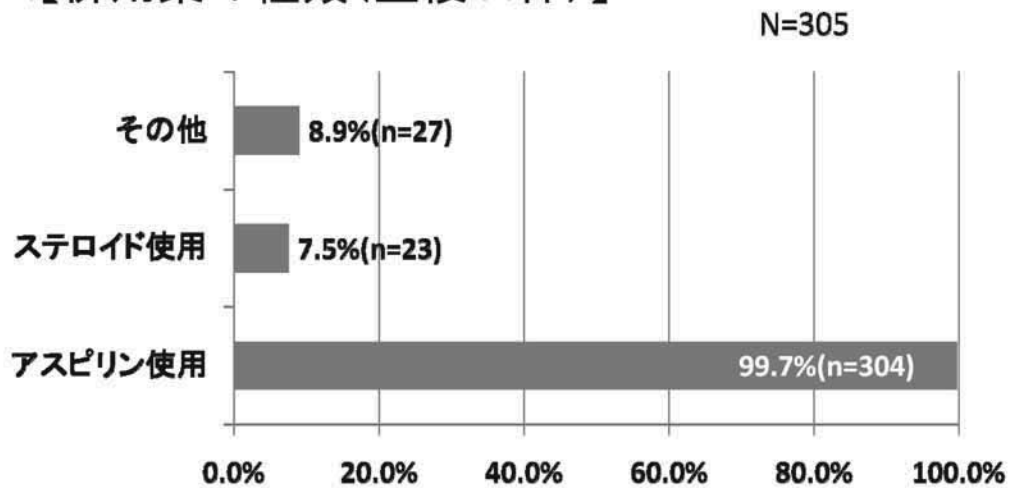


図2.【併用薬の種類(重複44件)】

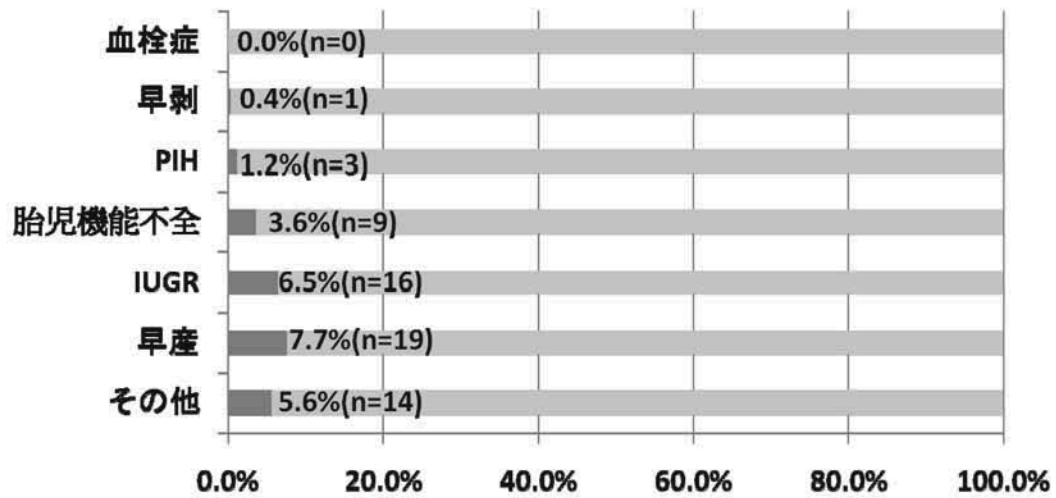


重複の件数の内訳

Asp, ST	20件
Asp, ST, γグロブリン	2件
ST, その他(黄体ホルモン補充, その他)	19件
ST, γグロブリン	3件

図3.【妊娠合併症の頻度(重複7件)】

N=248



重複の件数の内訳

PIH、その他	1件	胎児機能不全、その他	1件
胎児機能不全、IUGR、早産	2件	IUGR、早産	2件
胎児機能不全、IUGR	1件		

図4.【APTT等の凝固系検査と血算の実施状況】

N=311

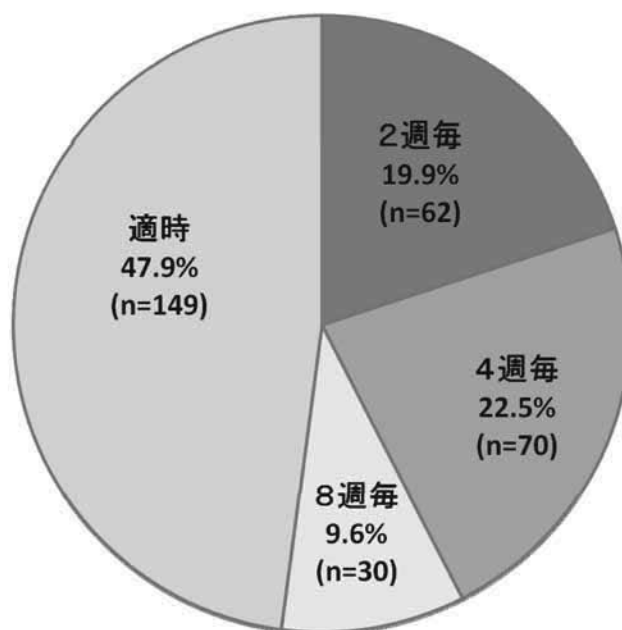
