

2020 年 10 月吉日

**「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A (案)に対する
パブリックコメント募集」のご案内**

日本産婦人科・新生児血液学会

理事長 安達 知子

秋冷の候、学会員のみなさまにおかれましてはますますご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「血液凝固異常症等に関する研究」班 事務局から「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A (案)に対するパブリックコメント募集」へのご協力依頼をいただき本学会ホームページでコメント募集をご案内させていただくことになりました。

つきましては、お忙しい中、大変恐縮に存じますが、奮ってご協力いただきますようお願い申し上げます。

■ 募集方法

血液凝固異常症等に関する研究班 事務局(e-hori@adm.kanazawa-u.ac.jp)までご意見を E-mail でお送りください。

パブリックコメント募集締め切り; 令和 2 年 10 月 30 日(金)

■ 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A 案」
別添の PDF ファイルをご覧ください。

■ 「血液凝固異常症等に関する研究」班 ホームページ
URL: <https://ketsuekigyoko.org>

なお、不明な点がございましたら、お手数ですが「血液凝固異常症等に関する研究」班 事務局(e-hori@adm.kanazawa-u.ac.jp)へお問い合わせください。

日本産婦人科・新生児血液学会
会員 各位

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)
「血液凝固異常症等に関する研究」班
事務局

遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A (案)に対するパブリックコメント募集のお知らせ

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「血液凝固異常症等に関する研究」特発性血栓症研究グループの成果として、添付ファイルのように、遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A (案)を策定いたしました。

日本産婦人科・新生児血液学会にも関わる要件として、ぜひ、貴学会会員ならびに関係の皆様にご意見をお寄せいただければ幸いです。

パブリックコメント募集締め切り; 令和 2 年 10 月 30 日(金)

募集方法; E-mail : e-hori@adm.kanazawa-u.ac.jp

(血液凝固異常症等に関する研究班 事務局) までご意見をお送りください。

遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

血液凝固異常症等に関する研究 特発性血栓症研究グループ

小林隆夫¹、森下英理子²、津田博子³、根木玲子⁴、小嶋哲人⁵、大賀正一⁶、落合正行⁶、安達知子⁷、宮田敏行⁸

1. 浜松医療センター 産婦人科
2. 金沢大学 医薬保健研究域保健学系病態検査学
3. 中村学園大学
4. 国立循環器病研究センター ゲノム医療支援部遺伝相談室、産婦人科部
5. 愛知健康増進財団
6. 九州大学大学院 医学研究院成長発達医学
7. 母子愛育会総合母子保健センター 愛育病院産婦人科
8. 国立循環器病研究センター 脳血管内科部

目次

はじめに

CQ1 遺伝性血栓性素因とは？

CQ2 アンチトロンビン欠乏症とは？

CQ3 プロテイン C 欠乏症とは？

CQ4 プロテイン S 欠乏症とは？

CQ5 妊娠前の遺伝性血栓性素因スクリーニングの必要性は？

CQ6 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？

CQ7 遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？

CQ8 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩時の管理は？

CQ9 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩後の管理は？

CQ10 遺伝性血栓性素因保有妊婦から出生した新生児の管理は？

CQ11 遺伝性血栓性素因保有女性に対する不育治療の注意点は？

Answer の推奨レベル

A: (実施すること等が) 強く勧められる

B: (実施すること等が) 勧められる

C: (実施すること等が) 考慮される (考慮の対象となるが、必ずしも実施が勧められていないわけではない)

はじめに

平成 29 年に「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)」が国の指定難病 327 として認定された。「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)」とは、血液凝固制御因子であるアンチトロンビン(AT)、プロテイン C(PC)およびプロテイン S(PS)が生まれつき欠乏することなどにより、血栓ができやすい体質になり、若年性(40 歳以下)に重篤な血栓症を発症する症候群である。したがって、遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)患者が妊娠すると妊娠中や分娩後に血栓症を発症することがあり、その診断・治療に苦慮する。なかでも先天性 AT 欠乏症は、頻度は少ないものの血栓症リスクが高く、どのように妊娠・分娩を管理すべきか一定の見解は定まっておらず、現時点で血栓性素因患者の妊娠分娩に関する診療ガイドラインは作成されていない。また、日本人には血栓性素因としての PS 欠乏症が多く、妊娠中に血栓症を発症することがあるが、妊娠前に本症と診断されていることはほとんどなく、対応に苦慮することが多い。そこで、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業の血液凝固異常症等に関する研究班では、特発性血栓症研究グループが中心となって国内外の文献や診療ガイドラインなどを参考にし、安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供することを目的に、クリニカルクエスチョン(clinical question, CQ)に回答する形で「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を作成した。なお、血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関しては、現在でも十分なエビデンスに乏しいため、今回は「診療の手引き」として初版を発刊することにした。今後、研究がさらに発展し新しい知見が得られれば改訂版を発刊し、診療ガイドラインにする予定である。

なお、この診療の手引きは個々の状況に応じて柔軟に参考にすべきものであり、医師の裁量権を規制するものではない。

(2020 年×月×日 初版発行)

CQ1 遺伝性血栓性素因とは？

Answer

生まれつき血栓が生じやすい体質的要因を、「遺伝性血栓性素因」という。本邦において頻度が高い遺伝性血栓性素因としては、血液凝固制御因子であるアンチトロンビン(AT)、プロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)の遺伝的な欠乏症が知られており、若年性に重篤な血栓症を発症することもある。とくに新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こし、小児期・成人では時に致死性となる静脈血栓塞栓症(VTE)の若年発症や繰り返す再発の原因となる。VTE では主に深部静脈血栓症(DVT)および肺血栓塞栓症(PTE)を発症するが、稀な部位における血栓症を発症することもある。

<解説>

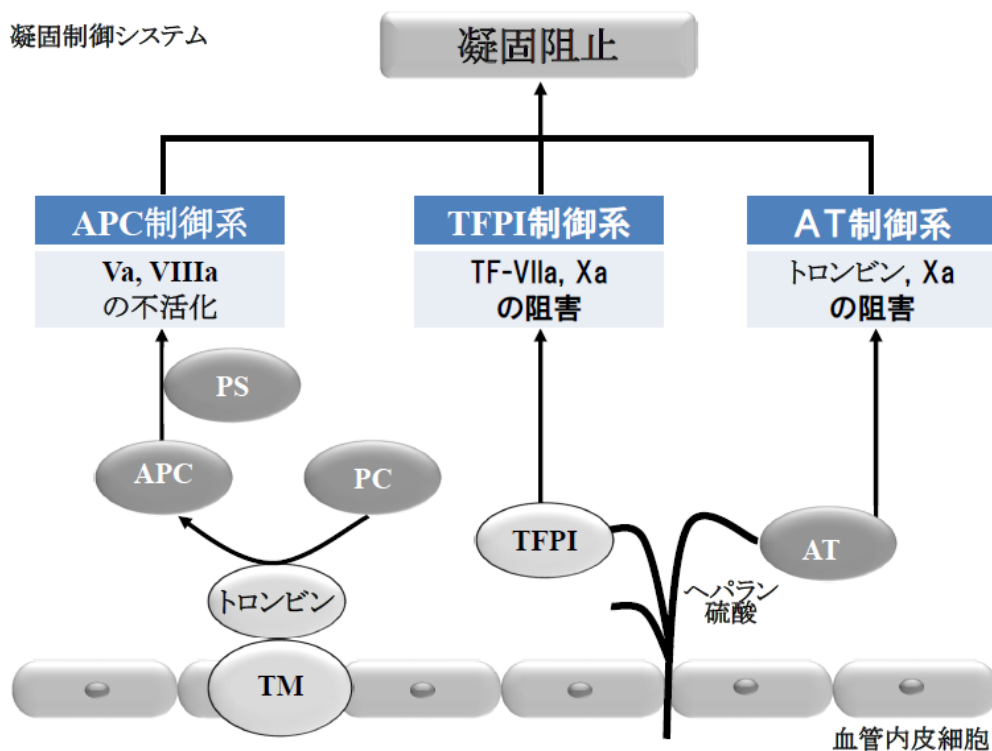
1. 要因

血栓症の発症には環境的要因が大きく影響するが、一方遺伝的要因が影響して発症する場合もあり、いわゆる「生まれつき血栓が生じやすい体質的要因」を「遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)」という。その要因としては、血液凝固制御因子の欠乏が最も重要である。

正常な血管内には血液の流動性を維持するために、3つの血液凝固制御系が存在し、止血以外に生じる不要な血栓形成を阻止している(図 1)¹⁾。最も強力に血管内皮細胞上の血栓形成を阻止しているのがヘパラン硫酸に結合している AT であり、トロンビンや活性化第 X 因子(FXa)を不活化する。活性化 PC(APC)制御系は、凝固活性化により生じたトロンビンが血管内皮細胞表面にあるトロンボモジュリン(TM)と結合し、その複合体がPCを活性化し、さらに APCはPSを補酵素として活性化第 V 因子(FVa)、活性化第 VIII 因子(FVIIIa)を失活化する。また、組織因子経路インヒビター (TFPI)

は凝固活性化の引き金となる組織因子-活性化第 VII 因子 (FVIIa) 複合体と FXa を阻害する。これら 3 つの凝固制御系において、特に AT、PC、PS 活性が低下すると凝固亢進状態となり血栓傾向をきたす。いずれも常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式をとる。

図1 凝固制御システム



APC;活性化プロテイン C, TM;トロンボモジュリン, TF; 組織因子, TFPI; 組織因子経路インヒビター (文献 1 を引用して作成)

その他にも、本邦において「AT 抵抗性」という新たな血栓性素因であるプロトロンビン異常症 Prothrombin Yukuhashi (c.1787G>T, p.R596L) 変異が報告された²⁾。プロトロンビンの活性化後に生じた異常トロンビンが、AT による不活化不全をきたし(AT 抵抗性)血栓症を発症すると考えられている。また、小児期よりDVTを発症した本邦初の APC 抵抗性 FV 分子異常症 (FV Nara, p.W1948R ホモ接合体)³⁾も報告されている。

また、静脈血栓症との関連について解析したいいくつかの genome-wide association

study(GWAS)の報告⁴⁾によると、*F2*(プロトロンビン)、*F5*(FV)、*F11*(第XI因子)、*ABO*(ABO 血液型 O 型)、*FGG*(フィブリノゲン γ 鎖)、*PROCRC*(血管内皮細胞 PC 受容体) locus に位置する一塩基多型(SNP)が、静脈血栓症と関連している。ただし、血栓性素因には人種差があることが知られており、APC 抵抗性を示す FV の分子異常である FV Leiden 変異(p.R534Q)やプロトロンビン遺伝子非翻訳領域の多型(prothrombin 20210G>A)は、欧米における重要な血栓性素因の病的バリエントであるが、日本人ではまだ報告がない。

2. 頻度

AT、PC、PS 欠乏症の患者数は、厚生労働省研究班⁵⁶⁾や学会の全国調査⁷⁾から、全国で 2,000 人程度、1 年間に新たに発症する患者数は新生児・乳児期では 100 人未満、成人期では約 500 人と推定されている。

AT 欠乏症のホモ接合体は致死性であるため通常は生まれてこない(まれに質的異常症の場合生まれてくることがある)。日本人の一般住民を対象に AT 活性を測定した研究では、約 650 人に 1 人(0.15%)⁸⁾がヘテロ接合体の欠乏症であると考えられ、欧米の報告でも 500 人～5,000 人に 1 人(0.02-0.2%)⁹⁾と推定されている。PC 欠乏症ヘテロ接合体の頻度も 0.13%⁸⁾と推定され、欧米における頻度 0.2-0.4%⁹⁾とほぼ同程度である。PC 欠乏症ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体は 50 万～70 万人に 1 人と、極めてまれに認められる。一方、日本人一般住民を対象とし PS 活性測定により診断された PS 欠乏症の頻度は 1.12%と、欧米の 0.16～0.21%に比べて明らかに高い¹⁰⁾。中でも PS 前駆体 196 番目のリジンがグルタミン酸に変異した質的異常症 PS Tokushima (PS p.K196E) のヘテロ接合体保有者は、一般住民の約 55 人に 1 人認められことが明らかとなった¹¹⁾。本変異は欧米人に検出されないばかりか、中国人および韓国人においても検出されず、日本人に特有の血栓性素因である¹²⁾。

注:PS Tokushima は、HGVS 表記で PS p.Lys196Glu であり、成熟 PS のアミノ末端残基を1番とすると PS K155E、その他 rs121918474、PROS1 c.586A>G とも表記されるが、すべて PS p.K196E に統一した。

3. 症状

新生児・乳児期(0～1 歳未満)と小児期(1 歳以上 18 歳未満)・成人(18 歳以上)とでは、症状が異なることに注意が必要である。新生児・乳児期では、脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓症、胎児脳室拡大などの重篤な頭蓋内病変が先行して発症することが多く、さらには電撃性紫斑病や硝子体出血を来す。特に、Ohga らの報告¹³⁾によるとホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体 PC 欠乏症患者の初発症状の約 7 割が脳梗塞・出血であり、そのうち約半数がそののち電撃性紫斑病を発症している。また、皮膚の出血斑、血尿なども認められることがある。

一方、ヘテロ接合体では、妊娠・出産、長時間不動、外傷、手術侵襲、感染症、脱水、女性ホルモン剤使用などの誘因を契機に小児期以降から若年成人期にかけて、再発性の静脈血栓塞栓症を発症する。初発症状としては、DVT および PTE、脳静脈洞血栓症、上腸間膜静脈血栓症、門脈血栓症などである。脳梗塞などの動脈血栓症もきたす点に注意すべきであり、PC 欠乏症では心筋梗塞が通常より平均 11 歳、脳梗塞が 7 歳若く発症することが本邦より報告されている¹⁴⁾。最近海外からのメタ解析結果¹⁵⁾によると、血栓性素因のないコントロール群に比べて PC 欠乏症〔オッズ比(OR), 2.13; 95%信頼区間(CI), 1.16-3.90〕と PS 欠乏症(OR, 2.26; 95% CI, 1.34-3.80)では有意に動脈血栓症を発症しやすいことが明らかとなった。一方、AT 欠乏症では有意差を認めなかった(OR, 1.25; 95% CI, 0.58-2.67)が、この結果に関してはリスクとなるとの報告もあり今後のさらなる検討を要する。

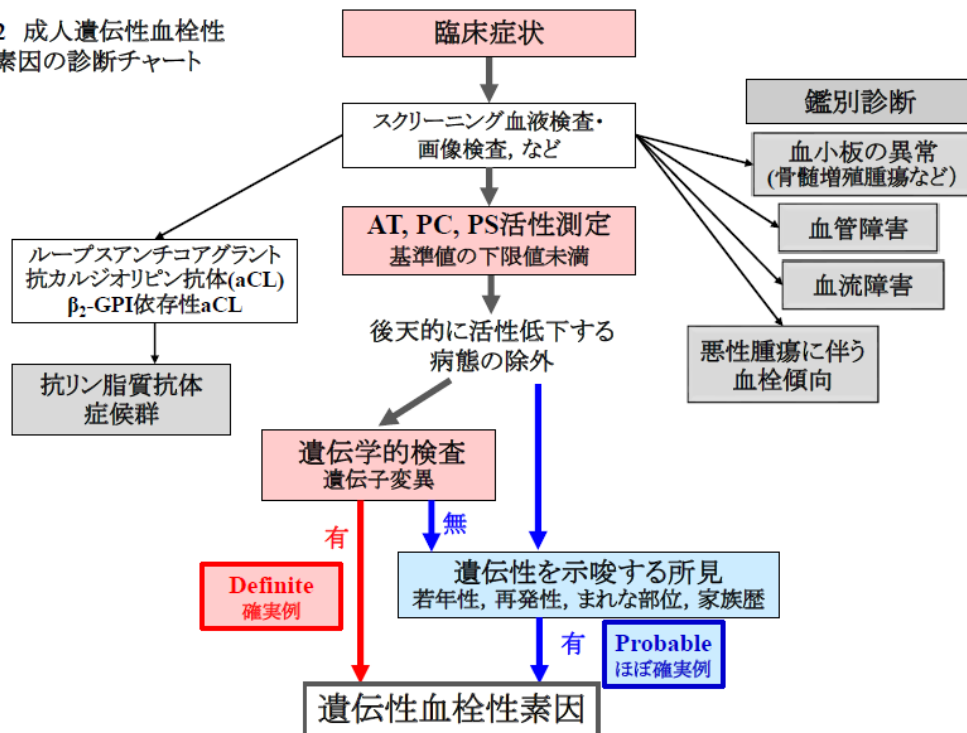
成人女性では習慣流産をきたす場合もあり、FV Leiden 変異のヘテロ接合体保有

