

妊娠と静脈血栓症および治療量抗凝固療法に関する研究

根木玲子*

Pregnancy and venous thrombosis

Reiko NEKI

要約: 妊娠と関連して発症した静脈血栓塞栓症は、今なお妊産婦死亡に占める頻度は高い。この誘因の一つに遺伝性血栓性素因が挙げられる。私達は遺伝性血栓性素因と妊娠合併症の関連を検討するため、妊娠関連の深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) 患者と不育症患者の遺伝的背景に関する研究を発表した。全員のアンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S の遺伝子のエクソン配列をサンガー法で決定した結果、低頻度の血栓性素因で知られるプロテイン S p.Lys196Glu (PS p.K196E) は妊娠関連 DVT のリスク因子と考えられた。一方、不育症患者でも PS p.K196E を同定したものの、一般住民の頻度 1.8% と有意差はなくリスクではないと考えた。また妊娠中の抗凝固療法については未分画ヘパリン (unfractionated heparin: UFH) 投与が基本だが、その管理には苦慮する。モニタリング指標として用いられる活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: APTT) では、妊娠中の凝固因子の増加によりコントロールが難しくなる。私達は、どの凝固因子が APTT 短縮に最も影響を及ぼすのかを検討するため添加実験を実施した。また当院産婦人科部では UFH による妊娠中の抗凝固療法のプロトコルを独自に作成し、APTT 比の治療目標設定値を通常より抑えた 1.5~2.0 倍としている。本プロトコルを凝固因子量の増加による影響を受けない抗 Xa 活性で検証した。その結果、概ね治療域内にあり、大量出血や血栓性イベントは認めなかった。このことから控えめな抗凝固療法が許容されると考えられた。

Key words: activated partial thromboplastin time, hereditary thrombophilia, pregnancy, unfractionated heparin, venous thromboembolism

1. はじめに

血栓塞栓症は妊娠中および産褥期の死亡率や罹患率の高い疾患の主要な原因となっている¹⁾。妊娠中は過凝固状態にあり、静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) リスクは同年齢の非妊婦と比べて4倍増加し、産褥期は出産前のさらに5倍増加する²⁾。そしてVTE発症リスクは妊娠初期から始まり産褥期まで続く³⁾。世界で最も詳しいとされる英国の妊産婦死亡調査MBRRACE-UK Saving Livesの2021年版の調査報告⁴⁾でも血栓塞栓症による死

亡は0.92/10万妊婦とされ、近年低下傾向にはあるものの下げ止まっているとしている。

国内の妊産婦死亡調査に目を向けると、当時の厚生省心身障害研究班において、平成3~4年の死亡届に基づく妊産婦死亡の全国調査が実施された。2年間の死亡総数230例中、調査可能な197例を検討した結果、死亡の主たる原因は、1位出血(74例, 38%)、2位頭蓋内出血(27例, 14%)、3位頭蓋内出血以外の妊娠中毒症(旧名称)(17例, 9%)および肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism: PTE)(17例, 9%)であった⁵⁾。この調査結果でもPTE管理の重要性が示された。また最近の国内の後方視的アンケート調査による研究では、低リスク妊婦の妊娠中のVTE発症リスクが近年増加傾向にあるとしている⁶⁾。

PTEと深部静脈血栓症(deep vein thrombosis:

*責任者連絡先:

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
〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6-1
Tel: 06-6170-1070
E-mail: rneki@ncvc.go.jp

表1 妊娠中あるいは産褥期に発症した深部静脈血栓症 (n = 18) の遺伝子解析

症例	アミノ酸置換	活性値 (%)	発症時妊娠週数	発症時期 (三半期別)
プロテイン S (PROS1 遺伝子)				
症例 1	p.Lys196Glu	57	27 週	妊娠中期 (第 2 三半期)
症例 2	p.Lys196Glu	68	10 週	妊娠初期 (第 1 三半期)
症例 3	p.Leu446Pro	13*	27 週	妊娠中期 (第 2 三半期)
症例 4	p.Asp79Tyr, p.Thr630Ile	4	6 週	妊娠初期 (第 1 三半期)
プロテイン C (PROC 遺伝子)				
症例 5	p.Cys147Tyr	45	20 週	妊娠中期 (第 2 三半期)

