

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08472

研究課題名（和文）本邦での妊娠中の抗凝固薬・抗血小板薬の投与実情についての調査

研究課題名（英文）Characteristics of antithrombotic drug use among pregnant women in Japan

研究代表者

杜 徳尚（Norihisa, Toh）

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：70600641

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、全国7施設で妊娠中の抗凝固療法の実情について調査した。総計20例を対象とし、14例は機械弁、4例は単心室循環、1例は深部静脈血栓症、1例は心筋症であった。妊娠成立後に、15例は未分画ヘパリン、1例は低分子ヘパリンに速やかに置換され出産まで継続、1例は全経過中ワルファリンを継続、2例は第1三半期のみ未分画ヘパリンを使用された後ワルファリンに変更、1例は20週までDOACを処方され以後はヘパリンに変更された。児のアウトカムは13例は生児出生、4例は妊娠中絶、3例は流産であった。母体死亡は認めず、1例に血栓弁、3例に産後出血をみとめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心疾患を合併した妊娠は増加傾向にあり、死亡率は依然として高い。なかには抗血栓療法を必要とする妊娠もあり、とくに抗凝固療法は高リスクで、原則として妊娠は禁忌とされている。しかし、抗凝固薬を内服していても妊娠する症例や、妊娠を希望する症例は多い。そこで、本研究では、本邦での妊娠中の抗凝固療法の実態について調査し、日本人に適した妊娠管理の実情を調査した。日本の主要7施設で調査を行い、抗凝固療法を必要とする妊娠で母児ともに合併症なく妊娠出産できたのは50%であった。しかし、母体合併症は重篤なものも多く、時の流産の率も低くはなく今後この領域での治療を再考する必要性がある。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the actual conditions of anticoagulant therapy during pregnancy at seven facilities nationwide. A total of 20 cases were examined, including 14 cases with mechanical valves, 4 cases with single ventricle circulation, 1 case with deep vein thrombosis, and 1 case with cardiomyopathy. After pregnancy was established, 15 cases were promptly switched to unfractionated heparin and continued until delivery, 1 case was switched to low-molecular-weight heparin and continued until delivery, 1 case continued warfarin throughout the entire period, 2 cases used unfractionated heparin only during the first trimester and then switched to warfarin, and 1 case was prescribed DOAC until 20 weeks and then switched to heparin. The outcomes for the infants were 13 live births, 4 terminations, and 3 miscarriages. There were no maternal deaths, though 1 case of valve thrombosis and 3 cases of postpartum hemorrhage were observed.

研究分野：成人先天性心疾患

キーワード：心疾患合併妊娠 抗凝固療法 成人先天性心疾患

1. 研究開始当初の背景

医療の進歩により、心疾患を有する妊娠は増加しているが、心疾患合併妊娠の死亡率は依然として高い。なかには抗血栓治療が中止できない妊娠例もある。とくにワルファリンをはじめとした抗凝固薬は機械弁や成人先天性心疾患でも多く使用されているが、妊娠は母児ともに高リスクであり、原則として禁忌である。従って、ガイドラインでも特別な管理を提案しているものの推奨はしていない。しかし、現実には抗凝固薬を内服しながら妊娠する患者は存在し、さらに妊娠を切望する患者も多く、その可能性を探索することは社会の要求に答えるものである。

申請者らが日本循環器学会の【心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン(2018年版)】の作成を行った際も、日本での妊娠中の抗血栓治療に関する全国規模のデータは存在せず、欧州や米国のデータやガイドラインを参考にせざるを得なかった。とくにワルファリンに関しては、欧米の論文とガイドラインをもとに、妊娠週数で細かく調整する指針を提案した。しかし、心房細動の大規模レジストリを見ても明らかなように、日本人と欧米人では出血と塞栓症のリスクが異なっている。さらに参考にした欧米のガイドラインですら、エビデンスレベルはCと低いものであった。一方で、日本の単一施設では抗凝固療法が必要な妊娠の数は限られているので、十分なデータを収集できないことも痛感した。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ本研究では、日本での妊娠中の抗凝固療法の実情について調査し、日本人での妊娠中の至的な抗凝固療法の礎となるエビデンスを創出することを目的とした。具体的には以下を

- (i) 成人先天性心疾患の専門施設での抗血栓治療(特に抗凝固療法)を要する妊娠の概数はどうなのか
- (ii) 妊娠中に抗凝固療法(ワルファリン、直接経口抗凝固薬(DOAC))、抗血小板薬の投与状況はどうなっているのか
- (iii) 上記の薬剤の投与下での母児への副作用および影響の有無とその種類はどのようになっているのか

