

## PNH 妊娠の参照ガイド(付記)

PNH 妊娠の参照ガイド作成のためのワーキンググループ

### 【責任者】

金倉 讓 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

### 【メンバー】

森田泰慶 近畿大学医学部 血液内科  
三浦 修 東京医科歯科大学 血液内科  
宮坂尚幸 東京医科歯科大学 周産・女性診療科  
川口辰哉 熊本大学医学部附属病院 感染免疫診療部  
有馬靖佳 北野病院 血液内科  
臼杵憲祐 NTT 東日本関東病院 血液内科  
今宿晋作 高砂西部病院 小児科  
森下英理子 金沢大学医学部 血液内科  
西脇嘉一 慈恵医科大学柏病院 血液内科  
二宮治彦 筑波大学医学部 血液内科  
後藤明彦 順天堂大学医学部 血液内科  
七島 勉 福島県立医科大学 医学部 循環器・血液内科学  
浦部晶夫 NTT 東日本関東病院 血液内科  
西村純一 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

### 【ガイドライン策定の目的】

PNH 患者の妊娠管理は、母児の合併症のリスクが大きく慎重な管理を要するが<sup>1,2)</sup>、疾患の希少性から、本邦における PNH 合併妊娠例の実態調査はこれまでなされておらず、診療ガイドラインとして明文化されたものはない。特発性造血障害に関する調査研究班ならびに日本 PNH 研究会共催の妊娠検討部会は、本邦における PNH 合併妊娠の実態を把握すると同時に、その取り扱いに関するガイドライン策定を目的として発足した。本ガイドラインは、古典的 PNH 症例を対象としたもので、骨髄不全型 PNH 症例に対しては、別途、再生不良性貧血に準じた管理が必要となる。

### 【PNH の妊娠・出産の疫学】

日本の PNH 症例は血栓症を合併する頻度は少ないが<sup>3)</sup>、妊娠中の過凝固状態は血栓症を誘発し、母体死亡のリスクを伴う。一方、ヒト化抗 C5 抗体エクリズマブ(ソリリス<sup>®</sup>)は、溶血性貧血に対する赤血球輸血の必要性を改善するのみならず、血栓症発生リスクの軽減などの副次的効果も報告されている<sup>4)</sup>。血栓症のリスクが高まる PNH 合併妊婦に対して、エクリズマブをいつどのように導入すべきか、抗凝固療法を併用すべきかなど、一定のコンセンサスを得るために、2012 年 1 月より本邦における妊娠例の実態把握に対する取り組みが開始された。

### 【本邦における PNH 合併妊娠 10 例の報告】

日本 PNH 研究会所属 13 施設より 10 例の PNH 合併妊娠が報告された<sup>5,6)</sup>。年齢は 29-40 歳(中央値 30)で、血清 LDH は 200-2300 IU/L(中央値 1900)、PNH 顆粒球のクローンサイズは 1.6-94.0% (中央値 81) であった。妊娠・分娩時の血栓予防の抗凝固療法(ヘパリン類)は、9 例に行われていた。妊娠中、4 例にエクリズマブが投与されたが大きな合併症を認めなかった。1 例は妊娠高血圧腎症のため妊娠 28 週で帝王切開による早期娩出を行った。このケースを含め、新生児\* (注意喚起あり) および母体はすべて経過良好であった。

### 【海外におけるエクリズマブ投与下の妊娠例の報告】

欧米よりエクリズマブ投与下の出産例は 9 例報告されている<sup>7-9)</sup>。7 例は、すでに妊娠前にエクリズマブを投与され、2 例は妊娠判明後に開始されている。9 例中 4 例は、妊娠中にエクリズマブの投与が中止された。5 例は、出産および産褥期まで投与が継続され、催奇形を認めず、すべての母児で経過良好であった。7 例で低分子ヘパリン(LMWH)による抗凝固療法が併用されていた。

