竹下レディスクリニック
Takeshita Ladies Clinic

令和４年４月30日（土

不育症セミナー@竹下レディスクリニック

不育症とアスピリン療法

竹下レディスクリニック

アスピリンとは？

ケロリン®のHPから

- アスピリンの歴史をたどれば、西洋と東洋で共に鎮痛剤として用いられた柳の樹皮に行き着きます。紀元前にはギリシャの医聖ヒポクラテスが、柳の樹皮を熱と痛みを軽減するために用い、中国では唐の時代の書にも柳の樹皮を歯痛止めに使うことをすすめる記述があります。
  それから1000年以上を経た19世紀になって、ようやく柳の樹皮から有効成分が抽出され、研究を重ねた結果、1897年にアスピリンが開発されました。

なぜ痛みを抑えるのか？

痛み物質“プロスタグランジン”の産生を抑える

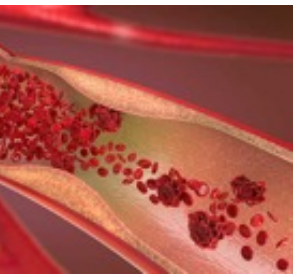
アスピリンの作用

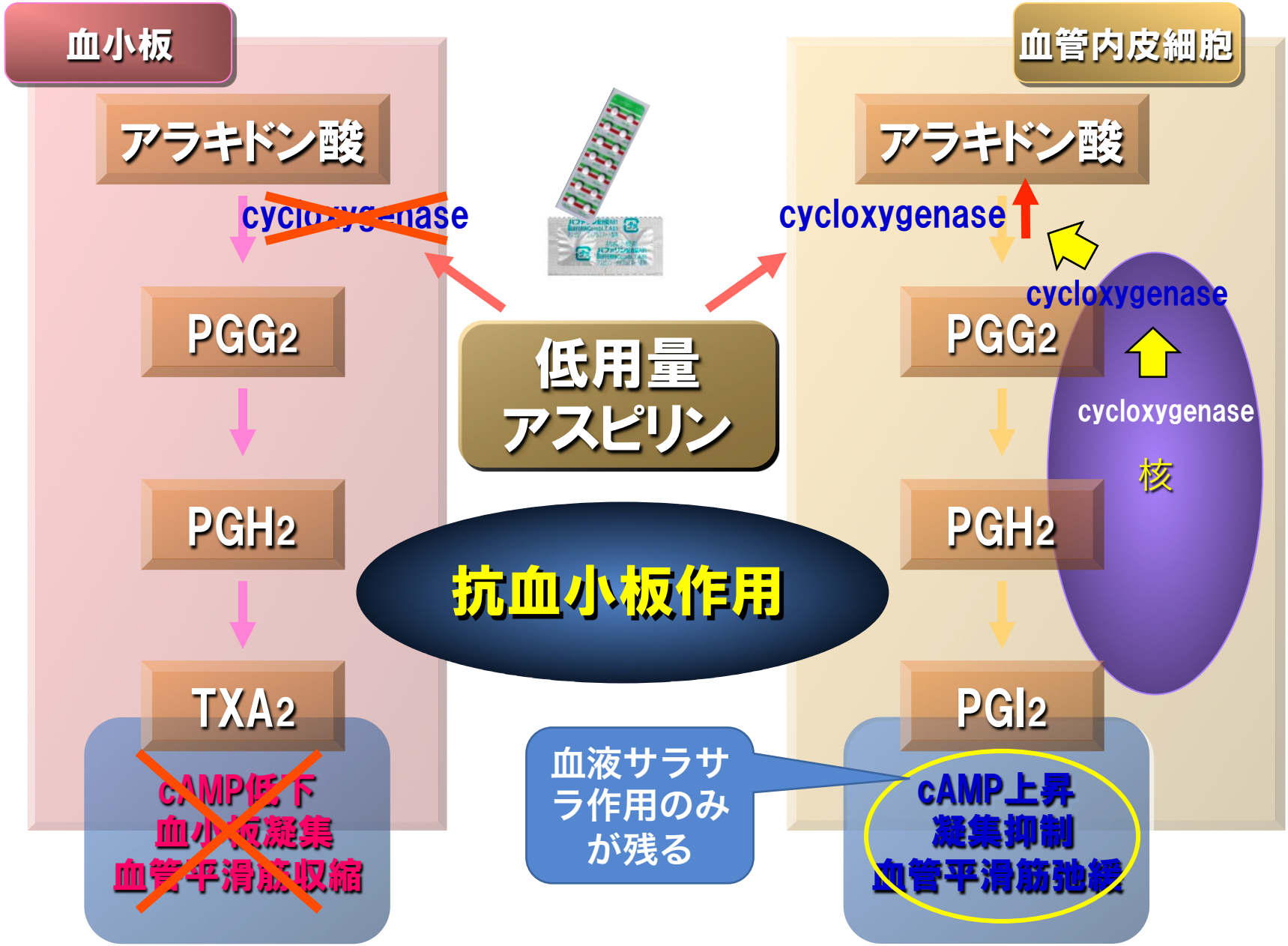
常用量　　解熱鎮痛作用

低用量　　血液サラサラ作用
抗血小板作用
抗血栓作用

◆ 昔よく処方されていた小児用バファリン（81ｍｇ）と同じ量（<u>低用量</u>：81mgまたは100mg）を使います。大量に服用すると、かえって血液サラサラ効果は薄れてしまいます（アスピリンジレンマという）。

Q：低用量アスピリン療法はなぜ血液をサラサラにするのか？





アスピリンはどういう時に使うのか？

不育症の原因（リスク因子）

