

PNH 妊娠の参照ガイド(付記)
令和 1 年改訂版

PNH 妊娠の参照ガイド(付記)
改訂版作成のためのワーキンググループ

(責任者)

金倉 讓 住友病院

(メンバー：R1 年度改訂分)

宮坂尚幸	東京医科歯科大学 周産・女性診療科
川口辰哉	熊本保健科学大学保健科学部 医学検査学科
二宮治彦	筑波大学医学部 血液内科
後藤明彦	東京医科大学医学部 血液内科学
七島 勉	福島県立医科大学医学部 循環器・血液内科学
神田善伸	自治医科大学医学部 内科学講座血液学部門
高森弘之	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
植田康敬	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
西村純一	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
研究代表者 三谷絹子

令和 2 年 (2020 年) 2 月

【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^{1,2)}、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³⁾、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[®])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⁴⁾。血栓症のリスクが高まる PNH 合併妊婦に対して、エクリズマブの有用性の報告が蓄積されつつあるが⁵⁾、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。

【本邦におけるエクリズマブ投与下の妊娠・出産の報告】

本邦でのエクリズマブ市販後調査によると、2019 年 4 月現在、23 症例のエクリズマブ投与下の PNH 合併妊娠が報告されている。22 症例において妊娠判明前よりエクリズマブが投与されており、1 症例が妊娠判明と同時にエクリズマブが導入された。26 例の出生、2 例の自然流産が報告されている。分娩方法は、把握できている 15 例のうち、10 例が経膈分娩、5 例が帝王切開であった。児に催奇性は報告されておらず、1 例のみ発育遅延が報告されているがエクリズマブとの因果関係は明らかではないとされている。15 例に予防的に未分画ヘパリン投与が行われた。1 症例に出産後、脳静脈洞塞栓症による母体死亡が報告されている。本症例では脳静脈洞塞栓症の既往があり、エクリズマブとヘパリンによる血栓予防が行われていたが、出産時に会陰切開部からの出血が止血困難となり、ヘパリンを中止せざる得なかったところ、脳静脈洞塞栓症を再発し死亡した。エクリズマブの登場により、PNH 患者も比較的安全に、妊娠・出産が可能になってきているが、本症例のような血栓症の既往がある症例では、極めて慎重な判断が必要であると考えられる。

【海外におけるエクリズマブ投与下の妊娠・出産の報告】

まず、欧米よりエクリズマブ投与下の 9 例の出産例が報告された⁶⁻⁸⁾。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。International PNH Registryに登録された妊娠PNH患者のアンケート調査では、61症例の75例の妊娠の経過が解析された⁵⁾。このうち46例(61%)の妊娠では既にエクリズマブが投与されており、29例の妊娠では第2あるいは第3三半期にエクリズマブが開始された。低分子ヘパリンは88%に併用された。妊娠12週の時点でエクリズマブが中止された一例を除き、エクリズマブは出産まで継続された。妊娠中は輸血量の増加、エクリズマブ投与量の増加がみられたが、母体の死亡例はなかった。6例の流産(いずれも第1三半期)、3例の胎児死亡が観察された。また、エクリズマブ投与PNH患者の21015.7人年におよぶ大規模な解析では、335症例の妊娠が確認されており、経過の判明している206例のうち、150例(72.8%)が健児出産に至っている⁹⁾。児の先天奇形等の頻度は一般人口において報告されている頻度の範囲内であった。

