



- 1) 一般的に妊婦は心臓人工弁置換例を除きビタミン K 阻害剤に代えて未分画ヘパリンもしくは低分子ヘパリンを使用する (Grade 1A).
- 2) 急性 VTE 合併妊婦では妊娠全期間未分画ヘパリンもしくは低分子ヘパリン皮下注をおこなう (Grade 1B).
- 3) 血栓性素因がなく、現時点で存在しない一過性のリスクに関連して 1 回のみ発症の VTE 既往を持つ妊婦では分娩前での臨床的検索と産褥期での予防的抗凝固療法を行う (Grade 1C).
- 4) 長期抗凝固療法を受けていない VTE 単回発症既往妊娠例では full-dose 抗凝固療法よりは以下の選択: 分娩前予防的抗凝固療法 (未分画ヘパリンもしくは低分子ヘパリン) もしくは中用量抗凝固療法 (未分画ヘパリンもしくは低分子ヘパリン) もしくは臨床的検索と産褥期での予防的抗凝固療法を行う (Grade 1C).
- 5) 危険性の高い血栓性素因保因者では産褥期での予防的抗凝固療法に加え、分娩前の予防的もしくは中用量低分子ヘパリン、もしくは予防的もしくは中用量未分画ヘパリンの投与を行う (Grade 2C).
- 6) 複数回の VTE 発症既往があり長期抗凝固療法を受けていない例では、分娩前の予防的中用量もしくは用量調節低分子ヘパリンもしくは予防的中用量もしくは用量調節未分画ヘパリンを投与し、産褥期での予防的抗凝固療法を行う (Grade 2C).
- 7) 複数回の VTE 発症既往があり長期抗凝固療法を受けている例では、妊娠全期間での用量調節低分子ヘパリンもしくは未分画ヘパリン、または用量調節の 75% 量低分子ヘパリンまたは中用量低分子ヘパリンを投与し、産褥期での長期予防的抗凝固療法を行う (Grade 1C).
- 8) VTE 既往のない血栓性素因保因者では分娩前での臨床的検索もしくは、予防的低分子ヘパリンもしくは未分画ヘパリンを投与し、産褥期での予防的抗凝固療法を行う (Grade 2C).

A : high-quality, B : moderate-quality, C : low-quality studies, Grade 1 : strong, Grade 2 : weaker

図 1

文献 2) より抜粋改変

産科は妊娠、分娩、産褥期という劇的に女性ホルモンが変動する時期を対象とするが、エストロゲンが凝固能に大きな変動を与えるのは疑いない。産科領域における DVT/PTE の診断治療の特殊性は、生理学的にはいまだ十分解明されていないが妊娠自体が後天性血栓傾向を示す時期である点である。DVT/PTE 発症時の対応は、男性もしくは非妊時の女性を対象とした対応とは異なる点が存在するため産科の特性を理解することがすべての臨床の出発点である。

以下、産科血栓塞栓に関連した特殊性について述べる。

### 妊娠中の抗凝固療法の原則

男性および非妊娠女性を対象とした場合には最も基本的抗凝固治療薬であるワルファリンは、妊娠初期は催奇形性のため、妊娠中期以降は胎児凝固因子の低下による体内での頭蓋内出血の可能性があるため使用しない。そのため、

妊娠中の抗凝固療法 (治療的、予防的ともに) は胎盤通過性のないヘパリン (もしくは類似物質) のみである。 唯一の例外は心臓弁置換術後の妊婦例でのワルファリンの使用である。そのため妊娠期間中は予防的抗凝固療法を行う場合ヘパリンの持続静脈内投与となり長期入院が必要となるが、患者の精神的問題また医療費のコストの点からも外来におけるヘパリンの自己皮下注が報告されている<sup>1)</sup>。妊娠中では胎盤通過性のない未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、合成 Xa 阻害剤などだけが使用できる。低分子ヘパリンは未分画ヘパリンと比較して出血、ヘパリン起因性血小板減少症等の副作用の危険度が低い利点があり、欧米では妊婦に治療的、予防的抗凝固療法として一般に用いられているが、日本においては妊婦に対しては禁忌として扱われ保健適応もない。使用に当たっては適応外使用としての同意を取る必要がある。第 8 版 ACCP ガイドライン (2008) における抗凝固療法を参照<sup>2)</sup> (図 1)。日本においては抗凝固療法