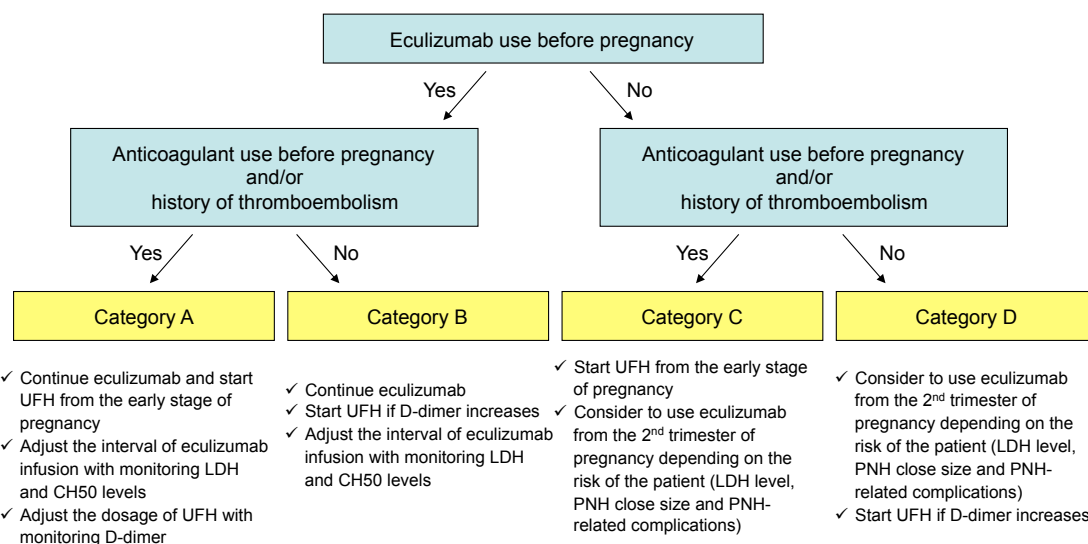
### 【妊娠希望に対する説明と同意】

PNH 患者が妊娠するとしばしば合併症を起こし、母児双方の死亡リスクを伴うため、積極的に妊娠・出産を推奨しないものの、エクリズマブの導入により、以前に比べて安全に妊

娠・出産が可能な状況になってきている。挙児希望のある PNH 患者を診断した場合、重篤な血栓症を中心とする合併症のリスクを説明し、同意を得た上で速やかに産科医と連携すべきである。妊娠した際の抗凝固療法のスケジュール、エクリズマブを導入すべきか否か、導入するなら髄膜炎菌ワクチン接種の必要性があること、エクリズマブが一度開始された場合、中止しないことを推奨することなど<sup>10)</sup>を詳細に説明し、患者および家族（夫）に妊娠の判断を委ねる。PNH 症例では造血亢進により葉酸が消費されており、また葉酸の不足と胎児神経管閉鎖障害（二分脊椎など）の関連性が知られている。

### 【PNH の妊娠・出産における基本方針】

PNH 患者が妊娠した場合、妊娠管理に関する治療指針をフローチャートにして示す。



妊娠前よりエクリズマブを使用している場合はそのまま投与を継続する。抗凝固療法が行われている、または血栓症の既往がある場合（Category A）は、抗凝固療法を継続または開始する。その場合、ワルファリンは催奇形性（ワルファリン胎芽病）が確認されているため、ヘパリン類による抗凝固療法を行う。LMWHは未分画ヘパリン（UFH）に比し、出血、血小板減少症（HIT）、アレルギー反応、骨粗鬆症などの副作用が少ないうえ、血液凝固モニタリングの必要性が低いため、海外ではUFHよりもLMWHが推奨されている。本邦で使用できるLMWHにはエノキサパリン（クレキサン®、妊婦では有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与）とダルテパリンナトリウム（フラグミン®、妊婦には禁忌）があるが、いずれも妊娠中の血栓予防を目的とした保険適用は認められていない。したがって現時点では、保険適用上問題のないUFHの使用を推奨する。出産時期まで外来通院を考慮する場合、ヘパリン自己注射（この場合ヘパリンカルシウム持田®は保険適用）を導入する。妊娠中、特に後期には補体が活性化するため、LDHまたはCH50をモニタリングしながら、必要に応じてエクリズマブの投与間隔を調整する必要がある（但し、保険適用はな

い)。抗凝固療法について、臨床的血栓症の認められない予防的投与においてはUFH 5,000U 12時間ごと皮下注射を推奨するが、血栓傾向が強いと判断される場合は用量調節投与（aPTTによるモニタリング）も考慮する。血栓症の既往や予防投与がなく、エクリズマブが投与されている場合(Category B)でも、D-ダイマーが増大してきた際は、UFHの併用を考慮する。（しかしながら、正常の妊娠経過においてもD-ダイマーが増加することがあり、また個人差が大きいため、現時点ではUFH開始のカットオフ値は設定しない）。妊娠前よりエクリズマブを使用していない場合は、エクリズマブの導入を積極的に考慮する。その際は、髄膜炎菌ワクチンの接種2週間後に投与を開始する。2週間の待機が不可能な場合は、抗生物質の投与を行う。妊娠14週までのfirst trimesterは、自然流産も多く含まれるため、エクリズマブの投与開始時期は、妊娠14週以降(second trimester)が望ましい。ただし、血栓症リスクを十分考慮した上でのfirst trimesterからの開始も否定しない。エクリズマブはアメリカ食品医薬品局(FDA)の薬剤胎児危険度分類カテゴリーCの薬剤であるが、胎盤をほとんど通過せず、乳汁移行も少ないことが少数例ながら本邦でも確認されている。血栓症の既往があり、血栓症予防が行われているような場合(Category C)の抗凝固療法併用の位置づけは、Category Aに準ずる。血栓症の既往がなく、血栓症予防がなされていない場合(Category D)は、血清LDH上昇、PNH顆粒球のクローンサイズ（50%以上あるいは以下でも増大傾向）などを踏まえてsecond trimesterよりエクリズマブの投与を開始する。D-ダイマーの推移によってはUFHの併用も考慮する。また、前記のようにPNH症例では造血亢進により葉酸が消費されており、また葉酸の不足と胎児神経管閉鎖障害（二分脊椎など）の関連性が知られているため、最終的に患者が妊娠を希望する場合には、妊娠の1か月以上前から葉酸を補充することを推奨する。