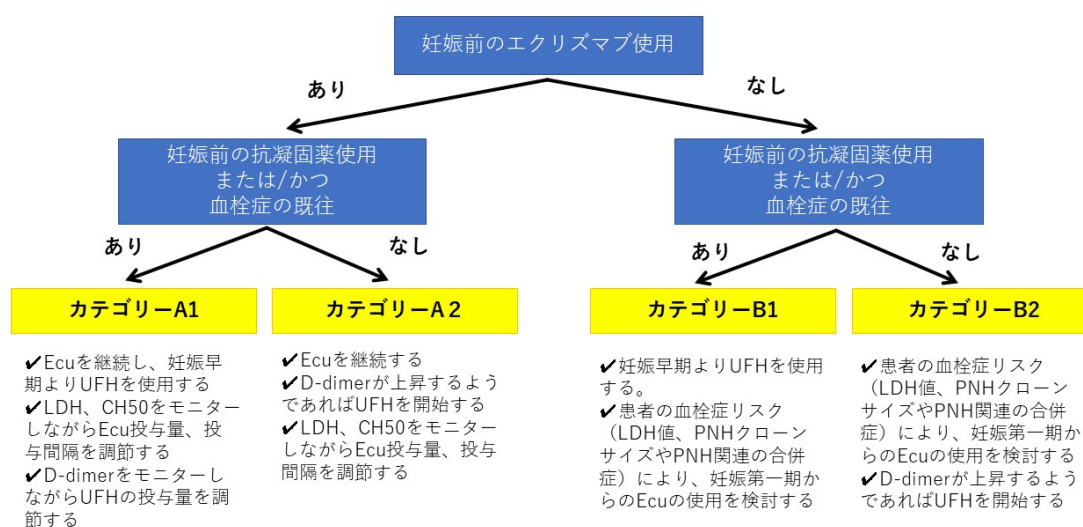
【妊娠前の基本方針】

PNH罹患女性が妊娠するとしばしば致命的な合併症を引き起こすことから、妊娠は避けるべきだと長く考えられてきた^{10,11)}。一方で近年になり、エクリズマブを用いて良好な結果が得られたPNH合併妊娠が相次いで報告され、PNH罹患女性であっても妊娠が許容されるケースが増えてきている。しかしながら、依然としてPNH合併妊娠がハイリスク妊娠であることには変わりなく、予期せぬ妊娠が深刻な事態を引き起こす可能性もあるため、生殖年齢にあるPNH罹患女性に対しては、妊娠に関して情報提供を行っておく必要がある。特に、妊娠を希望する女性に対しては、以下の点について留意し、必要な説明をして同意を得ておくことが望ましい。

1. 妊娠に伴い各臓器の負荷が増大するため、心肺機能、腎機能などが障害されていないことを確認する。
2. 患者が妊娠した際に、その妊娠分娩管理を担当する産婦人科と連携し、PNH合併妊娠のリスクに関する情報を共有する。
3. PNHでは造血亢進により葉酸が消費されており、また葉酸不足は児の神経管閉鎖障害（無脳症、脳瘤、二分脊椎など）のリスク因子であることから、妊娠の1か月以上前から葉酸を補充しておく。
4. PNH合併妊娠は以下の重篤な合併症を発症する可能性があることを患者および家族に説明する。
 - 1) 貧血、血小板減少の増悪（輸血頻度の増加）
 - 2) 重篤な血栓・塞栓症
 - 3) 早産
 - 4) 妊娠高血圧症候群
 - 5) 胎児発育不全
 - 6) 分娩時大量出血

5. エクリズマブ未導入の場合、妊娠後にエクリズマブを新規導入する可能性があること、それに伴い事前に髄膜炎菌ワクチンを接種することの必要性を説明する。
6. 妊婦におけるラブリズマブの安全性は確認されておらず、抗補体薬未導入の場合はエクリズマブが推奨され、ラブリズマブ投与中の場合はエクリズマブへの変更の考慮が必要であることを説明する。
7. 妊娠中に抗凝固療法を開始する可能性があることを説明する。

【妊娠中の基本方針】



PNH 合併妊娠の管理は、妊娠前のエクリズマブ導入の有無、血栓塞栓症既往の有無により対応が異なる。

A 妊娠前からエクリズマブが導入されている場合

これまでの国内および海外におけるエクリズマブの使用経験では、催奇形性は報告されていない^{5,12)}。またエクリズマブは胎盤を通過するものの臍帯血中濃度は低く、新生児の補体活性にも影響しないことが報告されている¹³⁾。以上より、エクリズマブは妊娠後も継続することが推奨される。ただし妊娠中は補体活性の亢進や、循環血液量増加による希釈効果、また胎盤を介した能動輸送などから、相対的エクリズマブ不足になることが多い¹²⁾。エクリズマブの治療効果は、補体活性（CH50）、溶血の程度（LD）、貧血の程度（Hb）を指標として総合的に評価する。保険診療上の制約があるため日本国内では難しいが、海外で妊娠中は投与間隔の短縮または投与量の増量で対応した報告がある⁵⁾。

A-1 血栓塞栓症の既往を有する場合

産婦人科診療ガイドライン産科編 2017 では、2 回以上の血栓塞栓症の既往を有する妊婦、1 回の血栓塞栓症の既往があり血栓性素因を有する妊婦は、妊娠中の血栓塞栓症の高リスク妊娠に該当し、妊娠中に抗凝固療法を行うことが推奨されている。PNH は血栓性素因の 1 つと考えられるため、血栓塞栓症の既往を有する場合は高リスク群に該当する。したがって妊娠が判明した時点から抗凝固療法を開始する。抗凝固療法として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。低分子量ヘパリン（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。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 時間ごとの皮下注射で開始するが、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。外来通院で治療する場合は、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。近年様々な新規抗凝固薬（直接経口抗凝固薬：DOAC）が開発されているが、これらの妊娠女性・胎児への安全性は確立されていない。