表1 帝王切開における深部静脈血栓症予防と対策

- 1) 手術体位は仰臥位
- 2) 十分な輸液
- 3) 抗線溶剤（トランサミン<sup>®</sup>）などの投与は行わない
- 4) 術後の Ht は 30%前後が理想的
- 5) 周術期の予防的抗凝固療法のための十分な止血操作
- 6) 手術中から弾性ストッキング and/or 間欠的空気マッサージ
- 7) ハイリスク症例では周術期の予防的抗凝固療法
- 8) 術後の経皮的酸素モニタリング着用
- 9) 初回歩行は必ず医師または看護師が立ち会う。
- 10) DVT/PTE を疑ったら迷わずヘパリン 10000 単位静注
- 11) 本人および家族に周術期血栓症について説明

についての明確な指針はないが DVT/PTE 予防ガイドラインを参照<sup>3)</sup>。また帝王切開時での一般的な注意点は（表 1）に示す。

### ヘパリン誘発性血小板減少（HIT）

#### 発症時対策

ヘパリン誘発性血小板減少（HIT）発症時は代替薬剤としてのヒルジンアナログ（（アルガトロバン））は胎盤通過性のため使用できない。そのため、HIT 発症時に通常代替薬剤としてはヒルジンアナログの投与をおこなうが、妊娠時には胎盤通過性があることから胎児の出血性合併を引き起こす恐れがあり禁忌と考えられる。そのためあえて使用する場合は胎外生存の可能性、児の未熟性に伴う問題について検討し、妊娠の中断を考慮する必要がある。なお、HIT 発症に関与した可能性のある症例が最近では報告されているが、合成 Xa 阻害剤である fondaparinux が構造上、理論的には HIT 抗体産生を起こしにくく、交差性も持たない、胎盤通過性がないことから状況によっては HIT 発症時の代替薬剤として使用が可能と考えられる。ただ、半減期が長くアンチドートがないことから、術後、循環動態が安定せず、出血のリスクが高い状況では使用は困難である。

### 妊娠中の抗血小板薬投与

DVT は静脈血栓であり、フィブリン血栓を主体とするため原則的にはヘパリンやワルファリンが抗凝固療法が治療の主体である。ただ、APS は血小板血栓である動脈血栓を起こしうするためアスピリンといった抗血小板薬の投与が行われている。一方、胎盤循環自体は動脈血が静脈血に直接噴射流入し、ずり応力の発生する特殊な循環環境であることから先天性血栓性素因といった血栓傾向を示す例でも胎盤内血栓抑制を目的として低用量アスピリンの投与も考慮される。そのため低用量アスピリンは動静脈血栓症を起こしうる抗リン脂質抗体症候群（APS）のみならず、胎盤内凝固の抑制を目的として妊娠中使用することがある。

### 妊娠中の FDP-DD 値の意義

DVT の診断に有用な凝固マーカーのひとつである FDP-DD 値は妊娠産褥期においては妊娠時は子宮胎盤循環での凝固線溶に伴う FDP-DD の産生を含み、産褥期では産褥子宮腔内の広範な凝固線溶に伴う FDP-DD の産生を含むため、FDP-DD 値は妊娠産褥期、DVT の診断の参考とならない。検出されない時のみ意義があるが妊娠時は通常検出される。

### 妊娠におけるプロテイン S- プロテイン C 凝固制御系の低下

妊娠中の各種凝固因子の生理的変動で大きなもののひとつに、中心的凝固抑制たんぱく質プロテイン C の補酵素であるプロテイン S（遊離型プロテイン S）の生理的低下がある。これは妊娠に伴う C4 結合タンパク質の血中増加に伴い同結合タンパクへのプロテイン S 結合の増加により低下すると考えられる。その結果、妊娠時、正常妊娠例の妊娠 30 週での遊離型プロテイン S 活性は  $60.3 \pm 6.39\%$  (mean  $\pm$  SD,

n=15) まで低下することが分かっている。また、生理的変動として正常妊婦においてもその活性が30%程度まで低下する例が観察されている。そのため、妊娠中では直ちにプロテインS低下症と判断することはできず、さらにDVT/PTE発症時では消費に伴う二次性の低下を示すためさらに判断は困難となる。両親のプロテインS活性を評価して遺伝性のものが疑われた時のみ、その可能性を推測できることになる。ただ、生理的活性低下がどの程度DVT/PTE発症に関与するのかはプロテインSが補酵素である点から現在でも明確でない。一方、活性化プロテインC (APC) APCの補酵素であるプロテインSの質的変異型であるPSK194E (PS Tokushima) が日本人において人口の1%程度存在していることが報告されており、一部の症例ではCa<sup>2+</sup>結合能の異常によるAPCに対する補酵素活性の低下の原因となっていると指摘されている。