*ワルファリン内服中

文献 7) を改編して作成した。

DVT) は静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) と総称されるが, その成因である Virchow の三徴 (血流の停滞, 血管内皮の傷害, 血液凝固能の亢進) を背景にもつ妊娠は, 何らかの誘因で VTE を高率に発症しやすい状態にある。この誘因の一つに遺伝性あるいは後天性の血栓性素因が挙げられる。このような背景のもと, 私達は以下の遺伝性血栓性素因に関する研究に取り組んだ。

2. 遺伝性血栓性素因と妊娠関連 DVT および不育症についての検討

欧米では, 遺伝性血栓性素因である Factor V Leiden (FV Leiden) やプロトロンビン G20210A と VTE との関連が確立している。これらの両バリエントによる血栓リスクはそれほど強いものではないと考えられるようになってきた。私達は妊娠関連の DVT 患者 18 人の遺伝的背景に関する研究を発表した⁷⁾。全員のアンチトロンビン (AT), プロテイン C (PC), プロテイン S (PS) の遺伝子のエクソン領域をサンガー法で決定した結果, DVT18 例では 5 例が病的バリエントを有し, うち 2 例は低頻度の血栓性素因で知られるプロテイン S p.Lys196Glu (PS p.K196E) を保有していた。本バリエントは妊娠関連 DVT のリスク因子と考えられた。病的バリエントを保有する 5 例は, いずれも妊娠初期もしくは中期に DVT 発症し, 妊娠後期もしくは産褥期の発症例は

なかった (表 1)。本研究では, 遺伝性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⁸⁾。

次に遺伝性血栓性素因と妊娠合併症との研究について述べる。ここでいう妊娠合併症とは, 2 回以上の流産, 妊娠 22 週以降の子宮内胎児死亡あるいは胎児発育不全といった不育症や, 妊娠高血圧腎症, 常位胎盤早期剝離といった疾患を指す⁸⁾。欧米では FV Leiden とプロトロンビン G20210A の妊娠合併症との関連が 2005 年頃まで報告されたものの⁹⁻¹³⁾, それぞれの病的バリエント保有者においても, 妊娠合併症のリスクは上げないとの報告がなされた^{14, 15)}。このような中, Robertson らにより遺伝性血栓性素因と妊娠合併症のメタアナリシスが発表された¹⁶⁾。彼らの報告では, FV Leiden とプロトロンビン G20210A は妊娠合併症の中等度のリスクであるとした。

しかしそれまでの報告では「妊娠初期の流産」の場合, どの妊娠週数を「初期」にするかは論文により定義がまちまちであり, AT, PC, PS 欠乏症といったものの中には診断方法そのものにも問題がある可能性が指摘された。そこで 2010 年, Rodger らは胎盤関連の妊娠合併症について前向きのコホート研究を発表した^{8, 17)}。彼らの研究での妊娠合併症とは, 妊娠 20 週未満の流産および妊娠 20 週以降の死産・子宮内胎児死亡, small for gestational age (SGA) の児 (出生時の新生児体重で評価), 妊娠高血圧腎症,

表2 不育症患者群と一般住民群でのプロテイン S p.Lys196Glu (PS p.K196E) の頻度

	2回以上連続する流産歴 (A群)	胎児発育不全および/ または子宮内胎児死亡既往 (B群)	不育症総数 (A+B)	一般住民*
人数	233 [†]	114 [†]	330	4,319
PS p.K196E 保有者数	4	2	6	77
PS p.K196E 保有者頻度	0.017	0.018	0.018	0.018
p [‡]	0.94	0.98	0.96	—