#### 【分娩・産褥期における基本方針】

帝王切開は、健常人でも血栓リスクが10-20倍増大するため、産科的適応がなければ経膈分娩を基本方針とする。帝王切開を行う場合、施術直前にエクリズマブの投与を行うことが望ましい。周術期および分娩前後の抗凝固療法については、産婦人科診療ガイドライン-産科編を参照のこと。産褥期にも血栓症リスクは増大するため、抗凝固療法は分娩後6週間は継続することが推奨される。退院時に、ヘパリン類からワルファリンへ切り替えてもよい。ヘパリン類をワルファリンに切り替える際は、ワルファリンはヘパリン類との併用にて開始しコントロールが治療域（INR1.5-2.5）となった時点でヘパリン類を中止する。一度導入したエクリズマブは、基本的に中止しない。やむを得ず中止を試みる場合、産後3か月以降に実施すべきである。その場合、患者にブレイクスルー(溶血発作)の発生リスクを十分説明する。ヘパリン類を使用している場合は、まずはヘパリン類を中止し、クローンサイズを確認しながらエクリズマブを中止するタイミングを計る。エクリズマブは乳汁にほとんど移行しないため、産直後からの授乳は可能である。

#### 【\*注意喚起】

今回の検討症例には含まれていないが、その後注意喚起が必用な事例が発生したので、合わせて述べる（未報告例である）母親は34歳、再生不良性貧血のため26歳頃からプレドニソロンとネオオーラル®による治療を受けていた。31歳時にPNHと診断、32歳時よりソリリス®（エクリズマブ）投与を受け、ソリリス®開始10か月で初回妊娠が判明した。ソリリス®は継続投与、妊娠経過はほぼ順調で、妊娠37週時点で選択的帝王切開にて出生体重2500gの健常女児を出産した。児は生後、問題なく過ごしたが12日目に突然呼吸停止となり、遅発型B群溶血性連鎖球菌（GBS）感染症と判明した。救命されたが重篤な後遺症を残した。遅発型GBS感染症は基礎疾患のない健常児にも発症しうるが、長期にわたり免疫抑制剤を投与され、またソリリス®投与を受けた母から出産した児には免疫能低下があるのかどうか、そのことが今回のエピソードに関与したのかどうか、検討の余地があり、今後の注意喚起事項と思われる。

#### 参考文献

1. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 193:216-219, 2005.
2. Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis* 30:103-117, 2005.
3. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Decastro CM, Hall S, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 83:193-207, 2004.
4. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socié G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP, Young NS. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 110:4123-4128, 2007.
5. Usuki K, Urabe A, Kawaguchi T, Miyasaka N, Miura O, Morishita E, Arima N, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Shichishima T, Nishimura J-I, Kanakura Y. Management Of Pregnancy In Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report Of 10 Cases From The Working Group On Pregnancy Of The Japan PNH Study Group. *Blood* 122(21):2480-2480, 2013.
6. Kawaguchi T, Miyasaka N, Miura O, Morishita E, Arima N, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Horikawa K, Imashuku S, Shichishima T, Urabe A, Nishimura J, Kanakura Y. Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): A review of 10 cases. 第75回日本血液学会学術集会抄録集. 札幌, 2013-10-11/13.

7. Danilov AV, Brodsky RA, Craig S, Smith H, Miller KB. Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Leuk Res* 34:566-571, 2010.
8. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, Loughney A, Beauchamp J, Khursigara G, Rother RP, Chalmers E, Fyfe A, Fitzsimons E, Nakamura R, Gaya A, Risitano AM, Schubert J, Norfolk D, Simpson N, Hillmen P. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 149:446-450, 2010.
9. Marasca R, Coluccio V, Santachiara R, Leonardi G, Torelli G, Notaro R, Luzzatto L. Pregnancy in PNH: another eculizumab baby. *Br J Haematol* 150:707-708, 2010.
10. van Bijnen ST, van Rijn RS, Koljenovic S, te Boekhorst P, de Witte T, Muus P. Possible high risk of thrombotic events in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after discontinuation of eculizumab. *Br J Haematol* :157:762-763, 2012.