3. 研究の方法

全国の7施設において、妊娠中の抗凝固療法の実情についての後ろ向き調査を行った。エントリーの条件としては、妊娠前より抗凝固療法が必須で、妊娠中も抗凝固療法を欠くことが出来ない症例を対象とした。

妊娠前の一般的な患者背景に加え、基礎心疾患、抗凝固療法が必須な理由、抗凝固療法の種類、抗凝固療法の目標値、等を基礎データとして収集した。また、妊娠中の経過として、抗凝固療法の種類、抗凝固療法を変更した場合はその時期と種類、治療目標値、等についてのデータを集取した。

アウトカムは母と児の生存とし、その他、母体出血、母胎塞栓症、心不全入院の有無、分娩が出来た際には胎児の分娩週数、Apgar score、出生時体重、胎児奇形の有無、等についてのデータも収集した。

入力にはwebでの電子入力システムを採用し、秘匿性を担保した。

4. 研究成果

総計20例を対象とした。14例は機械弁、4例は単心室循環、1例は深部静脈血栓症、1例は心筋症のために抗凝固療法が行われていた。機械弁の14例は妊娠前に全例でワルファリンが投与されており、(1)1例は第1三半期に未分画に置換の後ワルファリンに再置換し妊娠中絶、(2)12例は全期間未分画ヘパリンに置換し、2例は妊娠中絶1例は母胎血栓塞栓症、1例は流産、8例は生児出生、(3)1例は経過中ワルファリンでコントロールされ出産後に母体出血、の結果であった。単心室循環の4例は、(1)1例は第1三半期に未分画ヘパリンに置換の後にワルファリンに変更し、流産、(2)2例は全期間未分画ヘパリンに置換し、1例は生児出生、1例は出産後に母体出血、(3)1例は全期間低分子ヘパリンに置換し、流産の結果であった。深部静脈血栓の1例は全期間低分子ヘパリンに置換し、生児出生であった。心筋症の1例は20週まで直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)を処方され以降は未分画ヘパリンに置換され、出産後に母体出血の結果であった。