*日本人一般住民4,319人中77人がヘテロ接合体²⁰⁾。†17名が重複。‡一般住民群との χ^2 検定。
文献8) および19) を改編して作成した。

常位胎盤早期剝離をいう。これによると、FV Leidenを持つ患者は妊娠20週以降の死産・子宮内胎児死亡のごくわずかなリスク上昇となる(オッズ比1.52)。しかし、FV LeidenやプロトロンビンG20210Aをもつ患者は、妊娠高血圧腎症とSGA児のリスク上昇はなかった。さらに登録症例数を増やした2014年のメタアナリシスでは、FV Leidenは妊娠20週未満の流産と妊娠20週以降の死産・子宮内胎児死亡をわずかに上げ(オッズ比1.79)、プロトロンビンG20210Aにリスク上昇を認めなかった^{8,18)}。このように、FV LeidenとプロトロンビンG20210Aは、当初の報告に見られるほど妊娠合併症との関連性は強くないと考えられるようになってきた。

私達は日本人での遺伝性血栓性素因と妊娠合併症の関連を検討し、不育症患者330人の遺伝的背景に関する研究を発表した¹⁹⁾。不育症の研究では不育症患者330例を2群に分類し、妊娠22週未満の2回以上連続する流産歴のある女性233人(A群)、妊娠22週以降の胎児発育不全および/または子宮内胎児死亡既往のある女性114人(B群)とした。17人が両群に重複した。多胎妊娠、夫婦染色体異常、抗リン脂質抗体症候群、糖尿病、甲状腺機能異常症、感染症、子宮の形態異常は除外した。

不育症患者330人では、AT、PC、PSのアミノ酸置換を伴うバリエントを、A群に3人、4人、6人、B群に0人、1人、3人に認めた。A群の1人は、PS p.K196Eと稀なPSバリエントの2つのバリエントの保有者であった。PS p.K196Eは、A群4/233人(頻度0.017)、B群2/114人(頻度0.018)であり、一般住民77/4,319人(頻度0.018)²⁰⁾と比べ、有意差を認

めなかった(p値:A群0.94, B群0.98)(表2)。この結果から、PS p.K196Eは不育症の遺伝的リスク因子にはならない事を示した。これは日本人不育症の初めての研究である¹⁹⁾。私達はこの結果を2014年に報告したが、これは白人のFV LeidenやプロトロンビンG20210Aが不育症のリスク因子ではないという2014年の結果とよく一致する¹⁸⁾。PS p.K196EはFV LeidenやプロトロンビンG20210Aと同様に「低頻度バリエント」に属し、3種の血栓性素因低頻度バリエントは不育症に関連を示さないという結果になった。

PS p.K196E以外の稀な非同義バリエントは不育症11例(3.3%)に認めた。この頻度は一般住民よりも高いと考えられ、凝固制御因子遺伝子の稀なバリエントは不育症リスクの可能性はあるが、3.3%という頻度から不育症の主な原因ではないと考えた。一般的に、不育症の主な原因は胎児染色体異常である²¹⁾。また、夫婦の染色体異常、母体側の抗リン脂質抗体症候群、子宮形態異常も不育症の原因として挙げられる。こうした点からも、血栓性素因低頻度バリエントは不育症には関連がないという結果は妥当であると考えられる。