妊婦は流産、死産・子宮内胎児死亡のリスクがわずかに高いことが報告¹⁶⁾されている。一方、本邦からの報告¹⁷⁾によると不育症患者(2回以上連続する流産歴、胎児発育不全および/または子宮内胎児死亡既往)330例中 PS p.K196E を有する妊婦の割合は1.8%(6例)と、一般住民における頻度(1.8%)と同じであり、PS p.K196E は不育症のリスク因子とはならないという結果であった。今後、大規模な臨床研究によるさらなる検討が必要であろう。

4. 検査・診断 (図2)¹⁸⁾

症状と問診を丁寧に行い、①若年(40歳以下)発症、②繰り返す再発(特に適切な抗凝固療法や補充療法中の再発)、③まれな部位での血栓症、④発端者と同様の症状を示す患者が家系内に1名以上存在、などの所見を認めた場合は、血栓性素因を疑う。

図2 成人遺伝性血栓性素因の診断チャート



* 小児の場合はさらに異なる鑑別疾患があり (文献 18 を引用して作成)

血液検査にて AT、PC、PS いずれかの活性が成人の基準値の下限值未満（新生児、幼児期の場合は年齢別基準値を設定）に低下した場合遺伝性欠乏症を疑うが、後天性に低下する要因を除外する必要がある（図 3）¹⁾。AT、PC、PS は肝臓で産生されるため、肝の未発達な新生児では活性は成人の 40% 程度に低下しており、生後 6 か月～1 年ぐらいで成人の正常下限に達する。また、新生児や乳児の場合はビタミン K (VK) 欠乏による影響を考慮して、各活性測定時に FVII 活性および protein induced by vitamin K absence or antagonist-II（PIVKA-II）を同時に測定することが望ましい。

図3 後天性にAT・PC・PS活性が低下する要因

		AT	PC	PS
活性低下	産生低下	肝合成能低下(肝硬変、劇症肝炎、肝不全)		
	消費亢進	過凝固状態(DIC、APS)、血栓症の急性期、炎症		
		白血球エラスターゼによる分解(敗血症)	C4BP ↑ (敗血症)	
	血管外漏出	血管透過性亢進(DIC、敗血症)		
	その他、 薬剤	尿中への喪失(ネフローゼ症候群、妊娠高血圧症候群)	妊娠 (初期から半減！)	
ヘパリンの長期使用		ビタミンK欠乏、ワルファリン内服		
		経口避妊薬 (女性ホルモン剤)		
偽高値	薬剤	直接経口抗凝固薬(トロンビン阻害薬、FXa阻害薬)		

DIC; disseminated intravascular coagulation, APS; antiphospholipid syndrome, C4BP; C4b-binding protein
(文献 1 を引用して作成)

鑑別診断としては、血小板の異常（本態性血小板血症、真性多血症などの骨髄増殖性腫瘍）、血管障害、血流障害、抗リン脂質抗体症候群（APS）、発作性夜間血色素尿症、悪性腫瘍などを除外する。新生児期では、仮死、新生児呼吸窮迫症候群、母体糖尿病、壊死性腸炎、新生児 APS など、乳児期・小児期では、川崎病、心不全、

糖尿病、鎌状貧血、サラセミアなどを鑑別する。

最終的には、遺伝子解析により AT 遺伝子 (*SERPINC1*)、PC 遺伝子 (*PROC*)、PS 遺伝子 (*PROS1*) のいずれかに病因となる変異が同定されると、診断が確定する。なお、令和 2 年度診療報酬改定で AT 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症が遺伝学的検査の対象疾患に追加されたことから、今後これら血栓性素因の遺伝子解析の進展が期待されるが、十分な体制のもとインフォームドコンセントを得て進められる必要がある。

5. 治療

a) 急性期 VTE の治療

急性期 VTE の治療は基本的には血栓性素因のない患者と同様であり、重症度に応じて抗凝固療法、血栓溶解療法、血栓吸引療法などを行う。抗凝固療法としては、未分画ヘパリン (UFH) やフォンダパリヌクス、あるいは直接経口抗凝固薬 (DOAC) を用いる。

特殊な場合として、AT 欠乏症ではヘパリン類の効果が減弱するため、AT 製剤 (血漿由来あるいは遺伝子組換え製剤) を補充する場合がある。また、新生児期・乳児期の重症型 PC 欠乏症の脳出血・梗塞、電撃性紫斑病や PTE に対しては、血漿由来 APC 製剤による補充療法が必要となり、長期に渡って補充療法が必要となる場合がある。近年、根治療法としての肝移植が国内でも複数例成功した¹⁹⁾²⁰⁾。

b) 血栓症の再発予防 (二次予防)

血栓性素因を有する成人患者に対する長期二次予防目的の DOAC についてはエビデンスが集積中である。通常は VTE 発症後の再発予防としては、ワルファリン、DOAC などの抗凝固療法を 3-6 か月程度継続し、その後一旦終了とする。しかし、血栓性素因を有する患者は高率に血栓症を再発する場合があるので、その中止に際しては、誘発因子の存在、血栓症の家族歴・既往歴、欠乏症のタイプなどを総合的に考

慮して決定する。特に AT 欠乏症の再発率は高いので、中止する場合は定期的な凝血的検査を施行し経過観察が必要である。一方、一過性誘発因子がないにもかかわらず血栓症を発症した場合は、ワルファリンや DOAC などの経口抗凝固薬の内服を可能な限り長期間継続することを推奨する。

PC 欠乏症患者においては初期治療としてワルファリンから開始すると、急速な PC 活性低下に伴う皮膚壊死などを発症する場合があるため、PT-INR が至適治療域(1.5～2.5)に達するまでヘパリン類を併用する。

c) 生活指導

血栓性リスク(長時間の不動や臥床、手術、妊娠、感染症、女性ホルモン剤使用、肥満、脱水など)が重なると発症する危険性が高まる。したがって、肥満や不動・臥床などのライフスタイルを改善するよう指導し、女性ホルモン剤使用は控え、航空機など乗り物での長時間移動の際や災害時での長期間避難する際には、こまめな水分補給と下腿の屈伸運動を薦める。

文献

- 1) 森下英理子：先天性血栓傾向．改訂第 9 版内科学書 血液・造血器疾患，神経疾患（南学正臣 編集），中山書店，東京，2019：245-248.
- 2) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, et al. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. N Engl J Med. 2012; 366: 2390-2396.
- 3) Nogami K, Shinozawa K, Ogiwara K, et al. Novel FV mutation (W1920R, FV Nara) associated with serious deep vein thrombosis and more potent APC resistance relative to FV Leiden. Blood. 2014; 123: 2420-2428.

- 4) Tang W, Teichert M, Chasman DI, et al. A genome-wide association study for venous thromboembolism: the extended cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium. *Genet Epidemiol.* 2013; 37(5): 512-521.
- 5) 小嶋哲人、太田覚史. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 全国調査研究. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」平成 25 年度総括・分担研究報告書 pp.163-169, 2014
- 6) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(平成 26～27 年度)。「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究班」代表者 九州大学大学院医学研究院 教授 大賀正一
- 7) Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, et al. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. *Circ J.* 2014; 78: 708-717.
- 8) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, et al. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 528-530.
- 9) Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New Engl J Med.* 2001; 344: 1222-1231.
- 10) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, et al. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: The Suita Study. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1012-1013.

- 11) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, et al. Protein S-K196E mutations as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*. 2006; 107: 1737-1738.
- 12) Liu W, Yin T, Okuda H, et al. Protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism, is limited to Japanese. *Thromb Res*. 2013; 132: 314-315.
- 13) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, et al. Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood: *Pediatr Int*. 2013; 55: 267-271.
- 14) Sakata T, Kario K, Katayama Y, et al. Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. *Thromb Res*. 1999; 94: 69-78.
- 15) Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, et al. Inherited thrombophilia and the risk of arterial ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(19): e012877.
- 16) Rodger MA, MC Walker, GN Smith, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(4):469-478.
- 17) Neki R, Miyata T, Fujita T, et al. Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res*. 2014; 133: 914-918.
- 18) 森下英理子：遺伝性血栓性素因。血液疾患最新の治療 2020-2022（中尾眞二，松村到，神田善伸編集），南江堂，東京，2019；258-261.

- 19) Matsunami M, Ishiguro A, Fukuda A, et al. Successful living domino liver transplantation in a child with protein C deficiency. *Pediatr Transplant*. 2015; 19(3): E70-4
- 20) Matsunami M, Fukuda A, Sasaki K, et al. Living donor domino liver transplantation using a maple syrup urine disease donor: A case series of three children - The first report from Japan. *Pediatr Transplant*. 2016; 20(5): 633-9.

CQ2 アンチトロンビン(AT)欠乏症とは？

Answer

アンチトロンビン(AT)欠乏症は、血液凝固制御因子ATの先天的な量的/質的異常に伴い血中AT活性低下を来す疾患で、主に静脈、時に動脈の血栓症発症リスクとなる若年性血栓傾向を示す遺伝性血栓性素因の一つである。

<解説>

1. AT 蛋白の性状

ATは、肝臓で合成される分子量58,000の血液凝固阻害作用を有するセリンプロテアーゼインヒビターである。トロンビンや活性化第X因子などのセリンプロテアーゼと1対1に結合し、その作用を阻害する。単独ではその阻害反応は緩徐であるが、ヘパリンの存在下では約1,000倍に加速される。生体内では血管内皮細胞上にあるヘパリン硫酸というヘパリン様物質と複合体を形成することにより、抗凝固作用が増強する。ATの血中濃度は約150～310 μ g/mLであり、生体内半減期は健常人で65時間である。

2. AT 欠乏症

a) 頻度

AT 欠乏症は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式を示し、通常ヘテロ接合体として報告される。I 型ホモ接合体、つまり AT が先天性に完全に欠損しているホモ接合体は致死性的であるが、II 型のうちヘパリン結合部位に異常を有するタイプでは重篤な血栓傾向を呈するホモ接合型の症例が報告¹⁾²⁾されている。日本人の一般住民を対象に AT 活性を測定した研究では、約 650 人に 1 人(0.15%)が欠乏症と考えられ³⁾、欧米の報告では 500 人～5,000 人に 1 人(0.02-0.2%)⁴⁾と推定されており、頻度は同程度である。

b) 分類

ヘテロ接合体の血中 AT 活性は正常の約 40～70%程度を示す。抗原量・活性から AT 抗原量・活性ともに低下する量的異常(I 型)、抗原量が正常であるものの活性が低下する質的異常症(II 型)に分類される。II 型はさらに、トロンビン結合部位に異常を有するタイプ(reactive site; RS)、ヘパリン結合部位に異常を有するタイプ(heparin binding site; HBS)、両方に影響をおよぼすタイプ(pleiotropic effect; PE)の 3 つのサブタイプに分類される(表 1)⁵⁾。現在一般に用いられている活性測定法はヘパリン依存性の AT 活性(heparin cofactor 活性)を測定しているためサブタイプを分類することは困難であり、正確に分類するためには遺伝子解析が必要となる。

表 1. 遺伝性 AT 欠乏症の分類

		抗原量	活性*
I 型(量的異常)		低下	低下
II 型 (質的異常)	活性中心部位の異常:RS	正常	低下
	ヘパリン結合部位の異常:HBS	正常	低下**
	多面的な機能異常:PE	低下～正常	低下

* ヘパリンコファクター活性を示す。

* * 進行性トロンビン活性(ヘパリンを添加せずに、抗トロンビン活性を測定する方法)は正常を示す。(文献 5 を引用して作成)

c) 症状

臨床症状は、圧倒的に静脈の血栓症が多く、下肢の深部静脈血栓症(DVT)を最も起こしやすい。その他、肺血栓塞栓症(PTE)・脳静脈洞血栓症、あるいは腸間膜静脈、上肢の静脈に血栓症がみられることもある。血栓症は自然発症する場合もあるが、約 4 割に発症の誘発要因(外傷、手術侵襲、妊娠・分娩、長時間不動、感染症、脱水など)があるといわれており⁵⁾、女性では妊娠・分娩あるいは経口避妊薬の使用を契機に発症するが多い。

血栓症のリスクは 20 歳前後で著しく増加し、50 歳までに AT 欠乏症の約 50%が血栓症を発症する⁵⁾。AT 欠乏症の 8 割強が II 型であり、一方症候性の患者は I 型の方が II 型よりも多い⁵⁾。I 型は、遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)の中でも最も血栓症のリスクが高く、VTE のリスクは一般人の 50 倍以上、他の血栓性素因の 3~7 倍といわれている。Mitsuguro ら⁶⁾の検討によると、I 型の VTE リスク(OR;132.8、95%CI; 26.5-666.1)は非常に高い。一方、II 型 HBS タイプのヘテロ接合体は他のタイプに比較して VTE のリスクが低い[ハザード比(HR)0.23, 95%CI 0.13-0.41, $p<0.001$]⁷⁾。一方、II 型 HBS タイプのホモ接合体では極めて重篤な血栓症を発症し、AT Budapest 3 (c.391C>T, p.L131F) ホモ接合性保有妊婦では不育症をきたし、挙児率は治療を施行したにもかかわらず、わずかに 28.5%と報告⁸⁾されている。

妊娠は血栓性素因保有者の VTE リスクをさらに増大させるが、AT 欠乏症の家族調査の結果、AT 欠乏症の妊娠関連 VTE の絶対リスクは 16.6% (95%CI; 0.0-45.1%)であると報告されている[産前 7.3%(1.8-15.6%)、産後 11.1%(3.7-21.0%)]⁹⁾。さらに、AT

欠乏症 I 型ヘテロ接合性保有妊婦は、胎盤循環障害による産科合併症のリスクも増加する¹⁰⁾。

d) 検査・診断

通常、AT 活性が成人の基準値の下限值未満(使用する測定試薬によって基準値は若干異なるが、70%程度)に低下した場合先天性欠乏症を疑うが、後天性に低下する要因をできる限り除外する。繰り返し活性を測定して確認する。時に家系員(特に両親)の中に同程度の活性低下が観察された場合は重要な診断の手掛かりとなる。

また、AT は肝臓で産生されるため、肝の未発達な新生児期から小児期の活性は成人に比し低下している¹¹⁾。したがって、新生児期から小児期の年齢別下限値は、成人の下限值に対する割合の表(表 2)¹²⁾を参照して決定する必要があり、その下限値より低下していた場合、血栓性素因の可能性を考える。

血中 AT 活性の測定は、十分量のヘパリン存在下でのトロンビンまたは Xa 阻害効果を、合成基質を用いて測定する方法が一般的である。AT 活性が後天的に低下する病態として、①凝固活性化による消費[血栓症急性期、播種性血管内凝固症候群(DIC)]、②炎症性サイトカインによる産生低下、③炎症による血管外漏出(敗血症性 DIC)、④肝機能障害(肝硬変、劇症肝炎、肝不全)による産生低下、⑤尿中への喪失(ネフローゼ症候群、妊娠高血圧症候群)、⑥薬剤投与(ヘパリン長期投与、L-asparaginase など)、などが考えられる。一方、直接経口抗凝固薬(DOAC)の中のトロンビン阻害薬(ダビガトラン)はトロンビン阻害効果を用いた測定法の AT 活性が偽高値となり、Xa 阻害薬(リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン)では Xa 阻害効果を用いた測定法で AT 活性が偽高値となることが報告¹³⁾されており、DOAC 内服時は留意する必要がある。

表2. 新生児期～小児期の年齢別下限値
(成人の下限値に対する割合)

年 齢	PC	PS	AT
0日～89日*	60%	60%	65%
90日～3歳未満	85%	85%	65%
3歳～7歳未満	85%	85%	85%
7歳～18歳未満	100%	100%	100%