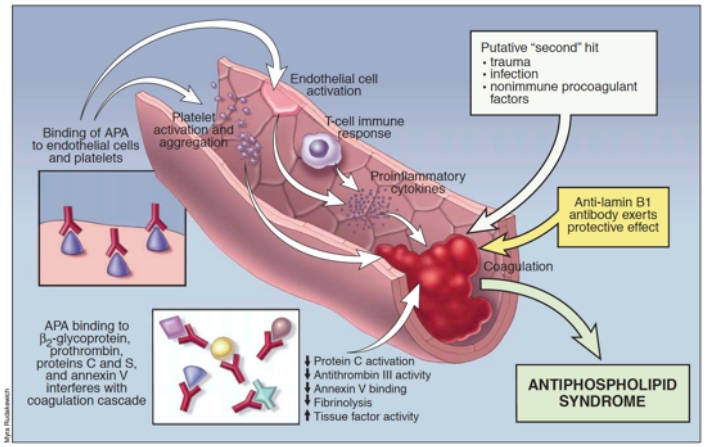
① 子宮形態異常
② 抗リン脂質抗体症候群
③ 夫婦染色体異常
④ 胎児の染色体異常の反復
⑤ 内分泌代謝異常
⑥ 血液凝固異常（血栓性素因）
⑦ その他

アスピリンはどういう時に使うのか？

- 不育症検査で血栓性素因（血液が固まりやすい状態）が見つかった時
  - ■抗リン脂質抗体症候群
  - ■血液凝固異常（血栓性素因）
    - ◆ 第XII因子欠乏症
    - ◆ プロテインS欠乏症
    - ◆ プロテインC欠乏症
  - ■過去に血栓症関連疾患に罹患している
  - ■その他血液が固まりやすい状態と判断されたとき

抗リン脂質抗体症候群

- 抗リン脂質抗体は、膠原病などの病気の際や、不育症例の一部に認められる自己抗体で、この抗体ができることにより、全身の血液が固まりやすくなり、動脈や静脈に血栓・塞栓症を引き起こすことがあります。
- 特に血液の流れの遅い胎盤のまわりには血栓が生じやすく、胎盤梗塞により流産や死産が起こるとされています。最近の研究では抗リン脂質抗体は胎盤のまわりに炎症を引き起こし、その結果、流産になることも判ってきました。



抗リン脂質抗体症候群の診断基準

臨床基準

1　血栓症
2　産科合併症
　a.　妊娠10週以降の胎内死亡
　b.　重症妊娠高血圧腎症、子癇または胎盤機能不全による妊娠34週以前の形態学的異常のない胎児の１回以上の早産
　c.　３回以上連続した流産（習慣流産）