3. 治療量未分画ヘパリンによる抗凝固療法下でのVIII因子濃度とAPTTおよび抗Xa活性への影響の検討

妊娠中の抗凝固療法は未分画ヘパリン(unfractionated heparin: UFH)投与が基本だが、その管理には苦慮することが多い。モニタリング指標と

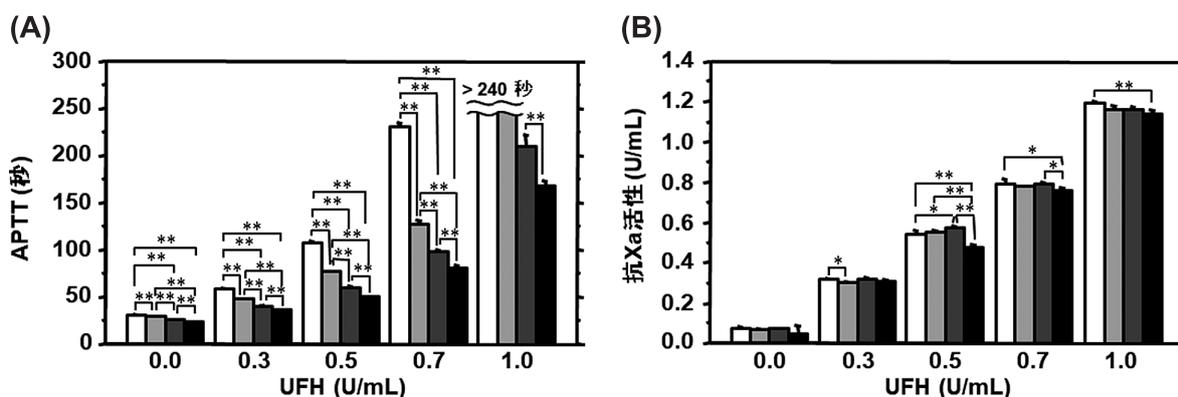


図1 種々の濃度のUFH下にVIII因子量を増加させた際の血漿中APTTと抗Xa活性
血漿中のUFH濃度は0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0 U/mLとした。血漿中のVIII因子量は1, 2, 4, 6 U/mLとし、それぞれを白色、薄灰色、濃灰色、黒色で示した。APTT (A) と抗Xa活性 (B) は5回測定し平均値±標準偏差で示した。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。APTTはVIII因子量の増加にともない短縮したが、抗Xa活性は大きな変化は見られなかった。文献23)を改編して作成。

して用いられる活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: APTT) は、その試薬が標準化されておらず、試薬間で差があるのが現状である。さらに妊娠中にはフィブリノゲン、VII, VIII, IXなどの凝固因子が増加し²²⁾ APTTが短縮するので、APTTによるUFHのコントロールは原理的に難しい。分娩に向けて、抗凝固系ではプロテインS活性値と遊離プロテインS抗原量が低下する²²⁾。妊娠は過凝固および低線溶状態となり、血栓形成のリスクが高くなる。一方、ヘパリンのより正確なモニタリング方法として抗Xa活性 (ヘパリン血中濃度)がある。抗Xa活性とは、被験血漿に過剰のXaを添加し、ヘパリン量に依存して形成されたAT-ヘパリン複合体が、Xaによる発色合成基質の切断活性を阻害することよりヘパリン量を求める方法であり、凝固因子量の変動に影響を受けずヘパリン量を算出する方法である。

私達は、どの凝固因子がAPTTの短縮に最も影響を及ぼすのかを添加実験にて検討した。血漿にフィブリノゲン、VII, VIII, IX因子を添加し濃度を増加させ、種々の濃度のUFHの下でAPTTと抗Xa活性を測定した。その結果、UFH存在下、フィブリノゲン、VII, VIII因子の濃度に依存しAPTTは短縮したが、最も強くAPTTが短縮したのはVIII因子量の増加であった。一方、抗Xa活性は凝固因子の増加の影響を受けなかった²³⁾。種々の濃度のUFH下にVIII

因子量を増加させて、APTTと抗Xa活性を測定した結果を図1に示す。

また当院で、治療量UFH抗凝固療法を実施した妊婦例で、4週間毎にVIII因子抗原量とフォン・ヴィレブランド因子 (von Willebrand factor: VWF) 抗原量を測定した結果、いずれも妊娠中に次第に増加し、24週を過ぎると個人差が大きいものの分娩に向けて顕著に増加し、非妊娠時の約3~4倍になった²⁴⁾。このことからAPTTでは治療量UFHを適切にモニターできない可能性が改めて示された。