*新生児期(特に早期新生児期)の活性値は上記よりさらに低い
ため注意が必要である。

(文献 12 を引用して作成)

e) 遺伝子解析

SERPINC1 は第 1 染色体 q23-25 に位置し 7 個のエクソンを含む 13.4 kb の遺伝子であり、464 個のアミノ酸をコードする。*SERPINC1* 遺伝子の解析は、通常は全エクソンをシーケンスする。最近、mRNA 転写レベルに影響する可能性があるプロモーター領域の変異(c.-170C>G: 翻訳開始コドンから 170 塩基上流に位置)が報告され、近位部位のプロモーター領域まで解析を行うべきであることが示唆された。これまでに報告された *SERPINC1* 遺伝子変異の約 7 割が一塩基置換であり、大欠失や重複が 10%前後と多い¹⁴⁾のも、AT 欠乏症の特徴である。

欠乏症の原因となるような *SERPINC1* 遺伝子変異の検出率は、一般的に 85%程度と *PROC* や *PROS1* に比べて高率である。Caspers ら⁴⁾の検討によると、AT 活性が 50%以下の患者では変異検出率は 90%と極めて高率であった。AT 活性が増加するにつれて検出率はわずかに低下するが、活性が 70～75%と高値でも検出率は 70%と比較的高率を維持していた。彼らは以上の結果より、“正常下限値以下”の AT 活性を示す

症例は全て遺伝子解析の適応であると述べている。AT 活性が 79%でも変異が検出されており、“正常下限値以下”の活性値を何%に設定すればよいのかは今後の課題である。

令和 2 年度診療報酬改定で PC 欠乏症、PS 欠乏症とともに AT 欠乏症が遺伝学的検査の対象疾患に追加されたことから、AT 欠乏症の遺伝子解析の進展が期待されるが、十分な体制のもとインフォームドコンセントを得て進められる必要がある。

f) 治療

急性期 VTE の治療は、基本的には血栓性素因のない患者と同様であり、未分画ヘパリンやフォンダパリヌクス、あるいは DOAC による抗凝固療法を行うが(妊娠中はヘパリン類が主体)、血中 AT 値が元々低いためにヘパリン類の効果が減弱するので、AT 製剤を補充する場合がある。

AT 欠乏症の再発率は高いため、再発予防としてはワルファリン(妊婦の場合は分娩後)や DOAC(妊娠中や分娩後には推奨されていない)などの経口抗凝固薬の内服は少なくとも 3 か月以上、できればより長期間にわたり継続することが推奨される。

文献

- 1) Chowdhury V, Lane DA, Mille B, et al. Homozygous antithrombin deficiency: report of two new cases (99 Leu to Phe) associated with arterial and venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994; 72(2): 198-202.
- 2) Kovac M, Mitic G, Jesic M, et al. Early onset of abdominal venous thrombosis in a newborn with homozygous type II heparin-binding site antithrombin deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017; 28(3): 264-266.

- 3) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, et al. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 528-530.
- 4) Caspers M, Pavlova A, Driesen J, et al. Deficiencies of antithrombin, protein C and protein S – practical experience in genetic analysis of a large patient cohort. *Thromb Haemost* 2012; 108: 247-257.
- 5) Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1229-1239.
- 6) Mitsuguro M, Sakata T, Okamoto A, et al. Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Int J Hematol.* 2010; 92:468-473.
- 7) Luxembourg B, Pavlova A, Geisen C, et al. Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. *Thromb Haemost.* 2014; 111(2): 249-257.
- 8) Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, et al. The influence of specific mutations in the AT gene (SERPINC1) on the type of pregnancy related complications. *Thromb Res.* 2019; 173: 12-19.
- 9) Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017; 359: j4452.
- 10) Abbattista M, Gianniello F, Novembrino C, et al. Risk of pregnancy-related venous thromboembolism and obstetrical complications in women with inherited type I antithrombin deficiency: a retrospective, single-centre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e320lae.

- 11) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, et al. Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 2013; 55: 267-271.
- 12) 厚生労働省 平成 29 年 4 月 1 日施行の指定難病(新規・更新). 特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る.)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html>
- 13) Gosselin RC, Adcock DM. Assessing nonvitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in the laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2015; 37 Suppl 1: 46-51.
- 14) Corral J, de la Morena-Barrio ME, Vicente V. The genetics of antithrombin. *Thromb Res.* 2018; 169: 23-29.

CQ3 プロテイン C(PC) 欠乏症とは？

Answer

プロテインC(PC)欠乏症は、血液凝固制御因子PCの先天的な量的/質的異常に伴い血中PC活性低下を来す疾患で、主に静脈、時に動脈の血栓症発症リスクとなる若年性血栓傾向を示す遺伝性血栓性素因の一つである。

<解説>

1. PC の性状

PC は主に肝臓で合成されるビタミン K(VK) 依存性セリンプロテアーゼの前駆体である。血液凝固反応で生じたトロンビンが血管内皮細胞上のトロンボモジュリン(TM)に結合するとその血栓形成促進能を失う。一方で TM に結合したトロンビンは PC を活性化 PC(APC)へと活性化し、APC はプロテイン S(PS)の補因子のもと活性化第 V・

第 VIII 因子を選択的に不活性化することで血栓形成抑制に働く。健常人の PC 血中濃度は約 4 $\mu\text{g/mL}$ で男女間の差異はなく、新生児では健常成人の約 20~40%であるが徐々に増加し半年から 1 年で成人域に達する¹⁾。また、PC の血中半減期は 6~8 時間と第 VII 因子(半減期 3~5 時間)を除く他の VK 依存性凝固因子より短い。

2. PC 欠乏症

a) 頻度

PC 欠乏症は常染色体性顕性遺伝(優性遺伝)形式をとり、大部分の報告例がヘテロ接合体で PC 活性は正常の 50%程度に低下している。一般住民を対象とした PC 活性値を測定した研究では、日本人での PC 欠乏症の頻度は人口およそ 750 人あたり 1 人(0.13%)と欧米人(0.145%)とほぼ同程度で男女差はなく、その血栓症発症リスクは健常人の 10 倍程度と報告されている²⁻⁴⁾。

b) 分類

PC 欠乏症は凝血学的・生化学的検査により大きく 2 つのタイプに分類される。血漿中 PC の抗原量、活性値がともに低下している I 型(量的異常)と、活性値は低下するものの抗原量は正常の II 型(質的異常)である。後述するヒト PC 遺伝子(*PROC*)の遺伝子解析では、I 型 PC 欠乏症はナンセンスもしくは欠失等のヌル変異、II 型 PC 欠乏症はミスセンス変異のヘテロ接合体によるものがほとんどで、まれにホモ接合体や複合ヘテロ接合体の報告もある⁵⁾。

c) 症状

PC 欠乏症は高頻度に深部静脈血栓症、時に動脈血栓症を発症する遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)で、特に若年性の反復する静脈血栓症患者では PC 欠乏症を疑う必要がある。しかし、他の血栓性素因と同様にすべての PC 欠乏症患者が血栓症を発症するわけではなく、加齢、肥満、外傷、手術、妊娠、ストレスなど他の血栓

症リスクが重複することにより血栓症発症の危険度が高まる⁶⁾。なお、新生児・乳児では PC 血中濃度が成人の 20～40%と低く、また、血中 PC 活性値が 10%未満に著明に低下しているホモ接合体や複合ヘテロ接合体などで脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓症、胎児脳室拡大などの重篤な頭蓋内病変が先行して発症することや、新生児期に全身の紫斑や多発性微小血栓による多臓器不全を来す電撃性紫斑病といわれる予後不良な病態を呈することが報告されている¹⁾。また、ヘテロ接合体(PC 活性約 50%)においても、PC 血中半減期が第 VII 因子を除く他の VK 依存性凝固因子より短いことから、VK 拮抗薬(ワルファリン等)の急速飽和治療後にかえって急激な PC 低下を招き、電撃性紫斑病を惹起することがあるので注意が必要である。

d) 検査・診断

PC 欠乏症は血漿中の PC 活性低下をもって診断される。PC 欠乏症は、抗原量と活性値の両方が低下する量的異常(I 型)と抗原量は正常で活性値のみが低下する質的異常(II 型)とに分類され、正確な診断には抗原量・活性値両者の測定が必要である。PC 抗原量・活性値の基準値は、それぞれ抗原量:70～150%(ラテックス近赤外比濁法)、活性値:64～146%(APTT 凝固時間法)とされるが、測定方法により数値は多少異なる⁷⁾。

新生児の PC 活性は健常成人の 20～40%程度であるため、新生児での PC 欠乏症の診断には注意が必要である。また、PC は VK 依存性因子であるため、重症感染症等で長期の抗菌薬使用時や胆汁分泌異常による VK 吸収障害時、あるいはワルファリンの服用時などでは PC 産生低下による PC 活性の低下がみられる。ワルファリンや肝障害の影響が懸念される場合には、同じく VK 依存性因子である第 VII 因子やアンチトロンビンの測定値を参考にして判定する。さらに、肝臓が主要な PC 産生臓器であるため、肝硬変や劇症肝炎による肝障害によっても PC 活性は低下する。

e) 遺伝子解析

ヒト PC 遺伝子 (*PROC*) は全長約 11.2 kb で第 2 番染色体 q13-14 に存在し、9 個のエクソンに由来する PC mRNA の全長は 1.8 kb で 461 アミノ酸をコードしている⁸⁾。通常 *PROC* 遺伝子の解析は、プロモーター領域ならびにエクソン・イントロン境界領域を含めて全エクソンをシーケンスする。PC 欠乏症の原因となる *PROC* 異常は多種多様で、いくつかのホットスポットはあるものの基本的にそれぞれの家系ごとで異なっている。PC 欠乏症の原因として、現在までに 300 以上の異なる *PROC* 遺伝子異常が同定され⁵⁾、日本でも 85 種類の変異が確認されている⁹⁾。そのほとんどは *PROC* エクソン内翻訳領域の点突然変異で、missense/nonsense 変異により PC 蛋白質の構造変化が推測され、細胞からの分泌不全あるいは分泌後の機能不全をきたすと考えられている。

令和 2 年度診療報酬改定で AT 欠乏症、PS 欠乏症とともに PC 欠乏症が遺伝学的検査の対象疾患に追加されたが、十分な体制のもとインフォームドコンセントを得て進められる必要がある。

f) 治療

一般的な血栓症の抗凝固療法治療薬として、急性期にはヘパリン類の注射薬、慢性期にはワルファリンや直接経口抗凝固薬などの経口抗凝固薬が使われている。ただし、VK 依存性因子である PC が他の VK 依存性凝固因子 (第 VII 因子を除く) に比べて血中半減期が短いため、PC 欠乏症でのワルファリン急速飽和療法はかえって電撃性紫斑症を誘発することがあるので注意が必要である。また、PC 欠乏症の重篤な血栓症患者への補充療法剤として血漿由来 APC 濃縮製剤が保険適用となっている。

文献

- 1) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, et al. Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilia in childhood. *Pediatr Int* 2013; 55: 267-271.

- 2) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, et al. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. J Thromb Haemost 2004; 2:528-530.
- 3) Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. Thromb Haemost 1995; 73:87-93.
- 4) Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis 2016; 41:154-164.
- 5) The Human Gene Mutation Database (HGMD).
<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PROC>
- 6) 山本晃士. プロテイン C(PC) 欠乏症. 日本血栓止血学会誌 2001; 12:149-153.
- 7) 小嶋哲人. 臨床検査の新時代, II. 各論, 6. 血栓症・血栓性素因の臨床検査. 日本内科学会雑誌 2013; 102: 3147-3153.
- 8) Foster DC, Yoshitake S, Davie EW: The nucleotide sequence of the gene for human protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 4673-4677.
- 9) Japanese Thrombophilia Mutation Database (JTMD).
http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol_%26_Gene_Res_Lab/Japanese_Thrombophilia_mutation_database_%28JTMD%29.html

CQ4 プロテイン S(PS) 欠乏症とは？

Answer

プロテインS(PS) 欠乏症は、血液凝固制御因子PSの先天的な量的/質的異常に伴い血中PS活性低下を来す疾患で、主に静脈、時に動脈の血栓症発症リスクとなる若年性血栓傾向を示す遺伝性血栓性素因の一つである。

<解説>

1. PSの性状

PSは主に肝臓や血管内皮細胞で合成される分子量 77,000 のビタミン K (VK) 依存性タンパク質である。健常人の血中 PS 濃度は約 320 nM (25 µg/mL) で、約 40% が遊離型 PS として存在し、残りの約 60% は補体系制御因子 C4b-binding protein (C4BP) と複合体を形成している¹⁾。PS は C4BP の β 鎖に Ca^{2+} 依存性に強い親和性 (K_d 0.1 nM) で結合するため、健常人血中の β 鎖含有 C4BP (C4BP β +) はすべて PS との結合型である。血液凝固反応が開始すると、PS は陰性に荷電したリン脂質膜に結合し、活性化プロテイン C (APC) による活性化第 V 因子 (FVa)、活性化第 VIII 因子 (FVIIIa) の不活化を促進して血栓形成抑制に働くが、C4BP との複合体形成により PS の APC cofactor 活性は著しく低下する。さらに、PS は組織因子経路インヒビター (TFPI) による活性化第 X 因子 (FXa) の不活化を促進するが、TFPI cofactor 活性低下による血栓症症例はまだ報告されていない。PS の血中半減期は約 30 時間であり、他の VK 依存性凝固因子 (FII、FIX、FX) とほぼ同程度である。

2. PS 欠乏症

a) 頻度

PS 欠乏症は常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式をとり、大部分の報告例がヘテロ接合体である。一般住民を対象とした PS 活性値を測定した研究では、日本人の PS 欠乏症の頻度は人口およそ 1,000 人あたり 10~20 人 (1~2%) であり、欧米人の約 10 倍の高頻度である^{2,3)}。その要因として、日本人特有の PS 遺伝子 (*PROS1*) 多型 PS Tokushima (PS p.K196E) が考えられる⁴⁾。PS p.K196E の変異アレル保有者は健常人の約 2% に存在し、PS 活性が軽度から中等度に低下した II 型 PS 欠乏症を示し、深部静脈血栓症 (DVT) の相対リスクが 3-8 倍上昇する^{4,5)}。

b) 分類

PS 欠乏症の診断では、血中 PS 活性 (APC cofactor 活性)、遊離型 PS 抗原量、総 PS 抗原量 (遊離型 PS と PS-C4BP 複合体の総和) を測定する。PS 活性、遊離型 PS 抗原量、総 PS 抗原量がすべて低下する I 型 (量的異常)、PS 活性のみが低下し遊離型 PS 抗原量と総 PS 抗原量は正常の II 型 (質的異常)、PS 活性と遊離型 PS 抗原量が低下し総 PS 抗原量は正常の III 型 (量的異常) の 3 種に分類されるが、同じ遺伝子型の表現型として I 型と III 型が出現することが示されている。原因の一つとして、加齢にともなう PS と C4BP β の血中濃度上昇が考えられている⁶⁾。

c) 症状

PS 欠乏症では、長時間不動、外傷、手術侵襲、感染症、脱水、妊娠・出産、エストロゲン製剤使用などの誘因を契機に、高頻度に再発性の静脈血栓塞栓症 (VTE) を発症するが、小児期以降から若年成人期にかけて若年性に発症することが多い。下肢の DVT を好発するが、DVT に起因する急性肺血栓塞栓症は時に致死的となる。さらに、脳静脈洞、腸間膜静脈などの稀な部位の VTE や動脈血栓症を発症することもある。血中 PS 活性、抗原量は男性に比べて女性で低値であり、中でも閉経前女性で低く、妊娠・産褥期にはさらに低下する。また、エストロゲンを含有する経口避妊薬内服時にも、血中 PS 活性、抗原量は低下する。したがって、PS 欠乏症の女性では、妊娠・出産や経口避妊薬内服時の VTE 発症のリスクがさらに高まることが予想される⁷⁾。I 型 PS 欠乏症のホモ接合体で PS 活性が著しく減少している場合は新生児期に電撃性紫斑病を発症することがあるが、PC 欠乏症に比べると報告例は少ない。

d) 検査・診断

PS 欠乏症は血中 PS 活性低下をもって診断されるが、I 型、II 型、III 型の分類には遊離型 PS 抗原量、総 PS 抗原量の評価が必要になる。測定結果は、AT、PC と同様に健常成人プール血漿ないし国際標準血漿の測定値に対する相対値 (% ないし