また、主として、遊離型プロテインSの生理的低下と関連していると考えられるが、妊娠産褥期は凝固抑制の中心的役割を演じる活性化プロテインC (APC) に対する感受性が低下する。 トロンビン産生試験に基づいたAPC感受性試験を用い、正常妊娠症例では妊娠各時期を比較するとAPCに対する感受性は妊娠30週より有意に低下するが、分娩後4週間で妊娠前の状態に復することが報告されている。また、DVT/PTE症例を同妊娠時期の正常妊娠群と比較するとDVT症例の発症時血漿のAPCに対して感受性は有意に低下しており、妊娠産褥期においては活性化プロテインC-プロテインS制御系が、DVT-PTE発症に重要な役割を演じている可能性が推測される<sup>4)</sup>。ただ、APCに対する感受性の低下が、妊娠に伴うC4b結合蛋白質の増加による遊離型PSの低下だけで説明がつかない例もあり、最近ではAPC resistance phenotypeという概念で捉えられるようになってきている。prothrombin G20210A mutationの有無を問わずprothrombinレベルの上昇や遊離型

TFPIの低下がプロテインC抵抗性の原因の一部にあることが報告されてきている。また、こうした観察に基づき妊娠産褥期でのAPCに対する感受性の変化から血栓症予知の可能性は大変魅力的だが、APC感受性テスト上、妊娠中、酵素であるAPCに対する感受性が非妊娠時と比較して20%程度まで減少しても血栓症を起こさない例も多く、活性化プロテインC-プロテインS制御系にまだ解明されていない機序が存在するのかもしれない。このように現在でも後天性プロテインC抵抗性の発症機序にはいまだ解明しきれいな点があり大変興味深い点である。

### 妊娠に伴う過凝固状態の機序

エストロゲンがどのような機序でリスボンエレメントに結合し凝固因子産生を誘導するのか十分に解明されていないが、妊娠中は各種凝固因子の増加が観察されてきている。 経口避妊薬の投与において同様な変化が見られることから、エストロゲンの増加の結果と考えられている。動物実験では妊娠ラットでの検討はもちろんのこと非妊娠ラットを用いた、外的エストロゲン投与により有意にトロンビン産生能亢進を直接的に確認した報告からも<sup>5)</sup> 妊娠時、凝固促進系であるトロンビン産生が亢進し過凝固状態となっていると考えられる。

一方、妊娠時、線溶系の抑制がおきている証拠としてはユウグロブリンクロット溶解時間が延長しており、プラスミノゲン活性化抑制タンパク質としてはプラスミノゲンアクチベータインヒビター-1 (PAI-1)、プラスミノゲンアクチベータインヒビター-2 (PAI-2)が増加していることが挙げられる。一見矛盾しているようだがプラスミン-抗プラスミン複合体が明らかに増加していることや、フィブリン分解産物であるD-ダイマーが増加していることについては子宮胎盤循環での局所的線溶の亢進の結果と考えられる。

## 文 献

- 1) 高荷理子, 杉村基, 平井久也 他: 血栓傾向を有する妊婦における在宅での予防的抗凝固療法の試み 日産婦新生児血会誌 **16** (1) : s35-36, 2006.
- 2) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition) **133** (6 suppl) : 844S-886S, 2008.
- 3) 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン 2004.
- 4) Sugimura M et al. Detection of decreased response to activated protein C in venous thrombosis associated with pregnancy by endogenous thrombin potential-based assay. *Semin Thromb Hemost* **25** : 497-502, 1999.
- 5) Ohashi R, Sugimura M, Kanayama N. Estrogen administration enhances thrombin generation in rats. *Thromb Res.* **112** : 325-328, 2003.