4. 妊娠中のUFHを用いた控えめな治療量抗凝固療法のプロトコールの検証

妊娠中に治療量の抗凝固療法が必要な場合として、妊娠中に発症したVTEの治療や、妊娠前からワルファリンなどの抗凝固薬が投与されている場合が挙げられる。妊娠中はUFH投与が基本である。なお治療量UFH (用量調節UFHともいう) とは、APTTが目標治療域内に入るよう調節する方法である。また目的がVTE発症予防 (特に再発予防) のための治療量UFHを投与する場合もある。非妊婦においては、本邦のガイドライン²⁵⁾では治療量UFHの投与方法は以下の様に推奨されている。ヘパリンは初回5,000単位 (ヘパリンナトリウム5 mL) 静注後、時間あたり18単位/kgの持続点滴静注を開始する。抗

表3 妊婦に対する目標のAPTT値になるように調整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
 - ①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
 - ②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	流量の変更	APTT 再検時間
< 30	5,000 単位静注	流量 2 単位/kg/時増	4 時間後
31~44	2,500 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 2 時間後
> 110	60 分間点滴中止	流量 3 単位/kg/時減	再開 2 時間後

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間
文献 24 を改編して作成，文献 28 より転載。

Xa 因子ヘパリン濃度（引用ガイドライン原文による）が 0.3~0.7 U/mL に相当する治療域，すなわち APTT が対照値の 1.5~2.5 倍となるように調節する。なおこれは予防量（低用量）UFH と区別される。すなわち予防量 UFH では、通常はヘパリンカルシウム 5,000 単位（0.2 mL）を、1 日 2 回の皮下注射（1 日量 10,000 単位）を行う。妊婦の場合、予防量 UFH 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²⁶⁾。

妊娠中の治療量による抗凝固療法の管理には難渋することが多い。それは前述のように VIII 因子の増加が主な理由である。したがって治療に際しては、APTT を延長させることに固執しないことが重要である。そこで当院産婦人科部では UFH による治療量抗凝固療法のプロトコルを独自に作成し、妊娠管理をしている²⁴⁾。私達は Williams OBSTETRICS 23rd Edition²⁷⁾ を改変し、日本人向けに控えめの UFH 投与量で調整している（表 3）。それは APTT 比の治療目標設定値を 1.5~2.0 倍と通常より控えめに設定している。実際の調整方法については原著論文²⁴⁾ や日本血栓止血学会誌の特集²⁸⁾ を参照して頂ければ幸いである。

本プロトコルをヘパリンのより正確なモニタリング方法である抗 Xa 活性（ヘパリン血中濃度）で検証した。自施設のプロトコルの主なポイントを

示す。私達の施設で使用している APTT の試薬は「データファイ・APTT」であり、治療の目標値の APTT 比，すなわち患者の APTT (秒) / 正常対照の APTT (秒) の設定は 1.5~2.0 倍，つまり APTT 45~60 秒となるように控えめに設定している事（通常 APTT 比は 1.5~2.5 倍とされている），ヘパリンと同時に AT 濃縮製剤の補充を行い、AT 活性値は常に 70% 以上を維持する事、血栓の安定期はヘパリン 30,000 単位/日までとし、APTT を延長させることを深追いしない事である。

妊婦に対する治療量 UFH のプロトコルを抗 Xa 活性で検証した。対象は当院で治療量 UFH が投与された妊婦を、前向きで連続的に収集した 10 症例である。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はより強力な抗凝固療法を必要とし、APTT の治療目標設定値が異なるため、本研究では対象としない。また私達の用いた抗 Xa 活性は、後述する AT を添加しない一段法による。

APTT を測定後、書面による研究同意を得て通常診療の残余検体を用いて分娩終了後にまとめて抗 Xa 活性を測定した。APTT 比が治療域である 1.5~2.0 に到達した後に以下の 2 群に分類した。すなわち、妊娠期間中、APTT 比で概ね治療域内にあった群（heparin-sensitive [HS] group）（7 例）、APTT 比で治療域内に留まることが困難であった群（heparin-