IU/dL)として表される。PS 活性(APC cofactor 活性)測定には、一般に凝固時間法が用いられている。患者血漿にPS 欠乏血漿、APC、FVa 添加後の活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)延長で評価する方法と、PS 欠乏血漿、APC 添加後のプロトロンビン時間(PT)延長で評価する方法がある。しかし、採血後の血漿保存中の活性低下、測定中の PS-C4BP 複合体解離⁸⁾、直接経口抗凝固薬(DOAC)による偽高値⁹⁾などが正確な PS 活性測定を困難にしている。PS-C4BP 複合体解離の影響を除外した比色法による APC cofactor 活性測定法は、PS p.K196E 同定の感度・特異度が高く¹⁰⁾、DOAC による影響を受けない¹¹⁾。遊離型 PS 抗原量と総 PS 抗原量は、モノクローナル抗体を用いた ELISA 法ないしラテックス凝集比濁法により測定する。新生児の PS 活性は健常成人の 40%程度に低下しているので、PS 欠乏症の診断には注意が必要である¹²⁾。その他に PS 活性が低下する病態としては、VK 欠乏やワルファリン服用、肝機能障害(肝硬変、劇症肝炎など)、血栓症の発症急性期、手術、感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)などがある¹³⁾。

e) 遺伝子解析

PS 遺伝子(*PROS1*)は第3染色体 q11.1 に位置し、全長 107.0 kb で 15 個のエクソンからなり、676 アミノ酸をコードしている。*PROS1* 遺伝子解析では、プロモーター領域ならびにエクソン・イントロン境界領域を含めて全エクソンをシーケンスするが、近傍(3p11.1)に相同性の高い偽遺伝子(*PROSP*)が存在するため注意が必要である。Human Gene Mutation Database (HGMD)には約 400 種類の *PROS1* 遺伝子変異が登録されており¹⁴⁾、日本人のデータベースの 81 種類¹⁵⁾と同様に約 60%が missense/nonsense 変異である。日本人特有の PS 遺伝子多型 p.K196E は、第 2 epidermal growth factor (EGF)様ドメインをコードするエクソン 6 に存在する。PS 欠乏症の原因遺伝子変異は *PROS1* 全体に分布しているが、AT 欠乏症や PC 欠乏症に比べて PS 欠乏症の原因遺伝子変異の同定率は低い。その理由として、PS の APC

cofactor 活性測定系に変動要因が多いことが考えられる¹³⁾。

令和 2 年度診療報酬改定で AT 欠乏症、PC 欠乏症とともに PS 欠乏症が遺伝学的検査の対象疾患に追加されたことから、PS 欠乏症の遺伝子解析の進展が期待されるが、十分な体制のもとインフォームドコンセントを得て進められる必要がある。

f) 治療

一般的な血栓症の抗凝固療法治療薬として、急性期にはヘパリン類の注射薬、慢性期にはワルファリンや DOAC などの経口抗凝固薬が使われる。しかし、AT 欠乏症や PC 欠乏症と異なり、補充療法に用いる PS 製剤は開発されていない。

文献

- 1) Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood 2008;112:19-27.
- 2) Nomura T, Suehisa E, Kawasaki T, et al. Frequency of protein S deficiency in general Japanese population. Thromb Res 2000;100:367-371.
- 3) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, et al. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita Study. J Thromb Haemost 2004;2:1012-1013.
- 4) Tsuda H, Noguchi K, Oh D, et al. Racial differences in protein S Tokushima and two protein C variants as genetic risk factors for venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. in press.
- 5) Hamasaki N, Kuma H, Tsuda H. Activated protein C anticoagulant system dysfunction and thrombophilia in Asia. Ann Lab Med 2013;33:8-13.
- 6) Simmonds RE, Zoller B, Ireland H, et al. Genetic and phenotypic analysis of a large (122-member) protein S-deficient kindred provides an explanation for the familial

- coexistence of type I and type III plasma phenotypes. *Blood* 1997;89:4364-4370.
- 7) Neki R, Fujita T, Kokame K, et al. Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol* 2011;94:150-155.
 - 8) Persson KE, Hillarp A, Dahlback B. Analytical considerations for free protein S assays in protein S deficiency. *Thromb Haemost* 2001;86:1144-1147.
 - 9) Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res* 2015;136:7-12.
 - 10) Noguchi K, Nakazono E, Tsuda T, et al. Plasma phenotypes of protein S Lys196Glu and protein C Lys193del variants prevalent among young Japanese women. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2019;30:393-400.
 - 11) Kuma H, Matsuda R, Nakashima A, et al. Protein S-specific activity assay system is not affected by direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2018;168:60-62.
 - 12) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int* 2013;55:267-271.
 - 13) Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, et al. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, in press.
 - 14) The Human Gene Mutation Database.
<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PROS1>
 - 15) Japanese Thrombophilia Mutation Database.
[http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol_%26_Gene_Res_Lab/Japanese_Thrombophilia_mutation_database_\(JTMD\).html](http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol_%26_Gene_Res_Lab/Japanese_Thrombophilia_mutation_database_(JTMD).html)

CQ5 妊娠前の遺伝性血栓性素因スクリーニングの必要性は？

Answer

スクリーニングとしての遺伝性血栓性素因の検査は推奨しない。(A)

<解説>

静脈血栓塞栓症の誘因としての凝固系およびその制御系の異常は多数知られている。欧米で高頻度に認められる第Ⅴ因子 Leiden 変異やプロトロンビン G20210A 変異は日本人での報告例はなく、日本人にみられるのは AT 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群 (APS) である。これらの凝固異常では抗凝固療法の実施期間やコントロールの程度が異なるため、とくに若年発症例、家族内発症例、再発例、まれな部位での発症例では遺伝性血栓性素因 (以下、血栓性素因) をスクリーニングする必要がある¹⁾。しかし、これらの既往がない場合は、妊娠前 (妊娠初期検査を含む) でも経口避妊薬 (OC) 使用前でも血栓性素因の検査は推奨されない。産婦人科診療ガイドラインー産科編 2020 の CQ003「妊娠初期の血液検査項目は？」には血栓性素因スクリーニングは含まれておらず、費用対効果の面から見ても推奨されない²⁾。

なお、参考までに OC に関しても、WHO や CDC では OC 使用前の標準的検査として、血栓性素因検査は推奨していない³⁻⁵⁾。また、英国血液学会ガイドラインによれば、OC 使用前に血栓性素因スクリーニングをルチンに行うことは、医療資源の無駄であり、不要な誤解を招くとして避けるべきと明記されている⁶⁾。

文献

- 1) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン (2017 年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf

- 2) 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2020: CQ003 妊娠初期の血液検査項目は？
日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修. 日本産科婦人科学会発行,
東京, 2020; pp6-7.
- 3) Selected Practice Recommendation for Contraceptive Use – Second Edition.
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562846.pdf?ua=1>
- 4) Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM.: U.S. selected practice recommendations
for contraceptive use, 2013. J Womens Health 2014; 23:108-111.
- 5) OC・LEP ガイドライン 2015 年度版 (2015) 日本産科婦人科学会編. 東京, pp.
1-105.
- 6) Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in
Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J
Haematol 2001; 114: 512-528.

CQ6 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？

Answer

1. 治療量の未分画ヘパリンによる抗凝固療法を推奨する (A)
2. 保存療法として、下肢の圧迫治療(弾性ストッキング着用など)を提案するが、初
期治療において抗凝固療法が行えた場合は、安静より早期歩行を推奨する (B)
3. ワルファリンによる抗凝固療は、原則として推奨しない (A)
4. 合成 Xa 阻害剤であるフォンダパリヌクス皮下注を提案する (B)
5. 直接経口抗凝固薬(DOAC)は、原則として推奨しない (A)
6. 肺血栓塞栓症の場合、重篤な症例では組織プラスミノゲンアクチベータによる
血栓溶解療法を提案する (B)
7. 静脈血栓塞栓症(VTE)に対するカテーテル治療(カテーテル血栓溶解療法・血

- 栓吸引療法など)を検討する (C)
8. 一時留置型もしくは回収可能型下大静脈フィルターを留置し、後にこれを可能な限り抜去することを検討する (C)
 9. 重篤な症例では、外科的血栓摘出術を検討する (C)
 10. VTE 治療後でも VTE リスクが持続する場合は、在宅ヘパリン自己注射による予防を分娩前まで続行することを推奨する (A)
 11. 深部静脈血栓症が軽快した後でも、妊娠中は弾性ストッキング着用、十分な水分補給、下肢運動を行うことを勧める (B)
 12. 下肢超音波検査、血液凝固線溶系検査 (D ダイマーなど)、血小板数、肝機能検査などは定期的に施行し、評価することを推奨する (A)

<解説>

静脈血栓塞栓症(VTE)の治療に関しては内外のガイドライン等を参考にして解説するが、妊婦の場合は種々の制約があるのでその都度記載する¹⁻⁴⁾。なお、本項では遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)の有無にかかわらず、妊婦に対する一般的な治療について解説する。

VTE 発症時の対策として、深部静脈血栓症(DVT)のみで肺血栓塞栓症(PTE)を合併していない場合は、保存療法と薬物療法を行う。保存療法では、長時間の立位・座位を避け、下肢の安静と圧迫療法を行う。急性期で下肢の腫脹が著しい場合は弾性包帯を使い、症状がやや軽快したところで弾性ストッキングを着用する。最近は抗凝固療法が行えた場合は、安静より早期歩行が推奨されるようになってきた¹⁾。

薬物療法には抗凝固療法と血栓溶解療法がある。治療のゴールドスタンダードは抗凝固療法であり、治療量の未分画ヘパリン(以下、ヘパリン)投与が基本である。わが国のガイドライン¹⁾では以下の様に推奨されている。すなわち、ヘパリンは初回

5,000 単位 (ヘパリンナトリウム 5mL) 静注後、時間あたり 18 単位/kg の持続静注を開始する。抗 Xa 因子ヘパリン濃度が 0.3~0.7 単位/mL に相当する治療域、すなわち 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が対照値の 1.5~2.5 倍となるように調節する。初回投与 6 時間後に APTT の測定を行い、変更があればさらに 6 時間後に APTT を測定する。連続 2 回の APTT が治療域となれば、1 日 1 回の APTT 測定に変更する。しかし、妊娠中の抗凝固療法はその管理に難渋することが多い^{5,6)}。そこで Neki らは Williams Obstetrics 23rd Edition⁷⁾を改変し、日本人向けに控えめの投与量で調整している (表 1)⁶⁾。すなわち、ヘパリンを 80 単位/kg でローディングの後に、ヘパリン持続点滴を 15 単位/kg/時間で開始する。ヘパリン持続点滴開始 4 時間後に APTT を

表1. 妊婦に対する治療量未分画ヘパリンの投与方法

1) 初回未分画ヘパリンの投与方法

- ・ヘパリン 80 単位/kgでローディングの後に、ヘパリン持続点滴は15 単位/kg/時で開始
- ・ヘパリン持続点滴開始4時間後にAPTTを測定し、以下2)のノモグラムで調整

2) 治療量未分画ヘパリンの用量調整方法

APTT (秒)	投与量	流量変更	APTT再検時間
<30	5000単位静注	流量 2単位/kg/時増	4時間後
31-44	2500単位静注	流量 1単位/kg/時増	6時間後
45-65	なし	なし	6時間後
66-89	なし	流量 1単位/kg/時減	6時間後
90~110	30分間点滴中止	流量 2単位/kg/時減	再開後2時間
>110	60分間点滴中止	流量 3単位/kg/時減	再開後2時間

APTT; 活性化部分トロンボプラスチン時間.

文献 6) より引用して作成

測定し、APTT 値を見ながら流量を調整し、必要あれば点滴の中止やヘパリンの静脈注射で介入し、再検を繰り返しながら目標の APTT 値になるよう調整する。通常量を静注したヘパリンの半減期は約1時間である。通常、APTT が正常の 1.5~2.5 倍となるように適宜調節するとされているが、この根拠は強固ではない。また APTT 試薬は標準

化されておらず多様性があり、個々の凝固因子に対する反応性が異なるため、それぞれの施設での試薬の感受性を確認する必要がある⁸⁾。妊婦の場合、ヘパリン投与量が30,000 単位/日を超えることもしばしば経験する。この理由は、妊娠中に増加する凝固因子が、ヘパリンによる APTT のコントロールを難しくしているからである。特に第VIII 因子の著明な増加により APTT の延長が妨げられるため、ヘパリンを増量してもなかなか APTT が延長しないことが主因である⁹⁾。血栓がコントロールされている場合は、ヘパリン投与量は概ね 30,000 単位/日までとし、APTT の延長を深追いしないことも考慮する。ヘパリンカルシウムによる皮下注射も有効で、単独注射の場合は最初に上述のヘパリン単回静脈投与を行い、引き続き 250 単位/kg を 1 日 2 回から開始して、APTT 1.5～2.5 倍のコントロールを目指す。APTT 測定は次回注射時との中間時点で行う¹⁾。ヘパリンカルシウムには 5,000 単位 (0.2mL) のシリンジ製剤と 10,000 単位 (0.4mL) および 20,000 単位 (0.8mL) のバイアル製剤があるので、APTT が治療範囲内に維持されるように 1 回の投与量を調節して皮下注射する。これらは最低 5 日間の投与期間を推奨する。ヘパリン投与前に血小板数を含めた血算、凝固能、肝機能、腎機能などを確認するが、ヘパリン増量に伴う出血やヘパリン起因性血小板減少症に注意する。ヘパリンは胎盤通過性が少なく催奇形性がないため、長期抗凝固療法が必要な妊娠管理では皮下投与が有用である。なお、ヘパリン類(未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスなど)と AT 製剤を同時に投与すると、AT の半減期が短縮し AT 活性が低下する¹⁰⁾。したがって、AT 欠乏症の場合、ヘパリンに加えて AT 活性値が 70%以上を維持するように AT 製剤を補充することになるが、AT 欠乏症に関する詳細は「CQ7-4」を参照のこと。

ワルファリンは胎盤を通過するため、妊娠 6～12 週では鼻形成不全および点状骨端異形成からなる胎芽病が、それ以降では中枢神経系の異常(神経発達異常)や胎児出血による死亡等の報告がみられることから、通常は妊娠中のワルファリン投与を避

ける^{1,3,11)}。ワルファリンは胎児の催奇形性や流産率が高いため、ワルファリン服用中の女性が妊娠を希望する場合は計画的に妊娠する必要があり、妊娠した場合は妊娠 6 週より前には投与を中止し、妊娠早期にヘパリンに切り替える。ただし、機械弁置換術を受け人工心臓弁を装着している妊婦においては、妊娠 13 週以後再びワルファリンに変更し、分娩前に再度ヘパリンに切り替える方法も考慮されるが、ワルファリンは妊娠中期・後期でも上記の異常が発生する可能性があるため、胎児異常と母体血栓症リスクを比較しながら個々に検討する^{1,3,11)}。

欧米で広く使われているエノキサパリンは、わが国では VTE 治療の適応はないが、フォンダパリヌクスに関しては、5 mg(体重 50 kg 未満)、7.5 mg(体重 50～100 kg)または 10 mg(体重 100 kg 超) 1 日 1 回の皮下投与が治療に保険適用されている。妊婦禁忌ではない。腎から排泄されるため、対象例の腎機能には十分に注意する。

直接経口抗凝固薬(DOAC)は、VTE の治療及び再発抑制として 3 剤が保険適用されている。そのうち、妊婦への投与に関して添付文書上禁忌となっているのはリバーロキサバンのみで、他の 2 剤は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」となっている。DOAC は 3 剤とも乳汁中への移行が認められているので授乳は避けさせるが、妊娠中に投与された場合の胎児への影響および乳幼児の長期予後が明らかでないので、現時点では妊娠・産褥期の VTE 予防ならびに治療としての使用は避けることが推奨されている^{1-3,12,13)}。国際血栓止血学会では、妊孕性がある女性に対しては投与前に適切な避妊法を指導し、もし妊娠を希望する場合は、ビタミン K 拮抗薬か低分子量ヘパリン(わが国では未分画ヘパリン)に変更する(ただし、ビタミン K 拮抗薬は妊娠 6 週より前までにヘパリンへ変更すること、および意図せず妊娠した場合にはすみやかにヘパリンに変更することなどを推奨している¹²⁾。