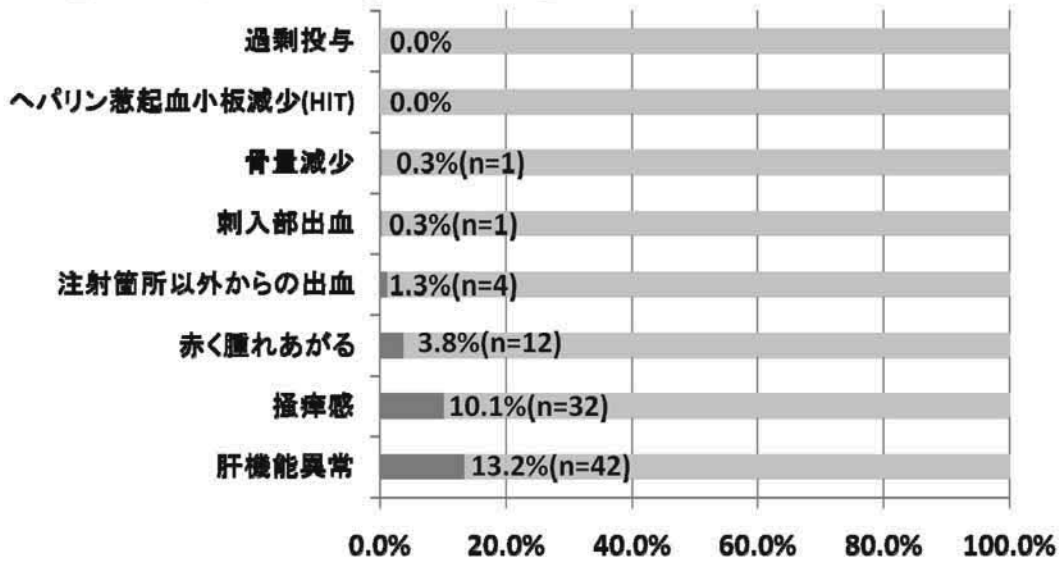


図5. 【有害事象(重複15件)】

N=317



重複の件数の内訳

「注射箇所以外からの出血」と「掻痒感」	1件
「肝機能」と「掻痒感」	6件
「肝機能」と「掻痒感」と「赤く腫れあがる」	1件
「掻痒感」と「赤く腫れあがる」	7件

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
齋藤 滋、丸山哲夫、田中忠夫、竹下俊行、山田秀人、小澤伸晃、中塚幹也、木村正、福井淳史、杉俊隆	血栓性素因のある不育症に対するヘパリンカルシウム自己皮下注射の安全性についての検討.	日本産婦人科・新生児血液学会誌			2011 in press