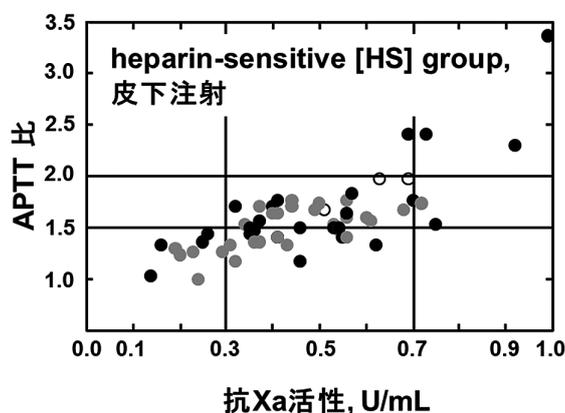


図2 控えめなUFHプロトコルで管理した妊婦の血漿中のAPTT比と抗Xa活性
heparin-sensitive group (HS群)における皮下注射, 7名の妊婦からの58検体の結果を示す。縦軸はAPTT比で治療域は1.5~2.0, 横軸は抗Xa活性で治療域は0.3~0.7 U/mL。得られた試料を, 妊娠初期(○), 妊娠中期(●), 妊娠後期(●)で示す。文献24)を改編して作成。

resistant [HR] group) (3例)の2群である。なおここで用いるHRは便宜上のグループ分けであり, 後述するヘパリン抵抗性 (heparin resistance, HR)とは異なるものである。HR群は, 2症例の遺伝性AT欠乏症と1症例の先天性下大静脈欠損症の3症例であった。HS群とHR群において抗Xa活性が0.3~0.7 U/mL内に留まっていた割合はそれぞれ, 73%と31%であり, HR群では治療域内にコントロールすることが困難であった^{24,28)}。

HS群でUFH皮下注射した時の血液試料のAPTT比と抗Xa活性を図2に示す^{24,28)}。HS群において, APTT比が治療域未満(すなわちAPTT比<1.5)の時期であっても, 抗Xa活性を測定した結果, 0.3~0.7 U/mL内に留まっていた試料があり, その割合はHS群全体の試料のうち24.1% (58試料中14試料)に相当した。つまりこれらの症例に対して, APTT比を延長させることに固執しなかったことに本プロトコルの有用性があると考えた。またHS群, HR群いずれの群も大出血や血栓性イベントは認めなかった。このことから, 控えめな抗凝固療法は許容され, またHS群にとっては有用性がある事が示唆された。特に妊娠中期以降にAPTT比が1.5倍を下回っていても抗Xa活性は0.3~0.7 U/mLの治療域内にある試料に注目して頂きたい。

5. 抗Xa活性測定について

先に述べたように, 抗Xa活性の測定は, 血液凝固能の亢進した妊婦においては非常に有用な検査である^{23,29,30)}。一方, 近年のSARS-CoV-2感染拡大以降, ヘパリンによる抗凝固療法の論文が多く掲載されるようになった。そういった中で, ヘパリン抵抗性 (heparin resistance: HR)が話題となっている。VTEにおける「ヘパリン抵抗性」とは, 「目標とする抗凝固レベルを達成するために必要なUFHの投与量が1日で35,000単位以上の高用量を必要とする場合」と定義される³¹⁾。

HRの原因として, 血漿中のAT活性低下, フィブリノゲンや血小板第4因子といった急性炎症蛋白のヘパリンへの非特異的結合, 血管内皮細胞とマクロファージへのヘパリンの結合と代謝分解, 血小板増加症, 適切な血漿ヘパリン濃度であるにもかかわらずVIII因子やフィブリノゲンの増加によりAPTTが短縮するいわゆる「偽抵抗性」, 著しい炎症状態といった凝固能亢進状態により, 標準的なヘパリン投与量では血栓の予防に不十分かもしれないいわゆる「機能的抵抗性」などが挙げられる³²⁾。こういった点から妊娠は, 適切な血漿ヘパリン濃度であるにもかかわらず, VIII因子やフィブリノゲンの増加によりAPTTが短縮する「偽抵抗性」状態であると言え