参考までに DOAC の投与方法は以下の通りである。エドキサバンは、通常、発症初

期に5～12日間のヘパリン治療後に1日1回経口投与(体重60 kg以下:30 mg、体重60 kg超:60 mg、腎機能、併用薬に応じて1日1回30 mgに減量)する。リバーロキサバンは、通常、成人にはVTE発症後の初期3週間は15 mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15 mgを1日1回食後に経口投与する。アピキサバンは、通常、成人には1回10 mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5 mgを1日2回経口投与する。エドキサバンのみ下肢整形外科手術施行患者におけるVTEの発症抑制(予防)として、30 mg 1日1回の経口投与が広く行われているが、妊婦に対する適応はない。

なお、活性化PC濃縮製剤は、先天性(遺伝性)PC欠乏症の治療にのみ保険適用されている。

血栓溶解療法としては、末梢静脈からのウロキナーゼ全身投与とカテーテルによる局所線溶療法がある。ウロキナーゼの保険適用は「末梢動静脈閉塞症に対して、初期は1日量6～24万単位を持続静注し、以後は漸減し約7日間投与する」となっており、PTE そのものには保険適用はない。全身投与の場合、わが国ではカテーテル血栓溶解療法、血栓摘除術が施行できない施設でのまれな静脈性壊死などの重症症例に限られ、一般的には推奨されない。また、DVTに対するカテーテル治療(カテーテル血栓溶解療法・血栓吸引療法)に関しても、妊婦に対する放射線被曝の問題や侵襲的手技に伴う合併症(出血、感染など)を考慮した場合、動脈虚血を伴う重症例に関しでのみ検討されうる。なお、添付文書によれば線維素溶解作用からみて、胎盤早期剥離が起こる可能性が考えられるので、注意を要する。

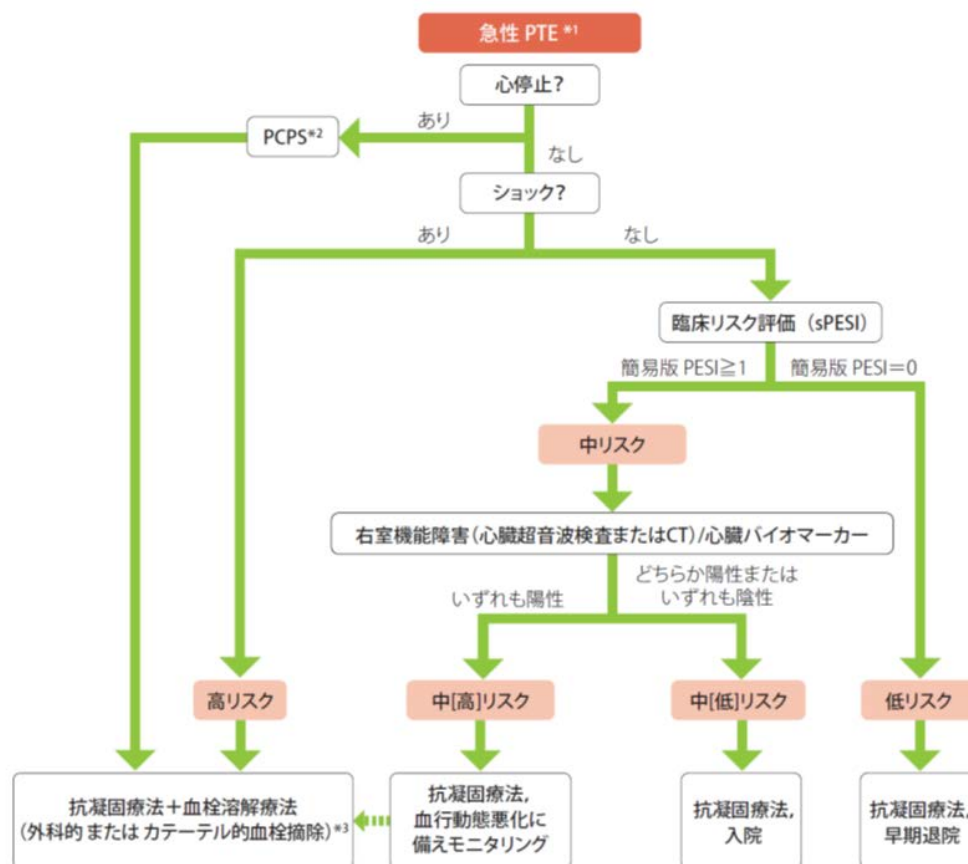
PTE 治療に関してはわが国のガイドラインから引用する¹⁾。治療の要点は、①急性期を乗り切れば予後は良好であるため、早期診断治療が最も重要となること、②循環動態が安定した例では再発に注意し、迅速に適切な抗凝固療法を開始することが必要となることである。治療の基本は、呼吸および循環管理であり、酸素投与下で血圧に

応じて薬物療法(塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ノルエピネフリンなど)を行う。酸素は安定した SpO₂ 90%以上が得られるまで酸素流量を上昇させる。しかし、治療の中心は薬物的抗血栓療法であり、重症度により抗凝固療法と血栓溶解療法とを使い分ける(抗凝固療法が基本となるが、ショックを呈する重症例では、血栓溶解療法の追加を検討する)。治療法の選択には出血リスクも考慮される。ショック例でも出血リスクが高い場合には抗凝固療法が選択されるが、場合によっては一時留置型もしくは回収可能型下大静脈フィルターやカテーテル治療により薬物治療の効果を補う。出血リスクが高く、循環虚脱に近い、より重篤な症例では、カテーテル治療や外科的血栓摘除術を選択し、より積極的に肺動脈血流の再開を図る。また、経皮的心肺補助装置を準備しておき、循環動態が保てない場合には躊躇せずに使用を開始し、心肺停止に陥るのを防ぐ。心肺停止のない状態では外科的血栓摘除術の成績は良好であり、内科的治療に固執せず、外科的治療も積極的に視野に入れて治療を進める。循環動態が維持された状態での予後規定因子は再発である。早期から適切な抗凝固療法が行われないと再発率が高くなるため、迅速に適切な抗凝固療法を開始することが重要である。抗凝固療法が実施できない場合には、下大静脈フィルターの適応を判断する。図 1¹⁾にリスクレベルと治療アプローチを示すが、これはあくまでも基本的な考え方であり、個々の症例の病態や施設の状況に合わせて、柔軟に治療法を選択する。以上をまとめると、現在の急性 PTE に対する薬物療法の選択基準は以下のようになる。

- ① 正常血圧で右心機能障害も有しない場合は、抗凝固療法を第一選択とする。
- ② 正常血圧であるが右心機能障害を有する場合には抗凝固療法を第一選択とするが、心臓バイオマーカー [BNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)/NT-proBNP(N 末端プロ BNP)やトロポニン] も陽性であれば、循環動態の悪化徴候を見逃さないようにモニタリングし、循環動態の悪化徴候がみられた場合には、血栓溶解療法を考慮する。
- ③ ショックや低血圧が遷延する場合には、禁忌例を除いて、抗凝固療法に加えて

血栓溶解療法を第一選択とする。

血栓溶解療法に関し、現在わが国で急性PTEの治療に保険適用があるのは、遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ(tissue plasminogen activator; t-PA)であるモンテプラーゼだけである。モンテプラーゼは、13,750～27,500 単位/kg を約2分間で静注する。モンテプラーゼもウロキナーゼ同様、線維素溶解作用からみて、胎盤早期剥離が起こる可能性が考えられるので、注意を要する。患者救命にとっては、診断治療の流れの中で患者の状態により臨機応変に躊躇なく治療を進めることが肝要である。



*1: 診断されしだい、抗凝固療法を開始する。高度な出血のリスクがある場合など、抗凝固療法が禁忌の場合には下大静脈フィルター留置を考慮する

*2: 施設の設備や患者の状態により、装着するか否かを検討する

*3: 施設の状況や患者の状態により、治療法を選択する

図1 急性肺血栓塞栓症のリスクレベルと治療アプローチ (文献1より引用)

PTE: 肺血栓塞栓症、PCPS: 経皮的心肺補助、sPESI: 簡易版肺塞栓症重症度指数

FukudaらはPTE合併妊婦に対する積極的抗凝固療法および血栓摘除術が妊婦の予後を良好にすると報告している¹⁴⁾。なお、血栓溶解療法は、妊娠中は出血や常位胎盤早期剥離の危険性があるため、DVTのみの場合は原則として行わない方が良い。しかし、PTEを合併している場合は、その重症度に応じて使用する。また、分娩後10日以内は出血を惹起するおそれがあるため慎重投与となっており、例えば帝王切開後にPTEを併発した際に、救命のためにどうしても投与が必要と判断せざるを得ない場合は、大量性器出血の可能性等についても、本人と家族に十分なインフォームド・コンセントを取っておくことを忘れてはならない。

VTE治療後の妊娠中の予防も大切である。抗凝固療法により急性期の治療に成功した場合でも、AT欠乏症、PC欠乏症、PS欠乏症など明らかな血栓性素因が存在する場合や他のVTEリスクが持続する場合は、妊娠中に再発することもあるので、予防量のヘパリン、症例によっては治療量のヘパリンを投与する。通常、予防量としてヘパリンカルシウム5,000単位(0.2mL)、1日2回の皮下注射(1日量10,000単位)に切り替えるが、予防量ヘパリンでVTEのコントロールがつきにくい症例では、前述した治療量のヘパリンを投与する。妊婦の場合、予防量ヘパリン投与ではAPTTの延長は望めないため、APTTの目標値は定めない。予防量皮下注は、妊娠36週頃には入院の上、予防量と同量のヘパリン点滴に切り替え分娩の6時間前までには一旦中止する。ヘパリンカルシウムによる在宅ヘパリン自己注射に際しては、日本産科婦人科学会をはじめ4学会で作成した「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針¹⁵⁾」を参照し、ヘパリン自己注射の正しい知識や使用方法さらには副作用などに関して十分に教育指導したうえで使用する¹⁶⁾。

なお、DVTが軽快した後も妊娠中はリスクが消失しないため、弾性ストッキング着用、十分な水分補給、下肢運動を励行し、下肢の血流うっ滞を防止する。とくに、長時間の同一姿勢を取らないことは極めて重要な生活習慣である。また、下肢超音波検査、

D ダイマーなどの血液凝固線溶系検査、CRP、血小板数、肝機能検査などは定期的に施行し、DVT 再発の有無および副作用を評価する。VTE が一時的なリスクによるもので明らかな血栓性素因を認めない場合は、一時的なリスクが消失すれば分娩時までの抗凝固療法は必ずしも必要ない。定期的に VTE を検索しながら、弾性ストッキング着用などの基本的な再発予防法で対処する。もちろん、VTE の再発が見られるような場合は、治療量のヘパリン投与を再開する。ただし、明らかなリスクが不明の場合は血栓性素因の存在も否定できないので、残りの妊娠期間中および分娩後の予防的な抗凝固薬投与は必要と思われる。

文献

- 1) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン (2017 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
- 2) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. 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 2012; 141: e691S-736S.
- 3) 小林隆夫:血栓塞栓症合併妊娠. 日本産婦人科・新生児血液学会編集(小林隆夫、瀧正志、板倉敦夫編集委員), 産婦人科・新生児領域の血液疾患診療の手引き, メディカルビュー社, 東京, 2017; pp41-52.
- 4) 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2020: CQ004-1 妊娠中の静脈血栓塞栓症 (VTE)の予防は? 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修.日本産科婦人科学会発行, 東京, 2020; pp8-12.
- 5) 根木玲子, 宮田敏行. 特発性血栓症 遺伝性血栓性素因妊婦の周産期管理について. 日本検査血液学会雑誌 2018;19:385-392.

- 6) Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, et al. A less-intensive anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant patients. *Int J Hematol* 2019;110:550-558.
- 7) Cunningham FG, Leveno K, Bloom S, et al. Thromboembolic disorders. In: Fried A, Davis K, eds. *Williams Obstetrics*, 23 edn. New York: McGraw Hill, 2009; 1013-1032.
- 8) 山崎哲、鈴木典子、後藤宏実、ら. APTT の現状と標準化に向けた課題. *生物試料分析* 2009; 32:365-70.
- 9) Mitsuguro M, Okamoto A, Shironouchi Y, et al. Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin. *Int J Hematol* 2015; 101:119-125.
- 10) Marciniak E, Gockerman JP. Kinetics of elimination of antithrombin III concentrate in heparinized patients. *Br J Haematol* 1981; 48:617-625.
- 11) 根木玲子. 13 妊娠・分娩時における血栓の予防と治療. *止血・血栓ハンドブック* 2015; 363-370.
- 12) Barnes GD, Ageno W, Ansell J, et al. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1154-1156.
- 13) Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1673-1676.
- 14) Fukuda W, Chiyoya M, Taniguchi S, et al. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism (venous thromboembolism) during pregnancy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2016; 64: 309-314.
- 15) ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針: 公益社団法人日本産科婦人科学会,

公益社団法人日本産婦人科医会，日本産婦人科・新生児血液学会，一般社団法人日本血栓止血学会．

http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf

- 16) 小林隆夫：ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針．Thromb Med 2013; 3: 71-75.

CQ7 遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？

CQ7-1 現妊娠で静脈血栓塞栓症(VTE)が発症した場合は？

Answer

治療量の未分画ヘパリン(以下、ヘパリン)を用いた抗凝固療法を開始することを推奨する。(A)

<解説>

「CQ6. 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」および「CQ7-4」を参照のこと

CQ7-2 VTE の既往があり妊娠前から抗凝固療法施行中の場合は？

Answer

妊娠極初期(妊娠6週より前)にワルファリンまたは直接経口抗凝固薬から治療量のヘパリンに変更することを推奨する。(B)

<解説>

「CQ6. 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」および「CQ7-4」を参照のこと

CQ7-3 VTE の既往があるが妊娠前に抗凝固療法を実施していない場合

合は？

Answer

妊娠中は予防量のヘパリン投与を提案する。AT 欠乏症はヘパリンに加えて AT 製剤の補充を考慮する。(C)

<解説>

VTE 既往は妊娠関連の VTE リスクが上がるため、PC 欠乏症および PS 欠乏症はヘパリンを用いた予防量の抗凝固療法を行う必要があると考えられる¹⁾。通常は、ヘパリンカルシウム 5,000 単位 (0.2mL)、1 日 2 回の皮下注射 (1 日量 10,000 単位)を行う。

AT 欠乏症は、ヘパリンに加えて AT 活性値が 70%以上を維持するように AT 製剤を補充する。AT 欠乏症に関しては「CQ7-4」を参照のこと。

CQ7-4 VTE の既往がない場合の妊娠中の管理は？

Answer

妊娠中の抗凝固療法は、遺伝性血栓性素因ごとに考慮する。(C)

(補足)特に日本人固有の PS 欠乏症である PS Tokushima (PS p.K196E)保有者の一般住民に占める頻度は高いが、深部静脈血栓症 (DVT) の弱いリスク因子のため妊娠中は慎重に経過観察とする。PS 欠乏症で PS Tokushima ではない(あるいは不明)の場合や PC 欠乏症の場合の対応も同様である。一方、AT 欠乏症で活性値・抗原量共に低下するI型の欠乏症に関しては、VTE 発症の高リスクであるため、妊娠中は AT 製剤の補充が望ましい。

<解説>

まず妊娠中の遺伝性血栓性素因（以下、血栓性素因）の診断には注意を要する。妊娠中はエストロゲンの影響でPS活性値が妊娠初期から低下する。したがって、妊娠中にPS活性値の低値をもって、ただちにPS欠乏症とは診断できない。AT欠乏症やPC欠乏症の頻度は欧米人と日本人ではほとんど差はないが、PS欠乏症は日本人で高頻度であり、血栓性素因には人種差が存在することが示唆される（表1）¹⁾（表2）²⁻⁵⁾。また、遺伝子多型からみた場合、PS p.K196E のヘテロ接合性保有者が一般集団3,651名中66名（1.8%）存在すると報告されている⁴⁾。PS p.K196E 保有者では、PS活性のみが低下し、遊離型PS抗原量と総PS抗原量は正常（II型欠乏症）となり、日本人にPS欠乏症の頻度が高い要因の一つと考えられる。表2にこれらの非妊娠時でのDVTリスクを示すが、PS p.K196E 保有者でのオッズ比は4.72であり、AT欠乏症やPC欠乏症と比べそれほど高くないことが示されている⁶⁾。