A-1 は【本邦におけるエクリズマブ投与下の妊娠・出産の報告】に記載がある通り、PNH 合併妊娠の中で最もリスクの高い状態と考えられ、慎重な判断が必要である。

A-2 血栓塞栓症の既往がない場合

エクリズマブが開発される以前の PNH 合併妊娠の管理では、致死的な血栓塞栓症を予防するために、妊娠中の抗凝固療法は必須であるとされていた。しかしながら、エクリズマブにより溶血が十分に抑制された PNH 合併妊娠において、抗凝固療法を用いずに良好に経過した症例の報告も散見されている¹⁴⁾。産婦人科診療ガイドライン産科編 2017 の分類では、血栓症の既往のない PNH 合併妊娠は、妊娠中の血栓塞栓症の中間リスク群に該当すると考えられ、妊娠中の抗凝固療法については「検討すること」の推奨に留まっている。しかしながら PNH 合併妊娠に発生する血栓塞栓症として Budd-Chiari 症候群などの重篤なものが報告されていることから、自覚症状や理学的所見に注意しながら、適宜 D-ダイマーを測定し、血栓のリスクが高いと判断された場合は速やかに UFH を開始する。ただし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、UFH 開始のカットオフ値を設定することは困難である。したがって継時的に D-ダイマーを測定し、上昇傾向が認められた段階で導入を検討するのが現実的な対応である。

B 妊娠前にエクリズマブが導入されていない場合

PNH 血球のクローンサイズが大きければ大きいほど、妊娠中のリスクが高まることが推測される。妊娠判明後にエクリズマブを導入する絶対的な基準は存在しないが、少なくとも PNH 顆粒球のクローンサイズが 50%を超える場合や、妊娠に伴い血清 LD が上昇した場合は、エクリズマブ導入を積極的に考慮する。海外では、妊娠そのものを適応としてエクリズマブを導入している報告もある⁷⁾。これまでの妊婦のエクリズマブ使用経験で催奇形性が認められていないことから、導入する時期については妊娠早期 (first trimester) からで差支えない。ただし、ヒトの流産率は 10-20%であり (多くが胎児側の異常が原因)、そのほとんどが超音波検査で胎児心拍動が確認される前の初期流産であることから、エクリズマブ導入後の流産を回避するために、妊娠 8 週以降で超音波検査にて胎児心拍動が確認されてから導入することを推奨する。尚、抗凝固療法の考え方は、A 群におけるそれと同様である。(B1, B2)

※妊婦に対するラブリズマブの安全性については確認されておらず、現時点ではエクリズマブの使用、ラブリズマブ使用中の患者についてはエクリズマブへの切り替えを推奨する。

【分娩周辺期の基本方針】

分娩方法に関しては、産科的適応がない限りは経膈分娩を原則とする。これは一般に帝王切開は経膈分娩に比し出血量の増大、術後感染症、深部静脈血栓症の発生頻度が高く、PNH の病態との相乗効果により、重篤な合併症を発症するリスクが高まると考えられるからである。しかし何らかの理由で帝王切開が必要となる場合は、手術前にエクリズマブの補充投与を行うことが望ましい。UFH による抗凝固量を実施している症例では、分娩・手術前には皮下注射から持続点滴への切り替えや、一時中断 (皮下注射では 12 時以上前まで、持続点滴静注では 3-6 時間前までに中止する) などの処置が必要である。また高度な貧血を有する症例では事前に輸血して改善させておくことが必要となる可能性があるため、子宮頸管の熟化状態を評価しながら適切な時期に管理入院とし、状況によっては陣痛誘発による計画分娩も考慮する。経膈分娩であれ帝王切開であれ、出血量の増大、感染症には十分に注意する。International PNH community からの報告では、61 症例 75 妊娠中 2 例に産褥期血栓症が発症しており、そのうち 1 例は分娩時の異常出血に対し新鮮凍結血漿輸血後の発症であったことから、新鮮凍結血漿は慎重に使用するべきだとしている⁵⁾。