検査基準

1　ループスアンチコアグラント
2　抗カルジオリピン抗体IgG
3　抗カルジオリピン抗体IgM
4　抗β2GPI抗体

臨床基準の１項目以上、かつ検査基準のうち１項目以上が12週間おいて２回以上陽性であるとき抗リン脂質抗体症候群とする

抗リン脂質抗体症候群の治療

◆抗血栓療法

低用量アスピリン療法ーバイアスピリン、バファリン配合錠内服
ヘパリン療法ーヘパリンカルシウムの在宅自己注射療法

1日1錠、35週6日まで

12時間おき、分娩まで

血液凝固異常

●プロテインS欠乏症、プロテインC欠乏症

プロテインS,プロテインC→血液をサラサラにするタンパク質
欠乏症→血液が固まりやすい→流産
→母体の血栓症

●凝固第XII因子欠乏症

第XII因子：凝固因子なのに欠乏すると血液が固まりやすくなる→流産

エビデンス

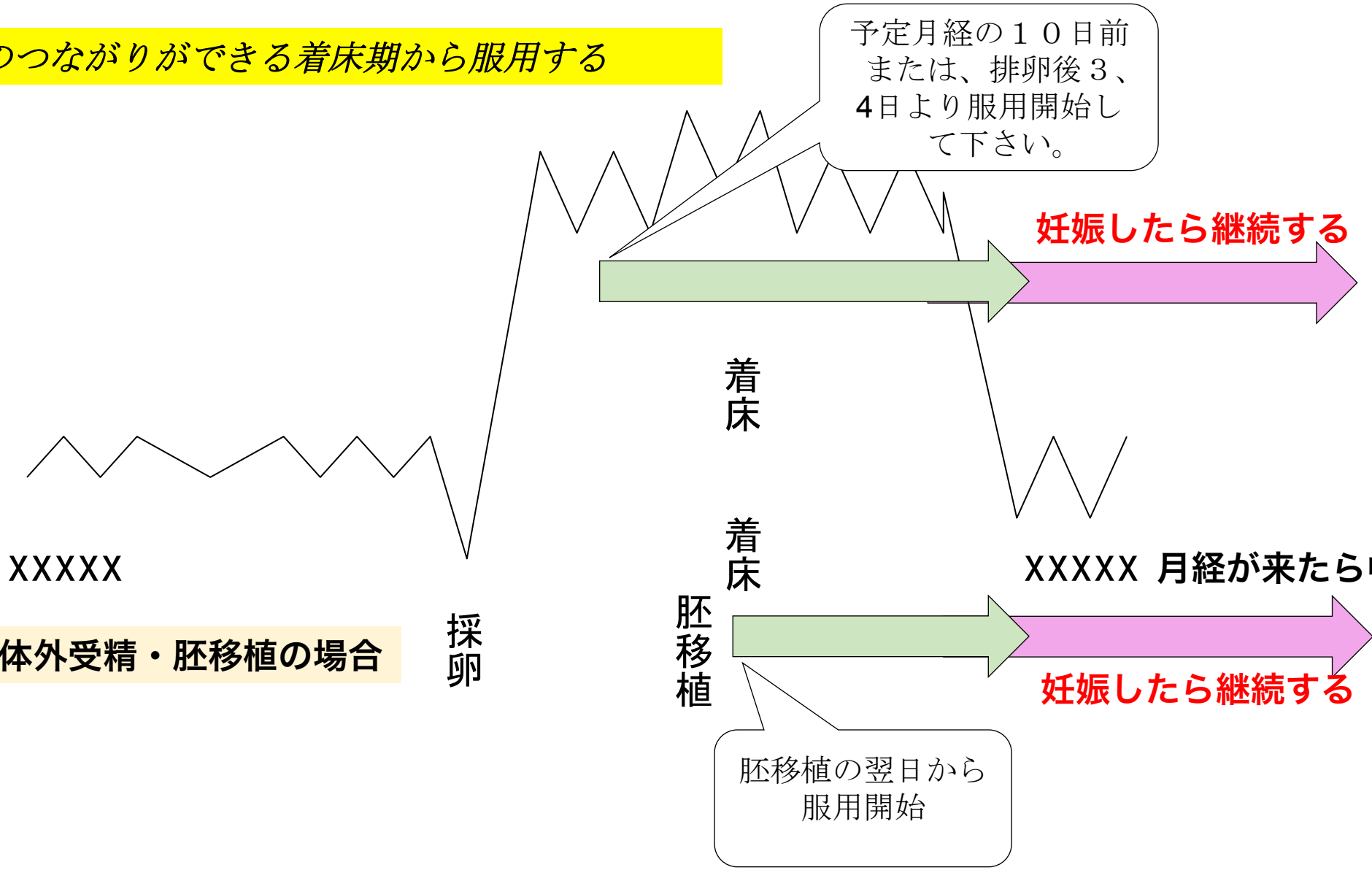
第XII因子欠乏症、プロテインS欠乏症では、低用量アスピリン療法、または低用量アスピリン＋未分画ヘパリンで出産率が改善した
（Moritaら: J Obstet Gynaecol Res 2019)