る。そこで私達はヘパリン血中濃度のモニターに、APTTに替わる測定法として抗Xa活性に着目して前述の研究を実施した。抗Xa活性は発色合成基質を用いたアッセイである。前述したように凝固因子量の変動に影響を受けずヘパリン量を算出する方法である。抗Xa活性の標準治療域は0.3~0.7 U/mLである。抗Xa活性は海外ではヘパリンのモニタリング検査として広く利用されている。しかし、日本ではヘパリン血中濃度(外注検査会社の検査項目名は「ヘパリン」あるいは「ヘパリン〔薬物分析〕」等)の測定として、月1回のみ測定しか保険承認されておらず、臨床検査法として普及していない。最近、この抗Xa活性測定試薬キットにはアンチトロンビン添加の有無とDextran sulfate添加の有無の違いがあり、これらのキットには抗Xa活性の解釈に違いがあると報告された³³⁾。これらにより各種試薬を比較・分類し、その特性について紹介する。

抗Xa活性測定試薬には、Xaのみを添加するキット(一段法)と、Xaに加えてATを添加するキット(二段法)が試薬メーカーより市販されている。二段法で測定すると、血漿中に十分量のAT活性が維持されていない場合でも治療域と判定されることになる。つまり血漿中のヘパリン濃度を正確に測定したい場合はAT添加の二段法が優れているが、これは血漿中の真の抗Xa活性を反映しない場合がある。したがって正確に血漿中の抗Xa活性を測定したい場合はATを添加しない一段法が良いと考えられる。さらに試薬は、Dextran sulfate添加の有無により分類される。Dextran sulfateを添加することで、血小板第4因子のようなヘパリンに結合する因子の影響を抑えることができるので、採血時や血漿の調製時に血小板が活性化し血小板第4因子が放出されたことの影響を防ぐ狙いがある。それぞれの試薬の特性を知った上で測定する事が重要である。

現在のところ、外注検査での抗Xa活性(ヘパリン血中濃度)は二段法しかない。したがって、血中AT活性が低下している場合でもATの低下は反映されず、治療域となることが考えられるので、解釈には注意が必要である。また残念ながら抗Xa活性(ヘパリン血中濃度)測定の保険適用は現状、月1回のみである。

6. おわりに

本稿では、遺伝性血栓性素因とDVTあるいは不育症といった妊娠関連合併症について検討した私達の研究を紹介した。遺伝性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。妊娠中の治療量UFHによる抗凝固療法については、APTTが延長しにくくなる主な原因が、妊娠中に増加するVIII因子量に起因する事から、APTTの治療域を控えめに設定したUFHを用いた私達の施設の産婦人科部でのプロトコルを紹介した。ヘパリン血中濃度を求める抗Xa活性の測定は、月1回でも測定してみることが勧められる。ただし外注検査での抗Xa活性は、現状では必然的に二段法になってしまうため注意が必要である。

今後は、出血のリスクや骨粗鬆症のリスクの少ない低分子量ヘパリンが妊娠中のVTE治療に保険適用されること、また現在、抗Xa活性(ヘパリン血中濃度)の測定の保険適用は月1回のみであることから、さらなる測定回数の保険適用の拡大に期待したい。本邦では一段法による抗Xa活性(ヘパリン血中濃度)の外注検査が行われていないので、その普及にも期待したい。

謝辞

ここに紹介した研究は、国立循環器病研究センターおよび大阪府下の多くの医師、研究者の皆様のご協力と援助で進めることができました。ここにお名前をあげさせていただいていない多くの方々にもご協力を頂きました。この場をお借りして心より厚く御礼申し上げます。

これまでの研究を進め、また本稿をまとめるに当たり貴重なご助言を頂きました国立循環器病研究センター脳血管内科部 名誉所員 宮田敏行先生(元国立循環器病研究センター分子病態部部長)には、心より感謝申し上げます。また遺伝子解析研究に携わって頂いた国立循環器病研究センター分子病態部部長小亀浩市先生を始めとした研究所の皆様、血液凝固能の測定に携わって頂いた光黒真菜様、岡本章様、