【産後の基本方針】

産褥期は、分娩（帝王切開）時の組織損傷によって引き起こされる炎症反応などにより、妊娠中より以上に血栓塞栓症発症リスクが高まる時期であり、嚴重な抗凝固療法が必要である。PNHは産後の血栓塞栓症発症リスクが極めて高いであり疾患であり、血栓症予防のACCPガイドラインに基づき¹⁵⁾、妊娠中の治療内容、分娩方法に関わらず産後6週間の抗凝固療法継続を推奨する。分娩（帝王切開）後の抗凝固療法は通常ヘパリン類が用いられることが多く、UFHであるヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、LMWHであるエノキサパリン（クレキサン[®]）とも血栓塞栓症予防を目的として保険適用が認められている。退院後は経口薬であるワルファリンに切り替えることも可能であるが、効果発現までに時間を要するため、ヘパリン類をワルファリンに切り替える際には、ワルファリンはヘパリン類との併用で開始して、PT-INRが治療域になった時点でヘパリン類を中止する。ワルファリン、UFHとも授乳を中止する必要はない。

エクリズマブの中止は血栓症を誘発するため、一度導入したら基本的に中止しない¹⁶⁾。妊娠後に初めてエクリズマブを導入した症例で、やむを得ず中止を試みる場合、産後12週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）と血栓塞栓症発生リスクを十分説明する。International PNH communityからの報告では、分娩後12週でエクリズマブ投与を中止した症例のうち、2例において血栓塞栓症を発症したためエクリズマブが再開され、最終的にエクリズマブから離脱できた症例は10例であったとしている⁵⁾。エクリズマブは乳汁に移行しないため、産直後からの授乳は可能である。

産後は子宮内感染、尿路感染、乳腺炎などで発熱することが希ではない。一方、エクリズマブ投与中は髄膜炎菌感染症が重症化しやすいことが知られている。したがって、エクリズマブ投与中の褥婦が発熱した際には髄膜炎菌感染症との鑑別が必須であることを、医療スタッフ（血液内科医、産科医、助産師など）はもとより、患者本人にも周知しておくことが重要である。

【ラブリズマブについて】

ラブリズマブはリサイクリング効率を高めることで、血中半減期を延長させた補体C5に対する新規モノクローナル抗体製剤である。本剤の投与によりブレイクスルー（溶血発作）のリスクが低減され、また投与間隔が長くなることで患者の通院負担を軽減できるなどのメリットが期待される。しかしながら、海外も含めて本剤を妊婦に投与した経験は報告されておらず、胎児に対する安全性は確立していない。また、neonatal Fc receptorへの親和性が高いことから、エクリズマブに比し、より効率的に胎盤を介して胎児に能動輸送され、より長期に新生児の補体活性を抑制する可能性がある。したがって、現時点では、妊婦に対するラブリズマブの投与は推奨しない。

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. Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Roth A, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015 Sep 10;373(11):1032-1039.
6. Danilov AV, Brodsky RA, Craigo S, Smith H, Miller KB. Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Leuk Res* 34:566-571, 2010.
7. 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.
8. 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.
9. Gérard Socié, Marie-Pierre Caby-Tosi, Jing L. Marantz, Alexander Cole, Camille L. Bedrosian, Christoph Gasteyer, Arshad Mujeebuddin, Peter Hillmen, Johan Vande Walle, Hermann Haller. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* 185(2): 297-310, 2019
10. Sophie de Guibert, Régis Peffault de Latour, Nathalie Varoqueaux, Hélène Labussière, Bernard Rio, Dominique Jaulmes, Jean-Richard Eveillard, Stéphanie Dulucq, Anne-Marie Stoppa, Didier Bouscary, François Girodon, Bernard Bonnotte, Djamila Laskri, Gérard Socié, Thierry Lamy. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica* 96(9):1276-1283, 2011.

11. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, Benassi L, Delsignore R. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstet Gynecol Surv* 61(9):593-601, 2006.
12. Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, et al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol* 103(6):703-712, 2016.
13. Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jaeger S, Gedde-Dahl T, Holt J, Christiansen D, Lau C, Brekke OL, Armstrong E, Stefanovic V, Andersen JT, Sandlie I, Mollnes TE. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology* 220(4):452-459, 2015.
14. Ando Y, Kida M, Saika M, Chizuka A, Hangaishi A, Urabe A, Usuki K. Pregnancy and delivery in a PNH patient treated with eculizumab. *Rinsho Ketsueki - Japanese Journal of Clinical Hematology* 55(11):2288-2293, 2014.
15. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e691S-736S, 2012.
16. van Bijnen STA, 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(6):762-763, 2012.