アスピリンはどういう時に使うのか？
−まとめ−

疾患・病態	アスピリン	ヘパリン
抗リン脂質抗体症候群	○	○
抗リン脂質抗体症候群の診断基準は満たさないが抗リン脂質抗体症候群に限りなく近い	○	△
診断基準にない抗リン脂質抗体陽性 抗PE抗体陽性 抗プロトロンビン抗体陽性	○	△
第XII因子欠乏症	○	
プロテインS欠乏症重症	○	△
プロテインS欠乏症軽症	○	
プロテインC欠乏症重症	○	△
プロテインC欠乏症軽症	○	
過去に血栓症関連疾患に罹患している	○	○
その他血液が固まりやすい状態と判断されたとき	○	

アスピリンの飲み方

母体と胎児のつながりができる着床期から服用する



体外受精・胚移植の場合

アスピリンの副作用

- どんな薬にも副作用はありますが、アスピリンは比較的安心して服用できる薬です。
- 妊娠中に飲むので、**母体**と**胎児**両方について副作用が生じる可能性があります。

母体に対して：

◆アスピリンは、先にも述べたとおり血が止まりにくくなる薬です。

抜歯や外科的処置（採卵もその一つです）を受ける時にアスピリンを服用していると止血に困ることがあるので、そのような処置を受ける際には必ず主治医にアスピリンを服用していることを告げて下さい。

◆胃の血流減少作用により胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの胃腸障害が起こることがあります。

服用は夕食が良い

アスピリンの副作用

- どんな薬にも副作用はありますが、アスピリンは比較的安心して服用できる薬です

胎児に対して：

◆妊娠初期の催奇形性の問題：

妊娠中にアスピリンを服用した場合と服用しない場合で奇形発生率は変わらないとする報告があります。

◆予定日12週以内（妊娠28週以降）の服用による問題：

アスピリンの添付文書には、予定日12週以内（妊娠28週以降）の服用は禁忌となっています。その理由は、胎児の動脈管早期閉鎖が起こることがあるためとされていますが、低用量ではそのような危険性はきわめて低いと考えられます。

28週以降に継続して服用する場合は、産科の主治医とよく相談する必要があります。

Q&A

よくある質問にお答えします

Q:飲み合わせで注意するお薬はありますか？

- 併用禁忌（一緒に服用してはいけない薬の組合せ）
  アスピリン（バイアスピリン、バファリン配合錠）との併用禁忌薬はありません。

- 併用注意（一緒に服用することは可能だが、その際に注意をする必要がある組合せ ）
  - 2848剤ある。
  - ワルファリンなど他の抗血栓薬との併用で作用が増強。
  - 鎮痛薬、降圧薬や利尿薬、抗うつ薬（SSRI）など多くの薬と相互作用を起こす可能性があるが、妊娠中に服用する薬剤、これから妊娠を考えている女性が服用する薬剤は多くない。