表1. 欧米人を対象にした一般人口および妊娠関連静脈血栓塞栓症(VTE)患者における各遺伝性血栓性素因の頻度とVTEリスク

	一般人口における 頻度 (%)	妊娠関連VTE リスク (VTE既往歴なし) (%)	妊娠関連VTE リスク (VTEの既往歴あり) (%)	妊娠関連 VTEにおける 頻度 (%)
アンチトロンビン欠乏症	0.02	0.2-11.6	40	1
プロテインC欠乏症	0.2-0.4	0.1-1.7	4-17	14
プロテインS欠乏症	0.03-0.13	0.3-6.6	0-22	3

文献 1) より引用して改変

表2. 日本人を対象にした一般人口および深部静脈血栓症(DVT)患者における各遺伝性血栓性素因の頻度とDVTリスク

遺伝性血栓性素因	一般人口における頻度 (%)	DVT患者における頻度 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)	文献
アンチトロンビン欠乏症	0.15	5.56	37.9 (12.5-114.8)	2
I 型(量的異常)	0.04	5.56	132.8 (26.5-666.1)	5
II 型(質的異常)	0.11	0	3.8 (0.2-68.9)	
プロテインC欠乏症	0.13	6.48	52.1 (17.2-157.9)	2
プロテインS欠乏症	1.12	n.d.	n.d.	3
プロテインS p.K196E [§]	1.8	9.3	4.72 (2.39-9.31)*	4

n.d.; not determined, [§]; プロテインS Tokushima, *; 年齢と性で調整した値

文献2-5より引用して作成

注) 日本人を対象にした妊娠関連静脈血栓塞栓症患者での各遺伝性血栓性素因の頻度とリスクは求められていない。

PS 抗凝固 (APC cofactor) 活性については、一般住民 1,862 人の PS 抗凝固活性を測定し、PS p.K196E の有無を調べた報告によると、34 人の PS p.K196E ヘテロ接合性保有者の PS 抗凝固活性は 40% から 110% の広い範囲に分布した⁷⁾。一方、非保有者の抗凝固活性は 40% から 170% までを示しており、ヘテロ保有者の活性と大きくオーバーラップしていた。この結果から、ヘテロ保有者は PS 抗凝固活性では確定できないと考えられた。PS p.K196E ヘテロ保有者の PS 抗凝固活性は非保有者に比し、平均でわずか 16% しか低下していなかった。

PS の抗原量と抗凝固活性は経口避妊薬内服によりともに低下することが知られている。PS p.K196E ヘテロ保有者 (4 人) と非保有者 (268 人) の女性を対象にした研究では、非保有者の PS 抗凝固活性は経口避妊薬内服により約 6% 低下した。また、ヘテロ保有者は非保有者より PS 抗凝固活性が約 17% 低く、経口避妊薬内服によりさらに約 8% の活性低下を認めた。このように経口避妊薬内服ヘテロ保有者の PS 抗凝固活性は非保有者より約 25% の活性低下を認めたものの、この検討の 4 人では血栓症を起こしたものはなかった⁸⁾。PS 抗凝固活性は妊娠、経口避妊薬、腎障害等で低下することが知られており、本バリエント保有者がこういった環境下に暴露されると、さらに PS 抗凝固活性が低下し、血栓リスクが上昇するのではないかと考えられる⁶⁾。

国内での妊娠関連 DVT に関する血栓性素因の遺伝子解析の報告がある。妊娠中および産褥期に DVT を発症した 18 例のうち、5 例 (28%) に PS 欠乏症 (4 例) もしくは PC 欠乏症 (1 例) の原因遺伝子に病的バリエントを認めたが、AT 欠乏症の原因遺伝子の病的バリエントは認めなかった⁹⁾。病的バリエントを有する 5 例は、いずれも妊娠の初期および中期に DVT を発症し、後期および産褥期の発症例はなかった。病的バリエントが認められた因子の血漿中の活性は低下していたので、これらはいずれも機能を喪失するバリエントと考えられた。5 例のうちの 1 例は PS 欠乏症の原因遺伝子の病的

バリエーションの複合ヘテロ接合体であり、血漿中の PS 活性は 4%で、妊娠 6 週で DVT を発症、家系内にも DVT 発症者が認められた。その他の PS 欠乏症 2 例に PS p.K196E を認めた^{6,9)}。血栓性素因保有者の DVT は妊娠初期から中期にかけて発症していたので、妊娠初期からの厳重な管理が必要であると考えられた。

以上の点から、DVT が妊娠初期から発症することを考慮すると PS p.K196E 保有者は、妊娠初期からの厳重な管理が必要であるが、妊娠中の VTE の発症頻度は必ずしも高くないため、VTE 既往のない症例はヘパリンを用いた抗凝固療法による予防は必要ないと思われる。

一方、妊娠と関連した VTE リスクに関する欧米人の報告を表 1 に示す^{1,6)}。とくに AT 欠乏症では VTE の既往歴ありで高い頻度を示している。これまでに AT 欠乏症では、妊娠中に血栓傾向が増大するという報告^{10,11)}や、妊娠中の血栓塞栓症の発症率は 40-70%に上昇するという報告もある¹²⁻¹⁴⁾。また、妊娠中の発症時期においては、妊娠初期、中期に多いことが示されている¹⁴⁾。しかし、妊娠前の既往歴がない場合あるいは家族歴がない場合は、妊娠中の VTE の発症率はかなり低くなるとする報告もある¹⁵⁾。

AT 欠乏症は、量的異常か質的異常かの分類が重要だとする報告がある。AT 欠乏症は、AT 活性(以下 AT 活性は AT の heparin cofactor 活性とする)と抗原量が共に低下する量的異常(I 型)と AT 活性のみが低下する質的異常(II 型)に分類される¹⁶⁾。McColl らは、イギリスの 11 年間 72,000 分娩の後方視的なデータの解析において、妊娠中の VTE の頻度は 1000 妊娠に対して 1 未満だが、AT 欠乏症 II 型で 42 妊娠に 1 人、I 型で 2.8 妊娠に 1 人であり、AT 欠乏症の中でも活性と抗原量がともに低下する I 型をハイリスクとしている¹⁷⁾。日本人のデータは、非妊娠時のデータではあるが I 型と II 型の間で VTE リスクを比較すると大きな差が見られ、I 型が高い VTE リスク(OR; 132.8, 95%CI; 26.5-666.1)を示すと報告されている^{5,16)}(表 2)。

AT 欠乏症での具体的な抗凝固療法については、ヘパリン単独か、AT 製剤単独か、それとも両方の併用かは定まった見解はない。海外のガイドラインにも AT 製剤の補充については記されていない。しかし、理論上ヘパリンは AT の cofactor であるため、AT が欠乏した状態でのヘパリン単独投与では抗凝固能を発揮しにくい。

近年、海外から AT 製剤の補充を妊娠中に推奨する報告が出ている^{18,19)}。また、家族歴にかかわらず妊娠中の VTE リスクはあるとした報告もあり²⁰⁾、VTE の既往がない場合、妊娠中に抗凝固療法は必要だが、AT 製剤の補充のみで十分ではないかという考え方もある^{16,21)}。妊娠中は、できれば AT 活性値 70%以上を維持し、分娩時は 80%以上を維持することが望ましい。なお、AT 製剤とヘパリンを同時に投与すると AT の半減期が短縮し AT 活性が低下するため、大量の AT 製剤が必要になることも知られている²²⁾。こうした場合には、低分子量ヘパリン²³⁾、フォンダパリヌクスなど Xa 選択性の高い抗凝固薬を使用すれば AT の半減期短縮は軽減されるが、投与が長期化すると AT 製剤の補充量が増加する。これら両剤は妊婦禁忌ではないものの低分子量ヘパリンは術後の VTE 発症の予防的投与にしか保険適用がないため、またフォンダパリヌクスは妊娠中の使用経験が少ないため通常の妊娠中 VTE 予防には適さない。

現在、AT の補充には乾燥濃縮人アンチトロンビン III 製剤およびアンチトロンビンガンマ(遺伝子組換え)静注用の両剤が保険適用されている。AT の補充は、補充前の活性値および補充後の活性値から至適な補充量を判断するが、通常、濃縮製剤の場合は 1 回 1,000 単位～1,500 単位の投与量を基本とし、活性値の減少程度に応じて毎週の投与回数を決定する。なお、遺伝子組換え製剤の場合は、濃縮製剤の 1.2 倍の用量を投与することで、濃縮製剤と同様の有効性と安全性を示すことが確認されている(添付文書より)。

VTE 既往のない PC 欠乏症と PS 欠乏症は、必ずしも妊娠中の VTE リスクが高いとは言えないため、PC 欠乏症と PS 欠乏症に関しては、妊娠中はヘパリンなどの抗凝固

療法は行わずに血栓発症要因をできるだけ抑えて、妊娠初期から下肢の疼痛や腫脹の有無などをチェックし、慎重に経過観察とする。予防として妊娠中の脱水予防、弾性ストッキングの着用などを指導する。必要に応じて D ダイマーの測定、下肢静脈超音波検査を行い、血栓症の有無を確認する。なお、過去に VTE の既往はないが、不育症のスクリーニングで PC 欠乏症や PS 欠乏症が診断された症例については、CQ11-2 を参照のこと」。

(参考) 血栓性素因の診断方法・診断時期とその精度

遺伝子解析であればその診断時期は問わないが、活性値や抗原量からの血栓性素因の診断確定には、診断方法と診断時期に注意しなくてはならない。すなわち、妊娠中、血栓症の急性期、抗凝固療法中の値は慎重に解釈する必要がある。特に、PS 欠乏症の診断では、活性値はエストロゲンの影響を受けるため、妊娠中や経口避妊薬内服中の検査は避けなくてはならない。血栓性素因の各検査方法と検査時期について、推奨されている米国産婦人科学会ガイドラインを一部改編して表 3^{1,6)}に示す。

表3. 遺伝性血栓性素因の検査方法と検査を行う時期

遺伝性血栓性素因	検査方法	検査の信頼性		
		妊娠中	血栓症急性期	抗凝固療法中
アンチトロンビン欠乏症	アンチトロンビン活性(<60%)	Yes	No	No ^{**}
プロテインC欠乏症	プロテインC活性(<65%)	Yes	No	No ^{**}
プロテインS欠乏症	プロテインS活性(<55%)	No [*]	No	No ^{**}
	DNA 解析	Yes	Yes	Yes
プロテインS p.K196E [§]	バリエーション特異的ELISA法	Yes	Yes	Yes
	比活性法	Yes	Yes	No ^{**}

^{*}：妊娠中のスクリーニングが必要なら、遊離プロテインS抗原量が第2三半期と第3三半期において、それぞれ30%未満、24%未満をカットオフ値とする。^{**}：抗凝固療法の種類と測定法によって「Yes」の場合がある。CQ2とCQ3を参照のこと。[§]：プロテインS Tokushima 文献1) より引用して作成。

文献

- 1) ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132:e18-e34.
- 2) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, et al. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost* 2004; 2:528-530.
- 3) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, et al. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita Study. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1012-1013.
- 4) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, et al. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood* 2006; 107:1737-1738.
- 5) Mitsuguro M, Sakata T, Okamoto A, et al. Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2010; 92:468-473.
- 6) 根木玲子, 宮田敏行. 特発性血栓症 遺伝性血栓性素因妊婦の周産期管理について. *日本検査血液学会雑誌* 2018;19:385-392.
- 7) Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, et al. Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2010-2013.
- 8) Miyoshi T, Oku H, Asahara S, et al. Effects of Low-Dose Combined Oral Contraceptives and Protein S K196E Mutation on Anticoagulation Factors: A Prospective Observational Study. *Int J Hematol* 2019; 109:641-649.
- 9) Neki R, Fujita T, Kokame K, et al. Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol* 2011; 94:150-155.

- 10) De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71:799-800.
- 11) Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125:955-960.
- 12) Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, et al. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990; 63:319-320.
- 13) Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 14:127-141.
- 14) Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:742-748.
- 15) Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:243-259.
- 16) 根木玲子. 13 妊娠・分娩時における血栓の予防と治療. 止血・血栓ハンドブック 2015; 363-370.
- 17) McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78:1183-1188.
- 18) Bramham K, Retter A, Robinson SE, et al. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thromb Haemost* 2013; 110:550-559.

- 19) Rogenhofer N, Bohlmann MK, Beuter-Winkler P, et al. Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency. *Ann Hematol* 2014; 93:385-392.
- 20) Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, et al. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood* 2016; 128:2343-2349.
- 21) 安達知子:先天性 AT・PC・PS 欠乏症の妊娠管理. 臨床に直結する血栓止血学 改訂第 2 版(朝倉英策 編著),中外医学社, 東京, 2018; 438-443.
- 22) Marciniak E, Gockerman JP. Kinetics of elimination of antithrombin III concentrate in heparinized patients. *Br J Haematol* 1981; 48:617-625.
- 23) Dawes J, Bara L, Billaud E, et al. Relationship between biological activity and concentration of a low-molecular-weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Haemostasis* 1986; 16:116-122.

CQ8 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩時の管理は？

CQ8-1 妊娠中に治療量の未分画ヘパリン(以下、ヘパリン)を用いた抗凝固療法を実施している場合は？

Answer

妊娠 36 週には皮下注射から持続点滴に切り替え計画分娩とし、分娩誘発開始あるいは帝王切開術の 6 時間前に点滴を中止する。(B)

<解説>

妊娠中、治療量のヘパリン持続点滴静注が行われている場合は分娩前までそのまま継続とするが、治療量のヘパリン皮下注射が行われている場合は、妊娠 36 週には皮下注射から持続点滴静注に切り替える。分娩はヘパリンの調整が必要となるため、計画分娩が望ましい。誘発分娩あるいは帝王切開の 6 時間前にヘパリンの点滴を中止し、APTT が正常化したことを確認後、分娩とする^{1,2)}。AT 欠乏症の場合、分娩前後に AT 製剤を補充することを提案するが、詳細は「CQ8-3」を参照のこと。

なお、妊娠中に深部静脈血栓症 (DVT) を発症した場合は、分娩前に浮遊血栓の有無など、抗凝固療法が中断可能か否かを確認する。分娩様式は産科的適応に準じる。一時的にせよ抗凝固療法を中断することが危険と判断される場合は、一時留置型もしくは回収可能型下大静脈フィルターを留置し、分娩後にこれを可能な限り抜去することを考慮する。ただし、合併症のリスクも少なからず存在するので、専門医と慎重に検討する³⁾。

CQ8-2 妊娠中に予防量のヘパリンを用いた抗凝固療法を実施している場合は？

Answer

予防量のヘパリンを妊娠 36 週には皮下注射から持続点滴に切り替え、経膈分娩の場合は陣痛発来時に、帝王切開の場合は予定手術の 6 時間前に点滴を中止する。
(C)

<解説>

妊娠中、予防量のヘパリン持続点滴静注が行われている場合はそのまま分娩前まで継続とするが、予防量のヘパリン皮下注射が行われている症例についても、原則と

して妊娠 36 週には皮下注射から持続点滴静注に切り替える²⁾。その理由は、皮下注射 3 時間後にヘパリンの最大血中濃度に達した時にイベントが発症した場合、その対応に困るからである。経膣分娩の場合は陣痛発来時に、帝王切開の場合は予定手術の 6 時間前にヘパリンの点滴を中止する。AT 欠乏症の場合、分娩前後に AT 製剤を補充することを提案するが、詳細は「CQ8-3」を参照のこと。

CQ8-3 妊娠中に抗凝固療法を実施していない場合の分娩時の対応は？

Answer

遺伝性血栓性素因ごとに考慮する。なお、AT 欠乏症はタイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充することを提案する。(B)

<解説>

遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)ごとの VTE 発症リスクについては、「CQ7 遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？」の「CQ7-4 の解説」を参照されたい。なお、AT 欠乏症では、タイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充し、AT 活性値を少なくとも 70%以上、できれば 80%以上に維持した上で分娩管理を行う^{2,4-6)}。AT 製剤の投与量は、濃縮製剤の場合は 1,500 単位～3,000 単位、遺伝子組換え製剤の場合は濃縮製剤の 1.2 倍の用量を点滴静注する。妊娠中の投与経験があれば投与後の活性値の上昇から投与量を決定できるが、妊娠中の投与経験がない場合は、通常、分娩前に濃縮製剤 3,000 単位を投与する。濃縮製剤 1 単位投与で活性値は 1%/kg 増加するので、体重 60 kg の場合は活性値 50%の増加が期待できる。

(補足)いずれの血栓性素因保有妊婦も、分娩前には必要に応じて D ダイマーなどの血液凝固線溶系検査や下肢静脈超音波検査を行い、VTE の有無を確認することが望ましい。

CQ8-4 遺伝性血栓性素因妊婦の分娩様式は？

Answer

産科的適応に準じて分娩様式を決定するが、器械分娩はなるべく避けることを提案する(B)

<解説>

AT 欠乏症の母体から出生した新生児の後方視的研究において、AT 欠乏症の新生児で脳静脈洞血栓症を発症した症例があり、それらはいずれも吸引分娩であったことから、新生児の血栓症は器械分娩で高まるのではないかという報告がある⁷⁾。一方、新生児に発症した脳静脈洞血栓症の神経学的所見は乏しく、診断が遅れたり見逃されたりすることから、心不全を伴う持続性の頻脈があれば積極的に CT や MRI などの画像診断を行い、適切な抗凝固療法を考慮すべきであるという報告がある⁸⁾。

文献

- 1) Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, et al. A less-intensive anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant patients. Int J Hematol 2019; 110:550-558.
- 2) 根木玲子. 13 妊娠・分娩時における血栓の予防と治療. 止血・血栓ハンドブック 2015; 363-370.
- 3) Konishi H, Miyoshi T, Neki R, et al. Intrapartum temporary inferior vena cava

filters are rarely indicated in pregnant women with deep venous thromboses. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2015; 3:370-375.

