

**Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications:**

**a Swedish population-based cohort study**

**妊娠中のアスピリン服薬と出血合併症リスク:スウェーデンにおける人口ベース研究**

**Hastie R, Tong S, Wikström AK, Sandström A, Hesselman S, Bergman L.**

**Am J Obstet Gynecol. 2021;224(1):95.e1-95.e12.**

妊娠高血圧症候群発症予防としての低用量アスピリン療法は、Rolnik DL ら (N Engl J Med. 2017 17;377:613-622.) が行った多施設共同二重盲検プラセボ対照試験に端を発する。妊娠 11~14 週に母体背景、平均動脈圧、子宮動脈拍動係数、妊娠関連血漿蛋白質 A および胎盤増殖因子を組み合わせたアルゴリズムによるスクリーニングにより、妊娠高血圧腎症のリスクが高い単胎妊娠の女性を抽出し、アスピリン服薬群 798 人、プラセボ群 822 人に無作為に割り付けた。アスピリン投与群では、妊娠 36 週まで、150mg/日の投薬を行ったところ、妊娠高血圧腎症の発症は、アスピリン服薬群で 13 人 (1.6%)、プラセボ群では 35 人 (4.3%) に認められ、妊娠高血圧腎症の高リスク女性に対する低用量アスピリン投薬により、プラセボよりも発症率を 62%減少させた (OR, 0.38; 95%CI, 0.20-0.74)。

この結果を受け、2018 年に、米国産科婦人科学会 (ACOG) では、妊娠高血圧症候群発症の高リスク因子 (妊娠高血圧腎症既往、多胎、高血圧、糖尿病、腎疾患、自己免疫疾患) をひとつ以上有する場合、低用量アスピリンの服薬を妊娠 12~28 週 (最適は妊娠 16 週以内) から分娩まで 81mg/日を推奨し、中リスク因子 (妊娠高血圧腎症の家族歴、BMI $\geq$ 30、胎児発育不全の分娩歴、人種と低所得教育層、10 年以上の間隔が空いた妊娠) をひとつ以上有する場合は服薬を考慮するとした。世界保健機関

(WHO)、国際妊娠高血圧学会 (ISSHP)、英国国立保健医療研究所 (NICE) のガイドラインでも開始時期、用量が多少異なるが、妊娠初期からの服薬を推奨している。一方、わが国では、妊娠中の低用量アスピリン服薬は、出産予定日 12 週以内 (妊娠 28 週以降) は禁忌とされており、また、妊娠高血圧腎症予防に対して保険適用がないため、適用外使用として、患者に同意を得て投薬することとなっている。このため、服薬に関して、各施設の方針に委ねられているが、今後アジア地域の妊婦に対するアスピリンを用いた介入試験 (FORECAST 研究) で有効性が明らかになれば、わが国でも服薬される症例は、増加すると予想される。

こうした背景の中、心血管イベント予防のためにアスピリンを服薬している非妊婦を対象とした大規模な研究では、出血のリスクが増加することが示されているが、妊娠中のアスピリンの服薬と出血のリスクが関連するかどうかを検討した大規模な試験はこれまでなかった。

スウェーデンでは、医学的および産科的な既往に基づいて高リスクと考えられる女性に限定して、妊娠 12~36 週にアスピリン 75mg/日が処方される。本研究は、妊娠中

のアスピリンの服薬と出血性合併症のリスクが関連するかどうかをスウェーデンの全国登録データベースを使用して調査したコホート研究である。2013年1月から2017年7月の間に出産した女性313,624人を対象とした。主要評価項目は、スウェーデン版ICD-10により、妊娠中または分娩時に記録された出血性合併症であった。ロジスティック回帰により、分娩前、分娩時、分娩後の各々の出血リスクを評価した。傾向スコアと逆確率重み付けを用い、ベースラインの差を補正した。また、経膣分娩と帝王切開分娩で層別化し、分娩方法および分娩後の転帰についても検討した。

妊娠中にアスピリンを服薬した女性は、4,088人(1.3%)であった。アスピリンを服薬した女性は、服薬しなかった女性よりも高齢、肥満、多産であった。さらに、多胎妊娠、体外受精による妊娠、帝王切開分娩が多かった。また、高血圧や糖尿病などの既往症や妊娠高血圧腎症などの妊娠合併症の割合が高かった。アスピリンを服薬していた女性では、早産や分娩誘発の割合が高く、帝王切開分娩になる割合が高かった。

出血性合併症に関して、アスピリンを服薬した女性は、分娩前の出血性合併症と関連しなかった(aOR, 1.22; 95%CI, 0.97-1.54)が、分娩時出血(アスピリン服薬者2.9% vs. 非服薬者1.5%, aOR, 1.63; 95%CI, 1.30-2.05)、分娩後出血(10.2% vs. 7.8%: aOR, 1.23; 95%CI, 1.08-1.39)、分娩後血腫(0.4% vs. 0.1%; aOR, 2.21; 95%CI, 1.13-4.34)と関連していた。新生児頭蓋内出血のリスクも増加した(0.07% vs. 0.01%; aOR, 9.66; 95%CI, 1.88-49.48)。分娩方法で層別化したところ、経膣分娩でも帝王切開分娩でも、アスピリン服薬と分娩時出血との間に関連はなくなった。分娩後出血の増加は、経膣分娩したアスピリン服薬者で多く認められたが(aOR, 1.25; 95%CI, 1.07-1.45)、帝王切開分娩した女性では認められなかった(aOR 0.95; 95%CI, 0.78-1.16)。同様に、経膣分娩した女性において、分娩後血腫(aOR, 20.41; 95%CI, 2.62-158.93)および新生児頭蓋内出血(aOR, 17.07; 95%CI, 3.70-78.86)が多かった。帝王切開分娩した女性では、アスピリン服薬と分娩後血腫および新生児頭蓋内出血の間に関連は認められなかった。経膣分娩した女性においてのみ、出血リスクの上昇に関連する理由について、本論文では不明とされている。

妊娠高血圧腎症予防ならびに出血リスクの観点から、わが国においてアスピリンの服薬量を81mg/日、100mg/日、150mg/日のいずれにするべきかについて、議論の余地はある。わが国で製造されているアスピリン製剤は、100mgの錠剤のみであり、100mg/日の投薬が現実的であろう。投薬期間に関しては、28週以降は禁忌であるため、現状では、患者に同意を得た上で、36週までの投与が望ましいと考える。しかし、妊娠高血圧腎症予防に対して保険適用でないなど、実際に処方するにあたっては解決しなければならない問題は多い。いずれにしても、妊娠中のアスピリン服薬は、分娩後出血、分娩後血腫、新生児頭蓋内出血の増加と関連するため、妊娠中にアスピリンの服薬を推奨する場合、これらのリスクと潜在的なベネフィットを比較検討する必要がある。

(2022年6月 文責：評議員・幹事 二井理文)