排卵誘発に用いることがあるメトホルミン？

薬剤名等	臨床	
泄促進剤 ベネシド ズブロマロン	尿酸排泄促 酸排泄 を減弱さ る.	本剤が尿酸排泄促進剤の尿酸排泄に拮抗する.
用剤 ュリン製剤及びトミド等)	血糖降下作用を増強することがあるので注意し, 必要があれば減量する.	サリチル酸自身が血糖降下作用をもつ. また, 血漿蛋白と結合したスルホニル尿素系血糖降下剤(トルブタミド等)と置換し, 遊離のスルホニル尿素系血糖降下剤が増加すると考えられている.
クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝固剤の作用を増強し, 出血時間の延長, 消化管出血等を起こすことがあるので, クマリン系抗凝固剤を減量するなど, 慎重に投与すること.	本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し, 遊離させる. また, 本剤は血小板凝集抑制作用, 消化管刺激による出血作用を有する.
血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイドナトリウム 第Xa因子阻害剤 リバーロキサバン等 抗トロンビン剤 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等 トロンボモデュリンアルファ等	これら薬剤との併用により, 出血の危険性が増大するおそれがあるので, 観察を十分に行い, 注意すること.	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため, これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある.

血小板凝集抑制作用を有する薬剤 チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール クロピドグレル硫酸塩 トロンボキサン合成酵素阻害剤 オザグレルナトリウム プロスタグランジンE_1製剤, E_1及びI_2誘導体製剤 ベラプロストナトリウム等 サルポグレラート塩酸塩 イコサペント酸エチル等	これら より, 増大 ので, い, 注	
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等		
メトトレキサート	メトトレ 用(骨 消化管 される	サートの腎排泄 すると考えられている.
リチウム製剤	血中リチウム濃度を上昇させ, リチウム中毒を起こすおそれがある.	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により, リチウムの腎排泄が減少し, 血中濃度が上昇するためと考えられる.

ロキソニン、イブなど

慢性子宮内膜炎の治療に用いるビブラマイシン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤	利尿・降圧作用を減弱するおそれがある.	本剤の腎における スタグランジン生合 抑制作用により, 水 トリウムの排泄を減 させるためと考えら いる.
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン ジクロフェナクナトリウム等	非ステロイド性消炎鎮痛剤の血中濃度が低下し作用を減弱することがある.	非ステロイド性消炎 痛剤の吸収阻害 いは血漿蛋白結合 位での遊離置換 えられている.
	出血を増加し, 腎機能低下をもたらすことがある.	機序は不明である.
ニトログリセリン	ニトログリセリンの作用を減弱するおそれがある.	本剤は血管内皮 から産生され血管 張作用を有するプ タグランジンI_2等の 合成を阻害し, ニト リセリンの血管拡張 用を減弱させる可能 が考えられる.
テトラサイクリン系抗生物質 ニューキノロン系抗菌剤	テトラサイクリン系抗生物質またはニューキノロン系抗菌剤の作用を減弱させ, 抗菌力が低下すること.	制酸緩衝剤ダイア ネートが消化管内 トラサイクリン系抗 物質またはニュー ロン系抗菌剤と難 性のキレートを作り れらの医薬品の消 管からの吸収を阻 し, 血中濃度が低下 るためと考えられて る.

排卵誘発に用いる
ことがある
プレドニンなど

副腎皮質ホルモン剤 ベタメタゾン コルチゾン酢酸エステ メチルプレドニゾロン等	本剤と を減量 血中濃度が増加し，サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること．	加し，サリチル酸濃度を治療域以下にするといわれており，副腎皮質ホルモン剤との併用時には，サリチル酸の投与量を増量することがあるので，副腎皮質ホルモン剤を減量または中止する時には注意する．
フロセミド アゾセミド ピレタニド	本剤の副作用が増強することがある．	腎の排泄部位において本剤と競合する．
乳酸ナトリウム		
オキシカム系消炎鎮痛 （ピロキシカム等）	の発現頻 を増加させるおそれがある．	
バルプロ酸ナトリウム	バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し，振戦等を起こすことがある．	アスピリンは血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し，遊離させる．
フェニトイン	総フェニトイン濃度を低下させるが，非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので，総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること．	本剤は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し，遊離させる．