- 4) 安達知子. 血栓症またはそのリスクを有する女性の妊娠・分娩管理-先天性 тромбоフィリアを中心に-. 臨床血液 2019;60:1292-1298.
- 5) 小林隆夫. 血栓塞栓症合併妊娠. 日本産婦人科・新生児血液学会編集, 産婦人科・新生児領域の血液疾患診療の手引き. メディカルビュー社, 東京, 2017; 41-52.
- 6) Di Minno MN, et al. Antithrombin levels and the risk of a first episode of venous thromboembolism. A case-control study. Thromb Haemost. 2013;109(1):167-169.
- 7) Chaireti R, Tronnhagen I, Bremme K, et al. Management and outcomes of newborns at risk for inherited antithrombin deficiency. J Thromb Haemost. 2020;00:1-8.
- 8) Matsuoka W, Yamamura K, Uike K, et al. Tachyarrhythmia-induced cerebral sinovenous thrombosis in a neonate without cardiac malformation. Pediatr Neonatol. 2014;55(5):412-413.

CQ9 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩後の管理は？

Answer

1. 遺伝性血栓性素因を有する妊婦に対しては、静脈血栓塞栓症(VTE)の既往もしくは妊娠中に抗凝固療法を行っていた場合は、分娩後の抗凝固療法を行うことを推奨する。(A)
2. 上記以外の場合は、分娩後の抗凝固療法を行うことを提案する。(B)

<解説>

遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)を有する妊婦に対する予防法は、VTE の既往がある場合と既往がない場合で推奨法が異なる。Chest2012 で公表された第 9 回 ACCP(米国胸部外科学会)ガイドラインの妊婦に関する記述¹⁾では、日本人にはない Factor V Leiden やプロトロンビン G20210A 変異に対しては抗凝固療法の推奨度は高いが、これら以外の他の血栓性素因保有者では、VTE の既往がなく、かつ、家族歴がない場合は、妊娠中の抗凝固療法は推奨されていない。しかし、VTE の既往がなくとも家族歴がある場合は、分娩後の抗凝固療法が推奨されている。なお、抗凝固薬としては未分画ヘパリン(以下、ヘパリン)ではなく低分子量ヘパリンの使用を推奨しているが、わが国では妊婦に対する予防投与の保険適用はない。一方、産婦人科診療ガイドラインー産科編 2020²⁾では、VTE の既往がある場合、もしくは既往がなくても他のリスク因子がある場合は、「予防的抗凝固療法を行う」、既往がない場合は「予防的抗凝固療法を検討する」となっている。

以下に、一般的な予防法を具体的に解説する。まず、分娩前後に一旦中止していたヘパリンは分娩後 6-12 時間後に再開するが、分娩後に止血を確認できたら早期に投与を再開しても構わない。抗凝固療法は妊娠中と同様、低用量のヘパリン(10,000 単位/日)の予防的皮下注射もしくは静脈内注射を行う。また、妊娠中に治療量のヘパリン投与が行われていた場合は、分娩後に低用量から再開し、臨床経過や APTT の値に応じて用量を調節する。出血に注意して、ヘパリンと同時にワルファリンも併用し、その後ワルファリン単独に切り替える。分娩後の VTE 予防法は、表 1²⁾のリスク分類に従って抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を適宜行う(リスクによっては併用も可)。帝王切開を行う場合は、できるだけ砕石位を避け開脚位あるいは仰臥位で行い、弾性ストッキング着用および早期離床を勧める。間欠的空気圧迫法は DVT が疑われる場合は施行すべきではなく、帝王切開施行時には術前から装着し、十分な歩行が可能になったら中止する^{3,4)}。

表 1 分娩後の VTE リスク分類

第 1 群. 分娩後 VTE の高リスク

●以下の条件に当てはまる女性は分娩後の抗凝固療法あるいは分娩後抗凝固療法と間欠的空気圧迫法との併用を行う。

- 1) VTE の既往
- 2) 妊娠中に VTE 予防のために抗凝固療法が行われている

第 2 群. 分娩後 VTE の中間リスク

●以下の条件に当てはまる女性は分娩後の抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を行う。

- 1) VTE 既往はないが血栓性素因*があり、第 3 群に示すリスク因子が存在
- 2) 帝王切開分娩で第 3 群に示すリスク因子が 2 つ以上存在
- 3) 帝王切開分娩で VTE 既往はないが血栓性素因*がある
- 4) 母体に下記の疾患(状態)が存在

分娩前 BMI35kg/m² 以上、心疾患、肺疾患、SLE(免疫抑制剤の使用)、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、炎症性多発性関節症、四肢麻痺・片麻痺等、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球症(日本人には稀)

第 3 群. 分娩後 VTE の低リスク

(リスク因子がない妊娠よりも危険性が高い)

●以下の条件に当てはまる女性は分娩後の抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を検討する。

- 1) 帝王切開分娩で下記のリスク因子が 1 つ存在
- 2) VTE 既往はないが血栓性素因*がある
- 3) 下記のリスク因子が 2 つ存在

35 歳以上、3 回以上経産婦、分娩前 BMI25kg/m² 以上 BMI35kg/m² 未満、喫煙者、分娩前安静臥床、表在性静脈瘤が顕著、全身性感染症、第 1 度近親者に VTE 既往歴、産褥期の外科手術、妊娠高血圧腎症、遷延分娩、分娩時出血多量(輸血を必要とする程度)

表 1 に示すリスク因子を有する女性には下肢の挙上、足関節運動、弾圧ストッキング着用などを勧める。ただし、帝王切開を受けるすべての女性では弾圧ストッキング着用(あるいは間欠的空気圧迫法)を行い、術後の早期離床を勧める。

血栓性素因*:先天性素因としてアンチトロンピン、プロテイン C、プロテイン S の欠損症(もしくは欠乏症)、後天性素因としては抗リン脂質抗体症候群が含まれる。(文献 2)より引用)

現在わが国で認可されている VTE 予防薬は、ヘパリンとワルファリン以外に、選択的 Xa 阻害薬であるフォンダパリヌクス、低分子量ヘパリンであるエノキサパリン、さらには直接経口抗凝固薬(DOAC)であるエドキサバンの 5 剤がある。

フォンダパリヌクスとエノキサパリンは、妊娠中投与は禁忌ではないが、予防薬として

はわが国では VTE 高リスク患者の術後のみに保険適用があるため、妊婦が妊娠中に何らかの手術を施行された場合、および帝王切開などの術後に限って使用可能である。フォンダパリヌクスは 2.5mg を 1 日 1 回、エノキサパリンは 2,000 単位を 1 日 2 回の皮下注射が推奨量であるが、リスクとベネフィットを十分に勘案した上で使用を決定し、投与中の出血の評価および止血対策にも心がける。両剤とも動物実験において乳汁への移行が報告されているため、添付文書には授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を避けさせることが望ましいとされている。しかし、欧米で推奨されているエノキサパリンの乳汁中への移行は少なく、それを経口摂取した児に抗凝固作用を生じるリスクは低いため、授乳しても差し支えないとされている^{1,2)}。

なお、エドキサバンは下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制(予防)として、30 mg 1 日 1 回の経口投与が広く行われているが、妊婦に対する適応はなく、他の DOAC とともに妊産婦への投与は推奨されていない^{1,5)}。

ワルファリンは妊婦への投与は避け、分娩後に投与するが、褥婦に投与しても授乳は差し支えない。分娩後はヘパリンと同時にワルファリン内服を開始するが、ヘパリンはワルファリンによるコントロールが安定するまで投与する。ワルファリンは、初めから 3 ～5 mg を毎日 1 回服用し、数日間をかけて治療域に入れ、以後 PT-INR (プロトロンビン時間の国際標準比) が 1.5 ～2.5 となるように調節して維持量を服用する。VTE の場合の投与期間は、可逆的な危険因子がある場合には 3 ヶ月間、誘因のない場合は少なくとも 3 ヶ月間(リスクとベネフィットを勘案して期間を決定)、がん患者や再発を来した場合はより長期間投与を継続することが推奨される⁶⁾。VTE を発症した妊婦の場合、当該妊娠中に妊娠そのものに由来する VTE の危険因子が存在しても分娩後になくなることが多い。その場合は、可逆的な危険因子がある場合に相当するので、概ね 3 ヶ月間のワルファリンによる抗凝固療法を行い、その後は経過観察とする。また、血栓性素因を有する場合でも、少なくとも 3 ヶ月間の抗凝固療法を行い、その後はリスクとベ

ネフィットを勘案して投与期間を決定する。なお、妊娠中に VTE を発症しなかった場合の予防的投与期間は臨床経過や検査所見などで判断するが、概ね 2~4 週程度とし、血栓性素因患者の場合は 3 か月以内に適宜判断する。

AT 欠乏症妊婦では、基本的なヘパリン投与に加え、補充療法として分娩時には AT 活性が少なくとも 70%以上、できれば 80%以上になるように AT 濃縮製剤 1500~3,000 単位(遺伝子組換え製剤の場合はその 1.2 倍の用量)を投与する。分娩後 5 日目までは AT 活性値 70~80%以上を目標とし、AT 活性値および臨床症状などから投与するかどうかを判断する。

PS 欠乏症および PC 欠乏症妊婦も AT 欠乏症妊婦と同様、ヘパリン投与が基本である。PC 欠乏症妊婦では、VTE を合併した場合は活性化 PC 濃縮製剤も使用可能であるが、半減期が短く高価なため、臨床的にはヘパリン投与が推奨される^{3,4)}。

文献

- 1) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. 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 2012; 141: e691S-736S.
- 2) 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2020: CQ004-2 分娩後の静脈血栓塞栓症(VTE)の予防は? 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修. 日本産科婦人科学会発行, 東京, 2020; pp13-17.
- 3) 小林隆夫:血栓塞栓症合併妊娠. 日本産婦人科・新生児血液学会編集(小林隆夫、瀧正志、板倉敦夫編集委員), 産婦人科・新生児領域の血液疾患診療の手引き. メディカルビュー社, 東京, 2017; pp41-52.
- 4) 小林隆夫:血栓性素因と血栓塞栓症. ハイリスク妊娠の外来診療パーフェクトブック

ク.産婦人科の実際 臨時増刊号 2016; 65: 1423-1434.

- 5) Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14: 1673-1676.
- 6) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf

CQ10 遺伝性血栓性素因保有妊婦から出生した新生児の管理は？

CQ10-1 母親が遺伝性血栓性素因保有妊婦であることが分娩前から明

らかな場合

Answer

1. 児が血栓症を発症したときに速やかに対応できるように、母親の遺伝子型を確認しておくことを提案する。(B)
2. 出生前の予防法は存在しないため、出生72時間は注意深く観察することを提案する。(B)
3. 児が血栓症を発症すれば、その病型に応じた急性期治療を行うことを推奨する。(A)

<解説>

新生児の血漿AT、PCおよびPS活性値は、健常成人と比べて生理的に極めて低く、またPCとPS活性はビタミンKに依存するため、これらの遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)を出生直後に診断することは極めて難しい^{1,2)}。さらに児が血栓症を発症すれば、急性期は消費性凝固障害を伴うため、凝固線溶機能を含む検査所見から、患

児の遺伝性素因を推測することは不可能であろう。しかしながら、凍結血漿の補充を行いながら、各因子活性値の経時的変化とその乖離を追跡して、血栓性素因を疑うことは可能である。遺伝子診断は必須であるが、迅速に結果を得ることができない。海外では栓友病(遺伝性血栓性素因)の健診スクリーニングは推奨されておらず、家系内に患者がいる場合に限定されている。日本でも発症前に遺伝カウンセリングが実施できる環境が整ってきた。以下に、血栓性素因保有妊婦であることが分娩前からわかっている母体から生まれた、新生児血栓症の対応について解説する。

AT欠乏症とPS 欠乏症の機能喪失型の両アレル変異は胎生致死であり、日本の新生児発症はPC欠乏症が多い。新生児が母親と同じ片アレル変異を保有する場合は、発症リスクに注意する³⁾。De novo変異による発症は極めて稀である。母児ともに周産期に血栓症を発症した、PC欠乏症とAT欠乏症が確認されている。新生児はほぼ50%の確率で母親と同じ素因を有するため、新生児の発症リスクを想定して、出生後は感染、脱水、腎不全などに注意して管理する。新生児の発症様式の多くは頭蓋内出血・梗塞と電撃性紫斑病であるため、適切な画像診断を行い、抗凝固療法と補充療法(凍結血漿)を行う。PC欠乏症には乾燥濃縮人活性化PC製剤(注射用アナクトC[®])、およびAT欠乏症には同注射用製剤の補充を支持療法とともに行う(表1)^{4,5)}。

表1. 遺伝性血栓性素因を有する新生児に対する補充療法

凍結血漿	10-20 mL/kg以上を必要に応じて12-24時間ごとに繰り返し投与 ⁴⁾
注射用アナクトC [®]	保険適用は先天性(遺伝性)プロテインC欠乏症に起因する血栓症 投与初日:100 単位/kgをボラス投与後、600-800 単位/kgを24時間で投与 翌日以降:600-900 単位/kgを24時間で投与、計6日間を目安
AT製剤	40-60 単位/kg/日を5日間 ⁵⁾

電撃性紫斑病に対してアナクトC[®]の持続投与を開始したにも関わらず、血栓傾向が増悪する場合
には、再度ボースした後に持続投与量を増量する。 (文献4,5を引用して作成)

CQ10-2 母親が遺伝性血栓性素因保有妊婦かどうか不明で、新生児に

血栓症が発症した場合

Answer

出生後に児が血栓症を発症すれば、病型に応じて急性期の治療を行うことを推奨する。(A)

<解説>

血栓性素因保有妊婦であることが不明である母体から生まれた新生児血栓症の対応では、母体情報が不明であっても、電撃性紫斑病、頭蓋内出血と梗塞(とくに脳静脈洞血栓症)および眼内出血を発症した新生児では遺伝性PC欠乏症を疑う。胎児期からの脳室拡大や脳梗塞、子宮内発育遅延なども特徴的な症候である。詳細な家族歴を確認しておく。母親に血栓性素因があっても未発症のことも多い。血栓症を発症したPC欠乏症の新生児では、PC遺伝子(*PROC*)の①両アレル変異を有する場合は約半数、②片アレル変異の保有者と③片アレル変異は同定できないが血漿PC活性が遅れて上昇する患者がそれぞれ残りの約半数である^{2,6,7,8)}。したがって、新生児が発症すれば、母親の血栓性素因の有無にかかわらず、上記①－③を想定して遺伝子診断を行い、画像診断による病変部位の確認、血栓溶解療法の適応決定、抗凝固療法および凍結血漿の補充療法を行う。臨床的に②と③を鑑別することは困難である⁴⁾。血漿PC活性の推移などから臨床的にPC欠乏症と診断されれば、急性期にはアナクトC[®]を投与する。AT欠乏症にはAT製剤が補充されるが、PS欠乏症には凍結血漿以外に

使用可能な補充製剤は存在しない。なお、投与量は「CQ10-1」を参照のこと。

文献

- 1) Ohga S, Kang D, Kinjo T, et al. Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia* 2013;19(3):378-384.
- 2) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int* 2013; 55:267-271.
- 3) Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, et al. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism. *Pediatr Res* 2016; 79:81-86.
- 4) 科学的根拠に基づいた小児輸血のガイドライン. VII 新生児・小児に対する輸血療法(平成 30 年 3 月改訂版). 日本輸血・細胞治療学会編. 東京, 2018; pp50-51.
- 5) 新生児 DIC 診断・治療指針 2016 年版. 日本産婦人科・新生児血液学会 新生児 DIC 診断・治療指針作成ワーキンググループ編. 日産婦児血液会誌 2016; 25(2): 3-34.
- 6) Inoue H, Terachi SI, Uchiumi T, et al. The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations of the protein C gene. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7). doi: 10.1002/pbc.26404. Epub 2017 Jan 23
- 7) Uehara E, Nakao H, Tsumura Y, et al. Slow elevation in protein C activity without a PROC mutation in a neonate with intracranial hemorrhage. *AJP Rep* 2018;8(2):e68-e70. doi: 10.1055/s-0038-1639614. Epub 2018 Apr 12.
- 8) Ichiyama M, Inoue H, Ochiai M, et al. Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency. *J Perinatol* 2019;39(2):212-219.