今回の多施設の調査では抗凝固療法を必要とする妊娠で母児ともに合併症なく妊娠出産できたのは 50%であった。しかし、母体合併症は重篤なものも多く、時の流産の率も低くはなく今後この領域での治療を再考する必要性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Watanabe Nobuhisa, Toh Norihisa, Takaya Yoichi, Nakayama Rie, Yokohama Fumi, Osawa Kazuhiro, Miyoshi Toru, Akagi Teiji, Kanazawa Susumu, Ito Hiroshi	4. 巻 78
2. 論文標題 Usefulness of cardiac fusion imaging with computed tomography and Doppler echocardiography in the assessment of conduit stenosis in complex adult congenital heart disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 473 ~ 479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.06.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yokohama Fumi, Toh Norihisa, Kotani Yasuhiro, Watanabe Nobuhisa, Takaya Yoichi, Akagi Teiji, Kasahara Shingo, Ito Hiroshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Multiple Late Complications After Takeuchi Repair of Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JACC: Case Reports	6. 最初と最後の頁 731 ~ 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaccas.2021.02.035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kadowaki S, Kotani Y, Toh N, Kuroko Y, Tateishi A, Akagi T, Ito H, Kasahara S	4. 巻 68(9)
2. 論文標題 The impact of pulmonary artery banding and cardiac resynchronization therapy for the adult patient with congenitally corrected transposition of the great arteries	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 1024-1026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-019-01171-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, Nakagawa K, Watanabe N, Nobusada S, Matsushita T, Toh N, Kanazawa S, Ito H	4. 巻 eCollection 2020
2. 論文標題 Impact of Right Ventricular Dilatation in Patients with Atrial Septal Defect	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Interv Cardiol	6. 最初と最後の頁 9509105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/9509105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toh Norihisa, Akagi Teiji, Nakamura Kazufumi, Kasahara Shingo	4. 巻 205
2. 論文標題 Utility of angiotensin-2 measured early after the Fontan operation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 516 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2023.07.125	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokohama Fumi, Toh Norihisa, Kotani Yasuhiro, Takaya Yoichi, Kuroko Yosuke, Baba Kenji, Akagi Teiji, Kasahara Shingo, Ito Hiroshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Long-term outcome and cardiac function after anatomic repair of congenitally corrected transposition	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Interdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 2023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/icvts/ivae033	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 杜 徳尚
2. 発表標題 Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women Requiring Anticoagulation: A Japan Multicenter Study
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杜 徳尚
2. 発表標題 抗凝固療法が必須の妊娠での母体と児の予後についての検討
3. 学会等名 第24回日本成人先天性心疾患学会 総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杜 徳尚
2. 発表標題 Fontanへの循環器内科医の早期介入は、予後を改善するのか？
3. 学会等名 第86 回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杜 徳尚
2. 発表標題 Three-Dimensional Echocardiography Assessment of Tricuspid Valve for Determining the Optimal Surgical Strategy
3. 学会等名 第86 回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杜 徳尚
2. 発表標題 Medical therapy for adult congenital heart disease patients with biventricular circulation
3. 学会等名 第86 回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杜 徳尚
2. 発表標題 SHDとACHDの治療方針を決める画像診断- ACHDのエコー評価 -
3. 学会等名 第31回日本心血管画像動態学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杜 徳尚
2. 発表標題 完全型房室中隔欠損症の成人期の長期予後
3. 学会等名 第23回日本成人先天性心疾患学会 総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤木禎治, 杜 徳尚, 横濱ふみ, 衛藤英理子, 牧 尉太, 増山 寿, 伊藤 浩
2. 発表標題 ACHDハイリスク妊娠管理: 人工弁術後・抗凝固療法中の妊娠・出産
3. 学会等名 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杜 徳尚, 小谷恭弘, 赤木禎治, 横濱ふみ, 黒子洋介, 馬場健児, 大月審一, 笠原真悟, 伊藤 浩
2. 発表標題 タンパク漏出性腸症を伴った心疾患の成人期の予後
3. 学会等名 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横濱ふみ, 杜 徳尚, 赤木禎治, 伊藤 浩, 黒子洋介, 小谷恭弘, 笠原真悟
2. 発表標題 当院におけるccTGAの長期予後
3. 学会等名 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Norihisa Toh, Yasuhiro Kotoni, Teiji Akagi, Fumi Yokohama, Yosuke Kuroko, Kenji Baba, Shin-Ichi Otsuki, Shingo Kasahara, Hiroshi Itoh
2. 発表標題 The Impact of Onset Age of Protein Losing Enteropathy on Clinical Outcomes in Adults with and without Fontan Circulation
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumi Yokohama, Norihisa Toh, Teiji Akagi, Hiroshi Itoh
2. 発表標題 Long-term Outcomes of Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: A High-volume Single Center Experience
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杜 徳尚
2. 発表標題 ACHD診療を助けるFusion Imaging
3. 学会等名 日本心工コー図学会 第31回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杜 徳尚
2. 発表標題 純型肺動脈閉鎖術後の成人期予後についての検討
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杜 徳尚, 武本梨佳, 渡辺修久, 横濱ふみ, 中山理絵, 高谷陽一, 赤木禎治, 伊藤 浩
2. 発表標題 二心室修復術後とFontan術後の成人先天性心疾患での腎ドプラ法を用いた体うっ血の評価
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 杜 徳尚	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 220
3. 書名 心疾患と妊娠・出産ベストプラクティス	

1. 著者名 杜 徳尚	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 4
3. 書名 小児科診療 小児遺伝子疾患辞典	

1. 著者名 杜 徳尚	4. 発行年 2022年
2. 出版社 化学評論社	5. 総ページ数 8
3. 書名 月刊循環器内科	

1. 著者名 杜 徳尚	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社インナービジョン	5. 総ページ数 5
3. 書名 月刊インナービジョン	

1. 著者名 杜 徳尚	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 8
3. 書名 月刊心エコー	

1. 著者名 杜 徳尚	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 8
3. 書名 循環器ジャーナル 成人先天性心疾患エキスパートコンセンサス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石津 智子 (ISHIZU Tomoko) (10507859)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	
研究分担者	神谷 千津子 (KAMIYA Tomoko) (10551301)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (84404)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	赤木 禎治 (AKAGI Teiji) (80231801)	岡山大学・大学病院・准教授 (15301)	
研究分担者	椎名 由美 (SHIINA Yumi) (90436361)	聖路加国際大学・聖路加国際病院・医長 (32633)	
研究分担者	建部 俊介 (TATEBE Shunsuke) (90456062)	東北大学・大学病院・非常勤講師 (11301)	
研究分担者	坂本 一郎 (SAKAMOTO Ichiro) (90616616)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	相馬 桂 (SOMA Katsura) (90755696)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------