抗てんかん薬
（デパケン）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タゾラミド	アセタゾラミドの副作用を増強し，嗜眠，錯乱等の中枢神経系症状，代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている．	アスピリンは血漿蛋白に結合したアセタゾラミドと置換し，遊離させる．
アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）	ACE阻害剤の降圧作用が減弱することがある．	本剤はACE阻害剤のプロスタグランジン生合成作用に拮抗する．
β−遮断剤	β−遮断剤の降圧作用が減弱することがある．	本剤がプロスタグランジン生合成を抑制し，β−遮断剤の降圧作用に拮抗する
ドネペジル塩酸塩	消化性潰瘍を起こすことがある．	系が賦活され胃酸分泌が促進される．
タクロリムス水和物 シクロスポリン	腎障害が発現することがある．	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる．
ザフィルルカスト	ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある．	機序不明．
プロスタグランジンD_2，トロンボキサンA_2受容体拮抗剤 （セラトロダスト，ラマトロバン）	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討（in vitro）において剤によりこれ剤の非結合型分率が上昇することがある．	これら薬剤と血漿結合部位で置換し，遊離型血中濃度が上昇すると考えられる．
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） フルボキサミンマレイン酸塩 塩酸セルトラリン等	皮膚の異常出血（斑状出血，紫斑等），出血症状（胃腸出血等）が報告されている．	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され，本剤との併用により血傾向が増すると考えられる．
アルコール	消化管出血が増強されるおそれがある．	アルコールによる胃粘膜障害と本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により，相加的に消化管出血が増強すると考えられる．

タクロリムス

抗うつ剤など

過度の飲酒？

Q:飲み忘れてしまいました。どうしたら良いでしょう？

- アスピリンの抗血小板作用は７～１０日続きます。
- １，２日飲み忘れても慌てることなく、気づいたときに1錠だけ飲めば全く心配いりません。

Q:不妊治療を受けています。アスピリンは着床を妨げると聞きましたが本当でしょうか？

アスピリン×

- 着床には適度な炎症反応が必要である。抗炎症作用のあるアスピリンは着床を妨げる。
- IVF周期で卵巣刺激と同時に低用量アスピリンを開始しても、妊娠率を改善しなかった。
- 凍結融解胚移植に対するアスピリン療法は有効性を示さなかった（Daverら：Int J Reprod Biomed 2020）

アスピリン○

- 低用量アスピリンはARTを受けている患者の子宮・卵巣血流を増加させ着床率・妊娠率を改善する（M Rubinsteinら：Fertil Steril 1999）
- 子宮内膜調整法としての低用量アスピリン療法はIVF-ETにおける妊娠率を改善する（Mouradら：J Obstet Gynaecol Can　2021）
- 妊娠前の低用量アスピリンの服用は、100人あたり８人の妊娠増加、15人の出産増加、６人の流産減少をもたらした（Naimiら：Ann Intern Med 2021）

賛否両論があるが、着床を妨げるという明らかな証拠はありません。

Q:アスピリンを飲んでいるときは納豆を食べてはいけないのでしょうか？

- 納豆は食べても大丈夫です。
- 血液をサラサラにする薬の中に、ワルファリンのようにビタミンKを阻害することにより抗凝固作用を示す薬があります。納豆にはビタミンKが豊富に含まれているので、ワルファリンの効果を弱めるのです。
- アスピリンは、ビタミンKとは関係のないところで抗血栓効果を現しますので、納豆を食べても全く影響がありません。

Q:アスピリンを飲むと絨毛膜下血腫ができるのは本当ですか？

- 低用量アスピリンを服用している患者では、絨毛膜下血腫が増加する（Ashley Truongら：Fertil Steril　2016）
- 妊娠初期に絨毛膜下血腫を認めた患者にアスピリン服用者が多いか？→多くはない（日本医大、米澤ら）

- 結論は出ていないが、アスピリン服用中に絨毛膜下血腫を認めたら慎重にフォローアップする。増大したら中止も考慮に入れる。
- アスピリン服用中の妊娠初期は１週間に１回以上の診察が必要。