CQ11 遺伝性血栓性素因保有女性に対する不育治療の注意点は？

CQ11-1 不育症患者に遺伝性血栓性素因を検査すべきか？

Answer

遺伝性血栓性素因の検査を行うことを検討する。(C)

<解説>

過凝固状態は不育症や原因不明の不妊症に関係するという報告が複数あることから¹⁾、過凝固状態を招く遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)のスクリーニング検査を検討するべきかもしれない。しかし、血栓性素因は人種差が大きく、人口に占める頻度も国によって異なり、また、限定的な研究が多く、不育症に關与する/關与しないという相反する報告が多い¹⁻¹²⁾。また、欧米で多くの検討がなされているのは、Factor V Leiden(FV Leiden)やプロトロンビン G20210A などの日本人には現在までに認められていない血栓性素因である。人口に占める頻度が少なく、かつ、日本人にも認められ欧米人と同様の頻度である AT 欠乏症や PC 欠乏症、さらには日本人には約 2%と高頻度に認められ、かつ欧米人の約 10 倍以上の頻度である PS 欠乏症についての検討は限定的で報告は多くない⁹⁻¹²⁾。最近、AT 欠乏症として、AT Budapest 3 (c.391C>T, p.L131F) ホモ接合性保有妊婦では不育症をきたし、挙児率は治療を施行したにもかかわらず、わずかに 28.5%に留まるとの報告¹³⁾はある(CQ2 参照)。他に、第 XII 因子(FXII)測定の意義を示唆する報告もあるが、極めて少数である^{6,9)}。

臨床的に診断される流産は 12-15%の頻度で生じるが、2 回以上の連続する流産では 2-5%、3 回以上反復するものは約 1%の頻度といわれている^{1,14)}。反復流死産(不育症)の原因は多数あり、高齢妊娠、染色体異常、解剖学的な子宮奇形、内分泌異常、自己免疫疾患、環境因子と抗リン脂質抗体症候群などが知られているが、原因不明

のものも多く約 30-40%を占めるとされている¹⁾。血栓性素因に関しては、FV Leiden やプロトロンビン G20210A での反復流死産の発生率は約 2 倍程度高いとのメタ解析¹⁾や、妊娠初期反復流産は FV Leiden とプロトロンビン G20210A は有意に高いが、AT、PC、PS 欠乏症では有意差はなかったとのメタ解析もある⁷⁾。一方、エビデンスの高い前方視的コホート研究では、反復流産に至る実数値は低く、FV Leiden では 4.2% (vs. なし 3.2%)、プロトロンビン G20210A では有意差はないなどの報告²⁾や、別の前方視的コホート研究でも FV Leiden およびプロトロンビン G20210A とともに反復流死産を含めた妊娠合併症に有意差はなかったとの報告もみられる⁸⁾。また、小規模報告ではあるが、子宮奇形のない不育症患者と流産歴のない女性との比較で、PC 欠乏症は有意に高かったとする報告³⁾などもある。

さて、わが国の研究では、妊娠初期の反復流産の頻度は、AT、PC、PS、第 XIII 因子の低下群と正常群で差はなく、FXII 欠乏症のみで頻度が増加しているという報告⁹⁾や AT、PC、PS 欠乏症では妊娠中期以降の流死産に関与する可能性があるとの報告がみられる¹⁰⁾。また、330 例の不育症患者と血栓性素因に関する検討^{11,15)}では、6 人に PS p.K196E (1.8%) を認めたが、この頻度は一般住民の頻度と差異はなく、日本人に特有の PS p.K196E は不育症のリスク因子ではないと結論されている。なお、11 人 (3.3%) に PS p.K196E 以外のミスセンス変異を認めたが、この頻度は一般住民の頻度より高いため、これらの変異が不育症のリスクである可能性は否定できないものの、これらは不育症の主な原因とは考えにくい。さらに、355 人の反復流産歴のある女性と 101 人のコントロール群との間で PS p.K196E との関係を見た研究では、PS p.K196E の頻度はそれぞれ 355 人中 9 人 (2.5%) と 101 人中 1 人 (1.0%) で両者に有意差はなく、PS p.K196E の 8 人はその後未分画ヘパリン療法なしで生児を得ており、PS 活性低値とその後の挙児率には有意差はなかったと述べている¹²⁾。これらの報告をみると、少なくとも PS p.K196E と反復流産との関連性は否定的であるが、AT 欠乏症や PC 欠

乏症は稀な疾患であるため、今後は日本人の血栓性素因と反復流産について、さらなるエビデンスの集積が必要である。

なお、PS 活性低下に関しては遺伝性の素因としてではなく、PS 抗体による後天性低下に関する研究もある¹⁶⁾。すなわち、反復流産患者では PS 活性低下がしばしばみられるが、これは患者血中に存在する PS 抗体が PS の EGF (epidermal growth factor) 様ドメインを認識し、EGF システムを破綻させることが原因であると考えられ、反復流産患者にみられる抗 FXII 抗体による FXII 機能低下でも同様な機序が判明している¹⁷⁾。

したがって、日本人に勧められる血栓性素因の検査としては、AT 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症が挙げられる。臨床的には流産直後ではなく、1 ヶ月以降に活性値を測定すればよいが、活性値は正常値下限にとどまることもあることから、できれば抗原量もあわせて測定することが勧められる。

CQ11-2 遺伝性血栓性素因が診断されている女性の不育症治療に抗凝固療法は必要か？

Answer

抗凝固療法を検討する。(C)

<解説>

血栓性素因が不育症を招く機序としては、脱落膜や胎盤内血栓形成からの子宮胎盤循環不全が推測される¹⁾。しかし、抗リン脂質抗体症候群を除いて、抗凝固療法を行うことで明らかな予後改善につながるか否かについては相反する報告¹⁸⁻²¹⁾がある。最近では ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) のガイドラインを含め、反復流死産の予防を目的として、血栓性素因のある不育症患者にルチン

に抗凝固療法を行うことは推奨しないとする研究が多い^{1,22)}。一方、不妊治療で過排卵刺激を行えば、高エストロゲン状態から過凝固状態を引き起こしやすい¹⁾。また、原因不明ではあるものの、本人の流産歴、前回妊娠時の合併症や背景を考慮して、プラセボ効果への期待なども含めて何らかの治療が功を奏することもある^{1,10)}。日本でのPS 欠乏症の流産歴のある妊産婦に対しての調査では、無治療群よりも抗凝固療法を用いた群で妊娠成功率が有意に上昇した報告²³⁾もあることなどを踏まえ、ヘパリン単独治療(低用量未分画ヘパリンまたは低分子量ヘパリン)、抗血小板薬である低用量アスピリン単独治療やヘパリンとの併用療法などがしばしば行われている。低用量アスピリン単独治療についてはヘパリン治療よりも効果があるとするエビデンスはない^{20,22)}が、より簡便かつ副作用の少ない治療で、かつ原因不明の不育症に対する効果の可能性も示唆されており¹⁰⁾、臨床的に汎用されているのが現状である。

なお、血栓性素因として確立されているものではないが、FXII 欠乏症の不育症患者に低用量アスピリン単独治療が有効であるとする限定された研究報告は存在する⁹⁾。前述したように後天性のFXII 低下症¹⁷⁾やPS 低下症¹⁶⁾では抗凝固療法が奏効する可能性がある。

不育症に対する抗凝固療法の用法、用量と投与期間について定まったものはない。先天性(遺伝性)・後天性血栓性素因の種類、もしくは血栓性素因の有無、さらにはその効果の有無にかかわらず、不育症の治療について報告されている臨床研究から下記にいくつかの具体例を挙げる。なお、これらの臨床研究で、heparin-induced thrombocytopenia やアレルギーの報告はほとんど認められないものの、ヘパリン治療中の注意深い観察は必要である。また、ヘパリン、低用量アスピリン、それぞれ単独、併用療法中の軽度の性器出血は、妊娠初期に17-20%程度に、中期にはそれよりも低いものの、3 群間で有意差なく発生する²⁴⁾との報告もあり、副作用や有害事象には留意が必要である。

以下に欧米で行われている投与方法の例を参考までに記載するが、わが国では低分子量ヘパリン皮下注射は VTE 高リスク患者の術後 VTE 予防にのみ保険適用されており、低分子量ヘパリンの予防的投与は保険適用されていない。また、低用量アスピリンは、抗リン脂質抗体症候群患者の習慣流産に対してヘパリン・アスピリン併用療法として用いる場合にのみ保険適用されているが、血栓性素因を持つ不育症患者に対しては保険適用されない。したがって、わが国で治療が行われるとすれば、ヘパリンとしてヘパリンカルシウム 5000 単位を 1 日 2 回皮下注射することになる。

- ① 低用量アスピリン 80mg/日、低分子量ヘパリンとしてナドロパリン 2850 単位/日皮下注射を、子宮内で胎児心拍が確認された時(妊娠 6 週ごろ)から開始し、36 週まで投与²⁰⁾
- ② 低用量アスピリン 100mg/日、低分子量ヘパリンとしてエノキサパリン 40mg (4000 単位に相当)/日皮下注射を、妊娠反応が陽性もしくは妊娠 7 週未満から開始し、アスピリンは 36 週で中止、エノキサパリンは分娩開始まで継続投与²⁴⁾
- ③ 低用量アスピリン 75mg/日、低分子量ヘパリンとしてエノキサパリン 40mg (4000 単位に相当)/日皮下注射を、妊娠 7 週未満(概ね 6 週)から開始し、両者ともに 36 週で中止²⁵⁾
- ④ その他:低用量アスピリンの開始を妊娠前、あるいは前周期の高温期から²²⁾とするもの、中止は添付文書の指示通りの分娩予定日 12 週前まで(おおよそ 28 週)とするもの、ヘパリンはヘパリンカルシウム 5000 単位 皮下注射を 1 日 2 回 12 時間おきとして、開始は妊娠反応陽性を確認してから²²⁾、あるいは、異所性妊娠を否定できた 6 週くらいからとし、中止は妊娠 36 週頃が適切であるとされる²⁶⁾ものまでさまざまである。

CQ11-3 原因不明の反復生殖補助医療不成功例に対し、遺伝性血栓

性素因を検査すべきか？

Answer

検査することを検討する。 (C)

<解説>

良好胚を移植しても反復して生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) が成功しないことはしばしば認められるが、その理由として、子宮内膜側の胚の受容性 (receptivity) 不全があると考えられている。その原因の 1 つとして、血栓性素因を示唆する研究がある²⁷⁻²⁹⁾。血栓性素因の頻度は、健常の正常妊娠経験者よりも、少なくとも 4 回以上の反復 ART 不成功例に高く、さらに原因不明の不妊症による ART 適応例に限ってサブ解析をしても、反復 ART 不成功例で高い²⁷⁾。また、implantation window 時期(排卵後 6-7 日目)の子宮内膜生検組織を用いて、病理学的、免疫学的な検証を行ったところ、血栓性素因のある ART 不成功例では健康なコントロール群に比較して、この時期のピノポド (pinopode) の成熟度が低かったこと、内膜上皮、間質細胞などに高い plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の発現が認められ、凝固・線溶不全の存在が示唆されたこと²⁸⁾などが報告されている。しかし、その報告は小規模かつ限定的であり、Factor V Leiden やプロトロンビン G20210A が主である血栓性素因の総和で示されていることが多く、元々欧米の一般人口に占める頻度が少ない AT、PC、PS 欠乏症におけるエビデンスは不十分である。また、抗凝固療法を行うことで反復 ART 不成功を改善させる効果があることについてはまだ十分な検証は行われていない。そのため、検査することを検討するにとどめた。

文献

- 1) Kuperman A, Micco PD, Brenner B. Fertility, infertility and thrombophilia.

Review, *Women's Health* 2011; 7:545-553.

- 2) Lund M, Xielsen HS, Hviid TV, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Hum Reprod* 2010; 25:2978-2984.
- 3) Besharat M, Tabandeh A, Keshitkar A, et al. Evaluation of some plasma coagulation factors in women with spontaneous miscarriage. *Int J Fertil Steril* 2015; 9:309-312.
- 4) Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:901-908.
- 5) Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complication. *Blood* 2004; 103:4003-4009.
- 6) Pauer HU, Burfeind P, Köstering H, et al. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril* 2003; 80:590-594.
- 7) Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-196.
- 8) Rodger MA, Walker MC, Smith GN, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2014 Apr;12(4):469-78. doi: 10.1111/jth.12509.
- 9) Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, et al. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage. *Ferti Steril* 2001; 75:916-919.
- 10) Makino A, Ogasawara MS. Anticoagulant therapy and pregnancy. Review Article. *Reprod Med Biol* 2008; 7:1-10.
- 11) Neki R, Miyata T, Fujita T, et al. Nonsynonymous mutations in three anticoagulant

- genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res* 2014;133:914-918. doi: 10.1016/j.thromres.2014.02.012.
- 12) Matsukawa Y, Asano E, Tsuda T, et al. Genotyping analysis of protein S-Tokushima (K196E) and the involvement of protein S antigen and activity in patients with recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;211:90-97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.056.
 - 13) Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, et al. The influence of specific mutations in the AT gene (SERPINC1) on the type of pregnancy related complications. *Thromb Res*. 2019; 173: 12-19.
 - 14) Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368:601-611.
 - 15) 根木玲子, 宮田敏行. 不育症と先天性血栓性素因. *血栓止血誌* 2016; 27: 339-348.
 - 16) Sato Y, Sugi T, Sakai R. Antigenic binding sites of anti-protein S autoantibodies in patients with recurrent pregnancy loss. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:357-365. doi: 10.1002/rth2.12081. eCollection 2018 Apr.
 - 17) Sato Y, Sugi T. A basic study to demonstrate that autoantibodies to factor XII in patients with recurrent pregnancy loss recognize EGF2 domain. *J Reprod Immunol*. 2016;118:111.
 - 18) Gris JC, Mercier E, Quéré I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695-3699.
 - 19) Folkerlinga N, Brouwer JL, Korteweg FJ, et al. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. *Br J Haematol* 2007; 136:656-661.

- 20) Kaandorp SP, Goddijin M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362:1586-1596.
- 21) Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; 127:1650-1655.
- 22) ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group: 12. Treatment for RPL and thrombophilia. Recurrent Pregnancy Loss Guideline of the ESHRE, 2018; p93-97.
- 23) 斎藤滋, 田中 忠夫, 藤井 知行ほか: 本邦における不育症リスク因子とその予後に関する研究. 不育症に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究. 平成 20-22 年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服など次世代育成基盤研究事業) 総合研究報告書 2011;p49-55.
- 24) Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomized multicenter trial. *Thromb Haemost* 2011;105:295-301.
- 25) Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162-4167.
- 26) 竹下俊行. 不育症 血栓性素因. 産婦の実際 2018;67:851-856.
- 27) Grandone E, Colaizzo D, Lo Gue A, et al. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril* 2001; 76:201-202.
- 28) Azem F, Mnay A, Yovel I, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod* 2004; 19:368-370.

- 29) Demura TA, Kogan EA, Znozin AS, et al. The role of inherited thrombophilia and undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in the pathogenesis of female infertility: A clinical and morphological study. Arkh Patol 2015; 77:3-10.

無斷轉載禁止