本稿をまとめるに当たりご助言を頂いた伊田和史様、測定試薬についてご助言を頂いた阪田敏幸様に感謝いたします。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費、文部科学省科学研究費、日本学術振興会科学研究費助成事業、循環器病研究開発費、公益財団法人武田科学振興財団などの助成を受けました。ここに深く御礼申し上げます。

本研究はJSPS科研費JP21K09530の助成を受けたものです。

著者の利益相反（COI）の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし。

文献

- 1) Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, et al.; ETHIG Investigators: Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* **98**: 1237–1245, 2007.
- 2) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al.: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med* **143**: 697–706, 2005.
- 3) James AH: Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 277–285, 2009.
- 4) Knight M BK, Tuffnell D, Patel R, et al. (eds.): on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care—Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017–19. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2021.; 2021.
- 5) Nagaya K, Fetters MD, Ishikawa M, et al.: Causes of maternal mortality in Japan. *JAMA* **283**: 2661–2667, 2000.
- 6) Morikawa M, Adachi T, Itakura A, et al.: A retrospective cohort study using a national surveillance questionnaire to investigate the characteristics of maternal venous thromboembolism in Japan in 2018. *BMC Pregnancy Childbirth* **21**: 514, 2021.
- 7) Neki R, Fujita T, Kokame K, et al.: Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol* **94**: 150–155, 2011.
- 8) 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 **27**: 339–348, 2016.
- 9) Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al.: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* **348**: 913–916, 1996.
- 10) Martinelli I, Taioli E, Cetani I, et al.: Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* **343**: 1015–1018, 2000.
- 11) Rey E, Kahn SR, David M, et al.: Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet* **361**: 901–908, 2003.
- 12) Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, et al.: Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Arch Intern Med* **164**: 558–563, 2004.
- 13) Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, et al.: Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: The matched case-control 'NOHA first' study. *J Thromb Haemost* **3**: 2178–2184, 2005.
- 14) Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al.: The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* **106**: 517–524, 2005.
- 15) Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al.: Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* **115**: 14–20, 2010.
- 16) Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al.: Risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study: Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol* **132**: 171–196, 2006.
- 17) Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al.: The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* **7**: e1000292, 2010.
- 18) Rodger MA, Walker MC, Smith GN, et al.: Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* **12**: 469–478, 2014.
- 19) Neki R, Miyata T, Fujita T, et al.: Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res* **133**: 914–918, 2014.
- 20) Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, et al.: Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: Importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol* **83**: 217–223, 2006.
- 21) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, et al.: Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* **27**: 2297–2303, 2012.
- 22) Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, et al.: Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* **103**: 718–727, 2010.
- 23) 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* **101**: 119–125, 2015.
- 24) Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, et al.: A less-intensive anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant patients. *Int J Hematol* **110**: 550–558, 2019.
- 25) 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）。2017.
- 26) 小林隆夫, 森下英理子, 津田博子, 他: 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: 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. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* **30**: 5–54, 2021.
- 27) Cunningham FG, Leveno K, Bloom S, et al.: Thromboembolic disorders. In: Fried A, Davis K, eds. *Williams Obstetrics*. Vol. 23rd. New York: McGraw Hill; 2009: 1013–1032.

- 28) 根木玲子：【産婦人科領域の血栓症・出血症】妊娠中の治療量抗凝固療法について。血栓止血誌 **32**: 594–599, 2021.
- 29) Basu D, Gallus A, Hirsh J, et al.: A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* **287**: 324–327, 1972.
- 30) Teien AN, Lie M, Abildgaard U: Assay of heparin in plasma using a chromogenic substrate for activated factor X. *Thrombosis research* **8**: 413–416, 1976.
- 31) Anderson JA, Saenko EL: Heparin resistance. *Br J Anaesth* **88**: 467–469, 2002.
- 32) Swan D, Carrier M, Lisman T, et al.: Heparin—Messias or Verschlimmbesserung? *J Thromb Haemost* **19**: 2373–2382, 2021.
- 33) Smahi M, De Pooter N, Hollestelle MJ, et al.: Monitoring unfractionated heparin therapy: Lack of standardization of anti-Xa activity reagents. *J Thromb Haemost* **18**: 2613–2621, 2020.